



HAL
open science

Gaston Ramon (1886-1963), vétérinaire et immunologiste d'hier et de demain : les secrets de la transmission d'un savoir

Mickaël Barrio

► **To cite this version:**

Mickaël Barrio. Gaston Ramon (1886-1963), vétérinaire et immunologiste d'hier et de demain : les secrets de la transmission d'un savoir. Médecine vétérinaire et santé animale. 2021. dumas-04771890

HAL Id: dumas-04771890

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04771890v1>

Submitted on 7 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

Année 2021

**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

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 20 mai 2021

par

Mickaël BARRIO

sous la direction de

Delphine LE ROUX

Président du jury :	Mme Catherine CORDONNIER	Professeure à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL
1^{er} Assesseur :	Mme Delphine LE ROUX	Professeure à l'EnvA
2nd Assesseur :	M. Henri-Jean BOULOUIS	Professeur à l'EnvA

Liste des personnes intervenant dans l'enseignement



Directeur : Pr Christophe Degueurce
Directeur des formations : Pr Henry Chateau
Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin

Professeurs émérites : Pr Pascal Fayolle, Pr Bernard Paragon
Directeurs honoraires : MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny

Département d'Élevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - **Adjoint** : Pr Blot Stéphane

<p>Discipline : anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs - Pr Verwaerde Patrick</p> <p>Discipline : cardiologie - Pr Chetboul Valérie - Dr Saponaro Vittorio, Praticien hospitalier contractuel</p> <p>Discipline : nouveaux animaux de compagnie - Dr Pignon Charly, Ingénieur de recherche - Praticien hospitalier - Dr Volait Laetitia, Praticienne hospitalier contractuelle</p> <p>Discipline : dermatologie - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticienne hospitalier contractuelle</p> <p>Discipline : ophtalmologie - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de clinique équine - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Léila, Maître de conférences - Dr Coudry Virginie, Praticienne hospitalier contractuelle - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Ingénieure de recherche - Praticienne hospitalier - Dr Jacquet Sandrine, Ingénieure de recherche - Praticienne hospitalier - Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Ingénieure de recherche - Praticienne hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Tallaj Amélie, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Tanquerel Ludovic, Chargé d'enseignement contractuel</p>	<p>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale - Dr Benckroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences - Dr Mortier Jérémie, Maître de conférences associé</p> <p>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport - Dr Cabrera Gonzales Joaquin, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Fontbonne Alain - Pr Grandjean Dominique* - Dr Maenhoudt Cindy, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences - Dr Ribeiro dos Santos Natalia, Praticienne hospitalier contractuelle</p> <p>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale - Dr Decambroun Adeline, Maître de conférences - Pr Manassero Mathieu - Dr Maurice Emeline, Assistante d'Enseignement et de Recherche Contractuelle - Pr Viateau-Duval Véronique*</p>
---	---

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - **Adjoint** : Pr Dufour Barbara

<p>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments - Dr Bolnot François, Maître de conférences* - Pr Carlier Vincent - Dr Gauthier Michel, Maître de conférences associé - Dr Mtimet Narjes, Chargée d'enseignement contractuelle</p> <p>Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Dr Guélin Poirier Valentine, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier contractuel - Dr Ravary-Plumioën Bérange, Maître de conférences</p>	<p>Unité pédagogique de reproduction animale - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Dr Barassin Isabelle, Maître de conférences - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences* - Pr Grimard-Ballif Bénédicte - Pr Ponter Andrew</p> <p>Rattachée DPASP - Dr Wolgust Valérie, Praticienne hospitalier contractuelle</p>
--	---

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - **Adjoint** : Pr Pilot-Storck Fanny

<p>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline*</p> <p>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloit Marc - Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences*</p> <p>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Jouvion Grégory, Professeur associé - Dr Reyes-Gomez Edoard, Maître de conférences*</p> <p>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Épidémiologie) - Dr Legrand Chantal, Maître de conférences associée - Dr Maignac Geneviève, Maître de conférences* - Dr Rose Hélène, Maître de conférences associée</p>	<p>Unité de parasitologie, mycologie - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Pr Guillot Jacques - Dr Polack Bruno, Maître de conférences* - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences</p> <p>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie - Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud</p> <p>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tiret Laurent (Physiologie, Pharmacologie)* - Dr Titeux Emmanuelle (Ethologie), Praticienne hospitalier contractuelle</p> <p>Rattachée DSBP - Mme Dalaine Stéphanie, Professeur agrégée (Sciences de la Vie et de la Terre)</p> <p>* responsable d'unité pédagogique</p>
--	--

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Professeure à la Faculté de Médecine de Créteil,
qui me fait l'honneur de présider ce jury. Merci pour l'intérêt que vous portez à mon travail.

A Mme Delphine Le Roux, Professeure à l'EnvA,

pour avoir accepté de m'encadrer dans ce travail, pour votre temps, votre investissement, votre soutien et votre patience, mes remerciements les plus sincères.

A M. Henri-Jean Boulouis, Professeur à l'EnvA,

pour avoir accepté de lire mon manuscrit et d'y apporter votre regard avisé.

A Mme Christelle MAUREY-GUENEC, Professeure à l'EnvA,

pour avoir accepté de remplacer le Dr Le Roux lors de ma soutenance.

A ma famille,

pour avoir su m'accompagner et me soutenir toutes ces années, jusqu'à l'aboutissement de mes études.

A mes amis d'Alfort,

pour avoir fait de ces années d'école, des années inoubliables.

Table des matières

Table des matières	1
Liste des figures	3
Liste des abréviations	5
Introduction	7
Partie 1 : Gaston Ramon, une vie de scientifique riche en découvertes	9
I. GASTON RAMON : SES ORIGINES ET SA VIE PERSONNELLE	10
I.1. Son enfance à Bellechaume	10
I.1.1. Ses origines	10
I.1.2. Le cadre de vie de son enfance	10
I.2. Un élève discret et brillant	11
I.2.1. Sa scolarité à Sens	11
I.2.2. Un gout prononcé pour les sciences	11
I.3. Sa vie familiale	12
I.3.1. Ses parents	12
I.3.2. Sa femme	12
I.3.3. Ses enfants	12
I.4. Sa vie en dehors de ses travaux.....	14
I.5. Sa fin de vie	14
II. GASTON RAMON : SA CARRIERE DE VETERINAIRE, D'IMMUNOLOGISTE ET DE CHERCHEUR	15
II.1. Ses années alforiennes	15
II.2. Ses débuts professionnels à l'annexe de Garches de l'Institut Pasteur.....	16
II.3. Sa direction à l'annexe de l'Institut Pasteur à Garches.....	19
II.4. Son passage à l'Institut Pasteur de Paris et différentes autres affiliations	20
II.4.1. Sous- directeur	20
II.4.2. Nommé à divers sièges	21
II.4.3. La guerre et sa promotion au poste de directeur de l'Institut Pasteur	21
II.5. Les nombreuses critiques	24
II.6. Ses nouvelles fonctions au sein et en dehors de l'Institut Pasteur.....	26
II.7. Sa fin de carrière	27
III. GASTON RAMON : SES TRAVAUX ET LEUR RESONANCE DE NOS JOURS 30	
III.1. Ses découvertes qui ont révolutionné la médecine	30

III.1.1.	La réaction de flocculation	32
III.1.2.	Le principe des anatoxines.....	34
III.1.3.	Le vaccin antidiphthérique.....	38
III.1.3.1.	Quelques informations concernant la diphtérie	38
III.1.3.2.	Les travaux précédents la découverte du vaccin	40
III.1.3.3.	La découverte du vaccin antidiphthérique.....	41
III.1.3.4.	La mise en application et résultats de la vaccination.....	42
III.1.3.5.	La situation de nos jours	44
III.1.4.	Le vaccin antitétanique	45
III.1.4.1.	Qu'est-ce que le tétanos ?.....	45
III.1.4.2.	Quelques faits historiques menant au vaccin de Ramon	46
III.1.4.3.	La réalisation d'un vaccin anatoxique sur les traces du vaccin antidiphthérique.....	47
III.1.4.4.	Les résultats de la pratique de la vaccination	48
III.1.4.5.	Le tétanos chez les animaux domestiques	49
III.1.5.	Les adjuvants	49
III.1.6.	Les vaccins associés.....	52
III.2.	De nombreuses autres recherches plus ou moins abouties	53
III.3.	Ses prix, distinctions et hommages	55
III.4.	Gaston Ramon : un des pionniers du concept One Health ?.....	57
III.4.1.	Le concept « One Health ».....	57
III.4.2.	Gaston Ramon un précurseur de ce mouvement.....	58
Partie 2 : Retranscription d'une correspondance avec le Dr. Domenico D'Antona		61
I. LETTRES DE G. RAMON A D. D'ANTONA ENTRE 1929 ET 1931.....		62
.....		87
II. LETTRES DE D. D'ANTONA A G. RAMON EN 1931		88
III. COMMENTAIRE DE TEXTE		93
III.1.	La forme.....	94
III.2.	Une correspondance comme témoin de la transmission d'un savoir.....	95
III.2.1.	Le Dr. Domenico D'Antona	95
III.2.2.	Le contexte.....	95
III.2.3.	L'analyse des lettres.....	96
Conclusion.....		98
Liste des références bibliographiques		100
Annexes		106

Liste des figures

- Figure 1 : Portrait de Gaston Ramon, dans son laboratoire de l'Institut Pasteur à Marnes-la-Coquette. Musée Pasteur, 1930..... 7*
- Figure 2 : Maison natale de Gaston Ramon à Bellechaume (courtoisie de Jean Ramon à Isao Ebisawa)..... 10*
- Figure 3 : Photographie devant la maison du couple Ramon à Garches durant une visite de chercheurs japonais en 1933. De gauche à droite : Kannosuke Miyajima (Inst. Kitasato), Gaston Ramon, Paul Ramon, Yoshio Kusama (Ec. Med. Univ. Keio), Nishiichi Oyama et Kiji Ando (Inst. Des Mal. Infec. Univ. Tokyo) et Sanzo Tsurumi (Ec. Med. Univ. Nagoya). A l'avant : Jean Ramon, Marthe Ramon et Marcelle Ramon. (Courtoisie de Jean Ramon à Isao Ebisawa)..... 13*
- Figure 4 : Généalogie de Gaston Ramon. Réalisation de Juan Alberto Galan Torres. 2011 . 13*
- Figure 5 : Vue aérienne de l'annexe de l'Institut Pasteur à Garches : au premier plan le pavillon des Cent-Gardes lié aux autres écuries sur la gauche et à la rotonde. A gauche, les six nouvelles écuries de 1930. Au second plan, côté cour, le bâtiment construit en 1928 pour la mise en ampoule. Dans le fond, en partie caché par les arbres, les nouveaux laboratoires construits en 1937. La Documentation française illustrée, Paris 1960, n°149, 2^e ed : « L'Institut Pasteur »..... 17*
- Figure 6 : Lettre de Gaston Ramon au conseil d'administration de l'Institut Pasteur sur les circonstances et les conditions de sa prise de possession du poste de Directeur, en 1940. Archives Institut Pasteur. 23*
- Figure 7 : Allocution du Prof. E. Leclainche durant la 20eme Session Générale du Comité de l'O.I.E. De gauche à droite : Sir Daniel Cabot, Prof. Gaston Ramon, Mr. C. Laurens ministre de l'agriculture français, Dr. Iginio Altara, Prof. E. Leclainche (debout), Dr. C. Ruiz Martinez et Dr. Vu Ngoc Tan. A droite au second plan : Dr. V. Drouin directeur honoraire des Services Vétérinaires du Ministère de l'Agriculture français. 1952. O.I.E. 29*
- Figure 8 : Réaction de floculation de la toxine diphtérique (filtrée par membrane de 0,22 μ) avec un sérum immun de cobaye. Après plusieurs heures d'incubation à 47°C, on observe une opalescence, la formation de sédiments et de petits flocons après agitation. Photographie de Juan Alberto Galan Torres. 2013 32*
- Figure 9 : Le Dr. Roux, à gauche, et le Dr Ramon, à droite, relisant la note de G. Ramon sur l'anatoxine quelques instants avant sa présentation devant l'Académie des Sciences, le 16 décembre 1923. (Gaston Ramon (1886-1963) El veterinario que revoluciono la medicina preventiva en los Ejércitos – Juan Alberto Galan Torres) 36*
- Figure 10 : Photographies illustrant les symptômes possibles de la diphtérie. A : forme ulcérate cutanée (MSD manuals), B : croup correspondant à une inflammation laryngée (MSD manuals), C : Fausses membranes typiques de la maladie (Santé Vision) 39*

<i>Figure 11 : Note de Gaston Ramon sur les preuves de l'efficacité de la vaccination antidiphthérique. Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society, Gaston Ramon, 1954.</i>	43
<i>Figure 12 : Symptômes du tétanos chez le chien. A : Contraction de muscles de la face (notamment oreilles), B : Paralysie tétanique généralisée (CHV Frégis).....</i>	46
<i>Figure 13 : Gaston Ramon et Christian Zoeller, à Garches en 1925. Archives Institut Pasteur</i>	52
<i>Figure 14 : Timbre à l'effigie de Gaston Ramon lors de la commémoration des 200 ans de l'ENVA en 1967.....</i>	56
<i>Figure 15 : Inauguration du buste, en 1962, de Gaston Ramon à l'Ecole d'Alfort, jouxtant le jardin botanique, par M. le Président Blaizot (président de l'Association des anciens élèves et des amis de l'Ecole d'Alfort, en arrière) et M. le Directeur Charton (directeur de l'Ecole d'Alfort, à droite)</i>	56
<i>Figure 16 : Diagramme du concept One Health ou Une Seule Santé. INRAE, 2020.</i>	58
<i>Figure 17 : Photographie à l'occasion de la visite de G. Ramon à l'Institut de Sienne. De gauche à droite : Domenico d'Antona, Gaston Ramon, Marthe Ramon, Eugenia Sclavo Pertusio, Paolo Neri (dans les bras de son père Dario Neri) et Achille Neri. Archives de la famille Neri.....</i>	93
<i>Figure 18 : Institut de Sérothérapie et de Vaccinologie Toscan à Sienne</i>	93

Liste des abréviations

A.N.S.M : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

B.C.G : Bacille de Calmette et Guérin

BnF : Bibliothèque nationale de France

F.A.O : Organisation des Nations Unies pour l'Agriculture et l'Alimentation

IdRef : Identifiants et Référentiels pour l'enseignement supérieur et la recherche

I.P : Institut Pasteur

O.I.E : Office International des Epizooties

O.M.S : Organisation Mondiale de la Santé

RABV : RABies Virus

S.D.N : Société Des Nations

S.P.F : Santé Publique France

U.I : Unité Internationale

U.N.I.C.E.F : Fonds des Nations Unies pour l'Enfance

W.H.O : World Health Organization

Introduction

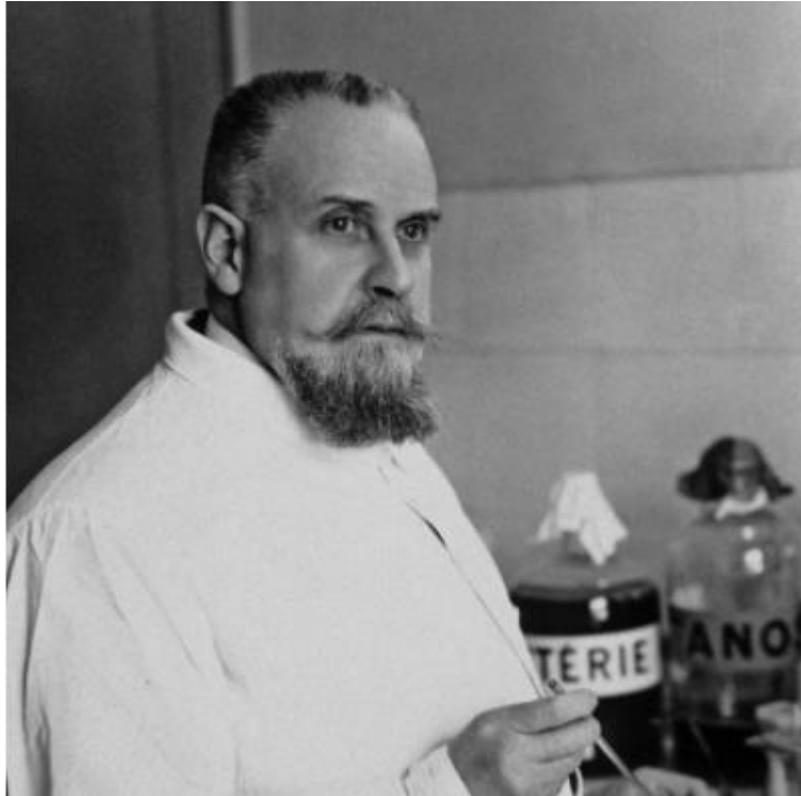


Figure 1 : Portrait de Gaston Ramon, dans son laboratoire de l'Institut Pasteur à Marnes-la-Coquette. Musée Pasteur, 1930.

Aujourd'hui plus qu'en tout temps, nous vivons dans une société mondialisée où les enjeux scientifiques et sanitaires s'expriment à l'échelle internationale. L'échange des idées, des avancées, la coopération et l'approche interdisciplinaire des problématiques scientifiques s'imposent comme une marche à suivre indispensable. Ce concept n'est cependant pas nouveau, depuis plusieurs décennies, nombreux sont les scientifiques qui ont cherché à résoudre des maux touchant des millions d'individus à travers le monde. Gaston Ramon en fait partie. De par sa formation en tant que vétérinaire à l'Ecole d'Alfort, sa spécialisation en immunologie, ses travaux sur la production de sérums puis ses recherches et ses découvertes en immunologie telles que la réaction de floculation, les anatoxines et leur application à la vaccination ainsi que les substances adjuvantes et les vaccins associés, Ramon a su mettre à profit son sens de l'observation et son génie scientifique afin d'apporter des avancées

révolutionnaires dans le domaine de l'immunologie. A la croisée du monde vétérinaire et du monde de la médecine humaine, et bien qu'ayant réalisé ses travaux il y a un siècle, Ramon représente le scientifique de demain : multidisciplinaire, investi dans la coopération, la transmission du savoir et l'amélioration de la santé du vivant.

Nous allons donc chercher à connaître Gaston Ramon au travers de sa vie personnelle, ses travaux et découvertes en tant que chercheur et immunologiste pastorien ainsi qu'au travers de ses confrères. Nous allons notamment le découvrir via la lecture d'une correspondance qu'il établit pendant plusieurs années avec Domenico D'Antona, un confrère et ami immunologiste italien, travaillant à l'Institut Sclavo de Sienne et devenu de façon concomitante directeur scientifique de cet institut.

Partie 1 : Gaston Ramon, une vie de scientifique riche en découvertes

I. GASTON RAMON : SES ORIGINES ET SA VIE PERSONNELLE

I.1. *Son enfance à Bellechaume*

I.1.1. *Ses origines*

Gaston Léon Ramon est né le 30 septembre 1886, dans la maison familiale, rue Prunelle à Bellechaume dans l'Yonne. Bellechaume est un petit village de 500 habitants situé à 30km au nord d'Auxerre. Il y grandit jusqu'à l'âge de 4 ans en compagnie de ses parents, Léon et Clémence, ainsi que de ses frère et sœur, Léon et Andrée. Gaston Ramon est, en effet, l'aîné de 5 enfants dont seuls 3 survécurent (Galan Torres, 2011).



Figure 2 : Maison natale de Gaston Ramon à Bellechaume (courtoisie de Jean Ramon à Isao Ebisawa, chercheur au département de Médecine de l'Institut de Science Médicale de l'Université de Tokyo)

I.1.2. *Le cadre de vie de son enfance*

G. Ramon passe sa jeunesse à Sens, à 35km de Bellechaume, mais revient souvent dans son village natal où il retrouve notamment sa grand-mère paternelle pour qui il possède une affection particulière. G. Ramon garde de cette époque de nombreux souvenirs joyeux et mélancoliques des paysages et scènes de vie de la campagne bourguignonne : « *Les longues veillées d'hiver étaient occupées à casser des noix pour en extraire de l'huile, pendant qu'on*

bavardait, on racontait des histoires et les potins du village, tout en mangeant des gaufres, des crêpes et en buvant du cidre ou du vin chaud. »

Il appréciait particulièrement le calme des chemins forestiers des bois de Bellechaume. Bellechaume sera d'ailleurs, dans sa vie adulte, un lieu auquel il retourna bon nombre de fois afin de s'y ressourcer. Ce besoin de solitude, qui fut un trait de son caractère, se faisait déjà sentir (Monod et Institut des Sciences, 1964).

Dans une plaquette consacrée à sa ville natale, G. Ramon écrivait en préface : « *mon village n'a ni château, ni monument historique, mais il offre une richesse, des biens plus précieux, ceux dont la nature l'a doté* » (Académie Vétérinaire de France, 1983).

I.2. Un élève discret et brillant

I.2.1. Sa scolarité à Sens

A l'âge de 4 ans, il fréquente le jardin d'enfant de la rue Rigaul, face à l'hôtel de ville et un an plus tard, il entre à l'école communale de Sens, rue Thénard. Son intelligence et sa curiosité ne passèrent pas inaperçus aux yeux de son instituteur qui le dirigea vers des études secondaires. En 1899, âge de 12 ans, en 6^{ème}, Ramon est un élève studieux et vif, il figurait d'ailleurs sur les listes de plusieurs prix d'honneurs : deuxième prix en français, premier en histoire et géographie, deuxième en calcul (Galan Torres, 2011).

Par la suite, il poursuivit donc sa scolarité au lycée de Sens, aujourd'hui dénommé lycée Stéphane Mallarmé.

I.2.2. Un gout prononcé pour les sciences

Après un baccalauréat en poche, il se destine à des études scientifiques. Ses origines rurales ne semblent pas être étrangères à son goût pour la nature et le vivant. Cependant il semblerait qu'entre l'Ecole de Pharmacie et l'Ecole Vétérinaire, ce soit le contexte financier modeste de la famille qui ait dirigé G. Ramon vers l'Ecole Vétérinaire, qui était moins couteuse en ces temps. Il effectua un an de préparation spéciale au lycée de Roanne (à 90km au nord-ouest de Lyon) afin de passer le concours d'entrée en école, qu'il obtint brillamment en 1905. Son classement dans les 10 premiers lui permet de choisir l'Ecole d'Alfort parmi les trois écoles existantes à l'époque (Alfort, Lyon et Toulouse).

Il accomplit d'abord son service militaire au 30^e régiment d'artillerie à Orléans puis intègre l'Ecole Vétérinaire d'Alfort en 1906 (Galan Torres, 2011).

Ce parcours studieux, du petit village rural de Bellechaume à la poursuite d'études supérieures inspira Robert Debré¹ qui s'exprima ainsi au sujet de G. Ramon : « *que de belles vies de savants parmi les plus illustres ont ainsi commencé, les parents artisans, d'origine villageoise, l'instituteur qui croit à juste titre que la partie la plus noble de sa tâche est de*

¹ Robert Debré (1882-1978) médecin français considéré comme le fondateur de la pédiatrie moderne. Ami et collaborateur de Ramon, ils travaillèrent ensemble sur l'application de la vaccination anatoxique et notamment sur la scarlatine (Bnf, 2021a).

diriger vers le travail intellectuel les plus doués des enfants qui lui sont confiés » (Académie Vétérinaire de France, 1983).

I.3. Sa vie familiale

I.3.1. Ses parents

Son père, Léon Ramon (1863-1954), possède une boulangerie au 7 rue du Général Dubois à Sens. Il est issu de vieilles familles modestes de Bellechaume où les unions au sein d'une même famille étaient fréquentes : en effet les grands-parents paternels de G. Ramon étaient cousins au 3^e et 4^e degré. Les Ramon sont issus d'une immigration espagnole datant du 17^e siècle, pendant laquelle le nom de famille à vraisemblablement était francisé (Ramón initialement) (Galan Torres, 2011).

Son père est décédé en 1954 à l'âge de 91 ans. Ce dernier a transmis à Gaston Ramon le goût du travail et de la persévérance qui l'ont mené à l'homme et au scientifique qu'il est devenu.

Peu d'informations concernant sa mère, Clémence Ramon (1867-1947), nous sont parvenues à ce jour.

I.3.2. Sa femme

Durant ses premières années de travail à Garches, G. Ramon rencontre Marthe Momont. Elle est issue d'une famille de scientifiques, fille d'un pastorien, le Dr Momont (mort après avoir contracté la morve lors d'expérimentation) et petite nièce de Emile Roux² (futur collaborateur et ami de Gaston Ramon). Ils se marièrent en 1917. Elle l'accompagna toute sa vie dans le chemin houleux qu'a été sa carrière avec ses joies comme ses obstacles (Monod et Institut des Sciences, 1964).

I.3.3. Ses enfants

Gaston Ramon eu, avec Marthe, 3 enfants : deux fils, Paul et Jean, qui furent tous deux médecins et une fille, Marcelle, qui devint pharmacienne. Marcelle épousa un certain Albert Delauney, pastorien ayant travaillé notamment au Service de Pathologie expérimentale à Garches sous la direction de Gaston Ramon (Monod et Institut des Sciences, 1964).

² Emile Roux (1853-1933) médecin, bactériologiste et immunologiste français proche collaborateur de Pasteur, il est cofondateur de l'Institut Pasteur. Il fut, pour G. Ramon, un maître et un mentor qui l'accompagna toute sa carrière (Bnf, 2021b).



Figure 3 : Photographie devant la maison du couple Ramon à Garches durant une visite de chercheurs japonais en 1933. De gauche à droite : Kannosuke Miyajima (Inst. Kitasato), Gaston Ramon, Paul Ramon, Yoshio Kusama (Ec. Med. Univ. Keio), Nishiichi Oyama et Kiji Ando (Inst. Des Mal. Infec. Univ. Tokyo) et Sanzo Tsurumi (Ec. Med. Univ. Nagoya). A l'avant : Jean Ramon, Marthe Ramon et Marcelle Ramon. (Courtoisie de Jean Ramon à Isao Ebisawa)

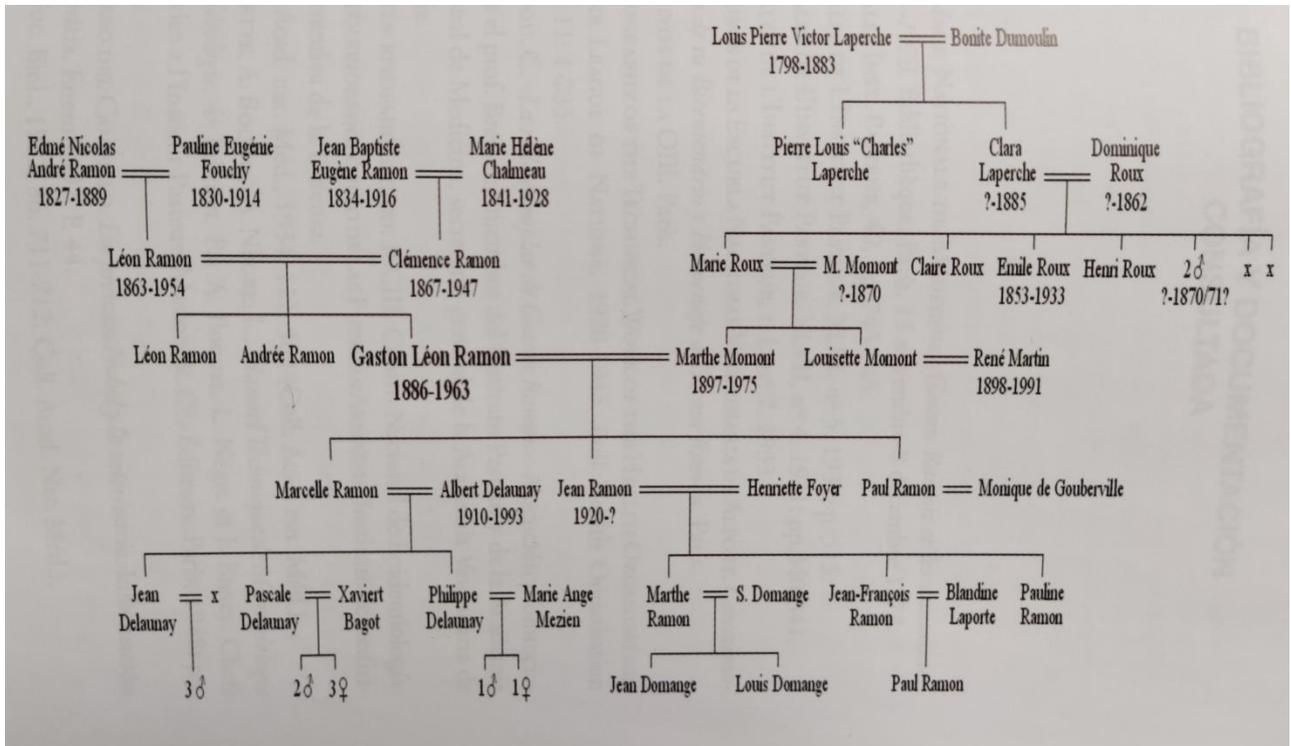


Figure 4 : Généalogie de Gaston Ramon. Réalisation de Juan Alberto Galan Torres, 2011.

I.4. Sa vie en dehors de ses travaux

Tout au long de sa carrière, ses journées sont rythmées par le travail entre son laboratoire et ses fonctions administratives. De ces années de travail incessant, voire forcené, les instants de pauses et de repos sont de plus en plus restreints. Peu à peu, il renonce à ses activités annexes et distractions comme la marche en forêt, la chasse ou bien encore l'équitation.

Dès 1927, et dans le cadre de son travail, après un court séjour au Canada et aux Etats-Unis où il visite des centres de recherches biologiques et des instituts de production, après de courts voyages en Italie (où il rendait visite à son fidèle collaborateur D'Antona), il ne quittera plus ses laboratoires que pour rendre visite quelques heures à ses parents à Bellechaume ou aller voir en Touraine le Pr Robert Debré auquel le liait une amitié sans faille. En 1936, Ramon écrivit : « *Depuis dix années, je n'ai pris ni vacances, ni repos, ni distraction d'aucune sorte ...* » (Monod et Institut des Sciences, 1964).

Il consentit à s'accorder chaque année quelques jours de repos au Pouliguen, en Loire-Atlantique, chez ses amis Virat³, sans cesser pour autant de s'entretenir tous les jours, par téléphone, avec ses collaborateurs.

Bon nombre d'universités étrangères l'invitent, lui offrent des chaires mais il refuse, trop attaché à « son » Garches. Pour lui, voyager n'est que du temps perdu non passé à ses travaux (Monod et Institut des Sciences, 1964).

I.5. Sa fin de vie

En 1959, alors que sa santé se fragilise et usé par de nombreuses années de travail, Ramon prend sa retraite à l'âge de 73 ans.

Dès 1962, son état de santé s'aggrave. Entre son asthme congénital dont il souffrit toute sa vie et son allergie acquise aux poils de cobaye, il se mit à présenter une dyspnée quasi permanente.

En mai 1963, il est transporté dans une clinique en vue d'une intervention chirurgicale mais le 8 juin 1963, un trouble cardiaque lui sera fatal.

G. Ramon fut par la suite enterré dans son village natal, près du clocher de Bellechaume au même endroit que ses parents, lors d'une cérémonie intime comme il le souhaitait. Au pied de la tombe de granit, s'inscrivent sur une palme de bronze ces deux seuls mots « *Pro Humanitate* ».

³ La famille Virat et la famille Ramon furent amis et confrères pendant de nombreuses années, Bernard (le fils) fut notamment parrainé par Gaston Ramon au service de sérothérapie de Garches (Guenet, 2004).

II. GASTON RAMON : SA CARRIERE DE VETERINAIRE, D'IMMUNOLOGISTE ET DE CHERCHEUR

II.1. Ses années alfortiennes

Sa scolarité à Alfort dure 4 ans d'où il sort diplômé en 1910. À cette époque, l'école était dirigée par le professeur Victor-Joseph Gustave Barrier⁴ ; la discipline et le sérieux y étaient de rigueur (Galan Torres, 2011).

Dans ces murs, il se prend notamment d'intérêt pour les travaux de laboratoire. Il effectuera ses apprentissages d'abord au Service de Chimie (au côté du professeur Paul-Gabriel Adam⁵) puis, durant les deux dernières années, à celui des Maladies Contagieuses dirigé par le Pr. Henri Vallée⁶.

Ces études ont permis de nourrir un appétit croissant, chez G. Ramon, pour la recherche scientifique et l'expérimentation. Il écrit en 1957 : « *Ma formation, est uniquement vétérinaire. C'est l'enseignement dispensé à L'Ecole d'Alfort qui a développé en moi le sens de l'observation et qui m'a donné le goût de l'expérimentation* ».

On peut relever, comme anecdote notable, le fait que son chef de Travaux Pratiques, Monsieur Monvoisin, lui enseigna l'utilité d'ajouter un dé à coudre de formol dans du lait afin de l'empêcher de s'altérer tout en laissant son analyse chimique possible. Cette leçon qui semble anodine, aura un rôle très important dans le carrière future de Gaston Ramon (Gilbrin, 1984).

Durant ces années d'étude, il se lia d'amitié avec ses camarades d'école, G. Aubry et L. Barotte dont leur amitié restera intacte pendant plusieurs décennies. Ramon était un élève studieux et discipliné, il travaillait souvent dans le parc de l'école et avait à cœur d'obtenir des bons résultats et de rester dans les dix meilleurs élèves de sa promotion. Il savait cependant apprécier les joies de la vie étudiante autour d'un bon repas ou en se promenant sur les grands boulevards parisiens.

Lors d'une allocution à l'occasion de l'inauguration du buste de G. Ramon à l'Ecole d'Alfort, M. Pierre Blaizot, président de l'association des anciens élèves et des amis de l'école d'Alfort énonça à son sujet : « *Il représente mieux que quiconque le Savant, né de toutes les connaissances qu'un étudiant studieux acquiert au cours des quatre années de*

⁴ Gustave Joseph Victor Barrier (1853-1945) vétérinaire français diplômé d'Alfort en 1875, il en devient directeur de 1900 à 1911 (Bnf, 2021c).

⁵ Paul Adam (1856-1916) biochimiste français, docteur en sciences physique et professeur à l'Ecole d'Alfort (Cercle Généalogique de Maisons Alfort, 2020).

⁶ Henri Vallée (1874-1947) vétérinaire et microbiologiste français, collaborateur d'Edmond Nocard à l'Ecole d'Alfort, il est notamment connu pour ses travaux sur le vaccin anti-aphteux, et ses postes de professeur à l'Ecole vétérinaire d'Alfort de 1904 à 1920 ainsi que de directeur de l'Ecole d'Alfort, du Laboratoire national des services vétérinaires et de la Direction des services vétérinaires du ministère de l'agriculture (Bnf, 2021d).

scolarité. En un mot, il représente le fils spirituel le plus vrai de cette Maison. » (Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, 1968).

En janvier 1910, à la fin de sa scolarité, d'intenses pluies provoqueront des inondations importantes à Paris et Maisons-Alfort. Ramon, en élève dévoué et ayant le souhait de venir en aide, resta de permanence à l'école fermée et participa au fonctionnement d'une maternité et d'un refuge de bienfaisance. Ce fait, peu connu, lui valut la remise d'une médaille de la Croix du Chevalier du Mérite Agricole, le 14 mai 1910, avec la mention : « *A l'étudiant Gaston Léon Ramon, de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort, pour les services exceptionnels rendus durant les inondations de 1910 aux membres du personnel et aux étudiants de l'Ecole.* » (Galan Torres, 2011).

Au cours de ses années d'étude à Alfort, il s'initia également aux techniques de photographies couleurs suivant le principe de Lumière. La lampe qu'il utilisa pour la photographie, l'aidera plus tard à la découverte de la réaction de floculation.

II.2. Ses débuts professionnels à l'annexe de Garches de l'Institut Pasteur

A sa sortie d'Alfort en 1910, G. Ramon entra par concours au service vétérinaire de la Seine où il fut embauché à temps partiel comme inspecteur des abattoirs de la Villette (Galan Torres, 2011).

Il occupa cette fonction que brièvement puisque 3 mois après, il fut présenté par Henri Vallée à Emile Roux qui cherchait un collaborateur pour le service de production des sérums à l'annexe de Garches de l'Institut Pasteur (Académie Vétérinaire de France, 1983).

L'Institut de Garches, annexe de la Maison Pasteur, est en fait situé dans une commune limitrophe, à Marnes-la-coquette dans la banlieue Ouest de Paris. L'établissement est situé sur le domaine du Château de Villeneuve-l'Etang dans le parc de Saint-Cloud. Cette propriété, laissée à l'abandon depuis plusieurs années, a été dévolue à Pasteur en 1884 pour la poursuite sur ses travaux sur la rage.

En effet, Pasteur⁷ était à la recherche d'un lieu pour y conduire des recherches et également pourvu d'espace pour loger les animaux d'expérimentation : chiens pour la rage, chevaux pour les sérums et cobayes. L'établissement est, initialement, relativement en ruine hormis l'écurie des Cent-Gardes construite sous Napoléon III lorsqu'il résidait au château de Saint-Cloud au milieu du XIX^e siècle. Une réhabilitation des lieux se fera au fur et à mesure des décennies. Au début de son utilisation par l'Institut Pasteur, ces lieux où les animaux avaient une place importante, s'enrichirent donc de niches pour chien (50 à 100 chiens vivaient sur place dans les années 1890), puis plus tard d'écuries et même d'une singerie. Cependant, l'activité de l'annexe de Garches ne commença réellement qu'à partir de 1894 lors de la création du service de sérothérapie. En effet, en 1888, peu après l'acquisition de Garches par l'Institut Pasteur, un bâtiment fut construit en plein Paris, rue Dutot (aujourd'hui

⁷ Louis Pasteur (1822-1895) chimiste, physicien et microbiologiste français connu pour son vaccin contre la rage et la création de l'Institut Pasteur : il effectua également des travaux sur la fermentation, la conservation via la chaleur (pasteurisation), le vaccin du choléra des poules, la maladie du vers à soie et bien d'autres (Bnf, 2021e).

rue du Docteur Roux), qui devint le lieu principal de l'activité de l'Institut Pasteur de par sa localisation. L'établissement de Garches fut donc très vite déserté. En 1890, seule une poignée de personnes (2 ou 3) travaille ainsi à Garches. C'est Emile Roux qui redonna sa vigueur à Garches lors de l'installation des laboratoires de production de sérum antidiphtérique sous la direction de Louis Martin⁸. Cette activité nécessitait l'utilisation de chevaux et, au contraire des locaux de Paris, ceux de Garches se prêtaient très bien à leur hébergement. Les chevaux utilisés étaient des chevaux de réforme militaires et civils exempts de morve. En 1895, avec l'achat de 135 chevaux, l'activité de production est bien lancée. On comptait, en 1894, un personnel de 25 personnes à Garches (palefreniers et scientifiques majoritairement vétérinaires). Ce nombre restera constant jusqu'à l'arrivée de Ramon en 1910 (Gachelin *et al.*, 2013).



Figure 5 : Vue aérienne de l'annexe de l'Institut Pasteur à Garches : au premier plan le pavillon des Cent-Gardes lié aux autres écuries sur la gauche et à la rotonde. A gauche, les six nouvelles écuries de 1930. Au second plan, côté cour, le bâtiment construit en 1928 pour la mise en ampoule. Dans le fond, en partie caché par les arbres, les nouveaux laboratoires construits en 1937. La Documentation française illustrée, Paris 1960, n°149, 2^e ed : « L'Institut Pasteur »

⁸ Louis Martin (1864-1946) médecin, bactériologiste et hygiéniste français connu pour ses travaux sur la diphtérie, il fut directeur de l'Institut Pasteur de 1933 à 1939, membre de l'Académie de médecine en 1919 et de l'Académie des sciences en 1937, Président de la Sous-Commission des sérums antidiphtérique et antitétanique de la Société des Nations. (Trefouël, 1946)

⁹ Alexis Prévôt (?-1926) vétérinaire français ayant étudié à l'Ecole d'Alfort, directeur de l'Annexe de Garches et des services pratiques de sérothérapie pendant plus de 30 ans.

méthodique et concis, au caractère fort, ayant travaillé à la fin de sa carrière sur l'alimentation des bovins laitiers pour l'office départemental agricole de Seine et Oise (Galan Torres, 2011).

G. Ramon, à ce poste, est chargé d'immuniser de très nombreux chevaux et de récolter des sérums antitétaniques, antidiphtériques et antigangréneux, destinés au traitement de ces maladies chez l'Homme. Ses principales activités sont l'injection de l'antigène aux chevaux, la saignée, la séparation du sérum et son titrage. Ce poste est purement technique et ne permet pas au jeune scientifique le travail de recherche : « *comme j'en avais le secret désir et l'ambition, mais pour y remplir une tâche strictement pratique* » (Ramon, 1957). Le travail fut intense à cette fonction, où il possédait comme seuls jours de repos un dimanche sur deux, le tout pour 300 francs par mois. Ce qui l'animait étaient la passion de la science, de l'immunologie et le prestige du travail sous la maison Pasteur.

Il est employé à ce poste de 1911 à 1920. Malgré son souhait de partir au front pour la guerre de 1914-1918, la nécessité de grandes quantités de sérum antitétanique et antigangréneux le maintient à Garches. L'activité de l'annexe de Garches se retrouve fortement développée pendant la première guerre mondiale, avec la construction de bâtiments temporaires pour l'accueil de nouveaux chevaux et de soldats. La production de sérum est grandement accrue en vue de traitement contre tétanos, gangrène, staphylococcies principalement mais aussi dysenterie, diphtérie, typhoïde, fièvres paratyphoïdes, typhus, pneumococcie, méningococcie, etc. En 1916 on pouvait compter 1462 chevaux et plus de 4000 cobayes à Garches (Gachelin *et al.*, 2013). En 1918, la production en France était de 20 000 flacons de sérum antitétanique par jour, plus de 6 millions de doses furent ainsi produites pour l'armée française. Les circonstances particulières de la guerre et l'avancée du front ennemi obligèrent l'Institut Pasteur, durant l'occupation, à transférer l'annexe de Garches et sa production pendant quelques mois à Toulouse (Galan Torres, 2011).

En 1915, Émile Roux demande à G. Ramon de trouver un antiseptique permettant d'assurer une bonne conservation des immunosérums dans des conditions d'hygiène telles que le front de guerre le permettait. Après plusieurs tentatives, il proposa l'ajout de l'aldéhyde formique (formol) qui se trouva être une excellente solution de par l'absence d'altération de la pureté bactériologique ainsi que l'absence de réaction visiblement néfaste sur l'organisme. C'est en 1915 que commença à naître une relation, tout d'abord professionnelle, puis amicale entre G. Ramon et E. Roux. Toute sa vie, G. Ramon voua une profonde admiration et respect pour son mentor. E. Roux veilla toujours à l'accompagner de son expérience, de ses conseils et l'apaiser de ses doutes.

La même année, il perfectionne sa technique bactériologique dans le laboratoire de Maurice Nicolle¹⁰ dont les portes lui sont ouvertes à Paris (Monod et Institut des Sciences, 1964).

En 1920, Ramon obtient d'Emile Roux et Louis Martin une petite pièce, qui jouxte son appartement, qu'il transforme en laboratoire afin d'y réaliser ses premières recherches. G. Ramon peut enfin se consacrer pleinement à ce qu'il affectionne le plus : la recherche et le travail en laboratoire. Ce lieu, siège de ses premiers travaux, comprenait un matériel assez restreint : « *le matériel et l'appareillage des plus sommaires consistaient en seringues, tubes à essais, une étuve, un bain marie et une lanterne « à photographie » que nous avions*

¹⁰ Maurice Nicolle (1862-1932) médecin et microbiologiste français ayant notamment travaillé sur la coloration des micro-organismes, le choléra, la morve et la chimiothérapie (Bnf, 2021f).

adaptée à l'examen de la réaction de floculation » (Ramon, 1957). Toutes les manipulations étaient réalisées par ses soins afin d'éviter de passer à côté d'une quelconque observation. On retrouve ici des traits de caractère de Ramon que sont la minutie et le besoin de s'assurer d'une qualité de travail irréprochable.

En 1922, lors de ses travaux sur la toxine diphtérique, il réalise une découverte fortuite et met en évidence le principe de floculation *in vitro* de la toxine et de son antitoxine (anticorps spécifique). Plusieurs de ses découvertes majeures ont suivi dans les années ultérieures : le principe des anatoxines (en 1923) ; le principe de la vaccination par les anatoxines (en 1923-1924) ; le principe des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité (en 1925); les vaccinations associées (en 1926). Chacune de ces découvertes permit de paver le chemin vers la suivante. Cet ensemble d'avancées scientifiques représente le socle du travail et de la notoriété de Gaston Ramon. Nous étudierons plus en détail ces découvertes dans une troisième partie.

G. Ramon admettait avec humilité : « *Je n'ai jamais suivi de cours d'enseignement spécial de Microbiologie ou d'Immunologie théorique ou technique, non plus que fréquenté un Hôpital. Je n'ai, de ma vie, vu un enfant atteint de diphtérie* » (Ramon, 1957). Mais armé d'une persévérance et d'un travail admirable, il put acquérir une rigueur et une connaissance approfondie de ces domaines de l'immunologie d'où un aboutissement à des avancées sans précédent qui marquèrent le monde de l'Immunologie et plus vastement le monde scientifique.

On peut relever que le travail intense qu'il effectua au sein de ces laboratoires de Garches lui valut la genèse d'une allergie progressive aux poils de cobayes gênant de plus en plus son travail à leur contact.

II.3. Sa direction à l'annexe de l'Institut Pasteur à Garches

Après le décès d'Alexis Prévôt en 1926, c'est tout naturellement qu'après 16 années passées dans cet institut, Ramon est nommé directeur de l'annexe de Garches de l'Institut Pasteur. Il gardera ce poste durant 18 ans, jusqu'en 1944.

A cette époque, le fruit de ses travaux se fait ressentir et Ramon gagne progressivement en reconnaissance et en crédibilité auprès de ses confrères, en France comme à l'étranger.

A la tête de l'annexe de Garches, Ramon a à cœur de développer cet établissement et de faire briller sa renommée au sein de l'hexagone et outre frontières. C'est ainsi que deux ans après son passage en tant que Directeur, à partir de 1928, il fit édifier dans la cour d'honneur, face au pavillon des Cent-Gardes, un nouveau bâtiment aux équipements des plus modernes, pour la mise en ampoules des sérums et des vaccins. Dirigée avec ordre et discipline, l'annexe de Garches se vit également enrichie d'un recrutement de nouveaux collaborateurs, d'un renouvellement du matériel, etc. En 1930, il permit la construction de six nouvelles écuries constituées d'une allée centrale et de stalles de part et d'autre. On compte ainsi à cette époque, environ 130 chevaux à Garches, pour une capacité totale de 300 animaux (ce nombre de 300 sera atteint en 1943). En réalité, les chiffres estimés sur le nombre d'animaux présents sur place sont très variables et assez peu précis. En revanche, selon les états du personnel, on

compte en 1930, de 99 à 109 personnes présentes à Marnes-la-Coquette avec comme profession : comptable 1, préparateurs 2, aides-préparateurs 3, piqueur 1, menuisiers 2, mécaniciens et chauffeurs 4, jardiniers 2, gardiens et veilleurs 2, palefreniers 27, manœuvre 1, employés au laboratoire 49 (Gachelin *et al.*, 2013).

Les ambitions de Ramon étant, pour l'annexe de Garches, d'étendre le champ des possibilités et compte tenu de son attrait pour l'image et la photographie, Ramon permit d'installer le service de cinématographie scientifique de Jean Comandon¹¹ en 1932 (Gachelin *et al.*, 2013).

En 1936, le Conseil d'administration donne l'autorisation à Ramon de construire à Garches de nouveaux laboratoires, qui furent érigés l'année d'après, destinés à la préparation des anatoxines ainsi qu'à l'hébergement de services de recherche, notamment celui de chimie biologique qui fut dirigé par un biochimiste confirmé André Boivin¹², et également un service de pathologie cellulaire (où travailla son gendre, le Dr A. Delauney) (Gachelin *et al.*, 2013).

On peut ainsi remarquer que si Roux avait modelé les activités du site, autour des Cent-Gardes pour exploiter une innovation thérapeutique qu'était la sérothérapie, avec un modèle de production de l'ordre de l'atelier, Gaston Ramon a remodelé la totalité du site de Garches selon une logique basée beaucoup plus sur l'industrialisation et l'innovation.

Ramon parvient ainsi à agrandir et étendre la renommée internationale de l'institution qu'il dirige avec brio. C'est ainsi que des chercheurs du monde entier (New York, Boston, Chicago, Tokyo et bon nombre de pays européens) viennent s'instruire des connaissances, des techniques et des avancées que propose cet établissement.

N.B : A cette époque, Ramon vivait au 11 avenue Léonce-Boucquet à Garches dans une zone résidentielle à 400 mètres de son lieu de travail (Galan Torres, 2011).

II.4. Son passage à l'Institut Pasteur de Paris et différentes autres affiliations

II.4.1. Sous-directeur

A partir de 1934 et durant six ans, par décision du Conseil de l'Institut Pasteur, il succède à Albert Calmette¹³ au poste de sous-directeur de l'Institut Pasteur à Paris, alors que Louis Martin, précédemment sous-directeur, en devient le directeur.

¹¹ Jean Comandon (1877-1970) médecin, botaniste et vidéaste français, il est l'un des inventeurs de la microphotographie en 1908 et un des précurseurs de l'utilisation du cinéma à but scientifique (Bnf, 2021g).

¹² André Felix Boivin (1895-1949) chimiste et médecin français, membre de l'Académie de médecine et connu pour ses recherches sur les endotoxines bactériennes. Il fut, en 1940, nommé sous-directeur de l'Institut Pasteur (Bnf, 2021h).

¹³ Albert Calmette (1863-1933) médecin et bactériologiste militaire français, connu notamment pour la mise au point entre 1904 et 1928, en collaboration avec Camille Guérin, du vaccin contre la tuberculose grâce au bacille de Calmette et Guérin (BCG). Il est également fondateur de l'Institut Pasteur de Saïgon en 1891 et fut directeur de l'Institut Pasteur de Lille pendant 25 ans (Bnf, 2021i).

II.4.2. Nommé à divers sièges

Dans la deuxième moitié des années trente, Ramon est au zénith de sa carrière florissante. De nombreux sièges de prestige lui sont proposés. En 1934 il est élu, à la grande majorité, membre de l'Académie de Médecine (où il succède au Dr Roux) et devient titulaire de la Société de Biologie (créée en 1848 par Claude Bernard, Pierre Rayer et Charles Robin, à Paris, regroupant de grands noms de la Science afin de débattre et d'informer sur les évolutions dans ce domaine). Il est également élu à l'Académie de Chirurgie et à l'Académie Vétérinaire (Galan Torres, 2011).

En 1934, il est nommé membre de la Commission des sérums du ministère de la Santé Publique, récemment créée. Parmi les autres membres : Charles Broquet, Louis Cruveilhier, Charles Dopter, Robert Debré, René Dujarric de la Rivière, Louis Martin, Gustave Roussy.

En 1935, il devient membre de la Commission du BCG de l'Institut Pasteur ayant pour président Antoine Marfan¹⁴. Parmi les autres membres on pouvait compter : Alfred Boquet, Robert Debré, Camille Guérin, Louis Martin, Léopold Nègre et Benjamin Weill-Hallé.

En 1935, avec Robert Debré et Louis Pasteur Vallery-Radot¹⁵, ils sont à l'origine de la création de la Revue d'Immunologie qui, dans les années 50, changera de nom pour devenir la Revue d'Immunologie et de Thérapie Antimicrobienne.

De 1937 à 1940, Gaston Ramon aura comme responsabilité, à l'Institut Pasteur, de coordonner les différents services assurant la production des sérums et des anatoxines (Ramon, 1957).

C'est à cette époque que son allergie acquise aux poils de cobaye le contraint à déléguer la manipulation en laboratoire de façon définitive.

II.4.3. La guerre et sa promotion au poste de directeur de l'Institut Pasteur

Tout comme Ramon, l'annexe de l'Institut Pasteur à Garches, à l'aube de la guerre, est en plein essor et son activité est plus importante que jamais. Entre 1939 et 1940, l'Institut fournit sept millions de doses de sérums et vaccins pour les armées.

Dans une lettre qu'il adresse à son confrère italien, D'Antona, en mars 1940 il écrit : « *Vous verrez Garches en plein travail. On ne forge pas des armes pour tuer les hommes mais des moyens pour les guérir et pour prévenir les maladies. Songez qu'actuellement nous sortons chaque semaine 1000 litres d'anatoxine tétanique de nos étuves !* » (Galan Torres,

¹⁴ Antoine (ou Antonin) Marfan (1858-1942) médecin et pédiatre français. Il fut notamment directeur du Service de la diphtérie et du Service de médecine à l'Hôpital des Enfants Malades à Paris, membre de l'Académie de médecine en 1914, ainsi que titulaire de la chaire thérapeutique ainsi que de la chaire d'hygiène et de la clinique de la première enfance à la Faculté de Médecine de Paris (Bnf, 2021j).

¹⁵ Louis Pasteur Vallery-Radot (1886-1970) médecin et homme politique français, petit fils de Louis Pasteur dont il fut le biographe. Il fut notamment chef de service à l'Hôpital Bicêtre ainsi qu'à Bichat, membre de l'Académie de médecine en 1936, il occupa de nombreuses chaires à la Faculté de Médecine de Paris mais également membre de l'Académie française en 1944, membre du Conseil constitutionnel (1959-1965) et membre du Conseil de l'ordre de la Légion d'Honneur (Bnf, 2021k).

2011). A cette époque, plus de 500 chevaux producteurs de sérum se trouvent à l'annexe de Garches.

Durant cette année 1940, au mois d'avril, Gaston Ramon est nommé directeur de l'Institut Pasteur. Ainsi André Boivin et Noël Bernard¹⁶ sont promus au poste de sous-directeurs. Le contexte et les tensions internationales ne rendent pas cette tâche facile, bien au contraire. Le pays est en grande partie occupé. Les difficultés ne font que s'accroître avec la pénurie des matières premières, la dispersion du personnel, les contraintes de gestion et économiques et autres contraintes de toutes sortes imposées par l'ennemi.

Plein d'espoir, d'enthousiasme et de bonne volonté, Ramon tente de faire appliquer les réformes financières et administratives nécessaires, selon lui, au bon développement de la Maison. Cependant, il dut vite se rendre à l'évidence et s'avouer vaincu face aux mœurs solides et ancrées d'une telle institution. C'est ainsi que le 5 décembre, il démissionne de la direction de l'Institut où Jacques Tréfouël¹⁷ lui succède (Monod et Institut des Sciences, 1964).

¹⁶ Noël Bernard (1875-1971) médecin français, il fut notamment directeur des Instituts Pasteur d'Indochine (1923-1935), directeur des Instituts Pasteur d'Outre-mer (1938-1958) et sous-directeur de l'Institut Pasteur à Paris (IdRef, 2020).

¹⁷ Jacques Tréfouël (1897-1977) chimiste français, surtout connu pour sa participation à la découverte des propriétés thérapeutiques des sulfamides et sa direction de l'Institut Pasteur de 1941 à 1965 (Bnf, 2021).

Institut Pasteur

GARCHES (S.-ET-O.)

Téléphone n° 7

Garches, le 30 Juin 1940.

8446



Monsieur le Président
et Messieurs les Membres du Conseil d'Administration
de l'INSTITUT PASTEUR,

Dans sa séance du 15 Avril, votre Conseil a bien voulu me désigner à l'unanimité pour prendre dans l'avenir, la Direction générale de l'Institut Pasteur. Je tiens à lui renouveler l'expression de ma vive gratitude pour cette marque de confiance dont j'ai été et dont je demeurerai, quoi qu'il arrive, très honoré.

Dans cette même séance vous avez décidé que "le nouveau directeur n'entrera en fonction qu'après la réalisation par le Conseil de réformes jugées par lui nécessaires". Or ces réformes n'ont été, à l'heure présente, qu'à peine ébauchées.

De plus, le désastre qui s'est abattu, au cours de ces dernières semaines, sur notre Pays, a profondément atteint l'Institut Pasteur. Son avenir paraît gravement compromis par une situation morale, économique et financière qui, chaque jour va devenir plus difficile. Sous peine de disparaître complètement, son organisation devra subir des transformations radicales.

Dans de telles conditions et me référant à la décision prise par le Conseil lui-même à savoir que le nouveau Directeur n'entrera en fonction qu'après la complète réorganisation de l'Institut Pasteur, il ne m'est pas possible de prendre possession de mon poste à la date primitivement fixée du 1er Juillet.

Cependant les événements m'ont fait et me font encore un devoir impérieux de ne pas abandonner à elle-même notre Maison et d'assurer, coûte que coûte son fonctionnement. Ce devoir je l'ai rempli de mon mieux dans les circonstances pénibles que nous venons de traverser et je suis prêt à l'accomplir jusqu'au jour où le Conseil d'Administration aura la possibilité de se réunir pour prendre ses responsabilités et pour procéder à une réorganisation plus indispensable que jamais au salut de la Maison de PASTEUR et de ROUX.

Je vous prie, Monsieur le Président et Messieurs les Membres du Conseil d'Administration de bien vouloir agréer l'expression de mes sentiments les plus dévoués.

signé : G. RAMON.

Figure 6 : Lettre de Gaston Ramon au conseil d'administration de l'Institut Pasteur sur les circonstances et les conditions de sa prise de possession du poste de Directeur, en 1940. Archives Institut Pasteur.

II.5. *Les nombreuses critiques*

Comme beaucoup de grands savants dont les découvertes gagnent en popularité, G. Ramon fit l'objet de nombreuses critiques à partir de la fin des années 30, aussi bien de l'extérieur que de plusieurs confrères ayant travaillé à ses côtés.

Comme M. Debré le disait justement : « *l'histoire d'une vaccination est presque toujours une aventure dramatique* » (Académie Vétérinaire de France, 1983).

Ramon fut très affecté par ces retours négatifs remettant en question d'une part la légitimité et la paternité de ses découvertes, mais également ses intentions. Malgré cela, il tenta à chaque fois d'exposer des contre-arguments solides, basés sur des faits avec de nombreuses publications scientifiques à l'appui.

En juin 1938, une campagne de presse est créée sur les accidents des vaccinations dans un contexte où le Parlement est en discussion sur le fait de rendre la vaccination anti-diphtérique obligatoire.

Lors de la séance de l'Académie de Médecine du 20 décembre 1938, Ramon est considéré comme criminel par certains camps politiques : « *Il était à la solde de l'étranger pour faire disparaître les petits Français...* ». Ces accusations furent contrées par les membres présidant l'Académie dont Robert Debré. Ramon fut applaudi par l'assemblée toute entière (Gilbrin, 1984).

A la suite de plusieurs de ces accusations, le 14 février 1939, Ramon envoya une lettre au Conseil de direction de l'Institut Pasteur ne l'ayant pas ou très peu soutenu dans cette lutte pour faire reconnaître les bienfaits de ses découvertes : « *Jalousies et inimitiés qui jusque-là s'exerçaient à la dérobée, devaient éclater au grand jour, il y a huit mois, sous le prétexte du vote par le Parlement de l'obligation de la vaccination anti-diphtérique et devait se manifester sous la forme d'une campagne perfide de dénigrement, de mensonges, de calomnies à l'égard des méthodes d'immunisation préventive de l'homme que j'avais peu à peu mises au point et progressivement perfectionnées. Cette campagne devait être agrémentée d'attaques des plus violentes, les plus injurieuses contre ma personne. On déniait au vétérinaire que je suis, le droit de s'occuper de médecine humaine et de jouer un rôle quelconque dans le milieu médical. On m'accusait d'être seulement guidé par la recherche des honneurs, de prébendes, de profits d'argent et de n'avoir aucun scrupule pour arriver à mes fins, de tuer enfants et soldats avec mes divers procédés de vaccination. Dès le mois d'août, prévoyant la tournure que devait prendre cette campagne sous l'effet de la jalousie, de la haine et de certains appétits déchaînés, prévoyant aussi les conséquences pour la maison elle-même, je vous alertais monsieur le Président en vous écrivant en particulier ceci : "Pasteur avait pour le soutenir toute une cohorte de disciples, de collègues... Calmette avait Roux. Je n'ai personne." »*

En effet, l'Académie de Médecine fut, selon Ramon, le seul soutien qu'il obtenu à cette époque.

Il poursuit : « *Mais on me permettra de souligner et de le regretter avec d'autres. Pas une voix autorisée ne s'est élevée ce jour-là venant de la Maison (I.P.), pour me soutenir et pour défendre en même-temps les intérêts pastoriens* » (Histrecmed, 2020).

Ramon présenta par la suite une note issue de l'Institut Pasteur ayant été présentée à l'Académie des Sciences en janvier 1939 et qui sous-entendait une remise en cause de ses travaux : « *Et voilà où l'on en est dans la maison de Pasteur et de Roux. Ma conclusion est que je ne puis, dans ces conditions, demeurer associé à la direction de l'Institut Pasteur, non plus que continuer à prendre part à ses responsabilités.*

P.S. : Je devais traiter lors de la cérémonie projetée du cinquantenaire de l'Institut Pasteur : 'une œuvre pastorienne cinquantenaire : la lutte contre la diphtérie'. J'y renonce formellement. Que l'on veuille bien charger de ce soin ceux qui viennent de rénover si opportunément et si efficacement le traitement de la diphtérie. M. Roux en tréssaillera d'aise... ou de colère dans son tombeau » (Histrecmed, 2020). Ramon se résigna finalement à prononcer ce discours.

Ces méfaits entachèrent la relation que Ramon tenait avec la Maison Pasteur. C'est dans cette atmosphère de tension géopolitique, de difficulté financière et hiérarchique pour l'Institut Pasteur et de contestations de ces travaux que Ramon accéda au siège mais, on l'entend, de façon brève.

Les remises en doute se poursuivirent les années suivantes et de la part de proches collaborateurs. En 1943, J. Tréfouël, Directeur de l'Institut Pasteur successeur de Ramon, lui conteste la découverte de l'anatoxine et l'attribut à E. Loewenstein (qui certes, a réussi à modifier la toxicité de la toxine tétanique à l'aide du formol et de la chaleur, mais sans obtenir une substance stable, au pouvoir antigénique et immunisante comme l'anatoxine de Ramon). Loewenstein lui-même n'a jamais contesté la découverte de Ramon (Galan Torres, 2011).

Nous prendrons comme dernier exemple, les débats ayant eu lieu à la suite des allocutions de la séance du 4 juin 1949 à l'Académie Vétérinaire de France et ceux ayant eu lieu à la suite de la réédition des séances de juillet 1945 à l'Académie de Médecine. Ramon s'exprima sur ces séances : « *... au cours desquelles plusieurs de mes anciens élèves que j'avais généreusement associés, dans un passé plus ou moins récent, à mes recherches expérimentales, sont venus me contester la paternité de mes principales découvertes y compris celle des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité, chargeant d'ailleurs certaines de ces substances, par exemple le tapioca, des pires méfaits. Je ne me suis pas prêté tout de suite à un tel débat qui, me prenant au dépourvu, ne m'eût pas permis de donner à ma réplique l'ampleur désirable.* » La priorité des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité voulut être remise à Le Moignic¹⁸ et Pinoy concernant leurs travaux sur leur lipo-vaccin utilisant de la lanoline (dont l'objectif initial était de réduire les réactions allergiques possibles et non de stimuler l'immunité) mais dont les résultats ne furent que décevants étant donné l'absence d'augmentation de production d'antitoxine. Ramon s'étonna lui-même de telles discussions sur sa légitime paternité concernant ces découvertes : « *Alors pourquoi citer en tout premier lieu comme « produits ajoutés aux antigènes dans le but d'obtenir une immunité plus rapide, plus considérable et plus durable » les lipo-vaccins de Le Moignic et Pinoy sinon pour tenter de nous enlever le bénéfice de l'initiative en ce domaine.* » (Ramon, 1949a).

Ramon s'attrista de constater des remises en questions sur les travaux qu'il avait effectué avec ses collaborateurs, par ces collaborateurs eux-mêmes : « *Il plaît aujourd'hui à*

¹⁸ Eugène Le Moignic (1875-1947) médecin français et sénateur de l'Inde française (Bnf, 2020a).

Louis Nicol¹⁹ et à Edouard Lemétayer²⁰ -qui en prenant la parole le 4 juin « s'est associé entièrement à l'exposé de Louis Nicol » de changer d'avis, de faire à leur bénéfice le silence sur la plus grande partie de nos recherches, d'oublier une collaboration surtout fructueuse pour eux et de renier en quelque sorte la signature qu'ils ont apposée dans le passé à la suite de la nôtre. Libre à eux. Cependant les faits demeurent et les écrits restent ... » (Ramon, 1949a).

Mais Ramon n'oublia pas également, d'étayer ses propos de faits et d'informations passés sous silence par ses détracteurs. Ainsi il souligna le manque de rigueur scientifique de Louis Nicol et Edouard Lemétayer concernant leurs reproches envers le tapioca provoquant, selon eux, une inflammation disproportionnée menant de façon significative à la mort de bon nombre de chevaux. En effet Ramon précisa que les sujets comparés (ceux ayant subi l'ajout de tapioca lors de l'injection en 1943-1944 et ceux sans tapioca en 1944-1945) ne possédaient pas le même contexte de vie (période d'occupation pour les premiers) et donc des conditions d'alimentation et d'entretien bien différents d'où un « état de misère physiologique et pathologique inimaginable » du premier lot (Ramon, 1949a).

Ces joutes verbales usèrent Ramon et lui firent perdre de sa ténacité et de sa soif de travail au sein de l'Institut Pasteur. Il put cependant, compter sur le soutien de sa famille et de ses proches collaborateurs et amis qui surent rester à ses côtés afin de lui redonner l'envie d'œuvrer pour la Science. En 1968, D'Antona, son confrère et ami italien, disait : « *Cependant, nous déplorons que trop souvent, à l'égard des anatoxines, les critiques aient débordé de l'orthodoxie scientifique pour arriver à des accusations insensées et jusqu'au dénigrement volontaire. [...] on a discuté, et on cherche à discuter encore, la priorité d'une découverte qui n'appartient pas seulement à Lui mais à la France elle-même.* » (Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, 1968).

M. Roux écrivit à Ramon : « *Ce qui me peine, c'est de sentir que vous vous rendez malheureux pour des incidents qui ne méritent pas qu'on s'y arrête. Résistez à ce penchant qui attristera votre vie, malgré tant de satisfactions dues à votre travail* » (*Deuxième centenaire de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort & Hommage à Gaston Ramon*, 1968). Emile Roux ne manquait en effet jamais d'apporter son soutien à Ramon. De plus, ces mots étaient porteurs de sens dans la bouche d'un homme que Ramon admirait et dont l'avis comptait.

II.6. Ses nouvelles fonctions au sein et en dehors de l'Institut Pasteur

Bien que la situation avec la maison mère ne soit pas des plus aisées, Ramon est nommé, en 1941, directeur honoraire de l'Institut Pasteur et devient le chef du groupement des services d'immunologie et siège à ce titre au Conseil scientifique.

En 1943, il est élu membre libre de l'Académie des Sciences de Paris.

¹⁹ Louis Albert Nicol (1905-1978) vétérinaire français, directeur et professeur à l'Institut Pasteur, membre de l'Académie de Médecine, directeur de Garches en 1953. Il travailla à Garches, à partir de 1934, sous la direction de Ramon dont il admirait la valeur scientifique mais dont il avait du mal à s'accommoder de la rigidité de caractère (Dhennin, 1979).

²⁰ Edouard Lemétayer (1890-1953) vétérinaire français, grand collaborateur de l'équipe de Ramon à Garches pendant 15 ans, il succéda à Ramon à la direction de l'Annexe de Garches (Bnf, 2020b).

L'année suivante, en 1944, il abandonne la direction de l'Institut de Garches à la demande du comité d'administration de l'Institut Pasteur, ses relations au sein de l'Institut Pasteur ne faisant que se détériorer. Il fit l'objet, de la part de plusieurs collègues, de remises en question sur ses travaux, et certains lui reprochèrent ses fréquentations avec des scientifiques allemands durant l'Occupation. Il y est remplacé par Édouard Lemétayer. Cette décision émut beaucoup de personnes et notamment les membres du personnel de Garches qui pour la majorité, voyaient en Ramon, un directeur digne et respectueux (Monod et Institut des Sciences, 1964).

Ces relations n'allant guère en s'améliorant et Ramon n'ayant plus l'envie et le courage de faire front face aux critiques de sa propre Maison, il décida de quitter définitivement l'Institut Pasteur fin 1947.

II.7. *Sa fin de carrière*

Gaston Ramon est nommé, à titre honorifique, directeur de recherche de l'Institut national d'hygiène, en 1947. Par la suite, G. Ramon va passer une période difficile avec une perte de motivation et une envie de retourner s'isoler à Bellechaume. C'est avec le soutien de sa famille et de ses amis qu'il finit par se résoudre à rester vivre à Garches, non sans sentiments de nostalgie et d'amertume envers la Maison qui l'abrita pendant plus de 35 ans.

Il décida par la suite de se rapprocher de ses « origines », celles des sciences vétérinaires. C'est ainsi qu'il rejoint le laboratoire du Dr Thiery à Alfort.

Le professeur Bressou²¹ rapporte que lorsqu'il proposa à Ramon le poste de directeur du Laboratoire des Investigations Vétérinaires, ce dernier lui répondit : « *Ne me parlez plus, mon ami, d'administration* » (Galan Torres, 2011).

Pourtant, en mai 1949 et pour 10 ans, il est élu à l'unanimité par le Comité International, directeur de l'Office International des Epizooties (O.I.E). Il succède au directeur et fondateur de cet organisme Emmanuel Leclainche²². A la tête de cet organisme, il travailla à la lutte à travers l'Europe contre la tuberculose bovine, la fièvre aphteuse, la rage, la myxomatose ...

Dès son arrivée à la direction, il s'efforce de développer les trois principales activités de l'O.I.E. prévues par sa charge constitutive de 1924 (Académie Vétérinaire de France, 1983) :

- l'**information** sur les maladies animales et sur les moyens utilisés pour les combattre : avec notamment la mise en place d'un système de circulaires mondial permettant de tenir à jour les

²¹ Clément Bressou (1887-1979) vétérinaire et naturaliste français professeur à l'École vétérinaire de Toulouse (1920-1926) et d'Alfort (1926-1957) ainsi que directeur d'Alfort de 1934 à 1957. Il fut également membre de nombreuses Académies : vétérinaire, médecine, pharmacie et sciences (Bnf, 2021m).

²² August Louis Emmanuel Leclainche (1861-1953) vétérinaire et microbiologiste français. Il fut professeur de police sanitaire à l'École vétérinaire de Toulouse, inspecteur général des écoles vétérinaires et vice-président du conseil d'administration de l'Institut Pasteur. Il est également connu pour avoir été à l'initiative de la création de l'Office International des Epizooties (O.I.E) aujourd'hui appelée Organisation mondiale de la santé animale (Alnot et Pistre, 2005).

informations concernant les évolutions des épizooties, la mise en circulation de monographies sur l'anémie infectieuse des équidés, la fièvre aphteuse, la myxomatose, la tuberculose.

- la promotion et la **coordination** des recherches ou expériences intéressant la pathologie et la prophylaxie des maladies infectieuses du bétail : il obtient l'accord du Comité international pour la création de Commissions permanentes de spécialistes chargées d'étudier les problèmes posés par des maladies prioritaires pour la communauté afin d'améliorer la coopération internationale.

-l'étude d'**accords internationaux** concernant la lutte contre les épizooties internationales : à l'instigation de Gaston Ramon, le gouvernement français prend l'initiative, au début de l'année 1955, de faire établir et de proposer aux autres gouvernements, une convention sanitaire internationale pour la prophylaxie mondiale de la fièvre aphteuse. Il en est de même d'un projet de convention sanitaire internationale pour la prophylaxie générale de la rage approuvé par le Comité. Par manque de participations de plusieurs pays, ces deux projets devront être finalement abandonnés.

En 1953, la première Commission régionale de l'O.I.E. en Asie a lieu. Elle permet aux pays de ce continent d'étudier les problèmes pathologiques spécifiques de leur région et de définir les méthodes de lutte les plus appropriées. Ceci ouvre la voie à la constitution de semblables Commissions régionales pour l'Europe en 1961, les Amériques en 1962 et l'Afrique en 1964.

En 1956, Ramon devient membre du cabinet du ministre de la Santé.

Après 10 ans de loyaux services à la tête de l'O.I.E, c'est avec émotion que Ramon annonça sa prise de retraite. En effet, il affectionna particulièrement son rôle au sein de cette organisation au rôle primordial dans la gestion et la lutte des maladies à l'échelle internationale. Lors de son discours de départ il énonça : *« Arrivé au terme de mes 10 années de Directeur, et tout en vous faisant part de l'émotion qui m'étreint à l'idée de quitter cette belle et si utile Institution, fondée et dirigée pendant un quart de siècle par E.LECLAINCHE, à la mémoire duquel j'adresse aujourd'hui encore un pieux hommage, je formule mes vœux les plus ardents pour la prospérité toujours grandissante de l'Office International des Epizooties, organisation spécifiquement vétérinaire, scientifique et technique »* (Académie Vétérinaire de France, 1983).



Figure 7 : Allocution du Prof. E. Leclainche durant la 20eme Session Générale du Comité de l'O.I.E. De gauche à droite : Sir Daniel Cabot, Prof. Gaston Ramon, Mr. C. Laurens ministre de l'agriculture français, Dr. Iginio Altara, Prof. E. Leclainche (debout), Dr. C. Ruiz Martinez et Dr. Vu Ngoc Tan. A droite au second plan : Dr. V. Drouin directeur honoraire des Services Vétérinaires du Ministère de l'Agriculture français. O.I.E., 1952.

Le 12 mai 1959, il prend sa retraite définitive et se retire à Garches dans sa demeure privée et s'isole volontairement de ses fonctions passées.

III. GASTON RAMON : SES TRAVAUX ET LEUR RESONANCE DE NOS JOURS

III.1. Ses découvertes qui ont révolutionné la médecine

Avant d'entamer les détails des multiples découvertes de Gaston Ramon, rappelons brièvement le contexte des avancées concernant l'immunologie à cette époque.

Les principes d'immunologie et plus précisément de vaccination, à la fin du XIXe siècle sont portés par « la méthode classique » (pour reprendre les termes de Ramon) que l'on doit principalement aux découvertes d'Edward Jenner puis Louis Pasteur. On parle ainsi de méthode jennérienne et pastorienne (Monod et Institut des Sciences, 1964).

En effet, le britannique E. Jenner (1749-1823), considéré comme le père de l'immunologie a établi les premières ébauches de la vaccination contre la variole. En 1796, il inocule sur les bras d'un enfant de 8 ans, du pus contenu dans des vésicules d'une jeune laitière touchée par la vaccine (variole de la vache) qui est proche de la variole humaine mais dont les symptômes sont bien plus bénins pour l'Homme. Après disparition des brefs signes cliniques, Jenner inocula à l'enfant du pus issu de vésicules de malade de la variole (principe de variolisation utilisé jusque-là). Aucun signe clinique n'était à déclarer chez l'enfant (Goldsby *et al.*, 2000). Jenner posait là les premières théories concernant la vaccination par un agent vivant atténué.

N.B : les mots « vaccin » et « vaccination » sont issus de la maladie de la vaccine, elle-même issue du latin *vacca* qui signifie « vache ».

Après ses travaux sur les fermentations et son adhésion grandissante à la théorie microbienne des maladies contagieuses, Louis Pasteur entame des travaux sur les vaccins. C'est ainsi qu'en 1879, avec l'aide d'Emile Roux et Emile Duclaux²³, il inocule à des poules de vieilles cultures du microbe du choléra de la poule laissées à l'air libre. Ces poules ne présentent qu'une fièvre passagère et ne meurent pas. Elles présentent même une immunité face aux nouvelles infections (« Louis Pasteur », 2020). Comme le dit Ramon : « *Elles ont acquis l'état réfractaire* » (Ramon, 1954). C'est ainsi que pour la première fois, une immunité est acquise à l'aide d'un vaccin vivant atténué **artificiellement**. De nombreux travaux suivirent par différentes équipes sur d'autres maladies.

Avant les travaux de G. Ramon, plusieurs types de vaccins existaient :

- Les vaccins vivants atténués : vaccin contre la variole via une souche, à la virulence atténuée naturellement, issue de la vache (*cowpox*). La culture de *Bacillus anthracis* à 43°C atténuée par l'oxygène pour la maladie du charbon ou encore de RABV (*RABies Virus*) issu de moelles épinières de lapins suspendues et laissé dans un bocal privé d'humidité pour la rage (Institut Pasteur, 2016). Cependant la stabilité et l'efficacité est variable selon les espèces et même selon les individus. Une trop forte atténuation et le vaccin se retrouve inefficace, au contraire, un virus trop peu altéré ou un système immunitaire réagissant de façon

²³ Emile Duclaux (1840-1904) polytechnicien et normalien, physicien, biologiste et chimiste français. Successeur de Pasteur à la direction de l'institut du même nom (Bnf, 2021n).

inattendue et les conséquences de l'inoculation du vaccin peuvent être très délétères. L'atténuation de la virulence n'étant, de surcroît, pas absolument fixe du fait du caractère vivant, et donc changeant et évoluant, des éléments microbiens.

- Les vaccins inactivés à germes entiers (comme le vaccin antitypho-paratyphoïdique) quant à eux ont un pouvoir immunisant moindre et donc une efficacité plus aléatoire.

Les recherches de l'époque visaient donc à améliorer l'efficacité de ces vaccins en améliorant notamment leur sécurité et également diversifier l'éventail de maladie étudiées.

G. Ramon affirmait : « *bien qu'ils aient rendu dans le passé et bien qu'ils soient susceptibles de rendre dans l'avenir de signalés services, les procédés de vaccination classiques qui découlent directement ou indirectement de la méthode pastoriennne demandent à être perfectionnés et surtout complétés. Ils sont en effet limités dans leurs bienfaits comme dans leurs applications qui ne concernent que la prévention de quelques maladies, parmi tant d'autres, dont on doit préserver l'homme et les animaux domestiques* » (Monod et Institut des Sciences, 1964).

Concernant les méthodes d'expérimentations, à la fin du XIXe siècle, les travaux sur les sérums ont nécessités l'utilisation du cheval comme moyen de production. Sa grande taille et donc son volume sanguin important, sa grande disponibilité ainsi que sa docilité ont fait de cet animal un outil jugé efficace par la communauté scientifique de l'époque. De plus, la semi-industrialisation du processus de fabrication des sérums et des vaccins ont nécessité des méthodes de contrôle. Avant les travaux de Ramon, ces contrôles se faisaient *in vivo*. Le choix s'est tourné vers le cobaye qui présentait plusieurs avantages : facilité de manipulation, faible poids et faible coût, reproduction facile, rapide et en nombre ainsi qu'une grande sensibilité à la diphtérie et à la toxine diphtérique. Cependant l'utilisation en France du cobaye, qui sera la seconde espèce animale la plus utilisée dans le cadre des expérimentations après le cheval, n'est pas uniquement du fait de ses avantages matériels. En effet, l'élément probablement déterminant dans un contexte qui se révèle être très compétitif en Europe est le fait qu'en Allemagne Paul Ehrlich²⁴ et Behring²⁵ utilisaient déjà le cobaye pour mesurer le pouvoir protecteur des sérums antidiphtériques et ont défini sur cet animal le principe des unités de mesure du pouvoir antitoxique. La compétition franco-allemande scientifique et commerciale à propos du traitement de la diphtérie imposait une base comparative solide pour les sérums mis sur le marché.

Les laboratoires français travaillant sur ces maladies se sont donc progressivement enrichis de centaines de cobayes à des fins expérimentales. On peut noter qu'à l'époque, une seule saignée d'un unique cheval exigeait l'utilisation d'une dizaine de cobayes afin d'en mesurer le pouvoir antitoxique. Compte tenu du nombre de tests à réaliser, il fallait donc disposer d'une grande quantité de ces animaux, de même âge et de même poids. L'Institut Pasteur, par exemple, s'est vu modifié dans ses infrastructures en réponse à ces méthodes nouvelles. Les cages des chiens ont ainsi cédé la place aux cages pour les cobayes et, selon

²⁴ Paul Ehrlich (1854-1915) : bactériologiste et immunologiste allemand, lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine. Il travailla en immunologie notamment sur des méthodes de standardisation des sérums antidiphtériques (Bnf, 2021o).

²⁵ Emile Adolf von Behring (1854-1917) médecin allemand premier lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine, en 1901, pour avoir découvert le sérum de l'antitoxine de la diphtérie (Bnf, 2021p).

une gravure parue dans L'Illustration du 5 octobre 1895, les cobayes sont élevés dans des clapiers qui, vraisemblablement, pouvaient héberger entre 150 à 300 animaux selon le nombre d'individus conservés dans chaque cage. La race des cobayes utilisés n'est pas décrite (Gachelin *et al.*, 2013).

En résumé, à cette époque nous avons le cheval comme outils de production et le cobaye comme instrument de mesure.

III.1.1. La réaction de floculation

En 1922, dans son laboratoire de l'annexe de Garches dans lequel il travaille depuis deux ans, Gaston Ramon effectue des expériences sur le poison diphtérique. En ajoutant une quantité décroissante d'antitoxine issue d'un sérum de cheval, dans une série de tubes à essai contenant une quantité constante de toxine diphtérique, il observe, à la lumière de sa lanterne à photographie, la formation d'une précipitation blanchâtre. En effectuant ce mélange en différentes proportions, il remarque que cette floculation se montre d'autant plus intense que le mélange de toxine et d'antitoxine se sont mutuellement saturées. Autrement dit, la floculation s'opère lorsque l'équivalence est atteinte. C'est ainsi qu'il observa pour la première fois le principe de « floculation initiale ».

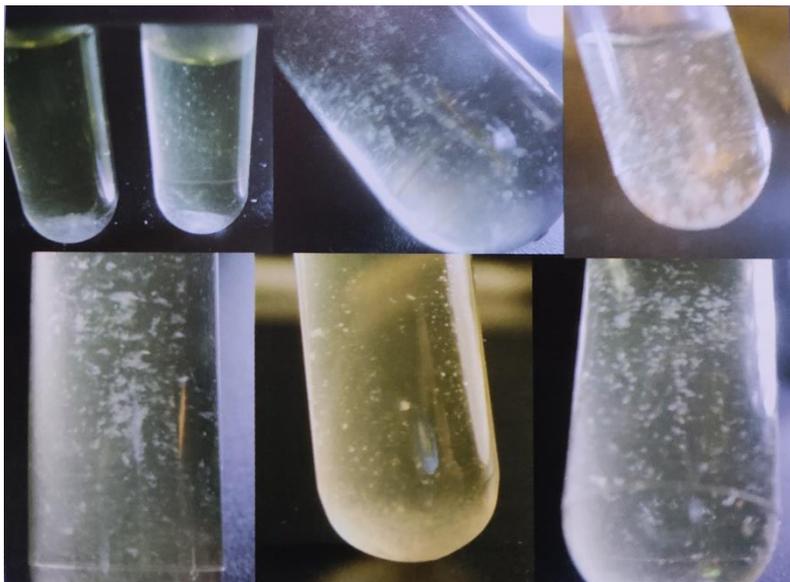


Figure 8 : Réaction de floculation de la toxine diphtérique (filtrée par membrane de 0,22 μ) avec un sérum immun de cobaye. Après plusieurs heures d'incubation à 47°C, on observe une opalescence, la formation de sédiments et de petits flocons après agitation. Photographie de Juan Alberto Galan Torres, 2013.

D'autres scientifiques auparavant, avaient tenté de mélanger la toxine et son antitoxine mais sans parvenir à une telle observation. En 1897, Rudolph Kraus²⁶ disait : « *la toxine*

²⁶ Rudolf Kraus (1868-1932) pathologiste, bactériologiste et immunologiste autrichien connu pour ses travaux sur les précipitines bactériennes (Österreichisches Biographisches Lexikon und biographische, 2003).

diphthérique ne donne aucune réaction précipitante par l'addition d'antitoxine » (Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, 1968).

Le nom de floculation a été donné par Ramon du fait de l'observation de la formation de flocons uniformément répartis, puis s'agglutinant (Gilbrin, 1984).

Cette constatation sert, par la suite, de principe de base à la méthode de dosage par floculation qui permet *in vitro* de titrer l'antitoxine diphtérique ce qui ne pouvait, jusqu'à présent, se faire que par l'épreuve *in vivo*, sur des animaux d'expériences. En effet, auparavant, le titrage *in vivo* se faisait sur des cobayes. On jugeait de la toxicité d'une solution de toxine diphtérique par sa capacité à tuer des cobayes de 350g en 4 jours (Galan Torres, 2011). Que ce soit *in vivo* ou *in vitro*, les résultats s'exprimaient donc selon différentes valeurs (Kikuth *et al.*, 1959) :

- La dose minimale mortelle (DMM) étant la dose minimale permettant la mort d'un lot de cobaye de 350g en 4 jours.
- L'unité internationale d'antitoxine, à cette époque, aussi appelée l'unité antitoxique ou U.A ou unité internationale (U.I) ancienne (1928) se définit par 0,1 U.I protège pendant 4 jours 100 cobayes de 350g. Autrement dit cela correspond à la dose antitoxique nécessaire pour neutraliser 1000 fois la dose toxique.
- L'unité floculante (Lf ou limes floculationis) correspondant à la quantité d'antigène fixé par 1 unité internationale d'antitoxine (visualisable par réaction de floculation).
- La dose L+ (ou limes mortis) qui correspond à la quantité de toxine dont le mélange avec l'unité internationale d'antitoxine provoque la mort de l'animal 4 jours après injection. En théorie, on a donc $1 L+ = 1001 DMM$.
- La dose L0 représente la plus grande quantité de toxine qui, mélangée à 1 unité internationale d'antitoxine, a perdu le pouvoir de provoquer les symptômes de la maladie (peu utilisé en pratique).
- Pour le dosage d'une solution de toxine, les taux obtenus s'expriment généralement en unité antigénique (ou anatoxique). Cela correspond à la quantité d'antitoxine, qui provient d'un sérum étalon, capable de faire apparaître la « floculation initiale » mélangé à 1 ml de solution de toxine (ou anatoxine) à doser. De ce fait, plus une solution de toxine (ou anatoxine) possède un titre en unité antitoxique élevé, plus elle possède un pouvoir immunisant important (Galan Torres, 2011).

La méthode de floculation a le double avantage d'éviter l'utilisation et la mort d'animaux à des fins expérimentales mais également présente l'intérêt d'être beaucoup plus rapide, moins chère et plus précise que la technique *in vivo*. Cette méthode révolutionnaire, largement diffusée et utilisée par les immunologistes, permet donc de doser la quantité d'antitoxine contenue dans un sérum d'une part, ou d'autre part, d'apprécier la valeur antigénique et immunisante d'une toxine (ou anatoxine).

On peut noter que la méthode a été utilisée pour la toxine tétanique mais la lecture de cette floculation est moins évidente. L'affinité moindre de l'antitoxine tétanique pour la toxine produit par *Clostridium tetani*, peut mener à une diminution de la sensibilité de lecture.

III.1.2. Le principe des anatoxines

Les virus-vaccins pastoriens ont, avec le vaccin de Jenner, ce caractère commun d'être vivants et atténués dans leur virulence, l'atténuation étant plus ou moins importante.

Dès le début de la pratique de la méthode pastorienne de vaccination contre le charbon, il est observé que ce vaccin inoffensif pour le mouton peut, cependant, provoquer d'importants désordres chez le cheval ou bien chez la chèvre. On découvrit ensuite que le même virus-vaccin charbonneux qui fait preuve d'une bonne innocuité chez la majorité des animaux de la même espèce est susceptible d'engendrer des troubles spécifiques chez certains individus dont le système immunitaire est affaibli (Ramon, 1954).

En 1882, dans une note présentée à la Société Centrale de Médecine Vétérinaire de Paris (appelé de nos jours Académie Vétérinaire de France), Louis Pasteur déclarait, peu de temps après la découverte du vaccin contre le charbon : « *les virus, au lieu d' être comme on le supposait autrefois (et comme il l'avait supposé lui-même) quelque chose de fixe et d'immuable, des entités, sont au contraire quelque chose de variable, se modifiant sous l'action du temps, des circonstances climatiques etc...* ». Il précisa par la suite, après plusieurs expérimentations, que l'on peut revenir à une virulence originelle du virus-vaccin charbonneux (obtenu par atténuation artificielle). Il le démontra en l'inoculant successivement à des cobayes de plus en plus âgés. Il affirma également que le virus-vaccin du choléra des poules peut, lui aussi, retrouver sa virulence initiale, par des passages répétés sur des moineaux ou des serins (Ramon, 1954).

Un exemple plus tardif mais aux conséquences importantes, fut l'utilisation du virus-vaccin de la peste bovine (atténué via passage par la chèvre) qui provoqua en 1947 une épizootie chez les bovidés en Egypte. Il est à noter que le risque de transmission de la maladie par des individus vaccinés par agent atténué est non négligeable. (Ramon, 1954)

Autre inconvénient qui possède son importance, l'utilisation d'antiseptique ou autre moyen pour empêcher les souillures éventuelles par d'autres germes, est impossible. Cela risquerait d'altérer la vitalité de ces virus-vaccins et par conséquent compromettrait grandement leur efficacité.

L'ensemble de ces problématiques pousse G. Ramon à chercher un moyen d'obtenir un agent dont l'innocuité serait parfaite et également d'étendre le panel des maladies considérées.

D'autres chercheurs possédaient leur théorie quant à l'agent à utiliser afin de créer une immunité. Ehrlich pensait initialement que la toxine pure, de par son action toxique sur l'organisme, provoquait un fond d'immunité et que par conséquent, il était nécessaire d'injecter une toxine non modifiée pour obtenir une production abondante d'antitoxine. Il paraissait donc paradoxal qu'une toxine ayant perdu son pouvoir toxique, puisse, *in vivo*, produire des antitoxines spécifiques neutralisantes. De même William Park²⁷, aux Etats-Unis, travaillant sur les mélanges toxine-antitoxines, pensait qu'il était nécessaire d'avoir dans la solution injectable une faible quantité de toxine libre afin de provoquer l'immunité (Galan Torres, 2011).

²⁷ William Hallock Park (1863-1939) bactériologiste américain, directeur du laboratoire de pathologie, bactériologie et désinfection du Conseil de Santé de New York. Il développa aux Etats-Unis l'utilisation de la vaccination associant la toxine et l'antitoxine (The American Association of Immunologists, 2021).

C'était sans compter sur Gaston Ramon et son sens de l'observation. En effet, sa précédente découverte réalisée de façon relativement fortuite, lui apporta un avantage que les autres scientifiques ne possédaient pas auparavant. A la suite de réalisations de solutions étalonnées de toxine diphtérique, Ramon eut l'idée d'ajouter du formol (5 mL de la solution commerciale d'aldéhyde formique, dont la concentration n'est pas connue, par litre de toxine) afin de stabiliser le produit et d'éviter toute contamination microbienne, comme le lui avait enseigné son professeur à l'École Vétérinaire d'Alfort. Après chauffage à l'étuve à 40-42°C pendant un mois, Ramon obtient un mélange stable. Il mit, par la suite, cette solution en contact avec de l'antitoxine. Il observa ainsi le phénomène de floculation.

Ramon possédait donc ici une solution de toxine formolée dont le pouvoir antigénique était intact, car pouvant se lier à l'antitoxine de la même façon que la toxine initiale. L'idée lui vint d'injecter de cette solution à des cobayes et le résultat fut très intéressant car aucun d'entre eux ne présenta de symptômes semblables à ceux de la diphtérie, seuls certains présentaient une légère inflammation locale au site d'injection. Après quelques jours de patience, il inocula de la toxine d'origine à la virulence intacte, à ces mêmes cobayes, et aucun ne succomba et mieux encore aucun ne présenta de symptômes de la maladie (Ramon, 1923).

G. Ramon venait donc de créer, à partir d'une toxine diphtérique virulente, une nouvelle forme de toxine avec une capacité immunisante identique à celle d'origine mais incapable de générer les symptômes de la maladie.

Plusieurs détracteurs ont proclamé qu'avant lui, la possibilité de transformer les toxines était connue. Des travaux précédents, notamment en 1914, par E. Loewenstein de l'Institut National autrichien de Sérothérapie, consistaient à inactiver la toxine à l'aide de formol à 0,2% puis exposer la solution à une lampe chauffante (lampe de Nernst²⁸), n'excédant pas les 34°C. Les résultats ne furent pas satisfaisants selon lui et il finit par conclure que la toxine se prêtait mal à l'action du formol (Galan Torres, 2011). En 1921, Glenny²⁹ travailla sur la toxine diphtérique ayant subi l'action du formol mais ce dernier ne parvint pas à l'obtention d'une nouvelle toxine parfaitement atoxique. Les recherches d'Ehrlich sur les « toxoïdes » ressortirent également (le terme de toxoïde était utilisé pour désigner toute forme de toxine ayant subi un procédé visant à la modifier). Sans être dénuées d'intérêt, elles furent loin d'être convaincantes car ces toxoïdes étaient instables et sans les caractères propres d'innocuité et d'activité des anatoxines. H. Vallée et L. Bazy eurent travaillé également sur la détoxification des toxines par l'iode. Mais le mérite d'une véritable solution au problème initial revient à Ramon.

Le nom d'anatoxine fut officiellement utilisé la première fois par le Dr Roux, mais plusieurs propositions furent discutées en amont avec G. Ramon. Tout d'abord le nom d'« atoxine » fut proposé mais la ressemblance avec « toxine » ne semblait pas convaincre nos scientifiques. Lors d'une note du 3 décembre 1923, destinée à Ramon, le Dr Roux écrivait : « *je propose de nommer la toxine qui a perdu sa nocivité et qui maintient son pouvoir antigénique extoxine ou mieux encore la notoxine* ». Dans une note du 5 décembre 1923 envoyée à G. Ramon, le Dr Roux écrivait : « *Dans le texte au lieu d'atoxine il y a paléotoxine* »

²⁸ Lampe, créée en 1897 par le physicien allemand Walther Hermann Nernst, qui utilise un filament en céramique jusqu'à incandescence (Kress, 1913).

²⁹ Alexander Thomas Glenny (1882-1965) immunologiste britannique connu pour ses travaux sur la prévention de la diphtérie. Ses travaux sur les toxoïdes et, plus tard, l'utilisation de l'alun dans la préparation des vaccins lui valurent quelques tensions avec Gaston Ramon (The College of Physicians of Philadelphia, 2021).

qui certainement vaut mieux. La chose nouvelle vaut bien un mot nouveau et celui-ci est bien venu. ». Finalement le terme d'anatoxine sera adopté pour la présentation face à l'Académie des Sciences (Galan Torres, 2011).

Le 16 décembre 1923, face à l'Académie des Sciences, au travers d'une élocution de Mr. Roux, les résultats des recherches de G. Ramon sont présentés sous le titre « Sur le pouvoir flocculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine rendue anatoxique » (Académie Vétérinaire de France, 1983). On peut notamment y lire la définition de l'anatoxine selon Ramon : « *J'ai proposé le nom d'anatoxine diphtérique pour désigner une toxine diphtérique ayant subi l'action prolongée de la chaleur et de l'aldéhyde formique et qui, dépourvu de tout pouvoir nocif, floccule en présence d'antitoxine comme la toxine d'où elle est issue et donne aux animaux auxquels on l'injecte une immunité active accompagnée de production d'antitoxine.* »



Figure 9 : Le Dr. Roux, à gauche, et le Dr Ramon, à droite, relisant la note de G. Ramon sur l'anatoxine quelques instants avant sa présentation devant l'Académie des Sciences, le 16 décembre 1923. (Gaston Ramon (1886-1963) El veterinario que revoluciono la medicina preventiva en los Ejércitos – Juan Alberto Galan Torres)

L'anatoxine est **stable**, elle peut se conserver pendant plusieurs années au froid ou à la température ambiante sans rien perdre de ses qualités immunisantes. Elle est **résistante** à la chaleur et supporte un chauffage d'une heure pouvant aller jusqu'à 70°C ce qui donne la

possibilité de la « tyndalliser »³⁰ et par conséquent de la rendre bactériologiquement stérile pour son usage courant (Ramon, 1954). La récupération de son pouvoir toxique n'ayant jamais pu être prouvée, l'**irréversibilité** de l'anatoxine reste une de ses caractéristiques.

En voilà une révolution de la méthode pastoriennne classique qui vise à l'obtention d'une forme bénigne de la maladie engendrée par une action toxique volontaire. L'anatoxine semble donc le prolongement voire l'aboutissement de la lignée des recherches pastoriennes afin de trouver une substance aux caractéristiques, au contraire du vaccin vivant atténué, **stable, invariable, soluble, dosable, inerte** et donc **inoffensive** mais capable d'engendrer une immunité.

De très nombreux essais ont été réalisés par la suite ne mettant en évidence aucune activité toxique des anatoxines injectées. Cependant les variations immunitaires individuelles ont pu montrer des réactions d'hypersensibilité ou allergies mais dont l'origine est indépendante de l'action toxique de la toxine initiale : l'**innocuité** est donc totale.

Cette découverte a permis de paver le chemin pour Ramon et d'autres de ses collaborateurs afin de créer différentes anatoxines : anatoxine staphylococcique, anatoxine dysentérique, streptocoque, scarlatineux et bien d'autres par plusieurs équipes de chercheurs.

Ainsi, de nombreux vaccins ou « anavaccins » ont vu le jour en utilisant ce procédé sur les toxines ou les bactéries elles-mêmes : celui du bacille de la coqueluche (Ramon, Debré, Sohier et Richou en 1948), contre le choléra (Putoni et Suarez Peregrin), contre le charbon des bovidés (Vallée et Leclainche en 1925), contre le rouget du porc (Boyer, Placidi et al.), contre la brucellose (Van Saceghem, Davesne et al.), contre le typhus (Zinsser, Castaneda et al.)... (Ramon, 1954).

Le concept a été étendu au virus afin d'obtenir des « anavirus », c'est ainsi qu'ont été développés des vaccins notamment contre : la poliomyélite (Salk, et al.), la variole (Brussel et Mayzner), la fièvre aphteuse (Vallée, Rinjard et Carré en 1929), la rage (Plantureux en 1926). Ils reçurent une utilisation plus ou moins importante dans la pratique (Ramon, 1954).

Les débouchés de la découverte de Gaston Ramon ne sont que les témoins de l'avancée majeure que représentent les anatoxines dans le monde de l'immunologie.

En 1968, D'Antona disait : « *Décembre 1923 représente une date vraiment historique pour l'immunologie, car, depuis ce moment, nous possédons les vaccins les plus parfaits, les plus stables, les plus inoffensifs, les plus efficaces qu'on n'ait jamais connus auparavant* » (Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, 1968).

En outre, les pistes d'amélioration à venir se sont portées sur l'optimisation de l'efficacité des anatoxines. Afin d'obtenir une anatoxine la plus efficace possible, c'est-à-dire au pouvoir immunisant élevé, il a été primordial de trouver une toxine initiale très active.

³⁰ Méthode de stérilisation d'un milieu fragile, consistant en un chauffage discontinu à une température de 60 à 70°C suivi de refroidissements successifs, qui sert à détruire les microorganismes (les spores non détruites par un premier chauffage se développent et les microbes engendrés sont détruits par les chauffages suivants) sans altérer la composition chimique du milieu (CNRTL, 2020).

Concernant la diphtérie, la souche bactérienne majoritairement utilisée était la souche P.W.8 (*C. diphtheriae* Park-William n°8). Initialement le milieu de culture employé fut le milieu de Loeffler correspondant à du sérum de bœuf ou de cheval coagulé sur lequel le bacille de Klebs-Loeffler se développe plus vite que les autres bactéries. Au fur et à mesure, différents essais ont été réalisés. Ainsi ont été utilisés des milieux comprenant de l'estomac de porc hydrolysés (Martin), de l'hydrolysate de caséine ou encore des formules de macération et digestion pepsique de viande de veau auquel ont été ajoutés différents éléments selon les publications et les laboratoires comme : de l'acétate de soude et maltose (Pope & Healey), glucose (Ramon), levure de bière (Pappenheimer), fer ferreux (Bar et al.). Le pH étant un élément fondamental à contrôler afin d'obtenir un développement bactérien satisfaisant (Mirchamsy *et al.*, 1962).

Pour le tétanos, la souche utilisée était majoritairement la souche R de l'Institut Pasteur de Paris. Les avancées des recherches sur l'optimisation des milieux de cultures mais également les contraintes matérielles ont mené à l'évolution des techniques utilisées. Pendant la 2^e guerre mondiale, l'utilisation de viande de veau de bonne qualité ou d'estomacs de porc fut remplacée par l'utilisation de viande de cheval souvent issue de l'expérimentation et donc impropre à la consommation humaine. Ramon utilisait donc une source protéique carnée digérée par une action pepsique et papainique. L'ajout de glucose était réalisé pour l'acidification du milieu par le bacille tétanique nécessaire à son développement (pH autour de 5,8) ainsi que du phosphate monopotassique comme solution acide tampon (Galan Torres, 2011).

Ces modifications de milieu de culture ont permis une hausse du pouvoir toxique des toxines brutes. La toxine tétanique a, par exemple, vu sa dose minimale mortelle, sur cobaye de 350g, passer de 1/10 000 de ml à plus de 1/150 000 de ml. Ces évolutions ont donc facilité l'obtention d'anatoxines à forte valeur antigénique (Galan Torres, 2011).

III.1.3. Le vaccin antidiphtérique

III.1.3.1. Quelques informations concernant la diphtérie

La diphtérie ou « terreur des mères » comme elle était surnommée, est une maladie dont la description remonte à l'Antiquité (des écrits rapportent la pratique de la trachéotomie par Asclépiade de Bithynie, un médecin et philosophe grec, au I^{er} siècle avant J.-C). Il a pu être retrouvé qu'en 1807, Napoléon, ayant été touché dans son cercle familial par ce fléau, proposa un prix de 12000 francs à quiconque trouverait une solution curative et préventive du croup. Quatre-vingt-trois scientifiques prirent part à ce concours mais sans résultats. La solution ne sera trouvée que plus d'un siècle plus tard (Galan Torres, 2011).

Après avoir notamment été appelée ulcère syrien, angine membraneuse, angine pestilentielle, maladie strangulatoire, c'est le médecin français Pierre Bretonneau (1778-1862) qui attribua pour la première fois le terme de diphtérie à cette maladie, en 1821. Ce nom (du grec *diphthera*, qui signifie membrane) fait référence à la formation de pseudo-membranes au niveau du pharynx, symptôme typique de la maladie (Coen *et al.*, 2019).

L'infection est due à une corynébactérie du complexe diphtheriae (groupe taxonomique regroupant *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium belfantii*, *Corynebacterium ulcerans* et *Corynebacterium pseudotuberculosis*). Certaines souches de ces espèces bactériennes sont porteuses du gène *tox* (qui code la toxine diphtérique) d'où une production de la toxine diphtérique. La gravité de la maladie ne correspond pas à la lésion locale (lésion congestive, hémorragique et nécrotique au point d'entrée dans l'organisme, souvent la gorge, avec formation d'un exsudat grisâtre constituant la « fausse membrane » qui représente un terrain favorable au développement du germe et à la production de toxine), sauf lorsque cette fausse membrane siège au niveau du larynx et provoque une obstruction des voies aérienne (ce qu'on appelle le croup). En effet, l'atteinte grave se fait par la diffusion par voie sanguine de la toxine qui est pantrope (absence de spécificité cellulaire), pouvant donc être à l'origine de lésions nerveuses, rénales, surrénales, myocardiques etc., potentiellement fatales. Il s'agit donc d'une toxi-infection, aujourd'hui à déclaration obligatoire, qui frappe surtout les enfants (souvent âgés de un à quatre ans) (Universalis, 2020a).

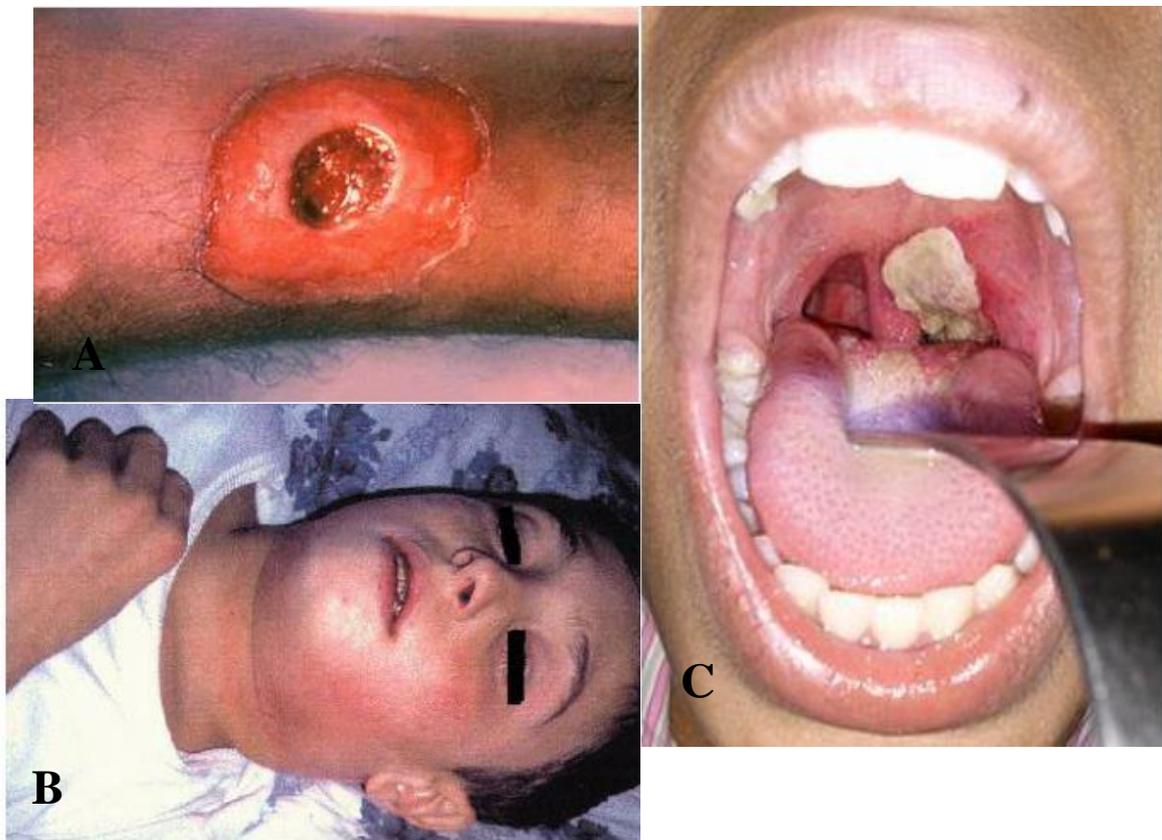


Figure 10 : Photographies illustrant les symptômes possibles de la diphtérie. A : forme ulcérate cutanée (MSD manuals), B : croup correspondant à une inflammation laryngée (MSD manuals), C : Fausses membranes typiques de la maladie (Santé Vision)

L'infection à *C. diphtheriae* est très contagieuse pour l'Homme. La transmission est interhumaine et se fait par voie aérienne lors de contacts avec des malades ou des porteurs sains. L'infection par *C. diphtheriae* est peu rapportée chez les animaux, la description des

symptômes est donc peu développée. Cependant, lors d'injection chez les chevaux par une toxine atténuée, en vue de la production de sérum antidiphtérique, certains individus pouvaient présenter une paralysie, engendrant des chutes et/ou fractures ainsi que des troubles moteurs. L'infection à *C. ulcerans* est, quant à elle, souvent transmise à l'Homme par ingestion de lait cru contaminé de vache (les bovins sont considérés comme réservoir principal) ou par contact avec des animaux de compagnie, en particulier chiens ou chats. Des souches ont également été détectées chez des porcs et des sangliers. Le pouvoir pathogène de *C. ulcerans* n'a cependant jamais été montré chez les animaux domestiques et la transmission interhumaine n'a également jamais été démontrée. L'infection à *C. pseudotuberculosis*, due le plus souvent au contact avec des caprins, est très rare. (Lotte, 2013 ; Institut Pasteur, 2019)

Chez l'Homme, la période d'incubation de la diphtérie est habituellement de 1 à 5 jours. Pour la forme commune, le début de la maladie est relativement lent et se caractérise par une fièvre modérée et une pharyngite exsudative bénigne. Il existe une forme maligne avec des signes locaux et régionaux plus sévères (muqueuse hémorragique, jetage séro-hémorragique, adénopathie cervicale augmentant la taille du cou) et des signes généraux pouvant être fatals (myocardites, paralysie chez l'adulte). La gravité de l'infection peut être liée au type de souche (plus ou moins toxigène), aux infections associées ou au retard du traitement (Médical Actu, 2020). Une forme cutanée existe avec formation de pseudo-membranes nécrotiques, la gravité des symptômes est cependant moindre.

III.1.3.2. Les travaux précédents la découverte du vaccin

Le bacille responsable de la diphtérie fut observé en premier, en 1883 par Edwin Klebs³¹ puis étudié, en 1884, par Friedrich Löffler³². Ce bacille prélevé dans des fausses membranes de croup porta par la suite le nom de bacille de Klebs-Löffler.

Les deux scientifiques mettent en évidence divers problèmes. En effet, le bacille semble disparaître au cours de l'évolution des symptômes et la maladie ne se transmet pas toujours directement d'un animal à un autre. Löffler lors d'une étude, mit en évidence que 5% des enfants non malades étaient porteurs du bacille au niveau de la gorge. Cette découverte fut la première description du concept de porteur sain et permit de trouver une réponse quant au moyen de contamination, même sans contact avec un individu malade.

En 1888, Emile Roux et Alexandre Yersin³³, en réalisant des expériences sur les cobayes, démontrent que l'agent pathogène n'est pas directement le microbe mais plutôt une substance sécrétée par celui-ci : « *Le bacille diphtérique ne pullule pas dans les organes ; on ne le trouve qu'au point d'inoculation. [...] dans les cultures pures du bacille diphtérique il existe une substance chimique spéciale qui, introduite sous la peau des animaux, leur donne la maladie en l'absence de tout microbe vivant (le meilleur moyen pour séparer les microbes est la filtration sur porcelaine)* » (Roux et Yersin, 1889).

³¹ Edwin Klebs (1834-1913) médecin et professeur d'anatomie pathologique allemand connu pour ses travaux sur le bacille diphtérique et l'hermaphrodisme. Le genre de bactérie *Klebsiella* lui a été dédié (Bnf, 2021q).

³² Friedrich August Johannes Löffler (1852-1915) médecin, hygiéniste et bactériologiste prussien, connu pour ses travaux sur la diphtérie et ses travaux en bactériologie (milieu de culture : milieu Loeffler et coloration : mordant de Loeffler, coloration de Loeffler, bleu de Loeffler) (Encyclopedia Britannica, 2021a).

³³ Alexandre Yersin (1863-1943) médecin, bactériologiste et explorateur franco-suisse connu pour sa découverte du bacille de la peste (*Yersinia pestis*) ainsi que ses travaux sur la diphtérie. Il fut un disciple de Pasteur et s'exporta en Indochine où il créa la première Ecole de médecine de Hanoï (Bnf, 2021r).

En 1890, Emil Von Behring et Kitasato³⁴ vont découvrir la présence d'une substance dans le sang des animaux immunisés contre la toxine diphtérique qui inactive spécifiquement cette dernière : l'antitoxine diphtérique (Universalis, s. d.).

Par la suite, le Dr Roux et ses collaborateurs vont élaborer des sérums contenant de l'antitoxine spécifique de chevaux immunisés et hyperimmunisés. C'est ainsi que la piste de la thérapie contre la diphtérie via l'utilisation du sérum de cheval immunisé a vu le jour. En 1894, les premiers enfants atteints de diphtérie sont traités, à l'Hôpital des Enfants Malades de Paris, grâce au « sérum de Roux » (Roux, Chaillou et Martin) (Galan Torres, 2011).

Cependant, la durée d'efficacité d'un tel traitement étant limitée (15 jours environ) et les contraintes techniques à la prise en charge rapide et à la réalisation de nombreuses injections faisaient de ce traitement une solution peu fiable sur le long terme. D'autant plus que la prévalence de la maladie ne semblait pas diminuer. Des patients continuaient d'en mourir et certaines personnes (dont le traitement fut tardif) restaient paralysées pendant des mois et des années.

Les recherches se poursuivirent notamment par les Dr Von Behring, William Park, Jules Renault et d'autres, avec des essais de vaccination mélangeant la toxine et l'antitoxine mais les résultats n'étaient que peu probants (bien qu'utilisée en Allemagne et aux États-Unis). G. Ramon rapporte lui-même les défailances de ces recherches : une innocuité relative avec des risques importants notamment la dissociation des complexes toxine-antitoxine pouvant avoir des conséquences néfastes, une action immunisante incertaine ... La solution d'un vaccin sûr et efficace n'était pas encore d'actualité.

III.1.3.3. *La découverte du vaccin antidiphtérique*

Sa découverte de l'anatoxine en 1923 fut l'élément de réponse à la vaccination antidiphtérique. G. Ramon pense à une possibilité d'immunisation chez l'Homme via l'utilisation de l'anatoxine. Après de nombreuses vérifications quant à la stabilité du produit et l'innocuité chez les cobayes, et pour montrer son inoffensivité, il s'injecta lui-même cette solution, ayant pour résultat une simple rougeur locale passagère. Le Dr Roux, armé de son expérience, déclara à G. Ramon, après que ce dernier ait refusé de préciser ce fait dans le corps de sa note, « *Vous serez de cette façon, le premier vacciné. Vous aurez réalisé la première vaccination. Si vous ne mettez pas cela dans votre note, la vaccination par l'anatoxine aura été réalisée par d'autres que par vous* » (Académie Vétérinaire de France, 1983). En effet, plusieurs mois de travaux et d'études ont été nécessaires afin de mesurer les niveaux de réponse immunitaire et ainsi d'établir un protocole vaccinal adapté. G. Ramon réalise donc entre 1923 et 1924 le premier vaccin antidiphtérique fiable à partir de l'anatoxine.

L'innocuité de 100% sera démontrée avec le test de Schick. Ce test est un test de réaction cutanée par injection d'une très faible quantité de toxine diphtérique dans un bras et injection d'une forme inactivée par la chaleur de cette même toxine sur l'autre bras, comme témoin. Après 4 jours, la lecture du test se fait. Il est considéré comme négatif lors d'absence de réaction et donc d'immunité acquise (General Praticce Notebook, 2020).

³⁴ Danshaku Kitasato Shibasaburō (1853-1931) médecin et bactériologiste japonais, prix Nobel de médecine avec von Behring pour leur sérum contre la diphtérie et le tétanos. Il est également connu pour sa collaboration à la découverte du bacille de la peste avec Yersin (Encyclopedia Britannica, 2021b).

Plus tard, l'efficacité du vaccin va être améliorée avec l'augmentation de l'activité immunogène de celui-ci en ajoutant notamment des substances adjuvantes (découverte de G. Ramon dont nous parlerons ci-après) ou bien en purifiant l'anatoxine (grâce à l'aide de A. Boivin et la précipitation par l'acide trichloracétique) ou encore l'utilisation de vaccins associés (également détaillée plus tard).

III.1.3.4. *La mise en application et résultats de la vaccination*

Les découvertes de Ramon s'exportent vite à l'étranger. En 1924, Ramon supervise la préparation de l'antitoxine diphtérique par les laboratoires Connaught Laboratories de l'université de Toronto, ce qui permettra au Canada de devenir le premier pays à appliquer la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine (Panisset, 1949). Ramon avait à cœur de s'assurer de l'obtention d'un produit conforme à celui qu'il avait mis au point. Robert Debré disait : « *Je ne pense pas que beaucoup d'inventeurs d'un vaccin ou d'un médicament aient ainsi veillé, eux-mêmes, du matin au soir pendant des années sur la préparation industrielle d'un produit largement livré à ceux qui en ont besoin* ». Cette même année 1924, des essais cliniques sur des enfants sont réalisés par Martin, Zoeller³⁵, Darre, Lafaille et Roubinovitch. Deux injections d'anatoxine sont réalisées à vingt jours d'intervalle sur des enfants positifs au test de Schick (c'est-à-dire étranger à une précédente infection par le bacille de Klebs-Löffler). Aucun des cent deux enfants ayant subi les deux injections ne développa la maladie. Et seulement un enfant sur les quarante-et-un ayant subi une seule injection fut malade (Galan Torres, 2011).

Des essais cliniques ont été perpétués en France pendant des années en collaborations avec des pédiatres, des cliniciens et autres professionnels de santé afin d'amener la vaccination antidiphtérique à sa démocratisation.

A partir de 1925 et au début des années 30, l'anatoxine diphtérique s'implanta dans bon nombre de pays dont les suivants : Russie, Italie, Suisse, Belgique, Turquie, Japon, Egypte, Australie, Angleterre et Danemark, portant à plusieurs millions, le nombre d'individus vaccinés.

Après les différentes études favorables sur des chevaux comme sur des enfants, la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine est introduite dans l'armée française en 1930 et est rendue obligatoire par la loi du 15 avril 1936, appuyée par Henri Rouvillois (1875-1969) médecin et chirurgien militaire, directeur du Service de Santé des armées et président de l'Académie de médecine et de chirurgie (Bnf, 2021s).

La loi du 25 juin 1938, complétée de celle du 24 novembre 1940 rend la vaccination antidiphtérique obligatoire pour tous les enfants de 4 à 14 ans. Puis la loi du 7 septembre 1948 impose la vaccination chez le nourrisson entre l'âge de 3 mois et 18 mois. A cette époque, la vaccination se fait en 2 ou 3 injections (selon le type de vaccin utilisé) espacées de 4 semaines chacune avec un rappel dans les 5 ans puis dans les 10 ans.

Au début de son utilisation, le pouvoir antigénique des vaccins à base d'anatoxines pouvait être assez variable d'un lot à un autre et le titre en toxine assez faible. Cependant la vaccination fut largement répandue et montra ses effets. En Angleterre cependant, pour cause

³⁵ Christian Zoeller (1888-1934) immunologiste ayant travaillé aux côtés de Ramon dans la mise en place d'un vaccin contre le tétanos et de vaccins associés (Parish, 1965).

de réactions inflammatoires locales fréquentes avec l'anatoxine seule, le choix se porta dans un premier temps sur une vaccination avec un mélange neutre d'anatoxine et d'antitoxine. Les améliorations techniques de fabrication du vaccin (amélioration de la qualité de la toxine initiale, ajout de substances adjuvantes, purification de l'anatoxine ...) ont permis d'obtenir des résultats de plus en plus satisfaisants : le taux de virage de Schick (TVS), correspondant au taux d'enfants passant d'un test de Schick positif à un test négatif avant et après vaccination, a pu atteindre des valeurs comprises entre 95 et 99% (O.M.S, 1952).

Les chiffres parlant d'eux même, en France, en 1924, on comptait environ 3000 morts dus à la diphtérie dont une majorité d'enfants. Ce nombre a chuté pour atteindre les 195 en 1950, puis 22 en 1961 (tous des enfants, non vaccinés) et quasi aucun dans la fin des années 1960 (Escoffier-Lambiotte, 1963).

La validation de ce procédé à l'étranger a été unanime, ce qui a permis sont développement rapide et efficace.

A New York, le taux de mortalité chez les enfants de moins de 15 ans est passé de 84,4 à 0,06 pour 100 000 enfants de 1914 à 1954. Les mêmes résultats ont été obtenus dans d'autres grandes villes américaines telles que Chicago, Cleveland, Pittsburg etc... dans lesquelles il n'y a eu aucun décès par diphtérie ni en 1949 ni en 1950. A Toronto au Canada, en 1920, 2256 cas été recensés dont 224 décès pour atteindre le nombre de 2 cas et 0 décès en 1950. La vaccination systématique s'est révélée efficace par une large couverture de la population : dans les années 40, en Angleterre, plus de 70% de la population infantile fut vaccinée. En Australie, plus de 90% en milieu urbain et 85% en milieu rural (Galan Torres, 2011).

Cette vaccination à l'échelle mondiale a permis l'endiguement quasi-total de la maladie.

**DISPARITION DE LA DIPHTERIE DANS LE MONDE
GRACE A LA VACCINATION AU MOYEN DE L'ANATOXINE DIPHTERIQUE**
Quelques exemples

Pays ou Villes	Années	Nombre de cas de Diphtérie	Décès par Diphtérie
France (entière)	avant 1945	20.000 (moyenne)	2.200 (moyenne)
	1951	2.689	135
Angleterre et pays de Galles	1918	65.006	2.861
	1951	699	32
Canada (ensemble)	1921	13.239	1.217
	1941	2.843	240
	1951	253	37
Paris	1925	2.836	188
	1952	99	4
	1953	?	0
Toronto	1920	2.256	224
	1950	2	0
New-York	avant 1920	14.000 (moyenne)	1.290 (moyenne)
	1952	15	1
Chicago Pittsburg Cleveland Copenhague	1950	0	0
			0
			0
			0

Figure 11 : Note de Gaston Ramon sur les preuves de l'efficacité de la vaccination antidiphtérique. Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society, Gaston Ramon, 1954.

III.1.3.5. La situation de nos jours

La diphtérie est devenue une maladie exceptionnelle dans les pays développés depuis l'instauration des programmes de vaccination nationaux. Cependant, elle demeure endémique dans certains pays d'Europe de l'Est (Russie) et dans d'autres régions du monde comme l'Amérique du Sud (Brésil, Equateur), l'Asie du Sud-Est (Thaïlande, Inde, Indonésie, Népal, Philippines) et l'Afrique (Algérie, Madagascar, Zambie, Nigéria). En Europe, malgré un vaste programme de vaccination, *Corynebacterium diphtheriae* a été reconnu comme un pathogène réémergent et la diphtérie cutanée comme un facteur important dans la propagation de la maladie (Coen *et al.*, 2019).

Le dernier cas autochtone déclaré, en France métropolitaine, lié à *C. diphtheriae*, date de 1989. Entre 2011 et 2018, 33 cas d'infections à *C. diphtheriae* porteurs du gène *tox* ont été rapportés. Tous étaient soit des cas importés soit des cas détectés en outre-mer, chez des individus incomplètement ou non vaccinés. La majorité ont été des cas de diphtérie dans sa forme cutanée et aucun décès n'est rapporté. En outre, pendant cette même période 43 cas d'infections à *C. ulcerans* porteurs du gène *tox* ont été signalés en France métropolitaine. De même que ceux dus à *C. diphtheriae*, la majorité sont des cas de diphtérie cutanée. Par contre, tous les cas étaient des cas autochtones et parmi les individus malades, quatre sont décédés. Un point commun aux infections dues à *C. ulcerans* est le contact avec des animaux domestiques (Institut Pasteur, 2019). Cependant, les données actuelles restent peu nombreuses compte tenu du faible nombre de cas et l'absence de symptômes chez les animaux. Selon une étude japonaise réalisée sur 583 chiens, 7,5% des chiens seraient porteurs asymptomatiques de *C. ulcerans* (le statut quant au taux de souches porteuses du gène *tox*, pouvant être à l'origine d'une toxi-infection humaine, n'étant pas étudié ici) (Katsukawa *et al.*, 2012). Ce nombre non négligeable et l'essor du nombre de cas contaminés par *C. ulcerans* sont de plus en plus sujets à intérêt.

En France, la primo-vaccination est maintenant obligatoire chez l'enfant à l'âge de 2 et 4 mois. Le premier rappel se fait à l'âge de 11 mois et les autres rappels se font à 6 ans, 11/13 ans, 25 ans, 45 ans, 65 ans et puis tous les 10 ans. Les études de séroprévalence, menées depuis 1998 montrent que beaucoup de sujets âgés de 50 ans et plus en France ont un titre d'anticorps non détectable ou inférieur au seuil considéré comme protecteur (le seuil de protection de vaccin antidiphtérique est fixé à 0,1UI/ml avec un taux de conversion après la série de primo vaccination de l'ordre de 95 à 98%). Ces données soulignent l'importance de suivre les recommandations vaccinales comme les rappels tous les 10 ans chez les adultes âgés de plus de 65 ans (Institut Pasteur, 2019). Chez les animaux, la faible prévalence et l'absence de symptômes cliniques n'ont pas nécessité la mise en place d'un vaccin.

N.B : On peut retrouver l'utilisation du terme « diphtérie » chez la poule et les pigeons mais cette maladie correspond, en réalité, à une forme humide de la variole aviaire (maladie virale due à un poxvirus) et dont les symptômes, notamment l'apparition de fausses membranes à l'intérieur du bec, peuvent s'apparenter à la diphtérie humaine.

De nos jours, le traitement de la diphtérie n'a que peu évolué ; bien que les techniques et mesures hygiéniques aient été améliorées, la prise en charge repose toujours sur l'isolement du patient ainsi qu'une sérothérapie et une antibiothérapie.

III.1.4. Le vaccin antitétanique

III.1.4.1. Qu'est-ce que le tétanos ?

Le tétanos est une maladie non contagieuse provoquée par une toxine (tétanospamine) sécrétée par un bacille Gram positif, sporulée : *Clostridium tetani*. Ce bacille est anaérobie strict et copro-tellurique. Il persiste indéfiniment dans l'environnement sous sa forme sporulée très résistante. On le retrouve ainsi dans les déjections d'Homme et d'animaux comme le cheval et les bovins et également dans une grande majorité des sols où l'activité humaine est présente. Tout objet souillé peut donc être porteur du germe.

Le tétanos touche notamment les mammifères comme l'Homme, le cheval, la souris, le cobaye. Il n'existe d'immunité naturelle antitétanique ni chez l'Homme ni chez le cheval. En effet, au cours de la maladie, la quantité de toxine tétanique libérée est suffisante pour provoquer la maladie, mais insuffisante pour provoquer une stimulation antigénique. De plus, la bactérie se développant en milieu anaérobie et nécrotique (donc en dehors d'un contact avec le flux sanguin) et la toxine se déplaçant rapidement au système nerveux central, le contact de ces agents avec les cellules de l'immunité est relativement restreint.

Toute plaie cutanée peut-être à l'origine d'une contamination. Ce risque est accru lorsque la plaie est notamment souillée de terre, contient un corps étranger, est provoquée par un objet ponctiforme ou bien est nécrotique. On distingue ainsi différentes origines à la maladie : le tétanos accidentel, le tétanos post-chirurgical, le tétanos post-obstétrical (ou puerpéral) chez la mère et le tétanos ombilical (ou néo-natal) chez le nouveau-né. L'hygiène et le nettoyage des plaies (en plus de la vaccination) représentent donc les principaux outils de prévention du tétanos.

Il existe trois formes de la maladie : généralisée (80% des cas), localisée ou céphalique (atteinte de l'encéphale et des nerfs crâniens souvent lors de plaies au niveau de la tête).

La propagation dans l'organisme se fait par deux voies, la voie hématogène (tétanos descendant) et la voie nerveuse rétrograde (tétanos ascendant) pour remonter jusqu'à la substance grise des cornes antérieures de la moelle. Ceci explique la proportionnalité entre la période d'incubation (de 3 à 21 jours avec une moyenne à 7 jours) et la distance entre la plaie et le système nerveux central.

Le mécanisme d'action de la toxine se fait par blocage de différents neuromédiateurs : blocage des influx inhibiteurs sur les motoneurons alpha présynaptiques, inhibition de la libération de glycine et acide gamma-aminobutyrique (GABA) ainsi qu'une libération accrue de l'acétylcholine et une diminution de l'activité cholinestérasique d'où une stimulation musculaire non inhibée (Médical Actu, 2013).

Les symptômes de la maladie commencent souvent par un trismus (une contracture des muscles masséters) empêchant l'ouverture de la cavité buccale. Puis les contractures se généralisent à la face (faciès sardonique) puis à l'ensemble du corps (position en opisthotonos, raideur des membres). Ceci s'accompagne de spasmes paroxystiques provoqués par des stimuli divers (lumière, bruit, toucher ...). Les contractures sont douloureuses et peuvent, lors d'atteinte des muscles de la cage thoracique, provoquer des troubles respiratoires pouvant aller jusqu'à l'arrêt.

Cette maladie aux symptômes caractéristiques et impressionnants, possédait donc une importance sanitaire et économique poussant les immunologistes à trouver un moyen de prévention.



Figure 12 : Symptômes du tétanos chez le chien. A : Contraction de muscles de la face (notamment oreilles), B : Paralysie tétanique généralisée (CHV Frégis)

III.1.4.2. Quelques faits historiques menant au vaccin de Ramon

Les symptômes de cette toxi-infection, souvent mortelle, sont connus depuis l'Antiquité. Ils sont décrits pour la première fois par Hippocrate et Arétée de Cappadoce, il y a vingt-quatre siècles. Cette maladie restera méconnue pendant très longtemps.

A partir de la deuxième moitié du XIX^e siècle, les découvertes sur le tétanos se sont enchaînées. En 1854, Sir James Young Simpson³⁶ met en évidence la nécessité d'une plaie, souillée de surcroît, pour que l'affection apparaisse. En 1884, Arthur Nicolaïer³⁷ permet l'identification du germe responsable du tétanos (le bacille sera longtemps nommé « bacille de Nicolaïer »). En 1889, Kitasato le cultive en anaérobiose et le purifie. La toxine tétanique est découverte en 1890 par Knud Faber³⁸. En 1895, Nocard³⁹ constate que le traitement par sérothérapie du tétanos peut être réalisé quelques heures après l'infection mais avant les premiers symptômes à des fins thérapeutiques. Dès 1897, de nombreux scientifiques Tizzoni, Gatoni, Frankel et Behring commencèrent une production massive de sérum.

Contrairement à la sérothérapie antidiphthérique, l'utilisation du sérum antitétanique s'est avérée assez décevante. Malgré l'usage de sérum curatif, E. Roux obtient une mortalité par tétanos de 50%. Les 50% survivants souffrent d'un tétanos à marche lente, dont la guérison spontanée est fréquente (Universalis, 2020b).

³⁶ James Young Simpson (1811-1870) obstétricien écossais, médecin de la reine Victoria, connu pour avoir été le premier à utiliser le chloroforme lors d'accouchement (Encyclopedia Britannica, 2021c).

³⁷ Arthur Nicolaïer (1862-1942) médecin interniste et microbiologiste allemand connu pour sa découverte du bacille du tétanos (Bnf, 2021t).

³⁸ Knud Faber (1862-1956) médecin danois connu pour ses travaux sur le tétanos, la tuberculose et ses ouvrages de médecine interne. Il devient membre de l'Académie des sciences de Stockholm en 1925 (Buhl, 2021).

³⁹ Edmond Nocard (1850-1903) vétérinaire et microbiologiste français connu pour ses travaux sur la tuberculose, le choléra, le charbon, il fut un membre actif de l'Institut Pasteur et professeur de médecine vétérinaire clinique et chirurgicale à l'École Vétérinaire d'Alfort ainsi que directeur (Bnf, 2021u).

III.1.4.3. La réalisation d'un vaccin anatoxique sur les traces du vaccin antidiphtérique

Les problématiques concernant l'utilisation de la sérothérapie sont les mêmes que pour la diphtérie, à savoir une nécessité d'action rapide et une durée d'action assez faible de l'ordre de 20 jours. Ainsi les avancées sur les recherches concernant la prévention du tétanos sont assez parallèles à celles de la diphtérie.

Fort de ses deux précédentes découvertes, en 1924, Ramon réalise le même procédé sur la toxine tétanique : 3-5cm³ de formol par litre de solution de toxine tétanique, le tout chauffé à 40°C pendant une durée d'un mois.

Selon une étude qu'il réalisa en 1925, les résultats de l'anatoxine ainsi créée sont semblables à ceux obtenus pour la toxine diphtérique : stabilité, irréversibilité, innocuité quasi parfaite, pouvoir antigénique intrinsèque satisfaisant.

A partir de 1925, avec Pierre Descombey⁴⁰ en chef des opérations, une batterie d'essais est poursuivie sur plus de 300 chevaux permettant de créer un protocole de vaccination au rendement idéal : primo-injection en 2 injections, ajout de substances adjuvantes, rappels etc.

A partir de 1926, en collaboration avec Christian Zoeller, Ramon effectue ses recherches sur l'Homme. Ils vont ainsi préciser le protocole vaccinal (quantité, chronologie), améliorer l'efficacité avec les adjuvants (essais avec du tapioca, amidon, lait, huile, lécithine ...) et le principe de vaccin associé. Ils vont même établir des méthodes de séro-anatoxithérapie associant l'immunité passive (via le sérum) et active (via l'anatoxine) chez des individus blessés non vaccinés. Aujourd'hui, les protocoles vaccinaux ont évolué mais restent globalement similaires à ceux proposés à cette époque (Monod et Institut des Sciences, 1964).

Ramon étudiera également la transmission de l'immunité (en particulier tétanique) de la mère au petit. Il mettra en évidence que l'acquisition d'une immunité uniquement passive est possible à travers le placenta, car seules les antitoxines maternelles peuvent traverser cette barrière ; les toxines ou anatoxines étant retenues. Chez la femme enceinte, un protocole vaccinal a donc été mis en place : 3 injections d'anatoxine tétanique en amont de la grossesse (1mL vers le 5-6^e mois, 1 mL un mois après et 2 mL dix jour après). Ces injections procurent une immunité active chez la mère et une immunité passive chez le nouveau-né grâce aux antitoxines maternelles, qu'il conservera 2 à 3 mois après la naissance. Le relais est ensuite pris chez le nouveau-né par une nouvelle injection lui permettant l'acquisition d'une immunité active. La mère est donc protégée du tétanos obstétrical et le nouveau-né du tétanos ombilical (Galan Torres, 2011).

N.B : à cette époque, on titre la toxine soit par le test de floculation (exprimé en unités floculantes) soit en déterminant la dose minimale mortelle DMM sur souris de 20 g ou cobaye de 350 g, une unité floculante (UF) = 3 000 DMM cobaye = 10 000 DMM souris (Kikuth *et al.*, 1959).

⁴⁰ Pierre Descombey immunologiste français connu pour avoir créé, avec Gaston Ramon, le vaccin antitétanique.

III.1.4.4. Les résultats de la pratique de la vaccination

Lors de la Première Guerre Mondiale, le sérum antitétanique avait déjà permis une diminution du nombre de pertes aussi bien humaines qu'animales mais avec un résultat peu satisfaisant compte tenu des difficultés techniques d'un tel traitement, dans de telles conditions. Mais à partir de 1936 (loi du 15 août 1936) et simultanément avec la vaccination antidiphthérique, la vaccination antitétanique est rendue obligatoire dans l'armée française suite aux résultats très satisfaisants obtenus, à partir de 1928, sur la campagne de vaccination des chevaux. En 1939 tous les soldats alliés sont vaccinés. Les soldats allemands, quant à eux, ainsi que la population civile n'ont pas été vaccinés. A l'issue de la Seconde Guerre Mondiale, les bienfaits de cette vaccination ont été sans appel avec un taux de complication des blessures dû au tétanos bien inférieur chez les soldats vaccinés (Panisset, 1949).

C'est ainsi qu'en France, en 1940, parmi les soldats vaccinés aucun cas de tétanos n'est à déclarer. Au sein de l'armée anglaise, la prévalence du tétanos est 25 fois moindre lors de la Seconde Guerre Mondiale que la première. Les chiffres montrent que lors de la 2ème Guerre Mondiale, seuls 12 soldats américains et 3 soldats canadiens (non vaccinés) ont contracté le tétanos.

Par la suite, la loi du 24 novembre 1940 rend la vaccination antitétanique obligatoire pour la population française dès 18 mois (en même temps que celle antidiphthérique).

Entre 1925 et 1943, les titres de toxines et anatoxines tétaniques en unité de floculation ont largement augmenté grâce à l'obtention de toxines plus actives (via le milieu de culture), passant de 3-5 à 30-60 unités de floculation. La dose minimale létale (MLD) passant initialement de 1/100 000-150 000 ml pour un cobaye de 350 g, à 1/250 000 ml. Ceci permet d'améliorer le pouvoir immunogène des solutions injectées, tout en diminuant le volume et la fréquence des injections réduisant ainsi plusieurs inconvénients liés à la vaccination et la sérothérapie (Galan Torres, 2011).

Aujourd'hui, le seuil de protection est fixé à 10 mUI/ml, valeur atteinte après la deuxième vaccination. La durée d'efficacité est estimée en moyenne à 10 ans. Ces données reposent sur des résultats d'études qui ont montré que 95% des sujets vaccinés depuis 5 ans étaient porteurs d'antitoxines à des taux supérieurs à 10 mUI/ml. Ces chiffres diminuent progressivement pour atteindre 91% après 10 ans et 60% après 15 ans (Gauriat, 2012).

Le tétanos reste aujourd'hui une des toxi-infections les plus importantes au monde, dont la vaccination est le seul moyen efficace de prévention. Bien qu'il soit de faible prévalence dans les pays développés, ses dégâts restent importants dans les pays en voie de développement. En France, le tétanos généralisé est une maladie à déclaration obligatoire. Entre 2012 et 2017 ont compté 35 cas de tétanos dont une majorité de personnes âgées (>70 ans) (SPF, 2019). Dans le monde, en 2015, 34 000 nouveau-nés sont morts du tétanos néonatal. Ce chiffre, qui malgré tout reste important, est en grande diminution (moins 96% depuis 1988) grâce à la généralisation de la vaccination et à l'amélioration des conditions d'hygiène (O.M.S, 2020).

III.1.4.5. Le tétanos chez les animaux domestiques

Chez les animaux domestiques, la vaccination n'est pas obligatoire. Le chat est très résistant face au tétanos (les cas rapportés sont rares) : il est en effet 10 fois plus résistant que le chien qui est lui-même 600 fois plus résistant que le cheval. Le chien, généralement peu sensible à cette maladie, peut cependant la contracter. Une prise en charge rapide via l'utilisation d'antibiotiques, de sérum antitétanique et le nettoyage de la plaie permet une récupération dans 90% des cas lorsque le traitement est instauré relativement tôt. Lorsque les symptômes généraux sont avancés, même lors de traitement, la mortalité peut atteindre 50%. La vaccination préventive, utilisant un vaccin anatoxique, peut être proposée et repose sur une primovaccination en deux injections à 1 mois d'intervalle puis un rappel au 1 an puis tous les 3 ans (Ettinger et Feldman, 2016).

Chez le cheval, une espèce très sensible au tétanos, la vaccination est vivement recommandée mais non obligatoire. Le protocole vaccinal consiste, à partir de l'âge de 3 mois, en deux injections (vaccin à anatoxine) à un mois d'intervalle avec un rappel à 1 an puis tous les 1 à 3 ans selon les vaccins. Lors d'une intervention chirurgicale un rappel de moins de 2 ans est souvent demandé et chez les poulinières, un rappel le dernier mois de gestation est conseillé pour assurer une protection de la mère et du petit via le colostrum. Sans vaccination préventive, la mortalité se situe entre 40 et 75% (Respe, 2020).

Concernant les bovins, la maladie est également assez peu fréquente mais possible. La vaccination n'est en pratique que rarement utilisée (il existe un vaccin à base d'anatoxine associé au vaccin contre les entérotoxémies) parfois en préventif lors d'écornage ou de castration sanglante. Le sérum pourra être utilisé en curatif (traitement très coûteux considérant le volume à injecter) ou en préventif chez le nouveau-né en milieu favorable, dont la mère n'a pas été vaccinée. Lors du développement de symptômes, le pronostic est assez sombre (GDS Creuse, 2020).

III.1.5. Les adjuvants

En 1925, G. Ramon instaure le principe des *substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité*. Cette technique correspond à l'ajout à la substance immunogène, d'un composé inerte permettant l'obtention d'une production plus importante d'antitoxine par l'organisme.

G. Ramon déclare que ses observations sur les chevaux, durant ses premières années de travaux à Garches, lui ont permis de développer le concept des adjuvants : « *J'avais constaté, chez certains chevaux fournisseurs de sérum antidiphtérique, la corrélation 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 des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité* » (Ramon, 1957). La présence d'abcès au site d'injection chez certains chevaux semblait donc être corrélée à un dosage plus important d'antitoxine du sérum de ces mêmes chevaux.

En effet, de ces observations, Ramon a l'idée d'ajouter une substance au pouvoir irritant pour les tissus au site d'injection. Cette inflammation locale va permettre une prise en considération plus importante de l'antigène par le système immunitaire de l'organisme.

L'efficacité de certains vaccins utilisant les anatoxines pouvait parfois être moindre du fait de l'absence totale de toxicité de l'anatoxine et donc une faible stimulation du système immunitaire.

Plusieurs substances furent testées, avec pour commencer : mie de pain, antigène gélosé, gélatiné, glycérolé, grains d'aleurone mais sans résultats concluants.

En revanche, l'utilisation d'amidon de manioc ou tapioca (non consommable cru du fait de sa forte teneur en acide cyanhydrique) lors d'expérimentations montra des résultats plus intéressants avec notamment la capacité à se gonfler au contact d'un liquide et donc la possibilité de retenir l'antigène plus longtemps et par voie de conséquence une libération prolongée de cet antigène dans l'organisme. La dose d'antigène est donc plus étalée dans le temps, d'où un contact plus long avec le système immunitaire. Avec ces substances la production d'antitoxine diphtérique est multipliée par deux et celle de l'antitoxine tétanique par cinq. La quantité de tapioca utilisée était de 1 à 2 g pour 100ml d'anatoxine (Galan Torres, 2011).

Dans une note de 1925, G. Ramon explique sa théorie sur le mode d'action de l'adjuvant : « *L'antigène auquel on a ainsi ajouté du tapioca, introduit dans le tissu sous-cutané chez le cheval, y rencontre, dans les conditions les plus favorables, les éléments les plus variés : leucocytes et ferments cellulaires ou plasmatiques, d'une part, dont l'afflux est augmenté par la présence du tapioca, cellules conjonctives, d'autre part, que multiplie l'inflammation provoquée artificiellement. Ces éléments, en retenant momentanément l'antigène à l'endroit d'injection et en empêchant son élimination trop prompte, lui font subir sur place, avant son adsorption, des modifications plus ou moins profondes. L'organisme peut ainsi l'utiliser au mieux et avec le minimum de perte. Il en résulte une immunité plus précoce, plus forte et plus durable et une production d'antitoxine plus abondante* » (Ramon, 1955).

Le tapioca n'étant pas recommandé chez l'humain, en collaboration avec le Dr Zoeller de l'hôpital militaire du Val-de-Grâce, des essais ont été entrepris sur l'amidon, la fécule de pomme de terre, le lait, l'huile, la lécithine (Ramon, 1955).

Vinrent ensuite des essais avec d'autres substances tels que le chlorure de calcium, la lanoline (graisse de suint de mouton purifiée, constituée par un mélange complexe d'acides gras et d'alcools estérifiés, et pouvant servir d'excipient pour les pommades, crèmes ou pâtes (Larousse, 2020a)), le cholestérol ... ces éléments non spécifiques apportèrent des résultats concluants. G. Ramon explique que : « *l'immunité conférée au cheval par deux injections d'anatoxine tétanique incorporée dans la lanoline est plusieurs milliers de fois plus élevée que celle due à deux doses de 10 cm³ d'anatoxine tétanique seule, injectées à un mois d'intervalle* » (Ramon, 1957).

Au fil des années, Ramon ainsi que d'autres équipes poursuivirent leurs essais afin d'obtenir des substances adjuvantes de plus en plus efficaces afin d'obtenir des vaccins au pouvoir immunogène de plus en plus élevé. Dans un mémoire de la Revue d'Immunologie en 1939, Gaston Ramon faisait état de ses résultats concernant la production d'anatoxine tétanique et diphtérique chez le cheval. Plus tard il s'exprima ainsi : « *Dans ces deux mémoires de l'année 1939, à la veille même de la guerre, nous dressions également le bilan de la production chez le cheval, des antitoxines diphtérique et tétanique. Nous montrions qu'en utilisant conjointement, pour l'hyperimmunisation des animaux, les anatoxines spécifiques et les substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité, en l'espèce et le plus*

souvent le tapioca et le chlorure de calcium, nous avons fait passer progressivement en l'espace d'une douzaine d'années, le titre moyen des sérums antidiphthériques de 400 unités antitoxiques à 1.200 et celui des sérums antitétaniques de 100 unités à 4.000, je dis bien 100 à 4.000 unités, la valeur de certains sérums s'élevant jusqu'à 6.000, 8.000, 10.000 unités antitoxiques par centimètre cube. » (Ramon, 1949a).

D'autres chercheurs se mirent ainsi à tester différentes substances adjuvantes. A partir de 1926, Glenny put prouver que l'injection du toxoïde diphthérique (toxine modifiée mais possédant toujours un faible taux de toxicité) enrobé d'alun de potassium permettait une production d'antitoxine mille fois supérieur que le toxoïde seul. De même Sven Schmidt⁴¹ montra que l'hydroxyde d'aluminium sous forme de gel conférait une immunité accrue, puis Holt en fit de même avec le phosphate d'aluminium... (Ramon, 1955).

Après ces essais, différents vaccins voient ainsi le jour. Un vaccin combinant l'anatoxine tétanique et le tapioca est rapidement utilisé chez les animaux domestiques. Chez l'homme ce sera plutôt un vaccin contenant de l'anatoxine précipitée par l'alun qui sera employé. De même seront développés un vaccin associant l'anavirus rabique et du latex d'Hevea (Jacotot) ou bien l'anavirus aphteux et de l'hydroxyde d'aluminium (Schmidt, Waldmann) ou encore le vaccin charbonneux additionné de gélose et d'alun (G. Ramon et A. Staub) (Ramon, 1955).

Les améliorations techniques permettent aussi bien l'obtention d'anatoxine au pouvoir immunogène plus important que l'utilisation de substances adjuvantes efficaces. Ces deux avancées ont amélioré le rendement de la production de sérum par les chevaux en vue de traitement par sérothérapie ; les doses injectées étaient moindre et la production d'antitoxines démultipliée. G. Ramon faisait état de ces améliorations : *« De plus, aux approches de la deuxième Guerre Mondiale et toujours grâce à l'emploi des anatoxines et des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité, il avait été constitué des stocks énormes, plus de 10.000 litres de sérum antitétanique et de sérum antidiphthérique tandis que la réserve des mêmes sérums à la veille de la guerre 1914-1918 était à peine de 1.000 litres, ces derniers étant d'ailleurs de très faible teneur en antitoxine. »* (Ramon, 1949a). Les substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité ont donc été une réelle innovation et un bond en avant concernant l'efficacité de nombreux vaccins.

Dans une même lancée, Ramon eu l'idée d'utiliser comme adjuvant d'autres substances biologiques, ayant toujours en tête l'envie de déclencher une réaction inflammatoire locale au site d'injection. Il tenta donc d'ajouter à une anatoxine soit des micro-organismes vivants atténués soit même d'autres anatoxines. Cette idée mena au développement du principe de vaccins associés.

⁴¹ Sven Schmidt est un immunologiste danois, ayant travaillé au Statens Serum Institut à Copenhague comme assistant du Pr Madsen et comme superviseur de laboratoire. Il travailla notamment sur les anatoxines, l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant et son application au vaccin anti-aphteux. Il travailla en étroite collaboration avec G. Ramon dans le cadre de la Commission de Standardisation de la SDN.

III.1.6. Les vaccins associés

Avant les travaux de Ramon et Zoeller en 1926, le postulat était qu'il existait une concurrence des antigènes lors d'utilisation de divers vaccins. Seuls les vaccinations antiparatyphoïdique et antityphoïdique étaient jusqu'à présent mélangées car considérées comme assez semblables.

Lorsque l'on voulait se faire vacciner contre plusieurs maladies connues à ce jour, les protocoles vaccinaux étaient en théorie long : 15 à 30 jours entre chaque vaccin, sans compter les rappels. La tâche semblait difficilement réalisable par l'ensemble de la population.

En 1926, avec Christian Zoeller, les premiers essais portent sur l'association d'un vaccin microbien : le vaccin antitypho-paratyphoïdique avec de l'anatoxine diphtérique. Les résultats sont bien plus intéressants que ceux attendus. En effet, la production d'agglutinines paratyphiques et typhiques n'entrave pas celle des antitoxines diphtériques, bien au contraire, cette dernière était bien plus importante que celle lors de l'injection de l'anatoxine seule.



*Figure 13 : Gaston Ramon et Christian Zoeller, à Garches en 1925.
Archives Institut Pasteur*

Les essais se sont multipliés avec différents types de vaccins, sur différentes espèces avec ce même résultat d'augmentation de la réaction antigénique. « [avec] Richou, Thiery et Gerbeaux , nous montrions dans une note à l'Académie des Sciences que chez le lapin, l'injection du mélange d'anatoxine tétanique et de l'anavaccin préparé avec des suspensions de *B. abortus*, provoque une production d'antitoxine près de mille fois plus élevée que celle due à l'anatoxine seule et très nettement supérieure à celle qui résulte, chez le même animal, de l'immunisation à l'aide d'anatoxine précipitée par l'alun ou additionnée de glycérine ou de latex d'*Hévéa brasiliensis*. » (Ramon, 1949a).

Par la suite, a donc été créé un vaccin mixte d'anatoxine : tétanique et diphtérique. Puis un vaccin triple associant les deux anatoxines et le vaccin antitypho-paratyphoïdique. Les résultats montrent là encore une immunité vis-à-vis du tétanos et de la diphtérie accrue.

Lors de la rendue obligatoire des vaccins antitétanique et antidiphtérique chez les enfants, en 1940, c'est la vaccination associée double qui sera utilisée ; la vaccination triple étant également de plus en plus usitée.

Chez l'Homme, vers la fin des années 1960, au moins 9 vaccins sont utilisés associant entre 2 et 4 vaccins parmi les suivants : antitétanique, antidiphtérique, anticoquelucheux, antitypho-paratyphoïdique, antidysentérique, anticholérique et antiscarlatineux. D'autres associations avec des vaccins anavirulents sont aussi développés (exemple : typhus + antityphoïque + antipesteux par Bilal et Golem en 1947).

Les animaux aussi vont bénéficier de cette avancée en recevant des injections de vaccins double parmi les suivants : antitétanique, antistaphylococcique, anticharbonneux, anticlaveleux, contre la maladie de Newcastle et celle de la variole aviaire etc... (Ramon, 1954).

Les vaccins associés ont donc représenté une réelle innovation dont les intérêts sont à la fois techniques, financiers et immunologiques. C'est ainsi que de nos jours, les vaccins associés sont très largement utilisés aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

Finalement, chaque découverte de G. Ramon fut un pas de plus vers la réalisation de la suivante. La réaction de floculation permit la mise au point des anatoxines (de leur dosage et de la preuve de leur pouvoir antigénique) qui fut à l'origine du développement de vaccins anatoxiques (dont les deux vaccins phares étant celui contre la diphtérie et celui contre le tétanos). La recherche de l'amélioration de ces vaccins se fit par l'ajout de substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité qui, par extension permit, le développement du principe des vaccins associés. Ces travaux s'étalent sur une période relativement courte d'environ 4-5 ans mais représentent une avancée considérable en Immunologie dont les conséquences sont toujours largement perceptibles de nos jours.

III.2. De nombreuses autres recherches plus ou moins abouties

Comme nous avons pu le voir, la découverte des anatoxines a été une porte ouverte à une multitude d'autres recherches sur des molécules relativement semblables. Ramon, tout comme d'autres équipes de chercheurs, s'est penché sur des substances toxiques pour l'Homme et/ou l'animal afin de tenter de les immuniser.

Ainsi, selon le même procédé que la diphtérie ou le tétanos, la toxine produite par les staphylocoques a également eu le droit à la découverte de son anatoxine par Ramon, Richou Bocage et Mercier. De même, l'anatoxine botulique (Weinberg, Legroux), l'anatoxine dysentérique (Ramon, Dumas) et l'anatoxine issue de la toxine du streptocoque scarlatineux (Ramon et Debré) ont été utilisées. Cependant le développement des antibiotiques, plus

efficaces et plus pratique, à partir de la deuxième moitié du XXe siècle a limité l'utilisation de ces anatoxines (Ramon, 1954).

Les virus ont, eux aussi, eu le droit au même sort en subissant un ajout de formol et un chauffage à l'étuve pendant plusieurs semaines. C'est ainsi que les anavirus ont été créés. Ramon explique ainsi la dénomination de « anavirus » en prenant pour exemple le virus aphteux : *« nous préférons nous servir de l'expression de virus inactivé, sans ces autres qualificatifs de « vivant » ou de « tué », en lui accordant le sens « de la perte totale du pouvoir pathogène et de la conservation de la valeur antigène et immunisante » et nous traduisons cette sorte de définition par la dénomination d'anavirus, par analogie avec le terme anatoxine auquel nous avons donné, il y a vingt-cinq ans, la signification suivante : toxine qui a perdu toute sa toxicité mais qui a gardé son pouvoir antigène et immunisant. »* (Ramon, 1949b). En 1938, les travaux de Waldmann⁴², précédés de ceux de Vallée et Carré⁴³ en 1927, ont permis de créer le vaccin anti-aphteux. Cependant son efficacité fut relative considérant les grandes épizooties de la fièvre aphteuse au sein du bétail français et européen durant et après la guerre de 1939-1945. Ce type de vaccination a permis, certes, d'immuniser de façon temporaire les individus vaccinés mais cela n'a pas empêché certains individus de devenir porteurs sains du virus. La maladie a donc pu tout de même se disperser au sein des troupeaux. Plus tard, on a également mis en évidence la présence de sérotypes différents du virus rendant possible l'échappement à la vaccination.

Nous avons vu que, comme le virus aphteux (Vallée, Carré et Rinjard), de nombreux autres virus ont été ainsi testés afin d'obtenir des vaccins anavirulents comme par exemple : le virus de la poliomyélite (Salk) dont le vaccin fut critiqué à sa sortie du fait de l'apparition de la maladie chez certains enfants vaccinés dont l'anavirus avait été mal préparé, de la variole (Bussel et Mayzner), de la rage (Plantureux) utilisé dans de nombreux pays chez le chien en préventif et chez l'Homme après morsure à la place du vaccin pastorien, de la peste bovine (Curasson et Delpy) dont la fabrication rapide en début d'épizootie a permis, notamment en Iran, l'arrêt net de la propagation de la maladie.

De même des préparations bactériennes ont vu la création de leur anavaccin à partir de : germe et endotoxine typhique et paratyphique (Grasset) utilisé pour la vaccination chez l'Homme, germe et endotoxine du bacille de la coqueluche (Ramon, Debré, Richou et Sohier) utilisé dans divers pays pour la vaccination de l'enfant, germe du rouget du porc (Boyer, Placidie et al), germe de brucellose (Van Saceghem et al) qui a l'avantage sur le virus-vaccins de ne pas créer de source de contagion éventuelle par les porteurs sains. (Ramon, 1954).

Différentes expérimentations ont également été réalisées par Ramon, sur d'autres types de molécules comme : les toxalbumines végétales telles que la ricine (glycoprotéine très toxique produite par le ricin) ou l'abrine (protéine très toxique produite par l'abrus à chapelet ou pois rouge) d'où l'obtention d'anaricine et d'ana-abrine au pouvoir inoffensif bien que antigénique et immunisant. Des venins d'origine animale, comme celui du cobra par exemple, ont pu également voir le jour selon le même principe. Leur utilisation fut majoritairement pour l'expérimentation animale mais reste peu développée dans une démarche préventive ou thérapeutique (Monod et Institut des Sciences, 1964).

⁴² Otto Waldmann (1885-1955) vétérinaire et virologue allemand connu pour ses travaux sur la fièvre aphteuse (Universität Greifswald, 2021).

⁴³ Henri Joseph Carré (1870-1938) vétérinaire microbiologiste français connu pour sa découverte de l'étiologie virale de la maladie, touchant le chien, qui porte son nom. Il travailla en étroite collaboration avec l'Institut Pasteur et fut notamment directeur du Laboratoire National de Recherches (Bnf, 2021v).

Les anaferments qui représentent, selon Pasteur, une triade avec les anatoxines et les anavirus (origine, constitution, propriété et comportement similaires) ont également été l'objet d'études : des travaux sur la papaïne (enzyme issue du latex de la papaye) ont permis de créer une anapapaïne qui perd ses propriétés protéolytique et toxique et pour autant garde sa capacité immunisante *in vivo* en permettant la production d'antiferment antipapaïne. Là encore, l'utilisation pratique de ce composé reste anecdotique.

En résumé, cette liste non exhaustive des travaux et applications pratiques (plus ou moins remarquables) trouvant leur origine dans les découvertes de Ramon, est, s'il en fallait, le témoin de la révolution que représente l'utilisation du formol associée à celle de la chaleur dans le monde de l'Immunologie.

III.3. Ses prix, distinctions et hommages

Bien que l'objectif d'un vrai scientifique, surtout lorsqu'il s'agit de Gaston Ramon, n'est pas la gloire et la reconnaissance, son génie et l'ensemble de ses travaux ne manquèrent pas de récompenses tout au long de sa carrière. Voici une liste bien fournie regroupant la majorité de ses nombreux prix, récompenses et différentes formes d'hommage :

- Prix Clotilde Liard décerné en 1924 par l'Académie Nationale de Médecine
- Prix Bréant en 1925 par l'Académie Nationale de Médecine
- Prix Barthélémy en 1925 par l'Académie Vétérinaire
- The Charles Mickle Fellowship en 1932 par l'Université de Toronto
- Prix du Général Muteau en 1937 par l'Académie des Sciences
- En 1949, il est nommé par l'Ecole Supérieure Vétérinaire de Hanovre, docteur *honoris causa*.
- Prix Von Behring en 1952 par l'Université de Hamburg
- Médaille d'or du CNRS en 1959
- Grand croix de la Légion d'Honneur en 1959 remise par René Coty
- Prix Antonio Feltrinelli par l'Académie dei Lincei à Rome
- Une plaque sur le clocher de Bellechaume commémore la réfection de l'horloge du village en 1962 « *Gaston Ramon, natif de Bellechaume, membre de l'Institut de France, a contribué à la reconstitution de l'horloge de ce clocher* »
- Pour la commémoration du 2e centenaire de l'École nationale vétérinaire d'Alfort, La Poste française émet un timbre de 0.25 F à l'effigie de Gaston Ramon



Figure 14 : Timbre à l'effigie de Gaston Ramon lors de la commémoration des 200 ans de l'ENVA en 1967 par Claude Haley.

- Le 27 mai 1967, a lieu l'inauguration du buste de bronze de Ramon, créé par Leognany, à l'école d'Alfort souligné d'une plaque où est inscrit : « *Gaston Ramon, directeur honoraire de l'Institut Pasteur, créateur des anatoxines, 1886-1963* ». Le buste repose sur un socle de marbre, dont les joints des dalles, disposés en rayons de cercle, symbolisent la diffusion internationale de la pensée du savant chercheur. (Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, 1968). A cette occasion, le professeur D'Antona fit un discours au nom des collaborateurs scientifiques et amis étrangers de G. Ramon afin d'exprimer son profond respect et souligner la générosité du savant modeste qu'il représentait.



Figure 15 : Inauguration du buste, en 1962, de Gaston Ramon à l'Ecole d'Alfort, jouxtant le jardin botanique, par M. le Président Blaizot (président de l'Association des anciens élèves et des amis de l'Ecole d'Alfort, en arrière) et M. le Directeur Charton (directeur de l'Ecole d'Alfort, à droite)

- L'Institut Pasteur de Paris a placé un médaillon à son effigie, en 1969, dans la grande galerie de l'édifice primitif.
- Commandeur de la Santé Publique
- Commandeur du Mérite Agricole

- Son nom a été donné à l'hôpital de Sens et à des nombreux collèges
- Des chaires lui ont été offertes dans de nombreuses universités, qu'il refusa

Ses travaux l'ont mené à être nommé 155 fois pour des prix Nobel de physiologie ou de médecine, entre 1930 et 1953, sans jamais en être lauréat, ce qui est un record (Butler, 2016)

III.4. Gaston Ramon : un des pionniers du concept *One Health* ?

III.4.1. Le concept « *One Health* »

Le concept « *One Health* » ou « Une Seule Santé » est un mouvement né dans le début des années 2000 suite à une prise de conscience croissante (depuis les années 80) de la nécessité d'une approche globale, transversale, multidisciplinaire pour ainsi dire holistique, de la santé. En effet, la mondialisation, telle qu'on la connaît aujourd'hui, est accompagnée d'une augmentation significative des mouvements de populations humaines et animales, d'une modification des écosystèmes d'où l'émergence de nouvelles maladies, de résurgence d'anciennes maladies ou encore de résistance bactérienne affectant la santé publique dans son ensemble. La diffusion de certaines épidémies, épizooties et zoonoses (grippe aviaire, Ebola, Zika, dengue, chikungunya, SRAS...) font craindre un impact écologique, économique et sanitaire grandissant. Le constat est que 60% des maladies humaines infectieuses connues ont une origine animale, de même que 75 % des maladies humaines émergentes et 80 % des pathogènes potentiellement utilisables pour le bioterrorisme. « *Que ce soit par transmission alimentaire (maladie de la vache folle, salmonelloses), par transmission vectorielle (fièvre du Nil occidental, fièvre de la vallée du Rift, encéphalites à tiques), ou encore par simple contact (rage), les possibilités de transmission interspécifique sont multiples et demandent une approche collaborative entre les secteurs de la santé animale et de la santé humaine pour prévenir et contrôler ces infections.* » (Direction générale de la mondialisation, du développement et des partenariats, 2011). L'approche globale doit donc prendre en compte l'interdépendance qu'il existe entre la santé humaine, animale (domestique ou sauvage) mais aussi des plantes, des écosystèmes et de la biodiversité (Destoumieux-Garzón *et al.*, 2018). Ce mouvement, cherchant à agir à l'échelle locale, nationale et mondiale, s'est vu soutenu et incarné par de nombreuses organisations d'ampleur internationale telles que l'Organisation mondiale de la santé (O.M.S), l'Organisation mondiale de la santé animale (O.I.E), l'Organisation des Nations unies pour l'Agriculture et l'Alimentation (F.A.O), le Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (U.N.I.C.E.F), la Banque mondiale ainsi que de nombreuses autres institutions (notamment nord-américaines) (O.M.S, 2017).

Les principes d'actions majeurs de « *One Health* » sont les suivants (Direction générale de la mondialisation, du développement et des partenariats, 2011) :

- le développement des capacités de surveillance et de réponse aux niveaux international, régional et national ;
- le renforcement des systèmes d'alerte rapide et de détection ;
- le renforcement des capacités des autorités sanitaires en matière de prévention, d'éducation, de préparation et d'intervention face aux foyers de maladies ;
- l'évaluation de l'impact social et économique des maladies ;
- la promotion de la collaboration intersectorielle et du partenariat entre le secteur privé et le secteur public pour la santé des animaux d'élevage, de la faune sauvage et des écosystèmes concernés ;
- les recherches sur les conditions d'émergence et la diffusion des maladies.

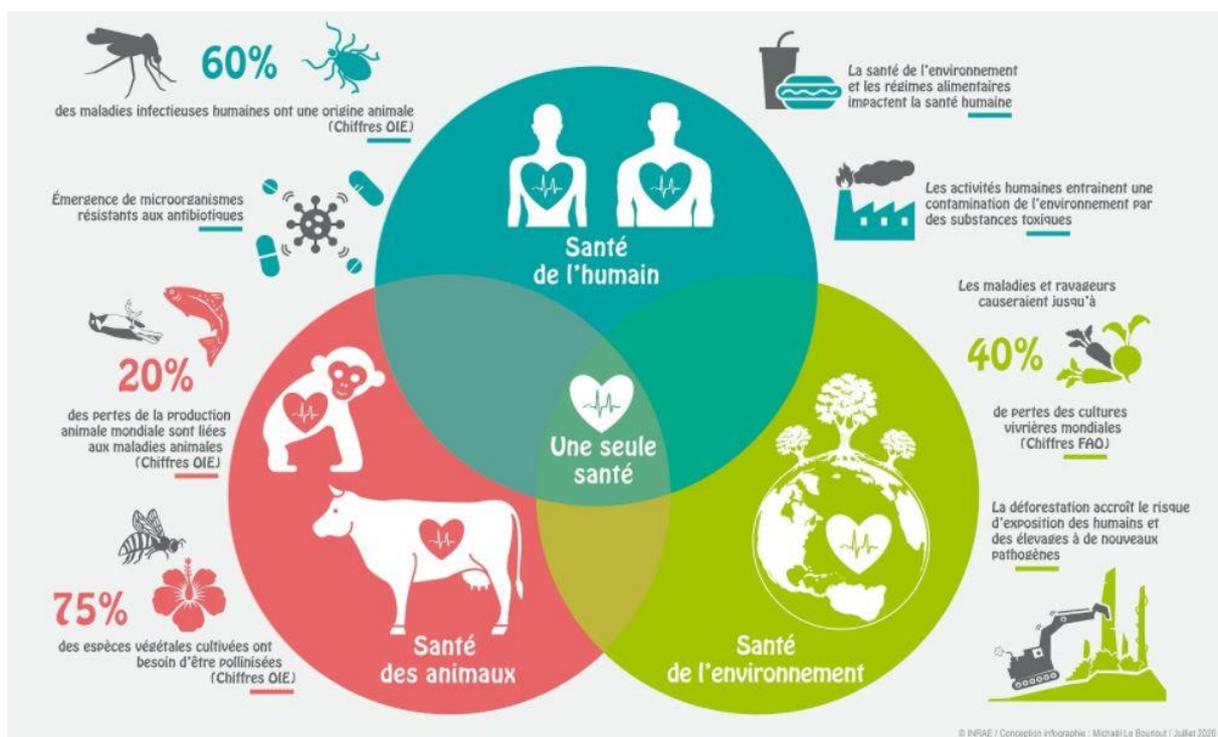


Figure 16 : Diagramme du concept One Health ou Une Seule Santé. INRAE, 2020.

III.4.2. Gaston Ramon un précurseur de ce mouvement

Comme nous avons pu le voir précédemment, G. Ramon a œuvré toute sa vie pour l'amélioration de la santé humaine et animale. Lui, un vétérinaire de formation, comme plusieurs de ses confrères, sut dépasser les limites de sa profession pour l'intérêt collectif. Roux disait en 1917 : « *Les vétérinaires qui rencontrent des facilités particulières pour étudier expérimentalement les maladies animales, ont contribués grandement au progrès de la médecine.* »

Ses travaux ont eu un impact majeur sur la santé publique, épargnant des millions de vies humaines et animales. Ses méthodes visant à rapprocher le monde vétérinaire et humain, furent grandement contestées par ses détracteurs, mais sont aujourd'hui au cœur des réflexions scientifiques.

Lors d'une séance de 1983, de l'Académie Vétérinaire de France sur le 60^{ème} anniversaire des anatoxines, le Dr Zdenek Matyas, travaillant à la Division des maladies transmissibles de l'O.M.S dit : « *Quand nous analysons la vie scientifique et pratique de Gaston Ramon dans le contexte de la « Stratégie globale pour la santé pour tous d'ici l'an 2000 », on peut voir qu'il a été le précurseur de principes et des stratégies qui seront, 60 ans après, adoptée par les pays membres de l'O.M.S. Par ses travaux il a ainsi contribué considérablement aux programmes qui sont actuellement organisés par l'O.M.S* ». (Zdenek, 1983). Il poursuivit et termina son propos en disant : « *Je voudrais, finalement, dire que sans aucun doute le nom de Gaston Ramon restera pour toujours dans l'histoire de la médecine humaine et animale ; de la santé publique et de la santé publique vétérinaire. En tant que membre de la profession vétérinaire il a contribué considérablement à la solution des problèmes extraordinaires de la médecine et de la santé publique. J'aimerais, à cette occasion, rendre hommage à la profession vétérinaire française, aux écoles nationales vétérinaires, ainsi qu'aux services vétérinaires nationaux et les remercier pour l'excellente collaboration qu'ils entretiennent avec l'Organisation Mondiale de la Santé dans beaucoup de programmes internationaux.* » (Zdenek, 1983).

On peut noter qu'aujourd'hui, parmi les vaccins humains obligatoires ou recommandés en France, plusieurs sont issus directement des travaux de Ramon. Les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche utilisent respectivement les anatoxines diphtérique, tétanique et pertussique (Hexyon[®], Infanrix[®] ...). De plus, bon nombre de vaccins utilisent des souches virales inactivées dont le principe utilisé, dans la majorité des cas, est l'utilisation de formaldéhyde : hépatite A (Avamix 160[®] ou Tyvamax[®]), encéphalite à tique/arbovirus (Encepur[®]), rage (Rabipur[®] ou Vaccin Rabique Pasteur[®]) etc... On peut noter également que la quasi-totalité des vaccins utilisent des adjuvants, dont l'idée initiale provient de Ramon. Et enfin, nombreux sont les vaccins comportant plusieurs valences (allant jusqu'aux hexavalents) avec comme exemple le plus utilisé les vaccins D-T-Polio-Ca-Hib-HepB (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenza* type b et hépatite B) (ANSM, 2021).

Concernant les animaux, là encore, on retrouve aujourd'hui la résonance des travaux de Ramon. Les anatoxines vont être utilisées pour le vaccin tétanique notamment chez le cheval (Tetapur[®]), mais également pour les entérotoxémies des bovins et ovins (Bravoxin[®], Covexin[®]). De même l'inactivation de certaines souches utilisées, pour la réalisation de vaccins, par le formaldéhyde est fréquente et cela concerne plusieurs espèces : rage pour le chien, le chat, le cheval (Rabisin[®]), leptospirose pour le chien (Eurican[®], Canigen L4[®]), fièvre catarrhale ovine pour les bovins et ovin (BTVPur[®]), fièvre Q pour les bovins et caprins (Coxevac[®]), maladie hémorragique du lapin (Filavac VHD[®]) pour ne citer que quelques maladies. De même, les adjuvants sont largement utilisés (avec là également l'hydroxyde d'aluminium majoritairement) ainsi que le principe des vaccins associés : CHPPi (Maladie de Carré, hépatite de Rubarth, parvovirose, parainfluenza) chez le chien, RCP (coryza, typhus) chez le chat (Anses, 2021).

Il est vrai que, en plus de ses découvertes, de par ses actions entreprises lors de sa direction de l'O.I.E, Ramon œuvra à la collaboration internationale et multidisciplinaire en

termes de santé publique via la création de commissions internationales et la mise en place d'accords internationaux. Concernant des prises de positions et des actions concrètes, Ramon appuya sa théorie que malgré l'acquisition d'une immunité naturelle ou artificielle contre un agent pathogène, certains individus semblaient être porteurs mais non malades, d'où la propagation de la maladie à bas bruit. Cette théorie le poussera à défendre une certaine idée de la prophylaxie en prenant en considération ces individus porteurs et vecteurs de virus amenant à certaines mesures pouvant être l'abattage d'individus suspects. Au poste de Directeur de l'Office National des Epizooties, la tuberculose bovine fut un challenge important pour G. Ramon. La vaccination par un bacille à la virulence diminuée (le B.C.G) montra des résultats aléatoires sur les cheptels bovins en Europe. Il conseilla donc le renforcement des mesures sanitaires telles que le contrôle par tuberculination fréquente, l'abattage des animaux positifs ou l'isolement des douteux (Galan Torres, 2011).

Ramon ne manqua jamais de revendiquer l'honneur de sa profession et les bienfaits qu'elle apporte à la santé publique en mettant en avant: « *la part, plus grande qu'on ne l'avoue en général, prise par nombre de vétérinaires qui se sont révélés des microbiologistes et des immunologistes avant la lettre dans les études préalables relatives aux maladies infectieuses et à leur prévention* » (Monod et Institut des Sciences, 1964). Il ne manquait pas non plus d'exprimer son souhait d'une collaboration plus grande des professionnels du milieu vétérinaire et du milieu de la médecine humaine : « *Les Immunologistes, les Hygiénistes et les Techniciens sanitaires d'un côté, les Médecins cliniciens et les Vétérinaires praticiens de l'autre doivent continuer à unir leurs efforts pour assurer la sauvegarde de la collectivité humaine contre les maladies infectieuses qui la menacent soit directement, soit d'une façon indirecte par les infections des animaux transmissibles à l'homme (tuberculose, brucelloses, rage etc ...) ou par les épizooties qui ravagent les troupeaux et qui compromettent, de différentes manières, sa subsistance. En appliquant plus spécialement les méthodes de prévention des maladies infectieuses des animaux au moyen de vaccins efficaces et en contribuant ainsi au mieux-être de l'homme, les Vétérinaires rendent des services inestimables aux populations, ils accroissent le prestige de leur profession.* » (Ramon, 1954).

De par ses travaux à l'Institut Pasteur, ses engagements en tant que scientifique, ses directives à la direction de l'O.I.E et bien qu'ayant œuvré il y a presque un siècle, Gaston Ramon s'inscrit pleinement dans cette vision du monde et du scientifique de demain visant à la pérennisation du concept One Health.

Partie 2 : Retranscription d'une correspondance avec le Dr. Domenico D'Antona

I. LETTRES DE G. RAMON A D. D'ANTONA ENTRE 1929 ET 1931

Institut Pasteur
25 rue DUTOT (XVe arrondt)

Paris, le 1^{er} Mai 1929

Monsieur D'Antona Dominico⁴⁴ a suivi le Cours de Microbiologie et les Travaux pratiques de l'Institut Pasteur de Janvier à Mai 1929.



⁴⁴ Il semblerait que l'orthographe soit erronée, il s'agit bien de Domenico.

Institut Pasteur

Garches, le 27/7/29

Garches (S. &-O.)

Monsieur le Dr D. d'Antona

Istituto d'igiene R. Universita Siena

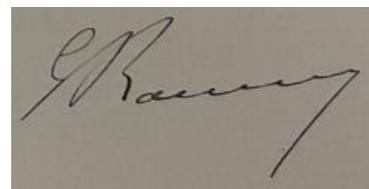
Cher Monsieur et ami

Je vous remercie de votre aimable et affectueuse lettre qui m'a fait, croyez le bien, le plus grand plaisir car je vois que vous avez conservé un bon souvenir des quelques heures passées à Garches. J'ai gardé moi-même le meilleur souvenir de votre passage ici.

Je vous fais parvenir sur votre demande, une petite provision de sérum antidiphtérique étalon pour floculation. Le gramme de sérum 1cc⁴⁵ contenu dans chaque flacon, fournit avec 9cc d'eau une solution dont chaque centimètre cube renferme 300 unités d'Ehrlich.⁴⁶

Je vous adresse aussi pour vous exercer à la floculation quelques ampoules d'anatoxine diphtérique. Vous connaissez la technique : prendre un certain nombre de petits tubes à essai contenant 4cc d'anatoxine. Ajouter dans ces tubes, sans faire de dilution de la solution du sérum étalon des quantités décroissantes d'unités antitoxiques⁴⁷ par exemple 60 unités 54 – 48 – etc... Si la floculation apparaît dans le tube renfermant 54 unités, votre anatoxine titre $54/4 = 13$ unités 5. Pour accélérer la vitesse de floculation de l'anatoxine que je vous adresse, (Vitesse qui serait un peu lente car l'anatoxine est chauffée) vous placerez vos tubes à l'étuve.

En restant à votre disposition pour tout ce que vous voudrez bien me demander, je vous prie, Cher Monsieur et ami de croire en mes bien dévoués sentiments.



⁴⁵ cc= cubic centimeter en anglais traduit par centicube en français, correspondant aujourd'hui au centimètre cube qui est équivalent au millilitre (mL) : 1cc=1mL

⁴⁶ Paul Ehrlich (1854-1915) : bactériologiste et immunologiste allemand, lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine (Wikipédia, 2020). L'unité d'Ehrlich correspond à un milligramme d'urobilinogène par décilitre soit 1mg/dL (National Cancer Institute, 2020). La solution proposée ici est donc de 30mg/mL ou 30g/L en unité internationale d'aujourd'hui.

⁴⁷ A cette époque, l'unité antitoxique ou U.A ou unité internationale (U.I) ancienne (1928) se définit par 0,1 U.I protège pendant 4 jours 100 cobayes de 350g (Kikuth *et al.*, 1959) autrement dit cela correspond à la dose antitoxique nécessaire pour neutraliser 1000 fois la dose toxique.

Garches (S. &-O.)

Monsieur le Dr D. d'Antona

Instituto d'Igiene R. Universita Siena

Cher Monsieur et ami

Je vous remercie de votre bonne lettre que j'ai bien reçue. Mais, lorsque vous aurez besoin de quelques renseignements ou de quelque matériel, n'hésitez pas à me les demander directement, je vous l'ai déjà dit, je vous les ferai parvenir.

Je suis en train de renouveler ma provision de sérum antidiphtérique étalon pour floculation ; dans deux ou trois jours je vous enverrai donc un certain nombre de flacons de ce sérum desséché, comme d'ordinaire. J'indiquerai sur l'étiquette de chaque flacon, la valeur exacte en unités antitoxiques.

Je vous en enverrai suffisamment pour plusieurs mois, vous voudrez bien les conserver à la glacière ou dans un endroit très frais.

J'ajouterai à mon envoi quelques flacons de sérum antitétanique étalon pour floculation également. Naturellement tout ceci est gratuit et ne parlez pas de remboursement !

Nous produisons maintenant la toxine diphtérique par culture du b.⁴⁸ diphtérique en bouillon non fermenté et additionné de 1 gr 5⁴⁹ de glucose par litre ; avec un tel bouillon on obtient régulièrement des toxines de 15 à 20 unités antigéniques⁵⁰ au lieu de 10 à 12 avec le bouillon Martin⁵¹ que l'on utilisait jusqu'à ces temps derniers. J'ai donné aujourd'hui même une note à ce sujet à l'Académie des Sciences, je vous enverrai un tiré à part dès que j'en aurai.

En attendant vous trouverez ci inclus, la note à la Biologie⁵² dont vous me parlez dans votre lettre.

⁴⁸ bacille

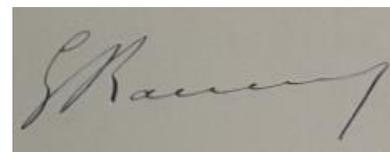
⁴⁹ 1,5 grammes

⁵⁰ Cela correspond à la quantité d'antitoxine, qui provient d'un sérum étalon, capable de faire apparaître la « floculation initiale » mélangé à 1 ml de solution de toxine (ou anatoxine) à doser.

⁵¹ Bouillon de culture à base de macération de viande et d'estomac de porc dont les sucres ont été préalablement consommés par des levures de bière afin d'éviter la formation d'acides par fermentation (Nicolle, 1901).

⁵² Société de Biologie : société savante fondée à Paris en 1848 par Claude Bernard, Pierre Rayer et Charles Robin (Fromaget et Majimel, 2021).

Ne manquez pas de me déranger dans l'avenir je suis à la disposition de tous ceux qui veulent travailler. Croyez-moi donc, Chez Monsieur et ami, Votre bien dévoué.

A rectangular image showing a handwritten signature in dark ink on a light-colored background. The signature is written in a cursive style and appears to read "G. Remy".

Garches (S. &-O.)

Monsieur le Dr D. d'Antona Siena

Mon Cher Ami

Tous mes remerciements d'abord pour la reconnaissance que vous me témoignez et pour la confiance que vous m'accordez.

Votre courage mérite d'être récompensé et je souhaite bien vivement qu'à l'avenir vous réussissiez et obteniez des résultats meilleurs.

Comme vous le dites je ne fais nullement mystère de ce que le hasard et le travail m'ont permis de mettre en évidence. Et si souvent au début certains laboratoires des mieux outillés ont eu quelque peine à répéter mes expériences ils y sont arrivés facilement par la suite et ont confirmé ce que j'avais avancé.

Pour en revenir à ce qui vous concerne, je suis vraiment navré de ce qui vous arrive. Je ne comprends pas bien. Les modifications que j'avais préparées dans la préparation de la toxine diphtérique sont maintenant couramment utilisées et lundi dernier la production de toxine partant sur 80 litres a donné un titre de 20 unités⁵³, elle tue à plus de 1/1500e de centicube !

Je m'étonne qu'avec des toxines titrant au 1/400^e et même au 1/200^e vous n'obtenez pas de floculation (elle devrait se produire dans ce cas avec 5 unités ou 3 unités antitoxiques).

Dernièrement, avec un bacille diphtérique récemment isolé, j'ai obtenu une toxine titrant au 1/100^{eme}⁵⁴ de cc et qui floclait avec 1 unité 3⁵⁵ en 36 heures à l'étuve (l'apparition de la floculation étant dans sa vitesse proportionnelle à la valeur de la toxine⁵⁶

Faites-vous bien attention au pH ? Partez-vous d'un bouillon à pH suffisamment élevé ; - au moins pH 8 - ? Il peut se faire que votre culture tende vers l'acidité et que vous obtenez une toxine de pH 6 ou au dessous qui floclule alors difficilement ou même pas du tout.

⁵³ Unité antigénique

⁵⁴ Souligné deux fois dans le texte

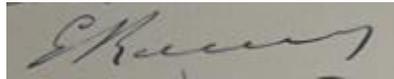
⁵⁵ 1,3 unités

⁵⁶ Absence de fermeture de la parenthèse

Pour la viande de veau, il faut en prendre 600 gr pour un litre d'eau vous laissez macérer 15 Heures à froid ; puis vous chauffez la macération pendant ½ Heure par exemple à 45° – 50° etc ... etc...

Lorsque votre bouillon est prêt, il doit avoir avant commencement un pH = à 8. Le pH final après 10 jours de culture doit être = à pH 7,5-8. Donc essayez encore et ne vous découragez pas.

Donc bon courage et tous mes vœux de réussite vous accompagnent. Votre bien amicalement dévoué.

A rectangular box containing a handwritten signature in dark ink on a light-colored background. The signature is cursive and appears to be 'G. K...'.

Garches (S. &-O.)

Cher Monsieur et Ami

Vous êtes vraiment la gentillesse et l'amabilité même et je ne sais comment vous remercier de votre très délicate attention dont j'ai été fort touché.

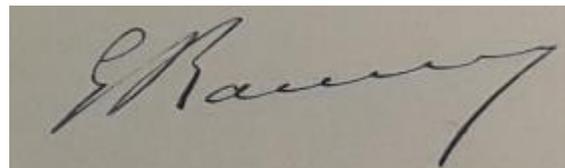
Le magnifique colis et que vous avez envoyé de Siene⁵⁷ est arrivé cet après-midi 31 décembre au moment précis où mes enfants et quelques petits amis étaient réunis pour le goûter de 5 Heures.

Aussi, c'est vous dire les exclamations de surprise et les regards d'envie et de gourmandise qui accompagnèrent l'ouverture du précieux colis et la découverte de chacune des multiples belles et bonnes choses qui le garnissaient. Vous avez voulu nous faire plaisir et vous avez réussi pleinement.

Si cependant j'osais, je vous gronderais bien un peu, pour cette petite folie mais le geste que vous avez accompli en m'adressant cet envoi, des spécialités si délicieuses de votre Pays⁵⁸, est pour moi le témoignage précieux d'une reconnaissance (assez rare de nos jours) pour le peu de service que j'ai pu vous rendre. Soyez persuadé, je vous l'ai déjà écrit et je vous le dis aujourd'hui encore que rien ne m'est plus agréable que de pouvoir aider dans la mesure du possible un jeune Collègue surtout lorsqu'il est, comme vous l'êtes, animé d'un ardent désir de bien faire et de réussir. N'ayez donc nulle crainte d'user et d'abuser de mes dispositions à votre égard. C'est de tout cœur que je ferai l'impossible pour vous venir en aide.

Et maintenant puisque nous sommes au seuil d'une nouvelle année, je vous adresse tous mes bons souhaits pour votre santé et je formule des vœux ardents pour le succès de vos recherches de laboratoire.

Merci encore et avec mon affectueux souvenir croyez-moi. Cher Monsieur et Ami,
Votre très dévoué.

A rectangular box containing a handwritten signature in dark ink. The signature is cursive and appears to read 'G. Roux'.

⁵⁷ Siene

⁵⁸ Référence à l'Italie

Garches (S. &-O.)

Mon Cher Ami

Vous m'avez si heureusement surpris par votre envoi de si bonnes choses que dans ma réponse je crois avoir oublié de vous parler des questions plus scientifiques qui nous intéressent plus particulièrement l'un et l'autre.

J'espère que vous produisez maintenant régulièrement de la bonne toxine comme celles dont vous m'indiquez le titre dans votre dernière lettre. A ce propos peut être vous paraîtra-t-il intéressant et indiqué de rédiger une courte note sur vos essais et sur les résultats que vous avez obtenus en apportant les modifications que j'ai indiquées dans la composition du milieu. Je ferai passer cette note à la Société de Biologie. Bien entendu je suis à votre disposition pour revoir la rédaction et y apporter quelques retouches s'il y a lieu.

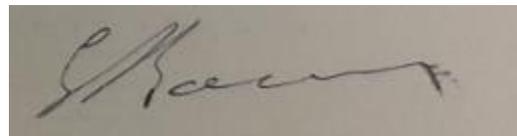
Je vous demanderai de faire cette note le plus tôt possible – si vous y consentez – car je sais que de divers cotés on s'apprête à publier sur ce sujet.

Avez vous besoin de quelque matériel ou de quelques renseignements, n'hésitez pas à me mettre à nouveau à contribution.

Toute la petite famille qui déguste chaque jour vos délicieuses friandises vous remercie encore.

Avec nos bien bons souvenirs croyez-moi.

Votre bien amicalement dévoué.

A rectangular box containing a handwritten signature in dark ink. The signature is cursive and appears to read 'G. Roux'.

Garches (S. &-O.)

Cher Ami

Je vous remercie de votre lettre si affectueuse que je viens de recevoir.

Je vous fais tous mes compliments pour la qualité de la toxine diphtérique que vous préparez. Bien peu de laboratoires peuvent se flatter d'obtenir des lots de toxine compris entre 10 et 15 unités comme valeur antigénique !

J'attends donc le texte de votre note ; ne craignez pas de me mettre à contribution pour le revoir. Dans cette note faites ressortir la valeur des toxines que vous obtenez maintenant comparativement à celle des toxines autrefois préparées.

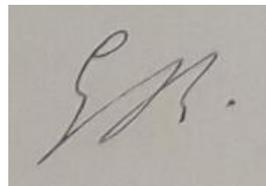
Dès aujourd'hui j'ai remis à la poste quelques flacons de sérum antidiphtérique étalon ; car, je ne veux pas attendre que vous en soyez complètement démunis.

Je suis heureux de vous avoir fait plaisir en vous adressant les photos, et nous n'oublions pas ici votre généreuse et très délicate attention.

Veillez me croire votre bien amicalement dévoué.



P.S Je reçois à l'instant une note d'un ancien travailleur de l'IP⁵⁹ le D^r Murreddin⁶⁰ (Turc) sur la production de la toxine diphtérique avec les nouveaux milieux. Je serais très heureux si je pouvais avoir votre note pour les faire passer toutes deux en même temps à la Société de Biologie



⁵⁹ Institut Pasteur

⁶⁰ Orthographe possible « Nurreddin » mais aucune information n'est disponible avec l'une ou l'autre des orthographes.

Garches (S. &-O.)

Monsieur le Dr D. d'Antona, Siena, Italie

Mon Cher Ami

J'ai fait passer dès aujourd'hui votre note à la Société de Biologie, je pense qu'elle paraîtra dans les prochains Comptes Rendus c'est-à-dire à la fin de la semaine prochaine.

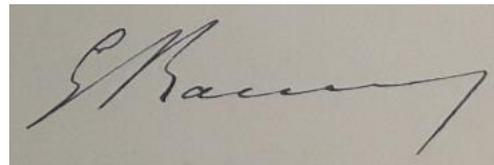
Je vous adresse ci inclus le texte final qui ne diffère pas sensiblement de votre manuscrit primitif qui était très bien et qui s'appuyait d'ailleurs sur des expériences bien conduites dont je vous félicite.

J'ai d'ailleurs fait votre éloge à Monsieur Dumas⁶¹ que j'ai vu Mercredi ; il était d'accord avec moi et vous le savez il est très difficile à contenter !

En même temps que votre note paraîtra celle d'un ex-travailleur de l'IP, comme vous, le D^r Murreddin. Je vous en ai parlé je crois.

J'ai reçu une lettre d'un collègue des Etats Unis le P^r Bronfenbrenner⁶³ (anciennement à la Rockefeller⁶⁴ maintenant Professeur à Saint Louis⁶⁵) ; il a obtenu des résultats semblables aux nôtres et va publier incessamment me dit-il. Vous avez donc bien fait de publier vous aussi. J'ai demandé cinquante tirés à part que je vous enverrai dès qu'ils me seront parvenus. L'IP vous les offre.

Votre bien amicalement dévoué.



⁶¹ Julien Dumas (1884-1965) biologiste français ayant notamment travaillé sur le bacille dysentérique. Il fut pendant de nombreuses années l'assistant de R. Legroux et fut également directeur du cours de microbiologie de l'Institut Pasteur (Musée Pasteur, 2020).

⁶² Probablement une erreur d'écriture : de

⁶³ Jacques Jacob Bronfenbrenner (1883-1953) professeur et docteur en médecine préventive et santé publique ainsi qu'en biochimie, américain d'origine ukrainienne ayant notamment travaillé sur les bactériophages et ayant travaillé quelques années à l'Institut Pasteur à Paris (Anderson, 2009).

⁶⁴ *sic.* Université Rockefeller de New York spécialisée dans la recherche médicale et scientifique.

⁶⁵ Ville dans le Missouri aux Etats-Unis.

Garches (S. &-O.)

J'ai entre les mains le décret de M. Mussolini⁶⁶ sur la vaccination antidiphthérique par l'anatoxine. Pourquoi ne laisse-t-on que huit jours entre la 1^{er} et la 2^e injection au lieu de 15 jours au moins ? Il est très important de laisser au minimum 15 jours⁶⁷

Cher Ami

J'ai reçu votre lettre cet après-midi et je m'empresse de vous fournir quelques renseignements pour vous aider dans la tâche lourde et difficile que vous avez entreprise.

La question de la standardisation de l'anatoxine a été posée devant la Société des Nations⁶⁸ depuis dix huit mois. Les travaux préliminaires seront bientôt achevés et je pense que la question sera réglée à la prochaine réunion de la Commission de standardisation.

Pour les travaux préliminaires le laboratoire du P^r Madsen⁶⁹ (Président de la Section d'Hygiène de la SND⁷⁰) a demandé à différents laboratoires (Anglais, Canadiens, Allemands, Autrichiens, Polonais etc)⁷¹ d'envoyer les échantillons d'anatoxine qu'ils produisent. Ces échantillons ont d'abord été examinés au laboratoire Madsen au moyen d'un sérum étalon du laboratoire. Puis, ils m'ont été envoyés et je les ai contrôlés avec mon sérum étalon. Les résultats obtenus à Copenhague et à Garches ont été très concordants ; j'ai d'ailleurs reçu ces jours derniers un nouvel envoi d'échantillons que je vais examiner.

Voulez-vous écrire, en vous recommandant de moi, soit à M le P^r Madsen (Statens Serum Institut Copenhague Danemark) soit à son assistant, mon ami le D^r S.Schmidt⁷². Vous leur direz que la vaccination par l'anatoxine doit entrer en Italie, dans une phase active ; que vous seriez très désireux de contrôler la valeur de vos anatoxines au moyen de leur sérum

⁶⁶ Benito Mussolini (1883-1945) homme politique italien. A cette époque, il est Président du Conseil des ministres d'Italie et ministre de l'Intérieur (Larousse Éditions, 2021).

⁶⁷ L'ensemble du paragraphe est situé en encart supérieur gauche de la lettre

⁶⁸ Organisation internationale visant au maintien de la paix, existant de 1919 à 1945, puis remplacée par l'Organisation des Nations Unis (O.N.U)

⁶⁹ Thorvald John Marius Madsen (1870-1957) physicien et bactériologiste danois, directeur du Statens Serum Institute à Copenhague pendant 30 ans et Président du Comité d'Hygiène de la SDN pendant 15 ans (Egil Snorri Hrafn Snorrason, 2017).

⁷⁰ Société des Nations

⁷¹ A cette époque, le Statens Serum Institut de Copenhague est le laboratoire central pour la mise au point des sérums standards internationaux.

⁷² Sven Schmidt est un immunologiste danois, ayant travaillé au Statens Serum Institut à Copenhague comme assistant du Pr Madsen et comme superviseur de laboratoire. Il travailla notamment sur les anatoxines, l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant et son application au vaccin anti-aphteux. Il travailla en étroite collaboration avec G. Ramon dans le cadre de la Commission de Standardisation de la SDN.

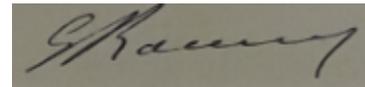
étalon (ils ont des ampoules spécialement préparées). Vous leur direz aussi que vous seriez très satisfait de prendre part à l'expérience actuellement en cours. Vous pouvez également leur dire –si vous le jugez utile et sans inconvénient pour vous- que vous seriez très heureux d'éviter à votre pays des mécomptes qui ne manqueraient pas de se produire si on utilisait des produits sans valeur.

Si vous recevez la « Biologie »⁷³ vous y lirez avec intérêt les notes nombreuses de M^r Madsen et Schmidt, sur la question de la floculation, qui ont paru ces derniers temps.

Il serait peut être préférable d'adresser la lettre à « M^r le P^r Madsen ou à son défaut M^r le D^r Schmidt » car M^r Madsen est souvent absent et il doit partir incessamment pour le Japon.

Dès que je serai en possession de la lettre de M^r le Prof Pergola⁷⁴ je lui répondrai.

Et maintenant il me reste à vous remercier de toute la peine que vous prenez ; c'est me dédommager largement des quelques petits services que j'ai pu vous rendre. N'oubliez pas que je suis toujours à votre disposition. Votre bien amicalement dévoué.



Peut être pourriez-vous préparer dans votre pays une démonstration comparative de vaccination avec d'une part l'anatoxine que vous produisez et d'autre part les soit disant « anatoxines » produites ailleurs ; démonstration contrôlée par l'épreuve de Schick⁷⁵ avant et après vaccination.⁷⁶

⁷³ Compte-rendu hebdomadaire de la Société de Biologie

⁷⁴ Mazzini Pergola est un bactériologiste italien, membre de l'Académie de Fisiocritici de Sienne et universitaire en bactériologie à l'Académie de Rome, ayant réalisé plusieurs travaux sur la diphtérie (Università degli studi di Padova, 1932).

⁷⁵ Béla Schick (1877-1967) pédiatre américain d'origine hongroise. Test de Schick : test de réaction cutané, datant de 1913, qui permet de déterminer le statut du patient concernant son immunité acquise contre la diphtérie (Hodes, 1968).

⁷⁶ Paragraphe écrit verticalement dans la marge

Garches (S. &-O.)

Mon Cher Ami

Je vous remercie des renseignements que vous me donnez et je suis heureux que vous ayez obtenus dans vos essais, une concordance satisfaisante entre les résultats fournis d'une part par le sérum de Copenhague et d'autre part par celui de Garches. Je vous fais parvenir quelques flacons de celui-ci.

Je recevrai avec plaisir des échantillons de l'anatoxine diphtérique que vous préparez, je les titrerai immédiatement et vous ferai part des résultats obtenus.

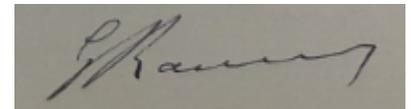
J'ai reçu, en effet, une lettre du Prof Pergola me demandant des renseignements sur le dosage de l'anatoxine. Je lui ai envoyé du sérum flocculant et je lui ai conseillé de demander également renseignements et sérum à Copenhague, ceci afin de donner un caractère officieux sinon officiel à ces essais de titrage.

Oui, j'ai bien lu l'article d'Isabolinski⁷⁷ dans « *Münchner etc...*^{78 79} et un autre dans « *Zeitschrift*⁸⁰ *Immunitätsforschung* ...^{81 82}

J'avais d'ailleurs été prévenu par un Russe. Mais cela ne tire guère à conséquences ! La réalité c'est que Isabolinski et d'autres (à Vienne par exemple) préparent des toxines et anatoxines inférieures (l'anatoxine de Vienne que j'ai anatitrée⁸³ pour la S.N.D titrait 5 unités) et que la méthode de flocculation met trop clairement en évidence cette infériorité. Mais l'essentiel est la conclusion d'Isabolinski qui reconnaît l'anatoxine comme le meilleur antigène pour l'immunisation de l'homme. Le reste viendra plus tard !

Je vous dis dès maintenant tout le plaisir que j'aurai à vous revoir au mois de Juillet mais si d'ici là vous avez besoin de moi pour toutes questions ou tous renseignements je suis comme toujours à votre disposition entière.

Je vous prie de me croire votre bien dévoué.



⁷⁷ M. P. Isabolinski est un immunologiste et bactériologiste russe ayant notamment été professeur à l'Institut de Bactériologie de Smolensk en ex-URSS. Il a travaillé sur de nombreuses maladies telles que la diphtérie, la rage, la syphilis, l'anthrax etc.

⁷⁸ Traduit de l'allemand : « Munichois » ou « de Munich »

⁷⁹ Absence de fermeture des guillemets

⁸⁰ Abréviation pour *fur*

⁸¹ Traduit de l'allemand : « Revue pour la recherche sur l'immunité »

⁸² Absence de fermeture des guillemets

⁸³ Retranscription incertaine

Garches (S. &-O.)

Cher Ami

Je vous remercie de m'avoir envoyé des échantillons de l'anatoxine que vous préparez et je vous félicite car cette anatoxine est très bonne. En effet j'ai trouvé :

Pour le n°1 14 unités

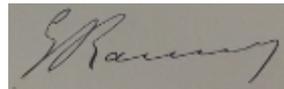
 n°4 12,5

Parmi de nombreux échantillons d'anatoxines préparés dans des laboratoires divers j'en ai rarement trouvés d'aussi bons que les vôtres.

Avec une telle anatoxine vous devez surement obtenir des bons résultats dans l'immunisation active de l'homme.

A ce propos je vous signale qu'en laissant 15 jours et mieux 3 semaines entre les deux premières injections d'anatoxines on obtient de meilleurs résultats qu'en laissant 8 jours seulement. Pourquoi dans l'Instruction générale italienne publiée sous la signature de M^r Mussolini recommande-t-on de faire deux premières injections à 8 jours seulement d'intervalle ?

En attendant le plaisir de vous lire et mieux encore, de vous voir je vous prie de me croire votre bien cordialement dévoué.



Garches (S. &-O.)

Cher Ami

En même temps que je recevais votre lettre vous avez dû recevoir la mienne dans laquelle je vous faisais connaître les résultats obtenus dans le titrage de vos anatoxines.

Si cela peut vous être agréable ; je serais quant à moi très heureux de faire passer à la Société de Biologie une note de vous, indiquant les résultats que vous avez obtenus dans la préparation des anatoxines. Vous feriez connaître vos dosages comparatifs au moyen des sérums étalons de Copenhague et de Garches et aussi vos essais de contrôle direct de l'immunité chez le cobaye etc. ...

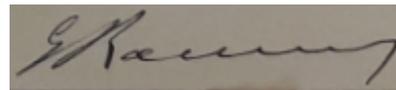
Sur ce dernier sujet je vous dirai que d'après mes très nombreux essais, les cobayes injectés avec 5 cc d'une anatoxine titrant 8 unités supportent en général, 1 mois après l'injection, 100 à 200 doses mortelles⁸⁴, avec une anatoxine de 10 à 15 unités : 200 à 400 doses et davantage, avec une anatoxine au dessus de 15 unités ils supportent facilement 400, 600 doses et davantage.

Quoique n'ayant pas d'expérience sur la peptone⁸⁵ Martin conservée je crois qu'on peut très bien l'utiliser dans ces conditions mais avant de vous lancer dans une préparation de toxine en grande quantité ; vous ferez bien d'effectuer quelques petits essais préliminaires car il peut être nécessaire d'apporter quelques légères modifications du milieu.

J'espère d'ailleurs que cette pénurie de panses⁸⁶ n'est que momentanée et que le sacrifice des porcs recommencera après Pâques, ce qui simplifiera votre besogne.

Je pense que vos expériences devant M^r Pergola ont eu le succès que vous méritez par votre travail et vos résultats.

En attendant votre note et de bonnes nouvelles de vous et de vos essais, je vous prie de croire, en mes sentiments bien amicalement dévoués.



⁸⁴ Dose minimale mortelle ou D.M.M qui correspond ici à la dose minimale d'anatoxine capable de tuer un cobaye de 350g en 4 jours.

⁸⁵ Produit d'une réaction d'hydrolyse (enzymatique ou chimique) d'une substance protéique, ici de la viande (Larousse, 2020b).

⁸⁶ Correspond ici à l'estomac du porc, nécessaire à la préparation du milieu de culture du bacille diphtérique.

Garches (S. &-O.)

Mon Cher Ami,

Je vous remercie de votre lettre du 12 C^t⁸⁷

Je ne peux qu'approuver dans ses détails, votre projet de note. Le petit tableau que vous m'avez fait parvenir et que je vous retourne sous ce pli peut très bien figurer, dans la forme que vous donnez, dans votre note.

Votre idée de multiplier par 15 le chiffre indiquant les unités antigéniques, pour avoir le pouvoir immunisant minimum est très bonne et originale et à ce titre elle fera très bien dans la note. Vous ferez remarquer comme vous le dites d'ailleurs pour votre lettre que cette formule $uA \times 15 = \text{nombre de doses mortelles que supporte un cobaye, un mois après l'injection de 5cc d'anatoxine}$ indique le pouvoir immunisant minimum⁸⁸ et que les cobayes supportent au moins ce nombre de doses mortelles quelques uns, davantage.

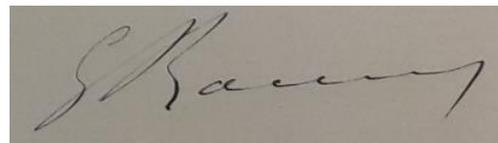
Je viens d'avoir la visite du D^r Schmidt de Copenhague (assistant de M^r Madsen) qui m'a donné un long mémoire pour les Annales⁸⁹. Nous avons parlé de vous, en bien naturellement.

J'espère que les difficultés auxquelles vous êtes aux prises en particulier pour la production de la toxine diphtérique vont s'aplanir : avec la volonté et l'amour du travail on doit triompher, et vous ne manquez ni de l'une ni de l'autre.

Je souhaite bien vivement le retour à la santé, de M^r le Prof. Slavo⁹⁰.

J'attends donc votre note.

Avec les meilleurs vœux de tous pour Pâques et nos meilleurs souvenirs je vous prie de me croire votre bien cordialement dévoué.



⁸⁷ C^t= courant : correspond au mois en cours, soit avril.

⁸⁸ Souligné dans le texte. L'établissement de cette formule semble purement empirique.

⁸⁹ Il semblerait qu'il s'agisse des Annales de l'Institut Pasteur

⁹⁰ Il semble que l'orthographe employé par Ramon soit erroné et qu'il s'agisse du Professeur Achille Sclavo (1861-1930) hygiéniste italien fondateur de l'Institut Toscan de Sérothérapie et Vaccination à Sienne en 1904 (Institut Sclavo, 2020).

Institut Pasteur

Garches, le 10 Juin 1930

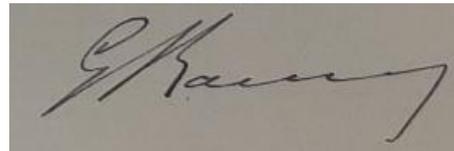
Garches (S. &-O.)

Mon Cher Ami,

Je veux sans plus tarder vous dire toute la part que je prends à votre peine. Je connaissais seulement de notoriété le Professeur Slavo⁹¹ n'ayant jamais eu le plaisir de le rencontrer. Vous m'en aviez parlé à plusieurs reprises et cela m'avait suffi⁹² pour me le faire estimer.

Vous m'annoncez votre arrivée à Paris le mois prochain, je m'en réjouis d'avance. J'espère que dès votre arrivée vous voudrez me faire connaître votre présence à Paris. Vous aurez sans doute quelques instants de libre pour venir jusqu'à Garches et vous nous feriez grand plaisir à ma femme et à moi-même si un jour vous vouliez bien venir partager en toute simplicité notre déjeuner de famille ; nous causerions de tout ce qui nous intéresse.

Votre bien amicalement dévoué.

A rectangular box containing a handwritten signature in dark ink. The signature is written in a cursive style and appears to read 'G. Hauser'.

⁹¹ Professeur Slavo

⁹² *Sic*

Institut Pasteur

Garches, le 30/7/30

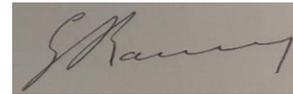
Garches (S. &-O.)

Cher Ami,

Peut être ce petit mot arrivera avant vous à Sienne. Alors il vous souhaitera la bienvenue dans votre pays et vous dira combien nous avons été heureux de vous revoir. Il vous encouragera –si vous en avez besoin dans votre Pays- à faire triompher la vérité scientifique.

Ci-joint quelques lignes que j'ai l'intention d'ajouter au paragraphe « Italie » à la fin du mémoire dont je vous ai remis une épreuve –si toutefois vous n'y voyez pas d'inconvénient

Amitiés de tous votre très cordialement dévoué.

A rectangular box containing a handwritten signature in dark ink. The signature appears to be 'G. Ramon' written in a cursive style.

Institut Pasteur

Garches, le 10/8/30

Garches (S. &-O.)

Cher Ami,

Je vous remercie de votre bon souvenir de Berne ainsi que de votre très aimable lettre.

Dès réception de celle-ci je vous ai adressé les renseignements demandés.

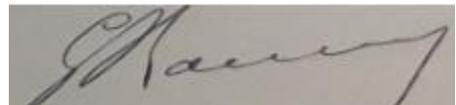
Je vous remercie aussi de la peine que vous prenez pour m'envoyer les 100 ou 150 cc d'anatoxine ? ⁹³ de Milan. J'espère les recevoir bientôt pour pouvoir commencer la grande expérience que je projette.

J'ai encore un service à vous demander –j'abuse vraiment- tant au nom de la famille de ce pauvre Descombey⁹⁴ qu'au mien.

N'aviez vous pas fait l'an dernier une photo de Descombey ? Si oui, vous serait-il possible de me faire parvenir, en prenant les précautions d'emballage pour éviter la casse, le cliché. Nous désirerions le faire reproduire et même le faire agrandir.

Je vous remercie encore et en vous souhaitant bon courage pour le travail et les luttes futures.

Je vous prie de me croire votre bien cordialement dévoué.



Ma femme, les enfants vous envoient leurs bien bons souvenirs

⁹³ *sic*

⁹⁴ Pierre Descombey connu pour avoir mis au point, chez les animaux, avec Gaston Ramon, le vaccin antitétanique.

Garches (S. &-O.)

Cher Ami,

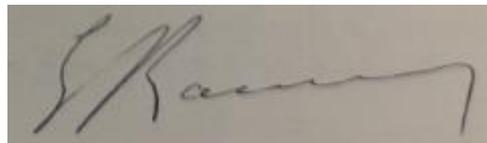
J'espère que vos inquiétudes au sujet de la santé de votre Père sont maintenant dissipées et que, complètement rassuré de ce côté, vous allez pouvoir reprendre bientôt vos travaux.

Je vous remercie bien vivement des nombreux échantillons d'anatoxine que vous m'avez adressés et dès maintenant je vais les utiliser pour des essais comparatifs d'innocuité et de pouvoir immunisant chez l'animal.

Sur vos conseils j'ai écrit et j'ai envoyé des documents à Mr le Prof Salvioli⁹⁵. Il vient de me répondre très aimablement en m'accusant réceptions⁹⁶ de mes envois.

Je n'ose vous demander de m'envoyer le prix de l'anatoxine de Milan que vous m'avez expédiée mais j'espère que bientôt vous voudrez bien me faire le plaisir de me demander par réciprocité quelques produits que nous préparons.

Avec tous mes vœux pour la santé de votre père acceptez les bons souvenirs de tous ici et croyez moi votre très dévoué.



⁹⁵ Gaetano Salvioli (1894-1982) médecin et pédiatre italien, professeur à l'Université de Bologne. Il est notamment connu pour sa poursuite des travaux de Petragani sur le vaccin antituberculeux et met ainsi au point le Vaccin Petragani Salvioli (VPS) aussi appelé le Vaccin Diffusant Salvioli (VDS) utilisé de 1948 à 1976 en concurrence avec le vaccin français BCG (Bacille Calmette et Guérin) (Bertolini, 2017).

⁹⁶ *sic*

Garches (S. &-O.)

Au cours d'un séjour d'un an à l'Institut Pasteur, Monsieur le Docteur D. D'ANTONA est venu à de nombreuses reprises durant plusieurs mois, dans notre laboratoire afin de se mettre au courant de la préparation des antigènes (toxines et anatoxines par exemple) et de la production des sérums thérapeutiques, (sérums antidiphthériques et antitétanique en particulier). Durant ce séjour auprès de nous il a fait preuve des plus brillantes qualités : intelligence, grand désir de connaître et d'apprendre, labeur opiniâtre etc...

Le Dr. D. D'ANTONA nous a paru des mieux doués pour le travail scientifique ; les premiers essais qu'il a effectués de retour à Siéna⁹⁷ et dont nous avons pu effectivement contrôler la valeur des résultats⁹⁸, ont pleinement confirmé et nos prévisions et notre opinion. Aussi sommes-nous très heureux de pouvoir lui délivrer cette attestation.



G. Ramon Directeur de l'Annexe de l'Institut Pasteur Garches

⁹⁷ sic

⁹⁸ Souligné dans le texte

Garches (S. &-O.)

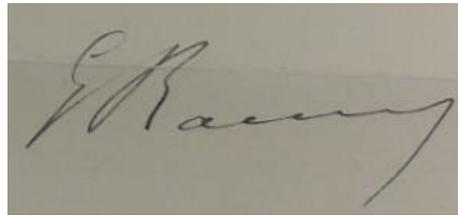
Mon Cher Ami,

Je vous adresse ci inclus l'attestation que vous me demandez ; ce n'est pas là un certificat de complaisance, c'est l'expression du jugement que j'ai pu porter sur vous. J'ai le ferme espoir que l'avenir ne me démentira pas et que si l'on vous accorde la situation que vous méritez, et le matériel indispensable vous réussirez.

Les contrôles que j'ai entrepris ne sont pas encore terminés. Dès qu'ils le seront je vous ferai part des résultats. Le mémoire dont je vous avais fourni, je crois une copie du manuscrit, est paru dans les Annales I.P¹⁰⁰ de Septembre. Je vous ferai parvenir des tirés à part dès que j'en aurai.

J'espère que vous êtes rassuré quant à l'état de santé de votre père.

En attendant le plaisir de vous lire je vous prie de me croire, mon Cher Ami, comme toujours, votre bien dévoué.

A rectangular photograph of a handwritten signature in dark ink on a light-colored background. The signature is written in a cursive style and appears to read 'E. Raouy'.

⁹⁹ *sic*

¹⁰⁰ Institut Pasteur

Garches (S. &-O.)

Cher Ami,

Je suis quelque peu en retard dans ma correspondance. Je vous prie de bien vouloir m'excuser.

Je vous remercie des tirés à part que vous m'avez envoyés et surtout de la peine que vous prenez à réfuter de grossières erreurs.

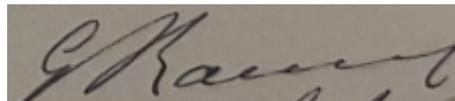
Je vous félicite de votre nouvelle situation à la direction technique de l'Institut de Sienne¹⁰¹, vous allez pouvoir donner toute la mesure de vos connaissances, de votre intelligence et de votre enthousiasme pour la recherche scientifique. Je vous souhaite beaucoup de succès et pleine réussite dans tout ce que vous entreprendrez. Vous savez que mon aide vous est acquise, ne craignez pas d'en abuser.

Nous avons parlé de vous Mercredi dernier avec M^r Dumas, il trouve votre procédé de culture des anaérobies des plus intéressants !

N'hésitez à nous envoyer une note pour la Société de Biologie, M^r Dumas ou moi même, nous vous la ferons passer.

Le sérum antitétanique n°1386 titre –après solution de 1 gramme dans 10cc d'eau- 110 unités U.S¹⁰² ou 220 unités internat^{le} au centicube¹⁰³ (titrage effectué à la fois par S. Schmidt de Copenhague et moi même.¹⁰⁴

Toute ma famille se rappelle à votre bon souvenir. Croyez en mes sentiments bien amicalement dévoués.



J'ai donné ces temps-ci, en collaboration plusieurs notes, à la Biologie qui vous intéresseront peut être.

¹⁰¹ D'Antona fut à la tête de l'Institut Sclavo de 1930 à 1963.

¹⁰² Il semblerait que l'unité U.S (ou unité américaine) soit équivalente à l'Unité Internationale utilisée à partir de 1950 qui elle-même équivaut au double de celle utilisée à partir de 1928. On a donc 1 unité U.S = 1 U.I (1950) = 2 U.I (1928). De plus, selon la définition de Pharmacopoea Internationalis de 1951, « L'unité internationale 1950 est l'activité neutralisante spécifique pour la toxine tétanique, contenu dans 0,0003094g de Préparation Etalon internationale » (Kikuth *et al.*, 1959).

¹⁰³ Correspond au millilitre (mL)

¹⁰⁴ Absence de fermeture de la parenthèse

Garches (S. &-O.)

Mon Cher Ami,

Je reçois votre lettre à la minute. Je vous en remercie vivement.

Ces expériences auxquelles vous faites allusion m'ont beaucoup intéressé¹⁰⁵ ces temps derniers et m'ont même passionné¹⁰⁶. Pouvoir en un seul essai dissocier deux fois le complexe antigène anticorps a été je crois l'une de mes plus belles expériences mais je me vante ! ce n'est pas mon habitude aussi je m'arrête.

Je vous adresse sous le même pli, en confiance et en communication¹⁰⁷ la copie d'un mémoire qui doit paraître prochainement dans les Annales¹⁰⁸. J'ai pensé que cela pourrait vous servir pour le congrès de Milan.

J'ai mis dans ce mémoire tout mon savoir, c'est une justification s'il en est besoin de tout mon travail.

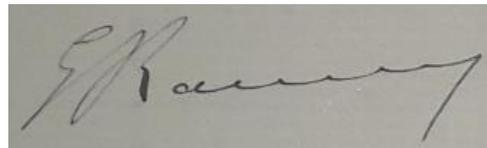
Je reçois à l'instant aussi un court mémoire de C. Jensen¹⁰⁹. Je vous l'adresse également.

Je vous serai reconnaissant de me bien vouloir me retourner dès que vous l'aurez consulté la dactylographie et l'article de Jensen.¹¹⁰

Si vous voulez me donner une note pour la Biologie au sujet de l'anatoxine extraite du flocculat spécifique je suis à votre disposition.

Je vous écrirai plus longuement dans quelques temps.

Bon succès à Milan. Votre amicalement dévoué.



Je vous enverrai demain le sérum demandé

¹⁰⁵ *sic*

¹⁰⁶ *sic*

¹⁰⁷ Souligné dans le texte

¹⁰⁸ Annales de l'Institut Pasteur

¹⁰⁹ Claus Jensen est un immunologiste danois. Il travailla au Statens Serum Institut à Copenhague et fut notamment directeur du Département de la Standardisation Biologique de l'Organisation de la Santé de la SDN (Jensen, 2016).

¹¹⁰ Souligné dans le texte

Garches (S. &-O.)

Cher Ami,

Vous m'excuserez si depuis longtemps déjà je ne vous ai pas donné signe de vie.

Lorsque vous m'avez-vous même écrit, au mois de Juin, je me disposais à partir pour Londres afin d'assister à la Conférence dont l'objet principal était la vaccination antidiphthérique.

Cette conférence a eu lieu. Vous en trouverez les résultats ci inclus sous la forme de conclusions adaptées.

Je vous dois encore d'autres excuses car je ne crois pas vous avoir félicité pour vos nouvelles fonctions de Directeur. J'en suis très heureux pour vous et aussi je l'avoue quelque peu flatté puisque vous voulez bien vous dire mon élève et Collaborateur.¹¹¹

Je vous souhaite réussite pleine et entière.

Troisième série d'excuses ! Vous avez, je crois dans votre dernière lettre inséré un projet de note et je ne puis à mon très grand désespoir le retrouver.

Auriez vous la très grande amabilité de m'en adresser une copie ?

Je vous ai envoyé hier un n° spécial des Annales de Médecine consacré à la diphtérie (sauf la vaccination). Je pense qu'il vous intéressera. Vous trouverez dans la Biologie différentes notes susceptibles de vous intéresser également. Dans quelques jours je vous enverrai copie de l'une d'elles, qui paraîtra seulement en Septembre car son contenu peut être très important pour vous maintenant que vous êtes Directeur d'un établissement de production de sérums.

Les meilleurs souvenirs de tous ici. Votre toujours bien dévoué.



¹¹¹ sic

Institut Pasteur

Garches, le 20 Juillet 1931

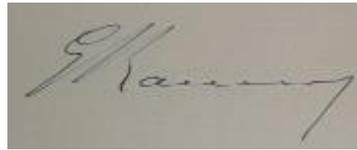
Garches (S. &-O.)

Cher Ami,

Ainsi que je vous l'annonçais dans ma dernière lettre je vous adresse copie d'une communication à la Société de Biologie, qui, je pense, vous intéressera. Depuis plusieurs mois la moyenne du pouvoir antitoxique des sérums des 160 chevaux que nous avons ne descend pas au dessous de 600 unités et les animaux se portent très bien.

Si vous avez des chevaux producteurs d'anatoxine diphtérique essayez cette méthode¹¹² et j'espère que vous en tirerez profit.

Votre bien amicalement dévoué.

A rectangular box containing a handwritten signature in cursive script, which appears to be 'G. Hanry'.

¹¹² Référence à la méthode utilisé par Ramon visant à l'utilisation de tapioca comme substance adjuvante et stimulante de l'immunité.

II. LETTRES DE D. D'ANTONA À G. RAMON EN 1931

Istituto Sieroterapico Toscano

Diretto Dal Prof. Sclavo¹¹³

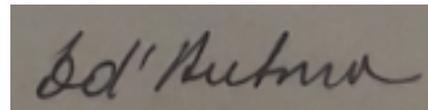
Siena 1.VI.31

Siena

Mon cher Maître.

J'ai porté presque à conclusion les recherches sur l'extraction de l'anatoxine diphtérique du flocculat spécifique d'après vos récentes données et j'espère de vous envoyer une note à ce sujet dans quelques semaines. Cependant je vous envoie une note sur les propriétés immunisantes résiduelles de l'anatoxine diphtérique débarrassée de son flocculat. J'avais commencé ces essais depuis longtemps car, pour ce que je sache¹¹⁴, expériences dans ce sens n'ont pas été poursuivies¹¹⁵ et je pensais que celles-ci auraient confirmé votre première hypothèse¹¹⁶ sur l'union entre antigène et anticorps diphtérique dans le phénomène de flocculation.

Je vous prie, mon cher Maître, de vouloir bien considérer cette note dans la forme d'exposition et d'en faire, au sujet de publication, la considération que vous croyez meilleure. Depuis quelques mois j'ai pris la direction effective et générale de cet Institut qui désormais deviendra la maison de mon travail et j'espère que ma volonté n'aura aucune défaillance. J'attends avec le plus grand plaisir quelques mots de votre part ; Je vous communiquerai aussi des questions sur la vaccination antidiphtérique en Italie ; veuillez agréer, chez Maître, les sens de mon affection et de ma reconnaissance



Istituto Sieroterapico Toscano

Siena.

¹¹³ Entête pré-imprimé. En effet, à cette date, Domenico D'Antona était directeur et non Sclavo (décédé un an plus tôt).

¹¹⁴ *sic*

¹¹⁵ *sic*

¹¹⁶ *sic*

Istituto Sieroterapico Toscano

Diretto Dal Prof. Sclavo

Siena

Siena 27.VII.31

Mon cher Maître.

C'est avec le plus grand plaisir que je viens de recevoir vos lettres. J'avais aussi reçu une carte de Londres, dont je veux vous remercier. Il est à souhaiter que les conclusions qu'on a fait dans la dernière conférence sur la vaccination antidiphthérique puisse¹¹⁷ discipliner la méthode. La dispense que tout seul, depuis longtemps, je fais dans mon pays de votre méthode et surtout de la nécessité d'employer des vaccins contrôler¹¹⁸, et en particulier la discussion que j'ai fait a l'Institut Serothérapique de Milan sur les methodes de contrôle de l'anatoxine, m'ont attiré les remontrances de beaucoup de mes compatriotes qui m'ont accusé de « gallicisme »¹¹⁹ ! La Santé Publique a convenu sur la nécessité de contrôler le vaccin, mais pas un seul mot sur les methodes de contrôle. Desormais, cher Maître, je poursuivrai¹²⁰ en silence mon travail en attendant que la verité triomphe spontanément.

Je vous envoie le projet de note que j'avais écrit. Je crois que cela peut apporter une confirmation experimentale à la specificité de la reaction de flocculation car, pour ce que je sache, on ne trouve pas des etudes dans ce sens dans la literature¹²¹. J'ai poursuivis¹²² ces recherches des mois de janvier et je vous envoie cette note pour que vous en teniez consideration dans sa forme si vous en croyez opportune la publication. Je dois vous remercier, cher Maître, pour vos mots d'encouragement et aussi pour la touchante attention que vous montrez vers mon travail. Votre empressement dans l'envoi du procédé d'immunisation des animaux m'a vraiment touché. Et cela vient justement à propos !

Depuis la mort de mon regretté Maître, le prof. Sclavo, j'avais été chargé de contrôler les procedés d'immunisation des chevaux dans cet Institut. Depuis alors j'avais envoyé des methodes d'immunisation des animaux que j'ai mis en point dans ces derniers temps¹²³. Je vous envoie ci inclus le schéma d'immunisation et les resultats obtenus. On trouve analogie parfaite avec ce¹²⁴ justement relevé¹²⁵ par vous : au lieu d'un epuisement dans la production d'anticorps on retrouve une augmentation intensive du taux d'antitoxine dans les immunisations successives. Il y a donc plein d'avantage à garder les chevaux au lieu de les saigner à blanc, avantage pratique et economique. Les injections brusques de 300 et 500 cc (et

¹¹⁷ *sic*

¹¹⁸ *sic*

¹¹⁹ Le nom gallicisme (du latin gallicus, « gaulois ») peut désigner soit un emprunt d'une langue étrangère au français soit une tournure particulière à la langue française (Larousse, 2021a). Ici correspond au fait de désigner l'utilisation d'une méthode française par D'Antona.

¹²⁰ *sic*

¹²¹ *sic*

¹²² *sic*

¹²³ Référence à l'utilisation de substances adjuvantes.

¹²⁴ *sic*. Ceux.

¹²⁵ *sic*

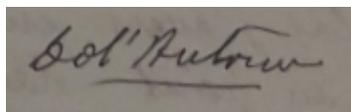
aussi moins) de toxine après 4-5 semaines d'intervalle de la dernière injection du premier traitement donne un titre du sérum qui peut être jusque a 4-5 fois plus fort que celui du premier traitement. Je n'ai pas une grande circulation d'animaux pour le sérum antidiphthérique et j'attendais pour cela d'augmenter le nombre d'animaux dans le temps. Vous pouvez aussi constater que je n'ai pas encore achevé, et vous en releverez aisement la raison, les recherches pour constater mieux quel¹²⁶ peut-être l'augmentation du titre de sérum dans un troisième traitement, à distance d'environ six mois de repos du deuxième traitement. Mais l'expérience déjà faite dans quelques chevaux est encourageante ! Cette méthode d'immunisation me permettra bientôt d'élever le titre du sérum délivré de 500 u.i au cc à 1000 u.i. Je ne vous dirai pas l'aide pratique qui vient fournie¹²⁷ dans ces recherches par la réaction de floculation employée pour le titrage du sérum pendant la période d'immunisation. Dans tout cas, à satisfaction des sceptiques, le titre du sérum, comme vous le demande l'Etat, vient parallèlement déterminé par la méthode de Ehrlich.

Comme vous le voyez je n'ai pas expérimenté avec le chlorure¹²⁸ de calcium ; mais le tapioca a donné aussi de très bon résultats. Si vous croyez, cher Maître, dans une note j'exprimerai plus en détail le procédé d'immunisation, car les résultats acquis réalisent déjà un progrès dans la production du serum antidiphthérique.

Et cela serait invalidé¹²⁹ par tout ce que vous avez déjà relevé dans un matériel très large d'expérience.

Vous en feriez le jugement meilleur !

En attendant de vous écrire plus largement, je vous prie, cher Maître, de me rappeler¹³⁰ respectueusement dans votre Famille et de vouloir accepter les sens très affectueux et dévoués de votre

A rectangular box containing a handwritten signature in cursive script, which appears to read "Sol' Aubrey".

¹²⁶ *sic.* Quelle.

¹²⁷ *sic*

¹²⁸ *sic.* Chlorure

¹²⁹ *sic.* Invalidé

¹³⁰ *sic.* Rappeler

Mon cher Maître !

J'ai renvoyé, de jour en jour, le moment pour vous écrire : à présent je suis resté tout seul, mon collaborateur étant nommé directeur d'un laboratoire de prophylaxie à ****¹³¹ et vous pouvez bien comprendre si le temps m'est avare. Heureusement j'ai un préparateur très intelligent qui m'aide beaucoup.

J'ai pu cependant compléter les résultats obtenus chez les chevaux déjà Iperimmuns¹³², résultats qu'en partie vous connaissez déjà et que je vais publier incessamment.

Le contrôle Schick porté sur une trentaine d'enfants vaccinés avec l'anatoxine extraite de flocculat spécifique m'a donné un pourcentage de 85% d'immunisés. Ses enfants, dont j'en ai rattrapé une trentaine sur 70 qui avaient été vaccinés, ont reçu deux injections de 1 e¹³³ 2 cc., à distance d'un mois, d'une anatoxine dont la valeur était¹³⁴ entre 25 e 27 u.a. Le Schick contrôle a été fait trois mois¹³⁵ après la dernière injection. Je vais faire connaître ses¹³⁶ résultats et aussi ceux obtenus¹³⁷ chez les cobayes. Les conclusions que j'en tirerai¹³⁸ ça serait qu'il vaut mieux employer une anatoxine brute de bonne valeur (15-20 u.a.) qu'une anatoxine purifiée même de très haute valeur, suivant les opinions par vous déjà exposées.

Je suis heureux de vous communiquer qu'à présent moyennant le glucose, la maltose et le levulose¹³⁹, j'obtiens de¹⁴⁰ toxines dont la valeur antigène est égale au moins¹⁴¹ à 15 u.a. au cc.

Je vous serai reconnaissant si vous vouliez m'envoyer un peu de sérum étalon antidiphthérique pour flocculation ; je dois aussi faire de¹⁴² contrôle sur un sérum desséché que je viens de préparer. Quand vous le vouliez¹⁴³ j'agréerai beaucoup de connaître le nouveau milieu pour la préparation de la toxine tétanique, milieu étudié, si je ne me trompe pas, par M. Dumas et M. Legroux¹⁴⁴.

¹³¹ Nom de ville illisible

¹³² *sic.* Hyperimmuns

¹³³ *Sic.* Et

¹³⁴ *Sic.* Était

¹³⁵ Souligné dans le texte

¹³⁶ *Sic.* Ces

¹³⁷ *Sic.* Obtenus

¹³⁸ *Sic.* Tirerais

¹³⁹ Correspond au D-fructose (Larousse, 2021b).

¹⁴⁰ *Sic.* Des

¹⁴¹ Souligné dans le texte

¹⁴² *Sic.* Un

¹⁴³ *Sic.* Voudrez

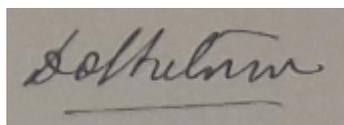
¹⁴⁴ René Legroux (1877-1951) biologiste français, ayant été notamment successeur d'Emile Roux au titre de directeur du cours de microbiologie de l'Institut Pasteur et également président du Conseil scientifique de l'Institut Pasteur. Il meurt de la morve attrapée des années plus tôt lors de manipulations expérimentales (Bnf, 2021w)

Je crois que vous avez déjà connu le travail de M. Pontano¹⁴⁵ (Policlinico-sezione medica¹⁴⁶ 1 octobre 1931 pag. 477) sur le sérum antidiphthérique. Ce type souffre de phobie pour n'importe quel genre de serothérapie : le plus grand malheur c'est qu'il soit responsable de la santé de ses¹⁴⁷ enfants ! Probablement il va attaquer aussi l'anatoxine et je suis préparé pour lui donner la réponse qu'il mérite : je vous en demande la permission !

J'ai eu un long entretien avec M. Petagnani¹⁴⁸ et nous avons causé de beaucoup de choses : il est enchanté de vous, de M. Dumas et M. Legroux ! Pour moi, mon cher Maître, je poursuis toujours modestement et avec enthousiasme mon travail et mon bout¹⁴⁹ est seulement de bien réussir et d'être digne de mes Maîtres. Et je tiens à vous signifier encore que, même dans le silence, votre présence m'est toujours dans le cœur.

M^{lle} Marcelle, Paul, Jean¹⁵⁰ comment vont-ils ? Ont-ils gardé bon souvenir de l'Italie pour y retourner ? Et vous, cher Maître, comment allez-vous ? Rappelez-moi respectueusement à votre très aimable femme et veuillez agréer les sens de ma dévotion !

Votre



¹⁴⁵ Tommaso Pontano (1882-1961) médecin et immunologiste italien ayant travaillé à l'Institut d'Hygiène de l'Université de Rome et en tant que directeur de la clinique des maladies infectieuses et contagieuses Umberto à Rome. Ses travaux se sont portés sur la diphtérie, les oreillons, le paludisme et de nombreuses autres maladies notamment exotiques (Ministero dell'educazione nazionale, 1935).

¹⁴⁶ Traduit en français par Policlinique-Section médicale, est une revue scientifique italienne dédiée à la recherche regroupant des contributions (expérimentales, cliniques et de recherche pharmacologique) provenant d'institutions italiennes et étrangères.

¹⁴⁷ Sic. Ces

¹⁴⁸ Giovanni Petagnani (1893-1969) hygiéniste et professeur de bactériologie, d'immunologie et d'hygiène italien, recteur de l'Université de Siègne ayant notamment initié les travaux de la découverte du vaccin antituberculeux en Italie, le vaccin VSP (Vaccin Salvioli Petagnani), il arrêta ses travaux pour prendre ses fonctions de directeur général de la Santé sous Mussolini de 1935 à 1943 (Cassata, 2015).

¹⁴⁹ Sic. But

¹⁵⁰ La femme et les deux fils de Gaston Ramon

III. COMMENTAIRE DE TEXTE



Figure 17 : Photographie à l'occasion de la visite de G. Ramon à l'Institut de Sienne. De gauche à droite : Domenico d'Antona, Gaston Ramon, Marthe Ramon, Eugenia Sclavo Pertusio, Paolo Neri (dans les bras de son père Dario Neri) et Achille Neri. Archives de la famille Neri.



Figure 18 : Institut de Sérothérapie et de Vaccinologie Toscan à Sienne.

La lecture de ces lettres nous permet d'apprécier avec plus d'authenticité la personnalité de Gaston Ramon et sa relation au travail. Dans un commentaire de texte nous allons analyser tout d'abord la forme de ce corpus, puis nous chercherons à savoir dans quel contexte cet ensemble s'inscrit et en quoi ce dernier est révélateur de la personne qu'était Gaston Ramon.

III.1. La forme

Ce corpus est une correspondance entre le Dr. Gaston Ramon (à Garches) et le Dr. Domenico D'Antona (à Sienne en Italie) et comprend un ensemble de 22 lettres manuscrites écrites par le Dr. Gaston Ramon au Dr. Domenico D'Antona entre juillet 1929 et juillet 1931, 3 lettres manuscrites écrites par le Dr. Domenico D'Antona au Dr. Gaston Ramon entre juin 1931 et novembre 1931, une attestation dactylographiée de la présence du Dr. D'Antona à l'Institut Pasteur datant du 1^{er} mai 1929 ainsi qu'une lettre de recommandation du Dr. Gaston Ramon destiné au Dr. D'Antona datée du 29 septembre 1930. Il semblerait que certaines lettres soient manquantes compte tenu de la durée parfois longue entre deux lettres (jusqu'à 6 mois) et le sujet des lettres qui semble bien différent d'une lettre à l'autre.

Nous avons donc ici, une correspondance sur 2 ans comprenant les lettres envoyées par le Dr. Ramon mais sans les réponses du Dr. D'Antona puis sur quelques mois les lettres envoyées par le Dr. D'Antona sans leur réponse. Ces lettres ont été récupérées dans les archives du Dr. Gaston Ramon, par son fils Jean Ramon, qui les a gracieusement laissées à disposition pour consultation, à l'Institut Pasteur de Paris.

Les lettres manuscrites du Dr. Ramon sont écrites sur des feuilles de papier dont les intitulés « Institut Pasteur Garches (S.&-O.) » ainsi que « Garches, le » sont pré-imprimés. Elles sont pliées en deux dans le sens de la longueur et le début de ces lettres se trouvent toujours sur la 2^e page (si présentée comme un livre). Le corps du texte se retrouve souvent terminé dans un coin de la lettre, où Ramon semblait trouver de l'espace, ne respectant pas toujours la forme traditionnelle d'une lettre manuscrite (cf annexe 1). Ainsi, sur plusieurs lettres, on retrouve souvent des annotations de type *post scriptum*, des phrases rajoutées dans un encart dans le sens de la largeur ou bien en préambule, avant la formule de politesse d'introduction. (cf annexe 1)

Nous notons la présence de quelques ratures, réécritures superposées, soulignages, abréviations, absence d'accent et fautes d'orthographe (pouvant parfois être due à la modernisation du vocabulaire que nous employons) mais qui ne nuisent que très peu à la compréhension des lettres. Cependant, la police italique (qui souvent diminue au fur et à mesure de l'avancée du texte et donc du manque de place) peut parfois poser quelques soucis de déchiffrement.

L'ensemble des lettres est signé de façon manuscrite par le Dr. Gaston Ramon (comme on peut le voir sur la retranscription).

Concernant les lettres du Dr D'Antona elles sont peu nombreuses mais son également révélatrices de la relation qu'entretenaient ces deux scientifiques. Domenico D'Antona, ayant l'italien comme langue maternelle, semble pourtant très bien maîtriser la langue française (en effet, à cette époque, le français possédait une plus grande importance à l'échelle internationale dans le milieu scientifique). On peut cependant remarquer quelques tournures de phrases maladroitement, plusieurs fautes d'orthographe, des accents manquants mais là encore la compréhension n'en est pas pour autant altérée. L'écriture manuscrite n'a posé des difficultés que sur la lecture des noms propres (dont un reste non élucidé).

III.2. Une correspondance comme témoin de la transmission d'un savoir

III.2.1. Le Dr. Domenico D'Antona

Domenico D'Antona est un médecin et microbiologiste italien né le 12 mai 1903 à Teramo. Fils de Luzio D'Antona (agriculteur de profession) et Erminia Bonanni, Domenico épouse Cinzia Cervini en 1945 (A. de Mayer, 1987). Il fait ses études à l'Université de Sienne dont il sort docteur en médecine (bactériologie et immunisation). Il travaille à l'Institut Toscan de Sérothérapie et de Vaccinologie aussi appelé Institut Sclavo (du nom de son fondateur) à Sienne, dont il est nommé directeur de 1930 à 1963. Il fut notamment membre du Comité d'Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé, membre du Comité de Biologie et Médecine du Centre National de Recherche et auteur d'un grand nombre de publications sur la bactériologie et l'immunologie (Formiggini, 1957). Comme nous pouvons le constater au début de la retranscription, D'Antona a passé plusieurs mois en France à l'Institut Pasteur, en 1929, afin d'approfondir ses connaissances et c'est à cette occasion que Gaston Ramon s'entretint pour la première fois avec lui.

III.2.2. Le contexte

En 1929, Gaston Ramon est dans les années glorieuses dans sa carrière professionnelle puisque la base de ses découvertes (à savoir la réaction de flocculation, les anatoxines, les vaccins diphtérique et tétanique, les adjuvants et les vaccins associés) est relativement récente (1923-1926). A cette époque, Ramon est directeur de l'annexe de l'Institut Pasteur à Garches. Sa notoriété est grandissante et de nombreux scientifiques se déplacent à Paris et à Garches afin de découvrir les avancées de l'Institut Pasteur et se former notamment à la technique de flocculation ainsi qu'à la fabrication des anatoxines. C'est dans ce contexte d'échange scientifique que Domenico D'Antona vint se former pendant plusieurs mois à l'Institut Pasteur. De la rencontre avec le Dr. G. Ramon, est née une relation professionnelle qui évolua au fur et à mesure en relation également amicale. D'Antona devint « l'élève » de Ramon qui lui enseigna beaucoup et lui partagea son savoir ainsi que son matériel.

Le Dr D'Antona, comme on peut le lire dans ces lettres, travaille à cette époque à l'Institut de Sérothérapie Toscan à Sienne. 1930 marque l'année du décès de Achille Sclavo et donc le passage de D'Antona au titre de directeur de cet institut.

III.2.3. L'analyse des lettres

Le début de la correspondance se situe donc au retour de D'Antona à Sienne, où il exerçait.

On peut voir que, dès la première lettre, l'intention première est bien la collaboration des deux scientifiques. En effet, l'envoi de matériel comme des sérums étalons antidiphthériques montrent l'envie de Ramon de transmettre son savoir et d'exporter à l'internationale l'étendue de ses découvertes afin d'en faire profiter le plus grand nombre. On voit bien là, l'expression de ce qu'animait G. Ramon : la recherche et l'avancée scientifique associées à leur partage pour le développement de la Science.

Ramon à la fin de ses lettres ne manque jamais de rappeler à D'Antona son dévouement et sa disponibilité à répondre à toutes les potentielles questions de l'immunologiste italien. La relation élève/professeur se fait vite sentir et on peut percevoir de la bienveillance de la part des deux parties. Le ton des lettres, bien que toujours formel et courtois, glisse progressivement vers une communication plus amicale. On peut noter que, dès le début, le lien de confraternité est déjà présent avec l'utilisation du "Cher Monsieur et Ami". Cependant, ce lien évolue vers plus de familiarité en utilisant, de la part de Ramon, simplement "Cher Ami" ou "Mon Cher Ami". De plus, l'entête avec "Monsieur le Dr D. d'Antona Istituto d'Igiene R. Universita Siena" qui peut paraître plus solennel, disparaît assez vite au bout de quelques lettres. Comme nous avons pu le mentionner plus tôt, les motivations de G. Ramon n'étaient jamais financières, on le décrivait en effet comme généreux. Cette correspondance en est une preuve car Ramon fait profiter gracieusement son confrère italien du produit de ses recherches et de ses manipulations. Les échanges, au profit du Savoir et de la Science, se sont d'ailleurs faits dans les deux sens avec l'envoi par D'Antona à Ramon de certains de ces solutions afin d'alimenter les études du scientifique français. L'envoi par D'Antona d'un colis contenant « *des spécialités si délicieuses de [son] Pays* » est un exemple probant d'une relation qui dépasse la simple entente professionnelle entre les deux scientifiques. D'ailleurs, Ramon ne manque pas de rapporter l'affection que porte sa famille à l'égard de son ami ainsi que leurs bons souvenirs partagés. La demande de nouvelles quant à la santé du père de D'Antona montre, là encore, leur lien d'amitié.

Au travers de cette correspondance, on peut également se rendre compte de l'entraide et des échanges internationaux qui règnent au sein de la communauté scientifique à cette époque. Plusieurs fois sont mentionnés les travaux des collaborateurs de Ramon à Copenhague (dont D'Antona enverra des échantillons de son travail) ainsi que ceux d'autres nationalités (américain, turc, italien, anglais, canadien, autrichien ...). L'utilisation de leur nom, souvent sans plus d'informations, montre que Ramon comme D'Antona sont bien au fait des travaux des scientifiques cités révélateur donc des notions de partage et de réseau

scientifique bien présentes. Ces échanges visent, en l'occurrence, à l'harmonisation des techniques d'obtention des anatoxines à des fins vaccinales optimales. On peut voir que Ramon se soucie grandement de la réussite de D'Antona dans ses travaux. Il le guide et le conseille, apportant des précisions sur le milieu de culture notamment. Par la suite, Ramon ne manque pas de féliciter son collaborateur et ami lorsque ce dernier parvient à obtenir des résultats auxquels peu d'autres chercheurs ont abouti. Cet élément de supervision, accompagné de l'utilisation de l'expression « cher Maître » par D'Antona lorsqu'il s'exprime à Ramon ainsi que la relecture des notes de D'Antona par Ramon à des fins de publication sont des preuves de cette relation élève/professeur que les deux immunologistes partageaient.

Ces échanges sont également un témoignage concret du rôle du scientifique français dans l'application de la vaccination antidiphthérique et antitétanique. En effet, en 1929, Ramon est en pleins travaux sur l'établissement d'un protocole vaccinal optimal pour les animaux comme pour les humains. C'est en 1930 que ces vaccins commenceront à être introduits dans l'armée française. En Italie, le schéma sera assez semblable puisque ces vaccins seront utilisés à partir du début des années 30 pour être rendus obligatoires en 1939. C'est dans cette optique de mise en place de protocole vaccinal que Ramon se permet de revenir sur les directives italiennes quant à la chronologie des vaccins. Ce dernier rappelle que, par expérience, l'attente de 15 jours minimum entre les deux injections est nécessaire à l'obtention d'une immunité satisfaisante. D'Antona semble prendre en considération ces remarques et se montre même un fervent défenseur des méthodes de travail du Dr Ramon quitte à s'attirer les critiques de ses confrères italiens. D'Antona est même prêt à prendre la défense de Ramon face à ses détracteurs : « *Probablement il va attaquer aussi l'anatoxine et je suis préparé pour lui donner la réponse qu'il mérite* ». D'Antona manifestera d'ailleurs toute sa vie son respect envers Ramon et fera partie de ses collaborateurs (peu nombreux) qui prendront sa défense face aux critiques et remises en question.

Aux travers de ces lettres on peut, en résumé, être les témoins de plusieurs aspects de la personne qu'était Gaston Ramon. Tout d'abord, son investissement profond pour la cause scientifique et l'avancée de ses travaux est ici indéniable. On note également son envie de partage et de transmission de ses connaissances ainsi que la curiosité qu'il portait à l'égard des travaux de ses collaborateurs. Comme nous l'avons vu précédemment, Ramon s'inscrit dans une dynamique de collaboration internationale, d'échanges, de pédagogie et de lutte contre les maladies à l'échelle mondiale. De plus, concernant sa personnalité, on peut voir que Ramon est un homme généreux, désintéressé, humble (« *je me vante, [...] je m'arrête* »), amical, méticuleux, rigoureux et soucieux d'apporter son aide. D'Antona exprima à plusieurs reprises l'importance de leur amitié ainsi que l'admiration et le profond respect qu'il avait pour G. Ramon. Il s'exprima dans ce sens lors d'un hommage posthume à Gaston Ramon : « *Il aimait le travail en silence et se détournait des éloges, tout en ayant conscience de la grandeur de son œuvre sans en avoir la vanité* » (Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, 1968).

Conclusion

On compte un certain nombre de vétérinaires qui ont marqués l'histoire scientifique de leurs travaux, Gaston Ramon en fait partie. Cet homme, né d'une famille bourguignonne modeste, s'est élevé par son génie, son sens de l'observation et sa force de travail au rang des scientifiques qui ont révolutionné leur domaine d'expertise. En commençant par des travaux purement manuels d'immunisation et de récolte de sérums sur des chevaux, Ramon développa petit à petit son sens de l'expérimentation et de la recherche scientifique pour aboutir, dans son laboratoire, à la découverte d'un certain nombre d'avancées majeures en immunologie : la réaction de floculation (1923), les anatoxines et le développement des vaccins antidiphthérique et antitétanique (1923-1924), les substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité (1925), les vaccins associés (1926) en sont les plus marquantes. De ces découvertes ont découlé la mise au point d'une grande variété de vaccins et de traitements ainsi que l'avancée des connaissances en matière d'immunologie. Les retentissements de ces travaux se font encore ressentir de nos jours puisque bon nombre de vaccins en circulation aujourd'hui, sont issus de ces découvertes. De plus, la vision de Ramon d'une collaboration transdisciplinaire du monde scientifique pour le bien commun et d'une coopération internationale (qu'il entreprit en dirigeant l'O.I.E pendant dix ans) n'ont jamais été autant au cœur des réflexions, ce qui fait de lui un homme aux idées avant-gardistes pour son temps.

Sévère et exigeant pour lui-même, il le fut également envers les autres. Il entreprit, toute sa carrière, de soutenir les esprits travailleurs et de rechercher l'excellence. Bien que généreux et accessible de tous, Ramon possédait une certaine autorité nécessaire selon lui à l'aboutissement de son devoir. Il citait, dans ce sens, souvent son confrère vétérinaire Emmanuel Leclainche : « *je plains les chefs qui ne sont pas des autoritaires et je plains plus encore leurs subordonnés* ». Ramon possédait une dévotion infaillible envers son travail, et ne s'accordait que peu de temps pour des activités ne touchant pas à ses domaines de compétence qu'étaient la science et l'immunologie. L'ensemble des travaux de Gaston Ramon a été publié sur plus de 50 ans et représente plus de mille notes, articles et mémoires. Il consacra sa vie à la dure tâche qui est d'améliorer la santé humaine et animale et fit preuve d'une intégrité exemplaire où l'appât du profit ne fut jamais recherché. Dans son mémoire de 1957, il remarquait : « *Des sommes fabuleuses sont consacrées à la découverte, à la*

production d'engins de plus en plus meurtriers... En dépit de tant d'aberrations de l'esprit humain et des méfaits monstrueux et abominables de la "science du mal", les serviteurs de la loi de paix, de travail, de salut, continuent de suivre inlassablement la voie tracée par Pasteur. »

En effet, Ramon s'inscrit pleinement dans l'Histoire de la maison Pasteur comme l'un de ses grands représentants et comme Robert Debré l'a souligné : « *La magnifique victoire de Ramon est fille du génie de Pasteur due à l'Ecole de M. Roux* » (Gilbrin, 1973).

Liste des références bibliographiques

- A. DE MAYER E. (1987) Who's who in Europe : dictionnaire biographique des personnalités européennes, 4^e ed. Bruxelles, Editions Servi-Tech
- ACADÉMIE VÉTÉRINAIRE DE FRANCE (1983) Séance solennelle de l'Académie Vétérinaire de France consacrée au 60^{ème} anniversaire de la découverte des anatoxines. Hommage à G. RAMON. *Bull. Académie Vét. Fr.* n°4, 431-452
- ALNOT L., PISTRE G. (2005) LA VIE ET L'ŒUVRE D'EMMANUEL LECLAINCHE (1861-1953). *Somm. Bull. Société Fr. Hist. Médecine Sci. Vét.* 4(1), 94-103
- ANDERSON P. (2009) Biography: Jacques Bronfenbrenner. In *Bernard Becker Medical Library in St Louis*. [<http://beckerexhibits.wustl.edu/mig/bios/bronfenbrenner.html>] (consulté le 01/03/2021).
- ANSES (2021) Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. In *Anses*. [<https://www.anses.fr/fr>] (consulté le 01/03/2021).
- ANSM (2021) ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. In *ANSM*. [[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/L-ANSM-et-les-vaccins/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/L-ANSM-et-les-vaccins/(offset)/0)] (consulté le 01/03/2021).
- BERTOLINI F. (2017) SALVIOLI, Gaetano in « Dizionario Biografico ». In *Treccani*. [[https://www.treccani.it/enciclopedia/gaetano-salvioli_\(Dizionario-Biografico\)](https://www.treccani.it/enciclopedia/gaetano-salvioli_(Dizionario-Biografico))] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2020a) Eugène Le Moignic (1875-1947). In *Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/13436311/eugene_le_moignic/] (consulté le 30/10/2020).
- BNF (2020b) Édouard Lemétayer (1890-1953). In *Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/atelier/10911569/edouard_lemetayer/] (consulté le 30/10/2020).
- BNF (2021a) Robert Debré (1882-1978). In *Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/11898978/robert_debre/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021b) Émile Roux (1853-1933). In *Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/12011715/emile_roux/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021c) Gustave Barrier (1853-1945). In *Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/10385619/gustave_barrier/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021d) Henri Vallée (1874-1947). In *Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/10744119/henri_vallee/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021e) Louis Pasteur (1822-1895). In *Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/11918740/louis_pasteur/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021f) Maurice Nicolle (1862-1932). In *Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/10532309/maurice_nicolle/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021g) Jean Comandon (1877-1970). In *Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/10390315/jean_comandon/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021h) André Boivin (1895-1949). In *Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/12980043/andre_boivin/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021i) Albert Calmette (1863-1933). In *Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/12360554/albert_calmette/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021j) Antonin Bernard Jean Marfan (1858-1942). In *Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/10682211/antonin_bernard_jean_marfan/] (consulté le 01/03/2021).

- BNF (2021k) Louis Pasteur Vallery-Radot (1886-1970). *In Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/12358295/louis_pasteur_vallery-radot/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021l) Jacques Tréfoüel (1897-1977). *In Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/13476973/jacques_trefouel/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021m) Clément Bressou (1887-1979). *In Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/11049678/clement_bressou/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021n) Émile Duclaux (1840-1904). *In Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/12514448/emile_duclaux/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021o) Paul Ehrlich (1854-1915). *In Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/17212803/paul_ehrlich/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021p) Emil von Behring (1854-1917). *In Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/15083890/emil_von_behring/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021q) Edwin Klebs (1834-1913). *In Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/10243465/edwin_klebs/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021r) Alexandre Yersin (1863-1943). *In Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/12366805/alexandre_yersin/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021s) Henri Rouvillois (1875-1969). *In Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/10689177/henri_rouvillois/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021t) Arthur Nicolaier (1862-1942). *In Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/11122290/arthur_nicolaier/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021u) Edmond Nocard (1850-1903). *In Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/12572660/edmond_nocard/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021v) Henri Carré (1870-1938). *In Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/16039957/henri_carre/] (consulté le 01/03/2021).
- BNF (2021w) René Legroux (1877-1951). *In Bnf - Bibliothèque nationale de france*. [https://data.bnf.fr/fr/10911412/rene_legroux/] (consulté le 01/03/2021).
- BUHL H. (2021) Knud Faber (1862-1956). *In Aarhus Universitet*. [<https://auhist.au.dk/showroom/galleri/personer/knudfaber1862-1956/>] (consulté le 01/03/2021).
- BUTLER D. (2016) Close but no Nobel: the scientists who never won. *In Nature News*. [<http://www.nature.com/news/close-but-no-nobel-the-scientists-who-never-won-1.20781>] (consulté le 14/09/2020).
- CASSATA F. (2015) PETRAGNANI, Giovanni in « Dizionario Biografico ». *In Treccani*. [[https://www.treccani.it/enciclopedia/giovanni-petragnani_\(Dizionario-Biografico\)](https://www.treccani.it/enciclopedia/giovanni-petragnani_(Dizionario-Biografico))] (consulté le 11/10/2020).
- CERCLE GÉNÉALOGIQUE DE MAISONS ALFORT (2020) Ecole Vétérinaire – ENVA – CGMA – Maisons-Alfort. *In CGMA - Maisons-Alfort*. [<https://cgma.wordpress.com/category/ecole-veterinaire-enva/>] (consulté le 30/10/2020).
- CNRTL (2020) Définition de tyndallisation. *In Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales*. [<https://www.cnrtl.fr/definition/tyndallisation>] (consulté le 08/11/2020).
- COEN M., ALBERTO C., EPERON G., CHERKAOUI A., SCHRENZEL J. (2019) Diphtérie: nouvelle présentation clinique d'une ancienne maladie. *Rev. Médicale Suisse* 15, 786-790
- DESTOUMIEUX-GARZÓN D., MAVINGUI P., BOETSCH G., *et al.* (2018) The One Health Concept: 10 Years Old and a Long Road Ahead. *Front. Vet. Sci.* 5(14)
- DHENNIN L. (1979) Eloge funèbre de Louis Nicol. *Bull. Académie Vét. Fr.* 132(2), 207-209

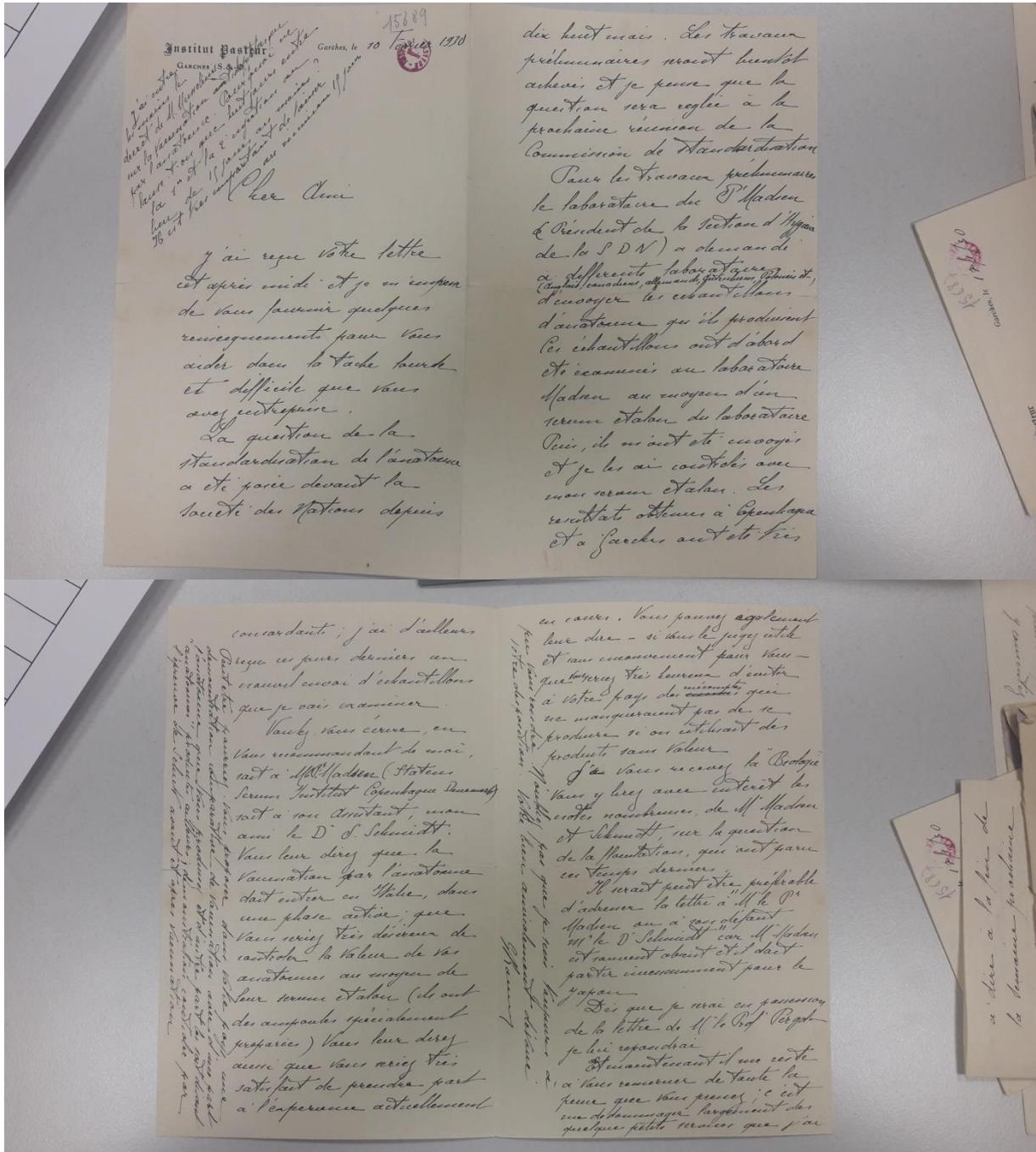
- DIRECTION GÉNÉRALE DE LA MONDIALISATION, DU DÉVELOPPEMENT ET DES PARTENARIATS (2011) Position française sur le concept « One Health/Une seule santé » French Position on the One Health Concept. *In France Diplomatie*. [https://www.diplomatie.gouv.fr/spip.php?page=pdfjs&id_document=67518] (consulté le 03/10/2020).
- ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT (1968) Deuxième centenaire de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort & Hommage à Gaston Ramon. Paris, Imprimerie Jouve
- EGIL SNORRI HRAFN SNORRASON (2017) Thorvald Madsen. *In Dansk Biografisk Leksikon*. [https://biografiskeksikon.lex.dk/Thorvald_Madsen] (consulté le 01/03/2021).
- ENCYCLOPEDIA BRITANNICA (2021a) Friedrich August Johannes Löffler | German bacteriologist. *In Encyclopedia Britannica*. [https://www.britannica.com/biography/Friedrich-August-Johannes-Loffler] (consulté le 01/03/2021).
- ENCYCLOPEDIA BRITANNICA (2021b) Kitasato Shibasaburo | Japanese physician and bacteriologist. *In Encyclopedia Britannica*. [https://www.britannica.com/biography/Kitasato-Shibasaburo] (consulté le 01/03/2021).
- ENCYCLOPEDIA BRITANNICA (2021c) Sir James Young Simpson, 1st Baronet | Scottish physician. *In Encyclopedia Britannica*. [https://www.britannica.com/biography/Sir-James-Young-Simpson-1st-Baronet] (consulté le 01/03/2021).
- ESCOFFIER-LAMBIOTTE (1963) Gaston Ramon. *In Le Monde*. [https://www.lemonde.fr/archives/article/1963/06/12/gaston-ramon_2230615_1819218.html] (consulté le 15/09/2020).
- ETTINGER S., FELDMAN E. (2016) Textbook of veterinary internal medicine, 7th ed. Saint Louis, Saunders Elsevier
- FORMIGGINI A.F. (1957) Chi è? Roma, A. F. Formiggini Editore
- FROMAGET M., MAJIMEL J. (2021) Société de Biologie. *In Société de Biologie*. [http://www.societedebiologie.com/] (consulté le 01/03/2021).
- GACHELIN G., BOTTINEAU-FUCHS Y., OPINEL A., RIVOIRARD P., BOURDELAIS P. (2013) La naissance des biotechnologies pharmaceutiques en France (1887-1914) : Le sérum antidiphtérique de l'Institut Pasteur. Paris, Presses universitaires de France
- GALAN TORRES J.A. (2011) Gaston Ramon (1886-1963) El veterinario que revoluciono la medicina preventiva en los Ejércitos. Madrid, Ministerio de Defensa
- GAURIAT M.-A. (2012) Connaissances des facteurs déterminants dans la conduite d'un procédé pour la production de toxine par *Corynebacterium diphtheriae* utilisée dans la formulation de vaccins. Thèse de doctorat en Ingénierie Microbienne et Enzymatique. Toulouse, Ingénieries Microbienne et Enzymatique
- GDS CREUSE (2020) Tétanos des équidés et des ruminants – 15 juillet 2020. *In GDS Creuse*. [http://www.gdscreuse.fr/?p=7899] (consulté le 26/10/2020).
- GENERAL PRATICE NOTEBOOK (2020) Schick test. *In General Practice Notebook*. [https://gpnotebook.com/simplepage.cfm?ID=-362086380] (consulté le 30/09/2020).
- GILBRIN E. (1973) A l'occasion du cent cinquantième de la naissance de Pasteur et du cinquantième de la découverte par Gastón Ramón de la réaction de floculation : Deux savants. *Hist. Sci. Médicales* 7(4), 349-352
- GILBRIN E. (1984) Gaston Ramon (1886-1963) Le soixantième anniversaire des anatoxines. *Organe Off. Société Fr. Hist. Médecine* 18(1), 53-60
- GOLDSBY R.A., KINDT T.J., OSBORNE B.A., KUBY J. (2000) Kuby immunology, 4th ed. New York, W.H. Freeman

- GUENET J.-L. (2004) Eloge posthume : Professeur Bernard VIRAT (1921-2003). *Bull. Académie Vét. Fr.* 157(3), 81-83
- HISTRECMED (2020) Gaston RAMON (1886-1963). In *Histoire de la recherche médicale et en santé publique dans la France du XXème siècle*. [http://www.histrecmed.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=235:ramon-gaston&catid=9:notices] (consulté le 15/10/2020).
- HODES H.L. (1968) Bela Schick, 1877-1967. *Pediatrics* 41(2), 379-381
- IDREF (2020) Bernard, Noël (1875-1971). In *IdRef: Identifiants et Référentiels pour l'enseignement supérieur et la recherche*. [<https://www.idref.fr/084439602>] (consulté le 30/10/2020).
- INSTITUT PASTEUR (2016) Troisième époque : 1877 - 1887. In *Institut Pasteur*. [<https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/notre-histoire/troisieme-epoque-1877-1887>] (consulté le 27/09/2020).
- INSTITUT PASTEUR (2019) Diphtérie. In *Institut Pasteur*. [<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/diphtherie>] (consulté le 23/09/2020).
- INSTITUT SCLAVO (2020) Achille Scavo. In *Istituto Scavo*. [<http://istitutosclavo.org/provetta/>] (consulté le 09/10/2020).
- JENSEN C. (2016) Active Immunization against Diphtheria by the Combined Subcutaneous and Intranasal Method: *Proc. R. Soc. Med.* 30(1117), 71
- KATSUKAWA C., KOMIYA T., YAMAGISHI H., *et al.* (2012) Prevalence of *Corynebacterium ulcerans* in dogs in Osaka, Japan. *J. Med. Microbiol.* 61(Pt 2), 266-273
- KIKUTH W., MEYER K.F., NAUCK E.G., PAPPENHEIMER A.M., TOMCSIK J. (1959) Ergebnisse der Mikrobiologie Immunitätsforschung und Experimentellen Therapie: Fortsetzung der Ergebnisse der Hygiene Bakteriologie. Immunitätsforschung und Experimentellen Therapie Zweiunddreissigster Band. Berlin, Springer-Verlag
- KRESS É. (1913) Sources lumineuses : gaz irradiants, vapeur de mercure, incandescence, distribution des courants..., *Bibliothèque générale de cinématographie*. Paris, Comptoir d'édition de « Cinéma-revue »
- LAROUSSE (2020a) Définitions : lanoline. In *Dictionnaire Larousse*. [<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/lanoline/46206>] (consulté le 28/10/2020).
- LAROUSSE (2020b) Définitions : peptone. In *Dictionnaire Larousse*. [<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/peptone/59367>] (consulté le 09/10/2020).
- LAROUSSE (2021a) Définitions : gallicisme. In *Dictionnaire Larousse*. [<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/gallicisme/35919>] (consulté le 01/03/2021).
- LAROUSSE (2021b) Définitions : lévulose. In *Dictionnaire Larousse*. [<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/l%C3%A9vulose/46904>] (consulté le 07/03/2021).
- LAROUSSE ÉDITIONS (2021) Benito Mussolini. In *Larousse*. [https://www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Benito_Mussolini/134497] (consulté le 01/03/2021).
- LOTTE M. (2013) Principales zoonoses bactériennes transmises par le chien et le chat à l'homme et les méthodes de prévention associées. Doctorat en Pharmacie. Faculté de Pharmacie de Grenoble
- Louis Pasteur. (2020) . *Wikipédia* Page Version ID: 175035863

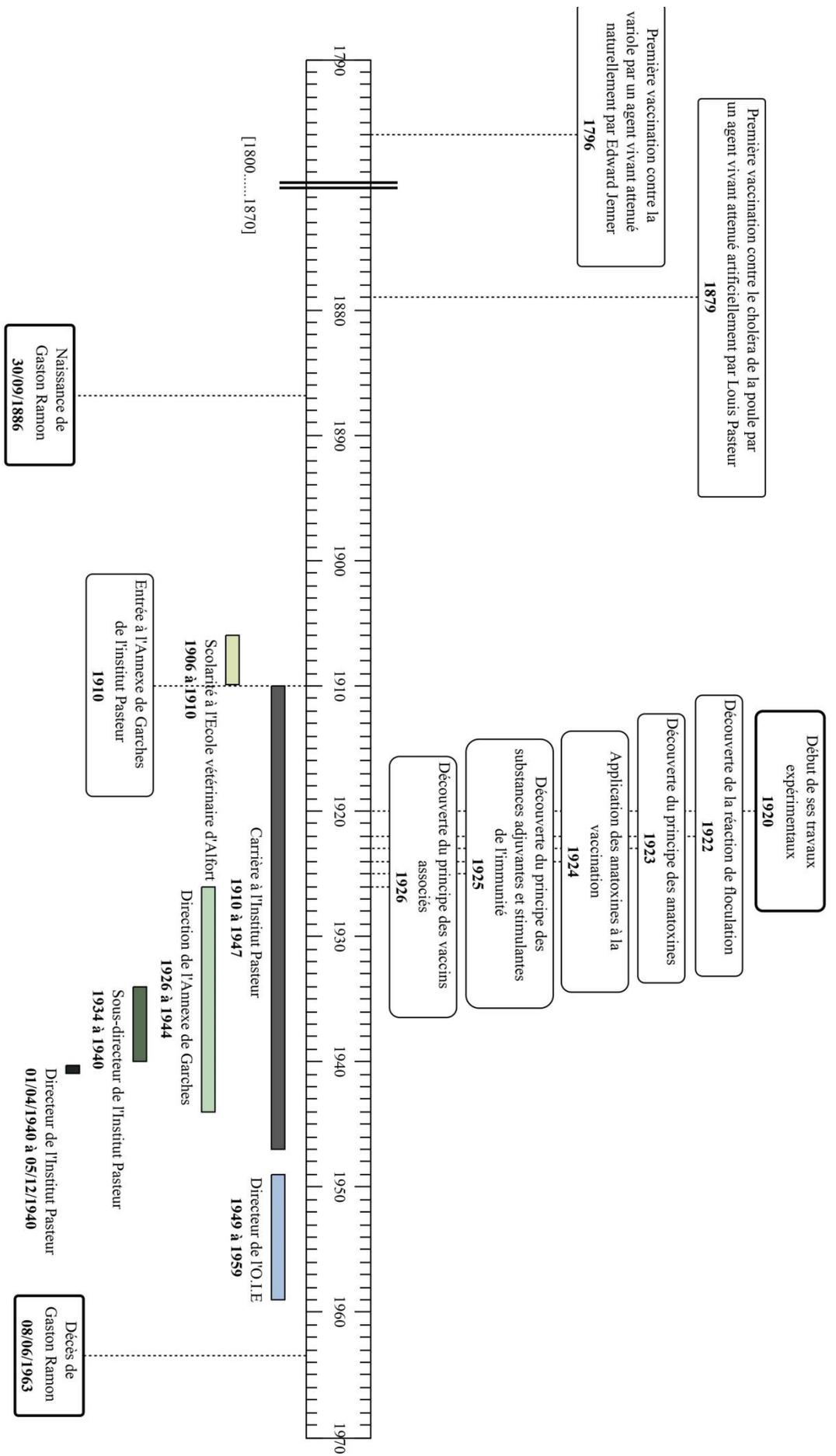
- MÉDICAL ACTU (2013) Clostridium tetani. In *Medical Actu - Actualités Médicales Quotidienne - Actualité Santé*. [https://www.medical-actu.com/cours/bacteriologie/clostridium-tetani/] (consulté le 30/09/2020).
- MÉDICAL ACTU (2020) Corynebacterium. In *Medical Actu - Actualités Médicales Quotidienne - Actualité Santé*. [https://www.medical-actu.com/cours/bacteriologie/corynebacterium/] (consulté le 27/09/2020).
- MINISTERO DELL'EDUCAZIONE NAZIONALE (1935) Annuario del Ministero dell'Educazione nazionale. Roma, Provveditorato generale dello Stato
- MIRCHAMSY H., TASLIMI H., AGHDACHI M. (1962) Sur la préparation et l'utilisation des vaccins associés antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux en Iran. *Arch. Razi Inst.* 14(1), 88-107
- MONOD T., INSTITUT DES SCIENCES (1964) Notice sur la vie et l'oeuvre de Gaston Ramon (1886-1963): déposée en la séance du 9 novembre 1964. Paris, Palais de l'Institut
- MUSÉE PASTEUR (2020) Julien Dumas. In *Institut Pasteur*. [https://phototheque.pasteur.fr/fr/asset/fullTextSearch/search/dumas,%20julien/page/1] (consulté le 12/10/2020).
- NATIONAL CANCER INSTITUTE (2020) NCI Thesaurus. In *National Cancer Institute*. [https://ncithesaurus.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/message.jsf] (consulté le 07/10/2020).
- NICOLLE M. (1901) *Éléments de microbiologie générale*, 2^e ed. Paris, Librairie Doin
- O.M.S (1952) Vaccination antidiphtérique et anticoquelucheuse. Rapport d'une Conférence des chefs de laboratoires préparant des vaccins antidiphtériques et anticoquelucheux Dubrovnik, Yougoslavie, Organisation Mondiale de la Santé, Série de rapports techniques
- O.M.S (2017) L'approche multisectorielle de l'OMS «Un monde, une santé». In *Organisation mondiale de la Santé World Health Organization*. [http://www.who.int/features/qa/one-health/fr/] (consulté le 01/03/2021).
- O.M.S (2020) Principaux repères sur le tétanos. In *Organisation mondiale de la Santé*. [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tetanus] (consulté le 01/10/2020).
- ÖSTERREICHISCHES BIOGRAPHISCHES LEXIKON UND BIOGRAPHISCHE (2003) Kraus Rudolf. In *Österreichisches Biographisches Lexikon und biographische*. [http://www.biographien.ac.at/oebl/oebl_K/Kraus_Rudolf_1868_1932.xml] (consulté le 01/03/2021).
- PANISSET M. (1949) Gaston Ramon découvrait les anatoxines. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* 13(3), 60-63
- PARISH H.J. (1965) *A History of Immunization*. Edinburgh, E. & S. Livingstone
- RAMON G. (1923) Sur le pouvoir flocculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine rendue anatoxique (anatoxine). *CR Académie Sci.* n°177, 1338-1340
- RAMON G. (1949a) Au sujet des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité. *Bull. Académie Vét. Fr.* n°8, 329-346
- RAMON G. (1949b) A propos des vaccins contre certaines maladies dues à des ultravirus : « Virus vivants » ou « Virus tués » ? Virus inactivé (Anavirus). *Bull. Académie Vét. Fr.* n°8, 327-328
- RAMON G. (1954) La prévention des maladies infectieuses des animaux domestiques et de l'Homme au moyen des vaccins. *J. Hell. Vet. Med. Soc.* 5(4), 693-722

- RAMON G. (1955) Le principe des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité a été posé il y a trente ans. Ses bases - Ses applications. *Bull. Académie Vét. Fr.* n°8, 337-340
- RAMON G. (1957) Quarante années de recherches et de travaux d'immunologie, de pathologie, de prophylaxie des maladies infectieuses des animaux. Toulouse, Impr. régionale
- RESPE (2020) Tétanos. In *Respe - Réseau d'Epidémiologie-Surveillance en Pathologie Équine*. [<https://respe.net/maladie-equine/neurologique/tetanos/>] (consulté le 26/10/2020).
- ROUX E., YERSIN A. (1889) Contribution à l'étude de la diphtérie. *Ann. Inst. Pasteur J. Microbiol.* n°6, 273-288
- SPF (2019) Le tétanos en France entre 2012 et 2017. In *Santé Publique France*. [<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/tetanos/le-tetanos-en-france-entre-2012-et-2017>] (consulté le 01/10/2020).
- THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS (2021) William H. Park. In *The American Association of Immunologists*. [<https://www.aai.org/About/History/Past-Presidents-and-Officers/WilliamHPark>] (consulté le 01/03/2021).
- THE COLLEGE OF PHYSICIANS OF PHILADELPHIA (2021) Glenn Develops Adjuvant. In *The History of Vaccines*. [<https://www.historyofvaccines.org/content/glenn-develops-adjuvant>] (consulté le 01/03/2021).
- TREFOUËL J. (1946) Louis Martin (1864-1946). *J. Microbiol., Annales de l'Institut Pasteur* n°9-10, 705-707
- UNIVERSALIS (2020a) Diphtérie. In *Encyclopædia Universalis*. [<https://www.universalis.fr/encyclopedie/diphterie/>] (consulté le 21/09/2020).
- UNIVERSALIS (2020b) Tétanos. In *Encyclopædia Universalis*. [<https://www.universalis.fr/encyclopedie/tetanos/>] (consulté le 22/09/2020).
- UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA (1932) Annuario per l'anno accademico. Padova, Tipografia del Seminario
- UNIVERSITÄT GREIFSWALD (2021) Waldmann, Otto - Faculty - University of Greifswald. In *Universität Greifswald*. [<https://ns-zeit.uni-greifswald.de/en/projekt/personen/waldmann-otto/>] (consulté le 01/03/2021).
- ZDENEK M. (1983) Hommage à Gaston Ramon. *Bull. Académie Vét. Fr.* n°56, 433-452

Annexes



Annexe 1 : Exemple de lettres de G. Ramon à D. D'Antona



Annexe 2 : Frise chronologique représentant les découvertes majeures et la carrière de Gaston Ramon.

GASTON RAMON (1886-1963), VÉTÉRINAIRE ET IMMUNOLOGISTE D'HIER ET DE DEMAIN : LES SECRETS DE LA TRANSMISSION D'UN SAVOIR

AUTEUR : Mickaël BARRIO

RÉSUMÉ :

Avec l'émergence ou réémergence et la propagation de nouvelles maladies et zoonoses, vouées à être de plus en plus fréquentes, la médecine préventive et plus particulièrement la vaccination, vivement critiquée et remise en cause ces dernières décennies, retrouve progressivement sa notoriété. Les débuts de la vaccination trouvent leur origine avec la découverte par Edward Jenner d'un vaccin vivant atténué naturellement contre la variole en 1796. C'est presque un siècle plus tard que Louis Pasteur et son équipe mirent au point un vaccin vivant atténué artificiellement contre le choléra de la poule. Ces avancées révolutionnaires comportaient cependant quelques soucis quant à leur innocuité et leur stabilité parfois aléatoires. Il faudra attendre le début du 20^e siècle et les travaux de Gaston Ramon pour voir apparaître des vaccins utilisant les anatoxines (toxines rendues inoffensives par l'action combinée du formol et de la chaleur). Des découvertes préalables par Ramon telles que la réaction de floculation, ou ultérieures comme les substances adjuvantes de l'immunité ou les vaccins associés, représentent un tournant dans l'histoire de l'immunologie dont les échos sont toujours perceptibles de nos jours.

Au travers de cette présentation, nous pourrions découvrir l'histoire de Gaston Ramon, un vétérinaire avant tout, qui aura marqué son temps par son génie, son goût du travail et de l'expérimentation, ainsi que son caractère à la fois strict et avenant. Sa personnalité nous sera également révélée par un ensemble de lettres extraites d'une correspondance de plusieurs décennies entre Gaston Ramon et Domenico d'Antona, un confrère et ami italien. Cette correspondance sera à l'origine d'une collaboration, d'une transmission d'un savoir d'un « Maître » (tel que d'Antona aimait désigner Ramon) à son élève et d'une amitié impérissable.

MOTS CLÉS :

GASTON RAMON / DOMENICO D'ANTONA / ANATOXINE / HISTOIRE / IMMUNOLOGIE / DIPHTERIE / TETANOS / INSTITUT PASTEUR / VACCINATION

JURY :

Président : Pr. Catherine Cordonnier

1^{er} Assesseur : Dr. Delphine Le Roux

2nd Assesseur : Pr. Henri-Jean Boulouis

GASTON RAMON (1886-1963), VETERINARY AND IMMUNOLOGIST FROM BOTH YESTERDAY AND TOMORROW : THE SECRETS OF THE TRANSMISSION OF A KNOWLEDGE

AUTHOR: Mickaël BARRIO

Summary:

With the emergence or re-emergence and spread of new diseases and zoonosis, doomed to be more and more frequent, preventive medicine and more particularly vaccination, strongly criticized and questioned these last decades, gradually regains some notoriety. The beginnings of vaccination were initiated by Edward Jenner and his discovery of a naturally live attenuated vaccine against smallpox in 1796. It was almost a century later that Louis Pasteur and his team developed an artificially live attenuated vaccine against hens' cholera. However, the fluctuating toxicity and stability of these discoveries raised some concerns. It was not until the beginning of the 20th century and the work of Gaston Ramon, that vaccines using "anatoxin" (also called toxoid: toxin who lost its toxicity by the combined action of formalin and heat) were developed. Previous discoveries, by Ramon, such as the flocculation reaction, or subsequent as adjuvants of immunity or associated vaccines, represent a turning point in the history of immunology whose impact still exists nowadays.

Through this presentation, we will uncover the story of Gaston Ramon, a veterinary above all, who marked his time with his genius, his hard work and taste of experimentation, as well as his temperament, both strict and pleasant. His personality will also be revealed by a set of letters taken from a correspondence of several decades between Gaston Ramon and Domenico d'Antona, an Italian colleague and friend. This correspondence embodies the birth of collaboration, a transmission of knowledge between a "Master" (as d'Antona like to refer to Ramon) to his pupil and an imperishable friendship.

KEYWORDS:

GASTON RAMON / DOMENICO D'ANTONA / ANATOXIN / TOXOID / HISTORY / IMMUNOLOGY / DIPHTERIA / TETANUS / PASTEUR INSTITUTE / VACCINATION

JURY:

Chairperson: Pr. Catherine Cordonnier

1st Assessor: Dr. Delphine Le Roux

2nd Assessor: Pr. Henri-Jean Boulouis