

# L'hérédité des caractères acquis : *analyse mathématique*

Alisson Stocchetti <sup>a</sup>, André Aurengo <sup>b</sup>, Bernard Beauzamy <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Société de Calcul Mathématique SA, 75008, Paris, France

<sup>b</sup> Académie de Médecine

Octobre 2018

Une question très ancienne (remontant au moins à Lamarck) est celle de la transmissibilité des caractères acquis : si certains représentants d'une espèce acquièrent certaines caractéristiques, peuvent-elles se transmettre à leur descendance ? La question est abordée du strict point de vue des mathématiques : que peut-on déduire des données existantes, au moyen d'arguments dont la validité soit indiscutable ? Il s'agit de l'analyse de la qualité des raisonnements, sans se prononcer sur le fond. Le point de départ est l'analyse factuelle d'un article de 2008, qui porte sur la santé des enfants et petits-enfants des personnes touchées par la "famine hollandaise" : RC Painter, *Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life*, BJOG : International Journal of Obstetrics and Gynaecology, vol. 115, n°10, 2008 sept, p. 1243-9. La conclusion est que cet article est entièrement dépourvu de valeur scientifique : il n'aurait jamais dû être publié. Il comporte en effet de très nombreuses erreurs méthodologiques : les données de travail sont très insuffisantes et les tests statistiques sont mis en œuvre de manière fondamentalement incorrecte. La question de fond reste posée : des bébés nés pendant des périodes de famine, malheureusement l'humanité en a vu beaucoup ; le siège de Leningrad, les camps de concentration, sont des exemples récents. Beaucoup d'études ont cherché à voir si leur descendance présentait un caractère particulier et, à ce jour, aucun résultat significatif n'a été enregistré.

**Mots clés** : malnutrition, mathématique, hérédité, caractères acquis

## Introduction

Une question très ancienne (remontant au moins à Lamarck) est celle de la transmissibilité des caractères acquis : si certains représentants d'une espèce acquièrent certaines caractéristiques, du fait de leur exposition à leur environnement, ces caractéristiques peuvent-elles, en tout ou en partie, se transmettre à leur descendance ?

La question a fait l'objet d'après débats, devenus largement politiques ; aujourd'hui encore la querelle n'est pas close. Elle est abordée ici du strict point de vue des mathématiques, dont le rôle est purement méthodologique : que déduire des données existantes, au moyen d'arguments dont la validité soit indiscutable ? Il s'agit d'une analyse de la qualité des raisonnements, sans se prononcer le moins du monde sur le fond.

Le point de départ est l'analyse factuelle d'un article de 2008, qui a eu un grand retentis-

sement médiatique ; il porte sur la santé des enfants et petits-enfants des personnes touchées par la "famine hollandaise" :

RC Painter, *Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life*, BJOG : International Journal of Obstetrics and Gynaecology, vol. 115, n°10, 2008 sept, p. 1243-9.

La conclusion est que cet article est entièrement dépourvu de valeur scientifique : il n'aurait jamais dû être publié. Il comporte en effet de très nombreuses erreurs méthodologiques : les données de travail sont très insuffisantes et les tests statistiques sont mis en œuvre de manière fondamentalement incorrecte.

La question de fond reste posée : des bébés nés pendant des périodes de famine, malheureusement l'humanité en a vu beaucoup ; le siège de Leningrad, les camps de concentration, sont des exemples récents.

	Lamarck	Darwin
Origine de la vie	Génération spontanée fréquente	Origine unique
Moteur de l'évolution	Tendance à la complexification	Sélection naturelle
Modifications	Induites par le milieu	Variation spontanées héréditaires
Extinction des espèces	Non, sauf si destruction par l'homme	Oui

Table 1 : Présentation simplifiée des théories de Lamarck et Darwin.

Beaucoup d'études ont cherché à voir si leur descendance présentait un caractère particulier et, à ce jour, aucun résultat significatif n'a été enregistré.

## Hérédité des caractères acquis

Quelques rappels historiques, afin de bien situer le débat.

La question de l'hérédité des caractères acquis oppose Jean-Baptiste de LAMARCK (1744 -1829) et Charles DARWIN (1809 -1882). La controverse Lamarck/Darwin est la suivante : "les caractères acquis peuvent-ils ou non passer à la descendance ?"

Selon Lamarck, le monde est composé de multiples lignées successives et indépendantes. L'évolution de ces lignées est, pour lui, influencée par les circonstances extérieures ; les espèces ne s'éteignent pas, mais elles se transforment en se complexifiant : elles subissent des "changements progressifs qui correspondent aux besoins vitaux de l'espèce et qui se transmettent par hérédité aux descendants" [3]. Ne prenant pas en compte l'aléa, l'hérédité des caractères acquis est nécessaire pour sa théorie.

Pour Darwin, l'apparition de la vie ne peut se faire que dans un monde encore abiotique (i.e où la vie est impossible) et avec un ancêtre commun (LUCAS, Last Universal Common Ancestor). Les variations héréditaires sont spontanées et accidentelles et non dues à des circonstances extérieures. Prenant en compte l'aléa et la sélection naturelle, l'hérédité des caractères acquis ne fait pas partie de sa théorie mais elle n'est pas totalement exclue dans certains cas [3].

La Table 1 récapitule les informations principales des théories respectives.

Sur les espèces animales, des exemples pris par Lamarck sont l'atrophie des yeux de la taupe vivant dans l'obscurité, ou encore l'allongement du cou de la girafe (cf. Figure 1). D'après sa théorie, la girafe étant forcée de brouter les feuilles à la cime des arbres lors des périodes de sécheresse, son cou s'est développé afin de lui permettre de se nourrir et elle a transmis ce caractère à sa descendance. Darwin utilise aussi cet exemple mais en faisant intervenir la sélection naturelle. La figure ci-dessous illustre les deux théories concernant le cou de la girafe. Certains exemples pris par Lamarck sont très particuliers et ne sont pas confirmés à ce jour [3, 4].

Sur l'espèce humaine, il est très difficile de trouver des exemples de caractères transférables à la descendance (ce que prétend faire l'étude relative à la famine hollandaise). Prenons l'exemple d'un ensemble de familles de race blanche (e.g les Boers) qui se fixe dans un pays chaud : leur peau ne noircit pas sous l'effet du soleil (400 ans de recul) ; à l'inverse, les Noirs transplantés dans les pays tempérés (traite des esclaves en particulier) ne deviennent pas blancs (plus de 2 000 ans de recul).

Ainsi, il semble n'y avoir aucun exemple (ni chez l'animal, ni chez l'homme) de caractère rapidement acquis et qui soit transférable. Mais l'article analysé prétend fournir l'exemple d'un caractère acquis en six mois, lors d'une famine, et qui serait partiellement passé à la descendance.

Le mécanisme de transmission pourrait relever de l'épigénétique et non de la génétique. Pour être complet, les grandes lignes de ce domaine sont décrites.

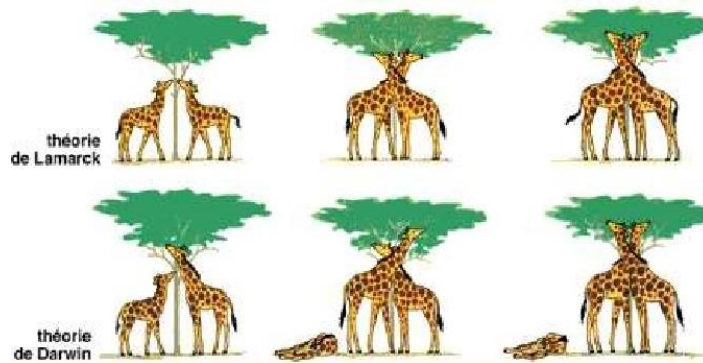


Figure 1 : Comparaison des théories de Lamarck et de Darwin sur l'exemple du cou de la girafe

## Epigénétique

C'est une science nouvelle, visant à étudier les mécanismes par lesquels le génotype (ensemble du patrimoine héréditaire d'un individu) engendre le phénotype (ensemble des traits observables d'un individu). Elle n'implique aucun changement de la séquence de l'ADN. Tout comme il y a un code génétique, il y a un code épigénétique qui est transmis lors de la division des cellules. Il régit les changements transmissibles et réversibles de l'expression des gènes.

La chromatine est l'association de l'ADN et des histones (protéines). Il y a deux types de chromatine : l'euchromatine (chromatine relâchée, active, exprimée) et hétérochromatine (chromatine dense, inactive, non exprimée). La régulation des gènes se fait par les histones.

Plusieurs facteurs ou combinaisons de facteurs peuvent être à l'origine de mutations épigénétiques, comme l'alimentation, le stress, les dépendances (ex : tabac, alcool, drogue, etc.), l'hygiène de vie, etc.

Elles impactent le phénotype au même titre que les mutations génétiques impactent le génotype et *a fortiori* le phénotype. Prenons l'exemple des abeilles. Dans une ruche, toutes les larves d'abeilles naissent avec le même patrimoine génétique. Lorsque celles-ci sont encore à l'état de larve, certaines d'entre elles vont manger de la gelée royale. Celles-ci vont devenir des reines et les autres vont devenir des ouvrières. A la base, les abeilles naissent égales, mais une transformation du phénotype va s'opérer du fait de l'alimentation.

Une mutation peut avoir lieu dans n'importe quelle cellule de l'organisme. Les méthylations de l'ADN pourraient être le support d'une transmission transgénérationnelle de caractères

acquis. Mais, pour le moment, aucune transmission de ce type n'a été mise en évidence. De plus, dans le cas de la famine hollandaise, un délai de 7 mois pour voir apparaître des mécanismes épigénétiques est très peu vraisemblable. En outre, on ne voit pas bien ce qu'ils favoriseraient.

## La famine hollandaise

### Description des circonstances

La famine hollandaise s'est produite aux Pays-Bas, dans l'ouest du pays occupé par les Allemands, entre le 1<sup>er</sup> octobre 1944 et le 5 mai 1945. Elle est aussi appelée hiver de la faim.

En septembre 1944, les Britanniques tentèrent une prise de contrôle des principaux cours d'eau aux Pays-Bas, pour mettre fin à la guerre plus tôt. Ils furent aidés par les Hollandais, mais l'opération n'a pas abouti. En guise de punition pour la réticence des Hollandais à soutenir l'effort de guerre nazi, les Allemands ont bloqué les livraisons de nourritures et ont condamné la population à une famine pendant plusieurs mois. La ration journalière a été estimée à moins de 600 calories, alors qu'il faut en moyenne 2 000 calories par jour pour une femme.

Cet hiver étant particulièrement rude, il y a eu 22 000 morts à cause de la famine. Plus de 4 millions de personnes ont été touchées mais la plupart ont survécu.

### Présentation de l'étude

L'étude annonce ceci : les femmes enceintes exposées à la famine (F0) ont accouché de nou-

veau-nés en mauvaise santé et plus petits que la normale (F1, cf. Table 4) ; les filles nées dans ces conditions (F1) ont elles aussi donné naissance à des bébés en mauvaise santé et plus petits que la normale (F2, cf. Table 5). Ainsi, la famine subie par les femmes enceintes en 1944 a généré des changements permanents dans leur patrimoine génétique, changements qui sont passés aux enfants.

Cette étude est une enquête cas / témoins. Cela signifie que les "cas", c'est-à-dire les personnes exposées à la "maladie" (ici la famine), sont étudiés et leurs résultats sont comparés à une population "témoin" qui doit être en tout point identique à celle des cas sauf en ce qui concerne l'exposition à la "maladie". A la différence des études de cohortes, qui consistent à suivre les membres dans le temps, dans les enquêtes cas / témoins l'étude a lieu à un moment donné de la vie des participants : ici lorsqu'ils ont la cinquantaine.

La population de base pour cette étude consiste en 2 414 personnes nées de grossesses simples (les grossesses gémellaires ne sont pas incluses), dans le quartier de Wilhelmina Gasthuis à Amsterdam, dans le sud-ouest des Pays-Bas, entre le 1<sup>er</sup> novembre 1943 et le 28 février 1947. Il y a 1 174 filles et 1 240 garçons.

Pour être incluses dans l'étude, ces personnes doivent vivre aux Pays-Bas au 1<sup>er</sup> septembre 2002, et leur adresse doit être connue des chercheurs. La date de l'étude n'est pas connue (certainement 2002), mais l'article est paru en 2008. Ce critère conduit à 1 423 personnes éligibles. Parmi les éligibles, 855 personnes participent à l'étude, qu'ils soient cas ou témoins.

Afin de vérifier l'hérédité de caractères acquis, les générations précédente et suivante des participants sont aussi prises en compte dans l'étude. Il y a trois générations :

- La génération F0 constituée seulement de femmes. Ce sont les mères des participants de l'étude (F1). Ces femmes peuvent avoir eu plusieurs enfants entre le 01/11/1943 et le 28/02/1947, mais ne peuvent pas avoir eu de grossesses gémellaires. Aucune information sur ces femmes n'est disponible, mis à part leur poids en fin de grossesse et leur nombre est inconnu.

- La génération F1 constituée des 855 participants (384 hommes et 471 femmes). Ce sont les descendants, âgés en moyenne de 58 ans au moment de l'étude, des mères F0. Ces individus sont nés avant, pendant ou après la famine ;

- La génération F2 constituée des 1 496 enfants de F1 âgés en moyenne de 32 ans au moment de l'étude. 640 d'entre eux sont les enfants des hommes de F1 et 856 des femmes de F1.

La table ci-dessous donne la répartition des membres de l'étude (F1) au sein des cas et des témoins.

CAS (n = 350)		TEMOINS (n = 505)	
Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
147	203	237	268

Table 2 : Répartition cas – témoins des membres de l'étude

Un individu est considéré comme "cas" s'il a été exposé au stade prénatal à la famine, donc avant la naissance. Cela signifie que la ration journalière moyenne de sa mère a été inférieure à 1 000 calories pendant au moins 13 semaines de gestation.

Il y a trois types d'exposition :

- En début de gestation : F1 né entre le 19/08/1945 et le 08/12/1945 ;
- En milieu de gestation : F1 né entre le 29/04/1945 et le 18/08/1945 ;
- En fin de gestation : F1 né entre le 07/01/1945 et le 28/04/1945.

Un individu est considéré comme "témoin" s'il n'a pas été exposé à la famine :

- Soit il est né avant: né entre le 01/11/1943 et le 06/01/1945 ;
- Soit il a été conçu après : né entre le 09/12/1945 et le 28/02/1947.

Les témoins nés avant la famine subissent la famine durant leur début de vie alors que ceux qui sont conçus après ne sont pas du tout exposés à la famine. Ceci pose problème ; ce sujet est abordé par la suite.

La répartition des enfants de F1 représentés par la génération F2 au sein des cas et des témoins est donnée par la Table 3.

		Nombre de descendants (F2)
CAS (F1)	Hommes	256
	Femmes	401
TEMOINS (F1)	Hommes	384
	Femmes	455

Table 3 : Répartition des descendants de F1

Ce sont les données concernant la naissance et la santé de F1 et F2 qui sont analysées. Ces données ne sont pas toutes des données mesurées (les membres n'étant plus des nourrissons) mais des données collectées.

Elles proviennent en partie des registres de naissances des hôpitaux. Les 855 membres (F1) ont été interrogés afin d'obtenir les informations manquantes (historique médical, statut social et économique, style de vie, informations concernant la santé de leur(s) enfant(s) (F2), etc.). Les membres ont été interrogés soit à l'hôpital (734/855), soit à domicile (71/855) soit par téléphone (50/855)

## Résultats

Les bébés nés des femmes exposées à la famine (F1) ont une taille et un poids plus faibles que les bébés des femmes non exposées, mais leur indice de masse corporelle (IMC) reste proche de celui des bébés non exposés (cf. Table 4)

L'indice de masse corporelle (IMC) ou de corpulence est un bon reflet de l'adiposité qui rend compte de la corpulence d'un individu. Une notion similaire à celle de l'IMC est celle de l'index pondéral qui se base sur le volume. Cette information est dans la Table 4 au niveau de la ligne "Ponderal index".

L'exposition des femmes semble avoir plus d'impact que l'exposition des hommes. Les enfants dont le père a été exposé à la famine ont un poids, une taille et un IMC proches de ceux qui n'ont pas été exposés à la naissance et ils ne présentent pas plus de maladies au cours de leur vie. Au contraire, les enfants des femmes exposées ont une taille plus petite et un IMC plus conséquent que les autres enfants à la

naissance. Un fort IMC à la naissance peut augmenter le risque de déclarer un diabète de type 2 ou des maladies cardiovasculaires plus tard [6]. Une plus forte proportion de ces enfants présente des maladies plus tard par rapport aux enfants des femmes non exposées (cf. Table 5).

L'exposition de F1 en début de la gestation engendre plus d'enfants (F2) en mauvaise santé que les autres car l'odds ratio est supérieur à 1.

### Test statistique utilisé

L'odds ratio (OR) est une mesure positive calculée comme un rapport "d'odds" dans deux populations différentes. Il se définit comme le rapport de la cote d'un événement arrivant à un groupe A, par exemple la mauvaise santé, avec celle du même événement arrivant à un groupe B d'individus. Un "odd" (ou cote) est le rapport de deux probabilités complémentaires : la probabilité de survenue d'un événement divisée par la probabilité que cet événement ne survienne pas.

Soit  $p$  la probabilité qu'un événement (e.g la mauvaise santé) arrive dans le groupe A (e.g F1 exposé en début de gestation), et  $q$  la probabilité que cet événement arrive dans le groupe B (e.g F1 exposé en milieu ou fin de gestation). L'odds ratio s'écrit :

$$OR = \frac{p/1-p}{q/1-q} = \frac{p(1-q)}{q(1-p)}$$

C'est une mesure statistique qui quantifie le degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives.

**Table 1.** F0 characteristics during pregnancy and F1 birth and F1 adult characteristics according to timing of exposure to famine\*

	Unexposed born before	Prenatal exposure to famine	Unexposed conceived after	All (SD)
<b>Number</b>	264	350	241	855
<b>Male F1 (%)</b>	46	42	48	45
<b>Maternal characteristics (F0)</b>				
Weight at the end of pregnancy F0 (kg)	66	65**	69	66 (9)
First pregnancy F0 (%)	37	30**	39	35
<b>Birth characteristics (F1)</b>				
Birthweight F1 (g)	3389	3259**	3439	3350 (468)
Birth length F1 (cm)	50.5	49.9**	50.6	50.3 (2.1)
Ponderal index (kg/m <sup>3</sup> )	26.2	26.1	26.5	26.2 (2.4)
<b>Adult characteristics (F1)</b>				
SES F1***,****	46	48	48	48 (14)
Current smoker F1 (%)	22	28	23	25
BMI F1 (kg/m <sup>2</sup> )****	28.1	27.9	28.7	28.2 (4.9)
LDL/HDL cholesterol ratio F1****	2.3	2.4	2.4	2.4 (1.0)
2-hour glucose concentration F1 (mmol/l)****	5.8	6.2**	5.9	6.0 (2.4)
N offspring (F2)	1.99	2.09**	1.95	2.02 (0.77)

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.  
 \*Means and SD, except where given as percentages.  
 \*\*P < 0.05 compared with unexposed (born before and conceived after).  
 \*\*\*SES according to the ISEI-92 (range 16–87).  
 \*\*\*\*Geometric mean.

Table 4 : Résultat de la génération F1

**Table 2.** Birth and health characteristics of the F2 offspring of F1 participating women and men according to timing of prenatal exposure to the Dutch famine

	Unexposed born before	Prenatal exposure to famine	Unexposed conceived after
<b>Characteristics of F2 offspring of F1 women</b>			
Number	243	401	212
Age (years)	34	33	32
Birthweight F2 (g)	3476	3484	3468
Birth length F2 (cm)	50.5	49.6*	50.1
Ponderal index F2 (kg/m <sup>3</sup> )	26.6	27.8*	26.5
Prematurity F2 (%)	7	11	7
Died after birth F2 (%)	3	4	2
F2 poor health (%)	16	18	14
Congenital (%)**	1	1	2
Cardiovascular/metabolic (%)**	3	2	2
Psychiatric (%)**	4	2	2
Other (%)**	7	12*	9
<b>Characteristics of F2 offspring of F1 men</b>			
Number	197	256	187
Age (years)	31	30	29
Birthweight F2 (g)	3304	3298	3313
Birth length F2 (cm)	50.3	50.5	50.3
Ponderal index F2 (kg/m <sup>3</sup> )	25.9	25.9	26.3
Prematurity F2 (%)	7	4	4
Died after birth F2 (%)	3	1	1
F2 poor health (%)	12	12	8
Congenital (%)**	4	4	1
Cardiovascular/metabolic (%)**	1	0	1
Psychiatric (%)**	1	1	1
Other (%)**	7	7	6

\*P < 0.05 compared with unexposed, adjusted for F1 sex and F1 birth order.  
 \*\*Congenital: asphyxia, developmental delay, Down syndrome, congenital heart disorders; cardiovascular and metabolic: diabetes, acquired cardiovascular conditions, obesity; psychiatric: schizophrenia, depression, suicide (attempt), drug/alcohol dependency; other: accidental, acquired neurological, autoimmune, respiratory, infectious, neoplastic, dermatological conditions.

Table 5 : Résultat de la génération F2

## Insuffisances méthodologiques de l'étude

### Critique du cadre de référence de l'étude

Selon L'OMS, la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité. Ce n'est pas cette définition de la bonne santé qui est utilisée par l'article.

L'étude ne fournit qu'un petit nombre de mères, dont l'origine ethnique est inconnue ;

elle conditionne pourtant la taille des parents et celle des enfants.

Le poids et taille de la mère (F0) à la naissance ainsi que son état de santé pendant et après sa gestation (mis à part son poids) sont inconnus, donc il n'est pas possible d'exclure l'hypothèse que l'échantillon de base ne contient que des femmes en plus mauvais état que la moyenne.

Prenons l'exemple des mères ayant accouché dans un camp de concentration : il n'y a pas d'élément permettant de penser que les enfants aient vécu moins longtemps (plusieurs centaines de milliers de cas). Bien au contraire, les mères ayant survécu aux camps sont physi-

quement plus résistantes que les autres, et souvent leurs enfants le sont aussi. De la même façon, la cohorte des survivants de Hiroshima-Nagasaki vit en moyenne plus longtemps qu'une population témoin née au même moment.

Il y a donc un biais initial de sélection de la population, qui va à l'encontre des résultats annoncés par l'étude : les mères qui ont survécu à la famine hollandaise sont a priori plus résistantes que les mères "ordinaires".

Le ratio hommes/femmes n'est pas respecté pour la génération F1. Selon Laplace, il y a un déséquilibre statistiquement significatif à la naissance : plus de garçons que de filles [Laplace]. Or pour la génération F1 c'est le contraire, il y plus de filles que de garçons, tout comme pour la génération F2. Le fait que la proportion et le sexe des nouveaux nés décédés soient inconnus peut expliquer le déséquilibre de ce ratio. Seuls les vivants sont pris en compte, mais on ne connaît pas la répartition du sexe sur la totalité des naissances (nouveaux nés vivants ou décédés).

L'éventuelle mauvaise santé des enfants de la génération F1 ou F2 peut provenir de quantité de facteurs, qui n'ont rien à voir avec la famine à laquelle F0 a été exposée. En effet, les enfants F1 exposés au stade prénatal, plus particulièrement en fin de gestation, ont subi la famine au début de leur vie et cela peut avoir un impact sur leur organisme ainsi que sur la santé de leurs futurs enfants.

Les témoins nés avant la famine subissent la famine durant leur début de vie, alors que ceux qui sont conçus après ne le sont pas du tout. Si les témoins sont exposés à la famine après leur naissance, il peut y avoir un impact sur leur santé à l'âge adulte même s'ils n'ont pas été exposés au stade prénatal. Il est même possible qu'il y ait plus d'impact sur la santé future de l'individu lorsque l'exposition a eu lieu en début de vie et non au stade prénatal.

Les témoins exposés en début de vie et ceux qui ne sont pas du tout exposés sont regroupés dans une même population. Or la population témoin ne devrait pas contenir d'individus exposés à la famine (quel que soit le moment d'exposition).

En conclusion, il faudrait des informations de bonne qualité sur :

- Les enfants nés vers 1945 (F1) ;
- Les enfants de F1 (i.e de ceux nés vers 1975) ;
- Les conjoints des F1 ;
- Les conditions de vie des F1 durant les 30 années qui suivent leur naissance (i.e jusqu'à ce qu'ils deviennent parents à leur tour).

### *Erreurs méthodologiques*

Des déclarations extraordinaires exigent des preuves extraordinaires. Or, par rapport à tout ce que nous a appris la génétique puis la génomique, ce que prétend cet article est vraiment extraordinaire et ne pourra convaincre que par des preuves très solides, bien loin des à-peu-près boiteux de l'article en référence.

La taille et le poids à la naissance sont de mauvais indicateurs, car les variations de taille et de poids entre les cas et les témoins ne sont pas assez importantes pour conclure. De plus, la taille varie d'une race humaine à une autre et la composition de la population d'origine est inconnue (les femmes F0 peuvent être des immigrées).

Plusieurs facteurs pouvant impacter la variabilité des caractéristiques à la naissance ne sont pas pris en compte lors de l'étude. Il n'y a aucune information sur l'âge des mères (F0) lors de leur grossesse. Or l'âge peut avoir un impact sur la santé de l'enfant surtout lorsqu'il s'agit d'une première grossesse tardive.

Ensuite, en ce qui concerne la génération F2, il n'y a aucune information sur l'exposition du deuxième parent. Les résultats sont présentés séparément pour les hommes et les femmes exposés ou non, mais il n'est pas précisé si le deuxième géniteur a été exposé ou non à la famine. Or le fait que les deux parents soient exposés à la famine plutôt qu'un seul peut avoir un impact sur la santé de la descendance.

L'étude est basée sur l'analyse de données de santé rapportées par les parents lors d'un questionnement. Ce ne sont pas des données mesurées. Il y a un évident biais d'anamnèse : la mémoire peut être défaillante et les gens peuvent dire ce qui les arrange.

Les incertitudes quant au classement des différentes personnes ne sont pas prises en compte dans l'analyse statistique.

Les résultats ne sont pas stratifiés selon le sexe, alors que les moyennes féminines de poids et de taille ne sont pas les mêmes que les masculines. Il y a bien une séparation hommes/femmes de F1 pour l'analyse des descendants F2 mais pas pour l'analyse précédente de F1, donc il n'est pas possible de déterminer si les résultats pour un sexe donné restent cohérents avec les précédents. La répartition hommes / femmes de F2 étant inconnue, on ne peut comparer les résultats avec ceux de F1 dans le but de rechercher la présence d'un même caractère acquis.

Il faut distinguer les résultats selon le sexe et le moment d'exposition (exposition au stade prénatal puis en début de vie ; exposition au stade prénatal seulement ; pas d'exposition) afin de vérifier qu'il ne s'agit pas de facteurs de confusion.

En effet, les résultats doivent être stratifiés selon le stade de la grossesse lors de l'exposition (le découpage étant présenté en introduction de l'article) ; si la stratification s'avère inutile, il suffit d'indiquer par une phrase que la démarche a été correctement suivie mais que cela n'influence pas les résultats.

La petite taille n'est certainement pas un critère de mauvaise santé : les Japonais, peuple de petite taille, ont la plus grande espérance de vie. Il y a là un présupposé idéologique de la part de l'auteur de l'article.

Si l'on prend en compte les biais méthodologiques majeurs énumérés précédemment, la conclusion est simple : il n'existe aucun élément permettant de penser que, quel que soit le critère retenu, les descendants des femmes touchées par la "famine hollandaise" aient été en plus mauvaise santé que la moyenne. Si cela avait été le cas, d'autres situations d'observation, beaucoup plus significatives (siège de Leningrad, camps de concentration) auraient permis de mettre le phénomène en évidence.

### **Analyse critique de l'odds ratio**

Le problème avec le mode de calcul retenu par l'article vient du flou quant à la « pathologie » explorée.

En effet, avec une étude cas-témoins, le travail se fait en réalité sur une matrice 2 x 2 avec :

— Les exposés atteints de la maladie étudiée ;

- Les exposés non atteints de la maladie étudiée ;
- Les non exposés atteints de la maladie étudiée ;
- Les non exposés non atteints de la maladie étudiée.

L'odds-ratio est ensuite calculé ainsi que son intervalle de confiance.

Dans cet article la notion d'exposition est déjà floue : tous les Hollandais ne sont pas égaux devant la famine pour des raisons médicales et socio-professionnelles.

La "pathologie" explorée, à savoir être en bonne ou mauvaise santé, est très floue aussi. Il n'existe pas de consensus sur la bonne santé (les définitions retenues par l'OMS se succèdent sans pouvoir bien cerner cet état) et il n'y a pas d'indicateur unique surtout dans un contexte aussi particulier que celui d'une famine organisée.

## **Données idéales**

Admettons maintenant que cette étude ait pu s'appuyer sur des données en nombre suffisant. Quelles pourraient être les conclusions ? Voyons ce que disent d'autres études faisant intervenir les éléments intéressants : la sous-alimentation, le lien entre le poids et la taille à la naissance et à l'âge adulte, les possibles liens avec l'état de santé à l'âge adulte, etc.

Les Hollandais sont les plus grands des Européens. Lors de l'étude d'un échantillon de plus de 94 500 personnes ayant vécu dans le nord des Pays-Bas entre 1935 et 1967, il apparaît que les personnes ayant le plus d'enfants sont les hommes de grande taille et les femmes de taille moyenne. Ainsi, les hommes mesurant 7 cm de plus que la taille moyenne avaient, en moyenne, 0,24 enfants de plus que les hommes mesurant 14 cm de moins que la taille moyenne.

La taille moyenne en Hollande est de 1,84 m pour un homme et 1,71 m pour une femme (contre respectivement 1,74 m pour les Français et 1,62 m pour les Françaises) alors qu'au 19<sup>ème</sup> siècle les Hollandais étaient les plus petits avec une moyenne de 1,65 m.

Lors d'une étude menée chez 40 000 Suédois âgés d'une vingtaine d'années, non exposés à une quelconque sous-alimentation [12], les



chercheurs ont observé une différence moyenne proche de 10 cm, pour la taille adulte, entre les hommes ayant une taille à la naissance de 48 cm et ceux ayant une taille de 55 cm. De même, ils ont mis en évidence que les bébés de sexe masculin nés plus gros (poids supérieur à 4 500 g) ont une différence moyenne de 7 cm, pour la taille adulte, avec ceux nés plus maigres (poids inférieur à 2 500 g).

La nature des facteurs pouvant expliquer ces différences reste discutée. Par exemple, l'effet de la malnutrition fœtale n'a pas été retrouvé sur la taille adulte des individus dont les mères avaient souffert d'une sous-alimentation pendant leur grossesse lors du siège de Leningrad [11].

On ne peut donc rien conclure de l'impact de la petite taille sur la santé. Une petite taille à la naissance peut engendrer une petite taille à l'âge adulte (et ce n'est pas toujours vérifié), mais cela n'engendre pas nécessairement une mauvaise santé.

Il y a trop de variabilité et de facteurs à prendre en compte pour pouvoir conclure de façon générale : la variabilité des caractéristiques à la naissance, l'étendue dans le temps de la malnutrition ou de la sous-alimentation de la mère, la période de gestation dans laquelle elle survient, la durée d'altération avant la grossesse, pendant la grossesse, etc., engendrent des divergences de conclusion : selon certains travaux, la malnutrition fœtale pourrait jouer un rôle sur le long terme [5], alors que selon d'autres ce ne serait pas le cas [8, 10].

D'autres études ont été menées sur ce sujet. Des médecins américains en relation avec le personnel médical hollandais ont observé le poids à la naissance d'enfants nés durant l'hiver de la famine et les ont comparés à celui des hivers précédents. Ils ont établi que l'état de nutrition de la mère n'affecte réellement le poids du bébé que lors de la dernière moitié ou du dernier trimestre de grossesse. Autrement dit, l'influence de la famine est faible lorsqu'elle se produit n'importe quand durant les six premiers mois de grossesse. Ils montrent aussi que la mortalité infantile, les malformations fœtales et les naissances prématurées ne se trouvent pas accrues par la famine [9].

Les diminutions de poids et de taille des enfants nés lors d'une famine sont bien prouvées

par un grand nombre d'études, cependant aucune ne démontre l'hérédité de ce caractère.

Le phénomène d'enfants plus petits et/ou plus maigres à la naissance n'est pas seulement présent aux Pays-Bas. L'analyse des 3 255 naissances ayant eu lieu à la maternité de l'hôpital de Créteil (France) entre 1937 et 1945 semble mettre en évidence une fluctuation saisonnière du poids à la naissance : les enfants au poids anormalement faible sont plus fréquents l'hiver que l'été alors que cette population n'a pas subi la famine. Aucune différence saisonnière n'apparaît entre garçons et filles [2].

Selon la théorie de Darwin, c'est la sélection naturelle qui s'applique. Comme le caractère hérité (s'il a été hérité) n'est pas utile pour survivre, il n'est pas sélectionné. Cela signifie que ces individus vont certainement moins se reproduire que les autres, et donc le caractère acquis est amené à disparaître. Selon la théorie de Lamarck, il s'agit d'une adaptation au milieu. Comme le caractère hérité n'est plus utile, puisque la famine est terminée, il y a une nouvelle réadaptation des individus au milieu qui implique une nouvelle transmission héréditaire. Aucune des deux théories ne s'applique de manière satisfaisante.

La famine n'a pas duré assez longtemps pour provoquer la transmission héréditaire d'un caractère acquis : il est difficile de s'adapter à un milieu en si peu de temps. Il faut un changement qui dure dans le temps (voire un changement irréversible) pour qu'un caractère puisse devenir un caractère acquis héréditaire ou pour que la sélection naturelle permette de favoriser ce caractère, selon la théorie suivie (e.g le cou de la girafe).

## Références

1. Beauzamy B. *Commentaires sur le livre de Laplace "Théorie Analytique des Probabilités", 1820*, avril 2015
2. Gauquelin Michel. *Note sur la distribution mois par mois du poids des enfants à la naissance*. In: Population, 22<sup>e</sup> année, n°3, 1967. pp. 544-552
3. Gruhier F. *Et Lamarck créa Darwin ou la revanche de la girafe*, Slatkine & Cie, 2018
4. Koestler A. *L'étreinte du crapaud*, Calmann-lévy, 1972
5. Kusin Ja, Kardjati S, Houtkooper JM, Renqvist UH. *Energy supplementation during pregnancy and postnatal growth*. Lancet. 1992
6. Meas Taly, Levy-Marchal Claire. *Conséquences du petit poids de naissance sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires*, Sang Thrombose Vaisseaux 2008.
7. Perrier Jean-Jacques. *Une hérédité épigénétique : le code chimique qui contrôle l'expression des gènes semble transmis partiellement entre générations*, Pour la Science n° 377, mars 2009, p. 13
8. Ravelli AC, Van Der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ. *Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine*. Lancet. 1998
9. Rousso H, Rohrbasser J-M, Rousso-Rossmann M. *1939-1945 Une démographie dans la tourmente*, ined éditions, 2015
10. Stanner SA, Bulmer K, Andres C, Lantseva OE, Borodina V. *Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood ? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study*. BMJ. 1997
11. Stanner SA, Yudkin JS. *Fetal programming and the Leningrad Siege study*. Twin Res. 2001
12. Tuvemo T, Cnattingius S, Jonsson B. *Prediction of male adult stature using anthropometric data at birth : a nationwide population-based study*. Pediatric Research. 1999.