

UNIVERSITÉ DE NANTES

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

ANNEE : 2014

THESE N° 002

LA SANTÉ DENTAIRE AU LONG COURS : LES INÉGALITÉS DURANT LA
PETITE ENFANCE PERSISTENT-ELLES À L'ÂGE ADULTE ?

ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

présentée

et soutenue publiquement par

Jean-Philippe Klein

Né le 27 janvier 1984

Le 9 janvier 2014 devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Yves Amouriq

Assesseur : Madame le Docteur Valérie Armengol

Assesseur : Madame le Docteur Elisabeth Roy

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur émérite W. BOHNE

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	2
INTRODUCTION.....	4
I. LES DÉTERMINANTS BIOLOGIQUES DE LA CARIE	6
I.1. Définitions	6
I.2. Les biofilms.....	6
I.2.1. La formation d'un biofilm.....	6
I.2.2. Pourquoi former un biofilm ?.....	8
I.3. Pathogénie de la carie.....	12
I.3.1. Diversité de la plaque.....	12
I.3.2. Les hypothèses des maladies à médiation de plaque	12
I.3.3. Conséquences de la rupture d'un équilibre écologique	14
I.4. Une étiologie exclusivement bactérienne de la carie dentaire ?.....	15
II. LES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES DE LA CARIE	16
II.1. Les inégalités en santé générale : résultats des études de cohortes.....	16
II.1.1. Définition et buts d'une cohorte.....	16
II.1.2. Exemples de cohortes.....	17
II.2. Les résultats sur la santé dentaire des études épidémiologiques	19
II.3. Un déterminisme social et familial ?.....	25
III. L'ÉPIGÉNÉTIQUE	27
III.1. Définition.....	27
III.2. Propriétés et mécanismes d'action.....	27
III.2.1. Propriétés.....	27
III.2.2. Les mécanismes d'action.....	28
III.2.3. Les facteurs influençant l'épigénome.....	30

III.3. Les études sur la famine aux Pays Bas.....	30
III.4. La confirmation des résultats.....	32
IV. DISCUSSION	33
Références bibliographiques.....	38

INTRODUCTION

Inégalités sociales de santé

L'état de santé de la population française est marqué par un paradoxe : malgré un relativement bon état de santé de la population, il existe d'importantes inégalités entre catégories socioprofessionnelles qui augmentent dès le premier âge et persistent tout au long de la vie.

Les inégalités sont définies comme toute relation entre l'état de santé et l'appartenance à une catégorie sociale (47) et signifie que quel que soit l'indicateur pris en compte, les personnes les plus favorisées sont globalement en meilleure santé que celles moins favorisées. Ceci est illustré dans le terme « gradient social » (47).

C'est à partir des années 1980 que des études épidémiologiques ont été effectuées afin de comprendre les effets des inégalités. Le rapport Black (44) a le premier mis en évidence l'existence, en Grande Bretagne, d'une forte corrélation entre la position sociale des individus et leur état de santé.

Elle les expose à des ressources matérielles, comportementales et psychosociales, et à des risques distincts. Leurs combinaisons vont créer les différences sociales de santé.

Evolution des inégalités de l'enfance à l'âge adulte en santé :

La période de la petite enfance est considérée comme la phase développementale la plus importante de la vie. Le développement durant cette période comprend des aspects physiques, sociaux et émotionnels, cognitifs et le langage, qui exercent une grande influence sur la santé tout au long de la vie. Ce que vit l'enfant durant la petite enfance est déterminant pour sa trajectoire développementale et le cours de sa vie (55).

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études épidémiologiques ont confirmé l'hypothèse initialement avancée par Barker (1997) selon laquelle l'environnement prénatal et périnatal influerait sur les risques d'être atteint d'une maladie plus tard dans la vie. C'est ainsi que le concept de « l'origine développementale de la santé et des maladies » a été introduit. De nombreuses données attestent aujourd'hui que la programmation précoce par la nutrition et le stress nutritionnel (carences, famines, surnutrition), les toxiques environnementaux, le mode de vie, le stress psychosocial et les troubles métaboliques ont des répercussions à long terme sur la santé (26, 59).

Inégalités dans le domaine de l'odontologie :

La santé bucco-dentaire fait partie intégrante de l'état de santé générale (45). De nombreuses affections générales possèdent des manifestations bucco-dentaires qui à leur tour sont un facteur de risque d'affections générales.

La prévalence de la carie dentaire a fortement diminué depuis 30 ans (86). Bien que l'expression « 80% des caries sont retrouvées dans seulement 20% de la population » soit excessif, il n'en demeure pas moins qu'une minorité de la population (17 à 42%) concentre 75% des caries (31). Reste à savoir si la carie précoce du jeune enfant est un facteur prédictif de caries à l'adolescence et à l'âge adulte.

L'objectif de ce travail est de montrer que la carie est une pathologie multifactorielle, en énumérant les déterminants biologiques et psychosociaux qui agissent dès la petite enfance, d'expliquer leurs effets sur la santé dentaire et enfin établir les conséquences à l'âge adulte.

I. LES DÉTERMINANTS BIOLOGIQUES DE LA CARIE

I.1. Définitions

Le microbe est un microorganisme vivant, tel une bactérie, un champignon, un protozoaire ou un virus.

Le microbiome est collectivement tous les microbes du corps humain qui étaient autrefois groupés sous le terme « microflore ».

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes vivants dans un environnement spécifique.

Le biofilm est la communauté de microbes sessiles qui vivent ensemble sur une surface submergée ou soumise à un environnement aqueux.

I.2. Les biofilms

Actuellement, un grand nombre de microbiotes commencent à être décrits car leurs interactions avec l'organisme humain est susceptible d'engendrer des maladies.

Imaginer « intervenir efficacement dans la relation Homme-microbiote sans tenir compte des processus écologiques serait de la folie », comme en témoigne la résistance de certains microorganismes aux antibiotiques (27, 39, 76).

De plus, le séquençage de l'ARN 16S a permis d'insérer ces micro-organismes dans un arbre généalogique pour mieux appréhender leur importance dans divers affections de l'homme.

I.2.1. La formation d'un biofilm

In utéro, le fœtus vit dans un environnement stérile : c'est l'axénie physiologique. La colonisation des surfaces externes et internes de l'individu par les bactéries se produit immédiatement après la naissance (8, 46, 68, 90). A 48 heures, la composition est proche de celle de l'adulte (46).

On estime que le corps humain comporte plus de 10^{14} cellules, dont seulement 10% lui sont propres. La majorité des micro-organismes composent la microflore résidente de l'hôte (69, 90, 107).

La cavité buccale abrite plus de 700 espèces de bactéries qui colonisent les surfaces minéralisées (les dents) et les surfaces des tissus mous des muqueuses buccales (108). Les dents, les sillons gingivaux, la langue, les joues, le palais dur et mou, et les amygdales (29) fournissent chacun un environnement particulier dans lesquels différentes communautés microbiennes peuvent vivre et proliférer.

La formation et le développement d'un bio-film suit cinq étapes (23, 48, 68, 69):

- l'attachement initial de micro-organismes aux surfaces de manière réversible par des forces hydrophobes ; ce sont les **colonisateurs primaires** ;
- La sécrétion d'une matrice extra-cellulaire par ces micro-organismes et les modifications physiologiques qui en résultent sur ces derniers (modification des organites de surfaces : expression d'adhésine, de pili) à l'origine de **l'adhésion irréversible** ;
- les micro-organismes primaires se multiplient et servent de points d'ancrage à d'autres micro-organismes (les colonisateurs secondaires) par des mécanismes de co-adhésion ; c'est **la formation de micro-colonies** ;
- le bio-film s'accroît par un phénomène de multiplication et de co-adhésion. Il prend une architecture particulière (formation de canaux internes, de pores, redistribution des cellules à l'intérieur du bio-film) ; c'est **la maturation du bio-film** ;
- le bio-film est une structure dynamique où certains éléments s'attachent ou se détachent en réponse aux conditions physico-chimiques et afin de coloniser d'autres surfaces. C'est **la phase de dissémination**.

Antoni van Leeuwenhoek décrit le premier bio-film dentaire au XVII^{ème} siècle, il parle alors « d' animalcules » présents à la surface des dents.

Le bio-film dentaire atteint un équilibre, entre fixation de nouvelles bactéries, multiplication et élimination des bactéries présentes. A 2-3 semaines et lorsqu'il n'est pas éliminé, il peut contenir jusqu'à 10⁹ bactéries par mg de matière. La minéralisation du bio-film donnera le tartre (23).

I.2.2. Pourquoi former un biofilm ?

La vie dans un biofilm présente plusieurs avantages, tant pour les micro-organismes, que pour l'hôte. Un microbiome écologiquement équilibré et diversifié pratique le commensalisme et le mutualisme pour lui-même et avec son hôte (21,39,89, 107).

La symbiose entre les bactéries

La composition du microbiome oral est extrêmement dynamique en raison de la continuité de la cavité buccale avec l'environnement extérieur (77). De plus, la cavité buccale a de multiples fonctions essentielles qui affectent la croissance et l'activité bactérienne : manger, communiquer, déglutir, saliver... Ainsi, le microbiote oral a augmenté ses compétences pour relever les défis inconnus des autres microbiotes (5).

Dans le biofilm dentaire, des organismes ayant des modes de vie métaboliques antinomiques coexistent ; ainsi des espèces capnophiles, aérobies, anaérobies, saccharolytiques et asaccharolytiques cohabitent sur un même site.

L'adhérence est un facteur clé pour que les bactéries buccales puissent survivre et perdurer. Les bactéries « pionnières » expriment des récepteurs à leur surface permettant la co-adhésion homotypique et hétérotypique facilitant l'agrégation bactérienne (23, 68). Ce mécanisme de co-adhérence est important pour la prolifération du biofilm.

Les bactéries modifient les propriétés physiques et chimiques environnementales locales, permettant à d'autres espèces de survivre (23, 68, 69, 107). Des organismes anaérobies interagissent

avec des espèces aérobies et font ainsi face aux effets toxiques de l'oxygène.

Pour pallier à la fluctuation importante de pH de la bouche, certaines bactéries codent pour des enzymes impliquées dans la production de bases ou d'acides (uréase ou arginine dihydrolase par exemple) créant des conditions homogènes pour la croissance et le développement bactérien (69).

Il existent également des échangeurs nutritionnels interbactériens. Par exemple *Streptococcus oralis* et *Actinomyces naeslundii* métabolisent les résidus d'acides sialiques terminaux exposant de nouveaux substrats qui seront par la suite métabolisés par *Lactobacillus rhamnosus* et *P. gingivalis*. Une vraie chaîne alimentaire s'organise à l'origine de la diversité et la stabilité de l'écosystème (23,68, 69).

De la même façon, la proximité entre bactéries favorise l'échange de matériel génétique. Bien que des mutations ponctuelles modulent parfois le génotype d'un micro-organisme, l'acquisition de gènes par transfert horizontal est beaucoup plus fréquente. C'est un processus par lequel un organisme intègre du matériel génétique provenant d'un autre organisme sans en être le descendant (27, 76, 96). L'échange est possible car ces gènes peuvent soit se trouver dans la matrice extra-cellulaire en raison de la forte densité bactérienne et à l'apoptose bactérienne, soit être échangés lors du « quorum sensing » (23, 54, 94). L'intégration dans une bactérie se fait si elle est compétente, c'est à dire dans un état physiologique où sa paroi est relativement perméable. L'échange de gènes concerne aussi bien des gènes symbiotiques que des gènes pathogènes.

La vie dans un biofilm permet aussi une meilleure résistance face aux agents antimicrobiens. D'ailleurs c'est un des phénomènes les moins bien compris, cette capacité de proliférer malgré les défenses de l'hôte. Différents mécanismes expliquent ce paradoxe apparent (76, 68, 89).

Mécanisme	Explication
Masquage de l'antigène	Les bactéries buccales se lient à des molécules d'accueil sur leur surface («la technologie furtive»)
Mimétisme moléculaire	Les épitopes bactériens ressemblent à ceux de l'hôte
Dégradation enzymatique	Les streptocoques pionniers produisent des IgA1 protéases; d'autres bactéries produisent des protéases qui clivent les autres Ig et les facteurs de défenses de l'hôte.
Immunosuppression ou indifférence immunitaire	Certaines espèces sont immunomodulateurs, ou produisent des facteurs qui instruisent les défenses de l'hôte de les reconnaître comme «soi» («Commensal communisme»)
Variation antigénique	Les changements antigéniques subtiles et constants peuvent expliquer le turn over clonal
Environnement défavorable	Les conditions locales peuvent être inappropriées pour le fonctionnement optimal des défenses de l'hôte

D'autre part, le biofilm dentaire augmente la résistance aux agents anti-microbiens exogènes des antibiotiques, des dentifrices ou des bains de bouche. Les mécanismes de résistance ne sont pas encore connus et font l'objet de recherches ; cependant plusieurs théories pourraient expliquer cela :

- le transfert horizontal de gènes change le phénotype bactérien. La bactérie devient moins sensible à l'agent anti-microbien ;
- la structure du biofilm : par sa matrice extra-cellulaire très imperméable, elle limite la diffusion ; l'agent anti-microbien ne se lie qu'aux bactéries de surface et ne pénètre pas dans les couches profondes ;
- les bactéries dans le biofilm utilisent des stratégies métaboliques alternatives.

A l'heure actuelle, il n'est pas clairement établi que les effets observés sont dus à un ou plusieurs phénomènes pour expliquer l'acquisition de la résistance.

Les apports pour l'homme

La relation entre l'hôte et son microbiome peut être mutuellement bénéfique ; l'hôte fournit à ses communautés microbiennes un environnement dans lequel elles peuvent proliférer. A leur tour, les bactéries développent des processus génomiques bénéfiques pour l'hôte . (68, 76, 89) Certaines bactéries remplissent des fonctions que l'organisme est incapable de remplir. Par exemple au niveau

du gros intestin, le microbiote permet la dégradation des polysaccharides d'origine végétale, la synthèse des acides gras à chaînes courtes, l'élimination des produits toxiques issus de la fermentation bactérienne et des composés xénobiotiques, ainsi que la synthèse des vitamines K et des précurseurs isoprénoïdes (90, 107). L'individu dépend donc en partie de son microbiote ; par conséquent nous sommes un super-organisme contrôlé par un métagénome (qui résulte de l'addition du génome humain et bactérien), avec d'immenses capacités métaboliques (90). On estime que le génome bactérien multiplierait par cent le nombre de gènes humains (107).

Le microbiome oral repose sur des biofilms couvrant toute la cavité buccale et forme un écosystème qui maintient la santé lorsqu'il est en équilibre (21,107).

Les microorganismes empêchent la progression de la maladie de plusieurs façons (68, 107) :

- ils entrent en concurrence pour les éléments nutritifs avec les éléments pathogènes ;
- ils sont en concurrence dans l'adhérence des pathogènes en occupant les sites de fixation privilégiés par un agent pathogène ; la sélection naturelle a probablement fait en sorte que les souches résidentes soient les plus compétitives en terme de métabolisme et de colonisation (68, 107) ;
- ils entravent les capacités d'un agent pathogène à se multiplier par la création de conditions environnementales défavorables ; de nombreuses bactéries orales produisent des acides gras volatils ou du peroxyde d'hydrogène, changeant les conditions environnementales (par exemple pH ou potentiel redox), ce qui pourrait exclure les espèces exogènes et supprimer les pathogènes opportunistes ; par exemple, la production de peroxyde d'hydrogène par *Streptococcus mitis* supprime la croissance dans la plaque de pathogènes parodontaux potentiels, tels que *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* (68, 107) ;
- ils peuvent dégrader les facteurs de virulence d'un agent pathogène par la production de métabolites inhibiteurs ; certaines souches de *Streptococcus Salivarius* produisent des bactériocines

ayant une activité contre les *Streptocoques* du groupe A de Lancefield à l'origine d'angine rouge, elle même associée à la scarlatine (68, 107).

I.3. Pathogénie de la carie

I.3.1. Diversité de la plaque

La biodiversité est cruciale pour la santé dentaire. Une analyse de la plaque et de la salive chez des adultes sains a montré une très grande diversité des espèces (39). Le microbiome buccodentaire des enfants souffrant de caries relativement sévères est beaucoup moins diversifié que celui des enfants n'ayant pas de carie (56). Cela suggère que chaque espèce exerce une fonction spécifique nécessaire pour maintenir l'équilibre et l'homéostasie à l'intérieur de la cavité buccale (107).

Historiquement, la carie est associée à une augmentation de la proportion de bactéries acidogènes et aciduriques, comme les *Streptocoques* (tels que *Streptococcus mutans* et *Streptococcus sobrinus*) et les *Lactobacilles*, qui déminéralisent l'émail (1,14, 57, 63, 67).

I.3.2. Les hypothèses des maladies à médiation de plaque

Différentes hypothèses sont émises pour comprendre la pathogénie des maladies à médiation de plaque :

- **l'hypothèse de la plaque spécifique** (62) propose qu'une très faible proportion de microorganismes de la plaque est impliquée dans la pathologie carieuse (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacilles*) ;

- **l'hypothèse de la plaque non spécifique** (98) propose que toutes les bactéries présentes possèdent un ou plusieurs facteurs de virulence, la somme de ceux-ci provoquant la maladie, quelle que soit la composition de la plaque ; le processus carieux repose alors sur une déficience de l'hôte, indépendamment du type de bactéries présentes ;

- **l'hypothèse de la plaque écologique** : cette hypothèse holistique postule qu'une modification d'un ou de plusieurs facteurs de l'environnement peuvent déclencher un déséquilibre de la microflore et ainsi, prédisposer à la maladie (21,69).

Les études sur la microflore buccale ont révélé que d'une part on trouve souvent ces bactéries, historiquement associées à la carie, en l'absence de toute pathologie, et que d'autre part, elles peuvent être absentes avec une pathologie clairement identifiée (1, 30, 57). Historiquement, l'implication de *Streptocoque mutans* a été fortement surévaluée avec la carie. Mais l'association n'est pas unique; des caries peuvent se produire en l'absence de ces espèces, alors que *Streptocoques mutans* peut persister sans preuve de déminéralisation détectable (1, 13, 66).

Même si l'étiologie des caries n'a pas une spécificité bactérienne, elle montre des caractéristiques communes (un sous-ensemble limité de bactéries est systématiquement retrouvé dans un grand nombre de sites malades) (30).

Cela suggère fortement que les maladies à médiation de plaque sont le résultat d'un déséquilibre de la microflore (21).

Dans des conditions d'équilibre, les germes potentiellement pathogènes sont minoritaires et ne représentent qu'une faible proportion de la communauté de la plaque. Lors de la carie, ces germes prolifèrent sélectivement (69, 57).

Les conditions suivantes sont donc nécessaires pour le développement de la carie (107) :

- l'environnement local qui permet à l'espèce d'exprimer ses propriétés de virulence;
- l'agent pathogène prolifère et dépasse les capacités de défense de cet hôte ;
- les autres espèces bactériennes qui, par leur présence ou leur absence, favorisent, la manifestation de la maladie ;
- la sensibilité de l'hôte à cet agent pathogène (93).

Ce qui permet le passage de l'homéostasie microbienne à une perturbation de l'écosystème est un changement de l'état nutritionnel : par exemple, suite à l'introduction d'un nouveau substrat. Par analogie, les engrais azotés utilisés sur les terres agricoles et qui se sont répandus dans les eaux de surface comme les lacs et les étangs, ont entraîné une prolifération d'algues (Codd, 1995). Une telle prolifération peut conduire à des effets secondaires sur l'écosystème ; les algues qui consomment l'oxygène dissous dans l'eau conduisent à la perte de la flore microbienne aérobie, celle de la vie végétale et à la disparition des insectes (phénomène d'eutrophisation).

En odontologie, lorsqu'il y a des caries, l'environnement local change. Jusqu'à ces dernières années, la carie était associée à une exposition plus fréquente à des glucides fermentescibles et à un pH bas. Mais on ne savait pas si la prolifération des bactéries cariogènes était due à la disponibilité soudaine du sucre, ou au faible pH induit par le catabolisme de ce dernier. Actuellement, on admet que ce deuxième mécanisme est à l'origine de la rupture de l'homéostasie microbienne dans la plaque dentaire (23, 69).

Ainsi les boissons acides, les fruits acides ou les reflux gastriques entraînent une diminution du pH salivaire, créant un milieu favorable à la prolifération des bactéries acidogènes et aciduriques dont le métabolisme peut diminuer davantage le pH salivaire qui peut dissoudre l'émail ($\text{pH} < 5,5$).

I.3.3. Conséquences de la rupture d'un équilibre écologique

Alors qu'à pH neutre les bactéries potentiellement cariogènes ne s'expriment pas ou peu, un pH acide rompt cet équilibre. De ce fait, les changements environnementaux sont susceptibles de modifier l'expression des gènes des bactéries buccales entraînant un déséquilibre entre les espèces. La proportion des organismes qui prévalent normalement est réduite et les bactéries acidogènes et aciduriques précédemment minoritaires prolifèrent. Cette prolifération favorise la déminéralisation. Un plus grand nombre de bactéries comme les *Streptocoques mutans* et les *Lactobacilles* entraînent une production accrue d'acides, mais d'autres bactéries peuvent aussi en produire dans des

conditions similaires, mais à un rythme plus lent (69). Elles seraient responsables des premiers stades de déminéralisation en l'absence des espèces cariogènes dans un hôte sensible. Par ailleurs, si les espèces aciduriques n'étaient pas présentes au départ, les conditions répétées de faible pH pourraient augmenter la probabilité de colonisation de ces bactéries. Cette séquence d'événements expliquerait le manque de spécificité bactérienne totale dans l'étiologie microbienne des caries. Ceci est corroboré dans de nombreuses études cliniques (23, 57, 69).

La notion que carie résulte de la perturbation de l'environnement est impliquée dans «**l'hypothèse de la plaque écologique**». Ceci implique que la sélection de bactéries «pathogènes» est couplée à des changements environnementaux sans étiologie spécifique, toutes les espèces bactériennes ayant certaines caractéristiques contribuent au processus de la carie. Un exemple : les bactéries associées à la carie dentaire peuvent afficher un continuum allant de celles qui sont légèrement acidogéniques apportant une contribution mineure, aux espèces à la fois très acidogéniques et aussi aciduriques, apportant une contribution majeure. *Streptocoque mutans* est parmi les organismes les mieux adaptés à l'environnement cariogène, mais ces traits ne sont pas propres à ces seules bactéries. D'autres espèces, comme celle du groupe *Streptococcus mitis*, partagent également certaines de ces propriétés et donc contribueront au taux de déminéralisation de l'émail (16, 57, 88).

I.4. Une étiologie exclusivement bactérienne de la carie dentaire ?

L'étiologie de la carie est multifactorielle et très complexe puisqu'elle varie en fonction d'un nombre considérable de facteurs biologiques. Elle résulte de l'interaction entre l'hôte, la flore bactérienne buccale, les habitudes alimentaires et d'autres facteurs qui ne sont pas encore connus. En outre, que ce soit à l'échelle de l'individu ou à l'échelle d'une population donnée, le phénomène est fortement influencé par le statut socio-économique, les événements du début de vie, les connaissances... C'est pourquoi, aujourd'hui encore, aucun modèle qui tend à prédire le

développement des lésion carieuses n'est encore fiable.

II. LES DÉTERMINANTS SOCIO-ÉCONOMIQUES DE LA CARIE

II.1. Les inégalités en santé générale : résultats des études de cohortes

II.1.1. Définition et buts d'une cohorte

Une étude de cohorte est un type d'enquête qui consiste à suivre dans le temps une population définie (la cohorte) et de comparer l'incidence d'un évènement (ex: mortalité ou morbidité) observé dans un ou plusieurs groupes d'individus définis en fonction de critères (âge, profession, conditions de vie, exposition à certains facteurs...) (86, 87).

Le terme «cohorte» a été utilisé pour la première fois dans les années 30 par l'Américain Wade Hampton Frost et le Norvégien Kristian Andvord pour décrire leurs travaux sur les taux de décès liés à la tuberculose. La plupart des grandes cohortes ont été développées après la deuxième guerre mondiale et sont devenues l'un des éléments majeurs du développement de l'épidémiologie moderne. Récemment mise en place, la cohorte française Constances réunira 200 000 participants de 18 à 69 ans, fréquentant les centres d'examen de santé de la Sécurité sociale (92).

La cohorte est le type d'étude d'observation le plus apte à quantifier et déterminer l'existence et la forme d'une association entre des facteurs de risque et une exposition ou une pathologie, sur une population donnée, et définir ainsi de nouvelles mesures de prévention. Elle met en évidence plusieurs questions sous plusieurs angles et permet de générer des hypothèses concernant les facteurs de risque et de développer de nouveaux programmes de prévention pour réduire l'incidence ou la gravité de la maladie. Cependant, les études d'observation ne peuvent cependant jamais formellement démontrer à elles seules une relation de causalité (86).

II.1.2. Exemples de cohortes

Il y a plus de 50 ans, la Grande-Bretagne réalisait la première grande cohorte d'enfants devant être suivis de la naissance à l'âge adulte. La cohorte est toujours « active » et l'enquête porte aujourd'hui également sur la deuxième génération, c'est-à-dire sur les enfants des membres de la cohorte de 1946 (92). Ces cohortes ont permis de mettre en évidence que certaines conditions de vie pendant l'enfance, notamment l'origine sociale, influencent l'état de santé à l'âge adulte (28).

Des études ont montré un lien entre des conditions socio-économiques défavorables chez les parents et un faible poids à la naissance de leurs enfants (17). Les conséquences sont nombreuses. Par exemple un faible poids à la naissance paraît associé à une hypertension artérielle (ou HTA) à l'âge adulte, surtout chez les premiers nés garçons. Chez la fille, un faible poids entre 2 et 4 ans et des conditions sociales en bas de l'échelle durant l'enfance sont associés à un risque d'HTA à l'âge adulte.

Autre exemple, le risque de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (ou BPCO) est particulièrement élevé pour les individus ayant des antécédents familiaux et des conditions socio-économiques en bas de l'échelle durant l'enfance. Bien que la différence de survenue de BPCO entre les classes sociales diminue avec les générations, elle demeure présente (17% chez les enfants issus de familles manuelles contre 12% pour les enfants issus de familles non-manuelles) (17).

De plus, la taille des parents, la classe sociale, le nombre d'enfants dans la fratrie et l'ordre de naissance, l'éducation de la mère influeraient sur la taille à l'âge adulte. Certaines études montrent (102) que la petite taille adulte est associée à une morbidité et une mortalité cardiovasculaire et respiratoire indépendamment du sexe et chez les femmes, une grande taille augmenterait le risque du cancer du sein.

Des études ont montré que le diabète pouvait être une conséquence d'une alimentation hypocalorique pendant la vie foetale (17, 28, 102, 106). Une alimentation inadaptée provoque des troubles du développement de la fonction des cellules bêta. Si cette alimentation continue durant la

vie, alors il n'y a pas de désavantage. Par contre, si l'alimentation devient hypercalorique, les demandes en insuline sont plus importantes, et surpassent les capacités de production de l'organisme. Un désavantage se forme pour l'individu, il risque de devenir diabétique.

La cohorte Whitehall 1, mise en place en 1967-1969, avait pour objectif d'évaluer le risque de maladie cardio-vasculaire chez les fonctionnaires britanniques. Bien que tous les participants de l'étude soient des «cols blancs», un large éventail de professions était représenté, avec une échelle des salaires allant de 1 à plus de 10. Un des résultats majeurs est l'existence d'un gradient social de santé pour la mortalité lié aux affections coronariennes. Il est en effet apparu que l'association entre la mortalité due à des affections coronariennes et la position socio-économique était plus importante que celle avec d'autres facteurs connus du risque de décès d'origine coronarienne. (92)

Whitehall II a quant à elle montré que, depuis 1985, le gradient pour les maladies coronariennes persistait et que d'autres gradients étaient apparus concernant la dépression pour les deux sexes, ainsi que pour le taux de cholestérol chez les hommes (38).

L'ensemble de ces résultats suggère que les conditions de vie pendant le début de l'enfance observées à long terme ne représentent pas une conséquence inévitable, mais qu'ils sont médiés par une chaîne de facteurs sociaux qui commencent tôt dans la vie (102).

Il y a des gradients sociaux affectant la santé générale et la santé bucco-dentaire. Des études ont montré un gradient similaire en fonction du revenu et de l'éducation affectant la santé générale et bucco-dentaire, laissant penser que des points communs dans les déterminants sociaux de la santé générale et orale existent (6, 79, 80, 85).

Selon la catégorie sociale de l'individu, il y a des expositions à des ressources matérielles, comportementales et psychosociales, et à des risques distincts. C'est la combinaison de ces ressources et de ces risques qui va créer les différences sociales de santé. Cinq facteurs contribuent à ces différences (74) :

- les déterminants biologiques de l'état de santé tels que l'âge, le sexe, le patrimoine

génétique qui sont indépendants de la catégorie sociale de l'individu

- les déterminants comportementaux associés à des facteurs de risque tels que tabac, alcool, comportements alimentaires directement en lien avec la catégorie sociale de l'individu
- l'entourage et les réseaux sociaux dans lequel l'individu grandit
- l'environnement et les conditions de vie
- les conditions socio-économiques de la société et leur distribution dans la population

Cependant les risques sont sujets à des effets de périodes et de sociétés, qui, par conséquent, sont susceptibles d'être différents selon les époques et les cohortes. Par exemple, l'augmentation du niveau scolaire des femmes apportent des améliorations certaines et croissantes en matières de santé infantile, mais ces effets ne seront pas visibles rapidement. L'indicateur de pauvreté relative augmente de façon croissante ces 20 dernières années ; dans le même temps les taux de chômage et de divorces ont augmenté ainsi que la consommation de tabac chez les jeunes femmes (102), pouvant créer de nouveaux déterminants de la santé.

II.2. Les résultats sur la santé dentaire des études épidémiologiques

L'éducation et le revenu des parents auraient un impact sur la santé bucco-dentaire de leurs enfants (49). Le revenu a un impact à la fois direct et indirect sur la famille et sur la communauté (41). Le niveau d'éducation parental est un marqueur important de la situation socio-économique, car il est prédictif d'un meilleur emploi, de revenus plus élevés, d'une position socio-économique en haut de l'échelle sociale, favorisant une amélioration des conditions de vie (un meilleur logement, une consommation d'aliments plus sains...) (6, 15, 41, 78). Réciproquement, de faibles conditions socio-économiques durant l'enfance prédisposent à plus de désavantages sociaux et comportementaux tout au long de la vie (9).

De plus, le statut socio-économique durant l'enfance est le déterminant majeur du statut socio-économique à l'âge adulte (10).

Ainsi, un faible statut socio-économique durant l'enfance montre une augmentation de la prévalence de la carie (6, 10, 60, 78, 79, 82, 40), et cela jusqu'à l'âge de 12 ans environ ; passé cet âge, la relation entre statut socio-économique et risque carieux serait plus discutable et mériterait d'être clarifiée (82).

Un niveau faible d'éducation maternelle montre un risque élevé de carie à 12 ans (78).

Les enfants nés dans des familles à faible revenu ont plus de risque d'être sujet à la malnutrition. Ils ont un certain risque d'avoir un poids insuffisant à la naissance (6, 41). Un déficit de croissance à 12 mois et à 4 ans est reconnu comme facteur de risque de caries de la denture temporaire (78).

On a cru longtemps que l'ethnie avait des conséquences sur la santé dentaire, mais cela provient plus de la confusion entre les conditions socio-économiques et l'ethnie. Par exemple, une étude réalisée à Détroit (Michigan , USA), montre que les personnes âgées noires sont plus sujettes à la maladie que les personnes âgées blanches. Or, la pauvreté n'est pas uniformément répartie dans la population. Les familles noires ont un niveau de scolarité, de revenus, de vie inférieur et des possibilités d'ascension sociale moindres par rapport aux familles blanches. Aujourd'hui, nous commençons à voir que les différences face à la maladie tendent à s'atténuer chez les plus jeunes. Cela peut être expliqué par l'amélioration de l'éducation pour les familles noires. En effet, les jeunes individus noirs ont un accès plus aisé à la scolarisation, donc à des possibilités de promotion sociale, pouvant améliorer leur état de santé.(15, 97) Cette étude a été faite en 2006 et l'accès à l'éducation commence dans les années 60 ; c'est à dire qu'il a fallu environ 50 ans, soit deux générations, pour percevoir les bienfaits de la fin des inégalités sociales.

Les événements de la petite enfance influeraient sur la capacité d'adaptation et la compétence scolaire, qui, à leur tour, influent sur l'état de santé. De bons résultats scolaires et des études supérieures seraient associés à une meilleure santé dentaire (18, 40, 41). Une bonne éducation jouerait un rôle fort et persistant dans la prévention de la maladie. Les individus ayant un

haut niveau d'étude seraient généralement 23 à 24% moins susceptibles (risque relatif) de contracter des maladies par rapport à ceux qui possèdent un niveau moyen d'éducation. L'éducation aurait probablement un effet de prévention par un certain nombre de mécanismes sociaux. Les effets du revenu seraient aussi significativement préventifs mais moins constants et puissants que ceux de l'éducation et ils diminueraient avec l'âge (97).

Le sens de cohérence (SOC de l'anglais Sense Of Coherence) se définit selon 3 dimensions (Antonovsky, 1974). L'individu «cohérent » perçoit les événements comme :

- compréhensibles (prévisibles, structurés, explicables),
- maîtrisables (l'individu pense qu'il a les ressources nécessaires pour faire face aux événements)
- significatifs (l'individu va s'impliquer car les événements ont un sens, une valeur pour lui, il va donc agir).

Le développement du sens de cohérence dépend en grande partie du statut socio-économique durant l'enfance, mais d'autres déterminants comme le soutien social, la culture, la tradition, l'engagement dans la vie ou les relations dans la famille, sont importants. Lorsque les expériences durant l'enfance sont perçues comme satisfaisantes, le sens de cohérence est fort.

Les individus pourront alors mieux influencer sur leur propre vie, et adopter plus facilement un mode de vie sain ; ils auraient donc une meilleure santé dentaire.

A l'inverse, des événements difficiles dans l'enfance (événements psychosociaux stressants, sentiment de perte de contrôle de la vie ou de perte d'autonomie) peuvent avoir des impacts négatifs à l'égard de la signification de la vie (sentiment fataliste), ce qui affaiblit le sens de cohérence. Ces individus risquent d'être moins capables de faire face au stress quotidien et de s'engager dans des comportements à risque. L'une des conséquences serait un risque plus important à la prévalence de

la carie (10).

Le soutien de la famille en premier, puis celui des amis et de la communauté seraient associés à une meilleure santé . Le voisinage, un sentiment de sécurité, la cohésion sociale et un haut niveau de scolarité fournissent un environnement social favorable qui faciliteraient une meilleure santé dentaire. Les populations les plus saines sont dans des collectivités et des sociétés prospères où les inégalités sont faibles (41).

A contrario, l'isolement social provoquerait davantage de comportements à risque, qui, à leur tour, pourraient mettre en danger la santé générale et bucco-dentaire (par exemple, consommation de tabac et d'alcool) (41, 104). Les individus des quartiers défavorisés, caractérisés par un manque de cohésion et d'interaction sociales, montrent un risque accru à la carie (18, 41). Une troisième variable expliquerait la relation entre soutien social et santé ; c'est la classe sociale. Une classe sociale en bas de l'échelle associée à un faible soutien social augmenteraient le risque de maladie. (18)

Ces facteurs psychosociaux, en grande partie externe à l'individu, pourraient être contrebalancés par des facteurs par nature individuels, comme l'optimisme. L'optimisme aurait un effet sur la santé dentaire en diminuant les effets des facteurs psychosociaux. L'optimisme ne serait pas seulement associé à une meilleure santé dentaire, mais aussi à une adaptation active par la recherche de soutien social (18).

A l'inverse, l'adhésion à des croyances fatalistes triplerait le risque relatif de carie chez l'enfant. Le fatalisme est une doctrine selon laquelle le monde dans son ensemble, et l'existence humaine en particulier, suivent une marche inéluctable (fatalité), où le cours des événements échappe à la volonté humaine. De ce point de vue, le destin serait fixé d'avance par une puissance supérieure aux êtres humains, qui peut être Dieu, ou bien la nécessité naturelle, ou encore les lois gouvernant l'Histoire (40).

Le stress et des facteurs de risques psychosociaux contribuent probablement à

l'augmentation de la mortalité précoce (2,11). Des études (58) ont montré que les effets des bouleversements sociaux économiques et politiques depuis 1989-1990 en Hongrie avaient augmenté la tension psychique et donc le stress. Cette association paraît être un excellent candidat pour expliquer l'augmentation de la prévalence de la mortalité depuis ces événements.

Malgré l'absence d'études entre le stress et l'apparition de caries, il paraît fort probable que le stress puisse engendrer des lésions carieuses. En effet, le stress provoque une dépression immunitaire (24, 73, 75) pouvant modifier la composition et le débit salivaire favorisant l'apparition de caries.

Cependant, dans certains cas, le stress pourrait être protecteur de la carie. Effectivement, une étude (40) montre qu'un stress parental - caractérisé par l'impression de se sentir fatigué par la fondation d'une famille et l'impression d'avoir peu de temps pour soi - serait protecteur face à l'apparition de caries. Bien que cela puisse refléter les limites dans la mesure du stress, il se pourrait aussi que la détresse perçue reflète une plus grande conscience du rôle parental et des qualités d'adaptation face à l'adversité.

Des idées sont largement admises par la population sur la relation entre la nutrition, la connaissance et les habitudes en hygiène buccale, des visites régulières chez le chirurgien-dentiste et la santé bucco-dentaire. D'autres croyances comme s'endormir avec un biberon, sa durée d'utilisation, un brossage insuffisant, ou la consommation de glucides suivent les mêmes opinions. Cependant, la littérature montre que le niveau de preuve entre un brossage de dents insuffisant et l'apparition de caries dentaires est très faible voir controversé ; certaines études indiquent même qu'un brossage des dents trop fréquent chez les enfants de moins de dix-huit ans serait susceptible d'augmenter la prévalence de la carie (40). De plus, la majorité des études a été réalisée avec des dentifrice fluoré. Il est alors difficile de savoir si les effets observés sont dus à l'application de fluor ou s'ils résultent de l'élimination mécanique de la plaque (40, 41).

D'autres facteurs, comme les disparités socio-économiques semblent influencer la prévalence de la carie, sa sévérité. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, aucun des

comportements en matière d'hygiène bucco-dentaire ne représente les disparités socio-économiques de l'affection carieuse (12, 15, 37, 40, 71, 78, 103). Ainsi aucun parallèle ne peut être fait entre l'hygiène et les habitudes bucco-dentaires et la prévalence de la carie.

Malgré tout, même si le niveau de preuve est très faible et qu'aucune conclusion scientifique ne peut être faite, selon T. Susan (2001) , un brossage de dents avec un dentifrice fluoré et une bonne hygiène buccale réduiraient le risque de caries.

Concernant la consommation de sucre, l'évaluation de la littérature montre qu'il n'y a pas de corrélation directe entre le sucre et l'apparition de carie (12, 22). Il n'y a pas de preuves suffisantes pour affirmer que la quantité de sucre consommé est un facteur de risque à lui seul (4, 22, 84). La consommation est restée stable depuis 25 ans et a même augmenté dans les pays industrialisés et fortement aux Etats-Unis d'Amérique alors que dans ces mêmes pays la prévalence de la carie a diminué de façon spectaculaire (12). Ainsi la relation entre la quantité de sucre ingéré et la carie n'a pu être démontrée. Certaines études font même état d'un résultat modérément significatif entre fréquence de consommation et carie (3, 22).

Par conséquent les campagnes actuelles de prévention, centrées sur le mode de vie individuel apparaissent comme inefficaces et coûteuses. Au lieu de diminuer les inégalités de santé bucco-dentaire, elles les augmenteraient en ne bénéficiant qu'aux familles des classes moyennes et hautes. Elles stigmatisent les personnes vulnérables alors qu'il y a un impact non négligeable de l'environnement social sur la santé dentaire de l'individu. Si l'action n'est pas centrée sur l'amélioration des conditions sociales, les inégalités vont persister et même s'aggraver. Elles sont basées sur des théories manquant de preuves scientifiques et détournent les ressources financières loin des déterminants qui se situent plus en amont. En effet, cette approche a comme valeur fondamentale le choix et la responsabilité individuelle qui sont loin des réels facteurs étiologiques intervenant sur la santé des populations. C'est une approche politisée, qui à ce titre doit être combattue par les acteurs de la Santé Publique (53, 103).

La prévention dentaire est un poids économique, même dans les pays industrialisés à revenu élevé où 5-10% des dépenses de santé publique sont utilisées pour la prévention bucco-dentaire. En 2000, l'Union européenne a dépensé un total de 54 milliards d'euros pour améliorer la santé bucco-dentaire avec des résultats peu probant (6). Il est à noter que le budget engagé semble conséquent ; mais, réparti sur l'ensemble de la population soit 280 millions d'habitants, il n'est que de 193€ / habitant.

« La question sociale reste. Elle est terrible, mais elle est simple, c'est la question de ceux qui ont et de ceux qui n'ont pas ! » V. Hugo

II.3. Un déterminisme social et familial ?

Si l'état de santé de l'adulte est influencé directement par l'éducation de la mère et indirectement par la profession du père qui déterminent le statut social de l'enfant, sans oublier les influences du milieu social, on peut s'interroger sur un certain déterminisme social et familial.

Différentes hypothèses ont été proposées pour expliquer ce phénomène.

- L'hypothèse de latence (28, 102) : les conditions de vie pendant le développement in utéro et en début de vie auraient un effet direct sur la santé à l'âge adulte. Il existerait ainsi une programmation précoce pendant la gestation et durant l'enfance. Les effets apparaissent et restent sans expression durant un certains temps mais induisent à long terme des troubles pour la santé. (exemple le petit poids de naissance, le diabète...)
- L'hypothèse de cheminement (28, 102): les conditions de vie dans l'enfance auraient une influence indirecte sur l'état de santé médié par le statut socio-économique, à l'âge adulte.

Au-delà des conditions de vie matérielle, les événements perçus comme stressant connus pendant l'enfance ont une influence sur la santé plus tard mais dépendent en grande partie du statut socio-économique à l'âge adulte (2,11). Cette hypothèse rend compte du lien entre milieux d'origine et santé à l'âge adulte des milieux défavorisés, où les événements sont plus

fréquemment stressants (28).

- L'hypothèse de la « transmission de la santé » (28) : si les inégalités sociales de santé existent parmi la génération des parents et si l'état de santé des descendants est corrélé à celui de leurs parents on peut alors conclure artificiellement à une influence du milieu social d'origine sur la santé des descendants. La santé des parents peut être un facteur de confusion : si un facteur a est corrélé à chacun des facteurs b et c, on peut alors conclure à une association entre b et c qui n'existe pourtant pas ; le facteur a est appelé alors facteur de confusion. Il faut alors percevoir la santé comme un capital. Selon Grossman (1972) le niveau initial du capital de santé est l'état de santé de la personne à la fin de son enfance. Il dépend donc du patrimoine génétique de départ et de l'ensemble des conditions de vie durant l'enfance affectant la santé. Celui-ci évolue avec l'âge et les conditions de vie, mais reste marqué par le niveau initial de ce capital (25). Cette hypothèse a été testée à Montes Claros, au Brésil. Pour évaluer les effets génétiques sur l'apparition de la carie, une étude (19) a été réalisée sur 314 paires de jumeaux dont 112 paires de monozygotes. Elle a montré que la contribution génétique pour la prévalence de la carie était de 30% et que la sévérité des lésions présentaient elles aussi une composante héréditaire de l'ordre de 50%. De plus, cette étude révèle que le risque carieux est plus grand quand les dents font leur éruption . Cependant, les gènes incriminés dans ce processus ne sont pas encore connus.

Mais par quels mécanismes les facteurs environnementaux agissent-ils sur la santé de l'individu pour être transmis aux descendants ? - Un domaine relativement jeune, l'épigénétique, peut certainement nous donner quelques pistes pour comprendre un tel phénomène.

III. L'ÉPIGÉNÉTIQUE

III.1. Définition

L'épigénétique est la science qui étudie les variations dans le fonctionnement d'un gène, héréditaires méiotiquement et/ou mitotiquement, réversibles, mais qui ne peuvent pas être expliquées par des changements de séquences nucléotidiques. (Riggs et al., 1996)

« On peut sans doute comparer la distinction entre la génétique et l'épigénétique à la différence entre l'écriture d'un livre et sa lecture. Une fois que le livre est écrit, le texte (les gènes ou l'information stockée sous forme d'ADN) seront les mêmes dans tous les exemplaires distribués au public. Cependant, chaque lecteur d'un livre donné aura une interprétation légèrement différente de l'histoire, qui suscitera en lui des émotions et des projections personnelles au fil des chapitres. D'une manière très comparable, l'épigénétique permettrait plusieurs lectures d'une matrice fixe (le livre ou le code génétique), donnant lieu à diverses interprétations, selon les conditions dans lesquelles on interroge cette matrice. » Thomas Jenuwein

Tout comme le chef d'orchestre inspire la dynamique de l'exécution d'une symphonie, les facteurs épigénétiques gouvernent l'interprétation de l'ADN à l'intérieur de chaque cellule. La compréhension de ces facteurs pourrait révolutionner la biologie de l'évolution et du développement et influencer sur les pratiques médicales.

III.2. Propriétés et mécanismes d'action

III.2.1. Propriétés

Les facteurs épigénétiques régulent l'expression des gènes (A.P. Feinberg, 2008, 1' ; A.G. Wilson, 2008, 2' ; B.T. Heijmans, 2009, 4'). Ils sont sensibles aux facteurs environnementaux.

Cela se résume dans l'interrogation de Thomas Morgan « Si les caractères de l'individu sont déterminés par les gènes, pourquoi toutes les cellules d'un organisme ne sont-elles pas identiques ? ». De façon plus saisissante, on peut aussi rappeler qu'une chenille et son papillon ont

exactement le même génome.

Les facteurs épigénétiques permettent l'expression des gènes tissulaires (35) leur conférant des propriétés spécifiques. Ces propriétés où variations épigéniques sont transmissibles lors de la division cellulaire (méiose et mitose) ; on parle de mémoire épigénétique (35, 52 105).

Cela explique pourquoi une cellule hépatique se divise en deux cellules du même type et non en cellule du cerveau ou en cellule du cœur (35).

III.2.2. Les mécanismes d'action

3 mécanismes principaux permettent la régulation du génome.

Les micro-ARN

Les micro-ARN sont de courts acides ribonucléiques simple brin d'environ 22 nucléotides. Ce sont des régulateurs post-transcriptionnels capables de désactiver l'expression d'un gène : c'est à dire que leur appariement à une séquence complémentaire de l'ARN messager (ARNm) du gène cible conduit à la répression transcriptionnelle ou à la dégradation de cet ARNm (105).

L'expression aberrante de miARN serait également impliquée dans de nombreuses pathologies, et des thérapies fondées sur les miARN sont actuellement à l'étude (105).

La méthylation de l'ADN

La méthylation correspond à l'addition d'une liaison covalente d'un groupe méthyle au dinucléotide CG de la séquence génomique, par la méthyltransférase I (36, 70). Ce mécanisme d'addition confère un silence transcriptionnel(51, 52, 70, 99, 105)

La modification des protéines histones

Dans le noyau, l'ADN est étroitement associé à des protéines, formant une structure ordonnée : la chromatine. L'unité de base de la chromatine, le nucléosome, est constitué de 147 paires de bases d'ADN associées à une protéine octamère : l'histone. L'expression des gènes dépend en partie de ces protéines (51, 52, 70, 99, 105') :

- l'hyper-acétylation des histones par les histones acétyltransferases active la transcription par une forme détendue et accessible de la chromatine ;
- la désacétylation par les histones désacétylases déclenche la répression de la transcription par une forme condensée de la chromatine.

D'autres phénomènes, moins importants, peuvent intervenir sur les protéines de l'histone comme la méthylation ou la phosphorylation (105).

La méthylation de l'ADN et la modification des protéines histones sont fortement liés. La première permet l'activation/répression du gène et la deuxième régule l'accessibilité pour la transcription (105).

Exemple de régulation de l'expression des gènes

Un exemple de régulation est l'inactivation d'un des deux chromosomes X chez la femme pendant l'embryogenèse par un haut niveau de méthylation de l'ADN et faible niveau d'acétylation des protéines histones (105). Mais des études récentes ont montré qu'au cours du développement, ce X est inactivé, puis réactivé et ensuite inactivé encore (50). La réversibilité d'un état à l'autre est une caractéristique de changements épigénétiques, alors que les modifications génétiques, comme les mutations, sont irréversibles (43).

Par ailleurs certains gènes sont exprimés de façon parent spécifique ; on parle d'empreinte génomique : l'IGF2 est uniquement exprimé à partir de l'allèle hérité du père (105).

Pour les gènes autosomiques, environ 80% des gènes ont une expression bi-allélique dans

une même cellule. Pour les 20% restants, le choix entre l'allèle père et mère est aléatoire ; avec l'expansion clonale cela peut conduire à des « tâches macroscopiques » dans les tissus où les propriétés sont légèrement différentes (105).

III.2.3. Les facteurs influençant l'épigénome

50 paires de jumeaux monozygotes ont été examinées. Tôt dans la vie, les paires étaient épigénétiquement similaires. Plus âgées, elles ont montré des différences significatives de méthylation de l'ADN, d'autant plus pour celles qui avaient passé peu de temps ensemble et qui ont donc eu un mode de vie différent (42, 105).

La nutrition et le temps joue un rôle dans ces changements (26). Un déficit en acide folique provoque des anencéphalie et des Spina bifida, par hypométhylation du gène codant pour la fermeture du tube neural. La correction du régime alimentaire permet une bonne expression du gène et limite le risque (105).

Les effets de l'âge ont montré une diminution de méthylation dans des régions normalement hyperméthylées. (105)

La signature épigénétique est clairement une identité dynamique. Elle est sensible aux facteurs extrinsèques et intrinsèques, ce qui en fait le lien principal entre l'environnement, les événements stochastiques, le patrimoine génétique, et la maladie (25, 35, 105).

III.3. Les études sur la famine aux Pays Bas

Elles sont les plus concluantes réalisées à ce sujet. Elles concernent la famine qui a sévit en Hollande durant l'hiver 1944-1945 et sont intéressantes sur le fait qu'il est possible de définir avec précision les début et fin de la période de la famine (64) pour en cerner les conséquences pour la santé de la population concernée.

En effet, l'Europe connaît un terrible hiver, de novembre 1944 à mai 1945 (64, 52). Aux

Pays Bas, 30 000 personnes meurent de faim, de froid ou de maladies. Cet hiver restera dans les mémoires sous le nom de *Hungerwinter* (l'hiver de la faim).

Les rations quotidiennes moyennes, distribuées par les autorités, étaient d'environ 700 kcalories (soit 2 tranches de pain, 2 pommes de terre et un morceau de betterave), alors que ces besoins quotidiens sont de 2000 kcal pour une femmes et de 2500 kcal pour un homme (52).

La population néerlandaise était généralement bien nourrie avant et après l'hiver de la faim ; les circonstances de la famine peuvent alors être considérées comme une «expérience naturelle» . Cette situation a été analysée pour comprendre comment la sous-alimentation maternelle pendant des fenêtres temporelles gestationnelles (périconceptionnelle, prénatale) et la sous-alimentation postnatale peut influencer sur le cours de la vie des enfants.

Différents échantillons ont été incorporés, (allant de 740 individus à 971 individus) comparant des individus nés entre janvier 1945 et mars 1946 dans les cliniques d'Amsterdam, de Rotterdam, de Leyde et dont les mères étaient exposées à la famine pendant leur grossesse, à des individus nés dans les mêmes institutions en 1943 ou en 1947, et à des individus germains du même sexe non exposés.

De là, les études ont montré que l'exposition prénatale à la famine était associée à des conséquences délétères plus tard dans la vie comme un haut IMC, un taux élevé de lipides plasmatiques chez les femmes, une susceptibilité accrue aux maladies cardiovasculaires et à la schizophrénie. Chez la fille, l'exposition à la famine a été associée à une élévation du taux de cholestérol (et notamment du cholestérol athérogène), et de triglycérides.

Pour comprendre le mécanisme biologique liant les circonstances à la pathologie, la méthylation de l'ADN dans des loci candidats ont été étudiés, comme par exemple le gène IGF2 , gène clé de la croissance et du développement. Les individus précocement exposés à la famine durant la gestation présentent une hypométhylation de ce gène, six décennies plus tard. D'autres loci

impliqués dans la croissance, le métabolisme et le phénotype cardiovasculaire ont montré des modifications de méthylation, elles aussi associées à une exposition prénatale à la famine.

De plus, il a été montré que l'environnement agit sur la méthylation de l'ADN d'une façon très sensible en début de période périconceptionnelle (période où la synthèse de l'ADN est élevée) mais ne se limite pas à celle-ci. Des modifications de méthylation peuvent aussi dépendre des conditions post-natales (65, 95, 99).

Les associations dépendent du sexe et du temps d'exposition durant la gestation (51, 52, 95).

Seulement, la méthylation de l'ADN représente une réponse adaptative à un environnement et n'est pas le résultat d'une carence en donneur de méthyle car, fait à noter, la famine prénatale a été non seulement associée à des hypométhylations par endroits, mais aussi à des hyperméthylations de l'ADN ailleurs. Une contribution additionnelle de stress, comme le froid ou le stress émotionnel ne peut pas être exclue (52). Les études épigénétiques doivent alors faire la lumière sur la réponse adaptative de l'épigénome (52).

Ces études sont les premières contributions empiriques qui confortent l'hypothèse que les événements au tout début de vie peuvent engendrer des changements épigénétiques chez l'humain qui persistent tout au long de la vie.

III.4. La confirmation des résultats

Elles démontrent par exemple, une association entre l'exposition au stress psychosocial maternel pendant la grossesse et la performance de la mémoire de travail chez la fille à l'âge adulte. (34) ou une association entre le stress psychosocial maternel pendant la grossesse et des modifications dans la production de cytokines chez la fille à l'âge adulte (33). Une exposition du fœtus à la dexaméthasone (produit utilisé dans la désinfection et l'obturation des canaux dentaires) est associée à une augmentation de la prévalence de l'hypertension artérielle par altération du système rénine angiotensine du rein (83). Une gestation à des températures élevées confère une

meilleure thermorégulation de ces enfants à l'âge adulte (83).

De plus, chez l'animal, des associations phénotypiques transgénérationnelles avec l'exposition de la famine existent ; mais il est nécessaire d'analyser s'il y a une origine épigénétique (52). En biologie de l'évolution, les insectes sociaux (fourmis, abeilles, termites) montrent des différences phénotypiques médiées par un environnement de castes sociales ; il reste à savoir si un mécanisme épigénétique peut être impliqué (36).

« Le défi en biologie orale sera de comprendre les mécanismes qui modifient les marqueurs épigénétiques des possibles sites de méthylation des tissus oraux, et d'identifier les caractéristiques épigénétiques qui modifient la pathogenèse des maladies ou les réponses thérapeuthiques. » Barros et Offenbacher (7).

Il serait intéressant d'étudier si d'autres expositions durant le début du développement, communes dans nos sociétés modernes comme la surnutrition ou la reproduction médicalement assistée, peuvent modifier les marqueurs épigénétiques (53,81, 99).

IV. DISCUSSION

Les inégalités durant la petite enfance perdurent-elles à l'âge adulte ? Les études qui cherchent à mettre en place un modèle prédictif de la carie montrent des résultats peu probants (20, 32, 61, 72, 91, 101).

Cela est certainement dû au fait que (106) :

- les interactions précoces et complexes entre l'environnement et le génome ont des conséquences complexes variant très fortement en fonction des influences et des individus.
- Les études suggèrent que les réponses aux expositions du début de vie sont de nature adaptative qui anticipent, d'une certaine façon, un environnement qui peut exister plus tard dans la vie. Ainsi l'anticipation ne se révèle inadapté que si certains paramètres de l'environnement escompté changent.

- Les interactions du début de vie sont elles-mêmes soumises à des influences ultérieures considérables et par conséquent, ne peuvent pas être hautement prédictives des conséquences futures. Il y a un rôle important du stress psychosocial. Cependant une généralisation de ces résultats doit être faite avec prudence. La physiologie du stress est très complexe et ne peut se prêter à une formulation hautement déterministe. En effet, si le stress donne des résultats contradictoires c'est peut être que ses effets ne résident pas dans sa nature mais dans son intensité, sa chronicité, son contexte social, la présence de compensations, de capacité d'adaptation ou de nombreux autres facteurs. Ainsi il peut se révéler nuisible pour certains et bénéfique pour d'autres.
- Une vue déterministe des interactions en début de vie n'a jamais été supportée par la science et peut générer des approches contre-productives. L'approche de la santé des individus est vue métaphoriquement comme une trajectoire ou un parcours de vie pour montrer l'importance des expositions en début de vie sur la santé à l'âge adulte. Bien qu'il existe un nombre croissant d'études qui ont montré ces influences, très peu d'entre elles semblent avoir une valeur prédictive réelle. Par exemple une étude bien conçue (100) a indiqué que des enfants exposés à des agressions physiques parentales avant l'âge de 6 mois ont doublé le risque relatif de manifester des comportements agressifs plus tard dans la petite enfance. Cependant même si cette conclusion est utile, ce qui n'est pas explicitement indiqué c'est que 88% de tous les nourrissons exposés à cette violence familiale ne présentaient pas des niveaux élevés d'agressivité. Bien que des risques relatifs peuvent être considérables, la valeur prédictive absolue de ces risques est presque toujours extrêmement faible.

Ainsi, aucune conclusion ne peut être faite sur des facteurs prédictifs de la carie.

Notre analyse de la littérature, suppose que les événements in utéro et tôt durant l'enfance ont des répercussions dans le développement ultérieur de l'individu. Car les études

épidémiologiques en odontologie sont principalement de nature transversale et non longitudinale, elles étudient aux mieux le développement durant l'enfance. Or les influences sociales, cognitives et socio-affectives ne sont pas nécessairement des composantes inhérentes à ces études. En revanche, celles basées sur des « trajectoires de vie », telles les cohortes, sont rares dans ce domaine. Il n'en existe que trois (78) depuis 1972, car elles ont des limitations dans la mesure de la carie et un coût financier certain. En effet, les critères diagnostiques utilisés pour évaluer les caries et le développement carieux, sont généralement les mesures CAOD, qui varient considérablement selon les études, ce qui rend les comparaisons difficiles (41). Mais de telles études mettraient l'accent sur le rôle du contexte, y compris le contexte social, au fil du temps. Elles permettraient de mieux comprendre pourquoi et comment les événements in utéro et de la petite enfance ont des conséquences sur la santé à l'âge adulte. Elles feraient notamment ressortir les notions de

- périodes critiques : fenêtre de temps où une exposition donnée a une influence critique voir permanente sur la santé plus tard (c'est l'hypothèse de Barker avec la programmation foetale et l'exemple du diabète) ;
- périodes sensibles : fenêtre de temps où les expositions ont de grands effets qui pourraient être modifiés par des événements ultérieures ;
- trajectoire de vie : où la vie est perçue comme une trajectoire où des risques peuvent s'accumuler ;
- modèle intergénérationnel.

De telles études pourraient mettre en évidence le(s) mécanisme(s) par lesquels les risques s'accumulent. Différents moyens sont proposés :

- les risques pourraient s'accumuler à travers différentes expositions environnementales, socio-économiques et comportementales indépendamment les unes des autres ou de façon liée, dite « en grappe » ;

- ils pourraient s'accumuler telle une chaîne séquentielle, où chaque exposition augmente la probabilité de survenue de l'exposition suivante influençant le risque de maladie mais indépendamment des expositions subséquentes ;
- cela pourrait correspondre à un modèle avec un effet déclencheur où les événements se succèdent séquentiellement, mais le risque de maladie n'est augmenté qu'avec l'effet de la dernière exposition.

Les disparités en santé méritent une attention toute particulière non seulement parce qu'elles sont sûrement évitables, mais aussi parce qu'elles paraissent injustes (41). Notre travail ne nie pas l'importance des soins où la responsabilité individuelle mais elles soulignent la nécessité de regarder au-delà de certains facteurs, de regarder les circonstances dans lesquels les individus vivent, apprennent, travaillent et se divertissent. Afin d'élaborer des plans politiques qui éliminent les obstacles exposant les individus à plus de risques. En effet, nous devons jeter un regard nouveau, parce que les approches actuelles de promotion de la santé n'ont pas fourni un retour sur un investissement acceptable.

Ainsi, une société prospère est une société où les professionnels de santé soignent les malades, et surtout où les Pouvoirs Politiques préparent les individus à être en bonne santé. La communauté scientifique ne peut pas s'acquitter de leurs devoirs c'est à dire aider à assurer une protection égale à tous les individus. Edmund Burke : « Le mal triomphe par l'inaction des gens de bien ».

Il reste à déterminer si les processus épigénétiques sont réversibles ; seulement, la médecine, par les avancées dans le domaine de l'épigénétique, est confrontée à de nouveaux problèmes éthiques.

Thomas Jenuwein : « Le vieux débat “nature contre culture“, “inné ou acquis“, pose la question suivante : dans quelle mesure la détermination génétique et les signaux induits par

l'environnement participent-ils au développement et au profil personnel d'individus donnés ? Grâce à la recherche en épigénétique, nous savons maintenant qu'il existe des mécanismes qui dépassent le cadre du déterminisme génétique (il n'y a pas de "conception intelligente"), et cela nous donne la liberté de vivre en tant que véritables individus. Les jumeaux génétiquement identiques, qui peuvent développer différents profils de maladies et avoir des projections de vie distinctes, en sont la meilleure illustration . Ainsi, " nous représentons plus que la somme de nos gènes ", et la recherche en épigénétique est susceptible d'avoir des répercussions considérables sur les valeurs culturelles et éthiques de notre société " post-génomique. " »

Références bibliographiques

1. AAS JA, GRIFFEN AL, DARDIS SR et coll.

Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults.
J Clin Microbiol 2008;**46**(4):1407-1417.

2. ABRAHAM NG, BRUNNER EJ, ERIKSSON JW et ROBERTSON RP.

Metabolic syndrome: psychosocial, neuroendocrine, and classical risk factors in type 2 diabetes.
Ann N Y Acad Sci 2007;**1113**:256-275.

3. ANDERSON CA, CURZON MEJ, VAN LOVEREN C et coll.

Sucrose and dental caries: a review of the evidence.
Obes Rev 2009;**10**(Suppl 1):41-54.

4. AROLA L, BONET ML, DELZENNE N et coll.

Summary and general conclusions/outcomes on the role and fate of sugars in human nutrition and health.
Obes Rev 2009;**10**(Suppl 1):55–58.

5. AVILA M, OJCIUS D M et YILMAZ O.

The oral microbiota: living with a permanent guest.
DNA Cell Biol 2009;**28**(8):405–411.

6. BAEUM V, VAN PALENSTEIN HELDERMAN W, HUGOSON A et coll.

A global perspective on changes in the burden of caries and periodontitis: implications for dentistry.
J Oral Rehabil 2007;**34**(12):872-906.

7. BARROS SP et OFFENBACHER S.

Epigenetics: connecting environment and genotype to phenotype and disease.
J Dent Res 2009;**88**:400-408.

8. BARSOTTI O et MORRIER JJ.

Bactériologie buccale.
Actual Permanente Bactériol Clin 2006;**3**(section III):1–40.

9. BEN-SHLOMO Y et KUH D.

A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives.
Int J Epidemiol 2002;**31**(2):285–293.

10. BERNABÉ E, WATT RG, SHEIHAM A et coll.

The influence of sense of coherence on the relationship between childhood socioeconomic status and adult oral health-related behaviours.
Community Dent Oral Epidemiol 2009;**37**(4):357-365.

11. BIERHAUS A, WOLF J, ANDRASSY M et coll.

A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation.
Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2003;**100**(4):1920-1925.

12. BOHNE W.

Comment prévenir la Carie ? Analyse de la littérature.
Bull Acad Nat Chir dent 2010;**53**:115-235.

13. BOWDEN GH, HARDIE JM, McKEE AS et coll.

The microflora associated with developing carious lesions of the distal surfaces on the upper first premolars in 13-14 year old children.

In: STILES HM, LOESCHE WJ, O'BRIEN TC, Proceedings Microbial Aspects of Dental Caries. Volume 1.

Washington DC: Information Retrieval Inc., 1976:233–241.

14. BOWDEN GHW.

Microbiology of root surface caries in humans.
J Dent Res 1990;**69**(5):1205–1210.

15. BOWEN ME.

Childhood socioeconomic status and racial differences in disability: evidence from the Health and Retirement Study (1998-2006).
Soc Sci Med 2009;**69**:433-441.

16. BRAILSFORD SR, SHAH B, SIMONS D et coll.

The predominant aciduric microflora of root-caries lesions.
J Dent Res 2001;**80**(9):1828–1833.

17. BRAVEMAN P et BARCLAY C.

Health disparities beginning in childhood: a life-course perspective.
Pediatrics 2009;**124**(Suppl 3):163-175.

18. BRENNAN DS et SPENCER AJ.

Social support and optimism in relation to the oral health of young adults.
Int J Behav Med 2012;**19**:56-64.

19. BRETZ WA, CORBY PM, SCHORK NJ et coll.

Longitudinal analysis of heritability for dental caries traits.
J Dent Res 2005;**84**(11):1047-1051.

20. BROADBENT JM et THOMSON WM.

For debate: problems with the DMF index pertinent to dental caries data analysis.
Community Dent Oral Epidemiol 2005;**33**(6):400-409.

21. BURNE RA.

Oral streptococci... products of their environment.
J Dent Res 1998;**77**(3):445-452.

22. BURT BA et PAI S.

Sugar consumption and caries risk: a systematic review.
J Dent Educ 2001;**65**(10):1017–1023.

23.CHARDIN H, BARSOTTI O et BONNAURE-MALLET M.

Microbiologie en odonto-stomatologie.
Paris: Maloine, 2006.

24.DE ANDRÉS-GARCÍA S, MOYA-ALBIOL L et GONZÁLEZ-BONO E.

Salivary cortisol and immunoglobulin A: Responses to stress as predictors of health complaints reported by caregivers of offspring with autistic spectrum disorder.
Hormones Behav 2012;**62**(4):464-474.

25.DE SANTIS M et SELMI C.

The therapeutic potential of epigenetics in autoimmune diseases.
Clin Rev Allergy Immunol 2012;**42**(1):92-101.

26.DEMMELMAIR H, VON ROSEN J et KOLETZKO B.

Long-term consequences of early nutrition.
Early Hum Dev 2006;**82**(8):567-574.

27.DETHLEFSEN L, MCFALL-NGAI M et RELMAN D A.

An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease.
Nature 2007;**449**(7164):811-818.

28.DEVAUX M, JUSO F, TRANNOY A et TUBEUF S.

Inégalités des chances en santé : influence de la profession et de l'état de santé des parents.
Quest Econ Santé 2007;**118**:1-6.

29.DEWHIRST FE, CHEN T, IZARD J et coll.

The Human Oral Microbiome.
J Bacteriol 2010;**192**(19):5002–5017.

30.DUFOUR T et SVOBODA JM.

Pathogénie bactérienne des parodontolyses.
Encycl Méd Chir (Paris),Odontologie,23435E¹⁰,2005.

31.DUGMORE CR.

The 80-20 phenomenon (80:20 distribution of caries)--myth or fact.
Br Dent J 2006;**201**(4):197-198.

32.EKBÄCK G, ORDELL S et UNELL L.

Can caries in the primary dentition be used to predict caries in the permanent dentition? An analysis of longitudinal individual data from 3-19 years of age in Sweden.
Eur Arch Paediatr Dent 2012;**13**(6):308-311.

33.ENTRINGER S, KUMSTA R, NELSON EL et coll.

Influence of prenatal psychosocial stress on cytokine production in adult women.
Dev Psychobiol 2008;**50**(6):579-587.

34.ENTRINGER S, BUSS C, KUMSTA R et coll.

Prenatal psychosocial stress exposure is associated with subsequent working memory performance in young women.
Behav Neurosci 2009;**123**(4):886-893.

35.FEINBERG AP.

Epigenetics at the epicenter of modern medicine.
J Am Med Assoc 2008;**299**(11):1345-1350.

36.FEINBERG AP et IRIZARRY RA.

Stochastic epigenetic variation as a driving force of development, evolutionary adaptation, and disease.
Proc Natl Acad Sci USA 2010;**107**(suppl1):1757-1764.

37.FEJERSKOV O.

Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care.
Caries Res 2004;**38**(3):182-191.

38.FERRIE J, SHIPLEY M, DAVEY S et coll.

Change in health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study.
J Epidemiol Community Health 2002;**56**(12):922-926.

39.FILOCHE S, WONG L et SISSONS CH.

Oral biofilms: emerging concepts in microbial ecology.
J Dent Res 2010;**89**(1):8-18.

40.FINLAYSON TL, SIEFERT K, ISMAIL A I et SOHN W.

Psychosocial factors and early childhood caries among low-income African-American children in Detroit.
Community Dent Oral Epidemiol 2007;**35**(6):439-448.

41.FISHER-OWENS SA, GANSKY SA, PLATT LJ et coll.

Influences on children's oral health: a conceptual model.
Pediatrics 2007;**120**(3):510-520.

42.FRAGA MF, BALLESTAR E, PAZ MF et coll.

Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins.
Proc Natl Acad Sci USA 2005;**102**(30):10604-10609.

43.GENDREL AV et HEARD E.

Fifty years of X-inactivation research.
Development 2011;**138**(23):5049-5055.

44.GRAY AM.

Inequalities in health. The Black Report: a summary and comment.
Int J Health Serv 1982;**12**:349-380.

45.GROSSI SG et GENCO RJ.

Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship.
Ann Periodontol 1998;**3**:51-61.

46.GUEDICHE MN.

Colonisation bactérienne du nouveau-né et infection.
Méd Maghreb 1990;**22**:25-27.

47.GUICHARD A et POTVIN L.

Pourquoi faut-il s'intéresser aux inégalités sociales de santé ?

In : POTVIN L, MOQUET C, JONES CM. Réduire les inégalités sociales

Saint-Denis : INPES, 2010:35–50.

<http://www.inpes.sante.fr/cfesbases/catalogue/pdf/1333.pdf>

48.HANNIG C, HANNIG M et ATTIN T.

Enzymes in the acquired enamel pellicle.

Eur J Oral Sci 2005;**113**(1):2-13.

49.HAUGEJORDEN O et MAGNE BIRKELAND J.

Ecological time-trend analysis of caries experience at 12 years of age and caries incidence from age 12 to 18 years: Norway 1985-2004.

Acta Odontol Scand 2006;**64**(6):368–375.

50.HEARD E.

L'homme ne se résume pas à son ADN.

ELLE 25 janvier 2013;60–61.

51.HEIJMANS BT, TOBI EW, STEIN AD et coll.

Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans.

Proc Natl Acad Sci USA 2008;**105**(44):17046-17049.

52.HEIJMANS BT, TOBI EW, LUMEY LH et SLAGBOOM PE.

The epigenome: archive of the prenatal environment.

Epigenetics 2009;**4**(8):526–531.

53.HOLLAND W.

Periodic health examination - A brief history and critical assessment.

Eurohealth 2009;**15**:16-20.

54.HORSWILL AR, STOODLEY P, STEWART PS et PARSEK MR.

The effect of the chemical, biological, and physical environment on quorum sensing in structured microbial communities.

Anal Bioanal Chem 2007;**387**(2):371–380.

55.IRWIN LG, SIDDIQI A et HERTZMAN C.

Le développement de la petite enfance: un puissant égalisateur. Rapport final soumis à la commission des déterminants sociaux de la santé de l'organisation mondiale de la santé.

Rapport du Centre de Collaboration Nationale des Déterminants de Santé, 2007.

56.KANASI E, JOHANSSON I, LU SC et coll.

Microbial risk markers for childhood caries in pediatricians' offices.

J Dent Res 2010;**89**(4):378–383.

57.KLEINBERG I.

A mixed-bacteria ecological approach to understanding the role of the oral bacteria in dental caries causation: an alternative to Streptococcus mutans and the specific-plaque hypothesis.

Crit Rev Oral Biol Med 2002;**13**(2):108–125.

58.KOPP M S, SKRABSKI A, SZÉKELY A et coll.

Chronic stress and social changes: socioeconomic determination of chronic stress.
Ann NY Acad Sci 2007;**1113**:325–338.

59.LANIGAN J et SINGHAL A.

Early nutrition and long-term health: a practical approach.
Proc Nutr Soc 2009;**68**(4):422–429.

60.LAWRENCE HP, THOMSON WM, BROADBENT JM et POULTON R.

Oral health-related quality of life in a birth cohort of 32-year olds.
Community Dent Oral Epidemiol 2008;**36**(4):305–316.

61.LI Y et WANG W.

Predicting caries in permanent teeth from caries in primary teeth: an eight-year cohort study.
J Dent Res 2002;**81**(8):561–566.

62.LOESCHE WJ.

Chemotherapy of dental plaque infections.
Oral Sci Rev 1976;**9**:65–107.

63.LOESCHE WJ.

Role of Streptococcus mutans in human dental decay.
Microbiol Rev 1986;**50**(4):353–380.

64.LUMEY LH, STEIN AD, KAHN HS et coll.

Cohort Profile: The Dutch Hunger Winter Families Study.
Int J Epidemiol 2007;**36**(6):1196–1204.

65.LUMEY LH, STEIN AD, KAHN HS et ROMIJN JA.

Lipid profiles in middle-aged men and women after famine exposure during gestation: the Dutch Hunger Winter Families Study.
Am J Clin Nutr 2009;**89**(6):1737–1743.

66.MARSH PD.

Host defenses and microbial homeostasis in dental plaque.
J Dent Res 1989;**68**:1567–1575.

67.MARSH PD.

Microbiologic aspects of dental plaque and dental caries.
Dent Clin North Am 1999;**43**(4):599–614.

68.MARSH PD.

Role of the Oral Microflora in Health.
Microb Ecol Health Dis 2000;**12**:130–137.

69.MARSH PD.

Are dental diseases examples of ecological catastrophes?
Microbiology 2003;**149**:279–294.

70.MARTENS JHA, RAO NAS et STUNNENBERG HG.

Genome-wide interplay of nuclear receptors with the epigenome.
Biochim Biophys Acta 2011;**1812**(8):818–823.

71.MASHOTO KO, ASTROM AN, SKEIE MS et MASALU JR.

Socio-demographic disparity in oral health among the poor: a cross sectional study of early adolescents in Kilwa district, Tanzania.
BMC Oral Health 2010;**10**:7.

72.MASOOD M, YUSOF N, HASSAN MIA et JAAFAR N.

Assessment of dental caries predictors in 6-year-old school children - results from 5-year retrospective cohort study.
BMC Public Health 2012;**12**:989.

73.MATZNER P, HAZUT O, NAIM R et coll.

Resilience of the Immune System in Healthy Young Students to 30-Hour Sleep Deprivation with psychological Stress.
Neuroimmunomodulation 2013;**20**(4):194–204.

74.MOLEUX M, SCHAETZEL F et SCOTTON C.

Les inégalités sociales de santé: Déterminants sociaux et modèles d'action.
Rapport de l'inspection générale des affaires sociales, 2011;RM2011-061P.
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics//114000580/0000.pdf>

75.NAKATA A.

Psychosocial job stress and immunity: A systematic review
Psychoneuroimmunology 2012;**934**:39–75.

76.OCHMAN H et MORAN NA.

Genes lost and genes found: evolution of bacterial pathogenesis and symbiosis.
Science 2001;**292**(5519):1096–1099.

77.PARAHITIYAWA N, SCULLY C, LEUNG W et coll.

Exploring the oral bacterial flora: current status and future directions.
Oral Dis 2010;**16**(2):136–145.

78.PERES MA, BARROS AJ, PERES KG, et coll.

Life course dental caries determinants and predictors in children aged 12 years: a population-based birth cohort.
Community Dent Oral Epidemiol 2009;**37**(2):123–133.

79.POLK DE, WEYANT RJ et MANZ MC.

Socioeconomic factors in adolescents' oral health: are they mediated by oral hygiene behaviors or preventive interventions?
Community Dent Oral Epidemiol 2010;**38**(1):1-9.

80.VAN RAALTE AA, KUNST AE, LUNDBERG O et coll.

The contribution of educational inequalities to lifespan variation.
Population Health Metrics 2012;**10**:3.

81.REILLY JJ.

Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study.
Br Med J 2005;**330**(7504):1357-1364.

82.REISINE ST et PSOTER W.

Socioeconomic status and selected behavioral determinants as risk factors for dental caries.
J Dent Educ 2001;**65**(10):1009-1016.

83.ROBILLARD JE et SEGAR JL.

Influence of early life events on health and diseases.
Trans Am Clin Climatol Assoc 2006;**117**:313–319;discussion 319-320.

84.RUXTON CHS, GARDNER EJ et MCNULTY HM.

Is sugar consumption detrimental to health? A review of the evidence 1995-2006.
Crit Rev Food Sci Nutr 2010;**50**(1):1–19.

85.SABBAH W, TSAKOS G, CHANDOLA T et coll.

Social gradients in oral and general health.
J Dent Res 2007;**86**(10):992-996.

86.SALINES E et DANET S.

L'état de santé de la population en France. Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique. Indices carieux des enfants âgés de 6 à 12 ans.
Rapport de la DREES, 2007.

87.SALINES G et DE LAUNAY C.

Les cohortes : intérêt, rôle et position de l'InVS.
Saint-Maurice (Fra) : Institut de Veille Sanitaire, 2010.
<http://www.invs.sante.fr>.

88.SANSONE C, HOUTE JV, JOSHIPURA K et coll.

The Association of Mutans Streptococci and Non-Mutans Streptococci Capable of Acidogenesis at a Low pH with Dental Caries on Enamel and Root Surfaces.
J Dent Res 1993;**72**(2):508–516.

89.SCHULENBURG H, KURTZ J, MORET Y et SIVA-JOTHY MT.

Introduction. Ecological immunology.
Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2009;**364**(1513):3-14.

90.SEKIROV I et FINLAY BB.

Human and microbe: united we stand.
Nat Med 2006;**12**(7):736-737.

91.SHEIHAM A et SABBAH W.

Using universal patterns of caries for planning and evaluating dental care.
Caries Res 2010;**44**(2):141-150.

- 92.SINGH-MANOUX A, KIVIMAKI M, ELBAZ A et coll.**
Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study.
Br Med J 2012;**344**(d7622):1-8.
- 93.SOCRANSKY SS et HAFFAJEE AD.**
The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts.
J Periodontol 1992;**63**:322–331.
- 94.SPOERING AL et GILMORE MS.**
Quorum sensing and DNA release in bacterial biofilms.
Curr Opin Microbiol 2006;**9**(2):133-137.
- 95.STEIN AD, RUNDLE A, WADA N et coll.**
Associations of gestational exposure to famine with energy balance and macronutrient density of the diet at age 58 years differ according to the reference population used.
J Nutr 2009;**139**(8):1555-1561.
- 96.STEINERT M, HENTSCHEL U et HACKER J.**
Symbiosis and pathogenesis: evolution of the microbe-host interaction.
Naturwissenschaften 2000;**87**:1-11.
- 97.TAYLOR M G.**
Capturing transitions and trajectories: the role of socioeconomic status in later life disability.
J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 2010;**65**:733-743.
- 98.THEILADE E.**
The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases.
J Clin Periodontol 1986;**13**(10):905–911.
- 99.TOBI EW, LUMEY LH, TALENS RP et coll.**
DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific.
Hum Mol Genet 2009;**18**(21):4046-4053.
- 100.TREMBLAY RE, NAGIN DS, SEGUIN JR et coll.**
Physical aggression during early childhood: trajectories and predictors.
Pediatrics 2004;**114**(1):43-50.
- 101.VANOBBERGEN J, MARTENS L, LESAFFRE E et coll.**
Assessing risk indicators for dental caries in the primary dentition.
Community Dent Oral Epidemiol 2001;**29**(6):424–434.
- 102.WADSWORTH ME et KUH DJ.**
Childhood influences on adult health: a review of recent work from the British 1946 national birth cohort study, the MRC National Survey of Health and Development.
Perinat Epidemiol 1997;**11**(1):2-20.
- 103.WATT R G.**
From victim blaming to upstream action: tackling the social determinants of oral health inequalities.
Community Dent Oral Epidemiol 2007;**35**(1):1–11.

104.WILKINSON RG et MARMOT MG.

Social determinants of health: the solid facts.

World Health Organization, 2003.

http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/98438/e81384.pdf

105.WILSON AG.

Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response and relevance to common diseases.

J Periodontol 2008;**79**(suppl 8):1514-1519.

106.WISE PH.

Confronting social disparities in child health: a critical appraisal of life-course science and research.

Pediatrics 2009;**124**(Suppl 3):203–211.

107.ZARCO MF, VESS TJ et GINSBURG GS.

The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine.

Oral Dis 2012;**18**(2):109–120.

108.ZAURA E, KEIJSER BJ, HUSE SM et CRIELAARD W.

Defining the healthy ‘core microbiome’ of oral microbial communities.

BMC Microbiology 2009;**9**:259–271.

KLEIN (Jean-Philippe). - La santé dentaire au long cours: les inégalités durant la petite enfance persistent-elles à l'âge adulte ? Analyse de la littérature.- 34 p ; ill. ; tabl. ; 108 ref. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ;Nantes ; 2013)

RESUME

Malgré une amélioration globale de la santé dentaire, le constat reste partagé ; des inégalités sociales demeurent et un gradient social perdure. Dans ce travail, nous envisagerons le rôle des déterminants sociaux, l'importance des facteurs sociaux ainsi que les principaux déterminants des inégalités en santé dentaire. Par les recherches récentes dans le domaine de l'épigénétique, nous expliquerons comment l'environnement « passe sous la peau ». Enfin nous étudierons si ces déterminants forment un creuset familial ou sociétal, ou s'ils peuvent être compensés à l'âge adulte.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Santé publique

MOTS CLES MESH

facteurs socio-économiques - socioeconomic factors

développement de l'enfant - child development

Caries dentaires - dental caries

epigénomique - epigenomics

périconception - periconception

JURY

Président : Professeur AMOURIQ Y.

Assesseur :Docteur ARMENGOL V.

Assesseur:Docteur ROY E.

Directeur : Professeur émérite BOHNE W.