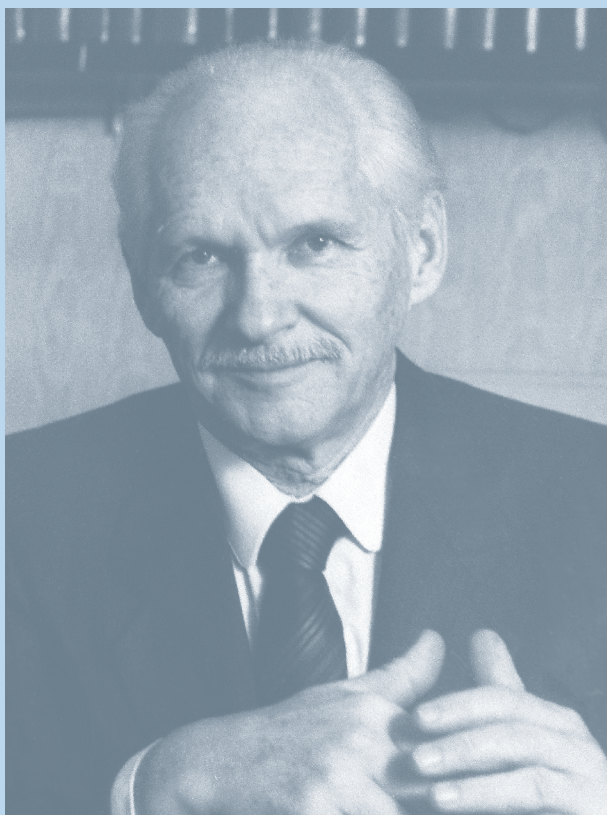


Le concept de pathocénose de M. D. Grmek



ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES
SCIENCES HISTORIQUES ET PHILOLOGIQUES – V

HAUTES ÉTUDES MÉDIÉVALES ET MODERNES
109

Le concept de pathocénose de M. D. Grmek

Une conceptualisation novatrice
de l’histoire des maladies

Études réunies par
JOËL COSTE, BERNARDINO FANTINI
& LOUISE L. LAMBRICHS



Illustration de couverture :

Mirko D. Grmek (archives privées, Louise L. Lambrichs).

ISBN : 978-2-600-01381-9
ISSN : 0073-0955

Copyright 2016 by Librairie Droz S.A., 11, rue Massot, Genève

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or translated in any form, by print, photoprint, microfilm, microfiche or any other means without written permission.

Le concept de pathocénose chez M. D. Grmek

Une réflexion évolutionniste sur l'écologie des maladies ?

Pierre-Olivier MÉTHOT
Université Laval, Québec

HISTORIEN ET ÉPISTÉMOLOGUE des sciences biologiques et médicales, Mirko D. Grmek a laissé derrière lui une œuvre foisonnante mais encore peu connue, et dont la diversité rend toute tentative d'interprétation extrêmement complexe. Le domaine des maladies infectieuses a toutefois constitué chez lui une préoccupation à part. Aujourd'hui un enjeu majeur en santé publique, les maladies infectieuses « émergentes¹ » constituent un point d'entrée privilégié dans l'œuvre foisonnante de l'historien et philosophe des sciences de la vie. Ce fil conducteur permettra d'éclairer quelques aspects de l'itinéraire intellectuel de Grmek entre les années 1960 et 1990 qui, en retour, viendront préciser la place de la pensée évolutionniste dans sa démarche historique et épistémologique.

La théorie darwinienne de l'évolution est importante chez Grmek car elle constitue l'horizon sur lequel se profile le concept de *pathocénose*. En tant que modèle explicatif du changement organique, celle-ci permet de saisir la dynamique du changement pathologique qu'il préconise. Or, quoiqu'elle traverse l'ensemble de son œuvre, cette perspective évolutionniste n'est pas toujours apparente car Grmek mobilise la théorie l'évolution au prisme d'auteurs

1. Voir, P.-O. Méthot et B. Fantini, « Medicine and ecology: a re-examination of the concept of "emerging disease" », dans A. La Vergata, G. Artigas-Menant et J. Boersma (éd.), *Nature, Environment, and Quality of Life*, Archives internationales d'histoire des sciences, Brepols, p. 214-230 ; L. Weir et E. Mykhalovskiy, *Global Public Health Vigilance. Creating a World on Alert*, Routledge, 2010 ; F. M. Snowden, « Emerging and re-emerging diseases: a historical perspective », *Immunological Reviews*, 2008, p. 9-26 ; N. B. King, « The scale politics of emerging diseases », *Osiris*, 19 (2004), p. 62-76.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

n'appartenant pas au courant néo-darwinien mais plutôt à celui, moins visible, de « l'écologie des maladies » et représentés, notamment, par les microbiologistes Theobald Smith (1859-1934) et Charles Nicolle (1866-1936)².

Après avoir rappelé quelques aspects fondamentaux du concept de pathocénose, on montrera comment celui-ci émerge au carrefour de la géographie médicale et de l'écologie des maladies. Puis, on présentera l'approche évolutionniste de Smith et reprise par Grmek pour concevoir le changement spatiotemporel des maladies. On soulignera ensuite comment le concept de pathocénose permet à Grmek de repenser à nouveaux frais la genèse et le déclin des maladies dites « nouvelles », et dont la pandémie du sida constitue l'exemple paradigmatique. Enfin, cette étude permettra non seulement de mieux comprendre la place de la pensée évolutionniste chez Grmek mais aussi de souligner une transformation profonde dans la façon dont il conçoit les mécanismes de l'évolution des maladies, un changement qui s'effectue parallèlement au développement de modèles théoriques qui ont renouvelé l'épidémiologie depuis la fin des années 1970.

QUELQUES ASPECTS DU CONCEPT DE PATHOCÉNOSE

Grmek est déjà un historien de la médecine et des sciences confirmé lorsqu'il propose publiquement, et pour la première fois, le concept de pathocénose à l'occasion d'un colloque sur la « Médecine et la culture » à Londres en 1966³. Passant alors relativement inaperçu (le concept n'est pas discuté par les participants), la description qu'en donne Grmek pose déjà les bases fondamentales du concept de pathocénose qu'on retrouve dans d'autres textes mieux connus : la possibilité d'une approche « synthétique » dans l'étude historique des maladies ; l'expression mathématique de la pathocénose sous la forme d'une courbe « log normale » ; ainsi que l'analogie entre la distribution des maladies et celle

2. W. Anderson, « Natural histories of infectious diseases: ecological vision in Twentieth-Century biomedical science », *Osiris*, 19 (2004), p. 39-61. Grmek s'appuie aussi sur un raisonnement évolutif dans son travail sur le vieillissement auquel il attribue une fonction : « Le vieillissement et la mort sont des phénomènes nécessaires, nuisibles pour les individus mais utiles et indispensables pour la conservation de l'espèce et de la vie en général ». Voir, M. D. Grmek, « Les aspects historiques des problèmes fondamentaux de la gérontologie », dans *Actas del XV Congreso internacional de Historia de la Medicina*, II, 1958, p. 245-251, p. 245-246.
3. Sur la « nouveauté » du concept de pathocénose, voir L. L. Lambrichs, « Le concept de pathocénose : naissance, enfance, filiation et adolescence d'un néologisme », dans ce volume.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

des espèces dans un milieu donné⁴. Présenté de nouveau en septembre 1968 lors du XXI^e Congrès international d'histoire de la médecine à Sienne⁵, c'est dans un article de la revue *Annales. Économies, Sociétés, Civilisations*, dirigée alors par Fernand Braudel, publié en 1969 que Grmek introduit ce concept par écrit⁶. Or c'est seulement quinze ans plus tard, dans *Les maladies à l'aube de la civilisation occidentale. Recherche sur la réalité pathologique dans le monde Grec, préhistorique, archaïque et classique*, puis dans *Histoire du sida*, que ce dernier entreprend de démontrer la fécondité du concept qu'il a créé⁷.

Le concept de pathocénose vise la modélisation des interactions entre les différentes maladies (infectieuses, chroniques, etc.) comprises dans une population et dont la courbe de distribution présente un caractère mathématique⁸. Grmek fait l'hypothèse que « deux maladies faisant partie d'une pathocénose peuvent être entre elles dans une relation de symbiose, d'antagonisme ou [...] d'indifférence⁹ ». À l'aide de ce concept, l'auteur cherche donc à dépasser les limites de la méthode « analytique » utilisée par les historiens de la médecine qui, selon lui, « laisse dans l'ombre des faits concernant les influences réciproques de plusieurs maladies¹⁰ ». Pour Grmek, en effet, la fréquence et la répartition d'une maladie ne sont pas indépendantes de la fréquence et de la distribution de toutes les autres au sein d'une même population. Avec le concept de pathocénose, Grmek redéfinit la tâche de l'historien des maladies qui consistera désormais à établir les « types d'équilibre pathocénotique et l'étude des facteurs qui gênent et, enfin, provoquent la rupture de cet équilibre¹¹ ».

Par analogie avec la génétique mendélienne, Grmek dira que toute pathocénose comprend des maladies « dominantes » et des maladies « récessives », de

4. M. D. Grmek, « Remarks », dans F. N. L. Ponyter, *Medicine and Culture*, Proceedings of a Historical Symposium, New Series, vol. 15, Londres, p. 119-120.
5. Voir M. D. Grmek, « Pour une nouvelle approche dans l'étude historique des maladies : la dynamique de la pathocénose », *Atti del XXI Congresso internazionale di storia della medicina*, 1970, Rome, p. 681-688.
6. M. D. Grmek, « Préliminaires d'une étude historique des maladies », *Annales ESC*, 1969, p. 1437-1483.
7. M. D. Grmek, *Les maladies à l'aube de la civilisation occidentale. Recherche sur la réalité pathologique dans le monde Grec, préhistorique, archaïque et classique*, Paris, 1983 ; M. D. Grmek, *Histoire du sida. Début et origine d'une pandémie actuelle*, Paris, 1989. Les passages cités plus loin le sont à partir de l'édition de 1990.
8. M. D. Grmek, « Préliminaires d'une étude historique... », p. 1476.
9. *Ibid.*, p. 1476.
10. *Ibid.*, p. 1475.
11. M. D. Grmek, « Préliminaires d'une étude... », *op. cit.*, p. 1483.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

sorte qu'il existe au sein de chaque communauté un grand nombre de maladies rares (récessives) et un nombre réduit de maladies communes (dominantes). Le caractère « dominant » d'une maladie renvoie à son degré élevé de morbidité de même qu'aux conséquences négatives en termes de santé publique et de qualité de vie qui en découlent¹². Selon Grmek, lorsque les conditions écologiques sont stables, toute pathocénose tend naturellement vers un état d'équilibre.

Toutefois, cet état peut se modifier brusquement sous l'effet de facteurs exogènes (ex : progrès technique, brassage des populations) ou endogènes (ex : dérive génétique, recombinaison). De telles « mutations » engendrent alors ce qu'il appelle des « ruptures » de la pathocénose. L'humanité aurait ainsi assisté à quatre grandes ruptures pathocénologiques : « au Néolithique supérieur, avec le passage au mode de vie sédentaire ; au Moyen Âge avec les migrations des peuples venant d'Asie ; à la Renaissance, avec la découverte de l'Amérique ; et enfin, à notre époque, avec l'unification mondiale du pool des germes pathogènes et avec la chute spectaculaire de la plupart des maladies infectieuses¹³ ». Connaissant un succès modéré dans les cercles historico-philosophiques et médicaux européens, le concept est plus rarement récupéré par les auteurs anglo-saxons¹⁴. En conclusion, quelques exemples d'applications récentes de ce concept en sciences sociales et biologiques seront présentés.

ÉCOLOGIE DES MALADIES ET GÉOGRAPHIE MÉDICALE

« Il m'est apparu », écrit Grmek dans un long entretien accordé à la revue *Césure* en 1995, « qu'il existait une idée vague concernant le spectre des maladies d'une population donnée mais que le mot adéquat manquait¹⁵ ». Pour lui, forger ce néologisme allait permettre de « cristalliser une idée qui apparaissait

12. M. D. Grmek, J.-C. Sournia, « Les maladies dominantes », dans M. D. Grmek (éd.), *Histoire de la pensée médicale en Occident*, vol. 3, Paris, 1999, p. 271-293, p. 272.
13. M. D. Grmek, « Le sida est-il une maladie nouvelle ? », *Médecine et maladies infectieuses*, 1988, p. 577-582, p. 579.
14. Voir, G. Lambert, *Vérole, cancer et Cie : la société des maladies*, Paris, 2009 ; C. Jones, « The pathocenosis moment: Mirko Grmek, the *Annales* and the vagaries of the *longue durée* », *History and Philosophy of the Life Sciences*, 27 (2005), p. 5-11. Pour un intérêt renouvelé du concept, voir M. H. Green, « The value of historical perspective », dans T. Schrecker (éd.), *Research Companion to the Globalization of Health*, Aldershot, Ashgate, 2012, p. 17-37, p. 35.
15. M. D. Grmek, « Un entretien avec Mirko Grmek », réalisé par Jacques Félician, Pierre Ginésy et al., *Césure*, 9 (1995), p. 131-140.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

vaguement et qui nous échappait¹⁶ ». Même s'il entretient un certain flou quant aux origines du concept de pathocénose, Grmek admet s'inspirer du concept biologique de *biocénose*, un terme qui renvoie à l'ensemble des êtres vivants sur un territoire géographique donné¹⁷. Par analogie, la pathocénose désigne l'ensemble des états pathologiques compris dans un espace géographiquement et historiquement déterminés. Grmek insiste toutefois sur les limites de cette analogie dans la mesure où les maladies sont des « modèles paradigmatiques de la réalité » et n'ont pas le même statut ontologique que les espèces biologiques¹⁸.

Plus précisément, on peut dire que le concept de pathocénose émerge au carrefour de la « géographie médicale » et de ce qu'on nomme « l'écologie des maladies¹⁹ ». Cette perspective, ouvertement écologique, s'annonce chez Grmek dès le début des années 1960 dans un essai sur la géographie médicale et l'histoire des civilisations²⁰. Dans ce texte, l'auteur soutient que l'origine et l'arrêt des grandes épidémies qui ont marqué l'histoire de l'humanité ne s'explique pas seulement par l'interaction entre un pathogène virulent et son hôte mais doit aussi faire intervenir les « facteurs historiques et géographiques » pris au sens large, soit l'ensemble des « conditions du milieu²¹ ». Pour Grmek, la géographie médicale est une véritable « écologie des maladies humaines » car elle prend pour objet les relations entre le « milieu intérieur » et le « milieu extérieur²² » propre à l'homme. Dans un passage connu, Grmek affirme d'ailleurs vouloir s'inspirer « autant que possible des notions et des méthodes élaborées par l'écologie moderne²³ », et notamment du travail de Jacques May²⁴.

L'analyse du texte de 1963 sur la géographie médicale va de pair avec la réflexion proposée dans l'article de 1969, qui introduit le concept de

16. *Ibid.*

17. Voir P. Acot, « Origine et évolution du concept de biocénose », dans ce volume.

18. M. D. Grmek, *La vie, les maladies et l'histoire*, Paris, 2001, p. 30.

19. Sur l'histoire de la géographie médicale voir, C. B. Valencius, « Histories of medical geography », *Medical History Supplement*, 20 (2000), p. 3-28 ; Sur l'écologie des maladies, voir Anderson « Natural histories... », *op. cit.*

20. M. D. Grmek, « Géographie médicale et histoire des civilisations », *Annales ESC*, 1963, p. 1071-1097

21. M. D. Grmek, « Géographie médicale... », *op. cit.*, p. 1096.

22. M. D. Grmek, « Géographie médicale... », *op. cit.*, p. 1071.

23. M. D. Grmek, « Préliminaires d'une étude... », *op. cit.*, p. 1481.

24. J. May, « The ecology of human disease », *Annals of the New York Academy of Science*, 84 (1960), p. 789-794.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

pathocénose ; car si le premier s'intéresse à la répartition des états pathologiques dans l'espace, le second considère la temporalité de la maladie à travers les âges. La « dynamique de la pathocénose²⁵ » vient donc compléter la « topographie médicale ». Mais déjà dans l'article de 1963, Grmek insiste sur l'idée que seule une « vision dynamique » de la pathologie peut bénéficier à l'historien de la médecine et que « l'étude des maladies dans l'espace » doit « inévitablement tenir compte du facteur de temps²⁶ ».

Si la pathocénose historique de la Grèce antique est une totalité relativement isolée géographiquement, l'internationalisation des micro-organismes, un processus qui s'accroît au xx^e siècle suite au développement des transports et de l'intensification des déplacements, fait en sorte que les maladies infectieuses n'ont plus de barrière géographique. Les maladies ignorant les tracés géopolitiques, la réalité médicale du Sud est inévitablement liée à celle du Nord²⁷. Il y a donc *globalisation* de la pathocénose.

Mais dès lors que le bassin des agents infectieux n'est plus fragmenté en îlots isolés comme dans l'Antiquité grecque ou à la période romaine, peut-on, en toute rigueur, parler *des* pathocénoses au pluriel comme entités isolées ? En isolant et figeant les maladies d'une communauté écologique en un point précis, le concept de pathocénose n'est-il pas en tension avec celui de « maladie émergente » qui insiste, au contraire, sur l'aspect dynamique, global et évolutif des maladies²⁸ ? L'historien Robert Sallares a critiqué le concept de pathocénose sur ce point : en cristallisant l'ensemble des maladies sur un territoire donné à un moment précis, le concept serait trop « statique » pour saisir la réalité toujours changeante du monde pathologique²⁹. Comment, dès lors, penser l'articulation (et l'unité ?) de ces deux concepts (pathocénose et maladie émergente) sur lesquels Grmek a travaillé au début et à la fin de sa carrière ?

25. M. D. Grmek, « Préliminaires d'une étude... », *op. cit.*, p. 1476.

26. M. D. Grmek, « Géographie médicale... », *op. cit.*, p. 1073.

27. Voir, L. Weir et E. Mykhalovskiy, *Global Public Health... op. cit.*, p. 34 ; N. B. King, « The scale politics... » *op. cit.*, p. 62.

28. M. E. Wilson, R. Levins, A. Spielman (éd.), *Disease in Evolution. Global Changes and Emergence of Infectious Diseases*, New York, The New York Academy of Sciences, 1994.

29. R. Sallares, « Pathocénoses ancient and modern », *History and Philosophy of the Life Sciences*, 2005, p. 201-220, p. 204 ; L'historien Frank Huisman aussi présente le concept de pathocénose comme essentiellement « statique », voir F. Huisman, « The dialectics of understanding: on genres and the use of debate in medical history », *History and Philosophy of the Life Sciences*, 27 (2005), p. 13-40, p. 36.

BACTÉRIOLOGIE, ÉVOLUTION ET MALADIES : THEOBALD SMITH (1859-1934)

Même si la rencontre Pasteur-Darwin fut plutôt négative³⁰, la bactériologie médicale permet de cerner l'une des sources de la pensée évolutionniste chez Grmek. Ce dernier soutient qu'un *rétrécissement* des conceptions étiologiques des maladies infectieuses se produit vers la fin du XIX^e siècle. Au même moment, écrit-il, l'engouement pour la géographie médicale connaît un recul important car on attache désormais « beaucoup plus d'importance aux investigations sur la biologie des germes qu'à la connaissance des influences du milieu³¹ ». Grmek écrira plus tard que Claude Bernard avait raison de reprocher aux bactériologistes de négliger « les conditions de l'organisme hôte et le rôle pathogène des facteurs internes » dans le développement des maladies infectieuses³².

Malgré ces remarques critiques de la vision parfois réductrice de la « théorie des germes », Grmek lui reconnaît un rôle fondamental tant au niveau du contrôle que du traitement des pathologies infectieuses³³. Et même si l'article de 1963 désapprouve les explications trop centrées sur la biologie du microbe, celui de 1969 souligne la valeur des travaux de « l'illustre microbiologiste³⁴ » américain Theobald Smith, dont l'œuvre est aujourd'hui un peu oubliée. L'approche écologique des phénomènes pathologiques parasitaires développée par Smith permettra de mieux comprendre pourquoi ses travaux ont retenu l'attention du théoricien de la pathocénose.

Pionnier de l'approche écologique des maladies infectieuses au tournant du XX^e siècle, Theobald Smith est né dans une famille allemande immigrée aux États-Unis. Doué pour les études et diplômé de médecine de l'université Cornell en pathologie comparative, il s'initie à la bactériologie au *Bureau*

30. A.-M. Moulin, « Darwinisme et pastorisme », dans *Commémoration du centenaire de la mort de Charles Darwin, organisé dans le cadre des activités culturelles du comité d'entreprise de l'Institut Pasteur*, Paris, 1982 ; P.-O. Méthot, « Darwin et la médecine : intérêt et limites des explications évolutionnaires en médecine », dans T. Heams, P. Huneman, G. Lecointre et M. Silberstein (éd.), *Les mondes darwiniens. L'évolution de l'évolution*, Paris, 2011 (Matérialogiques), p. 937-976 [2009].
31. M. D. Grmek, « Géographie médicale... », *op. cit.*, p. 1085.
32. M. D. Grmek, « Les relations entre Bernard et Pasteur », dans *Le legs de Claude Bernard*, Paris, 1997, p. 335-364, p. 362.
33. M. D. Grmek, « L'âge héroïque : les vaccins de Pasteur », dans A.-M. Moulin (éd.), *L'aventure de la vaccination*, Paris, 1996, p. 143-159.
34. M. D. Grmek, « Préliminaires d'une étude... », *op. cit.*, p. 1477.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

of *Animal Investigation* à Washington, dès 1884, sous la direction de Daniel L. Salmon. Sa connaissance du français et de l'allemand lui permet d'étudier les travaux originaux de Pasteur et Koch dont il est l'un des premiers à introduire les méthodes expérimentales aux États-Unis³⁵.

Sa renommée dans le monde médico-scientifique doit beaucoup à ses travaux méthodiques sur la cause, la nature et la prévention de la fièvre du Texas (babésiose bovine)³⁶. Cette maladie contagieuse originaire d'Espagne, des Indes et du Mexique, et introduite aux États-Unis durant le XVII^e siècle, entraîne périodiquement des pertes économiques majeures pour les éleveurs américains. Au bout de quatre années de recherche intensives, Smith montre que la maladie du Texas n'est pas causée par une bactérie mais par un protozoaire (*Pyroa bigeminum*, aujourd'hui renommé *Babesia bigemina*) microscopique qui se développe dans les cellules sanguines, et fait la découverte que ce parasite est transmis par un arthropode – la tique – vivant sur les animaux.

Rejetant le réductionnisme qui imprègne la bactériologie médicale, Smith soutient que celle-ci devrait élargir ses horizons conceptuels, s'ouvrir à d'autres disciplines et cesser de traiter la maladie uniquement du point de vue du microbe. Les bactéries, selon Smith, « ne sont pas des fins en soi³⁷ », d'une part, et la maladie ne loge ni dans le pathogène, ni dans l'hôte, mais « dans l'équilibre précaire entre les deux³⁸ », d'autre part. La rupture de ce fragile équilibre naturel est à l'origine des épidémies. L'épidémie de la fièvre du Texas au milieu du XIX^e siècle a joué un rôle crucial dans le développement des théories de Smith concernant le parasitisme, la maladie et l'évolution, en plus de constituer un exemple biologique d'une association hôte-parasite inoffensive, les troupeaux des États du Sud étant, à la longue, immunisés contre cette maladie³⁹.

35. Sur la carrière scientifique de Smith voir C. E. Doleman & R. J. Wolfe, *Theobald Smith, Microbiologist. Suppressing the Diseases of Animals and Man*, Boston, Harvard University Press, 2003.

36. T. Smith et F. L. Kilborne, *Investigation into the Nature, Causation and Prevention of Texas or Southern Cattle Fever*, Eight and Ninth Annual Reports, 1891 et 1892, U. S. Government Printing Office, 1893. Reproduit dans : *Medical Classics*, vol. 1, p. 379-596, 1937.

37. T. Smith, « Presidential address to the Society of American Bacteriologists », *ASM News*, 47 (1903), p. 233-235, p. 234.

38. *Ibid.*, p. 233.

39. P.-O. Méthot, « Why do parasites harm their host? On the origin and legacy of Theobald Smith's "law of declining virulence" 1900-1980 », *History and Philosophy of the Life Sciences*, 34 (2012), p. 561-601.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

Sans être le premier à analyser l'infection à la lumière de considérations évolutionnistes⁴⁰, Smith propose un fondement empirique et expérimental à l'idée communément admise depuis, et reprise fréquemment par Grmek, selon laquelle il y a « dans la relation entre l'hôte et le parasite, une tendance naturelle vers la tolérance mutuelle⁴¹ ». Cette idée est fondée sur le principe selon lequel il est dans « l'intérêt biologique » du parasite de ne pas demeurer trop virulent car l'élimination de l'hôte revient à se donner la mort. Dans son raisonnement, Theobald Smith prend appui sur le concept darwinien de sélection naturelle :

Plus le microbe est virulent, plus rapide sera la mort [de l'hôte] résultant de l'invasion, et moins grandes seront les opportunités pour le parasite de s'échapper. Par conséquent, il y aura une sélection en faveur des variétés qui végètent et peuvent s'échapper. Les variétés survivantes perdront graduellement leurs propriétés invasives virulentes [...]. Qu'un tel processus de *sélection* fût à l'œuvre dans le passé nous apparaît comme l'explication la plus simple de la mortalité relativement peu élevée des maladies infectieuses⁴².

Plus tard qualifiée de « sagesse traditionnelle⁴³ », cette approche s'accompagne du corollaire suivant : la virulence d'une maladie refléterait la durée de l'association entre un hôte et son pathogène. Par conséquent, si l'observation de niveaux de virulence élevés suggère une association récente entre deux entités biologiques, un rapport mutualiste ou sans conséquence grave du point de vue de la santé de l'hôte serait le signe d'une association plus longue et d'une adaptation biologique réussie⁴⁴. Les bactéries très virulentes seraient donc, selon Smith, ou bien des pathogènes « incomplètement adaptés », ou bien des micro-organismes qui se sont « échappés de leur environnement habituel » et qui « tentent d'établir un équilibre avec leur hôte⁴⁵ ». D'un point de vue biologique, la maladie apparaît alors comme un « incident dans le

40. Voir, H. Airy, « On infection from a Darwinian point of view », *Transactions of the Epidemiological Society of London*, 4 (1878), p. 247-261.

41. M. D. Grmek, « Préliminaires d'une étude... », *op. cit.*, p. 1477. Sur l'émergence de la loi du déclin de la virulence dans l'œuvre de Smith et sa postérité au xx^e siècle, voir P.-O. Méthot, « Why do parasites harm their host?... », *op. cit.*

42. T. Smith, « Some problems in the life history of pathogenic microorganisms », *Science*, 20 (1904), p. 817-832, p. 825. Nous soulignons.

43. Expression du physicien et écologue des maladies Robert May et de l'épidémiologiste Roy Anderson. Voir, R. May et R. Anderson, « Parasite host coevolution », dans D. J. Futuyama et M. Slatkin (éd.), *Coevolution*, Sunderland, 1983, p. 186-206.

44. G. Ball, « Parasitism and evolution », *The American Naturalist*, 77 (1943), p. 345-367.

45. T. Smith, « Some problems... », *op. cit.*, p. 828.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

développement du parasitisme⁴⁶ », soit un « épiphénomène » qui « tend à disparaître alors que le parasitisme approchera un niveau d'équilibre ou de stabilité⁴⁷ ».

La progression lente mais continue du parasitisme signifie, pour Smith, que « la mortalité due aux maladies infectieuses sera grandement réduite par l'opération des causes naturelles⁴⁸ ». Ce dernier, en effet, attribue le déclin de la mortalité associée aux maladies infectieuses aux développements socio-économiques récents de même qu'à l'application des sciences biologiques à la médecine, mais aussi à « l'action réciproque des forces naturelles, encore largement inconnues, [...] qui tendent à augmenter la résistance de l'hôte et à réduire la virulence du parasite⁴⁹ ».

Toutefois, de nombreux changements environnementaux résultant de l'industrialisation rapide des sociétés modernes viennent perturber l'équilibre écologique et contrarier cette tendance naturelle d'un déclin de la virulence. Malgré cette tendance biologique, on ne saurait donc prédire à quelle vitesse le déclin de la virulence va s'opérer⁵⁰. Par conséquent, on doit envisager la possibilité que de « nouvelles maladies » surgissent, notamment lorsqu'il y a franchissement de la barrière d'espèce⁵¹.

La « loi du déclin de la virulence⁵² » connut un grand succès auprès d'éminents microbiologistes américains et européens, dont Hans Zinsser (1878-1940) et Charles Nicolle, qui l'ont reprise avec d'autres au xx^e siècle⁵³, dont l'immunologiste australien Frank Macfarlane Burnet (1899-1985), un autre pionnier de l'approche écologique des maladies⁵⁴. De même, le microbiologiste français René J. Dubos (1901-1982), qui travaille au Rockefeller Institute à New York, soutient qu'avec « suffisamment de temps, un état de coexistence

46. T. Smith, *Parasitism and Disease*, Princeton, 1963, p. 2-4 [1934].

47. T. Smith, « Parasitism as a factor in disease », *Transaction of the Association of American Physicians*, 1921, p. 1-16, p. 8.

48. T. Smith, « Some problems... », *op. cit.*, p. 828.

49. T. Smith, « The decline of infectious diseases in its relation to modern medicine », *The Canadian Medical Association Journal*, 19 (1928), p. 283-287, p. 286.

50. T. Smith, « Parasitism as a factor... », *op. cit.*, p. 6.

51. T. Smith, « The decline of infectious diseases... », *op. cit.* p. 285-286.

52. T. Smith, « Some problems... », *op. cit.*, p. 832.

53. A. Cockburn, *The Evolution and Eradication of Infectious Diseases*, Londres, Johns Hopkins University Press, 1963, p. 150 ; C. Nicolle, *Destin des maladies infectieuses*, Paris, 1939 ; H. Zinsser, *Rats, Lice, and History*, New York, 1935 (dédié à C. Nicolle).

54. F. M. Burnet, *Virus as Organisms. Evolutionary Ecological Aspects of some Human Virus Diseases*, Cambridge (MA), Harvard University Press, 1946, p. 26

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

pacifique va s'instaurer entre tout hôte et tout parasite⁵⁵ ». Comme Smith, Dubos suppose que l'équilibre écologique hôte-parasite n'est que « rarement atteint et souvent perturbé⁵⁶ ».

Plus récemment, dans son allocution d'ouverture de la conférence internationale sur les « virus émergents » tenue à Washington (D. C.) en 1989 le généticien américain et lauréat du prix Nobel Joshua Lederberg (1925-2008) a rappelé que « depuis les travaux de Macfarlane Burnet, Theobald Smith, et d'autres, nous avons compris que l'équilibre évolutif favorise les interactions mutualistes plutôt que parasitiques ou unilatéralement destructrices⁵⁷ ». Lederberg, en effet, est demeuré sceptique face au modèle mathématique du « compromis » (*trade-off*) entre virulence et transmissibilité, développé par Robert May et Roy Anderson, qui remet en question la généralité de la thèse de Smith – un modèle auquel Grmek, on le verra, a volontiers donné son appui⁵⁸.

LA « LOI DU DÉCLIN DE LA VIRULENCE » ET L'INFLUENCE DE SMITH DANS L'ARTICLE DE 1969

Dans l'article de 1969, Grmek s'intéresse d'abord à « la possibilité d'explication de quelques grands événements épidémiologiques⁵⁹ ». Par exemple : comment expliquer la disparition de la peste et la lèpre des pays européens *avant* la découverte d'un traitement efficace ? Y avait-il antagonisme profond entre la peste et la lèpre ? Pourrait-on concevoir que, dans les deux cas, les maladies se soient éteintes après avoir réalisé l'équilibre biologique entre le pathogène et son hôte ? C'est dans ce contexte théorique que l'influence de la pensée de Smith sur Grmek se manifeste le plus ouvertement à cette époque.

Parmi les explications possibles de l'arrêt d'une épidémie Grmek note d'abord la situation dans laquelle il y a création d'un état d'équilibre (biologique) entre l'hôte et l'agent infectieux, et souligne deux schémas explicatifs

55. R. J. Dubos, *Man Adapting*, Yale, 1965, p. 190.

56. R. J. Dubos, *Mirage of Health*, 1959, Londres, p. 78-79.

57. J. Lederberg, « Viruses and humankind: intracellular symbiosis and evolutionary competition », dans S. S. Morse (éd.), *Emerging Viruses*, New York, Oxford, 1993, p. 3-9, p. 8. Sur cette conférence voir, N. B. King, « The scale politics... », *op. cit.*

58. J. Lederberg, « Infectious agents, hosts in constant flux », *ASM News*, 65 (1999), p. 18-22 : « Peu importe la valeur du cadre théorique, la théorie [du compromis] sera inévitablement difficile à corroborer. Tout histoire de l'interaction entre un pathogène et son hôte demeure au mieux parcelle, faisant de l'analyse de ces interactions un objet de scepticisme », p. 21. [Notre traduction].

59. M. D. Grmek, « Préliminaires d'une étude... », *op. cit.*, p. 1477.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

possibles : un « schéma néo-lamarckien », faisant appel aux « propriétés adaptatives intrinsèques des êtres vivants », et un « schéma darwinien », s'appuyant sur le processus de sélection naturelle. Sans trancher véritablement il penche en faveur de la seconde option, et se range à l'idée d'un effet de sélection opérant au niveau des structures moléculaires pour expliquer l'adaptation hôte-parasite⁶⁰.

Citant l'expérience de Sabin sur la résistance acquise des souris à la fièvre jaune par sélection artificielle d'individus résistants, Grmek écrit que ces résultats sont compatibles avec la thèse de Theobald Smith selon laquelle il est dans « l'intérêt du microbe lui-même de ne pas demeurer trop virulent, car tuer son hôte est souvent une forme de suicide⁶¹ ». Il note également que dans certains pays africains cette affliction est devenue une « maladie inapparente » (expression de Charles Nicolle) c'est-à-dire qu'elle est très peu nocive et difficile à détecter pour le médecin clinicien⁶².

Plus loin, Grmek explique l'évolution de la lèpre et de la peste suivant une fois encore le raisonnement de Smith. Ainsi, alors que la seconde, une zoonose mortelle pour l'homme, est une maladie « relativement récente », la première, au contraire, est rarement mortelle, progresse lentement et est probablement une maladie humaine « très ancienne ». Et Grmek de conclure que le bacille de la lèpre et l'homme semblent « mieux adaptés l'un à l'autre » que dans le cas de la peste⁶³, cette dernière étant une maladie qui frappe surtout les rongeurs chez qui « elle a réalisé l'équilibre biologique hôte-parasite⁶⁴ ». On retrouve ici le corollaire de la « loi du déclin de la virulence » exposé plus haut.

Afin d'expliquer non seulement les cas de « symbiose » mais aussi « d'antagonisme » entre les maladies, Grmek s'appuie plus directement sur les concepts de la théorie de l'évolution, notamment sur ceux d'adaptation et de sélection naturelle. Ainsi, le paludisme, maladie endémique en Afrique, et l'anémie à hématies falciformes s'opposent dans la mesure où la première exerce une « forte pression de sélection » sur la seconde. Même si d'un point de vue médical la force de ces pressions sélectives exercées par la maladie endémique sur une population peut sembler « anormale⁶⁵ », ces dernières auraient

60. *Ibid.*

61. M. D. Grmek, « Préliminaires d'une étude... », *op. cit.*, p. 1477.

62. Voir, C. Nicolle, *Le destin... op. cit.*, Nicolle définit la « maladie inapparente » comme « celle qui ne se traduit par aucun symptôme pour le médecin », p. 83.

63. M. D. Grmek, « Préliminaires d'une étude... », p. 1478.

64. *Ibid.*, p. 1479.

65. *Ibid.*, p. 1480.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

favorisé l'évolution de la résistance génétique au paludisme chez les individus porteurs d'un certain type d'hémoglobine et vivant dans un milieu dominé par la malaria. Les porteurs du gène mutant, bien que défavorisés dans des conditions saines, se trouvent ainsi avantagés d'un point de vue évolutif dans un environnement où cette maladie est endémique.

Dans l'exemple de la peste comme dans celui du paludisme, ainsi qu'en d'autres endroits, Grmek souligne le rôle prépondérant de la sélection dans l'établissement de l'équilibre pathocénétique des époques passées. Dans ses travaux ultérieurs sur l'émergence des maladies nouvelles, comme le sida, il s'agira également pour Grmek de décrire comment les processus sélectifs viennent perturber « un équilibre qui a mis des millénaires pour s'établir⁶⁶ ».

Il n'est pas sans intérêt de souligner l'ouverture de Grmek aux schémas lamarckiens et darwiniens dans son article de 1969. Selon Grmek (qui suit Jean Rostand), Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) et Charles Darwin ont tous deux permis d'imposer « la vérité du transformisme⁶⁷ ». Dans un texte de la même période portant sur « quelques notions biologiques fondamentales », Grmek écrit qu'être « adepte de l'évolutionnisme signifie un acte de foi », même s'il refuse de considérer l'évolutionniste comme « le plus bel exemple de système a priori pseudo-scientifique », tel que l'entend le biologiste français Louis Bounoure. D'ailleurs, Grmek critique l'approche de Bounoure qu'il juge « profondément injuste⁶⁸ ». L'hésitation qu'on observe chez Grmek entre le néo-lamarckisme et le néo-darwinisme pourrait aussi s'expliquer par le fait qu'en France, à cette époque, le premier jouissait encore d'une solide réputation et continuait à être défendu par des biologistes comme Pierre-Paul Grassé⁶⁹, alors que le second peinait à s'implanter dans les milieux académiques depuis la fin du XIX^e siècle⁷⁰. Notons, enfin, que l'intérêt de Grmek pour les schémas explicatifs de types lamarckiens fait écho à la pensée des auteurs dont

66. M. D. Grmek, « Un entretien avec Mirko Grmek », *op. cit.*

67. M. D. Grmek, « Les modifications historiques de quelques notions biologiques fondamentales », *Revue de Synthèse*, 88 (1967), p. 85-93.

68. *Ibid.*, p. 87.

69. Voir, par exemple, P.-P. Grassé, *L'évolution du vivant, matériau pour une nouvelle théorie transformiste*, Paris, 1973.

70. Depuis sa création en 1887, la chaire de biologie de l'évolution à la Faculté des sciences de Paris est successivement occupée par des biologistes lamarckiens : Giard, Caulleray et Grassé. C'est seulement lorsque ce dernier part à la retraite en 1965 que la chaire est occupée par un biologiste néo-darwinien, Charles Bocquet. Voir, C. Limoges, « A second look at evolutionary biology in France », dans E. Mayr et W. B. Provine (éd.), *The Evolutionary Synthesis... op. cit.*, p. 322-328.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

il se réclame. Charles Nicolle, par exemple, bien qu'il défende « des idées qu'on peut dire évolutionnistes sur le destin des maladies infectieuses⁷¹ », recourt rarement au mécanisme de sélection naturelle dans ses explications des relations hôte-parasites⁷².

Les quelques remarques néo-lamarckiennes de Grmek de la fin des années 1960 s'estompent par la suite, comme en témoigne son *Histoire du sida*, sans disparaître tout à fait⁷³. Dans cet ouvrage pionnier dans lequel l'auteur s'appuie sur l'hypothèse de la pathocénose pour compléter l'explication évolutionniste qu'il propose de l'émergence du sida⁷⁴. En plus d'expliquer la genèse de la pandémie et de proposer une analyse des controverses à propos de l'origine des virus HIV, cet ouvrage cherche à répondre à la question suivante : le sida est-il, ou non, une maladie nouvelle, et dans quel sens ?

LE PROBLÈME DES MALADIES NOUVELLES

La question des « maladies nouvelles et les maladies éteintes » est un problème très ancien qui remonte à l'Antiquité⁷⁵ et auquel Grmek tente à son tour d'apporter quelques éclaircissements d'ordre historique, philologique et conceptuel durant les années 1980 et 1990⁷⁶. Dans ses *Propos de table*, par

71. K. B. Néfissa et A.-M. Moulin, « La peste nord-africaine et la théorie de Charles Nicolle sur les maladies infectieuses », *Gesnerus*, 67, 1 (2010), p. 30-56, p. 30.

72. Nicolle parle principalement « d'évolution » au sens de changement organique ; et dans la plupart des cas, il renvoie à « l'hypothèse transformiste ». Son utilisation du terme « évolution » fait écho à des modifications structurelles et fonctionnelles dans les caractères des micro-organismes mais rarement aux concepts de sélection et d'adaptation dans un sens darwinien. Nicolle distingue la « mutation », qu'il qualifie de changement brusque et irréversible dans un caractère, de « l'évolution lente » ou « adaptation », qu'il associe à « l'hypothèse transformiste ». Voir C. Nicolle, *Le destin des maladies infectieuses*, Paris, 1939, p. 125.

73. Lors d'une journée d'étude consacrée à l'œuvre de Fernand Braudel, Grmek écrit : « les animaux n'agissent pas sur le milieu mais s'adaptent au milieu, d'une manière darwinienne ou lamarckienne ». M. D. Grmek, « Biologie et longue durée », dans *Une leçon d'histoire de Fernand Braudel*, Châteauevallon, 1986, p. 72.

74. M. D. Grmek, *Histoire du sida*, op. cit.

75. C. Anglada, *Étude sur les maladies nouvelles et les maladies éteintes*, Paris, J. B. Baillières, 1869.

76. M. D. Grmek, « Problème des maladies nouvelles », dans C. Mérieux (éd.), *Sida. Épidémies et sociétés*, Lyon, 1987, p. 97-107 ; M. D. Grmek, « La dénomination latine des maladies considérées comme nouvelles par les auteurs antiques », dans G. Sabbah (éd.), *Le latin médical. La constitution d'un langage scientifique*, Saint-Étienne, 1991, p. 195-214 ; M. D. Grmek, « Le concept de maladie émergente », *History and Philosophy of the Life*

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

exemple, l'écrivain Plutarque examine « s'il est possible que des maladies nouvelles et inconnues se forment et, dans l'affirmative, de chercher quelles sont les causes de leur apparition⁷⁷ ». Comme le rappelle Grmek, en refusant d'admettre du changement dans la nature des choses, Plutarque se range à l'hypothèse selon laquelle les maladies nouvelles sont des maladies qui ne sont pas encore reconnues comme entités nosologiques⁷⁸. Même si Plutarque admet la possibilité de l'origine cosmique de nouvelles maladies⁷⁹, et que le XVII^e siècle demeure perplexe devant la disparition de certains maux et l'apparition de nouveaux fléaux⁸⁰, c'est principalement au XIX^e siècle que la médecine conçoit les maladies comme des entités historiques.

L'historien allemand Kurt Sprengel est sans doute l'un des premiers historiens de la médecine à consacrer un chapitre entier à ce sujet au tournant du XIX^e siècle⁸¹. Dans son *Histoire pragmatique de la médecine*, ce dernier étudie la coqueluche, la « suette anglaise », le scorbut et la syphilis en tant que nouveaux phénomènes pathologiques. L'écrivain et homme politique français Charles Boersch (1811-1871), quant à lui, publie deux décennies plus tard un *Essai sur la mortalité à Strasbourg* dans lequel il critique le regard « fixiste » des médecins sur les maladies. Considérant que les pratiques humaines ont de tout temps modifié les animaux et les végétaux, l'auteur se demande « pourquoi n'y aurait-il pas des maladies historiques, comme il y a des animaux et des végétaux fossiles ? Pourquoi ne pourrait-il pas naître, sous l'influence de circonstances passagères, des maladies nouvelles et passagères, comme il naît des variétés d'animaux et de plantes⁸² » ?

Trente ans plus tard, Charles Anglada conclura que l'expérience empirique des maladies nouvelles est désormais « trop vraisemblable pour n'être pas réelle », et qu'à moins de croire que les maladies sont « tombées un beau jour

Sciences, 15, 3 (1993), p. 281-296. Déjà en 1983, dans son séminaire du jeudi après-midi à l'EPHE, Grmek discute de ce problème et propose une typologie proche de celle qu'il présente en 1987 (Jacalyn Duffin, communication personnelle).

77. Plutarque, cité par C. Mugler, « Démocrite et le danger de l'irradiation cosmique », *Revue d'histoire des sciences*, 20 (1967), p. 221-228, p. 221.

78. M. D. Grmek « Le concept de maladie émergente », *op. cit.*, p. 283.

79. C. Mugler, « Démocrite et le danger... », *op. cit.*, p. 223.

80. L. G. Stevenson, « "New diseases" in the seventeenth century », *Bulletin of the History of Medicine*, 39 (1965), p. 1-21.

81. K. Sprengel, *Essai d'une histoire pragmatique de la médecine*, vol. 2, Paris, 1809. L'auteur remercie Joël Coste pour cette référence.

82. C. Boersch, *Essai sur la mortalité à Strasbourg (partie rétrospective)*, Strasbourg, Éditions G. Silberman, 1836, p. 96.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

sur la terre », il est nécessaire d'admettre qu'elles sont « l'œuvre des siècles⁸³ ». Inspiré par la géologie et la géographie qui commencent à cerner des régularités dans la nature, l'auteur se désole pourtant de constater l'incapacité des sciences médicales à « établir les lois qui régissent les explosions des épidémies, leurs disparitions momentanées, leurs retours éventuels, leur extinction définitive ». On devra attendre encore longtemps, dira-t-il, « le Newton appelé à calculer les évolutions de ces étranges météores de l'ordre pathologique⁸⁴ ».

Dix ans après la publication d'Anglada, le chimiste Louis Pasteur (1822-1895) aborde à son tour la question de l'origine des maladies nouvelles. Selon lui, il est peu vraisemblable que « la nature, dans son évolution à travers les siècles passés, ait déjà rencontré toutes les occasions de production des maladies virulentes ou contagieuses⁸⁵ ». Pasteur sait atténuer et exalter la virulence des germes à l'origine de maladies telles que le choléra des poules. Ces phénomènes ne sont pas propres au contexte expérimental du laboratoire mais se produisent, selon lui, de façon spontanée dans la nature⁸⁶. Pour Pasteur, l'exaltation de la virulence en laboratoire et la création de nouvelles maladies hors de l'institut de recherche sont des processus analogues. « Par cette méthode », écrit-il, « on peut créer des virulences et des contagions nouvelles ». « Je suis très porté à croire », écrira Pasteur « que c'est ainsi qu'ont apparu, à travers les âges, la variole, la syphilis, la peste, la fièvre jaune, etc. et que c'est également par des phénomènes de ce genre qu'apparaissent, de temps à autre, certaines grandes épidémies⁸⁷ ».

Durant le premier tiers du xx^e siècle, Charles Nicolle se fait le porte-parole de l'idée que les maladies ont une histoire, c'est-à-dire qu'elles naissent, vivent et meurent. Nicolle est certes animé d'un profond sentiment évolutionniste mais il demeure en marge du courant néo-darwinien qui se consolide à cette époque⁸⁸. En raison de la grande variabilité des micro-organismes, d'une part,

83. C. Anglada, 1869, *op. cit.* p. 45.

84. *Ibid.*, p. 9.

85. L. Pasteur (avec la collaboration de C. Chamberland, É. Roux), « De l'atténuation des virus et de leur retour à la virulence », *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 92, p. 429-435, dans L. Pasteur, *Œuvres complètes*, vol. VI, p. 332-338, p. 337.

86. A.-M. Moulin, « La métaphore vaccine », *History and Philosophy of the Life Sciences*, 14 (1992), p. 271-297.

87. L. Pasteur « De l'atténuation des virus... », *op. cit.*, p. 337.

88. Voir, C. Nicolle, *Le destin... op. cit.* Dans cet ouvrage, Nicolle établit un contraste entre l'évolution des maladies infectieuses par un lent processus d'adaptation du « mutationnisme », un processus plus rapide à opérer des changements durables (*i.e.* héréditaires) au niveau de la virulence. Il ne mentionne à aucun endroit le nom de Darwin ou de chercheurs

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

et du temps infini dont dispose la Nature, d'autre part, il déclare d'un ton prophétique : « Il y aura donc des maladies nouvelles. C'est un fait fatal. Un autre fait, aussi fatal, est que nous ne saurons jamais les dépister dès leur origine⁸⁹. »

Nicolle est l'un des rares microbiologistes de cette époque à faire une telle prédiction. De fait, les décennies qui suivent se caractérisent par un optimisme généralisé fondé sur la diminution significative des maladies suite à l'utilisation massive d'antibiotiques, de vaccins et de pesticides, ainsi que grâce aux campagnes d'éradication organisées par les organisations sanitaires internationales et l'amélioration de la salubrité et de la qualité de vie⁹⁰. Dans les années 1950, on considère que la recherche sur les micro-organismes n'est plus nécessaire et que le modèle médical de l'époque suffit à combattre les maladies infectieuses qui, pour la plupart, déclinent naturellement⁹¹, un optimisme brusquement mis à mal par l'arrivée du sida et d'autres maladies émergentes, de même que par l'évolution de la résistance aux antibiotiques.

DES « MALADIES NOUVELLES » AUX « MALADIES ÉMERGENTES »

Dans une communication à la conférence internationale d'Annecy « Sida : Épidémies et sociétés » rassemblant de nombreuses personnalités du monde scientifique et politique, et organisé par Charles Mérieux en 1987, Grmek soutient que l'expression « maladie nouvelle » renvoie à cinq situations historiques distinctes : (1) la maladie existait mais ne pouvait être conceptualisée ; (2) elle était présente mais n'a été identifiée que suite à un changement qualitatif ou quantitatif dans ses manifestations ; (3) la maladie a été introduite dans une nouvelle région du monde où elle était absente jusqu'alors ; (4) elle a franchi une barrière d'espèce ; ou encore, ce qui est plus rare (5) la maladie est entièrement nouvelle⁹².

appartenant à ce courant. Ce texte reprend en partie, et du même, *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses*, Paris, 1930.

89. C. Nicolle, *Le destin...*, *op. cit.*, p. 150.

90. Voir, B. Fantini, « Les organisations sanitaires internationales face à l'émergence de maladies infectieuses nouvelles », *History and Philosophy of the Life Sciences*, 15 (1993), p. 435-457.

91. F.M. Burnet, « The future of medical research », *Lancet*, 1953, p. 103-108 ; F.M. Snowden, « Emerging and re-emerging diseases... », *op. cit.*

92. M. D. Grmek « Le concept de maladie émergente », *op. cit.*

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

Suivant cette typologie, Grmek affirme que le sida est une maladie nouvelle dans sa dimension pandémique et au sens où le syndrome ne fut nommé et identifié qu'à l'été 1982 à Atlanta⁹³. Or si le syndrome d'immunodéficience acquise, comme *catégorie de la pensée médicale contemporaine*, est une nouveauté du point de vue conceptuel et pathologique il ne constitue pas, selon Grmek, une maladie absolument « nouvelle » dans la mesure où les virus VIH 1 et 2 existaient sous une forme atténuée longtemps avant leur identification au début de la pandémie et n'ont pas surgi *ex nihilo*. Selon Grmek, il existe toujours « une certaine continuité avec le passé » car l'agent infectieux n'est pas le fruit d'une génération spontanée. C'est généralement la « transformation adaptative » d'un microorganisme inoffensif en agent pathogène en fonction du milieu ou le franchissement de la barrière d'espèce qui permet d'expliquer les maladies nouvelles au « sens fort » du terme⁹⁴. Le sida n'est donc pas une maladie « absolument nouvelle ».

À l'occasion d'une autre conférence internationale tenue également à Annecy en 1992 (« Émergence de maladies infectieuses : perspectives historiques ») qu'il organise, Grmek donne à sa typologie sa forme finale qui paraîtra dans un article publié l'année suivante sous le titre « Le concept de maladie émergente⁹⁵ ». Rompant alors avec la tradition qui le précède, et témoignant du réseau international (notamment américain) dans lequel il poursuit ses recherches, Grmek suggère de remplacer le syntagme « maladie nouvelle », qu'il juge désormais ambigu, par l'expression « maladie émergente⁹⁶ » qu'il considère plus précise. Comme les maladies « viennent toujours de quelque part et ne disparaissent pas complètement et à tout jamais », Grmek préfère désormais parler « de leur déclin au lieu de leur nouveauté et de leur disparition⁹⁷ ». Dans un article publié à titre posthume, il reconnaît que l'on doit « aux chercheurs américains, notamment à Joshua Lederberg et à Stephen Morse, les premiers succès dans l'emploi épidémiologique du terme "émergent" » et qualifie la conférence de 1989 sur les « virus émergents » à

93. M. D. Grmek, « Archeology of a disease: AIDS before AIDS », *Periodicum Biologorum*, 100 (1998), p. 411-423, p. 411.

94. M. D. Grmek « Le concept de maladie émergente », *op. cit.*, p. 295.

95. Pour une analyse plus détaillée du passage de l'expression « maladie nouvelle » à celle de « maladie émergente », voir P.-O. Méthot, « De la pathocénose aux maladies émergentes » (en préparation).

96. M. D. Grmek « Le concept de maladie émergente », *op. cit.*, p. 282.

97. M. D. Grmek, « Déclin et émergence des maladies », *História, Ciências, Saúde – Manungos*, 2, 2 (1995), p. 9-32, p. 10.

Washington organisée par ce dernier comme « particulièrement significative et à plusieurs égards prémonitoire⁹⁸ ».

UN NOUVEAU MODÈLE ÉPIDÉMIOLOGIQUE EN ÉCOLOGIE DES MALADIES

En s'intéressant aux maladies émergentes, Grmek n'oublie pas le concept de pathocénose qu'il a élaboré plus de vingt ans auparavant. Au contraire, il en fait un modèle heuristique capable d'éclairer un problème de santé publique contemporain : la pandémie du sida. Ses recherches sur le sida révèlent cependant une évolution importante dans la façon dont ce dernier pense désormais les mécanismes au fondement du changement pathologique. Reprenant le raisonnement de Theobald Smith lors de la conférence de 1987 sur le sida, Grmek le situe dans une perspective ouvertement évolutionniste :

Dans les maladies infectieuses essentiellement humaines, une sorte d'équilibre s'établit entre l'hôte et le germe pathogène, en règle générale avec diminution des effets mortels. La *pression de la sélection naturelle* s'opère dans ce sens, car il n'est pas dans l'intérêt biologique du parasite de tuer rapidement son hôte⁹⁹.

Or, toujours en faisant référence à l'hypothèse d'un déclin naturel de la virulence¹⁰⁰, Grmek considère sérieusement les avancées théoriques de l'épidémiologiste Roy Anderson et du physicien et écologue des maladies Robert May, et s'intéresse aux implications de leurs travaux de modélisation de la dynamique des maladies infectieuses, en particulier dans le cas du sida¹⁰¹. Roy Anderson est d'ailleurs invité à la seconde conférence d'Annecy en 1992, où il prononce une conférence sur les facteurs écologiques qui déterminent l'impact d'une nouvelle maladie dans une population d'hôtes¹⁰². Car tout en s'inscrivant dans

98. M. D. Grmek, « Regard d'un historien sur les maladies émergentes », dans D. Buican et D. Thieffry (éd.) *Biological and Medical Sciences. Proceedings of the XXth International Congress of History of Science* (Liège, 20-26 juillet 1997), vol. XI, Lausanne, p. 11-30, p. 16. Sur cette conférence, voir N. B. King, « The scale politics... », *op. cit.*

99. M. D. Grmek, « Problème des maladies nouvelles », *op. cit.*, p. 99 (Nos italiques).

100. Voir M. D. Grmek, *Histoire du sida...*, *op. cit.*, p. 179, 258-259.

101. Grmek fait référence à la communication d'Anderson à Annecy lorsqu'il discute le modèle du *trade-off* dans son article de 1995. Voir, M. D. Grmek, « Some unorthodox views and a selection hypothesis on the origins of the AIDS virus », *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 50 (1995), p. 253-273, p. 268. Dans *Histoire du sida* il fait aussi référence à leurs travaux aux pages 107 et 282.

102. Source : Programme scientifique, archives Institut d'histoire de la médecine et de la santé, Genève.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

une logique évolutionniste, la théorie de Smith sur la formation de l'équilibre biologique était de plus en plus mise en doute, tant d'un point de vue théorique – par les travaux de May et Anderson – qu'empirique par l'apparition de maladies « nouvelles »¹⁰³.

Depuis la fin des années 1970, les relations hôte-parasite font l'objet de modèles mathématiques démontrant l'enchevêtrement complexe des facteurs écologiques, immunologiques et génétiques qui influencent leur évolution. Ces modèles, en particulier celui du compromis (*trade-off*), ont fortement remis en question la *généralité* de la thèse de Smith – qui postule une diminution constante et graduelle de la virulence – en démontrant la relation étroite entre transmissibilité de la maladie et virulence, en particulier dans le cas du choléra, de la grippe et du sida¹⁰⁴, mais aussi de la myxomatose¹⁰⁵. Plus encore, l'irruption de « nouvelles » maladies comme la maladie du légionnaire, les fièvres Ébola et la dengue, de même que l'augmentation de la résistance aux antibiotiques, contribuent à miner l'idée selon laquelle la sélection naturelle se charge d'éliminer les maladies infectieuses¹⁰⁶. Le modèle mathématique du *trade-off* suggère en effet que la transmission et le niveau de virulence sont des variables qui s'influencent, d'une part, et que le taux de transmission est un trait capable d'évoluer sous l'effet des pressions de sélection, d'autre part. Grmek perçoit très clairement les implications de ce nouveau modèle épidémiologique qui appuie sa thèse, énoncée dans l'article de 1969, selon laquelle la fréquence et la répartition des maladies peuvent s'exprimer de façon mathématique et quantitative.

UNE HYPOTHÈSE SÉLECTIONNISTE « NON-ORTHODOXE »

Selon Grmek, l'explication de la pandémie du sida comporte une dimension sociale et une dimension biologique qu'il convient de distinguer même si elles sont évidemment liées. D'une part, les progrès médicaux (ex : transfusion sanguine, drogue intraveineuse), le mélange des populations, l'augmentation des déplacements à grande échelle, les nouvelles pratiques sexuelles et la réduction spectaculaire de la tuberculose, alors une maladie « dominante », ont

103. P.-O. Méthot, « Why do parasites harm their host... », *op. cit.*

104. P. Ewald, « Transmission modes and the evolution of virulence with special reference to cholera, influenza and AIDS », *Human Nature*, 1991, p. 1-30.

105. M. W. Sabelis, J. A. J. Metz, « Taking stock: relating theory to experiment », dans U. Dieckmann *et al.* (éd.), *Adaptive Dynamics of Infectious Diseases: in Pursuit of Virulence Management*, Cambridge, Cambridge University Press, 2002, p. 379-398.

106. Voir, F. M. Snowden, « Emerging and re-emerging diseases... », *op. cit.*, p. 16.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

facilité l'écllosion de la pandémie en ouvrant de nouvelles voies de transmission jusque-là demeurées inédites, bouleversant ainsi la composition de la pathocénose du siècle dernier.

Or, à eux seuls ces facteurs ne permettent pas de rendre compte de la complexité de la situation, d'où l'introduction par Grmek d'une explication biologique « originale et non-orthodoxe » qui recouvre essentiellement deux aspects : « l'application du *principe darwinien de la sélection naturelle* sur le rapport entre transmissibilité et virulence », de même que « l'application du *concept général de pathocénose* au cas particulier du sida¹⁰⁷ ». Avec *Histoire du sida*, Grmek passe donc effectivement « d'un outil d'analyse historique à un modèle heuristique capable d'éclairer les ressorts d'une épidémie¹⁰⁸ ».

Comment ces deux aspects (social et biologique) sont-ils liés ? Tout d'abord, la grande variabilité des rétrovirus HIV 1 et 2 leur confère des capacités d'évolution étonnamment rapide qui, en retour, facilitent la production récurrente de variétés très virulentes. Comme Grmek le souligne, « la sélection naturelle exerce une pression particulièrement forte sur ce type de "réplicateur"¹⁰⁹ ». Or, poursuit-il, avant les changements sociaux-culturels survenus dans les années 1970, la sélection avait tendance à éliminer ces souches hyper-virulentes capables d'éliminer l'hôte avant de se transmettre¹¹⁰. Mais si un niveau de virulence élevé est un handicap pour le parasite dans un contexte écologique où le taux de transmission est faible, il en va autrement lorsque ce taux augmente. Il se produit alors un renversement catastrophique de la situation initiale¹¹¹.

Grmek souligne que la transmissibilité est une « propriété favorisée par la sélection darwinienne¹¹² » et, par conséquent, lorsque le nombre et la proximité d'individus susceptibles d'être infectés et de transmettre la maladie augmente, la virulence risque aussi d'augmenter en raison des conditions écologiques. Dès lors, la létalité de l'infection peut constituer un avantage sélectif au

107. M. D. Grmek, « Some unorthodox views... », *op. cit.*, p. 267 ; M. D. Grmek, *La vie, les maladies...*, *op. cit.*, p. 32. Nous soulignons.

108. G. Lambert, « Les origines de la pathocénose ou l'introduction de la longue durée dans l'histoire de la médecine », dans ce volume.

109. M. D. Grmek, *Histoire du sida...*, *op. cit.*, p. 258.

110. *Ibid.*

111. Il s'agit de l'une des explications de la très haute mortalité de la pandémie de grippe de 1918-1919. Voir, P.-O. Méthot et S. Alizon, « Emerging disease and the evolution of virulence : the case of the 1918-19 influenza pandemic », dans P. Huneman, M. Silberstein et G. Lambert (éd.), *Classification, Disease, Evidence. New Essays in the Philosophy of Medicine*, Springer, Dordrecht, 2015, p. 93-130.

112. M. D. Grmek, *Histoire du sida...*, *op. cit.*, p. 259.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

sens d'une augmentation du succès reproductif différentiel du pathogène. Cet argument s'enracine dans le modèle mathématique du compromis (*trade-off*) proposé par Anderson et May en 1979 et développés par d'autres ultérieurement¹¹³, ce qui montre que Grmek était au fait des plus récents développements en épidémiologie¹¹⁴.

Le modèle du compromis est devenu en quelque sorte la nouvelle sagesse traditionnelle. Or, si Grmek s'appuie largement sur les travaux en écologie évolutive et en épidémiologie menés depuis une vingtaine d'années, pourquoi qualifie-t-il son hypothèse biologique de « non-orthodoxe » ? Grmek est convaincu que l'explication de la pandémie du sida (et des maladies émergentes en général) doit inclure un facteur supplémentaire qui modifia à l'époque la direction des pressions de sélection, soit le déclin des autres maladies infectieuses qui composaient la pathocénose du siècle dernier jusqu'aux années 1970¹¹⁵. Selon Grmek, les autres maladies infectieuses, en particulier la tuberculose, « faisaient écran » au sida qui n'a pas de symptômes typiques et dont le diagnostic avant la fin des années 1970 demeure difficile à établir¹¹⁶. En fait, dira-t-il, « quand une maladie disparaît, une autre finit à terme par se faire jour¹¹⁷ ».

Selon Grmek, le sida existait avant l'écllosion de la pandémie mais pouvait facilement être confondu avec d'autres pathologies¹¹⁸. Suite à la découverte des antibiotiques, les maladies bactériennes battent peu à peu en retraite, permettant du même coup aux maladies virales, jusque-là latentes, comme le sida, d'émerger et d'évoluer. Bref, l'aspect non-orthodoxe de l'hypothèse de Grmek trouve sa source dans la dialectique du progrès et de la technique médicale qui, d'un côté augmentent la longévité en éliminant un certain nombre de maux et qui, de l'autre, permettent la résurgence de maladies infectieuses jusque-là ignorées.

113. Voir, M. W. Sabelis, J. A. J. Metz, « Taking stock... », *op. cit.*

114. En 1991, Mirko Grmek était examinateur dans le jury de thèse d'Antoine Flahault, aujourd'hui directeur de l'Institut de santé globale à Genève, qui portait sur les modèles mathématiques compartimentaux de la dynamique de diffusion du sida. Source : IMEC, RBE GRM B23 17.

115. M. D. Grmek, « Some unorthodox views... », *op. cit.*, p. 271.

116. M. D. Grmek, *La vie, les maladies...*, *op. cit.*, p. 32.

117. M. D. Grmek, « Sida : histoire d'une épidémie. Entretien avec Mirko Grmek », *L'Histoire*, 150 (décembre 1991), p. 50-55, p. 55.

118. Selon Grmek, une personne morte du sida avant l'identification du virus dans les années 1980 serait sans doute officiellement décédée de « phtisie galopante ». M. D. Grmek, *La vie, les maladies...*, *op. cit.*, p. 33.

CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons souligné la constance dans l'œuvre de Mirko Grmek d'une réflexion évolutionniste plus ou moins explicite afin d'approfondir un aspect peu commenté de son cheminement intellectuel qui nous paraissait important pour comprendre les tenants et aboutissants du concept de pathocénose. Nous avons particulièrement insisté sur le rôle déterminant des travaux du bactériologiste Theobald Smith et de la « loi du déclin de la virulence » de même que sur celui des nouveaux modèles épidémiologiques des maladies infectieuses. Est-il pour autant légitime de parler d'une perspective *darwinienne* chez Grmek ? Oui et non. Il fait peu de doute que Grmek a puisé dans la pensée *évolutionniste* un schème conceptuel lui permettant de penser les changements temporels au sein d'un ensemble structuré : la pathocénose.

En revanche, il a très peu parlé de Darwin, du néo-darwinisme ou des conséquences de cette théorie pour les conceptions de la santé et de la maladie. Il ne propose pas non plus de réflexion frontale sur les problèmes épistémologiques soulevés par la structure ou le contenu de la théorie de l'évolution même s'il ne pouvait les ignorer¹¹⁹. Sans placer la figure de Darwin au centre de son œuvre, Grmek souligne pourtant la pertinence de sa théorie pour la pensée médicale ainsi que pour l'historien des maladies. La pathocénose, en effet, doit nécessairement être interprétée d'un point de vue dynamique et évolutif, tout comme le concept de maladie émergente. Les deux concepts ne sont donc pas en tension mais s'articulent de manière complémentaire, la pathocénose proposant un cadre théorique pour penser l'émergence, la disparition et la possible réémergence de certaines maladies, non seulement infectieuses mais chroniques. De fait, pour Grmek, « l'émergence des maladies au cours de la seconde moitié du xx^e siècle n'est qu'une des facettes d'un phénomène complexe de rupture de la pathocénose¹²⁰ ».

Les analyses précédentes permettent d'affirmer que les pathocénoses ne sont pas des totalités statiques mais sont au contraire de véritables systèmes dynamiques traversés par des effets de sélection naturelle et structurés par des chaînes causales multiples. Si, comme le souligne Warwick Anderson, la géographie médicale héritée d'Hippocrate a imposé un certain déterminisme entre

119. La correspondance de Grmek à l'IMEC montre que ce dernier était en contact avec certains des plus influents biologistes de l'évolution du xx^e siècle dont Ernst Mayr, Theodosius Dobzhansky et Francisco Ayala, dont il avait lu et commenté les ouvrages.

120. M. D. Grmek, « Regard d'un historien... », *op. cit.*, p. 28.

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

le lieu et la maladie, il faut bien reconnaître – contre l'argument de Sallares – que le concept de pathocénose échappe à ce constat. De fait, la dynamique de la pathocénose, pour reprendre les mots d'Anderson appliqués à l'écologie des maladies, « postule une échelle temporelle évolutive » et développe des « modèles intégrants et interactifs à une échelle globale¹²¹ ».

La médecine, la biologie et les sciences sociales commencent à utiliser le concept de pathocénose. Renvoyant à l'article de 1969 de Grmek, le démographe et sociologue Andrew Noymer souligne, par exemple, que « les maladies sont inter-reliées et que les épidémies », de ce fait, « ne peuvent être comprises de manière isolée¹²² ». Insistant sur l'importance du temps long pour comprendre l'impact des épidémies sur les collectivités, il soutient par ailleurs que la pandémie de grippe de 1918-1919 a fortement contribué au déclin de la mortalité et de la morbidité associées à la tuberculose durant la première moitié du xx^e siècle. D'autres chercheurs, en retour, font l'hypothèse que la prévalence de la tuberculose a favorisé les effets dévastateurs de la pandémie de 1918-1919¹²³.

Ailleurs, une équipe travaillant sur le bacille de la peste est parvenue à la conclusion que l'approche moléculaire était incapable, à elle seule, d'expliquer la virulence de l'épidémie qui déferle sur l'Europe au xiv^e siècle. Dans un style de pensée proche de celui de Grmek, les auteurs notent la nécessité de faire appel à des facteurs populationnels, à la dynamique vectorielle de la maladie, aux conditions sociales de l'époque de même qu'aux « interactions » entre la peste et les « maladies concurrentes » pour rendre compte de la virulence exceptionnelle de cette maladie¹²⁴.

Terminons par une question ouverte. Souvent rapproché de la théorie de la « transition épidémiologique » proposée en 1971 par Abdel Omran¹²⁵, le concept de pathocénose s'en distingue néanmoins dans la mesure où les

121. W. Anderson, « Natural histories of infectious diseases... », *op. cit.*, p. 42.

122. A. Noymer, « Epidemics and time. Influenza and tuberculosis during and after the 1918-19 pandemic », dans D. A. Herring, A. C. Swedlund (éd.) *Plagues and Epidemics. Infected Spaces Past and Present*, Oxford, 2010, p. 137-152, p. 137.

123. D. A. Herring et L. Sattenspiel, « Death in winter: Spanish flu in the Canadian sub-arctic », dans H. Phillips et D. Killingray (éd.), *The Spanish Influenza Pandemic of 1918-19: New Perspectives*, New York, Londres, 2003, p. 156-172.

124. K. I. Bos *et al.* « A draft genome of *Yersinia pestis* from victims of the Black Death », *Nature*, 478 (2011), p. 1-5, p. 4.

125. A. R. Omran, « The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change », *The Milbank Memorial Fund Quarterly*, 49 (1971), p. 509-538 ; pour une critique de ce modèle, voir G. Weisz et J. Olszynko-Gryn, « The theory of epidemiologic

Tiré à part adressé à Pierre-Olivier Méthot.

ruptures pathocénologiques ne forment pas une progression linéaire en trois « âges ». L'aspect à la fois discontinu et constant des changements pathocénologiques pourrait plutôt faire penser au modèle évolutif développé par les biologistes de l'évolution Stephen J. Gould et Niles Eldredge vers la fin des années 1970¹²⁶. Ne pourrait-on pas, en effet, comparer la théorie de la pathocénose, caractérisée par de longues périodes de stabilité écologiques suivies de ruptures, à la théorie des équilibres ponctués ? En lieu du gradualisme linéaire de la transition épidémiologique, la dynamique de la pathocénose introduit la discontinuité dans l'histoire des maladies.

Remerciements

Merci à Joël Coste, Élodie Giroux et Gérard Lambert pour leurs commentaires critiques et constructifs sur une première version du manuscrit ainsi qu'à Bernardino Fantini, Jean Gayon et Michel Morange pour avoir accepté d'en relire une version ultérieure. Nous adressons enfin nos remerciements à Louise L. Lambrichs pour son aide précieuse apportée lors des recherches que nous poursuivons à l'institut Mémoires de l'édition contemporaine (IMEC) où sont entreposées les archives de Mirko Grmek. La réalisation de ce travail a été rendue possible grâce à une bourse de recherche postdoctorale du Fonds de recherche du Québec – Société et Culture ainsi qu'à la fondation Ernst et Lucie Schmidheiny.

transition: the origins of a citation classic », *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 65, 3 (2010), p. 287-326.

126. B. Fantini (communication personnelle). Voir, S. J. Gould et N. Eldredge, « Punctuated equilibria: the tempo and mode of evolution reconsidered », *Paleobiology*, 3, 2 (1977), p. 115-152.

Table des matières

Introduction. La pathocénose, un concept novateur pour la science historique des maladies	1
Joël COSTE, Bernardino FANTINI et Louise L. LAMBRICHS	
Note sur la préhistoire de ce volume	9
Louise L. LAMBRICHS	

I. GÉNÉALOGIE ET SITUATION DU CONCEPT DE PATHOCÉNOSE

Les origines de la pathocénose ou l'introduction de la longue durée dans l'histoire de la médecine	15
Gérard LAMBERT	
Le concept de pathocénose : naissance, enfance, filiation et adolescence d'un néologisme	37
Louise L. LAMBRICHS	
Relations entre les concepts de biocénose et de pathocénose	69
Pascal ACOT	
Mirko Grmek, les <i>Épidémies</i> d'Hippocrate et la pathocénose antique	77
Jacques JOUANNA	
Le concept de pathocénose chez M. D. Grmek. Une réflexion évolutionniste sur l'écologie des maladies ?	93
Pierre-Olivier MÉTHOT	
Du concept de pathocénose aux théories de la transition sanitaire	119
Jacques VALLIN et France MESLÉ	
L'interaction des maladies à l'échelle de l'individu : le concept de comorbidité	139
Anne-Sophie PIMPAUD	

II. APPLICATIONS HISTORIQUES NOUVELLES (1) PÉRIODES ANTIQUE, MÉDIÉVALE ET MODERNE

La distribution de l'allèle <i>CCR5-Delta32</i> résulte-t-elle d'une rupture de pathocénose due à l'expansion romaine ?	159
Éric FAURE et Manuela ROYER-CARENZI	
Ancient and modern pathocoenoses	181
Robert SALLARES	
La pathocénose historique face à l'écran du cadre nosologique : l'exemple du Moyen Âge occidental	203
Danielle JACQUART	
Amatus Lusitanus' sixth Centuria's medical reports and the possibilities of their interpretations	231
Stella FATOVIĆ-FERENČIĆ	
Une approche de la pathocénose à l'époque moderne. Maladies et états de santé dans les recueils de <i>consilia</i> et consultations français (milieu XVI ^e siècle–début XIX ^e siècle)	241
Joël COSTE	

III. APPLICATIONS HISTORIQUES NOUVELLES (2) PÉRIODE CONTEMPORAINE ET TEMPS PRÉSENT

“Haldane hypothesis”: premises of the Italian epidemiological observations and research on Thalassemia and Malaria	261
Stefano CANALI	
Traffic, trade, transport, and disease. The vulnerability of Europe and the Sanitary Conferences (1851-1897)	277
Eugenia TOGNOTTI	
Pathocenosis, epidemiological transition and patterns of mortality in contemporary France	289
Joël COSTE et Éric JOUGLA	
Géographie et pathocénose : dynamiques spatio-temporelles de la mortalité par âge et causes de décès en France depuis 1970	307
Stéphane RICAN, Éric JOUGLA et Gérard SALEM	
<i>Index nominum</i>	329
<i>Index locorum</i>	331
<i>Index morborum</i>	333