

chapitre 27

Pierre-Olivier Méthot

Darwin et la médecine : intérêt et limites des explications évolutionnaires en médecine

Le cinquantième anniversaire de la publication de *L'Origine des espèces* (1859) fut l'occasion pour les éditeurs de *Darwin and Modern Science*¹ d'étudier l'incidence de la théorie de l'évolution sur presque tous les domaines scientifiques – à l'exception de la médecine. Ce dernier sujet fut tout de même abordé cette année-là par le médecin James Alexander Lindsay dans une communication commémorative – aux accents tristement eugéniques – intitulée « Darwinism and Medicine », prononcée devant le Collège royal des médecins à Londres et publiée dans le *British Medical Journal* quelques jours plus tard². Comme le note Anne-Marie Moulin³, vers la fin du XIX^e siècle, alors que le darwinisme s'exportait hors de la biologie vers l'anthropologie et la linguistique, il semblait toutefois « sans avenir » en médecine ; la pathologie étant *a priori* l'inadapté, le domaine médical présentait peu d'intérêt pour la théorie de l'évolution. Par exemple, le médecin français Eugène Bouchut (1818-1891) consacra un chapitre de son livre, *L'Histoire de la médecine et des doctrines médicales* au « transformisme en médecine », doctrine qui, « si elle a quelque importance en histoire natu-

1. Bateson & Seward (1909), *Darwin and Modern Science*, Cambridge UP @.
2. Lindsay (1909), « Darwinism and Medicine », *The British Medical Journal*, Nov. 6.
3. Moulin (1982), « Darwinisme et pastorisme » @, in Commémoration du centenaire de la mort de Charles Darwin, organisé dans le cadre des activités culturelles du comité d'entreprise de l'Institut Pasteur de Paris.

relle » en offrant un cadre explicatif des origines du vivant, incluant l'homme, n'a « aucune raison d'être en médecine⁴ ».

L'attitude de Bouchut témoigne de la résistance au darwinisme en France. Car il existait depuis les années 1860 de nombreux travaux scientifiques – qui n'ont pas encore fait l'objet d'une recension exhaustive – traitant en profondeur d'une question difficile, à savoir l'articulation de la médecine à la théorie de l'évolution. De la publication de *L'Origine* jusqu'à nos jours, en fait, les médecins se sont intéressés à l'évolution⁵. Cet intérêt, cependant, n'est pas toujours clairement reflété dans les ouvrages commémoratifs qui traitent plus volontiers de l'impact du darwinisme sur les sciences sociales, la morale, la psychologie, la religion ou encore les sciences biologiques dans leur généralité⁶, que sur la médecine et les sciences de la santé.

Il est néanmoins courant de lire que la mise en rapport de la médecine et de la biologie de l'évolution est un fait tardif qui correspondrait à la publication d'un article intitulé « The Dawn of Darwinian Medicine⁷ », coécrit par les Américains Georges C. Williams, biologiste de l'évolution, et Randolph M. Nesse, psychiatre. Ce texte programmatique, par la suite vulgarisé et augmenté dans leur ouvrage *Why do we get sick ? The New Science of Darwinian Medicine*⁸, a donné le coup d'envoi de la « médecine darwinienne⁹ ». Toutefois, Nesse relate qu'il était déjà intéressé à l'idée de développer une perspective darwinienne sur la santé et la maladie au milieu des années 1980¹⁰ et, de

-
4. Bouchut (1873), *L'histoire de la médecine et des doctrines médicales*, Baillière @, p. 422.
 5. Zampieri (2009), "Origins and History of Darwinian Medicine", *Humana-Mente*, 9 @. Bynum (1983), "Darwin and the Doctors : Evolution, Diathesis, and Germs in 19th-Century Britain", *Gesnerus*, 40, 1-2 ; *idem* (2002), "The Evolution of Germs and the Evolution of Disease : Some British Debates, 1870-1900", *History and Philosophy of the Life Sciences*, 24, 1.
 6. Cf. Jeans *et al.* (1925), *Evolution in the Light of Modern Knowledge : A Collective Work*, Blackie and Son limited.
 7. Williams & Nesse (1991), "The Dawn of Darwinian Medicine", *The Quarterly Review of Biology*, 66, 1 @.
 8. Nesse & Williams (1995), *Evolution and Healing : The New Science of Darwinian Medicine*, Phoenix.
 9. L'expression « *Darwinian medicine* » existait déjà à la fin du XIX^e siècle (cf. Richardson, 1893, "Erasmus Darwin, M. D., F. R. S., and Darwinian Medicine", *Asclepiad*, 37) et désignait la médecine d'Érasme Darwin, grand-père de Charles, non une nouvelle discipline comme c'est le cas aujourd'hui (*in* Zampieri, 2009, *op. cit.* @, p. 13).
 10. Nesse (2005), "Maladaptation and Natural Selection", *The Quarterly Review of Biology*, 80, 1 @.

fait, il publiait en 1984 un article intitulé « An Evolutionary Perspective on Psychiatry¹¹ ». Le travail collaboratif de Nesse et Williams en médecine darwinienne consiste à promouvoir l'idée que l'histoire évolutive des êtres humains permet de mieux comprendre pourquoi nous sommes vulnérables à certaines maladies, c'est-à-dire à identifier plus précisément nos dispositions à tomber malade. Par conséquent, soutiennent-ils, la théorie de l'évolution devrait être intégrée à la pratique et à la recherche médicale.

D'un point de vue institutionnel ou organisationnel, l'article de 1991 de Nesse et Williams constitue l'acte fondateur d'une approche évolutive de la santé et de la maladie, même s'il existe des précédents historiques, comme nous le verrons. Nombreux sont ceux, par exemple, qui se sont lancés à leur suite en se réclamant de leurs travaux¹². En outre, depuis le milieu des années 1990, des conférences internationales et des ateliers regroupant médecins, évolutionnistes, épidémiologistes, microbiologistes ont lieu régulièrement chaque année pour discuter des derniers résultats qui sont également diffusés dans un journal-forum en ligne, *The Evolution & Medicine Review*. L'une des dernières conférences en question, « Evolution in Health and Medicine », tenue à Washington en avril 2009, a attiré des dizaines de médecins, dont le doyen de la faculté de médecine de la Harvard Medical School lui-même. Les quatre domaines de recherche propices à bénéficier d'une approche évolutive proposés initialement par Williams et Nesse (les infections, les blessures, les maladies impliquant des facteurs génétiques et celles causées par des environnements dits « anormaux », soit l'environnement moderne) se sont considérablement élargis pour inclure des travaux sur les mécanismes du vieillissement, la pédiatrie, l'obstétrique, la médecine dentaire, etc. Il faut souligner, enfin, que la prestigieuse revue médicale *The Lancet* publiait récemment un dossier spécial sur l'évolution et la médecine dans son édition du mois de

-
11. Nesse (1984), "An Evolutionary Perspective on Psychiatry", *Comprehensive psychiatry*, 25, 6 @. L'approche évolutive des maladies mentales accompagne le développement de la médecine darwinienne depuis ses débuts, mais ne sera pas traitée explicitement dans ce travail. Pour une lecture critique de cette approche, cf. Murphy (2005), "Can Evolution Explain Insanity?", *Biology & Philosophy*, 20, 4 @.
 12. Stearns & Koella (2008), *Evolution in Health and Disease*, Oxford UP @. Elton & O'Higgins (eds) (2008), *Medicine and Evolution. Current Applications, Future Prospects*, Routledge @. Stearns & Ebert (2001), "Evolution in Health and Disease : Work in Progress", *Quarterly Review of Biology*, 76, 4 @. Trevathan et al. (eds) (1999), *Evolutionary Medicine*, Oxford UP @. Cosmides & Tooby (1999), "Toward an Evolutionary Taxonomy of Treatable Conditions", *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 3 @.

décembre 2008. Ainsi donc, tout porte à croire que la médecine darwinienne constitue un champ de recherche en pleine expansion.

Avant d'aller plus loin, quelques remarques préliminaires s'imposent à titre de clarification. Premièrement, si la médecine darwinienne a connu une expansion significative depuis sa fondation au début des années 1990, il faut tout de même souligner qu'il s'agit d'un domaine de recherche dont les acteurs clés sont pour la plupart originaires soit des États-Unis soit de Grande-Bretagne. Son influence ne semble pas s'étendre au-delà du monde anglo-saxon – à l'exception peut-être de la Norvège¹³. Deuxièmement, il ne faudrait pas donner l'impression que la médecine darwinienne aurait été acceptée *de facto* par les médecins. Au contraire, les arguments avancés par Nesse, Williams et leurs collègues n'ont apparemment *pas* convaincu les médecins, jusqu'à présent, de l'importance de la théorie de l'évolution pour la médecine. Comme la médecine darwinienne est une spécialisation essentiellement anglo-saxonne, l'explication des réticences du côté des médecins à inclure la théorie de l'évolution dans le cursus médical ne saurait faire l'économie de l'influence politique et idéologique résultant du débat créationnisme-évolutionnisme qui secoue aujourd'hui encore les États-Unis¹⁴. Ce problème ne sera cependant pas retenu dans la présente étude. En France, la médecine darwinienne demeure encore mal connue. En effet, le biologiste de l'évolution Michel Raymond¹⁵ est peut-être le premier à avoir publié en français sur le sujet, et ce, très récemment¹⁶. Cette absence n'est probablement pas étrangère au fait que l'introduction du darwinisme dans les milieux académiques et scientifiques français fut lente¹⁷.

13. Mysterud (1998), "The History, Status and Teaching of Darwinian Medicine in Norway", *Norsk Epidemiologi*, 8, 1 @.

14. Perino (2008), *Darwin viendra-t-il ?*, Le Pommier.

15. Raymond (2008), *Cro-Magnon toi-même! Petit guide darwinien de la vie quotidienne*, Seuil.

16. Le cardiologue Bernard Swynghedauw a publié récemment un ouvrage introductif à la médecine darwinienne en français (*Quand le gène est en conflit avec son environnement. Introduction à la médecine darwinienne*, De Boeck, 2009). Voir également Swynghedauw & Frelin (2010), « L'évolution biologique en médecine. Un outil de formation, un moyen de hiérarchiser les informations et une base rationnelle à une politique de santé », in G. Lambert & M. Silberstein (dir.), *Matière première. Revue d'épistémologie* [en ligne], nouvelle série, n° 1/2010 : *Épistémologie de la médecine et de la santé*, Éditions Matériologiques @, ainsi que Morange (2011), *La vie, l'évolution et l'histoire*, Odile Jacob..

17. Conry (1974), *L'introduction du darwinisme en France au XIX^e siècle*, Vrin.

Enfin, même si l'appellation « médecine darwinienne » tend à faire place aujourd'hui à l'expression « médecine évolutive » dans la mesure où certains concepts utilisés (épigénétique, dérive génétique, etc.) étaient inconnus de Darwin¹⁸, les deux expressions continuent d'être employées sans distinction. Or, il existe une autre raison, plus fondamentale celle-là, de distinguer les deux approches : la médecine darwinienne n'est que l'une des perspectives possibles d'envisager les rapports entre médecine et évolution. Au sens que lui donnent Nesse et Williams, la médecine darwinienne est une approche adaptationniste qui place l'environnement dans lequel l'homme a évolué au cœur de son modèle épistémologique et qui tend à repenser la totalité de la médecine à l'aune de l'évolution. En plus d'offrir un cadre théorique pour « organiser les 10 000 faits » médicaux que les étudiants doivent enregistrer, l'évolution fournirait, selon eux, « le paradigme manquant permettant de comprendre pourquoi les organismes sont vulnérables aux maladies¹⁹ ». Or, on peut penser que la médecine *évolutive*, quant à elle, consisterait plutôt à mettre en application les concepts de la biologie de l'évolution, comme la sélection naturelle, afin d'expliquer et de résoudre certains problèmes médicaux ciblés (par exemple : l'augmentation de la virulence, la résistance bactérienne aux antibiotiques, les maladies nosocomiales, etc.). La biologie de l'évolution est alors pensée comme un nouvel axe de recherche ou encore, comme un « principe d'intelligibilité²⁰ » supplémentaire pour la médecine, et ce, sans prétendre refonder son épistémologie en s'érigeant en « paradigme ». La médecine évolutive, comme le rappellent Ebert & Soko, « doit être davantage que des explications basées sur des changements survenus au niveau de l'environnement et du style de vie des êtres humains²¹ ». Ce point de contraste entre médecine darwinienne et médecine évolutive permettra de moduler les rapports entre médecine et évolution. Avant d'étudier ces deux modèles épistémologiques de la santé et de la maladie, je vais d'abord explorer brièvement les rapports historiques entre la biologie de l'évolution et la médecine, en me concentrant

18. Elton & O'Higgins (eds) (2008), *Medicine and Evolution. Current Applications, Future Prospects*, Routledge @, p. 2.

19. Nesse & Stearns (2008), "The Great Opportunity : Evolutionary Applications to Medicine and Public Health", *Evolutionary Applications*, 1, 1 @, p. 30-31.

20. Morange (2005), *Les secrets du vivant. Contre la pensée unique en biologie*, La Découverte.

21. Ebert & Sokolova (2001), "Morning Has Broken : Ten Years after the Dawn of Evolutionary Medicine", *Journal of Evolutionary Biology*, 14, 1 @, p. 194.

principalement sur le cas de l'Angleterre et de la France à la fin du XIX^e et au début du XX^e siècle, afin d'illustrer l'intérêt des médecins envers une approche évolutive de la santé et de la maladie.

1 ➔ Médecine et évolution: un survol historique

Il serait malheureux de penser que les médecins n'ont jamais cherché, avant la fin du XX^e siècle, à comprendre de quelle façon la biologie de l'évolution pourrait illuminer leur travail ou *vice-versa*. Comme l'a montré l'historien de la médecine William Bynum²², depuis la publication de *L'Origine des espèces*, nombreux sont les médecins qui ont tenté d'importer, avec plus ou moins de succès, des schémas explicatifs de la biologie de l'évolution vers la médecine. Selon lui, même si la théorie de l'évolution a eu une influence « disparate » sur les sciences médicales, il ne fait aucun doute que les médecins ont « reçu beaucoup » des travaux de Charles Darwin²³. En outre, la théorie de l'hérédité développée par Darwin – l'hypothèse de la « pangenèse²⁴ » – fut également récupérée par les médecins. Cela se comprend dans la mesure où, d'une part, les maladies héréditaires constituaient un enjeu majeur pour la médecine depuis le milieu du XVIII^e siècle, principalement en France, « berceau » du concept biologique d'hérédité, mais aussi en Angleterre²⁵. D'autre part, la pangenèse n'est pas sans rapport avec les textes hippocratiques sur la reproduction²⁶. L'une des applications les plus directes de la théorie darwinienne de l'hérédité à la maladie fut ainsi proposée par le médecin anglais James Ross, qui publia un ouvrage intitulé *The Graft Theory of Disease, being an*

22. Bynum (1983), *art. cit.* ; *idem* (2002), *art. cit.*

23. Bynum (1983), *art. cit.*, p. 45.

24. La théorie de la pangenèse n'entre pas à titre de composante essentielle dans *L'Origine* – elle lui est postérieure (1868) – et encore moins dans le néodarwinisme (cf. Heams sur l'hérédité, ce volume).

25. López-Beltrán (2004), "In the Cradle of Heredity ; French Physicians and L'hérédité Naturelle in the Early 19th Century", *Journal of the History of Biology*, 37, 1 @.

26. Dans une lettre à Darwin, le médecin William Ogle soulignait la parenté entre les textes hippocratiques et la théorie de la pangenèse, ce que Darwin reconnut aussitôt. En effet, dans une lettre adressée à Ogle en date du 6 mars 1868, Darwin écrivit : « *Dear Sir - I thank you most sincerely for your letter, which is very interesting to me. I wish I had known of these views of Hippocrates before I had published, for they seem almost identical with mine – merely a change of terms – and an application of them to classes of facts necessarily unknown to the old philosopher* » (je souligne).

*Application of Mr Darwin's Hypothesis of Pangenesis to the Explanation of the Phenomena of the Zymotic Disease*²⁷. L'ouvrage de Ross parut, cependant, alors que Darwin renonçait à sa théorie de la pangénèse et ne connut pas une postérité remarquable²⁸.

En Grande-Bretagne, les applications médicales les plus visibles sur la scène scientifique de la théorie darwinienne de l'évolution se concentrèrent principalement autour des débats portant sur la théorie des germes développée par Joseph Lister et par Louis Pasteur²⁹. Certains, comme l'épidémiologiste Richard Thorne Thorne, ont défendu les idées de Darwin de manière discrète, voire subtile. Alors qu'il était inspecteur médical pour le gouvernement britannique, Thorne Thorne présenta une communication devant l'Epidemiological Society of London dans laquelle il s'interrogeait sur la possibilité d'une génération spontanée ou *de novo* des maladies épidémiques. Sans invoquer Darwin, il conclut tout de même que « par un processus d'évolution », il était possible dans certains cas d'observer l'émergence de nouvelles maladies qui n'avaient alors pas d'antécédents³⁰. Un autre épidémiologiste, Hubert Airy, au contraire, affirmait ouvertement l'importance des idées du « grand maître Charles Darwin » et avait ainsi entrepris d'étudier tout particulièrement le problème des maladies infectieuses « d'un point de vue darwinien »³¹. Pour sa part, le médecin William Aitken, auteur de l'impressionnante somme *Science and Practice of Medicine*³², publia ses conférences dans le *Glasgow Medical Journal* sous le titre « Darwin's Doctrine of Evolution in Explanation of the Coming into Being of Some Diseases »³³. Enfin, Kenneth Millican publia un

27. Ross (1872), *The Graft Theory of Disease, being an Application of Mr Darwin's Hypothesis of Pangenesis to the Explanation of the Phenomena of the Zymotic Disease* Churchill @.

28. Bynum (2002), *art. cit.*, p. 59.

29. Bynum (2002), *art. cit.* Dans la seconde moitié du XIX^e siècle, il n'existait pas « une » théorie des germes unifiée, mais plusieurs (Worboys, 2000, *Spreading Germs : Disease Theories and Medical Practice in Britain, 1865-1900*, Cambridge UP @).

30. Thorne Thorne (1882), "Remarks on the Origin of Infection", *Transactions of the Epidemiological Society of London*, 4.

31. Airy (1878), "On Infection Considered from a Darwinian Point of View", *Transactions of the Epidemiological Society of London*, 4.

32. Aitken (1880), *The Science and Practice of Medicine*, 7th ed., Griffin.

33. Aitken (1885-1886), "Darwin's Doctrine of Evolution in Explanation of the Coming into Being of Some Diseases", *Glasgow Medical Journal*, 24.

ouvrage sur « l'évolution des germes morbides »³⁴ qui se réclamait explicitement d'une approche darwinienne³⁵.

Darwin sut également attirer l'attention de praticiens provenant d'autres secteurs de la médecine, notamment de la chirurgie. Certains, comme Lawson Tait, ont même entretenu une correspondance soutenue avec Darwin – qui était, sans conteste, le héros de Tait³⁶. Tait avait lu *L'Origine* dès sa parution lorsqu'il était étudiant en médecine à l'université d'Édimbourg, à l'époque où régnait un climat particulièrement hostile au darwinisme à la faculté de médecine de cette institution³⁷. Dans une lettre à Darwin rédigée en mars 1875, Tait affirmait : « Plus je réfléchis aux problèmes posés par la pathologie, plus je considère que leur solution en sera grandement facilitée si l'on envisage ces problèmes sous un angle darwinien. » Un autre chirurgien célèbre, James Paget (1814-1899), alors qu'il étudiait la maladie à laquelle il a laissé son nom, affirma que « de telles variations dans les maladies devraient être étudiées comme Darwin étudia la variation des espèces. [...] Dans la recherche de nouveaux savoirs, Darwin peut être un modèle pour tous, comme il le fut pour moi, dans la mesure où je sus l'imiter ». Par la suite, certains des étudiants de Paget, travaillant dans des institutions universitaires influentes comme Oxford ou Cambridge, contribuèrent à disséminer les thèses de Darwin en les discutant ouvertement³⁸.

Enfin, on peut noter qu'en 1926, le pathologiste anglais F.W. Andrewes publia un article intitulé « Disease in the Light of Evolution » dans *The Lancet*³⁹. Le titre de cet article renvoie à l'ouvrage *Evolution in the Light of Modern Knowledge*⁴⁰ mentionné au début de ce chapitre, qui ne comportait pas de section sur l'incidence de la théorie de l'évolution sur la médecine, ce à quoi Andrewes voulut remédier. Dans cet écrit, l'auteur considérait que plusieurs

34. Millican (1883), *The Evolution of Morbid Germs. A contribution to transcendental pathology*, H.K. Lewis @.

35. Cette liste d'ouvrages est indicative et ne prétend pas à l'exhaustivité.

36. Shepherd (1980), *Lawson Tait : The Rebellious Surgeon (1845-1899)*, Coronado Press, p. 137.

37. *Ibid.*, p. 80 et 109.

38. Towers (1968), "The Impact of Darwin's Origin of Species on Medicine and Biology", *Medicine and Science in the 1860s : Proceedings of the Sixth British Congress on the History of Medicine*, University of Sussex, 6-9 September 1967, p. 59.

39. Andrewes (1926), "Disease in the Light of Evolution", *The Lancet*, June, 5.

40. Jeans *et al.* (1925), *Evolution in the Light of Modern Knowledge : A Collective Work*, Blackie and Son limited.

sujets médicaux bénéficieraient d'une approche évolutive dont, par exemple, l'évolution du système immunitaire et des mécanismes de défense de l'organisme ainsi que le sujet qu'il trouvait « le plus intéressant » de ce point de vue : l'évolution des maladies infectieuses et les relations hôtes-parasites⁴¹.

En France, l'émergence et l'orchestration d'une médecine darwinienne dans les années postérieures à la publication de *L'Origine* semble encore plus improbable qu'en Angleterre – à la limite, une médecine « lamarckienne » ou même « transformiste » aurait été plus facilement envisageable⁴². En effet, les sciences de la vie de la fin du XIX^e siècle en France étaient dominées par le néolamarckisme – à l'exception de Lucien Cuénot (1866-1951) – et la théorie darwinienne de l'évolution ne commença à s'implanter véritablement en France qu'à la suite des travaux pionniers de Georges Tessier et Philippe l'Héritier dans les années 1930-1940⁴³.

Néanmoins, avant même son acceptation tardive et parfois ardue dans les milieux scientifiques et universitaires, la théorie de Darwin s'est introduite dans les domaines médicaux à la fin du XIX^e siècle par l'intermédiaire de la microbiologie et de l'immunologie naissante, tant en France qu'en Angleterre. Bien qu'il soit courant de lire chez les historiens des sciences, de même que chez les scientifiques, que Darwin ne s'est pas intéressé aux microbes ou aux bactéries⁴⁴, ce dernier était en correspondance avec les plus éminents microbiologistes de son époque tels que Christian Gottfried Ehrenberg (1795-1876) et Ferdinand Cohn (1828-1898) – qu'il invita même chez lui – et il avait lu et commenté à d'autres les travaux de Louis Pasteur⁴⁵. Comme l'a récemment souligné J. Andrew Mendelsohn⁴⁶, la question de la virulence était une question centrale

41. Andrewes (1926), *op. cit.*, p. 1078.

42. Voir Bordier (1888), « Sixième conférence transformiste : Les microbes et le transformisme », *Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris*, III^e série, tome 11 @.

43. Limoges (1976), "Natural Selection, Phagocytosis, and Preadaptation : Lucien Cuénot, 1886-1901", *J. Hist. Med. Allied Sci.*, 31, 2 @, p. 176.

44. Sapp (1994), *Evolution by Association : A History of Symbiosis*, Oxford UP @, p. 6. Lederberg (1988), "Pandemic as a natural evolutionary phenomenon", *Social Research*, 55 (3), @ p. 345, cité in O'Malley (2009), "What did Darwin say about microbes, and how did microbiology respond ?", *Trends in Microbiology*, 17(8) @.

45. Cf. les lettres suivantes 3490, 7471, 10618 et 11310 sur le site du Darwin Online Correspondence Project @. Cf. O'Malley (2009), *op. cit.* @

46. Mendelsohn (2002), "Like All That Lives': Biology, Medicine and Bacteria in the Age of Pasteur and Koch", *History and Philosophy of the Life Sciences*, 24, 1.

pour les microbiologistes qui hésitaient à y voir un phénomène de variation intraspécifique ou de transmutation – donc d'évolution des espèces.

En France, c'est Arthur Bordier qui, à l'occasion de la Sixième conférence transformiste en 1888, tenta un rapprochement entre les thèses de Pasteur et celles de Darwin⁴⁷. Cependant, c'est avec l'arrivée d'Élie Metchnikoff (1845-1916), zoologiste russe devenu pathologiste, que Darwin est « entré » à l'Institut Pasteur la même année, pour reprendre l'expression d'Anne-Marie Moulin. En effet, la théorie darwinienne de l'évolution constitue le socle de la théorie « phagocytaire » de Metchnikoff – première théorie immunologique – qui lui valut le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1907, obtenu conjointement avec Paul Ehrlich⁴⁸. Après Metchnikoff et Ehrlich, l'approche darwinienne en immunologie connut une certaine période d'éclipse à laquelle les travaux de l'Australien Franck Macfarlane Burnet (1899-1985) mirent fin. Il semblerait que l'immunologie soit aujourd'hui en voie d'accomplir sa révolution darwinienne⁴⁹.

Il est évident que la théorie de Darwin rencontra aussi des objections du côté des médecins dont certains auraient rappelé à l'auteur de *L'Origine* que la formule darwinienne épurée de « hasard et variation aveugle » (désignant par là l'action de la sélection naturelle sur les variations aléatoires suivie nécessairement de leur transmission à la génération suivante) n'était pas très utile pour comprendre et traiter les cas cliniques rencontrés dans la pratique⁵⁰. D'autres, comme le médecin et physiologiste écossais Thomas Wharton Jones (1808-1891), qui enseigna notamment à Thomas Henry Huxley (1825-1895), accusèrent la théorie darwinienne d'être trop spéculative⁵¹. En réalité, Jones

47. Bordier (1888), « Sixième conférence transformiste : Les microbes et le transformisme », *Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris*, III^e série, tome 11 @. Moulin (1982), « Darwinisme et pastorisme » @, in Commémoration du centenaire de la mort de Charles Darwin, organisé dans le cadre des activités culturelles du comité d'entreprise de l'Institut Pasteur de Paris.

48. Moulin (1991), *Le dernier langage de la médecine. Histoire de l'immunologie de Pasteur au Sida*, PUF. Silverstein (1989), *A History of Immunology*, Academic Press @.

49. Cf. Pradeu, ce volume.

50. Towers (1968), "The Impact of Darwin's Origin of Species on Medicine and Biology", *Medicine and Science in the 1860s : Proceedings of the Sixth British Congress on the History of Medicine*, University of Sussex, 6-9 September 1967.

51. Jones (1876), *Evolution of the Human Race from Apes, and of Apes from Lower Animals : A Doctrine Unsanctioned by Science*, Smith, Elder & Co.

rejetait tout particulièrement la loi « biogénétique » d'Ernst Haeckel (1834-1919) selon laquelle le développement d'un individu récapitule l'évolution phylogénétique d'un lignage. Pour Jones, la différenciation des structures d'un organisme est un fait « réel et observable » contrairement, dit-il, au phénomène de transmutation des espèces tel qu'avancé par la théorie darwinienne de la descendance commune⁵². D'autres, notamment Michael Foster (1836-1907), ont cependant reconnu l'importance pour la physiologie d'adopter une approche évolutive⁵³.

À la défense de la physiologie, il faut bien dire que, d'un côté, elle « se présentait comme une science *a priori* peu darwinienne », comme le notait Georges Canguilhem⁵⁴. De fait, tout semble séparer les travaux de Charles Darwin de ceux de Claude Bernard : « l'objet d'étude, les buts, les méthodes, la philosophie scientifique⁵⁵ ». D'un autre côté, la physiologie et la biologie du XIX^e et d'une partie du XX^e siècle se sont développées de manière indépendante l'une de l'autre : la biologie étant dominée par l'étude de l'évolution, donc de la variation, et la physiologie par celle de la stabilité et de l'uniformité des phénomènes biologiques⁵⁶.

Malgré certaines réticences, il paraît évident que d'éminents scientifiques et médecins ont cherché au sein de la théorie darwinienne de l'évolution des solutions à des problèmes médicaux qui leur ont paru importants. Néanmoins, à l'inverse de la situation actuelle orchestrée par la médecine darwinienne, il n'exista probablement jamais de programme de recherche concerté s'employant à appliquer systématiquement les idées de Darwin à la médecine. Une étude récente sur les origines historiques de la médecine darwinienne a bien montré qu'entre les années 1880 et 1940, en Angleterre, régnait un certain

52. Jones (1886), "The Darwinian 'Working Hypothesis of Evolution' Examined Physiologically", *The Lancet*, Feb 20.

53. Geison (1978), *Michael Foster and the Cambridge School of Physiology : The Scientific Enterprise in Late Victorian Society*, Princeton UP, p. 336, cité in Reynolds (2007), "Amoebae as Exemplary Cells : The Protean Nature of an Elementary Organism", *Journal of the History of Biology*, 41, 2 @.

54. Canguilhem (2000), *Idéologie et rationalité dans l'histoire des sciences de la vie. Nouvelles études d'histoire et de philosophie des sciences* [1988], Vrin, p. 105.

55. Schiller (1967), *Claude Bernard et les problèmes scientifiques de son temps*, Éditions du cèdre, p. 139.

56. Schiller (1968), "Physiology's Struggle for Independence in the First Half of the Nineteenth Century", *History of Science*, 7, p. 64 @.

« darwinisme médical⁵⁷ ». Il s'agissait cependant d'un projet différent qui ne consistait pas à réinterpréter la médecine à travers le prisme de l'évolution. Toutefois, et contrairement à ce qu'écrivait Michael H. Day dans la préface d'un ouvrage de médecine darwinienne, il est évident que la théorie de l'évolution proposée par Darwin a été « saisie par les médecins de l'époque⁵⁸ ». Il ne faudrait toutefois pas donner l'impression que Darwin a révolutionné la *pratique* médicale, loin s'en faut. Son influence à la fin du XIX^e siècle est peut-être à chercher principalement au niveau de la signification et de la portée des concepts biologiques et médicaux plutôt qu'au niveau de la pratique elle-même. En effet, dans un « monde darwinien », on ne parle plus de norme pour une espèce donnée sans la référer à un environnement physique et biotique⁵⁹. De plus, suivant l'interprétation de Canguilhem⁶⁰, Darwin a montré que « le normal, en matière biologique, ce n'est pas tant la forme ancienne que la forme nouvelle ».

Il est important de souligner, pour clore cette section, qu'à la fin du XIX^e et au début du XX^e siècle, ce sont principalement les médecins qui ont tenté d'articuler les travaux de Darwin à leur propre discipline – certains essayèrent même de montrer comment la médecine constituait un terrain intéressant pour l'étude de l'évolution⁶¹ – alors qu'aujourd'hui, ce rôle revient majoritairement aux évolutionnistes. Plus encore, les médecins auraient tendance aujourd'hui à éviter l'emploi du mot « évolution » dans leurs publications scientifiques. Pour des raisons difficiles à cerner, plutôt que de parler d'une « évolution » de la résistance bactérienne, les médecins opteraient pour les concepts « d'émergence », « d'augmentation » ou de « transmission » d'un phénomène de résistance⁶². Le clivage entre les disciplines biomédicales et la biologie de l'évolution se trouve par ailleurs accentué du fait que la majorité des publications portant sur l'évolution de la résistance bactérienne aux

57. Zampieri (2009), *op. cit.* @

58. Day (1999), "Forward : Historical Overview", in Trevathan *et al.* (eds) (1999), *Evolutionary Medicine*, Oxford UP @, p. vii.

59. Limoges (1994), "Errare Humanum Est : Do Genetic Errors Have a Future ?", in Cranor (ed.), *Are genes us ? The social consequences of the new genetics*, Rutgers UP.

60. Canguilhem (2005), *Le normal et le pathologique* [1966], PUF, p. 91.

61. Adami (1918), *Medical Contributions to the Study of Evolution*, Duckworth & Co.

62. Antonovics *et al.* (2007), "Evolution by Any Other Name : Antibiotic Resistance and Avoidance of the E-Word", *PLoS Biol*, 5, 2 @.

antibiotiques paraît dans des revues de médecine et non dans des revues de biologie de l'évolution⁶³. Cette dichotomie regrettable n'est assurément pas étrangère au problème de l'eugénisme qui mina, sans doute en profondeur, la crédibilité d'une approche darwinienne en médecine⁶⁴. Néanmoins, comme on le verra dans les prochaines sections, un certain nombre de problèmes médicaux importants incitent à poser un regard neuf à l'égard de l'incidence de la théorie de l'évolution sur la médecine.

2 ⇨ Médecine darwinienne ou médecine évolutive ?

Dans cette section, j'étudierai ce que je considère comme deux modèles épistémologiques distincts (médecine darwinienne et médecine évolutive⁶⁵) qui correspondent assez bien, sans pourtant s'y réduire, à une distinction établie par Stearns et Ebert entre l'approche « adaptationniste » et l'approche « historique⁶⁶ », plus tard rebaptisée « phylogénétique⁶⁷ ». L'approche phylogénétique est, selon moi, un bon exemple de « médecine évolutive » parce qu'elle demeure une *application* du darwinisme à un problème médical, alors que l'approche adaptationniste est l'archétype de la « médecine darwinienne » telle que conçue par Nesse et Williams, dont l'élaboration ultime (et controversée) consiste à dire « que rien ne fait sens en médecine sauf à la lumière de l'évolution⁶⁸ ».

L'approche adaptationniste est celle qui, jusqu'ici, eut sans doute le plus de visibilité et, paradoxalement, le plus de difficulté à s'implanter dans la pratique et/ou la recherche médicale. Selon ce modèle, plusieurs états pathologiques (anxiété, dépression, obésité, etc.) habituellement considérés comme des maladies (ou comme des désordres pouvant mener à des maladies) sont décrits en termes de « maladaptation » à l'environnement moderne⁶⁹. Par

63. *Ibid.*

64. Voir Kevles (1995), *Au nom de l'eugénisme. Génétique et politique dans le monde anglo-saxon* [1985], PUF.

65. Pour une analyse plus approfondie des différences entre la médecine darwinienne et la médecine évolutive, voir Méthot (2011), "Research traditions and evolutionary explanations in medicine", *Theoretical Medicine and Bioethics*, 32 (1) @.

66. Stearns & Ebert (2001), "Evolution in Health and Disease : Work in Progress", *Quarterly Review of Biology*, 76, 4 @, p. 418.

67. Nesse & Stearns (2008), "The Great Opportunity : Evolutionary Applications to Medicine and Public Health", *Evolutionary Applications*, 1, 1 @.

68. Nesse & Williams (1995), *op. cit.*, p. 249.

69. Nesse (2005), "Maladaptation and Natural Selection", *The Quarterly Review of Biology*, 80, 1 @.

exemple, dans une perspective adaptationniste, l'anxiété est perçue comme étant un mécanisme adaptatif qui permet de fuir rapidement à la vue d'un prédateur. Or, ce mécanisme se déclenche aujourd'hui sans que le stimulus (*i.e.* un prédateur) soit effectivement présent⁷⁰. L'explication par « décalage » (*mismatch*) entre les gènes et l'environnement moderne, de même que le concept de causalité ultime, forment le noyau conceptuel de ce modèle dans lequel la sélection naturelle est perçue comme un agent optimisant les structures et les fonctions des organismes. Ceux-ci ne sont pas « parfaitement *designés* », mais sont plutôt des « compromis » qui illustrent les limites de la sélection et qui permettent de rendre compte de ce qui prédispose les organismes à tomber malade. La médecine darwinienne défend une version modérée (*weak*) de l'adaptationnisme⁷¹, qui demeure toutefois largement spéculative et difficile à mettre en pratique.

Par contre, « l'approche phylogénétique » qui s'intéresse à l'étude des relations hôtes-parasites dans un contexte médical fournit un bon exemple de « médecine évolutive ». Ce modèle défend une vision multinationale de la sélection naturelle⁷² et ne repose pas sur la possibilité de découvrir quels traits sont des adaptations ayant évolué dans le passé lointain des êtres humains. Enfin, et surtout, il ne requiert pas non plus de repenser « chaque maladie » à la lumière de l'évolution de manière quasi dogmatique. Les schémas explicatifs de la biologie de l'évolution, *i.e.* ses « principes d'intelligibilité », se trouvent ici articulés à ceux de la médecine sans pour autant se voir conférer une priorité épistémologique. Il faut noter que l'approche phylogénétique se situe en marge du modèle adaptationniste, sans toutefois lui être complètement étrangère, du fait que Nesse & Williams⁷³ avaient déjà identifié la coévolution hôtes-pathogènes comme l'un des secteurs cardinaux de la médecine darwinienne⁷⁴.

70. Nesse (2001), "On the Difficulty of Defining Disease : A Darwinian Perspective", *Medicine, Health Care and Philosophy*, 4, 1 @.

71. Gammelgaard (2000), "Evolutionary Biology and the Concept of Disease", *Medicine, Health Care and Philosophy*, 3, 2 @.

72. Cf. Huneman, ce volume.

73. Williams & Nesse (1991), "The Dawn of Darwinian Medicine", *The Quarterly Review of Biology*, 66, 1 @.

74. Il existe assurément d'autres modèles dont, par exemple, celui de Gluckman & Hanson (2004, "Developmental Origins of Disease Paradigm : A Mechanistic and Evolutionary Perspective", *Pediatric Research*, 56, 3 @) qui s'intéresse aux « prévi-

2.1 ↻ La médecine darwinienne : un programme adaptationniste

Dans un texte polémique, Stephen J. Gould & Richard C. Lewontin⁷⁵ ont critiqué le manque de rigueur des explications évolutionnistes qui dépeignent la sélection naturelle comme facteur « optimisant » et qui, en même temps, dissolvent les organismes en une multitude de « traits » individuels pour lesquels une histoire adaptative singulière peut être (trop) facilement construite. Selon eux, au contraire, des facteurs développementaux et architecturaux « contraignent » la formation des traits phénotypiques, posant un interdit épistémologique à l'idée selon laquelle chaque trait serait le résultat direct d'un processus de sélection naturelle. Depuis la publication de leur article, l'adaptationnisme n'a pas bonne presse. Récemment, le philosophe Peter Godfrey-Smith⁷⁶ a effectué un tri entre les différentes versions de l'adaptationnisme et a montré que ce concept est moins homogène que ce que Gould et Lewontin laissaient entendre initialement.

sions des réponses adaptatives » du fœtus en gestation. Selon ce modèle, le fœtus est une entité plastique qui, suite aux données biologiques transmises par la mère durant la grossesse, s'applique à prédire s'il vivra dans un environnement riche ou pauvre en nutriments. S'activent alors certains gènes ou groupes de gènes qui régulent le développement métabolique de l'organisme. Si la prédiction s'avère juste (*i.e.* si l'environnement est conforme à celui prédit), l'organisme a de bonnes chances de vivre en santé ; si la prévision est erronée (si l'environnement diffère de manière significative de la prédiction), les chances d'être atteints d'une maladie (diabète type 2, hypertension, etc.) augmentent. Le concept « d'épigénétique » est central pour Gluckman et Hanson, contrairement au modèle sélectionniste génique de Nesse et Williams. La biologie de l'évolution est mobilisée pour rendre compte de cette capacité adaptative du fœtus qui est décrite en termes de plasticité phénotypique (West-Eberhard, 2003, *Developmental Plasticity and Evolution*, Oxford UP @). Ce modèle est aussi un exemple de « médecine évolutive » qui vise à rendre compte d'un nombre limité de pathologies (diabète type 2, hypertension). En outre, les auteurs eux-mêmes refusent l'étiquette de « médecine darwinienne » (Gluckman & Hanson, 2008, *Mismatch : The Lifestyle Diseases Timebomb*, Oxford UP @).

75. Gould & Lewontin (1979), "The Spandrels of San Marco and the Panglossian Paradigm : A Critique of the Adaptionist Programme", *Proceedings of the Royal Society of London*, 205 @.

76. Pour Godfrey-Smith (2001, "Three Kinds of Adaptationism" @, *Adaptationism and optimality*), l'adaptationnisme se décline selon trois modalités (empirique, explicatif et méthodologique) qui ne sont pas toutes susceptibles des mêmes critiques. Plus récemment encore, le philosophe Tim Lewens (2009, "Seven Types of Adaptationism" @, *Biology and Philosophy*) a identifié « sept types d'adaptationnisme » qui sont plus ou moins des variantes des trois catégories déjà identifiées.

Nesse et Williams reconnaissent que la médecine darwinienne est fondée sur un *programme adaptationniste*⁷⁷. Cela se comprend dans la mesure où, en médecine, le degré d'adaptation d'un vivant à son milieu est souvent tenu comme un indice de la santé de cet individu⁷⁸. Le « syndrome général d'adaptation⁷⁹ », mieux connu sous le nom de *stress*, sert ainsi à désigner les individus dont les réponses aux stimuli environnementaux sont disproportionnées⁸⁰. Dans son article « Disease in the Light of Evolution », le médecin anglais F.W. Andrewes soutient que « si l'on était tenu de définir la santé, il serait difficile d'éviter de le faire en termes d'adaptation à l'environnement. Un organisme sain est un organisme qui est non seulement parfaitement adapté à son milieu mais qui, en plus, est capable de s'ajuster, dans des limites raisonnables, aux circonstances qui changent rapidement. [...] Le succès ou l'échec de l'adaptation à un environnement est donc le lien qui met en rapport la lutte pour l'existence de la race avec la santé et la maladie au niveau de l'individu⁸¹ ».

Andrewes souligne un lien important entre le concept d'adaptation en évolution qui s'applique à l'espèce (ou « race ») et qui, en physiologie, s'applique à l'organisme individuel. Selon l'historien des sciences Joseph Schiller, le concept d'adaptation constitue le « trait d'union » entre la physiologie et la biologie de l'évolution⁸² dans la mesure où les « phénomènes évolutifs » ne sauraient « se produire indépendamment des actions et réactions physiologiques⁸³ ». Plus récemment, Robert Perlman, médecin américain, critiquait la distance séparant encore aujourd'hui la physiologie et la biologie de l'évolution : « Après tout, dit-il, la structure interne et les fonctions des organismes sont le résultat de la sélection naturelle et, inversement, l'adaptation des organismes à leur environnement, leur habileté à survivre et à se reproduire, dépend en retour

77. Nesse & Williams (1995), *Evolution and Healing : The New Science of Darwinian Medicine*, Phoenix. Williams & Nesse (1991), "The Dawn of Darwinian Medicine", *The Quarterly Review of Biology*, 66, 1 @.

78. Kovács (1998), "The Concept of Health and Disease", *Medicine, Health Care and Philosophy*, 1, 1 @, p. 33.

79. Seyle (1951), "The General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation", *Am. J. Med.*, 10, 5 @.

80. Dubos (1965), *Man Adapting*, Yale UP @, p. 262.

81. Andrewes (1926), "Disease in the Light of Evolution", *The Lancet*, June, 5, p. 1975.

82. Schiller (1967), *Claude Bernard et les problèmes scientifiques de son temps*, Éditions du cèdre, p. 151.

83. Schiller (1957), "Evolution, Physiology and Finality", *The Physiologist* @, p. 50.

de leur organisation interne et de leur régulation⁸⁴ ». Il n'est donc pas *a priori* exclu de s'intéresser à l'adaptation d'un organisme à son environnement d'un point de vue médical et évolutionniste, cela apparaît même nécessaire pour comprendre la place et le rôle du concept d'organisme dans la biologie et dans les sciences de la vie en général.

Contrairement à Schiller qui critiquait le manque d'intérêt des évolutionnistes pour les mécanismes physiologiques⁸⁵, Nesse et Williams critiquent les médecins ne s'intéressant pas suffisamment aux causes évolutives des maladies. Reprenant le vocabulaire du biologiste de l'évolution Ernst Mayr⁸⁶, ces auteurs soutiennent en effet que « chaque maladie nécessite une explication *prochaine* qui permet de comprendre pourquoi un individu en particulier est atteint d'une maladie, ainsi qu'une explication *évolutionnaire* permettant de comprendre pourquoi les membres d'une espèce y sont vulnérables⁸⁷ ». Cette interprétation de Mayr est malheureuse car elle propose une définition essentialiste de l'espèce. En effet, suivant Nesse et Williams, il existerait des traits universellement partagés entre les membres d'une espèce donnée qui expliqueraient leur vulnérabilité aux maladies. Or, Mayr est bien connu pour ses critiques sévères de l'approche essentialiste ou typologique en biologie⁸⁸. Néanmoins, l'articulation des deux types d'explication est importante pour la médecine et fut récemment défendue par des biologistes⁸⁹ et des philosophes⁹⁰. Son importance est fréquemment illustrée par l'exemple de l'anémie falciforme.

L'explication par causes prochaines de l'anémie falciforme consiste à dire qu'en raison d'une mutation ponctuelle survenue sur la chaîne bêta de la molécule d'hémoglobine, un acide glutamique a remplacé une valine, ce qui

84. Perlman (2000), "The Concept of the Organism in Physiology", *Theory in Biosciences*, 119, 3 @, p. 174-175.

85. Schiller (1957), *op. cit.*, @ p. 50.

86. Mayr (1961), "Cause and Effect in Biology : Kinds of Causes, Predictability, and Teleology Are Viewed by a Practicing Biologist" @, *Science*, 134, 3489.

87. Nesse & Williams (1998), "Evolution and the Origins of Disease", *Scientific American*, 279, 5 @.

88. Mayr (1982), *The Growth of Biological Thought : Diversity, Evolution, and Inheritance*, Belknap Press @.

89. Harris & Malyango (2005), "Evolutionary explanations in medical and health profession courses : are you answering your students' 'why' questions ?", *BMC Medical Education* @.

90. Shanks & Pyles (2007), "Evolution and Medicine : the Long Reach of Dr. Darwin", *Philosophy, Ethics and Humanities in Medicine*, 2 @.

produisit un type anormal d'hémoglobine, soit HbS (le type normal étant HbA). Conséquemment, les globules rouges chez les individus homozygotes (SS) ne sont pas de forme ronde mais en forme de faucille (d'où le nom d'anémie *falciforme*) et engorgent les capillaires sanguins, provoquant « une anémie sévère menant le plus souvent à la mort⁹¹ ». L'explication évolutive cherche, quant à elle, à comprendre *pourquoi* les allèles délétères causant l'anémie falciforme sont toujours présents chez certaines populations. On remarque alors que la distribution des porteurs du gène mutant HbS en Afrique coïncide presque parfaitement avec les zones où sévit le paludisme, une maladie très grave⁹². Or, dans ces populations, les individus hétérozygotes (AS) ont une espérance de vie similaire aux individus homozygotes porteurs des deux allèles normaux (AA) et font preuve d'une résistance particulière à la maladie provoquée par le parasite *Plasmodium falciparum*⁹³. Comme les biologistes David et Samadi le soulignent, « l'une des causes possible de cette résistance est que chez un individu AS, le parasite favorise la cristallisation des hémoglobines S, conduisant à l'élimination du globule infecté⁹⁴ ». L'avantage sélectif (*i.e.* la résistance au paludisme) des hétérozygotes explique donc pourquoi les pressions de sélection ont préservé certaines variantes – même délétères – du gène codant pour la molécule d'hémoglobine.

Même s'ils établissent, peut-être sans le vouloir, un rapprochement souhaitable entre l'adaptation au sens physiologique et l'adaptation au sens évolutif, l'argument de Nesse et Williams au sujet de l'articulation systématique des causes proches et des causes évolutives demeure problématique. D'un côté, l'exemple de l'anémie falciforme n'est pas représentatif des problèmes médicaux dans leur ensemble – et donc ne démontre pas véritablement l'utilité de mettre au jour une cause ultime pour « chaque maladie ». De l'autre, l'analyse de traits pathologiques individuels en termes d'avantage sélectif empêche Nesse et Williams de considérer des explications alternatives. Par exemple, si les gènes impliqués dans le développement de la maladie d'Alzheimer sont toujours présents dans la population, argumentent-ils, c'est qu'ils doivent conférer un avantage sélectif plus tôt dans la vie des individus⁹⁵. Ce genre

91. David & Samadi (2006), *La théorie de l'évolution*, Flammarion, p. 130.

92. Harris & Malyango (2005), *op. cit.* @

93. David & Samadi (2006), *op. cit.*, p. 130.

94. *Ibid.*

95. Williams & Nesse (1991), "The Dawn of Darwinian Medicine", *The Quarterly Review of Biology*, 66, 1 @.

de raisonnement est précisément ce que Gould et Lewontin reprochaient au programme adaptationniste dans la mesure où les explications évolutives se trouvent favorisées *a priori* aux dépens d'autres types d'explications⁹⁶.

Il est clair, en outre, que pour Nesse et Williams, les raisons qui font que les êtres humains – et les vivants en général – sont vulnérables aux maladies se comprennent toutes en référence à la sélection naturelle⁹⁷, comme en témoigne la question centrale de la médecine darwinienne : « Pourquoi la sélection naturelle nous a-t-elle laissés vulnérables face aux maladies ?⁹⁸ » Le raisonnement derrière cette question un peu surprenante semble être le suivant : en admettant que la sélection naturelle agisse constamment depuis des millénaires sur les variations présentes dans la nature, comme Darwin le supposait, pourquoi notre organisme n'est-il pas conçu de manière à résister plus efficacement aux maladies ? Pourquoi la sélection n'a-t-elle pas éliminé certaines prédispositions à tomber malade ?

La stratégie de Nesse et Williams consiste, dans un premier temps, à identifier ce qui leur apparaît comme un problème ou une erreur au niveau du « *design* » d'un organisme. Puis, dans un deuxième temps, à rendre compte de cet état de fait en s'appuyant sur la vitesse, les limites et l'objet de la sélection naturelle (cf. **tableau 2**). Ils expliquent ainsi les maladies auto-immunes en termes de « compromis » (*trade-offs*) qui permettent, par ailleurs, à l'organisme de bénéficier des réponses immunitaires. Ou encore, le cancer est décrit comme étant la conséquence fâcheuse, mais inévitable, de la capacité à régénérer des tissus⁹⁹. Cependant, comme le souligne le philosophe des sciences Denis Forest, cet aspect de la médecine darwinienne rappelle la théodicée dans la tradition philosophique : « La sélection naturelle, telle qu'elle est présentée par eux [Nesse et Williams] tolère durablement certains maux [...] parce qu'ils sont le prix à payer pour obtenir certains biens qui leur sont corrélés.¹⁰⁰ »

96. Gould & Lewontin (1979), "The Spandrels of San Marco and the Panglossian Paradigm : A Critique of the Adaptionist Programme", *Proceedings of the Royal Society of London*, 205 @, p. 581.

97. Nesse (2008), "Evolution : Medicine's Most Basic Science" @, *The Lancet*, 372. Nesse & Stearns (2008), *op. cit.* @, p. 38. Nesse & Williams (1995), *Evolution and Healing : The New Science of Darwinian Medicine*, Phoenix, p. 8-10.

98. Nesse (2001), "On the Difficulty of Defining Disease : A Darwinian Perspective", *Medicine, Health Care and Philosophy*, 4, 1 @.

99. Williams & Nesse (1991), *op. cit.*, @ p. 17.

100. Forest (2009), "De quel concept de fonction la philosophie de la médecine peut-elle avoir besoin ?", *Revue philosophique de la France et de l'étranger* @, p. 65.

Six raisons qui expliquent notre vulnérabilité aux maladies (d'après Nesse & Stearns, 2008, "The Great Opportunity : Evolutionary Applications to Medicine and Public Health", <i>Evolutionary Applications</i> , 1, 1, p. 38 @)
<i>La sélection naturelle est lente.</i>
(1) Décalage (<i>mismatch</i>) avec l'environnement moderne.
(2) Coévolution des pathogènes avec les hôtes.
<i>L'action de la sélection est limitée.</i>
(3) Contraintes évolutives.
(4) Compromis (<i>trade-offs</i>).
<i>L'objet de la sélection est mal compris.</i>
(5) La sélection maximise la reproduction, non la santé.
(6) Les défenses de l'organisme (ex : douleur, fièvre) sont utiles malgré les souffrances et les complications qu'elles provoquent.

Nesse et Williams laissent entendre qu'il pourrait être utile de remodeler certains aspects du corps humain de manière à les rendre moins vulnérables aux maladies ou aux blessures, mais ils reconnaissent aussi que l'histoire évolutive de l'organisme impose des contraintes à la sélection naturelle qui ne peut agir que sur les structures existantes. Ainsi, ils notent que chez l'homme, la trachée et l'œsophage se croisent et qu'il existe par conséquent un risque non négligeable de s'étouffer avec de la nourriture.

Cet aspect de notre anatomie ne se comprend qu'en rapport avec notre histoire évolutive. Chez les premiers « poissons » capables de respirer à la surface de l'eau et dotés de « poumons » primitifs, l'entrée d'air était située près de la bouche et menait à un espace où le passage pour la nourriture se trouvait lui aussi situé¹⁰¹. Or, comme il n'existe pas de pression de sélection capable de stimuler une réponse apte à modifier l'architecture du système respiratoire, la possibilité de s'étouffer en mangeant demeure. On comprend pourquoi ces auteurs ne décrivent pas l'organisme comme étant une « parfaite réussite », mais plutôt comme un « paquet de compromis¹⁰² ». Mais ici encore, Nesse et Williams tombent sous le coup de la critique de Gould et Lewontin qui ont souligné que « les contrecoups entre les demandes de la sélection sont alors les

101. Nesse & Williams (1998), "Evolution and the Origins of Disease", *Scientific American*, 279, 5 @.

102. Williams & Nesse (1991), "The Dawn of Darwinian Medicine", *The Quarterly Review of Biology*, 66, 1 @, p. 17.

seuls freins à la perfection » des organismes et que le caractère « non optimal » de certains traits apparaît également comme un résultat de l'adaptation¹⁰³.

Pour justifier plus avant l'introduction de la biologie de l'évolution en médecine, Nesse et Williams veulent démontrer la pertinence de considérer certaines réactions en apparence pathologiques (capacité à ressentir la douleur, fièvre, vomissements, toux, inflammation, etc.) comme étant des adaptations. Selon eux, une adaptation « est une sorte de machinerie ou de processus biologique formé par la sélection naturelle, servant à résoudre un ou plusieurs problèmes rencontrés par l'organisme ». Reconnaître qu'un phénomène pathologique n'est pas une maladie mais le résultat d'un mécanisme adaptatif devrait ainsi conduire les médecins à préciser leurs méthodes thérapeutiques, renforcer leur efficacité et même, selon certains, à modifier les classifications médicales¹⁰⁴. L'exemple classique d'un mécanisme adaptatif est la fièvre. Des études auraient démontré qu'après inoculation du virus de la grippe par pulvérisation nasale, les individus à qui les médecins n'ont pas donné d'aspirine pour bloquer artificiellement la hausse de température auraient guéri plus rapidement que ceux ayant pris des comprimés d'aspirine¹⁰⁵. Ainsi, selon Nesse et Williams, avant de procéder à une intervention médicale, il faut d'abord déterminer si les symptômes observés chez le patient sont le résultat d'une manipulation de l'hôte par le pathogène ou bien, comme dans le cas de la fièvre, s'il s'agit d'une réponse adaptative de l'organisme qui aurait évolué par sélection naturelle¹⁰⁶.

Un autre exemple du même type fréquemment discuté dans la littérature est celui de la captation du fer par l'organisme¹⁰⁷. Selon ces auteurs, dans le

103. Gould & Lewontin (1979), "The Spandrels of San Marco and the Panglossian Paradigm : A Critique of the Adaptionist Programme", *Proceedings of the Royal Society of London*, 205 @, p. 581.

104. Cosmides & Tooby (1999), "Toward an Evolutionary Taxonomy of Treatable Conditions", *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 3 @. [Il se peut aussi que de tels approches aident à relativiser les classifications médicales (nosologie) en les écartant de la tentation ontologique qui semble les caractériser. Cf. Lambert (2009), *Vérole, cancer & cie. La société des maladies*, Seuil. (Ndd.)]

105. Cf. Raymond (2008), *Cro-Magnon toi-même!*, Seuil, p. 40.

106. Williams & Nesse (1991), "The Dawn of Darwinian Medicine", *The Quarterly Review of Biology*, 66, 1 @, p. 6.

107. Raymond (2008), *op. cit.* Faucher (2005), « Evolutionary Psychiatry and Nosology », *Les cahiers du Lanci* @. Gammelgaard (2000), "Evolutionary Biology and the Concept of Disease", *Medicine, Health Care and Philosophy*, 3, 2 @. Cosmides & Tooby (1999), *op. cit.* Nesse & Williams (1995), *op. cit.*

passé, les médecins traitaient les patients atteints d'anémie en leur prescrivant des comprimés riches en fer. Or, ici encore, des études auraient démontré que la captation du fer par l'organisme est une réaction de défense biologique normale survenant à la suite d'une infection. Par conséquent, redonner du fer à l'organisme contribuerait à renforcer l'infection dans la mesure où c'est grâce à cette ressource énergétique que les bactéries se nourrissent et se reproduisent dans l'organisme infecté. Considérer le mécanisme de captation du fer comme une adaptation permettrait finalement de traiter les patients de manière plus efficace. Cependant, il existe des bactéries pour lesquelles un faible taux de fer *stimule* la production de substances toxiques dans l'organisme¹⁰⁸. Dans ce cas, il serait au contraire très important de s'assurer que l'organisme malade soit suffisamment approvisionné en fer et la prescription de tablettes riches en fer serait logiquement tout indiquée. Ce dernier exemple suggère qu'à l'encontre de l'idée selon laquelle une fonction ou trait biologique est une adaptation dotée d'une signification médicale particulière, on peut faire valoir l'objection classique qui consiste à dire que même si un trait est une adaptation, cela n'implique pas que ce trait soit présentement adaptatif¹⁰⁹. En caricaturant, on peut certes affirmer que la capacité à ressentir la douleur est adaptatif au sens où ce trait évolua en raison d'un avantage sélectif qu'il procura dans le passé ; mais il serait difficile – voir absurde – de convaincre les médecins qu'un patient qui souffre est une réaction adaptative normale.

Par ailleurs, on peut se poser la question suivante : à qui profitent les adaptations telles que la capacité de provoquer la fièvre ? À l'organisme, aux gènes ou au groupe ? Selon Nesse, l'objet de la sélection est souvent mal compris : la sélection ne maximise pas la santé des individus mais leur succès reproductif. Suivant le sélectionnisme génique de Williams¹¹⁰ et de Dawkins¹¹¹, Nesse défend l'idée que « l'organisme est conçu pour les gènes, pas pour l'individu¹¹² ». Comme Williams¹¹³, il affirme que « si un gène rend la vie d'un individu plus

108. Cf. Gammelgaard (2000), *op. cit.* @, p. 112.

109. Sterelny & Griffiths (1999), *Sex and Death : An Introduction to Philosophy of Biology*, University of Chicago Press @.

110. Williams (1966), *Adaptation and Natural Selection : A Critique of Some Current Evolutionary Thought*, Princeton UP @.

111. Dawkins (1995), *Le gène égoïste* [1976], Odile Jacob.

112. Nesse (2001), "On the Difficulty of Defining Disease : A Darwinian Perspective", *Medicine, Health Care and Philosophy*, 4, 1 @, p. 44.

113. Williams (1957), "Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence", *Evolution* @.

courte mais plus féconde (en termes de descendants) il sera sélectionné positivement¹¹⁴ ». Par conséquent, les adaptations de l'organisme (fièvre, captation du fer, toux, vomissements, etc.) bénéficient d'abord aux gènes qui seront transmis, non à l'individu qui les transmet.

Or, d'une part, ce qui est bénéfique du point de vue du gène ne l'est pas forcément du point de vue de l'individu alors que classiquement, c'est l'individu, c'est-à-dire le patient, qui constitue l'objet de la médecine¹¹⁵. Dans ce cas-ci, la quête des adaptations par le biais de la sélection naturelle placerait plutôt la médecine darwinienne en décalage avec l'objet de la médecine. D'autre part, ce qui est bénéfique du point de vue de l'individu peut avoir des conséquences graves au niveau populationnel. La prescription d'antibiotiques est ici un bon exemple. Généralement, le patient voudra se faire prescrire des antibiotiques (et dans la plupart des cas, ce sera sans doute bénéfique pour lui), cependant que du point de vue de la population, il y a un coût élevé à payer par la suite : la résistance bactérienne aux antibiotiques augmente suite aux pressions de sélection engendrées par l'utilisation massive d'antibiotiques¹¹⁶. Cela illustre une tension interne propre à tout modèle épistémologique de médecine darwinienne ou évolutionnaire dans la mesure où il est difficile de concilier les intérêts et les bénéfices des individus avec ceux du groupe.

Le concept d'adaptation occupe une place centrale dans le modèle épistémologique de Nesse et Williams. C'est entre autres sur lui que repose la distinction entre les symptômes d'une maladie et les défenses naturelles de l'organisme. Plus encore, l'adaptation de l'homme à l'environnement de l'Âge de pierre (*i.e.* le Pléistocène, 1,5-11 millions d'années) est le point de départ de leurs analyses comparatives entre l'environnement préhistorique et l'environnement moderne, qu'ils jugent « anormal¹¹⁷ ». Selon Nesse et Williams, la sélection naturelle est trop lente pour combler le décalage (*mismatch*) entre les gènes dont nous avons hérité au Pléistocène et l'environnement moderne dans lequel nous vivons aujourd'hui. Conséquemment, plusieurs « maladies de la civilisation » (anxiété, dépression, phobie, obésité, myopie, Alzheimer, dépen-

114. Nesse (2001), *op. cit.* @, p. 40.

115. Canguilhem (2005), *Le normal et le pathologique* [1966], PUF. Gammelgaard (2000), *op. cit.* @

116. Goosens *et al.* (2005), "Outpatient Antibiotic Use in Europe and Association with Resistance : A Cross-National Database Study", *The Lancet*, 365 @.

117. Williams & Nesse (1991), "The Dawn of Darwinian Medicine", *The Quarterly Review of Biology*, 66, 1 @.

dance aux drogues/alcool, etc.) sont le résultat direct de ces gènes qui, à l'ère du Pléistocène, étaient neutres ou bénéfiques mais qui, dans un contexte industriel moderne, produisent des effets pathologiques. En un mot, l'environnement évolue plus vite que nous, ce qui nous rend vulnérables aux maladies¹¹⁸.

Le concept de « l'environnement de l'évolution adaptative » (EEA) sur lequel repose la thèse du décalage entre les gènes et l'environnement moderne a été proposé par le psychologue John Bowlby¹¹⁹, puis repris par la psychologie évolutionniste¹²⁰. Le EEA désigne l'environnement pour lequel les êtres humains sont dits être adaptés de manière optimale. Ce concept est au cœur des explications en médecine darwinienne, mais pose plusieurs problèmes. Je n'en retiendrai que deux ici.

Premièrement, le concept d'EEA semble devoir être conçu de manière monolithique et homogène. Il importe en effet, pour la médecine darwinienne, que l'époque du Pléistocène soit conçue comme une entité suffisamment stable et uniforme pour ainsi marquer clairement la *rupture* avec le nouvel environnement moderne. Sans quoi, l'idée d'un décalage entre les gènes et l'environnement serait plus difficile à établir dans la mesure où l'on pourrait observer des éléments de continuité. Or, cette période n'est tout simplement pas uniforme. D'une part, sans compter que la division des ères géologiques en périodes et sous-périodes comporte immanquablement une part d'arbitraire, le Pléistocène est lui-même composé du Paléolithique, du Mésolithique et du Néolithique¹²¹. Comment identifier le véritable EEA et sur la base de quels critères ? D'autre part, il y a peu de raisons de penser que le Pléistocène ait été moins diversifié que nos environnements modernes¹²². En outre, la variation est une condition nécessaire pour que la sélection naturelle opère et produise des adaptations¹²³. Si le Pléistocène se révèle être une période hétérogène plutôt qu'une entité uniforme, la coupure nette entre le passé et l'environ-

118. Nesse (2008), "Evolution : Medicine's Most Basic Science", *The Lancet*, 372 @.

119. Bowlby (1969), *Attachment and Loss*, vol. 1 : *Attachment*, Basic Books.

120. Barklow et al. (1992), *The Adaptive Mind : Evolutionary Psychology and the Generation of Culture*, Oxford UP.

121. Elton (2008), "Environments, Adaptation, and Evolutionary Medicine : Should we be eating a Stone Age Diet" @, in Elton & O'Higgin (eds) (2008), *Medicine and Evolution. Current Applications, Future Prospects*, Taylor & Francis Group @, p. 10.

122. *Ibid.*

123. Lewontin (1970), "The Units of Selection", *Annual Review of Ecology and Systematics*, 1, 1 @.

nement moderne devient flou, diminuant ainsi la force de l'argument suivant lequel les êtres humains sont mal adaptés à la modernité.

Deuxièmement, l'argument de Nesse et Williams selon lequel il y a un décalage bien tranché entre nos gènes et notre environnement moderne semble ne pas tenir compte du fait que le concept d'adaptation renvoie non seulement à des *traits*, mais aussi à des *processus*¹²⁴. Par la suite, il est conséquent de penser que le processus d'adaptation n'a pas commencé avec le Pléistocène et qu'il ne s'est pas arrêté avec la fin de cette période. L'adaptation des êtres humains à leur nouvel environnement – et *vice-versa* – est progressive, ce qu'illustre bien la capacité de digérer le lactose, ainsi que l'acquisition d'une résistance à la malaria conférée par un type particulier d'allèles que de fortes pressions de sélection ont mené à la fixation chez certaines populations¹²⁵. Contrairement à ce que Stearns, Nesse & Haigs¹²⁶ laissaient entendre récemment, ces exemples n'illustrent pas que nous sommes mal adaptés à la modernité, mais plutôt que l'espèce humaine continue d'évoluer.

L'évolution de l'homme occupe une place fondamentale dans la médecine darwinienne. Cependant, la façon dont elle inclut l'homme rend cette approche controversée et ouvre la porte aux accusations d'idéologie. Par exemple, dans un chapitre introductif, Stearns¹²⁷ illustre l'importance de la biologie de l'évolution pour la médecine de la façon suivante :

Les comportements sexuels humains, la reproduction et l'assurance de la parentalité sont affectés par des forces évolutives, avec souvent des conséquences au niveau du bien-être des fils au détriment des filles. Certaines des causes de l'abandon et de la maltraitance des enfants sont évolutives. Comprendre pourquoi de telles choses arrivent devrait aider à les empêcher.¹²⁸

Comme l'a souligné le biologiste de l'évolution Samuel Alizon¹²⁹, non seulement il semble exagéré d'expliquer des phénomènes sociaux aussi complexes

124. Sober (1984, *The Nature of Selection*, MIT Press @. Gould & Vrba (1982), "Exaptation—a Missing Term in the Science of Form", *Paleobiology* @.

125. Ebert & Sokolova (2001), "Morning Has Broken : Ten Years after the Dawn of Evolutionary Medicine", *Journal of Evolutionary Biology*, 14, 1 @, p. 194.

126. Stearns *et al.* (2008), "Introducing Evolutionary Thinking for Medicine", in Stearns & Koella (2008), *Evolution in Health and Disease*, Oxford UP @, p. 4.

127. Stearns (1999), *Evolution in health and disease*, Oxford UP.

128. In Alizon (2006), *Évolution de la virulence des parasites : apports des modèles emboîtés*, thèse de doctorat @, p. 17.

129. *Ibid.*

que l'abandon et la maltraitance infantile par le biais de la théorie de l'évolution, mais cette approche renvoie en plus au débat sur la sociobiologie inauguré par le travail de E.O. Wilson¹³⁰. Outre les questionnements occasionnés par l'utilisation massive du concept d'EEA, la façon dont l'évolution humaine s'articule à la base théorique de la médecine darwinienne la rend critiquable. Peut-être vaut-il mieux circonscrire davantage les domaines susceptibles d'être éclairés par une approche évolutive en s'intéressant davantage aux applications concrètes des schémas explicatifs darwiniens.

2.2 ➔ De la médecine darwinienne à la médecine évolutive

L'approche proposée par Nesse et Williams consiste à repenser la médecine d'un point de vue évolutionniste. Considérer la médecine sous un angle darwinien revient, selon eux, à adopter de manière systématique une vision évolutive en un sens presque métaphysique. Or, il existe d'autres façons, moins radicales, pour la médecine, d'adopter une perspective darwinienne. C'est ce que font actuellement des chercheurs en microbiologie, en immunologie, en parasitologie et en biologie de l'évolution. Sans s'y réduire, ce que je caractérise comme la « médecine évolutive » s'intéresse notamment à l'évolution de la virulence des bactéries¹³¹, aux maladies émergentes comme le sida¹³², à l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques¹³³ et à son impact sur les maladies nosocomiales¹³⁴. D'autres domaines médicaux sont aussi susceptibles de bénéficier d'explications de type darwinien. Les modèles théoriques expliquant le développement des cellules cancéreuses en sont un bon exemple car ils mettent en lumière deux principes darwiniens, soit l'acquisition continue de variations héritables au niveau cellulaire, suivie de l'ac-

130. Wilson (1975), *Sociobiology : The New Synthesis*, Harvard UP @.

131. Alizon *et al.* (2008), "Virulence Evolution and the Trade-Off Hypothesis : History, Current State of Affairs and the Future", *Journal of Evolutionary Biology*, 22, 2 @. Ebert & Bull (2008), "The Evolution and Expression of Virulence", *in* Stearns & Koella (2008), *op. cit* @. Bull (1994), "Virulence", *Evolution*, 48, 5. Ewald (1994), *Evolution of Infectious Disease*, Oxford UP @.

132. Woolhouse & Antia (2008), "Emergence of New Infectious Diseases", *in* Stearns & Koella (2008), *op. cit* @.

133. André & Godelle (2005), "Multicellular Organization in Bacteria as a Target for Drug Therapy", *Ecology Letters*, 8, 8 @. Bull (1995), "Review : (R)evolutionary Medicine", *Evolution*, vol. 49, 6 @.

134. Bergstrom & Feldgarten (2008), "The Ecology and Evolution of Antibiotic Resistant Bacteria" @, *in* Stearns & Koella (2008), *op. cit* @.

tion de la sélection naturelle sur ces nouveaux phénotypes¹³⁵. Il s'agit dans ce cas d'offrir une perspective explicative supplémentaire liée à des applications thérapeutiques utiles d'un point de vue médical, et non d'enfoncer l'approche évolutive en médecine de manière dogmatique.

Même si, contrairement à la médecine darwinienne, la médecine évolutive n'est pas unifiée par une approche théorique particulière, il peut être utile de contraster les deux approches de la manière suivante. Premièrement, les problèmes étudiés par la médecine évolutive ne sont généralement pas replacés dans un cadre de pensée adaptationniste – même si le concept d'adaptation demeure en usage, notamment pour étudier l'évolution des relations hôtes-parasites. Deuxièmement, plusieurs exemples démontrent que des niveaux de sélection multiples – non plus le point de vue du gène uniquement – doivent être pris en compte pour comprendre et réguler ces phénomènes de résistance bactérienne et l'évolution de la virulence¹³⁶. Troisièmement, la médecine évolutive ne requiert pas forcément de recourir au concept d'EEA. Enfin, comme on l'a dit, la médecine évolutive se reconnaît au fait qu'elle est une application du darwinisme à des problèmes médicaux pouvant bénéficier d'une solution générée par une meilleure connaissance de la théorie de l'évolution, de ses mécanismes et de ses modes d'explication. Autrement dit, l'évolution est un outil analytique permettant d'apporter un éclairage nouveau dans certains contextes théoriques et pratiques déterminés. Dans cette dernière sous-section, je présenterai quelques exemples de médecine évolutive.

L'épidémiologiste Paul Ewald¹³⁷ analysa l'évolution de la virulence en termes de « course aux armements » entre les pathogènes (bactéries, virus). Il montra

135. Cf. *Nature*, vol. 458, avril 2009 ; Morange (2005), *Les secrets du vivant. Contre la pensée unique en biologie*, La Découverte. [Cf. aussi Capp (2011), « Le rôle de l'expression aléatoire des gènes dans la cancérogenèse », in Kupiec et al. (dir.), *Le hasard au cœur de la cellule*, Éditions Matériologiques @. Laforge et al. (2005), "Modeling embryogenesis and cancer : an approach based on an equilibrium between the autostabilization of stochastic gene expression and the interdependence of cells for proliferation", *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 89, 1 @. (Ndd).]

136. Pepper (2008), "Defeating Pathogen Drug Resistance : Guidance from Evolutionary Theory" @, *Evolution*, 62, 12. Coombs et al. (2007), "Evaluating the Importance of within-and between-Host Selection Pressures on the Evolution of Chronic Pathogens", *Theoretical Population Biology*, 72, 4 @. Alizon (2006), *Évolution de la virulence des parasites : apports des modèles emboîtés*, thèse de doctorat @.

137. Ewald (1994), *Evolution of Infectious Disease*, Oxford UP @.

que, contrairement à une idée répandue en épidémiologie, en microbiologie et plus largement dans les sciences de la vie, les interactions entre les hôtes et les bactéries ne mènent pas, dans la plupart des cas, à un état de commensalisme¹³⁸. Ewald, en outre, rejette l'idée de René Dubos pour qui, « après suffisamment de temps, un état de coexistence pacifique s'établit éventuellement entre tout hôte et son parasite¹³⁹ ». En effet, le modèle mathématique du « compromis » (*trade-off*) élaboré vers la fin des années 1970 montre que la virulence qu'Ewald définit comme la « capacité à faire du mal à un hôte », peut augmenter ou diminuer sous l'effet des pressions de sélection. Il s'agit là d'une question médicale importante pour laquelle une perspective évolutive s'avère pertinente. En outre, l'évolution de la virulence des pathogènes constitue l'une des premières applications de la sélection multiniveaux en médecine¹⁴⁰.

La résistance aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique qui existe depuis la mise en marché de la pénicilline en 1943¹⁴¹, mais qui constitue un problème sérieux surtout depuis la fin du xx^e siècle¹⁴². Ce phénomène d'augmentation de la résistance aux antibiotiques signifie que l'efficacité des antibiotiques contre les infections bactériennes est en baisse et que de nouveaux traitements doivent constamment être développés pour lutter de manière efficace contre ces souches résistantes. Considérant les coûts exorbitants du développement et de la mise en marché d'un nouvel antibiotique, le problème de la résistance a non seulement un impact médical important, mais aussi un impact économique. Il s'agit en outre d'un des phénomènes d'évolution en « temps réel » les mieux documentés¹⁴³. En effet, l'utilisation d'antibiotiques

138. On attribue souvent l'hypothèse d'un déclin progressif de la virulence au bactériologiste américain Theobald Smith (1859-1934). Sur l'histoire de cette hypothèse au xx^e siècle, voir Méthot (en préparation), "Theobald Smith and the 'law of declining virulence': shifting perspectives on the evolution of disease - 1880-1980", *History and Philosophy of the Life Sciences*.

139. Dubos (1965), *Man Adapting*, Yale UP @, cité in Ewald (1994), *op. cit.*, 3.

140. Miralles *et al.* (1997), "Is Group Selection a Factor Modulating the Virulence of Rna Viruses?", *Genetics Research*, 69, 3 @. Bull (1994), "Virulence", *Evolution*, 48, 5, cité in Pepper (2008), "Defeating Pathogen Drug Resistance : Guidance from Evolutionary Theory" @, *Evolution*, 62, 12.

141. Bergstrom & Feldgarden (2008), "The Ecology and Evolution of Antibiotic Resistant Bacteria" @, in Stearns & Koella (2008), *op. cit.* @, p. 126.

142. Cf. *Science*, n° 18, juillet 2008.

143. Selon Bergstrom & Feldgarden (2008, *op. cit.* @, p. 127-128), trois mécanismes génétiques principaux seraient à l'origine de l'augmentation de la résistance : les

pour lutter contre les infections microbiennes constitue une pression de sélection formidable qui tend à favoriser la survie et la reproduction des bactéries les plus résistantes, diminuant ainsi l'efficacité de nombreux antibiotiques. Il est de plus en plus reconnu que l'utilisation massive d'antibiotiques en milieu hospitalier est la cause première de l'augmentation de la résistance¹⁴⁴. Par exemple, deux ans seulement après l'introduction de la pénicilline durant la Seconde Guerre mondiale, on observait un phénomène de résistance en Angleterre. En 1952, l'érythromycine fut développée et introduite pour lutter contre les infections staphylocoques et quatre ans plus tard, des souches résistantes étaient observées en France et aux États-Unis¹⁴⁵. Dans un compte rendu critique du livre de Nesse et Williams¹⁴⁶, l'épidémiologiste J. Bull soulignait déjà que « la résistance aux antibiotiques est clairement un phénomène évolutif qui touche très certainement l'intérêt du public ; malgré que la résistance aux antibiotiques soit étudiée dans ce livre (4 pages et demie), on lui a donné beaucoup moins de place que plusieurs autres sujets beaucoup plus spéculatifs¹⁴⁷ ».

Une étude récente¹⁴⁸ réalisée en Europe a bien montré la corrélation entre l'utilisation d'antibiotiques et l'augmentation de la résistance. La « course aux armements » qui s'est installée entre les bactéries et le développement d'antibiotiques plus efficaces a donc des conséquences populationnelles importantes dont les médecins doivent être conscients lorsqu'ils prescrivent des antibiotiques. L'une des conséquences les plus directes de l'évolution de la résistance est la hausse d'infections nosocomiales. La présence de bactéries résistantes aux antibiotiques adaptées au milieu hospitalier (par exemple : *Staphylococcus aureus*, bactérie résistante à la méthicilline) favorise, en effet, la multiplication de ce type d'infection. En plus, un patient affecté par une bactérie résistante

mutations sur un seul nucléotide (fréquent vu la taille des populations) ; la recombinaison homologue (réorganisation des nucléotides conférant la résistance) ; la recombinaison hétérologue (acquisition de nouveaux allèles résistants ; exemple : transfert horizontal de gènes, de plasmides, etc.).

144. Goosens *et al.* (2005), "Outpatient Antibiotic Use in Europe and Association with Resistance : A Cross-National Database Study", *The Lancet*, 365 @.

145. Bergstrom & Feldgarden (2008), *op. cit.* @, p. 126.

146. Nesse & Williams (1995), *Evolution and Healing*, Phoenix.

147. Bull (1995), "Review : (R)evolutionary Medicine", *Evolution*, vol. 49, 6 @, p. 1297.

148. Goosens *et al.* (2005), *art. cit.* @.

aux antibiotiques demeure plus longtemps à l'hôpital, a davantage de chances de décéder et coûte plus cher à soigner¹⁴⁹.

Il faut noter, toutefois, que l'augmentation de la résistance bactérienne est un problème qui s'ancre non seulement dans les pratiques médicales mais aussi, de manière plus large, dans l'industrie du médicament et notamment dans le secteur agricole. Comme le soulignent Bergstrom & Feldgarden, l'usage d'antibiotiques en milieu agricole n'a pas (toujours) pour seul but de guérir les animaux malades ; il permet également la production d'individus plus gros, donc plus rentables d'un point de vue économique. Cet usage inapproprié d'antibiotiques à dose minimale mais constante a des conséquences évolutives immédiates dans la mesure où il facilite la sélection graduelle des variantes les plus résistantes. En 2006, l'Union européenne bannissait l'usage d'antibiotiques destinés à accroître la taille des animaux¹⁵⁰. Dans tous les cas, la sélection artificielle de variantes bactériennes de plus en plus résistantes ne peut être comprise et régulée que dans un cadre de pensée darwinien. L'argument de Nesse et Williams selon lequel l'enseignement médical devrait faire place à la théorie de l'évolution prend ici tout son sens.

Historiquement, la lutte contre la résistance bactérienne en milieu hospitalier s'est faite en élargissant le spectre d'action des antibiotiques (par exemple, en créant des antibiotiques efficaces contre les bactéries Gram-positive et Gram-négative). Cela n'eut pour conséquence que d'augmenter la résistance de bactéries alors inoffensives et de créer une demande encore plus forte pour de nouveaux antibiotiques¹⁵¹. Une autre façon d'enrayer ce problème a consisté à procéder à une rotation en milieu hospitalier des antibiotiques utilisés. En changeant l'environnement, on modifie le niveau d'adaptation d'une espèce de bactérie à son milieu. Or, cette technique s'est avérée inefficace. Des études, en effet, ont souligné que la résistance bactérienne aux antibiotiques peut se produire très rapidement¹⁵² et que cette résistance acquise à l'hôpital peut se propager à l'extérieur du milieu hospitalier¹⁵³.

149. Bergstrom & Feldgarden (2008), *op. cit.* @, p. 125.

150. *Ibid.*, p. 129.

151. *Ibid.*, p. 133.

152. Baquero & Blazquez (1997), "Evolution of Antibiotic Resistance", *Trends in Ecology & Evolution*, 12, 12.

153. Cf. Alizon (2006), *Évolution de la virulence des parasites : apports des modèles emboîtés*, thèse de doctorat @, p. 19.

L'une des voies aujourd'hui explorée pour contrôler l'augmentation de la résistance consiste à déstabiliser le comportement global des bactéries plutôt que de chercher à les éliminer individuellement¹⁵⁴. Les activités bactériennes les plus dommageables pour l'homme, comme la production de toxines ou de biofilms¹⁵⁵, sont souvent régulées par des mécanismes de quorum, c'est-à-dire que les comportements bactériens s'activent à partir d'une certaine densité de population. En ce sens, les bactéries sont engagées dans des comportements sociaux résultant d'une certaine forme de coopération. En déstabilisant les populations de bactéries, il devient possible d'empêcher la production de toxines et, par-là, d'enrayer l'évolution de la résistance. Ces mécanismes de ruptures de quorum permettant l'inhibition des comportements bactériens sont particulièrement étudiés¹⁵⁶.

En outre, des modèles mathématiques semblables à ceux utilisés en génétique des populations auraient démontré qu'une fois les comportements sociaux des bactéries démantelés, cela prendrait beaucoup de temps avant qu'ils se reconstituent¹⁵⁷. L'argument d'André et Godelle repose sur l'idée classique que les populations de bactéries sont constituées d'individus ayant des « intérêts » reproductifs distincts qui doivent coopérer pour produire des toxines et des biofilms. Les populations de bactéries doivent par conséquent résoudre les problèmes de subversion internes (*free-riders*), bien connus en théorie des jeux et en économie, afin de préserver la coopération et ce qui en découle. Bergstrom et Feldgarden, commentant cet exemple, notent, entre autres, que « lorsque les bactéries coopèrent, il ne s'agit pas d'une conséquence inévitable

154. André & Godelle (2005), "Multicellular Organization in Bacteria as a Target for Drug Therapy", *Ecology Letters*, 8, 8 @.

155. Les biofilms sont des microcolonies bactériennes capables de survivre dans des environnements hostiles (Costerton *et al.*, 1999, "Bacterial Biofilms : A Common Cause of Persistent Infections", *Science*, 284 @, p. 1318). Souvent très résistants face aux défenses de leur hôte, le rôle des biofilms dans les maladies chroniques et infectieuses est de plus en plus reconnu (Bendouah *et al.*, 2006, "Biofilm Formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* Is Associated with an Unfavorable Evolution after Surgery for Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis", *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 134, 6 @).

156. Buckling & Brockhurst (2008), "Kin Selection and the Evolution of Virulence", *Heredity*, 100, 5 @. West *et al.* (2006), "Social Evolution Theory for Microorganisms", *Nature Reviews Microbiology*, 4, 8 @.

157. André & Godelle (2005), "Multicellular Organization in Bacteria as a Target for Drug Therapy", *Ecology Letters*, 8, 8 @.

de sélection individuelle comme dans la plupart des cas de résistance aux antibiotiques, mais plutôt d'une conséquence de la *sélection multiniveaux*¹⁵⁸ ».

Alors que dans le cas des antibiotiques conventionnels un mutant se trouvait automatiquement avantagé du point de vue de la reproduction et de la survie, ce n'est plus le cas avec les antibiotiques capables de déstabiliser les mécanismes de senseurs¹⁵⁹, occasionnant du coup une rupture des processus coopératifs entre les bactéries, car le nouveau mutant ne perçoit plus immédiatement les bénéfices conférés par les activités de la population¹⁶⁰. « De plus, comme ces comportements sont sélectionnés au niveau de la population, si la résistance évolue, ce sera probablement à l'échelle de la population, non à l'échelle de l'individu.¹⁶¹ » En effet, alors que les individus se reproduisent très rapidement à l'intérieur d'un hôte, les populations se renouvellent plus lentement, ralentissant ainsi l'évolution de la résistance¹⁶². Le modèle d'André & Godelle¹⁶³ peut potentiellement être étendu à d'autres problèmes pathogéniques où des traits bénéfiques au groupe de bactéries sont ciblés, renforçant l'importance d'adopter une perspective de sélection multiniveaux en médecine¹⁶⁴. Jusqu'ici, la sélection multiniveaux a surtout été étudiée

158. Bergstrom & Feldgarden (2008), *op. cit.* @, p. 134 ; je souligne Cf. aussi Buckling & Brockhurst (2008), *art. cit.* @. West *et al.* (2006), *art. cit.* @.

159. Comme l'expliquent André & Godelle (2005, *op. cit.*, @ p. 801), les « senseurs de quorum » (*quorum-sensing*) constituent un système de communication entre les bactéries qui comprend la diffusion d'un signal perçu par un récepteur correspondant. Lorsque la densité de la population bactérienne est suffisamment importante, la concentration du signal excède un certain seuil, permettant ainsi l'expression de la virulence bactérienne. Les antibiotiques capables de déstabiliser les mécanismes de senseurs sont effectifs au niveau de la population dans laquelle l'expression de la virulence est un phénomène de groupe.

160. Toutefois, une des critiques adressées à ce modèle consiste à montrer qu'une rupture des processus coopératifs n'entraîne pas nécessairement une diminution de la virulence : il est aussi possible d'observer une *augmentation* de la virulence (Alizon & Van Baalen, 2008, "Multiple Infections, Immune Dynamics and Virulence Evolution", *Am. Nat.*, 172 @).

161. Bergstrom & Feldgarden (2008), *art. cit.* @, p. 134.

162. Les populations intra-hôtes soulèvent d'autres problèmes touchant la question des niveaux de sélection (cf. Levin & Bull 1994, "Short-Sighted Evolution and the Virulence of Pathogenic Microorganisms", *Trends in Microbiology*, 2, 3 @. Alizon *et al.*, 2009, "Virulence Evolution and the Trade-Off Hypothesis : History, Current State of Affairs and the Future", *Journal of Evolutionary Biology*, 22, 2 @).

163. André & Godelle (2005), *art. cit.* @

164. Pepper (2008), "Defeating Pathogen Drug Resistance : Guidance from Evolutionary Theory" @, *Evolution*, 62, 2.

en rapport avec l'augmentation de la virulence¹⁶⁵ mais peut, visiblement, permettre de mieux comprendre et contrôler des phénomènes de résistance.

Au vu des problèmes soulevés par les maladies émergentes et la résistance bactérienne, il semble qu'une révolution darwinienne en médecine, non pas au sens d'un changement de paradigme, mais au sens d'une ouverture à d'autres types d'explication, soit non seulement souhaitable, mais aussi nécessaire.

3 ➔ Conclusion

Dans ce chapitre, après avoir effectué un survol des rapports entre évolution et médecine suite à la publication de *L'Origine des espèces*, j'ai distingué la « médecine darwinienne » de la « médecine évolutive » en soulignant les différents modèles épistémologiques à l'œuvre dans ces deux approches évolutionnaires de la santé et de la maladie. J'ai montré comment la médecine darwinienne entendait non seulement éclairer la médecine à l'aide d'une approche adaptationniste mais conduisait, en plus, à réformer la médecine de fond en comble en lui substituant un paradigme évolutionnaire. Alors que les applications cliniques se font encore attendre, la médecine évolutive apparaît plus prometteuse – et moins controversée, n'étant pas d'une part, (re) tenue par une anthropologie évolutionnaire discutable et d'autre part, ayant des solutions concrètes à offrir. En m'appuyant sur l'exemple de la résistance bactérienne aux antibiotiques, j'ai souligné le rôle capital que la pensée évolutionnaire était appelée à jouer dans un contexte médical. En ne misant pas trop sur la recherche des origines évolutives de l'homme, la médecine a beaucoup plus de chances de réussir sa révolution darwinienne qui viendra, assurément, de l'articulation de modèles et de schémas explicatifs issus de la microbiologie, de l'immunologie, de la biologie de l'évolution et de l'épidémiologie.

« Rien en médecine ne fait sens sauf à la lumière de l'évolution. » C'est sur cette paraphrase de l'adage bien connu du généticien des populations Theodosius Dobzhansky¹⁶⁶ que Nesse et Williams concluent leur ouvrage *Why do we get sick ?*¹⁶⁷. Ils soulignent ainsi que toute explication médicale demeure

165. Alizon *et al.* (2009), *art. cit @*. Coombs *et al.* (2007), *art. cit @*. Bull (1994), *art. cit.*

166. La communication de Dobzhansky s'intitulait "Nothing in biology makes sense except in the light of evolution" @ (*American Biology Teacher*, 35, 3).

167. Nesse & Williams (1995), *Evolution and Healing : The New Science of Darwinian Medicine*, Phoenix ; cf. aussi MacCallum (2007), "Does Medicine without Evolution Make Sense ?" *PLoS Biol* 5, 4 @.

incomplète si elle n'est pas éclairée par une perspective évolutionnaire. Dans un article sur l'évolution culturelle, le philosophe Elliot Sober¹⁶⁸ a proposé deux interprétations de la fameuse phrase de Dobzhansky. Selon Sober, nous pouvons l'interpréter de manière modeste dans le sens où, pour l'appliquer au cas de la médecine, sans un ancrage évolutif, l'explication d'une pathologie donnée demeure partielle. Ou bien, on peut supposer que Dobzhansky avait en tête la thèse plus forte selon laquelle « les considérations évolutives devraient primer dans notre compréhension du monde vivant¹⁶⁹ ». Que l'on puisse toujours approfondir une explication médicale en lui ajoutant des détails moléculaires, cytologiques ou évolutionnaires me semble incontestable. La question est plutôt de savoir dans quelle mesure les considérations évolutives pèsent dans la balance par rapport aux autres types d'explication, c'est-à-dire quelle est leur importance relative et dans quels secteurs seront-elles les plus bénéfiques. Je suis porté à penser, comme Sober le disait de l'évolution culturelle, que seule la thèse la plus faible est défendable dans le cas de la médecine.

Malgré des difficultés d'ordre non seulement épistémologique mais aussi sociologique et politique¹⁷⁰, l'articulation des divers schèmes explicatifs est une entreprise louable qui permet une meilleure compréhension des phénomènes biologiques et médicaux. Subordonner la médecine à l'évolution par l'utilisation systématique et dogmatique de concepts tirés de la biologie évolutive, cependant, irait contre la nature particulière de son statut épistémologique qui la place à l'intersection des diverses sciences de la vie. En effet, malgré les avancées scientifiques et technologiques des cinquante dernières années, il est certes encore légitime de considérer la médecine comme « un art au carrefour de plusieurs sciences¹⁷¹ ». En se situant au carrefour de plusieurs disciplines scientifiques, la médecine ne saurait privilégier les modèles épistémologiques de l'une d'elles en particulier, mais doit plutôt chercher à articuler de manière cohérente la diversité des « principes d'intelligibilités »¹⁷².

168. Sober (1991), "Models of Cultural Evolution", in Griffiths (ed.), *Trees of Life : Essays in Philosophy of Biology*, Kluwer.

169. *Ibid.*, p. 490.

170. Morange (2005), *Les secrets du vivant*, La Découverte.

171. Canguilhem (2005), *Le normal et le pathologique* [1966], PUF, p. 7.

172. Remerciements. Je tiens à remercier vivement Samuel Alizon, Steeves Demazeux, Jean Gayon, Thierry Hoquet, Philippe Huneman, Michel Morange, Staffan Müller-Wille, Marcelle Olivier, Thomas Pradeu et Marc Silberstein pour les commentaires et suggestions qu'ils ont proposés. Pour finir, je voudrais remercier une fois de plus

☉Références bibliographiques☉

A

- ADAMI J.G. (1918), *Medical Contributions to the Study of Evolution*, London, Duckworth & Co.
- AIRY H. (1878), "On Infection Considered from a Darwinian Point of View", *Transactions of the Epidemiological Society of London*, 4: 247-261.
- AITKEN W. (1880), *The Science and Practice of Medicine*, 7th ed., London, Griffin.
- AITKEN W. (1885-1886), "Darwin's Doctrine of Evolution in Explanation of the Coming into Being of Some Diseases", *Glasgow Medical Journal*, 24.
- ALIZON S. (2006), *Évolution de la virulence des parasites : apports des modèles emboîtés*, thèse de doctorat.
- ALIZON S. & VAN BAALEN M. (2008), "Multiple Infections, Immune Dynamics and Virulence Evolution", *Am. Nat.*, 172: 150-158.
- ALIZON S., HURFORD A., MIDEO N. & VAN BAALEN M. (2009), "Virulence Evolution and the Trade-Off Hypothesis: History, Current State of Affairs and the Future", *Journal of Evolutionary Biology*, 22, no. 2: 245-259.
- ANDRÉ J.B. & GODELLE B. (2005), "Multicellular Organization in Bacteria as a Target for Drug Therapy", *Ecology Letters*, 8, no. 8: 800-810.
- ANDREWES F.W. (1926), "Disease in the Light of Evolution", *The Lancet*, no. June, 5: 1075-1080.
- ANTONOVICS J., ABBATE J.L., BAKER C.H., DALEY D., HOOD M.E., JENKINS C.E., JOHNSON L.J., MURRAY J.J., PANJETI V. & RUDOLF V.H.W. (2007), "Evolution by Any Other Name: Antibiotic Resistance and Avoidance of the E-Word", *PLoS Biol*, 5, no. 2: e30.

B

- BAQUERO F. & BLÁZQUEZ J. (1997), "Evolution of Antibiotic Resistance", *Trends in Ecology & Evolution*, 12, no. 12: 482-487.
- BARKLOW J.H., COSMIDES L. & TOOBY J. (1992), *The Adaptive Mind: Evolutionary Psychology and the Generation of Culture*, Oxford UP.
- BATESON W. & SEWARD A.C. (1909), *Darwin and Modern Science*, Cambridge UP.
- BENDOUAH Z., BARBEAU J., HAMAD W.A. & DESROSIERS M. (2006), "Biofilm Formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* Is Associated with an Unfavorable Evolution after Surgery for Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis", *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 134, no. 6: 991-996.
- BERGSTROM C.T. & FELDGARDEN M. (2008), "The Ecology and Evolution of Antibiotic Resistant Bacteria", in Stearns & Koella (2008).
- BORDIER A. (1888), « Sixième conférence transformiste: Les microbes et le transformisme », *Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris*, III^e série, tome 11, p. 743-779.
- BUCKLING A. & BROCKHURST M.A. (2008), "Kin Selection and the Evolution of Virulence", *Heredity*, 100, no. 5: 484-488.

Marc Silberstein pour m'avoir invité et encouragé à écrire ce chapitre. La rédaction de ce chapitre a été rendue possible grâce à une bourse doctorale du Conseil de recherches en sciences humaines et sociales du Canada (n° 752-2007-1257).

- BULL J.J. (1994), "Virulence." *Evolution* 48, no. 5: 1423-1437.
- BULL J.J. (1995), "Review: (R)evolutionary Medicine", *Evolution*, vol. 49, no 46.
- BYNUM W.F. (1983), "Darwin and the Doctors: Evolution, Diathesis, and Germs in 19th-Century Britain", *Gesnerus*, 40, no. 1-2: 43-53.
- BYNUM W.F. (2002), "The Evolution of Germs and the Evolution of Disease: Some British Debates, 1870-1900", *History and Philosophy of the Life Sciences*, 24, no. 1: 53-68.

C

- CANGUILHEM G. (2005), *Le normal et le pathologique* [1966], PUF.
- CANGUILHEM G. (2000), *Idéologie et rationalité dans l'histoire des sciences de la vie. Nouvelles études d'histoire et de philosophie des sciences* [1988], Vrin.
- CAPP J.-P. (2011), « Le rôle de l'expression aléatoire des gènes dans la cancérogenèse », in J.-J. Kupiec, O. Gandrillon, M. Morange, M. Silberstein (dir.), *Le hasard au cœur de la cellule*, Éditions Matériologiques.
- CONRY Y. (1974), *L'introduction du darwinisme en France au XIX^e siècle*, Vrin.
- Coombs D., Gilchrist M.A. & Ball C.L. (2007), "Evaluating the Importance of within-and between-Host Selection Pressures on the Evolution of Chronic Pathogens", *Theoretical Population Biology*, 72, no. 4: 576-591.
- COSMIDES L. & TOOBY J. (1999), "Toward an Evolutionary Taxonomy of Treatable Conditions", *Journal of Abnormal Psychology*, 108, no. 3: 453-464.
- COSTERTON J.W., STEWART P.S. & GREENBERG E.P. (1999), "Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections", *Science*, 284, no. 5418: 1318.

D

- DARWIN C. (1905), *The Variation of Animals and Plants under Domestication* [1868], J. Murray.
- DAVID P. & SAMADI S. (2006), *La théorie de l'évolution: une logique pour la biologie* [2000], Flammarion.
- DAWKINS R. (1995), *Le gène égoïste* [1976], Odile Jacob.
- DAY M.H. (1999), "Forward: Historical Overview", in Trevathan et al. (1999).
- DOBZHANSKY T. (1973), "Nothing in Biology Makes Sense except in the Light of Evolution", *American Biology Teacher*, 35, no. 3: 125-129.
- DUBOS R.J. (1965), *Man Adapting*, Yale UP.

E

- EBERT D. & SOKOLOVA N.V. (2001), "Morning Has Broken: Ten Years after the Dawn of Evolutionary Medicine", *Journal of Evolutionary Biology*, 14, no. 1: 194.
- EBERT D. & BULL J.J. (2008), "The Evolution and Expression of Virulence", in Stearns & Koella (2008).
- ELTON S. (2008), "Environments, Adaptation, and Evolutionary Medicine: Should we be eating a Stone Age Diet", in Elton & O'Higgins (2008).
- ELTON S. & O'HIGGINS P. (2008), *Medicine and Evolution. Current Applications, Future Prospects*, Taylor & Francis Group.
- EWALD P.W. (1994), *Evolution of Infectious Disease*, Oxford UP.

F

- FAUCHER L. (2005), "Evolutionary Psychiatry and Nosology", *Les cahiers du Lanci*.
- FOREST D. (2009), "De quel concept de fonction la philosophie de la médecine peut-elle avoir besoin?", *Revue philosophique de la France et de l'étranger*: 59.

G

- GAMMELGAARD A. (2000), "Evolutionary Biology and the Concept of Disease", *Medicine, Health Care and Philosophy*, 3, no. 2: 109-116.
- GEISON G.L. (1978), *Michael Foster and the Cambridge School of Physiology: The Scientific Enterprise in Late Victorian Society*, Princeton UP.
- GLUCKMAN P.D. & HANSON M.A. (2004), "Developmental Origins of Disease Paradigm: A Mechanistic and Evolutionary Perspective", *Pediatric Research*, 56, no. 3: 311.
- GLUCKMAN P. & HANSON M. (2008), *Mismatch: The Lifestyle Diseases Timebomb*, Oxford UP.
- GODFREY-SMITH P. (2001), "Three Kinds of Adaptationism", *Adaptationism and optimality*: 335-357.
- GOOSSENS H., FERECHE M., VANDER STICHELE R. & ELSEVIERS M. (2005), "Outpatient Antibiotic Use in Europe and Association with Resistance: A Cross-National Database Study", *The Lancet*, 365, no. 9459: 579-587.
- GOULD S.J. & LEWONTIN R.C. (1979), "The Spandrels of San Marco and the Panglossian Paradigm: A Critique of the Adaptionist Programme", *Proceedings of the Royal Society of London*, 205: 581-598.
- GOULD S.J. & VRBA E.S. (1982), "Exaptation-a Missing Term in the Science of Form", *Paleobiology*: 4-15.

H

- HARRIS E.E. & MALYANGO A. (2005), "Evolutionary explanations in medical and health profession courses: are you answering your students' 'why' questions?", *BMC Medical Education*.

J

- JEANS J.H., JEFFREYS H., WATTS W.W., MORGAN C.L., BOWER F.O., MACBRIDE E.W., PEMBREY M.S., SMITH G.E., McDUGALL W. & ROBB A.A. (1925), *Evolution in the Light of Modern Knowledge: A Collective Work*, Blackie and son limited.
- JONES T.W. (1876), *Evolution of the Human Race from Apes, and of Apes from Lower Animals: A Doctrine Unsanctioned by Science*, Smith, Elder & Co.
- JONES T.W. (1886), "The Darwinian 'Working Hypothesis of Evolution' Examined Physiologically", *The Lancet*, no. Feb. 20: 341-343.

K

- KEVLES D.J. (1995), *Au nom de l'eugénisme. Génétique et politique dans le monde anglo-saxon* [1985], trad. de l'américain par Marcel Blanc, PUF.
- KOELLA J.C. & TURNER P. (2008), "Evolution of Parasites", in Stearns & Koella (2008).
- KOVACS J. (1998), "The Concept of Health and Disease", *Medicine, Health Care and Philosophy*, 1, no. 1: 31-39.

L

- LAFORGE B., GUEZA D., MARTINEZ M. & KUPIEC J.-J. (2005), "Modeling embryogenesis and cancer: an approach based on an equilibrium between the autostabilization of stochastic gene expression and the interdependence of cells for proliferation", *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, Vol. 89, Issue 1, September: 93-120.
- LAMBERT G. (2009), *Vérole, cancer & cie. La société des maladies*, Seuil.
- LEDERBERG J. (1988), "Pandemic as a natural evolutionary phenomenon", *Social Research*, 55 (3): 343-359.

- LEVIN B.R. & BULL J.J. (1994), "Short-Sighted Evolution and the Virulence of Pathogenic Microorganisms", *Trends in Microbiology*, 2, no. 3: 76.
- LEWENS T. (2009), "Seven Types of Adaptationism", *Biology and Philosophy*.
- LEWONTIN R.C. (1970), "The Units of Selection", *Annual Review of Ecology and Systematics*, 1, no. 1: 1-18.
- LIMOGES C. (1976), "Natural Selection, Phagocytosis, and Preadaptation : Lucien Cuénot, 1886-1901", *J. Hist. Med. Allied Sci.*, 31, no. 2: 176-214.
- LIMOGES C. (1994), "Errare Humanum Est: Do Genetic Errors Have a Future?", in C.F. Cranor (ed.), *Are genes us? The social consequences of the new genetics*, Rutgers UP: 113-219.
- LINDSAY J.A. (1909), "Darwinism and Medicine", *The British Medical Journal*, Nov. 6: 1325-1331.
- LÓPEZ-BELTRÁN C. (2004), "In the Cradle of Heredity ; French Physicians and L'hérédité Naturelle in the Early 19th Century", *Journal of the History of Biology*, 37, no. 1: 39-72.
- M**
- MACCALLUM C.J. (2007), "Does Medicine without Evolution Make Sense?" *PLoS Biol* 5, no. 4: e112.
- MAYR E. (1961), "Cause and Effect in Biology: Kinds of Causes, Predictability, and Teleology Are Viewed by a Practicing Biologist", *Science*, 134, no. 3489: 1501-1506.
- MAYR E. (1982), *The Growth of Biological Thought: Diversity, Evolution, and Inheritance*, Belknap Press.
- MENDELSON J.A. (2002), "'Like All That Lives': Biology, Medicine and Bacteria in the Age of Pasteur and Koch", *History and Philosophy of the Life Sciences*, 24, no. 1: 3-36.
- MILLICAN K. (1883), *The Evolution of Morbid Germs*, H.K. Lewis.
- MÉTHOT P.-O., (2011), "Research traditions and evolutionary explanations in medicine", *Theoretical Medicine and Bioethics*, 32 (1): 75-90.
- MÉTHOT P.-O. (manuscrit accepté), "Theobald Smith and the 'law of declining virulence': shifting perspectives on the evolution of disease - 1880-1980", *History and Philosophy of the Life Sciences*.
- MIRALLES R., MOYA A. & ELENA S.F. (1997), "Is Group Selection a Factor Modulating the Virulence of Rna Viruses?", *Genetics Research*, 69, no. 03: 165-172.
- MORANGE M. (2005), *Les secrets du vivant. Contre la pensée unique en biologie*, La Découverte.
- MORANGE M. (2011), *La vie, l'évolution et l'histoire*, Odile Jacob.
- MOULIN A.-M. (1982), « Darwinisme et pastorisme », in Commémoration du centenaire de la mort de Charles Darwin, organisé dans le cadre des activités culturelles du comité d'entreprise de l'Institut Pasteur de Paris.
- MOULIN A.-M. (1991), *Le dernier langage de la médecine. Histoire de l'immunologie de Pasteur au Sida*, PUF.
- MURPHY D. (2005), "Can Evolution Explain Insanity?", *Biology & Philosophy*, 20, no. 4: 745-766.
- MYSTERUD I. (1998), "The History, Status and Teaching of Darwinian Medicine in Norway", *Norsk Epidemiologi*, 8, no. 1: 101-108.

N

- NESSE R.M. (1984), "An Evolutionary Perspective on Psychiatry", *Comprehensive psychiatry*, 25, no. 6 : 575-580.
- NESSE R.M. (2001), "On the Difficulty of Defining Disease: A Darwinian Perspective", *Medicine, Health Care and Philosophy*, 4, no. 1 : 37-46.
- NESSE R.M. (2005), "Maladaptation and Natural Selection", *The Quarterly Review of Biology*, 80, no. 1 : 62-70.
- NESSE R.M. (2008), "Evolution: Medicine's Most Basic Science", *The Lancet*, 372 : 21-27.
- NESSE R.M. & STEARNS S.C. (2008), "The Great Opportunity: Evolutionary Applications to Medicine and Public Health", *Evolutionary Applications*, 1, no. 1 : 28-48.
- NESSE R.M. & WILLIAMS G.C. (1995), *Evolution and Healing: The New Science of Darwinian Medicine*, Phoenix.
- NESSE R.M. & WILLIAMS G.C. (1998), "Evolution and the Origins of Disease", *Scientific American*, 279, no. 5 : 86-93.

O

- O'MALLEY M.A. (2009), "What did Darwin say about microbes, and how did microbiology respond?", *Trends in Microbiology*, 17(8).

P

- PEPPER J.W. (2008), "Defeating Pathogen Drug Resistance: Guidance from Evolutionary Theory", *Evolution*, 62, no. 12 : 3185-3191.
- PERINO L. (2008), *Darwin viendra-t-il ?*, Le Pommier.
- PERLMAN R.L. (2000), "The Concept of the Organism in Physiology", *Theory in Biosciences*, 119, no. 3 : 174-186.

R

- RAYMOND M. (2008), *Cro-Magnon toi-même! Petit guide darwinien de la vie quotidienne*, Seuil.
- REYNOLDS A. (2007), "Amoebae as Exemplary Cells: The Protean Nature of an Elementary Organism", *Journal of the History of Biology*, 41, no. 2 : 307-337.
- RICHARDSON B.W. (1893), "Erasmus Darwin, M. D., F. R. S., and Darwinian Medicine", *Asclepiad*, 37 : 63-91.
- ROSS J. (1872), *The Graft Theory of Disease, Being an Application of Mr Darwin's Hypothesis of Pangenesis to the Explanation of Zymotic Disease*, Churchill.

S

- SAPP J. (1994), *Evolution by Association: A History of Symbiosis*, Oxford UP.
- SCHILLER J. (1957), "Evolution, Physiology and Finality", *The Physiologist*.
- SCHILLER J. (1967), *Claude Bernard et les problèmes scientifiques de son temps*, Éditions du cèdre.
- SCHILLER J. (1968), "Physiology's Struggle for Independence in the First Half of the Nineteenth Century", *History of Science*, 7 : 64-89.
- SELYE H. (1951), "The General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation", *Am. J. Med.*, 10, no. 5 : 549-555.
- SHANKS N. & PYLES R.A. (2007), "Evolution and Medicine: the Long Reach of Dr. Darwin", *Philosophy, Ethics and Humanities in Medicine*, 2 : 4.
- SHEPHERD J.A. (1980), *Lawson Tait: The Rebellious Surgeon (1845-1899)*, Coronado Press.

- SILVERSTEIN A.M. (1989), *A History of Immunology*, San Diego, Academic Press.
- SOBER E. (1984), *The Nature of Selection*, MIT Press.
- SOBER E. (1991), "Models of Cultural Evolution", in P.E. Griffiths (ed.), *Trees of Life: Essays in Philosophy of Biology*, Kluwer.
- STEARNS S.C. (1999), *Evolution in health and disease*, Oxford UP.
- STEARNS S.C. & EBERT D. (2001), "Evolution in Health and Disease: Work in Progress", *Quarterly Review of Biology*, 76, no. 4 : 417.
- STEARNS S.C. & KOELLA J.C. (2008), *Evolution in Health and Disease*, Oxford UP.
- STEARNS S.C., NESSE M.R., Haig D. (2008), "Introducing Evolutionary Thinking for Medicine", in Stearns & Koella (2008).
- STERELNY K. & GRIFFITHS P.E. (1999), *Sex and Death: An Introduction to Philosophy of Biology*, University of Chicago Press.
- SWYNGHEDAUW B. (2009), *Quand le gène est en conflit avec son environnement. Introduction à la médecine darwinienne*, Bruxelles, De Boeck.
- SWYNGHEDAUW B. & FRELIN C. (2010), « L'évolution biologique en médecine. Un outil de formation, un moyen de hiérarchiser les informations et une base rationnelle à une politique de santé », in G. Lambert & M. Silberstein (dir.), *Matière première. Revue d'épistémologie* [en ligne], nouvelle série, n° 1/2010 : *Épistémologie de la médecine et de la santé*, Éditions Matériologiques. Mis en ligne le 7 octobre 2010. URL : www.materiologiques.com
- T**
- THORNE THORNE R. (1882), "Remarks on the Origin of Infection", *Transactions of the Epidemiological Society of London*, 4 : 234-246.
- TOWERS B. (1968), "The Impact of Darwin's Origin of Species on Medicine and Biology", *Medicine and Science in the 1860s: Proceedings of the Sixth British Congress on the History of Medicine*, University of Sussex, 6-9 September 1967 : 57.
- TREVATHAN W.R., SMITH E.O., MCKENNA J.J. (eds.) (1999), *Evolutionary Medicine*, Oxford UP.
- W**
- WEST-EBERHARD M.J. (2003), *Developmental Plasticity and Evolution*, Oxford UP.
- WEST S.A., GRIFFIN A.S., GARDNER A. & DIGGLE S.P. (2006), "Social Evolution Theory for Microorganisms", *Nature Reviews Microbiology*, 4, no. 8 : 597-607.
- WILLIAMS G.C. (1957), "Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence", *Evolution* : 398-411.
- WILLIAMS G.C. (1966), *Adaptation and Natural Selection: A Critique of Some Current Evolutionary Thought*, Princeton UP.
- WILLIAMS G.C. & NESSE R.M. (1991), "The Dawn of Darwinian Medicine", *The Quarterly Review of Biology*, 66, no. 1 : 1-22.
- WILSON E.O. (1975) *Sociobiology: The New Synthesis*, Harvard UP.
- WOOLHOUSE M. & ANTIA R. (2008), "Emergence of New Infectious Diseases", in Stearns (2008).
- WORBOYS M. (2000), *Spreading Germs: Disease Theories and Medical Practice in Britain, 1865-1900*, Cambridge UP.
- Z**
- ZAMPIERI F. (2009), "Origins and History of Darwinian Medicine", *Humana-Mente*, no. 9.