



HAL
open science

Intérêt de la chlorexidine dans la prévention de l'alvéolite sèche

Margaux Boeuf

► **To cite this version:**

Margaux Boeuf. Intérêt de la chlorexidine dans la prévention de l'alvéolite sèche. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-03086473

HAL Id: dumas-03086473

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03086473>

Submitted on 22 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

Année 2017

Thèse n°

THESE

Pour le **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE-DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 15 novembre 2017

par

Margaux BOEUF

(Née le 31 juillet 1991)

**INTÉRÊT DE LA CHLORHEXIDINE DANS LA
PRÉVENTION DE L'ALVÉOLITE SÈCHE**

JURY :

Président : M. Radhouane DALLEL, Professeur des Universités

Assesseurs : M. Laurent DEVOIZE, Professeur des Universités

M. Hervé BESSE, Maître de Conférences des Universités

M. Benjamin BERNARD, Docteur en Chirurgie-Dentaire

**UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
UFR ODONTOLOGIE
63000 CLERMONT-FERRAND**

<i>Président de l'Université</i>	:	Monsieur le Professeur Mathias BERNARD
<i>Directeur Général des Services</i>	:	Mme Myriam ESQUIROL
DOYEN DE L'UFR D'ODONTOLOGIE	:	Madame Stéphanie TUBERT- JEANNIN Professeur des Universités
<i>Assesseurs</i>	:	Monsieur Pierre-Yves COUSSON Maître de Conférences des Universités
		Madame Martine HENNEQUIN Professeur des Universités
		Monsieur Emmanuel NICOLAS Professeur des Universités
		Madame Valérie ROGER-LEROI Professeur des Universités

LISTE DES PROFESSEURS

Professeurs des Universités – Praticiens hospitaliers :

Monsieur Pascal AUROY	- Prothèses
Monsieur Radhouane DALLEL	- Sciences Anatomiques
Monsieur Laurent DEVOIZE	- Pathologie et Thérapeutique Dentaires
Madame Sophie DOMEJEAN	- Odontologie Conservatrice, Endodontie
Madame Martine HENNEQUIN	- Odontologie Conservatrice, Endodontie
Monsieur Emmanuel NICOLAS	- Prothèses
Monsieur Thierry ORLAGUET	- Sciences Biologiques
Madame Valérie ROGER-LEROI	- Sciences Biologiques
Madame Stéphanie TUBERT-JEANNIN	- Prévention, Epidémiologie
Monsieur Jean-Luc VEYRUNE	- Prothèses

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens hospitaliers :

Madame Marion BESSADET	- Prothèses
Monsieur Hervé BESSE	- Pédiodontie
Monsieur Christian CHAMBAS	- Orthopédie Dento-Faciale
Monsieur Didier COMPAGNON	- Prothèses
Monsieur Pierre-Yves COUSSON	- Odontologie Conservatrice, Endodontie
Monsieur Nicolas DECERLE	- Odontologie Conservatrice, Endodontie
Monsieur Christophe DESCHAUMES	- Pathologie et Thérapeutique Dentaires
Monsieur Jean-Christophe DUBOIS	- Prothèses
Madame Christelle RICHARD	- Pédiodontie
Mademoiselle Céline MELIN	- Sciences Anatomiques
Madame Estelle MACHAT	- Prévention, Epidémiologie
Monsieur Paul PIONCHON	- Sciences Anatomiques
Monsieur Dominique ROUX	- Odontologie Conservatrice, Endodontie

Professeur des Universités :

Monsieur Alain ARTOLA	- Neurosciences
-----------------------	-----------------

Maître de Conférences des Universités :

Mademoiselle Lénée MONCONDUIT	- Neurosciences
-------------------------------	-----------------

Professeur Certifié

Mademoiselle Gaëlle DUCOS	- Anglais
---------------------------	-----------

Maîtres de Conférences des Universités Associés :

Monsieur Guillaume BONNET	- Prothèses
Madame Anne DEPREUX	- Informatique et Pédagogie
Madame Anne DUCONSEILLE	- Sciences Biologiques
Monsieur Pierre-Henri WEILBACHER	- Sciences de Gestion

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Au Professeur Dallel,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, pour votre rigueur et la qualité de vos conseils au cours de ce travail, veuillez recevoir, Monsieur, en mes respectueux remerciements.

Au Professeur Besse,

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury, pour votre bienveillance au cours de ma formation, veuillez croire, Monsieur, en mes respectueux remerciements.

Au Docteur Bernard,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail, pour m'avoir épaulée et transmis vos connaissances à Dijon, veuillez croire, Monsieur, en mes respectueux remerciements.

A mon directeur de thèse

Le Professeur Devoize,

Pour l'honneur que vous m'avez fait de bien vouloir diriger ce travail, pour votre enseignement, pour votre disponibilité et vos précieux conseils, veuillez croire, Monsieur, en mes respectueux remerciements.

Au Docteur Benoit Bœuf

Pour ton investissement dans ce travail, pour ces longues heures passées dans ton bureau à la recherche de nouvelles connaissances, à me transmettre ta fièvre pour l'épidémiologie, ta rigoureuse méthodologie, ta curiosité et ton ouverture à de nouvelles compétences.

Pour m'avoir rassurée et donné confiance en moi tout au long de ces études, mais aussi de ma vie, je te prie de croire, Papa, en mes respectueux remerciements.

J'adresse également mes remerciements et ma reconnaissance la plus sincère à tous ceux qui ont participé à l'accomplissement de ces six années d'études et qui m'ont soutenue dans l'élaboration de ce travail.

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION:	2
1.1	L'OSTEITE ALVEOLAIRE	2
1.2	PLACE DE LA CHLORHEXIDINE DANS LA PREVENTION DE L'OA	4
2	OBJECTIFS DE L'ETUDE	6
3	MATERIEL ET METHODE	6
3.1	STRATEGIE DE RECHERCHES DES ETUDES	6
3.2	CRITERES DE SELECTION DES ETUDES	6
3.2.1	<i>Les critères d'inclusion suivants ont été définis à priori :</i>	6
	• <i>Types d'études</i>	6
	• <i>Types d'intervention</i>	7
	• <i>Critères de jugements</i>	7
3.2.2	<i>Les critères de non sélection suivants ont été définis :</i>	7
	• <i>Intervention</i>	7
	• <i>Définition de l'ostéite alvéolaire non-conforme avec les critères de Blum.</i>	7
	• <i>Essais non randomisés</i>	7
	• <i>Etude de cohorte sans groupe témoin.</i>	7
3.3	COLLECTION DES DONNEES	7
3.4	EXTRACTION ET GESTION DES DONNEES	8
3.5	EVALUATION DE LA QUALITE DES ETUDES SELECTIONNEES : CRITERES DE JADAD	9
3.6	METHODES D'ANALYSES QUANTITATIVES	9
4	RESULTATS	12
4.1	RESULTAT DE LA COLLECTE DES ETUDES	12
4.2	METHODES D'ANALYSES QUANTITATIVES	12
4.3	DESCRIPTION DES ETUDES SELECTIONNEES	13
4.4	ANALYSE DU RISQUE DE BIAIS DANS LES ETUDES	18
4.5	EFFET DE L'INTERVENTION : ANALYSE QUANTITATIVE	19
5	DISCUSSION	23
6	CONCLUSION	25
7	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	26

1 INTRODUCTION:

1.1 L'OSTEITE ALVEOLAIRE

L'ostéite alvéolaire (OA) est une complication survenant après l'avulsion de dents permanentes habituellement définie par le terme d'alvéolite sèche (dry socket) dans la littérature internationale. Sa définition nosologique est longtemps restée imprécise. De nombreux termes ont été utilisés pour la définir : Sicca dolorosa, ostéite alvéolaire, ostéite localisée, ostéite septique, alvéolite postopératoire, alvéolite septique, alvéolite nécrotique, alvéolite fibrinolytique.

L'incidence des AO est de 3-4% pour une extraction de routine dans une population d'hommes de 40 ans (1), et comprise entre 1 et 45% après l'extraction de 3^e molaires mandibulaires (2,3). Les études évaluant une incidence de 1% manquent de crédibilité clinique. A l'inverse, celles rapportant un taux d'incidence exceptionnellement élevé supérieur à 30% laissent penser que des variables peu opérationnelles ont été introduites dans la définition de l'ostéite ou que la taille de l'échantillon était insuffisante. Les études les plus rigoureuses (4-7) rapportent une incidence de 20-30% après avulsion des 3^{èmes} molaires mandibulaires incluses soit une incidence environ dix fois supérieure à celle constatée après avulsions de routine (8). Cette grande variabilité de l'incidence est essentiellement attribuable à l'absence d'uniformisation des critères diagnostiques et des méthodes d'évaluation (2).

La totalité des cas d'OA est observée au cours de la première semaine post opératoire (9) et le plus souvent entre J1 et J3 (10,11). La durée d'évolution d'une OA varie, entre 5 et 10 jours (9).

En 2002 Blum standardise la définition de l'OA qu'il caractérise par une « ***Douleur postopératoire au niveau et autour du site d'extraction, avec une augmentation de l'intensité entre le 1^{er} et le 3^e jour après l'extraction, accompagnée d'une désintégration partielle ou totale du caillot contenu dans l'alvéole avec ou sans halitose*** »(2). Les critères de Blum sont utilisés régulièrement pour définir l'OA dans les essais randomisés (12).

Le diagnostic d'OA est difficile à affirmer lorsqu'une hypo vascularisation osseuse précède la chirurgie. Cette situation est particulièrement à risque en présence de désordres hématologiques ou vasculaires, d'un traitement par radiothérapie pourvoyeur d'ostéonécrose, de la maladie de Paget ou d'une dysplasie cémentaire osseuse empêchant la formation initiale du caillot (2).

Le rôle du plasminogène semble déterminant dans la physiopathologie de l'OA. Le traumatisme tissulaire per opératoire provoque le relargage d'activateurs du plasminogène d'origine plasmatique

(intrinsèque) et tissulaire (extrinsèque) (13,14). Ces activateurs entraînent un clivage du plasminogène en plasmine qui induit la lyse du caillot alvéolaire. La libération de substances pro activatrices d'origine plasmatique telles que l'urokinase et le facteur XII est médiée par les leucocytes. Les kinases tissulaires peuvent être secrétées in situ par les ostéoblastes de l'endosteum ou être produite par les bactéries présentes dans l'alvéole. Ces kinases d'origine bactérienne (staphylokinase, streptokinases) se lient au plasminogène et ce complexe moléculaire provoque le clivage des autres molécules de plasminogène puis la fibrinolyse (15). Ce processus physiopathologique explique en partie le rôle de la flore bucco-dentaire dans la genèse de l'OA et l'effet des antiseptiques (1,7). En ce qui concerne la douleur d'origine alvéolaire, elle serait liée à la présence de kinine qui active les terminaisons nerveuses directement exposées après résorption du caillot alvéolaire. Le plasminogène induirait aussi la production directe par la moelle osseuse de kinine.

De nombreux facteurs de risques d'ostéite alvéolaire ont été identifiés (2,8):

- Susceptibilité individuelle qui impose de recenser les épisodes antérieurs d'OA

- 3 ^{ème} molaire profondément impactée (risque d'OA directement proportionnel aux difficultés d'extraction)

-Tabagisme (> 20 cigarettes/j)
-Hygiène bucco-dentaire insuffisante
-Péri coronarite ou lésion nécrotique de la gencive à proximité de la dent
-Contraception orale
-Immunodépression

De nombreuses mesures pharmacologiques ou non pharmacologiques ont été proposées en prévention (12). La première consultation joue un rôle décisif : le chirurgien enseignera au patient des mesures d'hygiène préopératoire afin de réduire la plaque dentaire, encourager les fumeurs à arrêter ou diminuer. Les patientes sous contraceptifs oraux, devraient idéalement être opérées entre le 23^e et 28^e jour du cycle menstruel. La planification soigneuse de la chirurgie, une avulsion la moins traumatique possible et la confirmation visuelle de la présence d'un caillot post opératoire sont également des mesures de prévention à prendre en compte. Des conseils post-opératoires clairement énoncés verbalement et manuellement assurent un maximum de compliance : éviter les bains de bouches actifs les 24h post opératoires et utilisation d'une brosse à dent chirurgicale. Parmi les nombreuses mesures de prévention pharmacologiques qui ont été proposées nous citerons les rinçages par des anti-fibrinolytiques, les anti-inflammatoires stéroïdiens, les pansements occlusifs (16,17) et pour limiter la résorption du caillot et enfin les agents antiseptiques (2).

1.2 PLACE DE LA CHLORHEXIDINE DANS LA PREVENTION DE L'OA

La Chlorhexidine (CHX) est un antiseptique cationique de la famille des biguanides largement utilisé en pratique dentaire en raison de son large spectre d'action antimicrobien. La CHX $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$ est une molécule composée de deux structures symétriques avec 4 chlorophenyls circulaires et 2 groupes biguanides liés par un pont central d'hexaméthylène. La CHX a une activité cationique et son activité biologique est due aux atomes simples de chlore dans les deux groupes phénol. $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$ est un alcalin fort, quasiment insoluble dans l'eau. En revanche les sels de CHX sont hydrosolubles. Le gluconate de CHX ($C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}$) constitue le principe actif de nombreuses solutions antiseptiques. La CHX est thermostable, son pH optimal est compris entre 5,5 et 7 mais son activité antiseptique est réduite en présence de matières organiques.

L'action antimicrobienne de la CHX est concentration dépendante. Bactériostatique à concentration 0,02% - 0,06%, elle devient bactéricide à forte concentration $> 0,12\%$. Cette molécule cationique se lie de façon non spécifique aux membranes phospholipidiques chargées négativement. A faible concentration, elle modifie l'équilibre osmotique des cellules bactériennes et entraîne la libération de potassium, calcium et d'autres molécules de faible poids moléculaire. A haute concentration elle provoque la mort cellulaire par cytolysse.

La CHX est active sur la majorité des bactéries et levures observées dans la flore oropharyngée. Elle est plus efficace sur les bactéries Gram positif que sur les bactéries Gram négatif (BGN). Elle est très efficace sur les staphylocoques sensibles (MSSA) ou résistants à la méthiciline (MRSA). Son activité sur les BGN et les anaérobies parodontaux est détaillée dans le *tableau 1*. Certaines souches de *Proteus* ou *Providencia* sont naturellement résistantes à la CHX.

La CHX inactive rapidement les virus encapsulés lipophiles (Herpes, CMV, HIV, Influenza) mais n'a que très peu d'action sur les petits virus non capsulés (entérovirus, papillomavirus) Elle est active sur les levures bien qu'elle ne soit pas sporicide.

Son action est concentration dépendante mais des solutions de concentration supérieure à 0,2% s'avèrent très cytotoxiques in vitro sur des cultures de fibroblastes gingivaux humains.

En Odontologie la CHX existe sous de nombreuses formes : bain de bouche, spray et aérosol (0,12-0,2%), gel (0,12-1%), vernis dentaires (1%, 10%, 40%), dentifrice pour dents et muqueuse orale. En bain de bouche en concentration 0,12-0,2% on observe des résultats significatifs sur la réduction de l'inflammation gingivale et le contrôle de la plaque dentaire (18).

Tableau 1 : Activité antimicrobienne de la CHX

Microorganisme	Concentration Minimum Inhibitrice µg CHX /ml
Staphylococcus aureus MSSA	0,25 - 8
Staphylococcus aureus MRSA	2 - 8
Enterococcus faecalis	4 - 16
Streptococcus mutans	0,9 - 4
Lactobacillus reuteri	0,125 - 4
Lactobacillus fermentum	0,25 - 1
Lactobacillus acidophilus	0,5 - 2
Porphyromonas gingivalis	0,9
Fusobacterim nucleatum	1,8
Escherishia coli	2 - 16
Klebsiella spp	8 - 16
Pseudomonas aeruginosa	16 - 32
Candida albicans	1 - 16
Candida tropicalis	75
Candida krusei	150
Aspergillus spp	8 - 64

Tjernberg (19) met en évidence en 1979 l'intérêt de bain de bouches biquotidien de CHX pour prévenir la survenue d'une OA après extraction dentaire. Le rôle de l'infection bactérienne dans la genèse de l'OA est alors évoqué. Le bénéfice observé dans cette étude observationnelle est expliqué par une réduction quantitative de la microflore buccale. Par la suite plusieurs auteurs ont démontré l'intérêt d'un protocole de rinçage à la CHX débutant après l'intervention et prolongé une semaine suivant les avulsions dentaires (20–22). Cependant l'utilisation prolongée de CHX expose à la survenue d'effets secondaires indésirables tels que dysgueusie, coloration dentaire, irritation des muqueuses qui sont à l'origine de l'apparition des formulations de CHX en gel pour application locale post-opératoire dans la plaie alvéolaire. Si les premiers essais randomisés semblaient favorables aux gels (4) les études plus récentes n'ont pas confirmé ces résultats (6,23,24). Cette controverse est à l'origine de plusieurs méta analyses (12,22,25–30). Yengopal évalue deux protocoles d'application de la CHX qui permettent de réduire l'incidence de l'OA : CHX gel à 0,2% ou rinçages multiples. Seul le gel permet d'obtenir une réduction modeste du risque d'OA post-opératoire (27). La faiblesse méthodologique des études sélectionnées pour cette analyse incite l'auteur à ne pas recommander la généralisation de la CHX après extractions dentaires tant que d'autres essais méthodologiquement plus rigoureux n'aient été entrepris. Depuis cette synthèse et avec l'émergence des formes galéniques en gel, 15 essais randomisés ont été publiés (6,17,23,24,31–34,34–40). Plusieurs auteurs ont synthétisé les essais randomisés étudiant l'intérêt des formes gels (28,30,41). Rodriguez Sanchez a publié en 2017 une méta analyse évaluant l'intérêt de la CHX en rinçage ou en gel (29) mais sa synthèse inclut des essais non randomisés et ne tient pas compte du dernier essais randomisé publié par Osunde (31). **Ainsi il nous a semblé indispensable d'entreprendre ce travail pour réactualiser la synthèse des données disponibles concernant l'intérêt de la CHX dans la prévention de l'OA après avulsions dentaires.**

2 OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de notre étude est de réaliser une synthèse qualitative et quantitative de la littérature concernant l'intérêt de la CHX quelle que soit sa forme galénique (gel ou rinçage) dans la prévention de l'OA après avulsions dentaires.

3 MATERIEL ET METHODE

3.1 STRATEGIE DE RECHERCHES DES ETUDES

La recherche des études a été conduite à partir des bases de données bibliographiques PubMed et de la Cochrane Library.

Trois requêtes informatiques ont été formulées successivement en utilisant les termes suivants :

- **Première requête:** *[Dry socket or alveolar osteitis] and prevention and Chlorhexidine and Randomized Controlled Trial.*
- **Deuxième requête:** *[Dry socket or alveolar osteitis] and Chlorhexidine*
- **Troisième requête:** *[Dry socket or alveolar osteitis] and prevention*

Cette stratégie en 3 étapes de spécificité décroissante garantie une recherche exhaustive mais impose l'élimination manuelle de nombreuses publications.

Nous avons ensuite révisé manuellement toutes les listes de références bibliographiques des études précédemment sélectionnées pour identifier les essais cliniques évaluant l'action préventive de la CHX.

La recherche concernait la littérature publiée avant juin 2017.

3.2 CRITERES DE SELECTION DES ETUDES

3.2.1 Les critères d'inclusion suivants ont été définis a priori :

- *Types d'études*

Essais randomisés, publiés en langue anglaise ou française avant juin 2017. Un essai clinique a été considéré comme randomisé si l'auteur le déclare comme tel ou que dans le texte apparaît le mot random ou randomly ou randomised ou randomization (42).

- *Types d'intervention*

Etudes évaluant le rôle de la Chlorhexidine dans la prévention de l'OA quelle que soit la concentration ou la forme galénique de CHX utilisée, en application unique ou multiple.

- *Critères de jugements*

OA définie selon les critères de Blum (2) ou selon des critères proches de ceux décrits par Blum considérant la douleur post opératoire et la désintégration partielle ou complète du caillot et/ou l'halitose au cours d'une période d'observation n'allant pas au-delà du 14^{ème} jour post-opératoire.

3.2.2 Les critères de non sélection suivants ont été définis :

- *Intervention*

Les essais thérapeutiques évaluant l'effet d'une intervention où la Chlorhexidine est associée avec un autre principe actif possédant une action antimicrobienne (autre antiseptique ou antibiotique associé) uniquement dans le groupe intervention ont été éliminés.

Les études où un traitement antibiotique a été délivré en période péri opératoire dans le groupe intervention et dans le groupe témoin, selon les mêmes modalités, ont été conservées pour l'analyse.

- *Définition de l'ostéite alvéolaire non-conforme avec les critères de Blum.*

En particulier les études basées essentiellement ou exclusivement sur l'évaluation de la douleur ou de la limitation de l'ouverture buccale. Les études où le contrôle post-opératoire est réalisé après le 14^{ème} jour.

- *Essais non randomisés*

- *Etude de cohorte sans groupe témoin.*

3.3 COLLECTION DES DONNEES

Les essais cliniques identifiés au cours des étapes de recherche électroniques, ont été recensés par ordre chronologique de publication, dans un tableau synthétique précisant : le nom de l'auteur principal, la revue et l'année de publication, le design de l'étude, la nature de l'intervention thérapeutique, la présence d'un groupe témoin et les critères d'exclusion cités au § 3.2.2. Ce document de travail ne sera pas présenté dans le corps du texte mais sera ensuite utilisé pour rédiger les tableaux décrivant les études sélectionnées.

Au décours de cette phase de recensement, le processus de sélection des études est représenté graphiquement dans un diagramme précisant :

- Le nombre de publications identifiées au décours des 3 requêtes informatiques
- Le nombre de publications révisées manuellement
- Le nombre de méta analyses exclues à priori
- Le nombre d'essais cliniques révisés
- Le nombre et les causes d'exclusion
- Le nombre d'essais éligibles pour l'analyse

3.4 EXTRACTION ET GESTION DES DONNEES

Les études éligibles pour l'analyse sont présentées dans un tableau synthétique précisant :

- L'auteur principal et l'année de publication
- Le design de l'essai thérapeutique
- La description de l'intervention thérapeutique dans le groupe CHX
- La description de l'intervention ou du placebo dans le groupe témoin
- La description du critère de jugement principal
- L'évaluation quantitative du critère de jugement dans chaque groupe
 - Nombre de sujets au recrutement (Baseline)
 - Nombre de perdus de vue / exclus (LTF : lost to follow- up)
 - Nombre de sujets analysés : n
 - Nombre d'OA observé (%)
 - Ces données numériques seront aussi saisies dans le logiciel Revue Manager 5.3.
 - Les caractéristiques de la population étudiée dans chaque groupe
 - Age
 - Sex ratio
 - Fumeur / Non-fumeur
 - Contraception orale
 - Le type de dents extraites

A cette phase d'extraction des données, si les données ne sont pas suffisamment claires pour remplir les tableaux de contingence, les auteurs seront contactés par courrier électronique pour confirmer le nombre d'OA et de patients dans chaque groupe. En l'absence de réponse l'étude sera exclue de l'analyse.

3.5 EVALUATION DE LA QUALITE DES ETUDES SELECTIONNEES : CRITERES DE JADAD

Nous avons évalué la qualité méthodologique des études collectées à l'aide de l'échelle de Jadad (42) analysant trois aspects méthodologiques essentiels : la randomisation, la procédure d'aveugle et la qualité du suivi et de l'analyse de tous les patients. Les 7 items analysés sont exposés dans le *tableau 2*. Un point est attribué à une réponse affirmative à chacun des 5 premiers items et un point est retiré pour une réponse affirmative aux deux derniers items. Le score global varie entre 0 et 5.

Tableau 2 : Score de Jadad

Item		Score
A	L'étude est-elle décrite comme randomisée ?	0 / 1
B	La méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation est-elle décrite et appropriée ?	0 / 1
C	L'étude est-elle décrite comme double aveugle ?	0 / 1
D	La procédure d'aveugle est-elle décrite et appropriée ?	0 / 1
E	Une description des exclus et des perdus de vue est-elle disponible ?	0 / 1
F	Soustraire un point si la méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation est décrite mais inappropriée.	0 / -1
G	Soustraire un point si l'étude est décrite comme double aveugle mais la procédure d'aveugle n'est pas appropriée	0 / -1
Guide d'évaluation		
Randomisation		
La méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation est considérée comme appropriée si elle permet à chaque sujet inclus d'avoir la même probabilité de recevoir une des interventions et que l'investigateur ne peut prévoir quel sera le prochain traitement. Les méthodes d'allocation utilisant la date de naissance, le numéro d'admission ou l'alternance ne sont pas appropriées.		
Double aveugle		
Une étude est considérée comme double aveugle si le terme double aveugle est utilisé dans le texte. La méthode est considérée comme appropriée s'il est précisé que ni la personne assurant l'évaluation ni les sujets ne peuvent identifier la nature de l'intervention ou, en l'absence de telles précisions si l'utilisation de placebo est précisée.		
Perdus de vue et exclus		
Les participants qui ont été inclus dans l'étude mais qui n'ont pas été suivis jusqu'à la fin de la période d'observation ou les patients qui n'ont pas été inclus dans l'analyse doivent être décrits. Le nombre d'exclus et les motifs d'exclusion doivent être décrits dans l'article. L'absence d'exclusion doit être précisée. En l'absence de commentaire concernant l'attrition aucun point n'est accordé.		

3.6 METHODES D'ANALYSES QUANTITATIVES

Les données quantitatives concernant le nombre d'ostéites alvéolaires ainsi que le nombre total de patients dans chaque groupe intervention et témoin seront extraites dans les tables de contingence afin de calculer, pour chaque étude, le risque relatif (RR), l'odds ratio (OR), la différence de risque (DR),

le nombre de sujets à traiter et leurs intervalles de confiance à 95% (IC₉₅ RR). Les données de toutes les études seront présentées dans un tableau de synthèse des données. Ces calculs seront effectués à l'aide du logiciel Review Manager 5.3 (Cochrane Community Software, 2014).

Dans notre étude le **Risque Relatif (RR)** correspond au rapport du risque de survenue d'une OA dans le groupe traité par CHX sur le risque de survenue d'une OA dans le groupe témoin. Par précaution nous préférons exprimer la mesure de l'effet à l'aide du RR plutôt que l'Odds Ratio (OR). En effet l'OR risque de surévaluer l'effet de l'intervention thérapeutique dans la mesure où l'évènement OA est observé assez régulièrement dans la population de base avec une incidence > 20%. L'interprétation clinique du RR doit tout de même tenir compte du risque d'OA dans la population de l'étude.

Etude <i>i</i>	OA	Pas OA	Total
CHX	a _i	b _i	n _{1i}
Intervention Témoin	c _i	d _i	n _{2i}
			N

Comme habituellement recommandé, en l'absence d'évènement observé dans un des groupe (case vide) un facteur correctif de 0,5 a été appliqué à toute les cellules (a_i, b_i, c_i, d_i) pour permettre le calcul.

$$RR_i = \frac{\frac{a_i}{n_{1i}}}{\frac{c_i}{n_{2i}}} \quad IC\ RR_i = \sqrt{\frac{1}{a_i} + \frac{1}{c_i} - \frac{1}{n_{1i}} - \frac{1}{n_{2i}}}$$

La **différence de risque (DR)** est une évaluation de l'effet absolu d'une intervention. La DR décrit la différence du risque observé dans chaque groupe soit la différence entre le taux d'OA dans le groupe CHX et le taux d'OA dans le groupe témoin. Bien qu'il s'agisse d'un indicateur plus directement pertinent pour la pratique clinique, il doit aussi être interprété en considérant l'incidence de base de l'évènement observé, dans la population.

$$DR = \frac{a_i}{n_{1i}} + \frac{c_i}{n_{2i}} \quad IC\ DR = \sqrt{\frac{a_i b_i}{n_{1i}^3} + \frac{c_i d_i}{n_{2i}^3}}$$

La DR peut être calculée pour toute étude si l'une des cellules du tableau de contingence est vide.

Le **Nombre de Sujet à Traiter (NST)** est une estimation de l'ampleur de l'effet d'une intervention thérapeutique qui peut être calculé à partir de la DR. Le NST représente le nombre de patients qu'il faudrait traiter par CHX plutôt que le placebo pour prévenir la survenue d'une OA. $NST = \frac{1}{DR}$

Meta-analyse des études : nous avons choisi un modèle à effet fixe basé sur le postulat que toutes les études proviennent d'une même population et produisent des estimations d'une même et unique grandeur d'effet. On considère que la variation inter échantillon (entre les études) est due aux fluctuations d'échantillonnages uniquement. La pondération des études est basée alors uniquement sur la variance intra échantillon. Nous avons appliqué la méthode de calcul de Mantel-Haenzel (MH), recommandée en première intention dans ce type de modèle par la Cochrane Collaboration (43).

Le RR cumulé selon la méthode de Mantel-Haenzel est :

Les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel Review Manager 5.3 (Cochrane Community Software, 2014).

Evaluation de l'hétérogénéité : Inévitablement, les études sélectionnées pour une revue systématique ne seront pas parfaitement identiques et toutes les formes de variabilité au sein de ces études seront considérées sous le terme générique d'**hétérogénéité**. Les différences observées dans les études concernant la population de base étudiée, la nature précise de l'intervention thérapeutique ou des critères de jugement constituent la **variabilité clinique**. La **variabilité méthodologique** concerne le design et le risque de biais de chaque étude. La variabilité concernant la mesure de l'effet dans les différentes études résulte de ces variabilités clinique et méthodologique et peut être quantifiée par la mesure de l'hétérogénéité statistique ou hétérogénéité (43).

$$RR_{MH} = \frac{\sum W_{MH i} * RR_i}{\sum W_{MH i}}$$

$$W_{MH i} = \frac{c_i(a_i+b_i)}{N_i}$$

$$IC\ RR_{MH} = \sqrt{\frac{P}{RS}}$$

$$P = \sum \frac{n_{1i}n_{2i}(a_i+c_i) - a_i c_i N_i}{N_i^2}$$

$$R = \sum \frac{a_i n_{2i}}{N_i}$$

$$S = \sum \frac{c_i n_{1i}}{N_i}$$

Le test du Chi² proposé par Review Manager évalue si la différence observée entre les études est attribuable à la chance uniquement. L'hypothèse nulle postule que les études ne sont pas hétérogènes. Une valeur de P faible ou de Chi² élevé témoigne de l'existence d'une hétérogénéité dans l'estimation de l'effet d'une intervention. L'interprétation de ces chiffres doit être prudente car très dépendante du nombre d'études sélectionnées et de la taille de l'échantillonnage de chacune. Petites études ou peu nombreuses exposent à un sous dépistage de l'hétérogénéité. A l'inverse les grandes synthèses dépistent toujours une hétérogénéité dont la signification clinique n'est pas évidente.

Ainsi une autre méthode, la **mesure de l'incohérence** a été développée pour mesurer, non pas l'existence d'une hétérogénéité, mais son retentissement sur le résultat de la méta-analyse.

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\%$$

Q = résultat du test de Chi² et df = nombre de degrés de liberté du Chi².

I² représenterait le pourcentage de variabilité dans la mesure de l'effet attribuable à l'hétérogénéité plutôt qu'aux fluctuations d'échantillonnage.

Le Cochrane Handbook for Systematic Review propose d'interpréter la valeur de I² de la façon suivante :

- 0% to 40%: hétérogénéité probablement peu importante
- 30% to 60%: hétérogénéité modérément importante
- 50% to 90%: hétérogénéité devant être considérée
- 75% to 100%: hétérogénéité très importante

4 RESULTATS

4.1 RESULTAT DE LA COLLECTE DES ETUDES

4.2 METHODES D'ANALYSES QUANTITATIVES

La *figure 1* décrit le nombre de publications identifiées au cours de la stratégie de recherche et détaille le processus de sélection des essais cliniques. La révision manuelle des listes de références bibliographiques a permis de sélectionner 5 publications supplémentaires dont 3 ont pu être incluses dans l'analyse (37,38,44). Un auteur, Osunde (31), a été contacté par email pour confirmer les données extraites de sa publication. Douze essais cliniques ont été exclus. Leurs caractéristiques et le motif de leur exclusion sont présentés dans le *tableau 4*. Au total 22 essais randomisés ont été sélectionnés. Sept comparent les rinçages à la CHX à un groupe témoin, douze comparent la CHX gel à groupe témoin (ils ont été poolés pour ne faire qu'un seul groupe de 19 essais comparant l'application de CHX versus placebo), deux essais comparent la CHX gel aux rinçages à la CHX et un essai compare deux concentrations différentes de CHX.

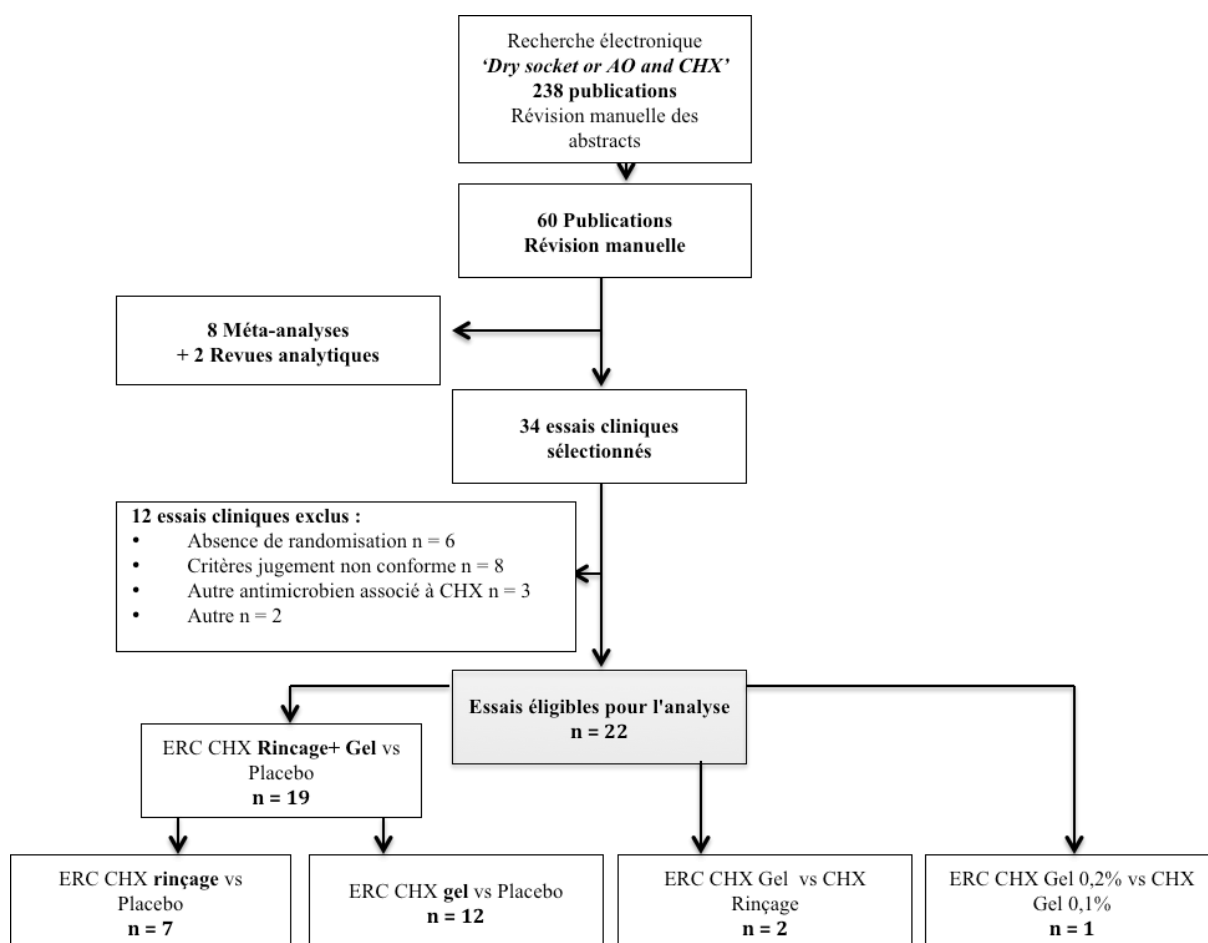


Figure 1 : Processus de sélection des études

Nous avons choisi de ne pas inclure deux études (45,46) sélectionnées dans les méta-analyses de Rodriguo-sanchez (29) et de Yengopal (27). Dans ces deux études l'intervention testée nous a semblé trop différente de celles des études incluses. Berwick (45) évalue l'intérêt d'un rinçage à la CHX appliquée immédiatement avant l'intervention et en rinçage per opératoire sans prolonger les rinçages après l'intervention comme le proposent tous les auteurs inclus dans notre analyse. Metin (46) compare deux protocoles de rinçage à la CHX appliquée pendant une semaine pré-opératoire et pendant une semaine post-opératoire vs une semaine post-opératoire. Ce design évalue l'intérêt de la CHX préopératoire mais ne répond pas à notre question de recherche. De plus les critères de définition de l'OA ne sont pas précisés clairement dans ces deux publications.

4.3 DESCRIPTION DES ETUDES SELECTIONNEES

Les vingt-deux études sélectionnées étudient une large population de plus de 2100 patients provenant de 11 pays différents (Espagne, Iran, Pakistan, Inde, Turquie, Suède, Pérou, USA, Nigéria, Arabie Saoudite). L'âge moyen des patients inclus varie entre 21 et 34 ans. Quatre études excluent les fumeurs (23,31,37,40) et 4 les femmes sous contraception orale (23,33,37,47). Toutes les études concernent l'extraction des troisièmes molaires mandibulaires. Dans ces études deux formes galéniques de CHX ont été évaluées essentiellement selon deux protocoles différents. Les rinçages à la CHX sont évalués dans 9 études. Un protocole de rinçage, très standardisé, débutant en préopératoire immédiat, pendant l'intervention puis pendant une semaine après l'intervention est appliqué dans 8 études(7,21,31,33,38,44,48,49). Seul Krekmanov évalue l'intérêt d'un rinçage pré et post opératoire immédiat (50). Une solution de CHX à 0,12% est utilisée dans 6 études (7,21,31,33,48,49) et 3 évaluent une solution à 0,2% (38,44,50). Le gel de CHX est évalué dans 14 études, à la concentration de 0,2% (4–6,17,24,33–37,39,40,47,49) et dans une étude à la concentration de 0,12% (23). Un protocole d'application per opératoire unique est appliqué par tous les auteurs sauf Hita-Iglesias (49) qui propose une application per opératoire puis des applications biquotidiennes sur l'alvéole suturée pendant une semaine.

La nature de l'intervention dans le groupe témoin varie selon les études. Dans les études comparant le rinçage à la CHX, l'intervention du groupe témoin était soit un rinçage au sérum salé isotonique, sérum salé hypertonique, ou une solution placebo. Dans les études évaluant la CHX en gel l'intervention dans le groupe témoin était soit l'abstention de toutes manœuvres, soit la mise en place d'un placebo sous forme d'une éponge de gélatine, de gel colloïdal d'argent ou de gel à base de fluorure de sodium. A signaler que dans les études d'Haraji (34–36) la préparation de gel contenant de la CHX contenait aussi du gel d'argent colloïdal. Les caractéristiques des études incluses sont détaillées dans le *tableau 3* et les études exclues dans le *tableau 4* présenté en annexe.

Tableau 3 : Etudes incluses dans l'analyse

Article	Type Etude	Intervention	Témoïn	Critères de jugement Définition OA	Evaluation Quantitative		Patients		Type de dent
					CHX	Témoïn	CHX	Témoïn	
Osunde	ECR	CHX 0,12% Rinçage Application multiple	Rinçage solution saline hypertonique Application multiple	Douleur progressive et Exposition osseuse PO : J3-J7	Baseline : 50 LTF : 0 n = 50 OA : 2 (4%)	Baseline : 50 LTF : 0 n = 50 OA : 3 (6%)	n = 50 H/F : 24/26 Age : 27,1 Fumeurs : 0 Contraceptif : np	n = 50 H/F : 22/28 Age : 26,4 Fumeurs : 0 Contraceptif : np	M3 mandibulaires incluses
Requena Calla	ECR Etude pilote	CHX 0,12% Gel Application unique	Placebo	Critères de Blum	Baseline : 20 LTF : 0 n = 20 OA : 0	Baseline : 20 LTF : 0 n = 20 OA : 1 (5%)	n = 20 H/F : 10/10 Age : 23 Fumeurs : 0 Contraceptif : 0	n = 20 H/F : 13/7 Age : 23 Fumeurs : 0 Contraceptif : 0	M3 mandibulaires incluses
Haraji 2015	ECR «Split mouth»	CHX 0,2% Gel Application unique	Placebo Eponge gélatine	Critères de Blum PO : J1-J3	Baseline : 45 LTF : 0 n = 45 OA : 6 (13%)	Baseline : 45 LTF : 0 n = 45 OA : 16 (35%)	n = 45 H/F : 24/21 Age : 21 Fumeurs : 21 Contraceptif : np	n = 45 H/F : 24/21 Age : 21 Fumeurs : 21 Contraceptif : np	M3 mandibulaires incluses
Rubio-Palau	ECR	CHX 0,2% gel Application unique	Placebo	Douleur non soulagée par analgésiques Perte partielle ou totale du caillot, Exposition osseuse, alvéole vide ou débris Halitose PO : J1-J3	Baseline : 80 LTF : 0 n = 80 OA : 14 (17%)	Baseline : 80 LTF : 0 n = 80 OA : 18 (22%)	n = 80 H/F : 36/44 Age : 26 Fumeurs : 33 Contraceptif : 12	n = 80 H/F : 38/42 Age : 24 Fumeurs : 34 Contraceptif : 14	M3 mandibulaires incluses
Haraji 2014	ECR «Split mouth»	CHX 0,2% Gel Application unique	Placebo Eponge gélatine	Critères de Blum PO J1-J3	Baseline : 45 LTF : 0 n = 45 OA : 6 (13%)	Baseline : 45 LTF : 0 n = 45 OA : 16 (36%)	n = 45 H/F : 24/21 Age : 21,5 Fumeurs : 21 Contraceptif : np	n = 45 H/F : 24/21 Age : 22 Fumeurs : 29 Contraceptif : np	M3 mandibulaires incluses
Haraji 2013	ECR «Split mouth»	CHX 0,2% gel + gel colloïdal argent Application unique	Gel colloïdal argent	Critère de Blum	Baseline : 80 LTF : 0 n = 80 OA : 9 (11%)	Baseline : 80 LTF : 0 n = 80 OA : 26 (32%)	n = 80 H/F : 39/41 Age : 22 Fumeurs : 29 Contraceptif : np	n = 80 H/F : 39/41 Age : 22 Fumeurs : 29 Contraceptif : np	M3 mandibulaires incluses
Jesudasan	ECR	G1= CHX 0,2% gel G2= Eugénol	Placebo	Critère de Blum PO J1-J3-J5	G1 Baseline : 90 LTF : 0 n = 90 OA : 2 (2,2%) G2 : exclus de l'analyse	Baseline : 90 LTF : 0 n = 90 OA : 9 (20%)	n = 270 H/F : 110/160 Age : 28 Fumeurs : np Contraceptif : np	n = 270 H/F : 110/160 Age : 28 Fumeurs : np Contraceptif : np	M3 mandibulaires incluses
Freudenthal	ECR	CHX 0,2% Gel Application unique	Placebo Gel 0,2% NaF	Critères de Blum PO : J1-J7	Baseline : 50 LTF : 2 n = 48 OA : 11 (23%)	Baseline : 50 LTF : 3 n = 47 OA : 9 (19%)	n = 48 H/F : 25/23 Age : 33 Fumeurs : 4 Contraceptif : 9	n = 47 H/F : 21/26 Age : 34 Fumeurs : 6 Contraceptif : 7	M3 mandibulaires incluses
Shaban	ECR «Split mouth»	CHX 0,2% Gel Application unique	Aucune intervention	Douleur persistante ou grandissante PO : J0-J7	Baseline : 43 LTF : 2 n = 41 OA : 2 (5%)	Baseline : 43 LTF : 2 n = 41 OA : 9 (22%)	n = 41 H/F : 14/27 Age : 24 Fumeurs : 0 Contraceptif : 0	n = 41 H/F : 14/27 Age : 24 Fumeurs : 0 Contraceptif : 0	M3 incluses bilatérales

Article	Type Etude	Intervention	Témoïn	Critères de jugement Définition OA	Evaluation Quantitative		Patients		Type de dent
					CHX	Témoïn	CHX	Témoïn	
Passi	ECR «Split mouth»	CHX 0,2% Rinçage Application multiple	Rinçage solution saline Application multiple	Douleur sévère, persistante, ou irradiante, débutant à 48-72h. Absence de caillot ou remplie de débris, nécrose. Gencive sensible, inflammatoire œdémateuse. Halitose Trismus PO : J0-J4	Baseline : 40 LTF : 0 n=40 OA : 1 (2,5%)	Baseline : 40 LTF : 0 n=40 OA : 3 (7,5%)	n = 40 H/F : 18/22 Age : np Fumeurs : np Contraceptif : np	M3 mandibulaires incluses	
Babar	ECR	CHX 0,2% gel Application unique PO : J0-J3	Aucune intervention	Douleur, Perte partielle ou totale du caillot, Halitose	Baseline : 50 LTF : 0 n = 50 OA : 4 (8%)	Baseline : 50 LTF : 0 n=50 OA : 14 (28%)	n = 50 H/F : 27/23 Age : 29 Fumeurs : 0 Contraceptif : np	M3 mandibulaires incluses	
Torres Lagares 2010	ECR	CHX 0,2% gel Application unique	Placebo gel	Critères de Blum	Baseline : 14 LTF : 0 n=14 OA : 1 (7%)	Baseline : 24 LTF : 0 n=24 OA : 4 (16%)	n = 24 H/F : 11/3 Age : 32 Fumeurs : 4 oui / 10 non Contraceptif : 0	M3 mandibulaires incluses	
Torres Lagares 2006a	ECR	CHX 0,2% gel Application unique	Placebo gel	Critères de Blum	Baseline : 53 LTF : 4 n = 49 OA : 6 (12%)	Baseline : 50 LTF : 1 n = 49 OA : 15 (30%)	n = 50 H/F : 14/36 Age : 26 Fumeurs : 14 Contraceptif : 3	M3 mandibulaires incluses	
Torres Lagares 2006b	ECR pilote	CHX 0,2% gel Application unique	Placebo gel	Critères de Blum	Baseline : 17 LTF : 0 n = 17 OA : 3 (18%)	Baseline : 13 LTF : 0 n = 13 OA : 4 (31%)	n = 13 H/F : 5/12 Age : 29 Fumeurs : np Contraceptif : np	M3 mandibulaires incluses	
Delibasi	ECR	G1 = CHX 0,2% rinçage Application multiple G2 = CHX 0,2%+ amox + ac clavulanique	Rinçage solution saline isotonique	Critères de Blum	Baseline : 62 LTF : 0 n=62 OA : 13 (20%)	Baseline : 59 LTF : 0 n=59 OA : 14 (24%)	n = 59 H/F : 25/34 Age : 24 Fumeurs : 18 Contraceptif : np	M3 mandibulaires incluses	
Hermesch	ECR	CHX 0,12% rinçage Application multiple	Rinçage solution saline	≥ 1 critères : Douleur non soulagée par analgésiques Perte du caillot, Nécrose ou exposition osseuse,	Baseline : 136 LTF : 0 n = 136 OA : 25 (18%)	Baseline : 135 LTF : 0 n=135 OA : 40 (30%)	n = 135 H/F : 51/85 Age : 22 Fumeurs : 114 Contraceptif : np	M3 mandibulaires incluses	
Larsen	ECR	CHX 0,12% rinçage Application multiple	Placebo	Persistence ou augmentation de la douleur post opératoire après J2, associé à des débris nécrotiques, exposition osseuse, perte du caillot.	Baseline : np LTF : np* n=72 OA : 6 (8%) *LTF total : 11	Baseline : np LTF : np* n=67 OA : 14 (21%)	n = 67 H/F : 30/37 Age : 28 Fumeurs : 12 Contraceptif : 11	M3 mandibulaires incluses	
Ragno	ECR	CHX 0,12% rinçage Application multiple	Placebo	≥ 1 critères : Douleur non soulagée par les analgésiques, Nécrose ou absence du caillot, Pas d'infection évidente PO : J0-J7	Baseline : 40 LTF : 0 n = 0 OA : 10 (25%)	Baseline : 40 LTF : 0 n = 40 OA : 20 (50%)	n = 40 H/F : np Age : np Fumeurs : np Contraceptif : np	M3 mandibulaires incluses	

Article	Type Etude	Intervention	Témoins	Critères de jugement Définition OA	Evaluation Quantitative		Patients		Type de dent
					CHX	Témoins	CHX	Témoins	
Krekmanov	ECR	G1= 0,2% CHX rinçage Application multiple G2=Pénicilline + CHX 0,2% rinçage en application multiple	Rinçage solution saline Application multiple	Critères de Blum	Baseline : 37 LTF : 0 n = 37 OA : 3 (8%) G2 : Exclues de l'analyse	Baseline : 36 LTF : 0 n = 36 OA : 6 (17%)	CHX n = 37 H/F : 19/18 Age : np Fumeurs : np Contraceptif : np	Témoins n = 36 H/F : 22/14 Age : np Fumeurs : np Contraceptif : np	M3 mandibulaires incluses

CHX gel Vs Rinçage CHX

Mostafa	ECR	CHX 0,2% Gel Application multiple	CHX 0,12% Rinçage Application multiple	Douleur ou sensibilité de l'alvéole au sondage. Alvéole vide avec débris alimentaires +/- Halitose PO : J2-J4	Baseline : 160 LTF : 0 n = 160 OA : 23 (14%)	Baseline : 151 LTF : 10 n = 141 OA : 25 (18%)	n = 301 H/F : 236/65 Age : np Fumeurs : 88 Contraceptif : exclu		Molaires
Hita iglestias	ECR	CHX0,2% Gel Application multiple	CHX 0,12% Rinçage Application multiple	Douleur autour du site d'extraction Perte partielle ou totale du caillot	Baseline : 41 LTF : 2 n=39 OA : 3 (8%)	Baseline : 32 LTF : 1 n=31 OA : 8 (26%)	(n=41) H/F : 14/27 Age : 28 Fumeurs : 16 Contraceptif : 6	(n=32) H/F : 5/27 Age : 26 Fumeurs : 10 Contraceptif : 2	M3 mandibulaires incluses

CHX 0.2% vs 0.1% gel

Rodriguez Perez	ECR	CHX 0,2% gel Application multiple	CHX 0,1% gel Application multiple	Critères de Blum	Baseline : 46 LTF : 0 n=46 OA : 6 (13%)	Baseline : 42 LTF : 0 n=42 OA : 3 (7%)	(n=46) H/F : 22/24 Age : 25,6 Fumeurs : 11 Contraceptif : 10	(n=42) H/F : 20/22 Age : 26,8 Fumeurs : 11 Contraceptif : 8	M3 mandibulaires incluses
-----------------	-----	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------	--	---	--	---	---------------------------

ECR : Essai comparatif Randomisé, PO = Période observation LTF: loss-to-follow up, OA = ostéite alvéolaire, CHX = Chlorhexidine, n = nombre de patient par groupe, np= non précisé, H/F = Homme/Femme

Tableau 4 : Etudes exclues de l'analyse

Auteur Journal Année	Type Etude	Groupe Contrôle OUI / NON	Intervention	Contrôle	Critères d'exclusion	Conclusion
Kaur J Clin Exp Dent 2017	Essai comparatif randomisé «Split mouth»	O	CHX 0,2% gel + 10mg métroindazole Application unique	Placebo	Autre Antimicrobien Critère jugement non conforme	Effet bénéfique CHX
Inamdar J Int Oral Health 2015	Simple aveugle	O	G1=CHX 0,2% gel G2= Omidazole gel Application unique	Placebo	Critère jugement non conforme	Effet bénéfique CHX
Ahmedi OJST 2014	Essai comparatif randomisé «Split mouth»	O	CHX 1% gel Application unique	Rinçage solution saline Application unique	Autre : Pas d'aveugle Intervention, traitement et placebo en 2 temps opératoires Echantillons non indépendant	Effet bénéfique CHX
Khan PODJ 2013	Essai comparatif randomisé	N	G1 = CHX G2 = Alvogyl	Pas de groupe contrôle	Critère de jugement non conforme Autre : comparaison de la CHX à un autre antiseptique	Effet bénéfique de la CHX.
Sridhar J Maxillofac Oral Surg 2011	Etude comparative non randomisée «Split mouth»	O	CHX 0,2% rinçage Application multiple	Placebo	Non randomisée Critère jugement non conforme	Effet bénéfique CHX
Metin J Contemp Pract 2006	Essai comparatif randomisé	O	CHX 0,2% rinçage Application multiple	CHX 0,2% rinçage Application multiple (<i>1S après chir</i>)	Critère jugement non conforme Comparaison rinçage CHX pré op vs CHX post-op	Effet bénéfique CHX et post opératoire plus de compliance
Bloemer Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000	Non randomisé	N	9% eugenol + 36% baume du Pérou + 55% vaseline Application unique + CHX 0,12% rinçage Application multiple	Pas de groupe contrôle	Non randomisée Autre antimicrobien Critère jugement non conforme	Effet bénéfique CHX
Bonine Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995	Etude prospective	O	G1 = CHX 0,12% rinçage Application multiple G2=CHX 0,12% rinçage Application unique	Aucune intervention	Non randomisée Critère jugement non conforme	Effet bénéfique CHX
Fotos Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992	Essai comparatif randomisé «Slipt mouth»	O	CHX 0,2% gel Application unique	Solution saline	Critère jugement non conforme	Pas de réduction de l'incidence OA
Berwick J Oral Maxillofac Surg 1990	Essai comparatif randomisé	O	G1=CHX 0,12% rinçage Application multiple G2= 0,05% cetylpyridium Application multiple G3=préop CHX rinçage + post op rinçage solution saline application multiple	Solution saline Application unique	Critère de jugement non conforme	Pas de réduction de l'incidence OA
Field Br J Oral Maxillofac Surg 1988	Essai comparatif Non randomisé	O	G1=CHX 0,2% rinçage Application unique G2= solution saline Application unique	Pas d'irrigation	Non randomisée Critère jugement non conforme	Pas de réduction de l'incidence OA
Tjernberg Int J Oral Surg	Essai comparatif Non randomisé	O	CHX 0,2% rinçage Application multiple	Pas de mesures d'hygiène buccale particulières	Non randomisée	Contrôle de plaque serait une possibilité

4.4 ANALYSE DU RISQUE DE BIAIS DANS LES ETUDES

Biais d'allocation : Tous les essais inclus sont rapportés comme randomisés mais la méthode de randomisation peut être considérée comme adéquate dans seulement 6 d'entre elles soit 27%. La méthode de randomisation n'est pas décrite dans 59% des études.

Aveugle : Seize études soit 72% sont rapportés en double aveugle. La procédure décrite peut être considérée comme adéquate dans 13 d'entre elles soit 59% des essais inclus.

Biais d'attrition : Sept essais rapportent des perdus de vue mais aucun des auteurs ne procède à une analyse en intention de traiter ou autre correction statistique.

Selon l'échelle de Jadad (*tableau 5*), 15 essais peuvent être qualifiés de haute qualité avec un score compris entre 3 et 5. Le score de Jadad médian des études incluses est de 3.

Tableau 5 : Classification des études selon les critères de Jadad

	Osunde	Requena-Calla	Haraji 2015	Rubio-Palo	Jesudasan	Haraji 2014	Freudenthal	Shaban	Passi	Haraji 2013	Babar	Torres Lagares 2010	Torres Lagares 2006a	Torres Lagares 2006b	Deilbassi	Hernesch	Larsen	Ragno	Krekmanov	Hita-Iglesias	Mostafa	Rodriguez Perez
L'étude est-elle décrite comme randomisée ?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
La méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation est-elle décrite et appropriée ?	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1
L'étude est-elle décrite comme double aveugle ?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1
La procédure d'aveugle est elle décrite et appropriée	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1
Une description des exclus et des perdu de vue est-elle disponible ?	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0
Soustraire un point si la méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation est décrite mais inappropriée.	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0
Soustraire un point si l'étude est décrite comme double aveugle mais la procédure d'aveugle n'est pas appropriée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	2	3	3	4	3	3	4	3	1	3	1	4	5	2	3	3	5	2	1	4	1	4

Les critères diagnostiques de l'OA sont très homogènes selon les critères de Blum (critère de sélection) et le délai d'observation post-opératoire est compris entre J1 et J7.

Le calcul de la taille de l'échantillon (power calculation) n'est exposé que dans 4 études soit 18% des publications incluses.

Biais de publication :

Les études incluses dans cette synthèse sont positionnées dans *la figure 2*. Le funnel-plot (graphique en entonnoir) est un graphique en nuage de points de la *taille de l'étude (y)* en fonction de *l'ampleur de l'effet du traitement (x)*. Les grosses études avec les plus faibles fluctuations

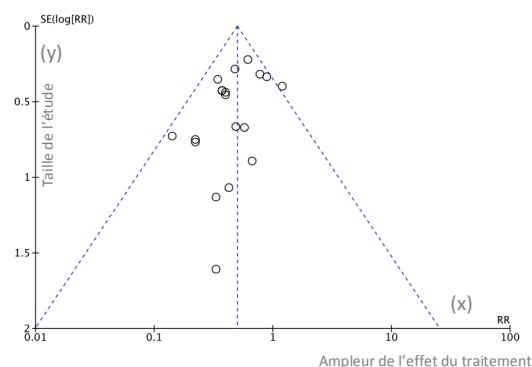


Figure 2 : Funnel plot représentant la précision des études sélectionnées

d'échantillonnage, plus précises, sont présentées au sommet du graphique. Elles se répartissent de façon homogène de part et d'autre du graphique et confirme l'absence de biais de publication.

Parmi les études qui ont été exclues, 8 concluent en faveur d'un rôle bénéfique de la CHX dans la prévention de l'AO et 3 ne montrent pas de bénéfice.

4.5 EFFET DE L'INTERVENTION : ANALYSE QUANTITATIVE

Nous avons réalisé quatre séries d'analyses comparatives :

Analyse 1 : CHX en rinçage multiple versus placebo

Analyse 2 : CHX gel versus placebo

Analyse 3 : CHX gel vs CHX rinçage

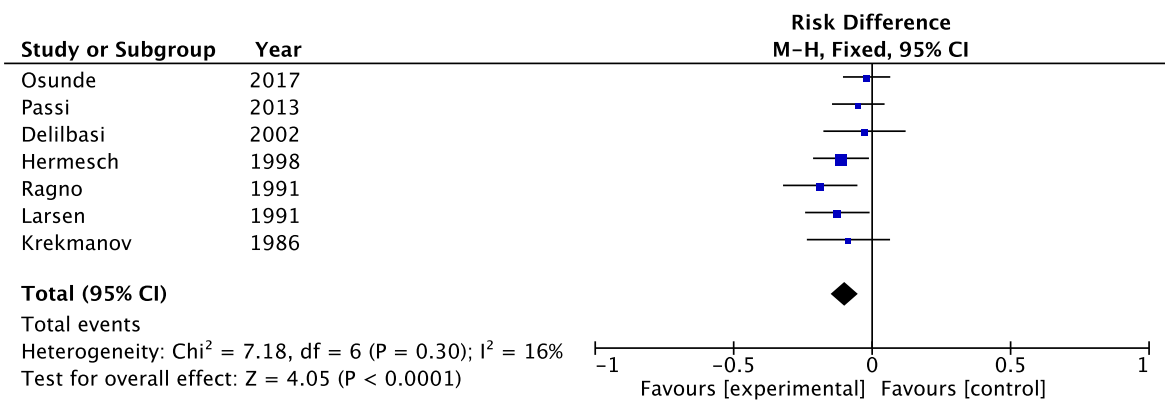
Analyse 4 : CHX gel ou Rinçage versus placebo

Les sets de données et les résultats de chaque analyse (Odds Ratio, Risque relatif, Différence de Risque, Nombre de Sujet à Traiter), sont présentés dans les tableaux ci-dessous (*tableau 6*). Les RR, IC_{95%} de chaque étude et le RR_{total} sont représentés à l'aide de Forest plot.

- Concernant la comparaison **CHX rinçage versus placebo**, nous mesurons un RR_{total} de 0,58, IC_{95%} [0.44, 0.76] témoignant de l'efficacité de la CHX pour prévenir l'OA. Le NST pour prévenir la survenue d'un cas d'OA est de 10, IC_{95%} [7, 20] témoignant de l'utilité des rinçages multiples à la CHX dans ce contexte. Nous dépistons une hétérogénéité peu importante dans ce set de données ($I^2 = 16\%$).

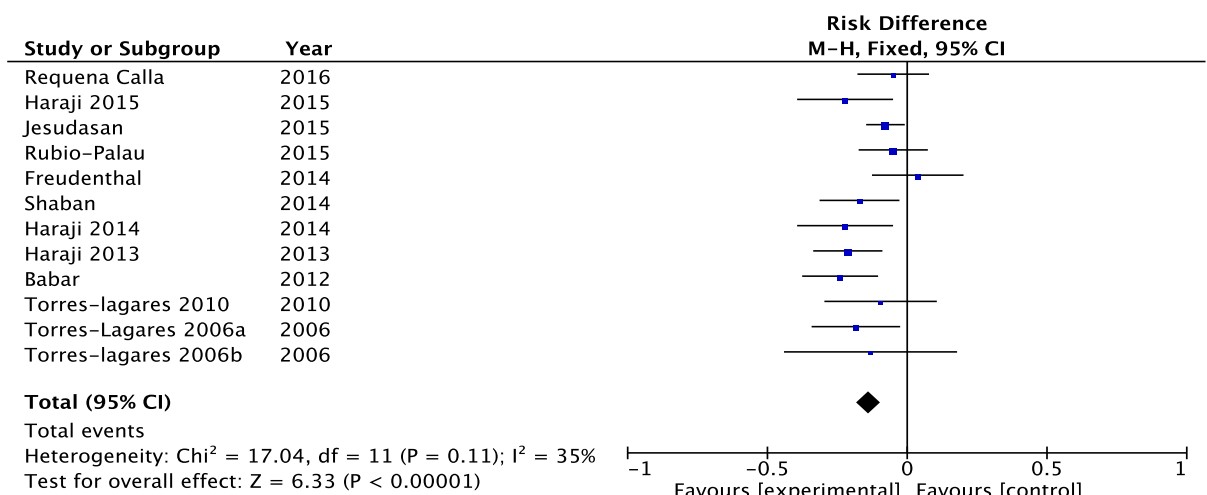
Tableau Analyse 1 : CHX Rinçage multiples vs Placebo									
Etudes	CHX		Témoin		W _i	OR	RR	DR	NST
	OA	total	OA	total					
Osunde	2	50	3	50	3.1%	0.65 [0.10, 4.09]	0.67 [0.12, 3.82]	-0.02 [-0.11, 0.07]	50
Passi	1	40	3	40	3.2%	0.32 [0.03, 3.18]	0.33 [0.04, 3.07]	-0.05 [-0.14, 0.04]	20
Delilbasi	13	62	14	59	12.2%	0.85 [0.36, 2.01]	0.88 [0.45, 1.72]	-0.03 [-0.18, 0.12]	33
Hermesch	25	136	40	135	35.3%	0.53 [0.30, 0.95]	0.62 [0.40, 0.96]	-0.11 [-0.21, -0.01]	9
Ragno	14	80	29	80	25.8%	0.37 [0.18, 0.78]	0.48 [0.28, 0.84]	-0.19 [-0.32, -0.05]	5
Larsen	6	72	14	67	14.3%	0.34 [0.12, 0.96]	0.40 [0.16, 0.98]	-0.13 [-0.24, -0.01]	8
Krekmanov	3	37	6	36	6.0%	0.44 [0.10, 1.92]	0.49 [0.13, 1.80]	-0.09 [-0.24, 0.06]	11
Total (95% CI)		477		467	100.0%	0.50 [0.35, 0.70]	0.58 [0.44, 0.76]	-0.10 [-0.15, -0.05]	10 [7, 20]
Total events	64		109						

W_i = poids des études, OR= Odds Ratio, RR= Risque Relatif, DR= Différence de Risque, NST= Nombre de sujet a traiter pour observer le bénéfice du traitement



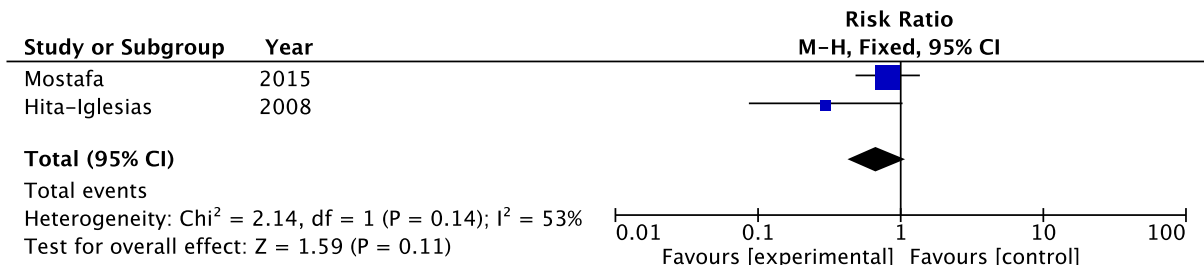
2. Les résultats de la comparaison **CHX gel vs placebo** vont dans le même sens. Nous mesurons un RR_{total} de 0.44, IC_{95%} [0.34, 0.58] et le NST est de 7, IC_{95%} [5, 11]. L'hétérogénéité mesurée est peu importante ($I^2 = 35\%$).

Tableau Analyse 2 : CHX Gel vs Placebo									
Etudes	CHX		Témoïn		W _i	OR	RR	DR	NST
	OA	total	OA	total					
Requena Calla	0	20	1	20	1.2%	0.32 [0.01, 8.26]	0.33 [0.01, 7.72]	-0.05 [-0.18, 0.08]	20
Haraji 2015	6	45	16	45	11.1%	0.28 [0.10, 0.80]	0.38 [0.16, 0.87]	-0.22 [-0.39, -0.05]	4
Jesudasan	2	90	9	90	7.1%	0.20 [0.04, 0.97]	0.22 [0.05, 1.00]	-0.08 [-0.15, -0.01]	12
Rubio-Palau	14	80	18	80	11.9%	0.73 [0.34, 1.59]	0.78 [0.42, 1.45]	-0.05 [-0.17, 0.07]	20
Haraji 2014	6	45	16	45	11.1%	0.28 [0.10, 0.80]	0.38 [0.16, 0.87]	-0.22 [-0.39, -0.05]	4
Freudenthal	11	48	9	47	5.6%	1.26 [0.47, 3.38]	1.20 [0.55, 2.62]	0.04 [-0.13, 0.20]	25
Shaban	2	41	9	41	6.9%	0.18 [0.04, 0.90]	0.22 [0.05, 0.97]	-0.17 [-0.31, -0.03]	6
Haraji 2013	9	80	26	80	18.5%	0.26 [0.11, 0.61]	0.35 [0.17, 0.69]	-0.21 [-0.34, -0.09]	5
Babar	2	50	14	50	10.8%	0.11 [0.02, 0.50]	0.14 [0.03, 0.60]	-0.24 [-0.38, -0.10]	4
Torres-lagares2010	1	14	4	24	2.2%	0.38 [0.04, 3.84]	0.43 [0.05, 3.46]	-0.10 [-0.30, 0.11]	10
Torres-lagares 2006	3	17	4	13	3.0%	0.48 [0.09, 2.68]	0.57 [0.15, 2.13]	-0.13 [-0.44, 0.18]	7
Torres-Lagares 2006	6	49	15	49	10.6%	0.32 [0.11, 0.90]	0.40 [0.17, 0.95]	-0.18 [-0.34, -0.03]	6
Total (95% CI)		579		584	100.0%	0.37 [0.26, 0.51]	0.44 [0.34, 0.58]	-0.14 [-0.18, -0.09]	7 [5, 11]
Total events	62		141						



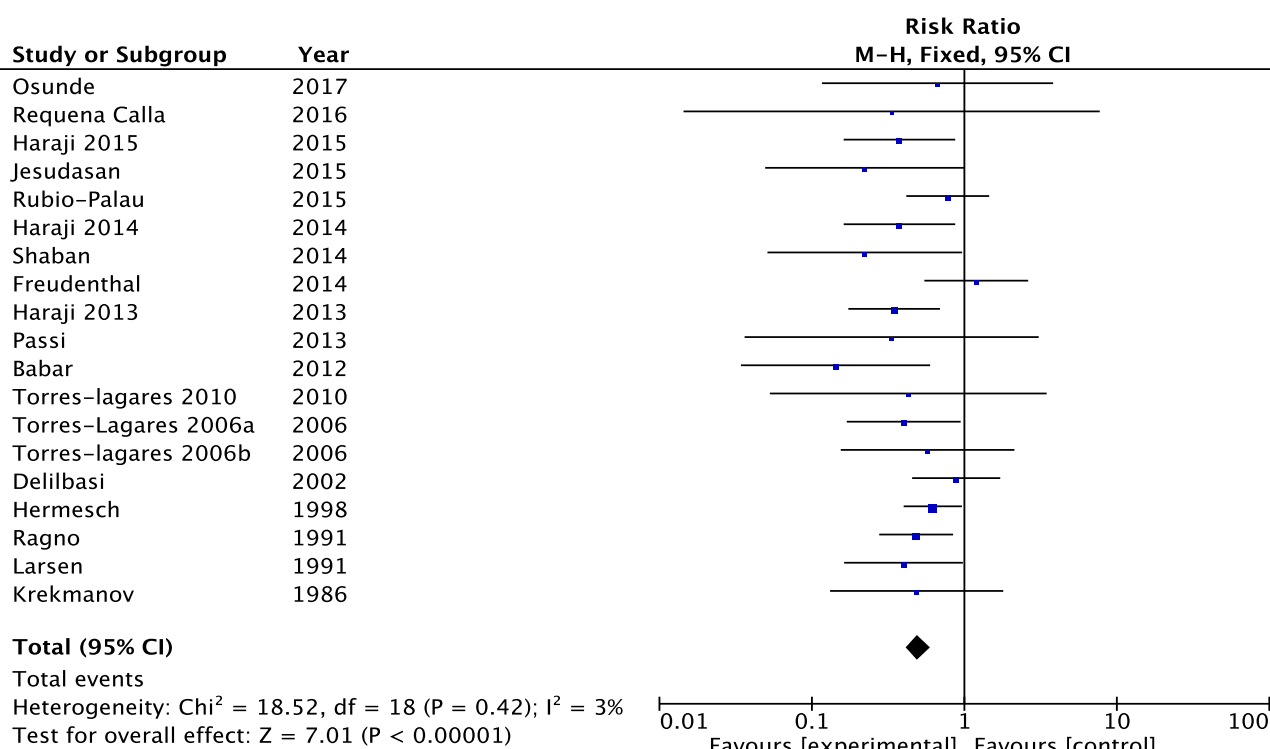
3. La comparaison entre **rinçage et gel** ne permet pas de conclure en faveur de l'une ou l'autre de ces interventions. $RR_{total} = 0.68$, IC $_{95\%}$ [0.43, 1.09]. Une hétérogénéité significative est dépistée dans cette analyse ($I^2 = 53\%$) n'incluant que deux essais dont les tailles d'échantillons sont très différentes.

Tableau Analyse 3 : CHX Rinçage vs CHX Gel									
Etudes	CHX		Témoin		W _i	OR	RR	DR	NST
	OA	total	OA	total					
M-H, Fixed, IC $_{95\%}$									
Mostafa	23	160	25	141	73.4%	0.78 [0.42, 1.45]	0.81 [0.48, 1.36]	-0.03 [-0.12, 0.05]	33
Hita-Iglesias	3	39	8	31	26.6%	0.24 [0.06, 1.00]	0.30 [0.09, 1.03]	-0.18 [-0.36, -0.01]	6
Total (95% IC)		199		172	100.0%	0.64 [0.36, 1.11]	0.68 [0.43, 1.09]	-0.06 [-0.14, 0.01]	17 [7, 100]
Total événements	26		33						

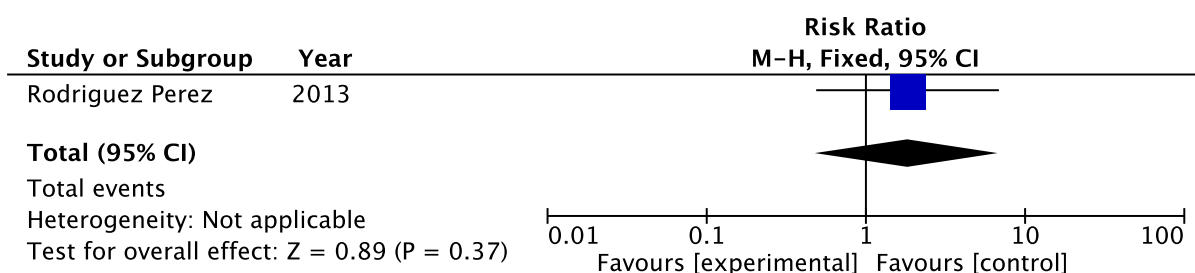


4. En l'absence de supériorité d'une de ces interventions nous avons comparé la **CHX quelle que soit sa forme galénique, gel ou rinçage, versus placebo**. Le $RR_{total} = 0.5$ IC $_{95\%}$ [0.41, 0.61] confirmant l'efficacité de la CHX. L'hétérogénéité dépistée est faible ($I^2 = 3\%$) sans retentissement sur l'interprétation de l'analyse. La réduction absolue du risque ($RAR = (1-DR) \times 100$) est de 88%. Le NST est de 8 confirmant l'utilité de la CHX en gel ou en rinçage multiple pour prévenir la survenue d'une OA après ablation des 3^{èmes} molaires.

Tableau Analyse 4 : CHX Rinçage ou Gel vs placebo									
Etudes	CHX		Témoïn		W _i	OR	RR	DR	NST
	OA	total	OA	total					
						M-H, Fixed, IC _{95%}			
Osunde	2	50	3	50	1.3%	0.65 [0.10, 4.09]	0.67 [0.12, 3.82]	-0.02 [-0.11, 0.07]	50
Requena Calla	0	20	1	20	0.7%	0.32 [0.01, 8.26]	0.33 [0.01, 7.72]	-0.05 [-0.18, 0.08]	20
Haraji 2015	6	45	16	45	6.4%	0.28 [0.10, 0.80]	0.38 [0.16, 0.87]	-0.22 [-0.39, -0.05]	5
Rubio-Palau	14	80	18	80	6.8%	0.73 [0.34, 1.59]	0.78 [0.42, 1.45]	-0.05 [-0.17, 0.07]	20
Jesudasan	2	90	9	90	4.0%	0.20 [0.04, 0.97]	0.22 [0.05, 1.00]	-0.08 [-0.15, -0.01]	12
Haraji 2014	6	45	16	45	6.4%	0.28 [0.10, 0.80]	0.38 [0.16, 0.87]	-0.22 [-0.39, -0.05]	5
Freudenthal	11	48	9	47	3.2%	1.26 [0.47, 3.38]	1.20 [0.55, 2.62]	0.04 [-0.13, 0.20]	25
Shaban	2	41	9	41	3.9%	0.18 [0.04, 0.90]	0.22 [0.05, 0.97]	-0.17 [-0.31, -0.03]	6
Passi	1	40	3	40	1.3%	0.32 [0.03, 3.18]	0.33 [0.04, 3.07]	-0.05 [-0.14, 0.04]	20
Haraji 2013	9	80	26	80	10.6%	0.26 [0.11, 0.61]	0.35 [0.17, 0.69]	-0.21 [-0.34, -0.09]	5
Babar	2	50	14	50	6.2%	0.11 [0.02, 0.50]	0.14 [0.03, 0.60]	-0.24 [-0.38, -0.10]	4
Torres-lagares 2010	1	14	4	24	1.3%	0.38 [0.04, 3.84]	0.43 [0.05, 3.46]	-0.10 [-0.30, 0.11]	10
Torres-Lagares2006	6	49	15	49	6.1%	0.32 [0.11, 0.90]	0.40 [0.17, 0.95]	-0.18 [-0.34, -0.03]	6
Torres-lagares 2006	3	17	4	13	1.7%	0.48 [0.09, 2.68]	0.57 [0.15, 2.13]	-0.13 [-0.44, 0.18]	8
Delilbasi	13	62	14	59	5.2%	0.85 [0.36, 2.01]	0.88 [0.45, 1.72]	-0.03 [-0.18, 0.12]	33
Hermesch	25	136	40	135	15.1%	0.53 [0.30, 0.95]	0.62 [0.40, 0.96]	-0.11 [-0.21, -0.01]	9
Ragno	14	80	29	80	11.0%	0.37 [0.18, 0.78]	0.48 [0.28, 0.84]	-0.19 [-0.32, -0.05]	5
Larsen	6	72	14	67	6.1%	0.34 [0.12, 0.96]	0.40 [0.16, 0.98]	-0.13 [-0.24, -0.01]	8
Krekmanov	3	37	6	36	2.6%	0.44 [0.10, 1.92]	0.49 [0.13, 1.80]	-0.09 [-0.24, 0.06]	11
Total (95% IC)		1056		1051	100.0%	0.42 [0.33, 0.54]	0.50 [0.41, 0.61]	-0.12 [-0.15, -0.09]	8 [7, 11]
Total événements	126		250						



5. Une seule étude (39) compare différentes concentrations de CHX. La CHX en gel à 0,2% en application multiple n'est pas supérieure à la CHX en gel à 0,1% (RR total = 1,83 IC_{95%} [0.49, 6.84]).



5 DISCUSSION

Depuis une trentaine d'années la littérature concernant le rôle de la CHX dans la prévention de l'OA après extraction dentaire est abondante et controversée. Les données chiffrées des premières méta-analyses plaident en faveur d'un effet protecteur des rinçages multiples à la CHX au cours de la première semaine après l'avulsion des 3^{èmes} molaires (22,27). Cependant Yengopal reste très prudent dans l'interprétation de ces données, en raison du risque élevé de biais dans son analyse, et ne recommande pas la généralisation de l'utilisation de la CHX après extraction dentaire (27). Depuis ces publications, les protocoles de rinçage ont été supplantés par les protocoles utilisant diverses formes de gel de CHX qui ont été évalués dans de nombreux essais randomisés et par de très récentes méta-analyses. Notre travail est actuellement la synthèse la plus récente, la plus complète, proposant une analyse globale de l'effet de la CHX quelle que soit la forme galénique de CHX utilisée.

Les résultats de notre analyse sont-ils valides ?

Nous avons procédé à une révision extensive électronique et manuelle de la littérature garantissant un caractère exhaustif de notre sélection. Nos critères de sélection ont été plus rigoureux que ceux de Rodriguez Sanchez (29) et de Yengopal (27) puisque nous n'avons inclus que des essais randomisés. Pour limiter le biais de publication nous avons préféré conserver pour l'analyse des études randomisées que l'on pourrait qualifier de méthodologiquement faibles (30% des études ont un score de Jadad ≤ 2) en assumant que la qualité de la rédaction de l'article était inférieure à la qualité méthodologique de l'étude (51,52) et sous réserve que la variabilité clinique de ces études soit acceptable. Nos critères de sélection des études ont garanti une certaine homogénéité en ce qui concerne les *populations étudiées*, les *protocoles d'application de la CHX* et le *critère de jugement principal étudié*.

Les populations étudiées sont également homogènes en termes de degrés d'inclusion osseuse des 3^e molaires (score de Koerner, Pederson, Winter), de temps opératoire, de compétence du chirurgien opérateur. Le traumatisme chirurgical ne nous semble pas représenter un facteur d'hétérogénéité dans nos analyses.

Contrairement à Yengopal ($I^2=83\%$), nous ne mesurons pas d'hétérogénéité significative ($I^2=0\%$) lors de la comparaison CHX rinçage vs placebo. L'hétérogénéité mesurée lors de la comparaison de la CHX rinçage ou gel vs placebo dans notre étude ($I^2=3\%$) est aussi plus faible que celle de Rodriguez Sanchez (29) ($I^2=9.3\%$). L'absence d'hétérogénéité susceptible de modifier l'interprétation de nos résultats est un point fort de notre étude.

L'analyse de la qualité méthodologique des études n'exclut pas l'existence d'un biais d'allocation puisque seulement 40% des auteurs décrivent leur méthode de randomisation de façon appropriée.

Le risque de biais d'attrition ne semble pas très important car 3 études seulement rapportent des perdus de vue avec des taux d'attrition inférieur à 10%. Par précaution nous avons considéré la stratégie du pire scénario (worst case scenario) où tous les perdus de vue dans le groupe CHX développent une OA et aucun des perdus de vue dans le groupe témoin. Nous avons appliqué cette stratégie à l'analyse citée précédemment n'incluant que les études de très haute qualité. Le sens des résultats est parfaitement identique (RR total = 0.48 [0.32, 0.71], RAR = 87%, NST = 8]. Le biais d'attrition ne modifie donc pas significativement le sens de notre analyse.

Les résultats de nos analyses sont-ils comparables à ceux des autres méta-analyses ?

Tableau 6: Comparaison des RR_{totaux} obtenus dans les différentes méta analyses publiées sur la CHX

	CHX rinçage vs placebo	CHX gel vs placebo	CHX gel vs rinçage	CHX rinçage ou Gel vs placebo
Bœuf 2017	0.58 [0.44, 0.76]	0.44 [0.34, 0.58]	0.68 [0.43, 1.09]	0.50 [0.41, 0.61]
Zhou 2017		0.44 [0.20, 0.54]	0.38 [0.28, 0.53]	
Rodriguez Sanchez 2017	0.58 [0.47, 0.71]	0.47 [0.37, 0.60]		0.53 [0.45, 0.62]
Teshome 2017		0.43 [0.32, 0.58]		
Motamedi 2014		0.28 [0.18, 0.44]		
Yengopal 2012	0.37 [0.12, 1.14]	0.40 [0.18, 0.90]		
Caso 2005	0.53 [0.68, 0.40]			

L'effet protecteur de la CHX gel comparé au placebo est comparable dans les différentes méta-analyses et mérite d'être souligné.

Toutes les analyses effectuées dans notre étude sont comparables à celles très récemment publiées par Rodriguez Sanchez, bien que nous ayons inclus un essai plus récent. Ce constat nous incite à penser que la validité de ces résultats est incontestable et qu'il n'est pas nécessaire d'entreprendre d'autres essais cliniques pour prouver l'utilité de la CHX dans la prévention de l'OA.

Les résultats de notre étude doivent-ils modifier nos pratiques ?

Les RR totaux que nous mesurons attestent de **l'efficacité** de la CHX en rinçage multiple pendant une semaine, en application unique de gel ou quelle que soit la forme utilisée. **L'utilité** de ces formes de CHX peut être évaluée par le **nombre de sujet à traiter et la réduction absolue du risque d'OA (RAR)**. D'après notre analyse, la RAR avec le gel de CHX ou les rinçages multiples est de 88% et il suffit de traiter 8 patients pour observer le bénéfice de ces stratégies. Concernant les protocoles d'application unique per opératoire de gel de CHX, les résultats sont comparables (RAR 86%, NST= 7). Il en est de même pour les rinçages multiples péri-opératoires poursuivis pendant une semaine (RAR 90%, NST 10).

6 CONCLUSION

Nous pouvons conclure que le niveau de preuve actuel est suffisant pour affirmer que la CHX en rinçage per et post opératoire, pendant une semaine, ou en gel réduit l'incidence de l'OA après extraction de 3^e molaires, sans qu'il soit nécessaire d'entreprendre d'autres études dans ce domaine.

Les recherches ultérieures pourraient évaluer l'intérêt d'autres agents anti infectieux, seul ou en association, dans le cadre d'essais randomisés de méthodologie rigoureuse.

7 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. MacGregor. Aetiology of dry socket. A Clinical Investigation. *Br J Oral Surg.* 1968;6:49–58.
2. Blum. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002;31(3):309–17.
3. Rozanis J. Is dry socket preventable ? *Dent J.* 1977;43(5):233-6.
4. Torres-Lagares. Intra-alveolar chlorhexidine gel for the prevention of dry socket in mandibular third molar surgery. A pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;(1;11(2):E179-84).
5. Torres-Lagares, Gutierrez-Perez JL, Infante-Cossio P, Garcia-Calderon M, Romero-Ruiz MM, Serrera-Figallo MA. Randomized, double-blind study on effectiveness of intra-alveolar chlorhexidine gel in reducing the incidence of alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(4):348–51.
6. Freudenthal N, Sternudd M, Jansson L, Wannfors K. A double-blind randomized study evaluating the effect of intra-alveolar chlorhexidine gel on alveolar osteitis after removal of mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(4):600–5.
7. Larsen. The effect of a chlorhexidine rinse on the incidence of alveolar osteitis following the surgical removal of impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg*1991 ;49(9):932-7.
8. Kolokythas A, Olech E, Miloro M. Alveolar Osteitis: A Comprehensive Review of Concepts and Controversies. *Int J Dent.* 2010;2010(249073):10.
9. Field EA. Dry socket incidence compared after a 12 year interval. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1985;23(6):419-27.
10. Nitzan DW. On the genesis of “dry socket”. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41(11):706–710.
11. Fridrich KL. Alveolar osteitis following surgical removal of mandibular third molars. *Anesth Prog.* 1990;37(1):32-41.
12. Daly. Local interventions for the management of alveolar osteitis (dry socket). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD006968.
13. Noroozi AR. Modern concepts in understanding and management of the ‘dry socket’ syndrome: comprehensive review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(1):30-5.
14. Birn H. Kinines and pain in ‘dry socket’. *Int J Oral Surg.* 1972;1(1):34-42.
15. Catellani. Review of factors contributing to dry socket through enhanced fibrinolysis. *J Oral Surg.* 1979;37(1):42-6.

16. Bloomer. Straws do not cause dry sockets when third molars are extracted. *Tex Dent J.* 129(1):25-32.
17. Jesudasan. Effectiveness of 0.2% chlorhexidine gel and a eugenol-based paste on postoperative alveolar osteitis in patients having third molars extracted : a randomised controlled clinical trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(9):826-30.
18. Berchier CE, Slot DE, Van der Weijden GA. The efficacy of 0.12% chlorhexidine mouthrinse compared with 0.2% on plaque accumulation and periodontal parameters: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2010;37(9):829–39.
19. Tjernberg A. Influence of oral hygiene measures on the development of alveolitis sicca dolorosa after surgical removal of mandibular third molars. *Int J Oral Surg.* 1979;8(6):430–4.
20. Field. The effect of chlorhexidine irrigation on the incidence of dry socket: a pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1988;26(5):395-401.
21. Hermesch. Perioperative use of 0.12% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis: efficacy and risk factor analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(4):381-7.
22. Caso. Prevention of alveolar osteitis with chlorhexidine: a meta-analytic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99(2):155-9.
23. Requena-Calla, Funes-Rumiche I. Effectiveness of intra-alveolar chlorhexidine gel in reducing dry socket following surgical extraction of lower third molars. A pilot study. *J Clin Exp Dent.* 2016;8(2):e160-163.
24. Rubio-palau. Effect of intra-alveolar placement of 0.2% chlorhexidine bioadhesive gel on the incidence of alveolar osteitis following the extraction of mandibular third molars. A double-blind randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;1;20(1):e117-22.
25. Hedström. Effect estimates and methodological quality of randomized controlled trials about prevention of alveolar osteitis following tooth extraction: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(1):8-15.
26. Minguéz-Serra MP, Salort-Llorca C, Silvestre-Donat FJ. Chlorhexidine in the prevention of dry socket: effectiveness of different dosage forms and regimens. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2009;14(9):e445-449.
27. Yengopal. Chlorhexidine for the prevention of alveolar osteitis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012;41(10):1253–64.
28. Zhou J, Hu B, Liu Y, Yang Z, Song J. The efficacy of intra-alveolar 0.2% chlorhexidine gel on alveolar osteitis: a meta-analysis. *Oral Dis.* 2017;23(5):598–608.
29. Rodriguez Sanchez. Does Chlorhexidine Prevent Alveolar Osteitis After Third Molar Extractions? Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(5):901–914.
30. Teshome A. The efficacy of chlorhexidine gel in the prevention of alveolar osteitis after mandibular third molar extraction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2017;17(1):82.

31. Osunde OD, Anyanechi CE, Bassey GO. Prevention of alveolar osteitis after third molar surgery: Comparative study of the effect of warm saline and chlorhexidine mouth rinses. *Niger J Clin Pract.* 2017;20(4):470.
32. Kaur J, Raval R, Bansal A, Kumawat V. Repercussions of intraalveolar placement of combination of 0.2% chlorhexidine & 10 Mg metronidazole gel on the occurrence of dry sockets- A randomized control trial. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(2):e284–8.
33. Mostafa. A randomized clinical trial compared the effect of intra-alveolar 0.2 % Chlorohexidine bio-adhesive gel versus 0.12% Chlorohexidine rinse in reducing alveolar osteitis following molar teeth extractions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;1;20(1):E82-7.
34. Haraji. Chlorhexidine gel and less difficult surgeries might reduce post-operative pain, controlling for dry socket, infection and analgesic consumption: a split-mouth controlled randomised clinical trial. *J Oral Rehabil.* 2015;42(3):209-19.
35. Haraji. Single-dose intra-alveolar chlorhexidine gel application, easier surgeries, and younger ages are associated with reduced dry socket risk. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(2):259-65.
36. Haraji. Effects of intra-alveolar placement of 0.2% chlorhexidine bioadhesive gel on dry socket incidence and postsurgical pain: a double-blind split-mouth randomized controlled clinical trial. *J Orofac Pai.* 2013;27(3):256-62.
37. Shaban. Effect of 0.2% Chlorhexidine Gel on Frequency of Dry Socket Following Mandibular Third Molar Surgery : a double blind clinical trial. *J Dent Mater Tech* 2014; 3(4): 175-9.
38. Deepak Passi. Effect of a Chlorhexidine gluconate oral rince on the incidence of alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *EJDTR.* 2013;3:184-186.
39. Rodríguez-Pérez. Effectiveness of 1% versus 0.2% chlorhexidine gels in reducing alveolar osteitis from mandibular third molar surgery: a randomized, double-blind clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;1;18(4):e693-700.
40. Babar A, Ibrahim MW, Baig NJ, Shah I, Amin E. Efficacy of intra-alveolar chlorhexidine gel in reducing frequency of alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *JCPSP.* 2012;22(2):91–4.
41. Motamedi MRK, Khazaei S. Bioadhesive chlorhexidine gel for reduction of alveolar osteitis incidence: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Dent Hypotheses.* 2014;5(2):35.
42. Jadad. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17(1):1–12.
43. Higgins JPT, Green S, Cochrane Collaboration, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Chichester, England ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008. 649 p. (Cochrane book series).
44. Delilbasi C, Saracoglu U, Keskin A. Effects of 0.2% chlorhexidine gluconate and amoxicillin plus clavulanic acid on the prevention of alveolar osteitis following mandibular third molar extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2002;94(3):301–4.

45. Berwick JE, Lessin ME. Effects of a chlorhexidine gluconate oral rinse on the incidence of alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 1990;48(5):444–448; discussion 449.
46. Metin. Comparison of two chlorhexidine rinse protocols on the incidence of alveolar osteitis following the surgical removal of impacted third molars. *J Contemp Dent Pr*. 2006;1;7(2):79-86.
47. Torres-lagares. Randomized, double-blind study on effectiveness of intra-alveolar application of chlorhexidine gel in reducing the incidence of alveolar osteitis and bleeding complications in mandibular third molar surgery in patients with bleeding disorders. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(6):1322-6(4).
48. Ragno. Evaluation of 0.12% chlorhexidine rinse on the prevention of alveolar osteitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;72(5):524-6.
49. Hita-Iglesias. Effectiveness of chlorhexidine gel versus chlorhexidine rinse in reducing alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(3):441-5.
50. Krekmanov. Postoperative complications after surgical removal of mandibular third molars. Effects of penicillin V and chlorhexidine. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1986;15(1):25-9.
51. Clark HD, Wells GA, Huët C, McAlister FA, Salmi LR, Fergusson D, et al. Assessing the Quality of Randomized Trials. *Control Clin Trials*. 1999 Oct 1;20(5):448–52.
52. Jüni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001;323(7303):42–6.