

NOTICE
SUR LA VIE ET L'ŒUVRE
DE
GASTON RAMON
(1886 - 1963)

Membre libre de l'Académie des sciences

déposée en la séance du 9 novembre 1964

PAR

M. THÉODORE MONOD

Membre de l'Académie des sciences

Installé à mi-pente sur le revers méridional du plateau que couronne la forêt d'Othe, aux confins de la Champagne et de la Bourgogne, un petit village de 500 habitants, Bellechaume, domine un vaste et paisible paysage largement ouvert sur la vallée de l'Armançon et s'étendant des environs de Laroche-Migennes à ceux d'Auxerre.

C'est ce village de l'Yonne qui verra naître Gaston Ramon, le 30 septembre 1886,

dans une de ses maisons les plus hauts situées (1) et d'où l'on découvre le « magnifique panorama » que G. Ramon devait lui même décrire avec émotion dans l'attachante étude sur « Bellechaume – Sa situation – Ses habitants – Leur vie – Leur labeur » qu'il écrivait en guise de préface à la notice historique de Julien Charpentier (2).

G. Ramon a toujours conservé un vif attachement pour son village, rappelant volontiers qu'il était « natif de Bellechaume » (3) et n'a jamais renié ses humbles origines. Son père, boulanger à Sens (4), appartenait à l'une de ces vieilles familles bellechaumières où les mariages consanguins étaient fréquents : les grands-parents paternels de G. Ramon étaient à la fois cousins au troisième et quatrième degré. La famille Ramon était issue – ce qui explique l'orthographe du patronyme (5) – d'une souche espagnole dont l'immigration remontait à plusieurs siècles (6).

Si G. Ramon a passé sa jeunesse à Sens, il faisait de fréquents séjours au village natal, où il retrouvait une grand-mère tendrement aimée. Le contact avec le terroir et avec ses paysans ne devait jamais être perdu. G. Ramon raconte avoir vu encore « sur le finage de Bellechaume » le blé coupé à la faux et même à la faucille, entendu vers 2 ou 3 heures du matin, en juillet, « le pas pesant des moissonneurs », écouté les « grelots sonores » de la petite diligence Arces-Brienon ; il a vu de près, et partagé, la paisible et laborieuse existence des paysans, il a connu le battage au « fleuillot », la cuisson familiale du pain de ménage, le travail en forêt, les longues veillées d'hiver, au cours desquelles, tout en cassant les noix pour l'extraction de l'huile, « on bavardait, on racontait des histoires et les potins du village, tout en mangeant des gaufres ou des crêpes et en buvant du cidre ou du vin chaud sucré ».

Et puis, il y avait, toujours ouvert à qui sait y lire, le grand livre de la Nature : juste devant la maison paternelle, un étroit sentier monte droit vers la forêt, que G. Ramon devait si souvent emprunter, pour de longues promenades

(1) La maison natale de G. Ramon, route de Prunelles, porte une plaque, inaugurée le 5 juillet 1964, rappelant le souvenir de l'« inventeur des anatoxines diphtérique et tétanique, Directeur honoraire de l'Institut Pasteur » ; le même jour, la rue principale du village se voyait consacrée à l'illustre enfant de ce dernier et prenait le nom de « rue Professeur Ramon ». Il existe une École Ramon à Marly, un Centre Scolaire Ramon à Garches, une rue Ramon à Sens et une autre à Lisieux.

(2) Bellechaume notre village. Coup d'œil sur le passé, s. l. n. d., 41 p.

(3) 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 ».

(4) La boulangerie paternelle existe toujours, 7 rue du Général Dubois.

(5) Les formes françaises du nom sont Ramond, Raimond, Raymond.

(6) On trouve un Jean Ramon cité à Bellechaume dès le XVII^me siècle (J. Charpentier, loc. cit., p. 22).

solitaires dans cette partie de la forêt que l'on appelle les « Portions » et la « Réserve » des bois de Bellechaume « où l'on peut circuler pendant des heures dans les chemins forestiers sans rencontrer âme qui vive, sans entendre le moindre bruit sauf quelque chant d'oiseau ou les cris des buses qui tournoient au-dessus des bois. . . » (1).

Ce calme, cette solitude, ce silence répondaient singulièrement au tempérament de celui qui, malgré les apparences, peut-être, et certainement, malgré une œuvre écrite d'une ampleur peu commune, devait demeurer lui-même au fond, un solitaire et un silencieux.

De son milieu familial, de son père en particulier, mort en 1954 à 91 ans, le jeune Gaston apprendra le goût du travail, la persévérance, cette sorte d'inébranlable « solidité » paysanne située aux antipodes du dilettantisme, qui façonne des caractères un peu « monolithiques » et sans beaucoup de facettes peut-être, mais fait des hommes capables de se consacrer corps et âme à *une* tâche, qui sera *leur* tâche : est-ce autrement, d'ailleurs, que l'on peut faire de grandes choses ?

L'enfant n'est pas de santé robuste, et sujet de bonne heure à un asthme dont il devra souffrir toute sa vie. Il fréquentera l'école communale, à Bellechaume et à Sens, où un instituteur perspicace découvrira cet élève appliqué et intelligent et le dirigera vers les études secondaires. Celles-ci, G. Ramon les fera, bien entendu, au Lycée de Sens.

Le baccalauréat obtenu, au terme d'une enfance studieuse et, somme toute, austère, il va falloir choisir une carrière. Sous quelles influences le jeune homme va-t-il s'orienter vers la technique et la recherche ? Il semble en tous les cas qu'entre l'École de Pharmacie et l'École Vétérinaire, ce soit la situation matérielle de la famille qui ait décidé en faveur de cette dernière, où les études étaient moins coûteuses. Le milieu campagnard dans lequel « Gaston » – comme on l'appellera familièrement sa vie durant à Bellechaume – est si profondément enraciné ne devait-il pas, également, souhaiter que le jeune homme s'orientât vers les choses de la terre, vers les chevaux et le bétail plutôt que vers l'officine ?

Quoi qu'il en soit, le voici, et pour quatre ans, à l'École d'Alfort où il va commencer à s'intéresser aux travaux de laboratoire, en particulier au cours des stages, de deux années chacune, qu'il effectuera au Service de Chimie d'abord puis dans celui des Maladies infectieuses, qui, dira-t-il, « rendent compte dans une certaine mesure, de la tendance des recherches que j'entrepris ultérieurement » (1957, p. IX).

(1) Dans la forêt d'Othe abondent ces énigmatiques dépôts de « ferriers », scories de fonte, témoignant d'une métallurgie ancienne, gallo-romaine peut-être. Le visiteur du cimetière de Bellechaume, en se rendant à la tombe de G. Ramon, remarquera sur le sol des échantillons de ce laitier.

« Ma formation, écrira-t-il en 1957 (*ibidem*), est uniquement vétérinaire. C'est l'enseignement dispensé à l'École d'Alfort qui a développé en moi le sens de l'observation et qui m'a donné le goût de l'expérimentation ».

Et il ajoute – aveu inattendu de la part d'un illustre immunologiste, père de la vaccination antidiphtérique – : « Je n'ai jamais suivi un 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 ».

Quelques mois après sa sortie de l'École vétérinaire (1910), son maître Henri Vallée l'introduit auprès d'Émile Roux qui accepte le jeune homme dans l'illustre maison qu'il dirige et l'affecte, comme vétérinaire, au Service de production des sérums de l'Annexe de Garches où il se trouvera sous les ordres du médecin-vétérinaire A. Prévot. Il s'agissait d'un poste purement technique, ne laissant aucune place au travail scientifique proprement dit et G. Ramon n'ignore pas qu'il est là non pour se livrer à la recherche « comme j'en avais le secret désir et l'ambition, mais pour y remplir une tâche strictement pratique » (1957, p. IX).

Aussi pendant près de dix années, de 1911 à 1920, va-t-il devoir se borner à l'immunisation de très nombreux chevaux et à la récolte chez ses animaux, des sérums antitétanique, antidiphtérique, antigangréneux, etc. . Mais tout en accomplissant une besogne régulière, quotidienne, et sans grand imprévu, le jeune vétérinaire observe, note et réfléchit : le jour approche où d'éclatantes découvertes viendront couronner de longues et silencieuses années d'incubation et de méditation.

G. Ramon donne lui-même d'ailleurs (1957, p. X) un exemple de l'utilisation ultérieure des observations faites durant cette première phase : « 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, ainsi qu'à la mise au point des procédés nouveaux d'immunisation active dont celui des vaccinations associées ».

Malgré la nature d'un rôle auquel d'ailleurs la guerre allait conférer, on le devine, une importance nouvelle et entraîner un travail accru, les qualités de G. Ramon ne pouvaient demeurer durablement « sous le boisseau » : à Toulouse où l'Annexe de Garches se trouve un moment repliée il se lie avec le Dr Borrel, à Paris le laboratoire de Maurice Nicolle va lui être ouvert, où il se familiarisera avec les exigences d'une technique expérimentale sans défaut mais, surtout, dès 1915, le contact avec Émile Roux se fait plus fréquent, début d'une amitié profonde et durable. G. Ramon conservera pour Émile Roux une véritable vénération. Le collaborateur de Pasteur, de son côté, ne cessera de conseiller et d'encourager G. Ramon en qui il a mis son entière confiance et auquel, en janvier 1917 il

accorde la main de sa petite-nièce et filleule, Marthe Momont, fille d'un pastorien, le Dr Momont, mort pour avoir contracté la morve au cours d'une expérimentation.

Mauvais prophète en l'occurrence, le Dr Roux lui aurait dit lors de son mariage: « Et maintenant vous ne travaillerez plus... » (*vide* E. Gilbrin, 1964, p. 2117) (1).

Le Professeur Robert Debré a rappelé (1963, p. 2365) le rôle du Dr Roux auprès de G. Ramon: ce dernier, écrit-il, « est comme illuminé par la flamme de M. Roux. Il se place dans son ombre, fier de continuer son œuvre, de fonder ses essais sur les découvertes de M. Roux dont la pensée le guide. Il est aussi abrité par lui contre ses découragements, ses soucis, protégé contre sa timidité d'orgueilleux caché, sûr de sa valeur profonde. M. Roux de toute la fermeté de son caractère le soutient, l'exhorte, apaise ses doutes ». On comprend dès lors tout ce que G. Ramon devra à son maître et ami, et pourquoi le gros ouvrage de 1957 porte cette dédicace: « En hommage à la mémoire d'Émile Roux, disciple de Pasteur ».

G. Ramon a raconté lui-même comment, en 1915, il devait entrer en rapport avec le Dr Roux (1957, p. X-XI). Il s'agissait de pallier les contaminations microbiennes des divers sérums exigés en quantités croissantes par la guerre et dont les conditions de récolte, de conservation et de transport étaient souvent défectueuses. Le Dr Roux demande à G. Ramon de trouver un antiseptique adéquat. Le jeune vétérinaire se souvient alors de ce que lui a enseigné à Alfort son Chef de Travaux de Chimie, Mr Monvoisin, à savoir qu'un dé à coudre de formol dans un litre de lait empêchera ce dernier de tourner (2): petit fait empirique, modeste recette pratique, mais qui, de proche en proche, auront, nous le verrons, de lointaines conséquences. Pour le moment, G. Ramon, au terme de multiples essais, peut rendre compte au Dr Roux que l'antiseptique recherché est trouvé: le formol n'altère pas les propriétés du sérum dont il assure la pureté bactériologique et ne provoque aucune réaction fâcheuse après son injection thérapeutique. La proposition de G. Ramon est acceptée: addition de formol au sérum et chauffage de ce dernier à 55°.

Aux conseils et suggestions du Dr Roux, G. Ramon va ajouter l'étude des travaux de Pasteur et de vétérinaires célèbres comme Jean-Baptiste Chauveau,

(1) Il ne peut d'ailleurs s'agir que d'une boutade puisque le jeune vétérinaire n'a, à cette date, pas encore été en mesure de faire œuvre scientifique personnelle: l'installation du réduit-laboratoire date de trois ans plus tard (1920).

(2) C'est au Laboratoire de M. Monvoisin Chef des travaux pratiques de Chimie-Pharmacie (et non de Bactériologie comme on l'a parfois écrit) que G. Ramon, comme il le rappelait parfois lui-même, avait constaté l'action du formol sur le lait; le renseignement m'a été aimablement confirmé par M. le Professeur Cl. Bressou, Membre de l'Institut et ami personnel de G. Ramon (*in litt.*, 21 - VIII - 1964).

Toussaint, Galtier, Henri Bouley, Édouard Nocard, augmentant de la sorte « les connaissances que je m'efforçais d'acquérir seul et sans guide, au hasard des quelques loisirs que me laissait ma lourde tâche pratique » (1957, p. XI).

« Telle fut ma préparation à l'expérimentation, ajoute G. Ramon, que je commençai à entreprendre à partir de 1920, dans un petit local qui n'avait de laboratoire que le nom » (*ibidem*). En effet, de plus en plus désireux de faire œuvre personnelle et de contribuer à servir également dans le domaine de la recherche l'illustre Maison à laquelle il appartient, G. Ramon vient d'obtenir des Dr Roux et Louis Martin l'autorisation d'installer à Garches, dans une pièce voisine de son logement, un « laboratoire » : il s'agit, en fait, d'un réduit obscur de quelques mètres carrés. Rappelant en 1957 (p. 881, note 1) les découvertes principales qu'il a faites de 1922 à 1925, G. Ramon ajoute : « Cette expérimentation première et en grande partie celle qui a suivi, nous les avons accomplies seul dans l'isolement d'un « laboratoire » dont le matériel et l'appareillage des plus sommaires consistaient en seringues, tubes à essais, une étuve, un bain marie et une lanterne « à photographie » ⁽¹⁾ que nous avons adaptée à l'examen de la réaction de floculation et qui nous facilitait grandement cet examen. Nous n'avons jamais eu à nos côtés, dans notre laboratoire personnel, ni préparateurs, ni laborantines. Nous avons toujours préféré faire, nous-mêmes, le plus de choses possibles, ce qui nous a permis de surprendre des faits [...] qui nous auraient, sans doute, échappé si nous nous en étions remis à d'autres du soin de manipuler à notre place ».

C'est dans ces conditions plus que modestes que le grand travailleur solitaire – et qui l'est à la fois par nécessité et, ne l'oublions pas, par tempérament – va faire, coup sur coup, ses découvertes fondamentales, celles qui feront, en quelques années, du chercheur isolé, encore presque inconnu, un maître de renommée mondiale, fier des victoires nouvelles remportées grâce à lui par l'École pastoriennne sur d'aussi terribles maladies que la diphtérie et le tétanos.

Mais le succès et le combat, parfois dramatique, qu'exigera la mise en pratique de la vaccination antidiphtérique, celui aussi que devra mener G. Ramon contre

(1) G. Ramon a donné ailleurs quelques détails sur cet appareil, qu'il est regrettable de ne pas voir figurer aujourd'hui dans un musée d'histoire des sciences : « Cependant, pour rendre la tâche plus commode, lorsque l'on a, par exemple, un grand nombre de sérums à doser, ou lorsque l'on emploie de faibles quantités de mélanges dans des tubes de petits diamètres, nous avons fait construire un petit appareil très simple, genre lanterne photographique, dont le verre rouge a été remplacé par deux volets ; un volet supérieur mobile et placé obliquement permettant à la lumière d'une lampe électrique de venir frapper par rayons incidents les tubes à examiner et un volet inférieur fixe à la surface extérieure noireie... C'est ce même « appareil » qui nous a servi pendant 25 ans ». E. Gilbrin parle, lui, d'une « vieille lanterne de projections » (1964, p. 2117).

ses détracteurs, car les ennemis ne lui font pas défaut, et savent l'attaquer sur un point particulièrement sensible, la priorité de ses découvertes, tout cela ne devra pas interrompre le labeur quotidien, méthodique, on pourrait presque dire implacable, voire forcené d'un homme qui ne vit que pour et par son travail. Tout doit céder devant ce dernier, qui seul compte. L'œuvre à réaliser passe avant tout. Il écrira le 24 novembre 1936: « Depuis dix années je n'ai pris ni vacances, ni repos, ni distraction d'aucune sorte... » S'agit-il d'un choix réfléchi, ou des exigences d'un tempérament? Qui saurait en décider? Mais le résultat, lui, est là: G. Ramon n'aura pas connu, à côté d'une vie professionnelle elle-même singulièrement spécialisée, les grandes joies de l'émotion artistique, de la curiosité historique, de la fréquentation des maîtres de la pensée philosophique ou simplement de ceux de la création littéraire. Homme d'une vocation exigeante, dévoratrice, il saura se consacrer entièrement à sa tâche, au prix même de son repos et des plus légitimes distractions.

Une note manuscrite non datée de G. Ramon déclare: « « Travaillez et f... vous du reste » m'a dit et m'a même écrit M. Roux, et je suis bien décidé, pour ma part à suivre à la lettre ce conseil énergique ». En le faisant, G. Ramon obéissait sans doute à un maître vénéré: ne peut-on penser qu'il subissait, *aussi*, les injonctions impérieuses d'un tempérament?

Quoiqu'il en soit, il y aura, toutefois, pour éclairer cette austère destinée pour ainsi dire cloîtrée dans un labeur acharné et sans répit, la famille et Bellechaume.

Au foyer, le grand lutteur se voit entouré, soutenu et compris par une compagne qui saura s'associer pleinement à la vocation de son mari, en épouser les joies et, également, les tristesses, qui ne manqueront pas, qui acceptera à son tour, sacrifice d'autant plus noble qu'il est discret et moins visible du dehors, de tout subordonner à l'œuvre à accomplir. On parle peu de l'épouse des grands hommes: elles sont pourtant souvent par leur abnégation, pour beaucoup dans l'œuvre de leur mari.

G. Ramon aura trois enfants, deux fils médecins, une fille pharmacienne, qui épousera le Dr Albert Delaunay, pastorien lui aussi, et actuellement en service, à son tour, à l'Institut Pasteur (Service de Pathologie expérimentale à Garches); il aura la joie de publier en collaboration avec chacun de ses trois enfants et avec son gendre.

Après la famille, l'autre jardin secret du grand lutteur sera Bellechaume, le village natal, où il viendra de temps à autre se retremper dans la paix et le silence, et touchant terre comme le géant Antée, découvrir dans ce contact même les forces nécessaires aux combats, aux déceptions, aux milles difficultés qu'implique inéluctablement le contact des hommes.

Ah, si l'on pouvait se réfugier dans l'irénique royaume du laboratoire, loin des soucis, loin des conflits: les difficultés de la recherche elle-même, la malice

des choses ne sont-elles pas suffisantes à occuper et parfois à tarir l'énergie du savant, sans devoir leur ajouter celles que suscitent la malignité des hommes ?

Autour de G. Ramon se grouperont de nombreux collaborateurs, médecins ou non, les uns demeurant attachés au laboratoire, les autres se chargeant de l'observation clinique. Citons presque au hasard, outre le fidèle R. Richou, Christian Zoeller, E. Grasset, P. Descombey, R. Kourilsky, P. Nélis, R. Martin, R. Legroux, A. Lafaille, E. Lemetayer. Une vive amitié, à la fois scientifique et humaine, va l'attacher à Robert Debré qui avec ses élèves Jean Bernard, Cl. Gerbeaux, M. Lelong, S. Tieffry, G. Sée, etc., jouera un rôle de premier plan dans la mise au point des règles d'emploi de l'anatoxine antidiphthérique et dans la défense en France – à une époque où elle se trouvait encore discutée, voire combattue – de la nouvelle méthode. Ajoutons que l'on doit à Robert Debré une notice nécrologique particulièrement émouvante – et par ce qu'elle dit et par ce qu'elle laisse à deviner – sur son illustre ami.

Dans les milieux vétérinaires, G. Ramon comptera, cela va sans dire, de très nombreux amis : à une période difficile de sa vie, quand il se verra contraint par les circonstances à quitter définitivement son laboratoire de Garches, l'amitié d'E. Leclainche, de Cl. Bressou, et de bien d'autres, lui sera particulièrement précieuse.

Sur les épaules de G. Ramon vont s'appesantir des responsabilités de plus en plus lourdes. A Garches, dont il assumera en mars 1926, à la mort de Prévot, la direction, à Paris Sous-Directeur de l'Institut Pasteur, en 1934, sa tâche va se compliquer. Il faut continuer à suivre dans le détail le contrôle des fabrications, et, en particulier, des anatoxines, car G. Ramon, pour qui *de minimis curat praetor*, veut tout voir par lui-même : « Durant vingt années, nous avons personnellement assumé, dans la pratique, la préparation et l'estimation par la réaction de floculation de la valeur antigène et immunogène, de dizaines de milliers de litres des différentes anatoxines destinées à l'usage courant en France. De même, nous avons assuré le contrôle de l'innocuité des anatoxines chez l'animal d'expérience et cela pendant une dizaine d'années jusqu'au jour où la maladie (allergie acquise au cobaye) nous contraignit à céder ce contrôle à nos collaborateurs de l'époque ».

Robert Debré note à ce propos : « 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 ».

Mais il y a, désormais, aussi, les servitudes proprement administratives et G. Ramon va donner la preuve de ses talents d'organisateur et de directeur. Ici encore, il se montre exigeant, et le capitaine de navire pleinement « maître à son bord » : dur pour lui-même, il aura le droit de l'être pour les autres, et de pourchasser avec une vigueur qui lui créera nécessairement des ennemis, la paresse, le

laisser - aller, l'absentéisme, l'absence de dévouement à l'œuvre commune, ou de désintéressement. Comment ne pas songer ici à ce mot d'Emmanuel Leclainche, cité par G. Ramon lui-même à propos de cet autre chef justement exigeant : « Je plains les chefs qui ne sont pas des autoritaires et je plains plus encore encore leurs subordonnés ».

C'est un fait d'observation : les grandes créations humaines, de quelque ordre qu'elles soient, trouvent toujours leur source dans l'action de quelque personnalité vigoureuse, entière s'il le faut et acharnée, et qui, parce qu'elle donne elle-même l'exemple des vertus qu'elle prêche, peut en obtenir et au besoin en exiger la pratique autour d'eux.

Le 3 novembre 1933 disparaissait Émile Roux et l'on peut aisément mesurer ce que cette perte devait signifier pour G. Ramon engagé dans un combat multiforme et difficile. En 1934, le Conseil de l'Institut Pasteur l'appelle, aux côtés du nouveau Directeur, Louis Martin, comme Sous-Directeur. A ce poste, il dépensera sans compter une énergie qui ne suffira plus toujours à le défendre du découragement devant la découverte, qu'il diagnostique courageusement dès le 18 novembre 1934, de « l'inanité de mes efforts ». Il souhaite pouvoir se consacrer uniquement à Garches mais, bien au contraire, le voici en avril 1940, à la mise à la retraite du Dr Louis Martin, nommé à la direction de l'Institut Pasteur, hautes fonctions dont les circonstances l'obligeront à démissionner dès le mois de décembre de la même année. En septembre 1944, il se voit contraint d'abandonner la direction de Garches.

Son ami Robert Debré a su noter, avec la discrétion qui s'imposait, les épreuves qui allaient assombrir dès lors la vie de G. Ramon, les soucis qui l'accablent, les « difficultés dans les rapports humains », les obstacles renouvelés dont chacun « augmente ses tourments », la sensibilité qui s'exaspère devant les « grandes peines » comme devant les « moindres contrariétés », la fatigue qui vient, une certaine tristesse générale peut-être qui descend, avec le soir, sur cette vie exemplaire vouée toute entière au travail et au bien public. Le vieux lutteur se replie sur lui-même ; dans le sanctuaire intime et secret où rien ne l'atteindra des bruits du monde et des clameurs des hommes, il vivra dans le souvenir et s'appliquera d'une plume infatigable à retracer l'histoire de sa carrière scientifique, effort qui culminera dans les 911 pages in-4° du gigantesque volume de 1957.

Mais quand il doit quitter la direction de Garches, G. Ramon n'a que 58 ans. Un homme d'une pareille activité ne peut, à cet âge, accepter l'inaction. Nommé d'abord Directeur de Recherche à l'Institut National d'Hygiène (1947), G. Ramon va se trouver conduit par les circonstances à se rapprocher du milieu d'où il était sorti lui-même, celui des vétérinaires. C'est d'abord le Dr Thierry qui l'accueille dans son laboratoire d'Alfort ; c'est ensuite, en 1949, Emmanuel Leclainche qui lui fait confier la Direction de l'Office International des Épizooties, au service

duquel il se dépensera sans compter en y luttant à travers l'Europe contre la fièvre aphteuse, la tuberculose bovine, la rage, la myxomatose (qu'il propose d'ailleurs d'appeler le myxome de Sanarelli), etc.. En 1959, il prendra une retraite définitive qui l'enfermera dans une solitude volontaire de plus en plus sévère; il a maintenant, à Garches, une demeure privée. Une fois de plus, son foyer lui est un havre de grâce, où dans une paisible attente, colorée peut-être d'une certaine résignation lucide, courageuse et stoïcienne, le grand homme d'action regarde s'allonger les ombres et descendre cette nuit, dont parle l'Écriture, «où personne ne peut travailler...», suprême regret à n'en pas douter pour un homme de la trempe de G. Ramon. Au soir de sa vie celui-ci retrouve, en quelque manière, la déréliction qu'il avait connue au début de sa carrière: voici son terrestre pèlerinage encadré de deux solitudes, différentes sans doute mais pathétiquement symétriques... Et après tout, est-il bien certain que comme tant de hauts destins, comme tant de destins «hors série», celui de G. Ramon ait jamais tout à fait échappé à ce sentiment à la fois douloureux et doux, poignant et réconfortant qui consacre pour l'être mis à part le mystère de son élection?

Dès la fin de 1962, son état de santé avait empiré. L'asthme congénital, qui l'avait gêné toute sa vie, doublé de cette allergie au poil de cobaye qui depuis des années lui interdisait le laboratoire, s'accompagnait maintenant d'un dyspnée presque permanente.

A la fin de mai 1963, on doit le transporter d'urgence dans une clinique. Une intervention chirurgicale semble devoir lui rendre la santé quand une atteinte cardiaque l'emporte, brutalement, en quelques heures, dans l'après-midi du samedi 8 juin.

Conformément à la volonté du défunt, seuls sa femme, ses enfants et trois amis assistent à la levée du corps qui le 12 juin est inhumé au cimetière de Bellechaume, où il repose dans la même tombe que ses parents, Léon Ramon (1863-1954) et Clémence Ramon (1867-1947).

La carrière scientifique de G. Ramon devait se voir jalonnée de nombreuses distinctions, dont nous ne citerons que quelques unes: Prix Clotilde Liard (Académie de Médecine, 1924), Prix Bréant (*id.* 1925), Prix Barthélémy (Académie Vétérinaire, 1925), The Charles Mickle Fellowship (University of Toronto, 1932), Prix du Général Muteau (Académie des Sciences, 1937), Prix Von Behring (Université de Hamburg, 1952), Médaille d'Or du Centre National de la Recherche Scientifique (1959), Prix Antonio Feltrinelli (Accademia dei Lincei, 1959). Pourquoi la suprême consécration du prix Nobel n'a-t-elle pas été accordée à celui auquel on doit l'élimination de la diphtérie et du tétanos? Des juges compétents, tel Jules Bordet par exemple, joindront leurs efforts, sans succès, malheureusement.

En 1934, G. Ramon est élu à l'Académie de Médecine, où il succède au Dr Roux, puis à l'Académie de Chirurgie et à l'Académie Vétérinaire, en 1943 à l'Académie

des Sciences dans la Division des Académiciens libres, au fauteuil de J. L. Breton.

En 1959 il est promu Grand-Croix de la Légion d'Honneur.

G. Ramon laisse incontestablement, comme homme, un grand exemple. Nous avons noté son acharnement au travail, sa dévotion exclusive à une œuvre pour laquelle il est prêt à tout sacrifier, et jusqu'aux joies les plus légitimes : imagine-t-on ce qu'eût été un caractère de cette trempe dans une « écologie » différente, quel grand capitaine, quel tribun, quel meneur d'hommes, quel fondateur d'ordre, quel apôtre, quelle silhouette géante on eût vu se dresser imposante, dominatrice, un peu altière et autoritaire peut-être, sur la foule des médiocrités anonymes ? Était-il modeste ? – s'est demandé un des plus proches témoins de sa vie, qui répond : « je ne sais pas, mais pourquoi l'aurait-il été ? Il était assez intelligent pour se rendre compte de l'importance de ses travaux » (A. Delaunay, 1963, p. 1892).

G. Ramon avait tant souffert des attaques dont son œuvre était parfois l'objet qu'il réagissait à son tour avec une extrême vivacité, avec passion et l'Académie de Médecine aura connu, dans ce domaine, des débats mémorables.

Un aspect enfin qu'il serait injuste de ne pas souligner est l'entier désintéressement de G. Ramon : jamais ce dernier n'a songé à tenir de ses découvertes le moindre bénéfice personnel. Dans ce domaine où, on le devine, des tentations existent, fortes parfois et auxquelles des caractères même solidement trempés risqueraient de succomber, la parfaite intégrité de G. Ramon demeure un magnifique exemple. Il n'a travaillé que pour la Maison qu'il devait illustrer, pour son pays et pour les hommes dont ses découvertes allaient soulager les souffrances.

*
* *

Il faut maintenant tenter d'analyser l'œuvre de G. Ramon. Ce dernier rappelait volontiers que ses grandes découvertes, celles des principes dont le reste ne serait que le perfectionnement le développement, tiennent dans un espace de quatre années. Et de fait, en voici les dates essentielles : 1922, principe de flocculation ; 1923, principe des anatoxines ; 1923-1924, principe des vaccinations anatoxiques (anti-diphthérique, antitétanique, etc.) ; 1925, substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité ; 1926, méthode des vaccinations associées.

Pour mieux saisir le sens et l'ampleur de ce qu'il faudra bien appeler la révolution ramonienne en immunologie, il importe de le replacer dans une perspective historique : les grandes découvertes, même quand le fait, minime parfois en apparence, qui les déclenche peut sembler totalement accidentel et *sui generis*, s'appuient toujours sur des connaissances antérieures, des principes acquis, une sorte de niveau général atteint par la fermentation des idées à une époque déterminée : les plus violents coups de tonnerre n'éclatent guère dans un ciel entièrement pur...

Ceci dit, il reste que le génie consiste, au terme d'une lente maturation, à saisir au vol l'indice, banal et sans signification aux yeux d'un autre, qui, appréhendé, compris, utilisé, deviendra le point de départ de progrès nouveaux et ouvrira dans l'histoire des Sciences un chapitre inédit.

De ces remarques, le déroulement des recherches de G. Ramon apportera, on le verra plus loin, une éclatante illustration. Pour le moment, rappelons brièvement où en était l'immunologie quand G. Ramon va commencer ses travaux (1).

La méthode pastorienne, comme la méthode jennérienne d'ailleurs, consiste essentiellement, comme le formule Pasteur lui-même, « à provoquer au moyen d'un virus-vaccin une maladie bénigne qui préserve d'une maladie mortelle, par application de cette loi générale que les maladies virulentes ne récidivent pas ». La vaccination utilise ici un microbe vivant, atténuée *naturellement*, dans le cas de la variole par l'intermédiaire - vache, ou *artificiellement* transformé et dénaturé, dans le cas de la rage par la création d'un « microbe surprenant et imprévisible : très prompt à agir mais intolérable » et qui « prend de vitesse « le naturel », l'omnibus de la mort furieuse » (Dagognet, 1964, p. 8), dans le cas du charbon par la « fabrication » de souches asporogènes *ensuite* neutralisées et « édulcorées ». Retenons ces formules topiques de Dagognet (*ibidem*, p. 10) : « Vacciner ne consiste pas seulement à transmettre un microbe vieilli et adouci. Le plus souvent, il s'agit moins de l'atténuer que de le modifier dans son être. Il faut moins diminuer que renouveler une espèce et la charger même d'attributs inconciliables. L'immunologie dans ses débuts a réalisé d'authentiques créations prométhéennes, puisqu'elle fabrique, à l'aide de germes dangereux, des avantageux et nouveaux ».

On ne saurait mieux dire, mais on doit avec G. Ramon se poser la question suivante : « Lorsque le chercheur a trouvé au laboratoire le virus atténué qui doit déclencher le degré de maladie nécessaire et suffisant pour engendrer l'immunité, est-il absolument certain que cette atténuation est stable et qu'elle vaut une pratique, à l'égard de toutes les espèces et pour tous les sujets ? En fait Pasteur lui-même devait reconnaître que le virus-vaccin du charbon ou du choléra des poules, dont la virulence se voit diminuée mais non supprimée, peut dans certaines circonstances retrouver son agressivité première. Ailleurs c'est au contraire un excessif affaiblissement de la virulence qui risque d'abaisser au-dessous d'un seuil

(1) On lira avec profit à ce sujet, d'une part, de G. Ramon lui-même une conférence peu connue du Palais de la Découverte : Méthodes classiques et méthodes modernes d'immunisation, avril 1946, 24 p. — texte que je dois à la grande obligeance de M. le Recteur Maurice Bayen — et le chapitre « Sur les méthodes fondamentales d'immunisation. La méthode jennérienne et pastorienne des virus vaccins. Étude critique » du grand ouvrage de 1957 (p. 483-501), d'autre part le remarquable exposé de François Dagognet. L'immunité, histoire et méthodes, Palais de la Découverte, n° D 94, 1964, 23 p.

d'efficacité le pouvoir immunisant. On doit reconnaître d'ailleurs, avec Dagognet (1964, p. 9) que les procédés d'atténuation artificielle de la virulence peuvent représenter un « délicat compromis », « une manœuvre incertaine » et que l'on « se faufile entre deux écueils » : trop chauffer, cela peut provoquer une sporulation du microbe désormais installé dans une forme inexpugnable de résistance, chauffer insuffisamment, c'est risquer de laisser au microbe sa virulence originelle . . . »

Il faut donc se résigner à constater que « *les variations artificielles ou naturelles des virus - vaccins qui se traduisent dans certains cas, par un accroissement de leurs effets virulents vis - à - vis de telle ou telle espèce, de telle ou telle race ou même de tel ou tel sujet, peuvent se manifester également par un *affaiblissement exagéré* de cette virulence . . . La virulence atténuée des germes qui permet d'utiliser ceux - ci comme vaccins n'est ni constante, ni absolument fixe et l'innocuité et l'efficacité de ces vaccins, constitués par des *éléments microbiens vivants*, peuvent être mises en défaut, en particulier par les phénomènes de la vie microbienne qui sont en perpétuelle évolution et dont l'homme de science, quelle que soit la puissance de son génie, ne saurait se rendre totalement maître* » .

Les procédés de vaccination utilisant, eux, des microbes morts (vaccin antityphoparatyphoïdique par exemple), peuvent participer, dans certains cas, des défauts – statistiquement légers sans doute mais indéniables – des vaccins pastoriens proprement dits ; le dosage de leur activité immunisante demeure d'ailleurs aléatoire.

Aussi ne sera-t-on pas surpris de voir G. Ramon affirmer : « 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 » .

Pasteur lui-même reconnaissait d'ailleurs loyalement dès 1882, moins d'un an après l'expérience de Pouilly - le - Fort, que les virus « au lieu d'être, comme on le supposait autrefois, 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. » (*Bull. Soc. Centr. Méd. Vétérinaire*, 8, 1882, p. 107).

Ces rapides remarques nous aideront à mieux comprendre l'opposition entre méthodes « classiques » et méthodes « modernes » comme se plaisait à les opposer G. Ramon.

L'histoire de la diphtérie nous fera déboucher, rapidement, sur les découvertes fondamentales de G. Ramon.

Le bacille responsable est découvert dans les fausses membranes du croup par Klebs en 1883 et Löffler en 1884. Mais même après l'élimination des pseudo - diphtériiformes (Hoffmann, 1888), de graves obscurités subsistent puisque le bacille de

Klebs - Löffler disparaît avec l'aggravation de l'infection et que la maladie mortelle ne se transmet pas d'animal à animal. Roux et Yersin allaient montrer dès 1888 que l'agent pathogène est en réalité le poison secrété par un microbe capable en quelque sorte d'empoisonner l'organisme à distance (Dagognet, 1964, p. 11) : un filtrat se révèle délétère à très faible dose. Mais dès lors, comment vacciner, par les méthodes habituelles ?

La découverte dans le sang des animaux inoculés de l'antitoxine diphtérique par Emil Von Behring, assisté de Kitasato (1890) allait ouvrir des voies nouvelles et permettre le recours à la « sérum - thérapie » dès que le Dr Roux aura, avec ses collaborateurs, établi que le sérum du cheval immunisé, et hyperimmunisé contre la toxine diphtérique renferme en abondance l'antitoxine spécifique. Encore faut-il que l'animal résiste à l'inoculation du mal : le trichlorure d'iode (Von Behring) permettra d'abaisser au point voulu la virulence de la toxine. Dès lors la production de sérum hyperactifs devient possible et le 1^{er} février 1894 peut commencer le traitement des enfants diphtériques « au sérum de Roux » (Roux, Martin et Chaillou).

C'était beaucoup : on pouvait désormais traiter le malade, ce n'était pas tout puisque la vaccination devenait impraticable. Et G. Ramon pouvait constater (1957, p. 69) que « les épidémies de diphtérie continuaient de sévir avec la même intensité », que l'immunité conférée était « trop éphémère – quinze jours à peine », que les répétitions d'injections ne seront pas toujours sans danger (« accidents sériques »). L'action bienfaisante du sérum antidiphtérique s'avère donc insuffisante et limitée. Malgré de nombreuses recherches, celles de Von Behring, de William Park, de Jules Renault et P. P. Lévy, etc., les essais de vaccination au moyen d'un mélange de toxine et d'antitoxine ne fournissaient pas encore la solution définitive du problème : en effet, écrit G. Ramon « d'une innocuité toute relative [et] difficile à contrôler, exposant à des dangers [de dissociation du complexe toxine - antitoxine] qui se manifestèrent par des incidents parfois dramatiques, d'une stabilité douteuse [d'un pouvoir immunogène incertain, d'ailleurs peu facile à évaluer], d'une activité discutable et discutée, les mélanges [toxine - antitoxine (T. A.)] de toxine et de sérum antidiphtérique étaient loin de [représenter] répondre à la formule d'un vaccin antidiphtérique [inoffensif et efficace] ; aussi n'avait-il que peu de chances de s'imposer et de devenir d'un usage courant » (1).

(1) Cette citation est empruntée à la « somme » de 1957 (P. 70) ; j'ai noté quelques-unes des variantes avec un texte de 1962 (*Rev. Médic. Tours*, p. 95) ; il est très difficile, quand on explore l'œuvre écrite de G. Ramon d'y découvrir des textes qui n'aient pas été reproduits, et parfois à plusieurs reprises, sous des formes soit identiques soit légèrement différentes. D'où certaines difficultés pour l'historien, qui risquerait de considérer dans l'ouvrage de 1957 nombre de pages comme originales alors qu'elles ne sont que des citations, textuelles ou non, d'œuvres antérieures.

Il fallait le reconnaître: «le remède sérique souffre de graves limites; il ne va pas sans quelques dangers et surtout quelques jours seulement suffisent à l'effacer. Non seulement, il faut agir vite, mais, en peu de temps, l'immunité disparaît. Pour guérir le mal, mieux vaut le devancer, ne pas se borner à lutter contre lui: pas le vaincre, mais l'empêcher» (Dagognet, 1964, p. 17).

Et c'est ici que G. Ramon va entrer en scène et trouver au problème, avec la découverte de l'anatoxine diphtérique, une solution entièrement nouvelle, radicale, révolutionnaire.

Comment va-t-il y parvenir? Presque fortuitement, ou du moins à propos d'observations qu'il fallait d'abord avoir faites, bien sûr, mais dont il importait aussi, surtout peut-être, de savoir deviner la portée. G. Ramon l'a rappelé lui-même, dans son allocution de remerciements lors de l'attribution du prix international de médecine Antonio Feltrinelli: «La découverte n'est pas toujours l'aboutissement d'une longue série de recherches. Elle peut être l'effet du hasard... Nous ajouterons que, dans ce cas, la découverte s'offre spontanément au chercheur; il appartient à celui-ci de la saisir, de ne point la laisser échapper et d'en tirer immédiatement toutes les conséquences» (1958, p. 19).

I. — LA FLOCCULATION

(1957, p. 1-27)

Rudolph Kraus, qui signalait l'apparition d'un précipité dans les mélanges de sérums antitoxiques et de filtrats microbiens devait avouer en 1897 que la toxine diphtérique ne donnait aucune réaction précipitante par addition d'antitoxine. Et en 1916 encore, Gay et Stone, aux États-Unis, notaient que les efforts des chercheurs, comme les leurs propres, étaient, à cet égard, demeurés sans résultats.

En 1922, G. Ramon, opérant sur des mélanges de filtrat de bouillon diphtérique et de sérum antidiphtérique, pour tenter une dissociation du complexe toxine-antitoxine, observe, ayant porté ces mélanges à l'étuve à 37°, que certains des tubes d'essai se troublent. S'agirait-il d'une contamination microbienne fortuite? Non, puisque le phénomène se produit en présence d'un antiseptique: dans certains des tubes (1) va se manifester une opalescence d'abord, puis une flocculation; dans l'un des tubes le phénomène se révèle plus rapide: c'est la «flocculation initiale». Le phénomène est rigoureusement spécifique: il ne se reproduira pas dans des mélanges de toxine et de sérum «normal» d'antitoxine et de bouillon nonensemencé de bacille diphtérique, de toxine diphtérique et d'antitoxine tétanique, etc..

(1) A 10 cm³ de filtrat diphtérique étaient ajoutés 1 cm.³-0,9-0,8 etc. de sérum antidiphtérique prélevé sur le cheval hyperimmunisé.

La floculation initiale a une signification précise: « Dans le mélange qui floccule en premier lieu, la toxine et l'antitoxine diphtériques se sont mutuellement annihilées dans leurs propriétés spécifiques respectives. Il y a neutralisation ou mieux saturation réciproque aussi parfaite que possible des deux constituants du mélange: la toxine et l'antitoxine. Cette saturation se manifeste par l'intensité maximum de la réaction, plus rapide dans ce mélange que dans les autres mélanges dans lesquels la saturation est incomplète et la floculation retardée » (1957, p. 3) (1).

La découverte du phénomène et de la réaction de floculation dans les mélanges toxine-antitoxine allait avoir de nombreuses et importantes conséquences: elle ouvrait, en particulier, la voie à celle des anatoxines.

La première application sera celle du titrage *in vitro* des sérums antidiphtériques (2), jusque là il fallait utiliser, *in vivo*, la méthode d'Ehrlich lente, dispendieuse, et peu rigoureuse. La floculation initiale caractérisant le mélange où toxine et antitoxine s'équilibrent, on déterminera le titre antitoxique d'un sérum en le mettant en présence, en volumes progressivement décroissants, avec un volume déterminé d'une toxine de valeur antigène connue: l'apparition, dans l'un des tubes, de la réaction de floculation permettra, en consultant la table de titrage, de connaître le titre de ce sérum. Le procédé est rapide, simple et économique; il s'est vu, depuis, universellement adopté. Il présentait, de plus, une portée théorique considérable que Dagognet devait souligner (1964, p. 18): « Parce que Ramon a abstrait et sorti du monde animal, à la fois contingent et obscur, le pouvoir d'apprécier et de titrer, il n'allait plus cesser d'inventer ».

G. Ramon devait étendre le même principe au titrage des sérums antitoxiques autres que le sérum antidiphtérique (3) à l'évaluation du pouvoir antigène et immunogène des toxines et anatoxines diphtériques, tétaniques, staphylococciques, etc.; de ces dernières recherches se dégagait la notion de valeur antigène et immunogène *intrinsèque*, c'est-à-dire le pouvoir qui appartient en propre à la substance anatoxique de provoquer l'apparition et le développement de l'immunité antitoxique spécifique; d'où de nouveaux progrès dans l'étude théorique de la toxico-genèse et dans l'obtention de toxines et d'anatoxines de valeur antigène et immunogène intrinsèque élevée.

(1) G. Ramon, Flocculation dans un mélange neutre de toxine et d'antitoxine, *C. R. Soc. Biol.*, 86, 1922, p. 661 (repr. 1957, p. 739-740); La floculation dans les mélanges de toxine et de sérum antidiphtérique, *Ann. Inst. Pasteur*, 37, n° 12, 1923, p. 1001 (repr. 1957, p. 751-756).

(2) G. Ramon, Sur une technique de titrage *in vitro* du sérum antidiphtérique, *C. R. Soc. Biol.*, 86, 1922, p. 711 (repr. 1957, p. 741-742).

(3) G. Ramon, E. Lemétayer et R. Richou. Sur l'évolution du pouvoir antigène intrinsèque de la toxine et de l'anatoxine tétanique par la floculation, *C. R. Soc. Biol.*, 124, 1937, p. 416.

La réaction de floculation allait pouvoir s'appliquer, également, au titrage d'une toxalbumine végétale, l'abrine (extraite d'un Papilionacée, *Abrus precatorius*), de l'ana-abrine et de l'anti-abrine: G. Ramon la croyait même applicable au dosage des « précipitines » en général, celles des filtrats microbiens comme celles des protéines non microbiennes (protéines animales d'espèce différente). La floculation devait permettre également, à propos de la réaction entre les protéines animales et leurs anticorps précipitants, de procéder à un examen comparé des spécificités chimiques et des spécificités biologiques, de réaliser la dissociation du complexe toxine-antitoxine: contrairement à l'opinion d'Ehrlich, l'union antigène-anticorps apparaît facilement dissociable. Rappelons enfin que dès la découverte de floculats toxine-antitoxine et anatoxine-antitoxine, divers essais avaient été tentés pour les utiliser comme vaccins antidiphtériques, abandonnés depuis en faveur de l'anatoxine.

Malgré les nombreuses applications, à la fois théoriques et pratiques, de la réaction de floculation, la plus importante demeure à n'en pas douter la découverte de l'anatoxine diphtérique et du principe des anatoxines.

II. — LES ANATOXINES

(1957, p. 29 - 64)

Le 10 décembre 1923 le Dr Roux présentait à l'Académie des Sciences une note de G. Ramon intitulée « Sur le pouvoir floculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique (anatoxine) » (1) ces courtes lignes méritent de demeurer célèbres dans l'histoire des sciences biologiques et dans celles de l'immunologie en particulier. G. Ramon y annonce en effet qu'une toxine diphtérique qui, sous l'influence du formol et de la chaleur agissant simultanément, a conservé intégralement son aptitude à floculer en présence de sérum antidiphtérique, est capable de provoquer chez l'animal d'expériences l'apparition et le développement de l'immunité contre la toxi-infection diphtérique. La toxine a donc été transformée en une substance nouvelle aux propriétés caractéristiques: innocuité totale, pouvoir floculant, activité immunogène. Ce dérivé inoffensif de la toxine étant donc capable d'immuniser et d'hyperimmuniser les animaux, pourquoi ne pas l'utiliser comme vaccin antidiphtérique? Et de fait, G. Ramon écrit dans sa note du 10 décembre 1923 que l'anatoxine, « grâce à son innocuité et au degré très élevé d'immunité qu'elle confère, paraît également indiquée pour la vaccination antidiphtérique de l'enfant. L'injection dans le tissu cellulaire sous-cutané de 0,25 cc d'anatoxine diphtérique, pratiquée sur moi-même, a déterminé une rougeur locale passagère sans aucune autre réaction, soit locale, soit générale ».

(1) *C. R. Acad. Sc.*, 177, 1923, p. 1338 (repr. 1957, p. 749-750).

E. Gilbrin a signalé (1964, p. 2118) que le Dr Roux avait ajouté de sa main la mention de l'injection que G. Ramon s'est fait lui-même. Un texte (non daté, *Arch. Acad. Sc.*) de G. Ramon lui-même rapporte en effet l'incident de la façon suivante: « M. Roux m'invita à consigner dans cette note le fait que je m'étais injecté à moi-même et pour la première fois, l'anatoxine. Devant mon refus obstiné – je considérais cette mention comme fort peu modeste – M. Roux ajouta lui-même en renvoi ce que je refusais de signaler dans le corps de la note » (1): « Vous serez, de cette façon, me dit-il, 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 vous ». Le Dr Roux savait par expérience, pour avoir vécu aux côtés de Pasteur, ce que peut susciter de jalousies ou d'hostilités la découverte et l'application d'un principe nouveau.

La note du 10 décembre prévoit, également, que d'autres anatoxines que la diphtérique pourront être préparées, notamment une anatoxine tétanique; de plus, en 1924 (2) G. Ramon pensait montrer qu'en dehors des toxines microbiennes telles que les toxines diphtérique, tétanique, botulinique, etc... des toxines végétales (abrine, ricine) et des poisons animaux comme les venins peuvent être transformés en anatoxines (ana-abrine, anaricine) et en anavenins.

Un mémoire « Sur l'anatoxine diphtérique et sur les anatoxines en général » paru dans les « *Archives de l'Institut Pasteur* » en janvier 1925 concluait ainsi: « Nous sommes donc en possession d'une méthode générale permettant de transformer à volonté les antigènes les plus toxiques en antigènes inoffensifs, ou, comme nous les avons appelés, en « anatoxine » dont le pouvoir immunogène peut-être facilement évalué, *in vitro*, par la réaction de floculation et qui peuvent être utilisés soit dans le domaine expérimental, soit encore et surtout dans la thérapeutique préventive et même curative de certaines maladies de l'homme et des animaux ».

Il s'agit avec la découverte des anatoxines d'une véritable révolution, dont Dagnonnet (1964, p. 19-20) caractérise ainsi la nature: « L'anatoxine qui ne cesse de nuire continue à protéger. Le toxique a été comme coupé en deux et l'homme ne retiendra que la partie bienfaisante: l'immunisante. Le formol a réalisé le miracle d'une scission inespérée et telle que la vaccination a perdu tout danger... L'anatoxine mérite d'être retenue comme une découverte majeure, une des plus éminentes de notre siècle, au moins par ses conséquences ».

Les conséquences théoriques de la découverte des anatoxines sont donc considérables et viennent bouleverser bien des notions traditionnelles puisque l'immunité n'est plus obtenue, comme le voulait la doctrine pastorienne classique, au prix

(1) « Un renvoi » sur le manuscrit, sans doute, car la phrase en question figure bien dans le « corps de la note ».

(2) Des anatoxines, *C. R. Acad. Sc.*, 178, 22 avril 1924, p. 1436.

d'une atteinte bénigne de la maladie, provoquée par une action toxique délibérée, mais par une substance amicrobienne non toxique et capable cependant de déclencher une production d'antitoxine aussi abondante que celle provoquée par la toxine elle-même.

Et cependant, il ne s'agit pas de je ne sais quelle rupture avec la doctrine antérieure, devenue soudain caduque et erronée, mais bien plutôt d'une prolongation, d'un dépassement, mieux encore, d'un accomplissement. Dagognet, d'ailleurs, ne s'y est pas trompé, qui déclare (1964, p. 22) : « Sans mettre de la raison partout, n'est-il pas finalement nécessaire qu'on aille d'une hypotoxine (le vaccin) à l'antitoxine, puis de l'antitoxine à l'anatoxine » ?

G. Ramon a d'ailleurs tiré lui-même (1957, p. 56) la conclusion qui s'imposait : « Les anatoxines représentaient, somme toute, en 1923, la « réalisation » concrète de ces substances chimiques, solubles, dosables, privées de vie, incapable de se reproduire et de varier dans leurs propriétés, que Pasteur, trente-cinq ans auparavant, appelait de tous ses vœux, que ces disciples recherchaient pour les substituer aux virus-vaccins vivants, instables, dont la virulence seulement atténuée pouvait être exaltée dans certaines conditions, d'où leurs inconvénients, ou pouvait être affaiblie outre mesure, dans leur manque d'efficacité.

« Pasteur déclarait que la découverte de ces substances chimiques, solubles, dosables et vaccinales, constituerait un progrès de premier ordre et donnerait à la microbiologie les plus fécondes applications thérapeutiques.

« Il devait en être ainsi de la découverte de l'anatoxine diphtérique qui introduisait et instituait en Immunologie le principe des anatoxines et des vaccins anavirulents, ainsi que le principe des vaccinations anatoxiques ».

Voici donc acquis, 1923-1924, le double principe des anatoxines et des vaccinations anatoxiques. Il faut rappeler ici les circonstances d'une découverte qu'illustre si adéquatement le mot de Claude Bernard : « La découverte, c'est l'idée qui se rattache au fait nouveau, c'est l'idée neuve qui surgit à propos d'un fait trouvé au hasard ou autrement ». Ici, « le fait nouveau » ce sera le maintien du pouvoir flocculant d'une toxine entièrement privée de sa nocivité, et « l'idée neuve », celle de la conservation de son pouvoir immunogène.

G. Ramon, pour éviter les contaminations accidentelles dans les expériences de flocculation, additionne de formol la toxine diphtérique et constate, 1° que celle-ci conserve son pouvoir de réaction vis-à-vis de l'antitoxine au cours de la flocculation, 2° que cette toxine (transformée en anatoxine) conserve ses propriétés immunisantes. Le procédé utilisé était le suivant : la toxine diphtérique était additionnée de 4 cm³ de la solution commerciale d'aldéhyde formique par litre et exposée à une température de 40 - 42° pendant un mois.

Bien entendu, et G. Ramon l'a rappelé lui-même, on avait déjà utilisée pour atténuer la toxicité des toxines microbiennes de nombreux agents, chimiques, physiques, biologiques ; le formol, par exemple avait déjà servi (Salkowski, 1898 ; Glenny,

1904, Loewenstein, 1909), mais il n'avait pas été possible de tirer de ces essais un procédé efficace et inoffensif de vaccination, faute en particulier d'un procédé satisfaisant de dosage de l'activité antigène et immunogène des toxines modifiées.

C'est donc bien seulement en 1923 qu'est identifiée l'anatoxine, substance nouvelle, ayant une existence propre et un ensemble de propriétés spécifiques.

Parmi celles-ci, d'abord, l'innocuité qui est absolue alors que celle des virus-vaccins jennériens ou pastoriens demeurait relative : « Des dizaines de milliers d'injections, écrit G. Ramon, de différentes anatoxines contrôlées par nos propres soins, pendant plus de vingt années, ont été effectuées ; aucun accident n'est survenu que l'on puisse sciemment rapporter à un reste de toxicité spécifique, si minime soit-il, dans les anatoxines que nous préparions et contrôlions ainsi nous-mêmes » (1957, p. 42) ; malgré cette innocuité foncière, certaines anatoxines peuvent dans certains sujets provoquer des réactions plus ou moins vives mais d'ordre allergique, sans aucun rapport par conséquent avec une toxicité spécifique.

A l'innocuité de l'anatoxine sont liées d'autres propriétés, la stabilité dans le temps (jusqu'à sept années et davantage) et à l'égard de la chaleur (ce qui permet la tyndallisation du produit, assurant sa stérilité indéfinie en ampoule) et, également, l'irréversibilité, puisqu'on n'est jamais parvenu à faire récupérer à l'anatoxine la moindre toxicité.

Mais l'anatoxine n'eût représenté, malgré son innocuité, stabilité et son irréversibilité, qu'un progrès tout relatif en matière de vaccins si elle eût été simplement une toxine rendue inoffensive par l'action conjuguée du formol et de la chaleur : l'anatoxine possède un pouvoir antigène intrinsèque, c'est-à-dire « le pouvoir que l'anatoxine tient de sa constitution et de ses qualités propres d'engendrer l'immunité antitoxique caractérisée elle-même par la présence dans les humeurs du sujet vacciné de l'antitoxine spécifique » (1957, p. 47). Cette valeur antigène intrinsèque pourra être évaluée, par la méthode de floculation, en « unités anatoxiques », ce qui confère au contrôle des vaccins anatoxiques une rigueur inconnue, il faut le reconnaître, dans l'emploi des virus-vaccins de type pastorien. La production d'antitoxine dans l'organisme immunisé sera d'autant plus importante que sera plus élevé le titre de l'anatoxine utilisée ; nous aurons à revenir plus loin sur ce point.

Alors que l'on discute encore sur la façon dont les virus-vaccins et les vaccins bactériens confèrent l'état réfractaire, le mécanisme de l'immunité provoquée par une anatoxine paraît clair : celle-ci détermine la production, dans l'organisme, de l'antitoxine spécifique ; le bacille diphtérique contaminant un sujet immunisé se comportera comme s'il s'agissait d'un germe saprophyte dépourvu de toute propriété pathogène.

Les applications pratiques du principe des anatoxines et des vaccins anavirulents allaient rapidement se multiplier : ne s'agit-il pas, en effet, de l'antigène idéal avec celui qui confère l'immunité protectrice sans exercer aucune action pathogène ?

Après les anatoxines diphtérique et tétanique, une série d'autres allaient être préparées ; anatoxine correspondant aux toxines élaborées par les germes de la gangrène gazeuse (Weinberg), par le *Clostridium chauvoei* (Leclainche et Vallée), anatoxines botulinique (Weinberg, Legroux), dysentérique (Ramon, Dumas et Saïd-Bilal-Golem, 1925), staphylococcique (Ramon, Bocage, Richou, Mercier, 1925), streptocoque scarlatineux (Ramon et Debré, 1929).

De ces recherches devaient sortir : vaccinations antidiphtérique, antitétanique, antibotulinique – vaccinations associées contre diphtérie, tétanos, affections typhoïdes, coqueluche, etc.. séro-anatoxivaccination antidiphtérique, etc.. – séro-anatoxicothérapie pour le traitement de la diphtérie, etc.. Une autre série de préparations nouvelles pour diverses immunisations préventives comprend : les ana-endotoxines des bacilles typhique et paratyphique (Grasset) – les anavaccins obtenus à l'aide de suspensions des germes typhique et paratyphiques formolés – chauffés (Ramon, Boivin et collab.) l'anavaccin et l'ana-endotoxine du bacille de la coqueluche (Ramon, Debré, Sohler et Richou, 1948), l'anatuberculine (Petraghani) – l'anavaccin contre le choléra (Puntoni et Suarez Peregrin) – les vaccins anatoxiques dirigés contre le charbon symptomatique des bovidés (Leclainche et Vallée, 1925) et contre certains germes de la gangrène gazeuse (Weinberg) – les anavaccins contre les brucelloses animales (Van Saceghem, Davesne, Kress, etc..) – le vaccin contre le rouget du porc (Boyer, Placidie, Muromcev, Majdan, Traub, Hausmann, etc.).

La prophylaxie des maladies à ultravirus devait profiter également des découvertes de G. Ramon puisqu'aux anatoxines s'ajoutent les « anavirus », d'où l'obtention : du vaccin anavirulent contre le typhus épidémique (Zinsser, Castañeda, Duran et Giroud, Cox, etc..) – du vaccin antivirulent contre la grippe (influenza) (Salk, etc..) – du vaccin anavirulent contre la poliomyélite (Salk, etc..) – du vaccin anavirulent antivariolique (Bussel et Mayzner, 1930) – du vaccin antirabique anavirulent (Plantureux, 1926) – du vaccin antiaphteux anavirulent (Vallée, Carré et Rinjard, 1926-1929).

Ces listes, pour impressionnantes qu'elles soient déjà, ne sont certainement pas closes : elles démontrent amplement combien devrait être fécond le principe des anatoxines de G. Ramon (1923).

III. – LA VACCINATION ANTI-DIPHTÉRIQUE (1957, p. 65-117, 323-335, 344-350 et 363-382)

Les essais commencent à Paris dès la fin de 1923 et au début de 1924. Bien entendu, le procédé d'immunisation mis au point et préconisé par G. Ramon n'allait pas se voir dès l'abord accepté sans réticences. Un certain nombre de cliniciens cependant deviennent les initiateurs et les propagateurs de la méthode de G. Ramon : citons, par exemple Christian Zoeller, Jules Renault, et P. P. Lévy, Roubinovitch,

Lesné, Lereboullet et Joannon, Ribadeau-Dumas et Chabrun, Armand-Delille, Weill-Hallé, etc...; une mention spéciale doit être accordée au Professeur Robert Debré dont l'amitié fidèle devait constituer pour G. Ramon, en des heures parfois difficiles et où se trouvait parfois bien forte la tentation du découragement, le réconfort le plus précieux.

Peu à peu, une fois de plus, «le mouvement se démontre en marchant» et la méthode, appliquée, fait ses preuves: son innocuité se révèle parfaite, l'immunité conférée se vérifie à près 100% au test de Schick, résultats corroborés par le dosage de l'antitoxine diphtérique dans le sérum des sujets vaccinés; elle est, enfin, durable et peut d'ailleurs être renforcée par l'injection de rappel.

Des perfectionnements seront encore introduits au cours des années, portant, par exemple, sur l'accroissement de l'activité immunogène de l'anatoxine, l'usage de substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité, l'utilisation de la méthode des vaccinations associées, la purification de l'anatoxine (en particulier grâce au procédé de précipitation par l'acide trichloracétique de A. Boivin), l'usage de l'injection de rappel.

Reposant dès lors sur des bases expérimentales solides, d'une innocuité et d'une efficacité démontrées au cours d'essais poursuivis en France pendant des années, et par étapes prudemment ménagées, par des cliniciens, des pédiâtres, des hygiénistes hautement qualifiés, la vaccination anti-diphtérique allait pouvoir en toute sécurité prendre son essor. On connaît la suite: une loi du 25 juin 1938 (complétée par les lois du 24 novembre 1940 et du 7 septembre 1948) la rendait obligatoire; déjà, d'ailleurs, les lois du 21 décembre 1931 et du 15 avril 1936 en prescrivaient l'emploi dans l'armée.

La vaccination antidiphtérique connaissait une diffusion parallèle à l'étranger et G. Ramon pouvait écrire en 1957 (p. 91): «La méthode est devenue maintenant d'usage universel. On peut affirmer, sans exagération, qu'à l'heure présente des centaines de millions d'individus ont été vaccinés par l'anatoxine dans le monde entier. Il n'y a guère d'exemple qu'un procédé d'immunisation a été ou ait eu, en si peu de temps, un tel essor et ait reçu, de ce fait, une consécration aussi unanime».

En France, il y avait, de 1906 à 1945, en moyenne, 2200 décès annuels par diphtérie - 195 en 1950 - 22 en 1961. A Paris, on comptait il y a 75 ans 1500 décès par an: il n'y en a pratiquement plus aujourd'hui. A New-York, en 40 ans (1914-1954) le taux de mortalité diphtérique, pour 100 000 enfants au-dessous de 15 ans, passe de 84,4 à 0,06. A Toronto, alors qu'on comptait en 1920, 2256 cas de diphtérie et 224 décès, il n'y en avait plus, en 1950, que 2 et aucun décès.

A l'occasion de la recrudescence de la diphtérie observée en Europe de 1926 à 1933, une série de recherches nouvelles ont été entreprises en France, de 1929 à 1935, par G. Ramon et R. Debré, travaillant en intime et amicale collaboration, assistés des élèves de ce dernier: P. Thiroloix, Jean Bernard, P. Uhry, G. Sée, E. Gilbrin, etc.

Ces recherches devaient porter sur trois thèmes principaux : propriétés pathogènes du bacille diphtérique – sérum et sérothérapie antidiphtérique – paralysie diphtérique.

Une méthode est mise au point pour l'appréciation du « pouvoir pathogène essentiel » du bacille de Klebs-Löffler ; elle permet une analyse à la fois qualitative (virulence = pouvoir toxigène) et quantitative de ce germe, d'où la possibilité de préciser la nature et le rôle de ce dernier dans chaque cas de diphtérie, et aussi, dans les épidémies de diphtérie.

La sérothérapie antidiphtérique avait été l'objet, à la suite de la recrudescence de la diphtérie en 1926, de nouvelles critiques. On avait pu prétendre, par exemple, que l'efficacité du sérum avait pu diminuer en raison, notamment, de son mode de préparation, c'est-à-dire, en fait, de l'adoption de la méthode Ramon à l'anatoxine. On devait constater que l'antitoxine fournie par le procédé nouveau était identique à celle obtenue à partir du bouillon toxique.

En même temps se voyait étudié le problème des « propriétés antimicrobiennes » du sérum antidiphtérique, les cliniciens réclamant un sérum agissant sur les symptômes objectifs de la maladie, bien que la formation des fausses membranes ne soit en réalité qu'un épiphénomène, résultat d'une action localisée du microbe, sorte de « tête de pont » et de « base d'invasion » à partir desquels la toxine pénétrera l'organisme. La conclusion fut que le sérum antidiphtérique n'agit que par la quantité et la qualité de l'antitoxine spécifique qu'il renferme, et ceci quel que soit son mode de préparation, à partir du microbe vivant ou du filtrat (toxique ou anatoxique).

Les recherches poursuivies avec Robert Debré et Jean Bernard ont permis, également, d'établir que l'action thérapeutique du sérum dépend de la rapidité et de l'intensité du traitement, la formule préconisée, et appliquée avec succès étant celle d'une injection précoce, unique, et massive.

On sait que Napoléon, en 1807, de son quartier général de Finckenstein, ouvrait un concours, doté d'un prix de 12000 francs, pour la découverte d'un traitement curatif et préventif du croup. Il aura fallu attendre plus d'un siècle la solution du problème, mais la diphtérie, grâce à G. Ramon est désormais vaincue par l'anatoxine comme l'avait été la variole par la vaccination jennérienne.

Le « cri de triomphe » que le Dr Roux engageait G. Ramon à pousser dès 1933, ce dernier l'estimait alors prématuré. En 1957 (p. 114), il en allait autrement : « Aujourd'hui, je suis autorisé, par les faits, à le faire entendre et à le faire entendre à la mémoire du grand pastorien dont le travail fondamental avec son disciple Yersin, sur la diphtérie et plus spécialement sur la toxine diphtérique – (1888), a conduit, d'abord, à la découverte, par Behring et Kitasato, de l'antitoxine (1890) et, un peu plus tard, à la pratique de la sérothérapie antidiphtérique (E. Roux et ses collaborateurs, en France, 1894) puis au bout de trente cinq années, à la mise en évidence de l'anatoxine diphtérique et, finalement, à la réalisation de la vaccination contre la diphtérie,

grâce à laquelle cette maladie qui fût, dans le passé, la « *terreur des mamans* » et qui, *il y a peu de temps encore, donnait bien des soucis aux praticiens, ne sera bientôt qu'un mauvais souvenir dans l'esprit des médecins et au cœur des mères* ».

IV. – LA VACCINATION ANTITÉTANIQUE

(1957, p. 119-181, 336-340 et 351-359)

L'histoire de la prévention du tétanos est tout à fait parallèle à celle de la diphtérie. Après la découverte de l'antitoxine du tétanique (Von Behring et Kitasato, 1890), on utilisa un sérum antitétanique, dont l'immunité, d'ailleurs passive, est de courte durée.

La note fondamentale de G. Ramon du 10 décembre 1923 laissait prévoir l'extension à la toxine tétanique de la découverte des anatoxines. Bientôt l'anatoxine tétanique est obtenue par la même technique que l'anatoxine diphtérique (addition à la toxine de 3-5 cm³ de formol par litre de bouillon tétanique et maintien durant un mois à l'étuve à 38-40°). L'anatoxine tétanique est, elle aussi, inoffensive, incapable de provoquer chez l'homme des réactions allergiques « dignes d'être notées » (1957 - p. 122), douée de pouvoir antigène intrinsèque stable, résistante à la chaleur, irréversible, etc. . La preuve expérimentale est fournie dès 1925 que les animaux vaccinés avec l'anatoxine tétanique résistent dès lors à la toxi-infection tétanique et également, que l'immunité acquise de la sorte par la mère se transmet, sous forme d'immunité d'ailleurs passive (l'anatoxine ne franchissant pas la barrière placentaire) à ses petits.

De 1925 à 1927 les essais de vaccination sont poursuivis sur plus de 300 chevaux de façon à préciser les conditions d'une immunisation pleinement efficace : double injection, perfectionnement de l'immunité par l'emploi de substances adjuvantes ou stimulantes et par l'injection de rappel, etc. .

De l'animal, on allait pouvoir passer à l'homme et en étroite collaboration avec Christian Zoeller, G. Ramon pouvait dès 1926 : constater au préalable qu'il n'existe pas chez l'homme d'immunité antitétanique naturellement acquise – démontrer que l'anatoxine tétanique est réellement capable de provoquer l'apparition et le développement de l'immunité antitoxique spécifique – de préciser le nombre, le volume, l'espacement des doses d'anatoxine – de souligner le rôle de l'injection de rappel – d'accroître l'immunité par l'emploi de substances adjuvantes et du procédé des vaccins associés – d'établir la méthode de séro-anatoxivaccination, qui ajoute l'immunité active à l'immunité passive et permet de traiter les sujets blessés non encore vaccinés, et de séro-anatoxithérapie pour le traitement du tétanos déclaré – enfin de préciser les conditions de la vaccination systématique.

La méthode dès lors pouvait entrer dans la pratique courante et une Loi du

24 novembre 1940 rendait la vaccination antitétanique, associée à la vaccination antidiphthérique, obligatoire pour tous les enfants de un an à quatorze ans; une Loi du 15 août 1936 l'avait déjà prescrite dans l'armée.

La guerre allait mettre à l'épreuve sur une large échelle, la vaccination antitétanique. Que va-t-on constater? En France « aucun cas de tétanos dûment établi n'avait été signalé, en 1940, parmi les soldats vaccinés » (1957, p. 162); dans l'armée anglaise le tétanos sera 25 fois moins fréquent en 1939-45 qu'en 1914-18; dans l'armée américaine, de 1942 à 1945, on note seulement 12 cas de tétanos sur 10 000 000 de mobilisés, et dans l'armée canadienne 3 cas de tétanos dont un seul mortel. L'armée allemande, par contre, où l'on ne pratiquait encore que l'immunisation passive au moyen du sérum antitétanique aurait payé un lourd tribut à la maladie.

V – LES VACCINATIONS ASSOCIÉES

(1957, p. 183 - 212).

La pratique séparée de trois vaccinations (antidiphthérique, antitétanique antityphoïdique) exigerait sept à neuf injections, à espacer d'une quinzaine de jours, sans compter les injections de rappel.

Si l'on avait déjà associé vaccination antityphoïdique et antiparatyphoïdique, faisant intervenir des germes plus ou moins apparentés, il semblait *à priori* impossible, en vertu de la théorie acceptée de la concurrence des antigènes, de combiner des vaccinations très diverses. La mise au point des vaccinations associées par G. Ramon et Christian Zoeller devait ruiner la théorie reçue et établir que, contrairement à celle-ci, une immunité polyvalente obtenue au moyen d'un mélange de vaccins aussi différents que le vaccin antityphoïdique, l'anatoxine diphtérique et l'anatoxine tétanique, par exemple, était parfaitement réalisable et même avantageuse.

La méthode des vaccinations associées a pour base le principe des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité, sur lequel nous aurons à revenir plus loin. Après avoir, avec Christian Zoeller, cherché à améliorer l'efficacité de l'anatoxine tétanique, au moyen d'adjuvants variés, tapioca, amidon, lait, huile, lécithine, etc. . . , G. Ramon et son collaborateur imaginent d'associer à l'anatoxine tétanique un vaccin microbien, en l'occurrence le vaccin antityphoparatyphoïdique T. A. B.. Qu'allait-on constater chez l'homme? Non seulement que la production de l'antitoxine diphtérique n'était en rien entravée par l'élaboration simultanée des agglutinines typhiques et paratyphiques mais, bien plus, que l'immunité antidiphthérique conférée par le mélange était nettement supérieure à celle obtenue par l'anatoxine diphtérique seule.

D'autres essais permettaient de créer un vaccin mixte bi-anatoxique (anatoxines diphtérique + tétanique); enfin, l'association triple des deux anatoxines et du vaccin

antityphoparatyphoïdique se révélait non seulement possible mais bénéfique quant à la qualité des immunités antidiphthérique et antitétanique.

Ainsi la méthode des vaccinations associées devait - elle rapidement entrer dans la pratique en France. La vaccination antidiphthérique - antityphoparatyphoïdique est rendue obligatoire dans l'armée (Loi du 21 décembre 1931), puis la formule triple à laquelle s'ajoute la vaccination antitétanique; les Lois du 25 juin 1938 et du 24 novembre 1940 prescrivent pour les enfants la vaccination associée antitétanique - antidiphthérique, la formule triple adoptée par l'armée ayant tendance à être de plus en plus appliquée aux enfants.

De nombreuses formules de vaccinations associées sont actuellement en usage, dont voici les principales :

- 1° - antidiphthérique - antitétanique
- 2° - antidiphthérique - antityphoparatyphoïdique
- 3° - antitétanique - antityphoparatyphoïdique
- 4° - antidiphthérique - antitétanique - antityphoparatyphoïdique
- 5° - antidiphthérique - anticoquelucheuse
- 6° - antidiphthérique - antitétanique - anticoquelucheuse
- 7° - antitétanique - antidiphthérique - antityphoparatyphoïdique - anticholérique
- 8° - antityphoparatyphoïdique - antidysentérique
- 9° - antidiphthérique - antiscarlatineuse.

Les vaccins anavirulents se voient aussi déjà parfois associés entre eux ou avec des anatoxines; on a vu par exemple utiliser ensemble :

- a) anatoxine diphtérique - anatoxine tétanique - vaccin antityphoparatyphoïdique - anavaccin antirickettsies (typhus exanthématique) (Le Chuiton 1944)
- b) vaccin contre le typhus - vaccin antityphoïdique - vaccin antipesteux (Bilal-Golem, 1947)
- c) vaccin antivariolique - vaccin anti-amaril (Peltier et Durieux, 1940).

Parallèlement à l'apparition des vaccinations associées dans la thérapeutique humaine la prophylaxie des maladies infectieuses animales devait profiter à son tour très largement de cette méthode nouvelle.

Les formules suivantes de vaccinations ont été préconisées dont certaines sont déjà plus ou moins largement appliquées :

- 1) - antitétanique - antistaphylococcique
- 2) - antitétanique - anticharbonneuse
- 3) - anticharbonneuse - anti - charbon symptomatique
- 4) - anticharbonneuse - anti - Preisz / Nocard
- 5) - anticharbonneuse - anticlaveleuse
- 6) - contre la maladie de Newcastle et la variole aviaire
- 7) - contre la variole et le choléra des poules.

La liste n'est qu'anthologique: elle s'allonge sans cesse.

VI. – L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE

(1957, p. 213 - 225 et 340 - 342)

Bien que l'anatoxine staphylococcique ait pu perdre en partie son intérêt pratique à la suite de l'usage des antibiotiques, il importe de rappeler le rôle joué par G. Ramon dans sa découverte.

L'anatoxine staphylococcique, ou «anastaphylotoxine» est obtenue, comme les autres, par addition de formol à un filtrat microbien soumis à l'action de la chaleur 39-40° pendant 15 jours. On constate son innocuité, sa stabilité, sa résistance à la chaleur, on vérifie sa valeur antigène intrinsèque.

Son injection entraînera chez l'animal comme chez l'homme la formation d'une antitoxine spécifique. Le mode d'action de celle-ci a été très discuté. Pour G. Ramon, qui peut s'appuyer sur les recherches anatomo-pathologiques d'A. Delaunay, l'antitoxine s'opposerait aux nécroses cellulaires provoquées par la toxine et favoriseraient le pullulement des staphylocoques; dans un tissu où la toxine est neutralisée par l'antitoxine, les polynucléaires affluent et participent activement à la phagocytose des microbes.

L'anatoxinothérapie, à condition d'être pratiquée suivant la méthode mise au point par G. Ramon et ses collaborateurs, avec une posologie correcte et l'emploi d'une anatoxine de valeur antigène bien contrôlée, s'est révélée en beaucoup de cas d'une efficacité très satisfaisante, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire; les staphylococcies cutanées, en particulier, relèveront tout naturellement de ce type de médication qui peut, bien entendu, se voir avantageusement associé à l'action des antibiotiques.

VII. – VIRUS ET ANAVIRUS

(1957, p. 227 - 255)

Dès la découverte des anatoxines, il devait apparaître nécessaire de chercher à appliquer le même principe aux maladies à virus, rage, typhus exanthématique de l'homme, vaccine, fièvre aphteuse des ruminants, peste bovine, etc...

Des recherches entreprises en 1941 devaient d'abord, en faisant agir, une fois de plus, formol et chaleur sur une suspension de pulpe vaccinale de génisse dans un bouillon peptoné, permettre d'obtenir une suspension «avirulente», transformée en «anavirus»; ce dernier, inoculé à l'animal, l'immunise en provoquant la production d'un anticorps ou «antivirus», aux propriétés neutralisantes et préventives spécifiques.

En 1947, G. Ramon et ses collaborateurs, au nombre desquels comptait son fils Jean, reprenait ces travaux, qui visaient alors: à obtenir un virus de la vaccine

simplement atténué dans sa virulence et purifié bactériologiquement par l'action ménagée du formol et de la chaleur – à obtenir, à partir de l'anavirus vaccinal un vaccin antivariolique stabilisé dans son innocuité et dans son efficacité et capable, par conséquent, de limiter les risques de complication de la vaccination jennérienne (encéphalite post-vaccinale, etc.). Des circonstances indépendantes de la volonté de G. Ramon devaient malheureusement l'empêcher de poursuivre ces investigations.

Dès 1927, M. Vallée, H. Carré et P. Rinjard s'efforçaient d'appliquer le principe des anatoxines au virus de la fièvre aphteuse et Waldmann en 1938 établissait la formule d'un vaccin anti-aphteux.

Les grandes épizooties aphteuses qui ont ravagé le cheptel français et européen pendant et après la guerre ⁽¹⁾ ont montré les insuffisances et les inconvénients de ce type de vaccination. Celui-ci n'aura pu ni entraver la marche des épizooties, ni même faire disparaître un état enzootique régional; même quand il confère à des porteurs de virus une immunité temporaire, il n'empêche pas ces derniers de demeurer des disséminateurs potentiels du virus qui, comme le feu qui couve, menacera sans cesse de se rallumer; son action n'est pas durable, il ne saurait permettre une prophylaxie générale à long terme du fléau. Le vaccin devait, en tous les cas, pour devenir pleinement efficace, être sérieusement amélioré, par la préparation d'un type tri – ou quadrivalent couvrant simultanément plusieurs variétés de virus par l'emploi de substances adjuvantes autres que l'hydroxyde d'aluminium, par la répétition des injections, etc...

G. Ramon, en 1941-1944, ne disposera que de chevaux et de cobayes. Il n'en obtiendra pas moins des résultats importants, quant à la production, chez le cheval, à l'aide de virus et de l'anavirus aphteux, d'un sérum renfermant un anticorps capable de neutraliser le virus aphteux et d'immuniser le cobaye.

Le sérum est obtenu en injectant au cheval le virus aphteux inactivé par le formol et la chaleur ménagée et additionné d'adjuvants et de stimulants de l'immunité.

Ces recherches, mêmes si elles n'ont peut-être pas connu, par suite de certaines circonstances adverses, toutes les incidences pratiques que l'on pouvait en attendre, présentaient une importance doctrinale évidente. La théorie classique voulait en effet que l'acquisition de l'immunité antivirale exigeât l'intervention de virus ou pleinement virulents ou au plus seulement atténués. Or G. Ramon prouve qu'à partir d'un virus aphteux transformé en anavirus, donc en une substance de parfaite innocuité, on obtenait bel et bien un sérum doué de propriétés neutralisantes et préventives: l'anavirus, sans virulence aucune, crée cependant une immunité *lato sensu*, passive.

Et voici la question reposée du mécanisme de l'immunité antivirale. Celle-ci est-

(1) L'ouvrage de 1957 donne (p. 235) la date de « 1933 » pour le début de l'épizootie; d'après les données des p. 610 et 599 il semble qu'il faille distinguer l'épizootie de 1937-1943 et celle qui a débuté en 1951.

elle « cellulaire » ou « humorale » ? En opposition avec une série de chercheurs français, tels que Levaditi, Gastinel, Lépine et Fasquelle, qui se déclarent en faveur de l'immunité cellulaire, G. Ramon défend avec conviction (1957, p. 251-255) la thèse de l'immunité humorale : on doit ajouter que cet exposé théorique, malgré son grand intérêt, semble surtout souligner la complexité des faits et les incertitudes de nos connaissances. Il n'y a qu'« analogie » et non « assimilation totale » entre immunités antivirale et antitoxique, mais celle-ci permet cependant « de mieux interpréter celle-là ». Et doit-on inscrire au bénéfice de la théorie humorale « l'électivité » exquise « du virus d'épreuve pour les cellules du derme plantaire » du cobaye ? Et G. Ramon n'avait-il pas souligné les constatations d'A. Delaunay touchant le rôle de certains éléments histologiques dans la protection contre l'agression staphylococcique ?

Il est vrai qu'indirectement au moins, il faut bien déboucher sur les phénomènes de défense organique au niveau même de l'entité morphologique et fonctionnelle de base : la phagocytose à laquelle G. Ramon fait fréquemment allusion, ne correspond-elle pas à un comportement cellulaire ?

VIII. — FERMENTS ET ANAFERMENTS

(1957, p. 257-267)

« Conformément à la prescience de Pasteur, écrira G. Ramon en 1957 (p. 259-260), ferments, toxines, ultravirus mis successivement en évidence forment une triade d'éléments ayant entre eux de nombreuses similitudes d'origine, de constitution, de propriétés, de spécificité, de comportement à l'égard des agents physiques et chimiques, de mode d'action, etc... Leur étude, leur étude comparative surtout, permet d'affronter certains des problèmes les plus importants de la Biologie, de la Pathologie et de la Thérapeutique ; elle conduit même jusqu'aux confins de la philosophie (1). Elle nous laisse entrevoir que la polémique entre Claude Bernard et Louis Pasteur, polémique à titre posthume pour le premier de ces grands génies, n'est peut-être pas définitivement close non plus que la discussion sur la génération spontanée. *En Science biologique ou médicale, il n'est pas de dogme intangible, il n'est pas de jugement qui ne soit sujet à révision totale ou partielle sous la pression des faits nouveaux ou du progrès* » (2).

G. Ramon va s'attaquer d'abord aux ferments mais les circonstances ne devaient

(1) Je ne sais si c'est à dessein que ce mot ne porte pas, lui, de capitale ; en tous les cas, il est intéressant de le noter ici car ce pourrait bien être sa seule apparition dans les 911 pages de la « Somme » de 1957.

(2) Les italiques sont de moi.

pas lui permettre de procéder à la comparaison prévue avec les deux autres éléments de la triade, toxines et virus.

Le principe des anatoxines s'était vu, nous l'avons dit, étendu à des toxalbumines végétales, à des venins, à des virus. Allait-on pouvoir transformer un ferment en « anaferment », au sens immunologique du mot ? G. Ramon s'adresse à la papaïne : sous l'effet du formol et de la chaleur sur une solution de papaïne, celle-ci perd progressivement ses propriétés protéolytiques (*in vitro*) et toxique (*in vivo*) et devient, en fait un « anaferment », ici une « anapapaïne », capable à son tour de provoquer chez l'animal l'apparition d'un « antiferment » (« antipapaïne »), doué d'un pouvoir « antidiastatique » et capable à ce titre de neutraliser spécifiquement le ferment en cause : la gélatinolyse ne se produit plus.

Passant à un ferment d'origine microbienne, une protéase contenue dans le filtrat tétanique et liquéfiant la gélatine, G. Ramon par le procédé habituel formol-chaleur, obtient sa transformation en un anaferment (« anadiastase tétanique ») ayant perdu son pouvoir gélatinolytique et qui, injecté au cheval, fera apparaître dans le sérum de ce dernier un antiferment ; celui-ci neutralise *in vitro* le ferment et y protège la gélatine contre les effets diastatiques de ce dernier.

L'importance théorique des analogies découvertes entre toxines - anatoxines - antitoxines, virus - anavirus - antiviruses et ferments - anaferments - antiferments ne saura échapper.

IX - ADJUVANTS ET STIMULANTS DE L'IMMUNITÉ

(1957, p. 269 - 323)

De principe de la méthode dite de substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité a été énoncé par G. Ramon en 1925 : Il s'agit de l'injection en mélange avec l'immunogène, de substances spécifiquement inertes, de façon à obtenir un accroissement de la production d'antitoxines.

On sait que lors de l'hyperimmunisation des chevaux le taux du sérum en antitoxine après avoir crû progressivement atteint un maximum qui ne semble pas pouvoir être dépassé, puis demeure stationnaire et enfin s'abaisse.

G. Ramon, qui dispose alors (1925) avec la réaction de floculation d'un procédé commode et rapide de dosage *in vitro* de l'antitoxine, note d'abord l'accroissement considérable de la production de celle-ci chez des animaux portant au niveau d'une des dernières injections de toxines des lésions inflammatoires ; l'expérimentation va le confirmer : l'augmentation de l'antitoxine se produit à la faveur de l'abcès se développant au point d'injection de l'antigène. Les conditions les plus favorables à l'accroissement de la production d'antitoxine consistent d'ailleurs non dans la provocation d'un abcès septique mais seulement d'un œdème inflammatoire.

Quelles substances utiliser à cet effet ? Les premiers essais, mie de pain, grains d'aleurone, antigène glycérimé, gélatiné ou gélosé etc., ne donnèrent guère satisfaction. Par contre G. Ramon allait découvrir dans l'amidon du manioc ou tapioca une substance adéquate, ayant en particulier la propriété de se gonfler au contact d'un liquide et par conséquent de retenir longtemps l'antigène. La production d'antitoxine diphtérique passe de la sorte de 375-500 unités par centimètre cube à 600-800 unités et davantage. D'autres substances, méritant dès lors le nom de « facteurs non spécifiques » d'accroissement de l'immunité, allaient être essayées en mélange avec l'anatoxine diphtérique ou tétanique, par exemple l'alun de potasse, le chlorure de calcium, la lécithine, la lanoline, additionnée ou non d'huile de vaseline, le cholestérol, etc.. avec des résultats concluants : « 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 centimètres cubes d'anatoxine tétanique seule, injectées à un mois d'intervalle » (1957, p. 283 - 284).

Diverses toxines, enrobées dans un excipient tel que la lanoline, perdent leur nocivité et peuvent manifester une action immunisante très intense : serait-ce sous une forme « anatoxine » que la toxine libérée de la lanoline pénètre peu à peu dans la circulation sanguine pour y provoquer la formation de l'antitoxine correspondante ?

G. Ramon devait également reconnaître que l'immunisation restait possible au moyen de microbes vivants (bacille diphtérique, staphylocoque, bactérie charbonneuse) additionnés de substances adjuvantes, et se traduisant par une production relativement abondante d'antitoxine spécifique dans le cas des antigènes diphtérique et staphylococcique ou par une résistance très solide au charbon virulent dans celui du virus-vaccin charbonneux, alors que l'immunité conférée par les mêmes germes en suspension dans l'eau physiologique est faible sinon inexistante.

Quel est le mécanisme de l'intervention des substances adjuvantes ? L'hypothèse d'une action directe de celle-ci sur l'antigène (toxine ou anatoxine) auquel elles sont mélangées vient immédiatement à l'esprit : elle ne se voit cependant pas vérifiée par l'expérience. Les facteurs adjuvants agissent par l'intermédiaire de l'organisme lui-même : les phénomènes réactionnels provoqués au lieu d'injection d'une part, la diffusion graduelle de l'antigène dans les tissus de l'autre, vient concentrer localement les possibilités d'action de l'organisme ; ce dernier se trouve dès lors en mesure 1° par le jeu de ses défenses naturelles d'altérer la toxicité d'un poison et d'accroître sa résistance non spécifique, 2° d'assimiler plus complètement l'antigène et d'acquiescer, de la sorte, une immunité à la fois plus précoce et d'un taux infiniment plus élevé que celle obtenue par les techniques habituelles.

Un certain nombre d'applications pratiques devaient découler du principe des substances adjuvantes, par exemple :

1°) Obtention rapide de sérums antitoxiques de valeur très élevée au moyen des

anatoxines ou des toxines spécifiques additionnées de substances telles que le tapioca, le chlorure de calcium, etc..

2°) Réalisation de la vaccination des animaux domestiques contre le tétanos grâce à l'anatoxine tétanique « au tapioca ».

3°) Nouveau procédé de vaccination charbonneuse utilisant la formule de vaccin gélosé et aluné.

4°) Immunisation à l'aide des virus inactivés par le formol absorbés sur l'hydroxyde d'aluminium (vaccin anti-aphteux), additionnés de latex d'*Hevea* (vaccin anti-rabique), ou émulsionnés dans une huile minérale (vaccin contre la grippe), etc..

5°) Méthode des vaccins associés.

X. – L'IMMUNITÉ NATURELLEMENT ACQUISE

(1957, p. 383 - 441)

S'opposant à l'immunité artificiellement acquise par une intervention humaine, l'immunité naturellement acquise est, selon G. Ramon, qui va s'intéresser au sujet à partir de 1930, celle « dont l'homme et les animaux peuvent devenir possesseurs en dehors de toute immunisation artificielle et qui est caractérisée par la présence dans leurs humeurs d'*anticorps* (1) *rigoureusement spécifiques*, lesquels sont les agents, les garants de cette immunité ».

On distinguera bien entendu immunité « naturelle » (la poule est réfractaire au tétanos) et immunité « naturellement acquise », celle par exemple de certains individus de l'espèce bovine, pourtant sensible au tétanos, se trouvant immunisés contre cette affection.

L'immunité naturellement acquise est connue dans nombre de cas :

a) antidiphthérique : chez l'homme (variable en fréquence et en valeur suivant les régions, les races, l'âge des individus, leurs conditions de vie, etc..) – chez le cheval – chez divers singes

b) antitétanique : chez les ruminants

c) antistaphylococcique : chez l'homme et de nombreux animaux, en particulier le lapin et le cobaye, chez lequel le nouveau-né hérite de sa mère une antitoxine antistaphylococcique qui régressera peu à peu pour réapparaître ultérieurement, cette fois sous forme d'antitoxine active élaborée par l'organisme lui-même.

(1) A propos de ce mot hybride, comme tant d'autres (anaferments, etc..), on ne saurait s'empêcher de regretter que le vocabulaire technique médical ne soit pas toujours parvenu à suivre avec une rigueur suffisante les règles de la dérivation, en français, des racines gréco-latines : le langage scientifique n'est d'ailleurs, hélas, pas seul en cause mais ni « monocle », ni « bicycle » ne sauraient consoler d'« anaferment ». Ajoutons en passant que l'immunologiste accepte « toxigène » là où « toxinogène » s'imposait.

L'homme et les animaux peuvent posséder simultanément plusieurs immunités antitoxiques indépendantes.

Ces observations ont été étendues aux ferments d'origine microbienne: bovins et ovins peuvent acquérir naturellement non seulement l'antitoxine tétanique mais divers antiferments spécifiques, entre autres l'antagoniste du ferment gélatinolytique produit par le bacille tétanique. Cet antiferment se comporte comme un véritable anticorps acquis, antidiastatique, qu'il importe de savoir distinguer avec soin des propriétés « antizymiques » relevant d'un principe inné et normal des sérums et sans rapport, par conséquent, avec l'intervention d'un antigène spécifique.

Parallèlement, le pouvoir hémolytique normal du sérum de porc est inné et constitutionnel, alors que le pouvoir hémolytique artificiellement acquis relève d'un anticorps spécifique, exigeant, pour apparaître, la présence antigène.

Il fallait enfin passer aux virus, à l'égard desquels G. Ramon et ses collaborateurs découvrent également l'existence, chez des chevaux, des bovins et des moutons « neufs », d'une immunité naturellement acquise.

Quant à l'origine comme au mécanisme de celle-ci, il s'agit d'un sujet vivement discuté. Plusieurs théories, en effet, se partagent ici la faveur des chercheurs.

Une première théorie voulait trouver l'origine de cette immunité dans l'infection spécifique elle-même et G. Ramon, on le verra, l'adoptera.

Une seconde (L. et H. Hirsfeld) invoque l'existence d'une immunité physiologique à base constitutionnelle et héréditaire, théorie dite « de la maturation », considérant les anticorps comme pouvant apparaître spontanément sans intervention d'un antigène spécifique.

La théorie des « anticorps préformés » (Mackie et Finkelstein, 1930) et celle des « récepteurs spécifiques » (Ehrlich) impliquent, elles aussi, la préexistence d'éléments dans la formation duquel l'antigène ne serait pour rien.

Pour G. Ramon « le microbe toxigène peut faire apparaître « naturellement » chez l'homme comme chez les animaux, l'immunité spécifique grâce à l'infection occulte ou à la maladie apparente qu'il provoque. Ainsi l'agent infectieux est également l'agent immunogène » (1957, p. 424).

On avait objecté que certaines populations étant indemnes de diphtérie, l'infection latente ne pouvant être invoquée dans ces cas pour expliquer une immunité « naturelle » fréquente et que la même remarque valait pour le cheval, qui, sans jamais présenter les signes apparents de la diphtérie, peut cependant sécréter l'antitoxine. Pour G. Ramon l'existence du bacille diphtérique aurait été établie chez les groupes en cause (Esquimaux, Noirs de l'Afrique tropicale) et le cheval peut héberger le germe diphtérique.

L'immunisation antitoxique naturelle (antidiphtérique, antitétanique, antistaphylococcique, antipoliomyélitique) trouverait son origine dans une « infection occulte

prolongée», dans un contact modéré, fréquent, prolongé de l'agent infectieux et de l'organisme. D'où l'importance de la notion de «terrain» organique, puisque, dans des conditions favorables de moindre sensibilité à la maladie diphtérique déclarée, une infection inapparente prolongée permettra l'acquisition de l'immunité.

Quant à l'immunité antitétanique des ruminants, elle serait favorisée par leur anatomie et leur physiologie, les divers réservoirs digestifs permettant des pullulations microbiennes très actives et l'absorption de doses minimales, mais répétées, de la toxine spécifique, d'où la production d'antitoxines.

XI. – INTOXICATION TÉTANIQUE DE LA POULE

(1957, p. 443 - 447)

La poule jouit à l'égard de la toxi-infection tétanique d'une résistance naturelle prononcée, encore qu'elle puisse être ranimée par une dose suffisante de toxine. G. Ramon constate expérimentalement qu'à la suite d'une injection d'antigène tétanique (toxine ou anatoxine), au fur et à mesure que la toxine disparaît du sang, l'antitoxine spécifique se substitue à cette dernière.

Le passage de la toxine et de l'antitoxine de la poule à l'œuf a pu être suivi : en injectant à des poules, à de courts intervalles de temps, des doses répétées de toxine, on peut augmenter sensiblement la quantité de cette toxine et, plus tard, celle de l'antitoxine dans le jaune des œufs pondus. De plus, l'antitoxine que contient ce vitellus se retrouvera intégralement ou presque dans le sang du poussin sorti de cet œuf.

Cette possibilité de faire pénétrer à volonté antigène et anticorps dans le vitellus de l'œuf est intéressante à divers points de vue, pour l'étude de l'hérédité pathologique, d'abord et également comme méthode de culture (dans le vitellus ou les tissus embryonnaires) des virus que l'on ne peut cultiver *in vitro*.

XII. – PASSAGE DES ANTIGÈNES ET DES ANTICORPS

A TRAVERS LE PLACENTA

(1957, p. 447 - 451)

Confirmant et prolongeant diverses recherches antérieures, G. Ramon a pu montrer que l'antigène (toxine ou antitoxine tétaniques) ne traverse pas le placenta, l'immunité du nouveau-né ne pouvant être qu'une immunité « passive » due au passage de l'antitoxine maternelle à travers le placenta ; celui-ci laisse d'ailleurs passer aussi bien l'antitoxine homologue que l'antitoxine hétérologue.

XIII. – IMMUNITÉ ANTITÉTANIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE
ET LE NOUVEAU - NÉ
(1957, p. 453 - 457)

Tétanos ombilical du nouveau-né et tétanos obstétrical ne sont pas rares dans certaines régions; ils atteignent aussi divers animaux domestiques.

Trois injections d'anatoxine tétanique créent chez la femme enceinte une immunité efficace; le nouveau-né bénéficie d'une immunité « passive », due au passage de l'antitoxine à travers le placenta et qui se conservera deux ou trois mois.

Le nourrisson est d'ailleurs parfaitement capable d'acquérir également une immunité « active », à la suite d'injections d'anatoxine tétanique.

De ces observations peut être tiré un certain nombre de conclusions pratiques.

Dans l'espèce humaine, l'immunité tétanique pourra être conférée à la fois à la mère et au nouveau-né par trois injections d'anatoxine (1 cm³ vers le 5^e - 6^e mois, 1 cm³ un mois après et 2 cm³ dix jours plus tard): l'immunité active acquise protégera la mère contre le tétanos obstétrical lors de l'accouchement et contre le tétanos en général pendant des mois, voire des années; quand à l'immunité passive transmise au nouveau-né par sa mère, elle mettra l'enfant à l'abri du tétanos ombilical.

Chez les animaux domestiques, une pratique similaire préviendra chez la jument le tétanos puerpéral et chez le nouveau-né le tétanos ombilical.

XIV – IMMUNISATION ANTICARBONNEUSE
(1957, p. 459 - 473)

G. Ramon, de 1934 à 1937, en collaboration avec A. Staub, s'est, à son tour, occupé de cette grande question dont on sait, toute l'importance dans l'histoire de la doctrine pastoriennne.

« La méthode de vaccination charbonneuse de Pasteur, Chamberland et Roux – écrira G. Ramon (1957, p. 459) – géniale dans sa conception, n'est pas restée à l'abri de toute critique au cours de son application »: dans certains cas, des animaux restaient réceptifs à l'infection naturelle, dans d'autres une apparition plus ou moins sévère de la maladie semblait pouvoir être attribuée à la virulence du vaccin de la deuxième inoculation; enfin la méthode de la double inoculation était peu pratique. pour tenter de pallier ces inconvénients avaient été proposés, et utilisés, deux procédés nouveaux, la vaccination intracutanée de Besredka (1921) et le « Carbozzo » de Mazzuchi (1927) ou « vaccin glucosé » de Hruska (1931) qui n'était pas non plus sans inconvénients divers.

Pouvait-on imaginer une formule nouvelle de vaccination commode à mettre en œuvre et inoffensive, capable de conférer une immunité anticharbonneuse très précoce, solide et durable? C'est le problème auquel va s'attaquer G. Ramon en 1938, qui cherche à utiliser un vaccin unique, correspondant au « premier vaccin » de Pasteur, dont l'atténuation est à la fois très poussée et constante. Chez le lapin, ce virus-vaccin, une suspension aqueuse ne confère pas l'immunité, mais se révèle protecteur s'il est enrobé dans la lanoline ou additionné de substances diverses (tapioca, chlorure de calcium, alun) ou de microbes tués (bacilles de Preisz - Nocard): l'expérience sur le mouton a permis une comparaison de la méthode pastoriennne classique, de celle de Besredka, de celle de Mazzuchi, du vaccin Ramon aluné ou enrobé dans la lanoline: ce dernier se révèle très efficace mais certaines difficultés d'emploi lui font préférer le vaccin charbonneux additionné soit de gélose, soit d'alun, soit des deux à la fois.

Comme dans d'autres cas cités plus haut, par exemple celui de l'immunité antidiphthérique, il semble que ce soit l'installation sur la peau, à la faveur de l'action de l'excipient et des phénomènes inflammatoires locaux associés, d'une pullulation de bactériidies qui provoque l'apparition et le développement dans l'organisme de l'anticorps spécifique; ce dernier tenant en respect – si l'on peut dire – les substances nocives élaborées au niveau de l'infection, assure le libre jeu des moyens naturels de défense de l'organisme (phagocytose par exemple).

Le vaccin nouvelle formule (dit G. A. = gélosé – aluné), « à dose unique », mise en service dès 1938, est devenu d'un usage courant.

Parallèlement, une formule analogue permet de créer un vaccin « unique », gélosé, contre le rouget du porc, entré dans la pratique courante en 1940.

XV – PORTEURS ET VECTEURS DE GERMES VIRAUX OU MICROBIENS

[(1957, p. 503 - 536 – fièvre aphteuse: p. 609 - 645)]

On sait que Pasteur, à la suite d'accidents consécutifs à la vaccination charbonneuse, avait dû reconnaître en 1882 que les virus, au lieu de représenter des entités fixes et immuables pouvaient être sujets à des variations qui expliqueraient l'apparition comme l'extinction des grandes épidémies. Pour G. Ramon, le mécanisme des épidémies et des épizooties pourrait s'avérer plus complexe et faire intervenir, par exemple, le rôle des porteurs et vecteurs de germes.

De nombreux faits, touchant les virus aphteux, de la peste bovine, de l'anémie infectieuse des équidés, de la rage, de la poliomyélite ou concernant les infections bactériennes (brucellose bovine à *Brucella abortus bovis*, diphtérie par exemple) sont rassemblés et commentés par G. Ramon qui démontrera sans peine que des sujets sains, même lorsqu'ils possèdent une immunité naturellement ou artificiellement acquise, peuvent demeurer longtemps porteurs et disséminateurs de germes; d'où la

possibilité d'apparition de nouveaux foyers, origine d'épizooties ou d'épidémies parfois très éloignées de leur lieu d'origine et après une longue période de temps.

La prophylaxie des maladies infectieuses et épizootiques doit donc comprendre la lutte contre les porteurs et vecteurs de virus, par une série de mesures de police sanitaire appropriées, pouvant aller dans certains cas jusqu'à l'abattage obligatoire des animaux atteints ou suspects. Des conventions sanitaires internationales devront venir compléter les réglementations locales.

XVI – LA RAGE
(1957, p. 537 - 587).

G. Ramon s'est beaucoup intéressé, vers la fin de sa carrière, en particulier vers 1954-1956, au problème de la prophylaxie et du traitement de la rage, dont on sait l'importance dans l'histoire de la doctrine pastoriennne.

Dès la découverte de son procédé du traitement antirabique par injection d'une suspension de moëlle « fixée » de lapin rabique, Pasteur devait constater que sa conception de l'action du vaccin contre le choléra des poules ou le charbon ne s'appliquait plus ici : l'état réfractaire est obtenu sans aucune apparence de maladie rabique atténuée. Comment expliquer le fait ? La doctrine classique d'un virus - vaccin affaibli qualitativement dans sa virulence se trouvant ici en défaut, il y a donc autre chose. Pasteur paraît pencher pour l'hypothèse de l'existence simultanée dans le virus rabique de deux substances, le « microbe » spécifique et une « matière vaccinale » antagoniste, et dont il se demande si elle ne serait pas constituée par des « microbes » morts, et on sait que des théories récentes font appels à l'interférences de « particules pathogènes » et de « particules avirulentes ». Mais d'autres restent légitimes, celle, par exemple que rappelle Dagognet (1964, p. 8) et qui considère que le virus rabique traité par la dessiccation et la chaleur a vu ses propriétés pour ainsi dire « inversées », avec dissociation de l'agressivité et de la malignité qui ne sont plus dès lors liées ; « le virus - vaccin de Pasteur et Roux est en effet, un très fort (par sa célérité) mais affaibli ; et ce fort amoindri pourra prendre de vitesse le dangereux mais lent ».

Pour G. Ramon, fidèle à une doctrine personnelle qui, dès son élaboration, lui paraîtra de nature à éclairer un grand nombre de problèmes et, dont il répétera avec une insistante conviction l'énoncé tout au long de ses écrits, l'explication serait la suivante : la « matière vaccinale » antirabique de Pasteur représente les éléments inactivés, devenus « anavirulents » du virus tout en conservant leur pouvoir antigène et immunogène ; le virus rabique injecté sous la peau des chiens, est en quelque sorte « incorporé », de façon naturelle, dans la gangue des substances grasses du cerveau, comme la toxine tétanique est, dans nos expériences, enrobée artificiellement

dans la lanoline. Cette masse lipidique contenant le virus, comme la lanoline renferme la toxine, provoque dans le tissu conjonctif sous-cutané du chien des phénomènes inflammatoires qui retardent la diffusion des éléments de virus, atténuent, détruisent leur virulence et, en somme, les inactivent tout en leur conservant leurs propriétés immunogènes. *Ces éléments de virus inactivés constituent, selon nous, la « matière vaccinale » imaginée par Pasteur (1957, p. 549-550).* La production de l'antivirus et l'établissement de l'immunité antirabique interviendraient « de même manière que la toxine tétanique rendue « anatoxique », sous l'influence des mêmes phénomènes inflammatoires, entraîne la formation en abondance de l'antitoxine et l'établissement de l'immunité antitétanique » (*ibidem*).

Pasteur avait souhaité que fût découverte une vaccination par des moëlles non virulentes: on sait que l'on devait réaliser plus tard des vaccins à base de virus « inactivés » par l'acide phénique, le formol (anavirus), etc..

Quant au mécanisme intime de l'immunité, G. Ramon, en présence à nouveau d'une théorie invoquant une immunité d'ordre cellulaire ou tissulaire et d'une théorie humorale, défend bien entendu, ici encore, cette dernière, les « anavirus » provoquant le développement des « antiviruses », comme les « anatoxines » celui des « antitoxines ».

En ce qui concerne la vaccination antirabique du chien, les deux procédés fondamentaux actuels font appel soit à des vaccins constitués par du virus « inactivé » par divers agents chimiques ou physiques, soit à un virus-vaccin « vivant »: c'est au premier que, selon G. Ramon, l'on doit donner la préférence. Pour le traitement préventif chez l'homme, après morsure, G. Ramon recommandera la séro-vaccination, utilisant d'une part un sérum antirabique aussi riche que possible en antivirus, de l'autre un vaccin « inactivé », combiné de préférence à une substance adjuvante de l'immunité.

XVII. — POLIOMYÉLITE

(1957, p. 589-608)

L'immunisation acquise du sujet humain est-elle possible? La réponse est affirmative depuis la découverte du vaccin de Salk (1953), dont la préparation fait appel aux principes ramoniens des anatoxines et des anavirus. Les trois virus utilisés sont en effet « inactivés » par le formol et la chaleur, comme l'avaient été par G. Ramon les toxines diphtérique et tétanique.

Le vaccin de Salk, nous dit G. Ramon, agirait « suivant un mode analogue à celui des anatoxines », par conséquent en favorisant l'apparition de l'anticorps spécifique, ici un antivirus.

G. Ramon, en 1955, dès la publication du rapport Francis-Korn sur les premiers résultats de l'emploi aux États-Unis du vaccin Salk, croyait nécessaire, « en face de l'exaltation quasi générale » de « tempérer l'enthousiasme » et de recommander prudence et patience.

L'événement ne devait pas tarder à lui donner raison, l'utilisation généralisée – aux États-Unis – du vaccin de Salk ayant sans doute été un peu précipitée et, à propos du vaccin français (1956), G. Ramon ajoutait : « Une telle hâte dans l'application de la vaccination antipoliomyélitique n'était justifiée ni par l'épidémiologie de la poliomyélite en France, ni par la valeur immunogène du vaccin, valeur seulement escomptée, mais non prouvée [...] Seul le recul du temps permettra de préciser la durée de l'immunité dûe au vaccin de Salk » (1957, p. 603-605).

Les autres procédés (virus-vaccins de Koprowski, de Cox, de Sabin ou de Blanc) ne doivent pas être l'objet d'une moindre prudence.

XVIII. – TUBERCULOSE BOVINE

(1957, p. 647-674)

Parmi les grands problèmes que G. Ramon eut à étudier comme Directeur de l'Office National des Épizooties se trouvait celui de la tuberculose bovine.

A. Calmette et C. Guérin ayant obtenu en 1909 par cultures successives sur pomme de terre biliée et glycinée une race de bacille à virulence atténuée, réalisent en 1912-1913 une expérience significative établissant le haut degré d'immunisation conféré aux jeunes bovidés par ce vaccin. Pour A. Calmette, il s'agit d'une « immunité parfaitement analogue à celle que réalisent les virus-vaccin vivants atténués ». Mais l'application pratique, en France, du B. C. G. aux bovidés n'a pas permis, pour des raisons diverses, d'aboutir à des conclusions bien nettes ; en Angleterre, ni le B. C. G. ni le *Vole bacillus* ne semblent avoir donné des résultats très satisfaisants ; ailleurs (Pologne) on note une diminution de l'immunité *malgré* le renouvellement des vaccinations (alors qu'en général elle se voit accrue par les injections de rappel). En fait, la vaccination des bovidés par le B. C. G. n'est dans aucun pays l'objet d'une application étendue et systématique. Peut-être se trouve-t-on ici devant le dilemme fondamental que comporte l'application de tout virus-vaccin pastorien : si l'atténuation de la toxine est trop poussée son pouvoir immunogène est très réduit, sinon nul, mais si sa virulence, bien qu'affaiblie, demeure sensible, l'accroissement du pouvoir immunogène peut s'accompagner d'incidents fâcheux.

Pour G. Ramon, dans l'état actuel des choses, c'est à des mesures de police sanitaire qu'il faut recourir pour la prophylaxie de la tuberculose bovine : contrôle régulier par tuberculination du cheptel bovin ; abattage immédiat ou isolement, puis élimination progressive des animaux réagissant à la tuberculine.

XIX. – MYXOMATOSE

(1957, p. 675 - 686)

On sait l'histoire de l'épizootie de myxomatose ayant sévi en Europe occidentale depuis l'été 1952. G. Ramon a consacré aux aspects épidémiologique, virologique et immunologique de cette question une intéressante étude. La contagion s'exerce par de multiples voies, d'animal à animal, par des insectes, des oiseaux, par l'homme lui-même (véhicules, etc.). La phase épizootique aiguë se maintiendra sans doute sous forme enzootique ou sporadique, avec des poussées épizootiques occasionnelles à l'avenir. Le lièvre, que des expériences de laboratoire avaient pu faire tenir pour réfractaire à la myxomatose, a pu s'infecter dans la nature, peut-être à la suite de l'apparition de variété nouvelles du virus de Sanarelli. Le virus vaccinal préconisé et longuement essayé n'a, pour des raisons diverses, pas donné, estime G. Ramon, les résultats que l'on en espérait.

Quant aux aspects économiques de l'épizootie, G. Ramon considère celle-ci comme une « calamité », opinion qui mériterait sans doute de se voir apporter quelques nuances, les intérêts des divers partis en présence, agriculteurs, forestiers, chasseurs, armuriers, etc., pouvant se trouver divergents. Résumée par F. Bourlière la conclusion d'un colloque de biologistes réunis en 1956 était que « sous l'angle de la protection de la nature, comme sous celui de l'agriculture, les effets de la myxomatose semblaient bien être en fin de compte bénéfiques » (1).

XX – MÉTHODES FONDAMENTALES D'IMMUNISATION

(1957, p. 483 - 501).

Bien que cet exposé se trouve au milieu du volume de 1957, il m'a semblé qu'il en pouvait constituer la conclusion au moins aussi adéquatement sinon davantage que la « conclusion générale sur un système d'immunologie » (1957, 891 - 898). Il s'agit en effet d'un travail à la fois historique et critique qui s'efforcera d'insérer les principales découvertes ramoniennes dans un tableau général de l'évolution de l'immunologie.

Dès 1790 était reconnue la nature contagieuse de la tuberculose (Huzard) et en 1818 Girard reconnaît chez les « tumeurs gangréneuse » du mouton un « principe de contagion » dont Pasteur précisera soixante ans plus tard la nature : le vibron sceptique.

(1) Les conséquences biologiques dues à la présence de la myxomatose, *La Terre et la Vie*, 403, n° 3-4, 1956, p. 131.

Le charbon a une longue histoire : après l'inoculabilité et la virulence des produits organiques provenant d'animaux malades (Chabert, 1790 ; Barthélémy, 1823 ; Leuret, 1824 ; Eilert de Sangerhausen, 1836), on découvre dans le sang charbonneux des « petits corps filiformes » ou « bâtonnets charbonneux » (Bayer et Davaine vers 1850 ; Polander (*id.*) ; Brouell, 1885) dont la nature végétale et la possibilité de culture *in vitro* sont établies par Delafond (1860) et dont le rôle pathogène supposé par Davaine (1863), sera démontré par Joubert et Pasteur (1877) puis Chamberland et Roux (1880).

Le choléra des poules, étudié par Maillet dès le début du XIX^{me} siècle, reconnu contagieux par Delafond (1851) et Renault (1851), voit ses bacilles découverts en 1878 par Perroncito comme par Sommer, puis cultivés par Toussaint (1879) : en 1880 Pasteur tente l'atténuation de la toxine et la vaccination.

Dans ce dernier domaine également, Pasteur avait eu des précurseurs Toussaint par exemple pour la vaccination anticharbonneuse, Caltin pour la vaccination antirabique, et, bien entendu, Jenner.

A côté des précurseurs (1), les émules : Robert Koch en Allemagne, Jean - Baptiste Chauveau en France, par exemple, auquel on doit une théorie de l'immunité faisant appel, déjà, à la notion de « contrepoison » – nous dirions « anticorps » ou « antitoxine » – et qui devait l'emporter sur la théorie pastoriennne de « l'épuisement ».

Le rôle de Pasteur demeure, bien entendu, unique : la précision, la clarté de ses démonstrations posent les bases de la microbiologie. Après tant de balbutiements, et tant de ténèbres, voici enfin des faits explicables, une expérimentation méthodique, des principes acquis, en fait, non certes, toute la lumière à la fois, mais au moins une base sûre et solide pour la poursuite des recherches. G. Ramon le dit excellemment : « Pasteur a donc bien ouvert une ère nouvelle. Il ne l'a pas close. Il restait après lui, et il reste encore beaucoup de problèmes à étudier et de solutions à trouver » (1957, p. 486).

La méthode jennérienne et pastoriennne des « virus - vaccins » (terme dû à Chauveau antérieurement à 1870) consiste essentiellement selon Pasteur lui - même (1880), « à provoquer, au moyen d'un virus - vaccin, une maladie bénigne qui préserve d'une maladie mortelle par application de cette loi générale que les maladies virulentes ne récidivent pas », cette dernière « loi », connaissant, on le sait aujourd'hui, de nombreuses exceptions.

Le virus de la vaccine était *naturellement* atténué par l'homme ; Pasteur, et c'est son génial mérite, va parvenir à atténuer *artificiellement* certains germes virulents de façon à pouvoir les transformer en virus - vaccins, capables de réaliser une vaccination préventive. Si le procédé d'atténuation (chaleur et air) du microbe du choléra

(1) G. Ramon a tenu à rappeler « 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 » (1957, p. 486).

des poules devait donner des résultats variables et incertains, la technique d'atténuation utilisée pour le charbon (bactéridies rendues asporogènes par culture dans un bouillon additionné de bichromate de potasse) sera plus précise.

Pour la rage, la culture *in vitro* de l'agent pathogène étant impossible, Pasteur et Roux cultivent celui-ci *in vivo* dans le cerveau et la moëlle de l'animal; la dessiccation des moëlles rabiques provoquera un appauvrissement en quantité; mais non une qualité du virus. Pour G. Ramon, il s'agirait de la transformation d'une partie des éléments du virus rabique en « éléments » inactivés « avirulents ayant conservé leur pouvoir antigène et immunogène ».

Les procédés jennérien et pastorien de vaccination ne sont pas sans inconvénients. Des virus-vaccins peuvent, dans certaines conditions, faire retour à leur virulence première et le vaccin de Jenner lui-même peut connaître un accroissement de sa virulence originelle. Si une extrême prudence a toujours été observée quand il s'agissait de l'homme, les exemples ne manquent pas, en médecine vétérinaire, d'accidents, parfois graves, et pouvant aller jusqu'à provoquer une véritable épizootie (peste bovine en Égypte, 1947), provoqués par l'emploi du virus-vaccins.

Les difficultés inhérentes à l'emploi de virus vivants sont en effet nombreuses: le degré de virulence ne doit être ni trop élevé (risque d'infection spécifique), ni trop faible (diminution ou perte du pouvoir immunisant), l'optimum de virulence n'est pas toujours facile à maintenir, les souillures éventuelles par d'autres germes sont à craindre et difficiles à empêcher, les durées de conservation d'un produit vivant sont souvent courtes, le contrôle de l'efficacité souvent impossible, etc...

Si certains de ces virus-vaccins ont rendu des services inestimables, il demeurerait souhaitable de les perfectionner dans deux directions: réduction des inconvénients, accroissement de l'efficacité. D'ailleurs les procédés pastoriens ne concernaient qu'un nombre restreint de maladies, beaucoup d'autres n'ayant pu se voir appliquer la méthode de façon satisfaisante.

Pasteur lui-même, et ses disciples, tenaient pour un idéal à poursuivre et à atteindre l'obtention de « vaccins chimiques » constitués par des « substances solubles ». Les essais de Roux et Chamberland, immunisation de cobayes contre la septicémie avec des cultures chauffées à 100° ou 110° ou bien de filtrants, constituaient un pas en avant dans ce sens. Mais il restait à rendre vraiment utilisables les « substances solubles » en les privant entièrement de leur pouvoir pathogène tout en leur conservant leurs propriétés immunisantes.

La découverte par G. Ramon de l'anatoxine diphtérique, introduisant en immunologie le principe des anatoxines et des vaccins anavirulents, venait prolonger de la façon d'ailleurs la plus logique l'œuvre de Pasteur et constituait à n'en pas douter, un progrès de premier ordre dans l'histoire de la prévention et de la thérapeutique (des maladies infectieuses microbiennes ou virales). Ce qu'écrivait L. Pasteur

Vallery-Radot en 1932 est vrai : « Cette découverte [les anatoxines] est une des plus belles qui aient été faites en microbiologie depuis le début de l'ère pastorienne ».

Ajoutons que G. Ramon avait pleinement conscience non seulement d'avoir utilement travaillé pour la science mais d'avoir, également, bien servi l'humanité. On trouve par exemple dans des *Considérations sur la « science du bien » et sur la « science du mal »*, de 1957, une courageuse dénonciation des forces maléfiques et maudites qui s'opposent au progrès du bien, et, parmi celles-ci, de la guerre et de la bombe atomique, ainsi que de sa préparation, bien entendu : « Des sommes fabuleuses sont consacrées à la découverte, à la production d'engins de plus en plus meurtriers... En dépit de tant d'aberration 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 servir inlassablement la voie tracée par Pasteur ».

*

* *

Pasteur, en 1892, à l'occasion de son jubilé, s'adressait en ces termes à ses élèves et aux étudiants massés dans le grand amphithéâtre de la Sorbonne : « Vivez dans la paix sereine des laboratoires et des bibliothèques. Dites-vous d'abord : « qu'ai-je fait pour mon instruction ? ». Puis, à mesure que vous avancerez : « qu'ai-je fait pour mon pays ? », jusqu'au moment où vous aurez contribué en quelque chose au progrès et au bien de l'humanité. Mais, que les efforts soient plus ou moins favorisés par la vie, il faut, quand on approche du grand but, être en droit de se dire : « j'ai fait ce que j'ai pu » . »

G. Ramon, citant ces nobles paroles, pouvait ajouter, en toute sincérité : « Au soir de ma vie scientifique, après avoir été au cours de celle-ci avantagé par diverses circonstances, desservi par d'autres, je puis me dire : « J'ai fait ce que j'ai pu » . »

Et c'était vrai, pleinement vrai.. Le bon ouvrier, au terme d'une longue journée de travail, avait lié ses gerbes et engrangé une riche moisson. Ce grand consciencieux avait fait, jusqu'au bout, « ce qu'il pouvait ».

Et voici que vient s'achever, à un jet de pierre de son point de départ, la terrestre carrière de Gaston Ramon. Le 12 juin 1963 la dépouille mortelle de l'illustre savant rejoignait dans le cimetière du village natal celle de ses parents, dans une tombe qui domine le champ des morts comme celui-ci domine le village. Pour qui vient de ce dernier, on ne pourra monter plus haut : au delà, c'est la forêt et le ciel... on perd la trace.

Mais l'œuvre, elle, demeure : au pied de la tombe de granit, une palme de bronze porte ces simples mots : PRO HUMANITATE. C'est tout le secret du destin hors de pair, à la fois glorieux et solitaire, de Gaston Ramon.

BIBLIOGRAPHIE

Il m'a paru difficile, et d'ailleurs inutile de reproduire ici la liste des publications de G. Ramon : ce dernier en effet l'a donnée jusqu'en 1956 dans un ouvrage capital, indispensable d'ailleurs à toute étude sur G. Ramon et son œuvre : Quarante années de recherches et de travaux d'immunologie, de microbiologie, de pathologie, de prophylaxie des maladies infectieuses de l'homme et des animaux, s. l. n. d. [Toulouse, 15 mai 1957], XVII + 911 p. Dans cette « somme », la liste de quelques 870 titres occupe 48 pages in-4°. J'ai fait, bien entendu, à ce travail monumental de larges emprunts puisqu'il constitue une véritable « somme » de l'œuvre de G. Ramon.

Je me contenterai d'énumérer ci-dessous quelques-unes des publications de G. Ramon, postérieures à l'ouvrage fondamental de 1957 :

— L'épizootie de fièvre aphteuse. Considérations épizootiques, économiques et prophylactiques. — *C. R. Ac. Sc.*, 245, 2 septembre 1957, p. 913-918.

— Vaccins et vaccinations contre la poliomyélite. — *Giorn. Malattie infettive et parassitarie*, ix, 1957, t. a. p., 23 p.

— Vaccins et vaccination contre la poliomyélite. Étude critique. — *Rev. Immun.*, xxii, n° 3, 1958, p. 109-135.

— Des vaccinations en général. Les résultats. Bilan de trente-cinq années d'application des vaccinations au moyen des anatoxines diphtérique et tétanique et du procédé des « vaccins associés ». Etude critique de la vaccination contre la poliomyélite. — *Rev. Pathol. Gén. et Physiol. Clinique*, n° 698, mai 1958, p. 659-701 et n° 699, juin 1958, p. 875-935, t. à p., 105 p.

— Remise par M. André Boulloche, Ministre de l'Éducation Nationale de la Médaille d'Or du Centre National de la Recherche Scientifique (14 avril 1959). — *Rev. Pathol. Gén. et Physiol. Clinique*, mai 1959, p. 651-656 et à part, 41 p. (1 pl.).

— Quelques travaux exposés devant l'Académie Nationale de Médecine (Paris) de 1925 à 1950. — *Rev. Immun.*, xxiii, n° 5-6, 1959, p. 359-401.

— Un siècle et demi de lutte contre la diphtérie. — *Biol. Méd.*, XLIX, n° 1, Janvier-Février 1960, p. 1-74.

— Au sujet de la recherche scientifique vétérinaire. — *Soc. Sc. Vét. et Méd. comparée de Lyon*, Bull. n° 5, 1960, t. à p., 15 p.

— Pages d'histoire de la microbiologie et de l'immunologie. A propos du virus-vaccin charbonneux de Pasteur, Chamberland et Roux. — *Rev. Pathol. Gén. Physiol. Clinique*, n° 715, février 1960, p. 179-187.

- Nocard, vétérinaire et pasteurien de la première heure. — *Les Cahiers de Méd. Vét.*, xxix, n° 3, mai-juin 1960, t. à p., 29 p.
- De la vaccination antidiphthérique, de la vaccination antitétanique, des vaccinations associées: leurs bases, leurs applications dans les armées et dans les populations civiles. — *Rev. Corps de Santé des Armées*, 1960, n° 6, t. à p., 84 p.
- De la lutte contre la fièvre aphteuse et de la recherche scientifique vétérinaire en France. — *C. R. Ac. Sc.*, 253, 31 juillet 1961, p. 762-767.
- Des anatoxines et des vaccinations anatoxiques et en particulier de la vaccination antidiphthérique. — *C. R. Ac. Sc.*, 253, 18 septembre 1961, p. 1237-1239.
- Des anatoxines et des vaccinations anatoxiques et en particulier de la vaccination antidiphthérique. Ses résultats en France et dans le monde. — *C. R. Ac. Sc.*, 253, 25 septembre 1961, p. 1292-1296.
- La lutte contre la fièvre aphteuse au moyen du système de l'abattage. — Résultats — Conséquences — Conclusions. — *Bull. Soc. Vét. Prat. de France*, décembre 1961, t. à p., 6 p.
- I. — Des anatoxines, des vaccinations anatoxiques, des vaccinations associées en particulier de la vaccination antidiphthérique. Résultats en France et dans le monde — II. — Des anatoxines, des vaccinations anatoxiques, des vaccinations associées. Quelques commentaires et vérités premières — Conséquences. — *La Presse Méd.*, n° 1, 6 janvier 1962, p. 1-3 et 2, 13 janvier 1962, p. 61-64.
- Pages d'histoire de l'immunologie. — I. — Des méthodes fondamentales d'immunisation. Leur genèse et en particulier de la vaccination contre la variole. Les complications. Son perfectionnement. — II. — Des rapports de la vaccine et de la variole. Un grand problème d'immunologie et de pathologie générale. — *Biol. Méd.*, LI, 1962, n° 1, p. 1-41, 2 portraits.
- Contribution des vétérinaires à la recherche scientifique en biologie et en médecine expérimentale et comparée, Bicentenaire de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon (25-26 mai 1962), 12 p. n. n., et *Rev. Méd. Vét.*, cxiii, n° 7, juillet 1962, p. 512-526.
- Hommage à Jean-Baptiste Auguste Chauveau, *ibidem*, 7 p. n. n., 1 portrait.
- Les vaccinations anatoxiques en France et dans le monde. — I. — La vaccination par l'anatoxine diphtérique et la raréfaction de la diphtérie. — II. — La vaccination par l'anatoxine tétanique. L'élimination du tétanos dans certaines armées (américaine, anglaise, canadienne, française) pendant la deuxième guerre mondiale. — III. — Les vaccinations associées et la protection simultanée, individuelle et collective contre plusieurs maladies infectieuses: diphtérie, tétanos, affections typhoïde, coqueluche, poliomyélite, etc. — *Rev. Immun.*, xxvi, 1962, n° 4, p. 185-284.
- La lutte contre la diphtérie: de Bretonneau à la vaccination antidiphthérique et à la raréfaction de la diphtérie. — *Rev. Méd. de Tours*, 3, n° 22, février 1962, p. 89-106, 3 fig., 6 tableaux.

De nombreuses notices nécrologiques ont été consacrées à G. Ramon, par exemple :

— GIANNI CIRENEL, GASTON RAMON, 30 settembre 1886, 8 giugno 1963, — *II Progresso Veterinario*, 1963, Torino, 16 p., 2 pl.

— ROBERT DEBRÉ, Notice nécrologique sur M. Gaston Ramon Académicien libre. — *C. R. Ac. Sc.*, 257. 2363-2371, 21 octobre 1963.

— ALBERT DELAUNAY, G. RAMON (1886-1963). — *La Presse Méd.*, 71, n° 40, 28 septembre 1963, p. 1891-1892.

— A. D. [A. DELAUNAY], G. RAMON (1886-1963). — *Ann. Inst. Pasteur*, 105, novembre 1963, p. 809-812, 1 portrait.

— G. FLÜCKIGER, Prof. Dr G. RAMON. — *Schweizer Archiv. für Tierheilkunde*, 105, Heft 7, 1963, p. 415-416.

— CH. GERNEZ-RIEUX, GASTON RAMON (1886-1963). — *Bull. Acad. Nat. Médecine*, 147, 1963, n° 29 et 30, p. 610-620.

— E. GILBRIN, GASTON RAMON, (1886-1963). — *Le Concours Médical*, 86, n° 13, 28 mars 1964, 2115-2118, 1 photo.

— WELSCH, Notice sur la vie et l'œuvre de Gaston Ramon (1886-1963). — *Bull. Acad. Roy. de Médecine de Belgique*, VII série, t. III, n° 11, 1963.

