
Effet d'un dentifrice/bain de bouche contenant des extraits de feuilles de *Carica papaya* sur le saignement gingival interdentaire : un essai aléatoire et contrôlé

Ina Saliassi¹, Juan Carlos Llodra^{2,*}, Manuel Bravo², Paul Tramini³, Claude Dussart¹, Stéphane Viennot¹ and Florence Carrouel¹

1. Laboratory "Systemic Health Care", EA4129, University of Lyon, 69008 Lyon, France ; inasaliassi@yahoo.com (I.S.); claude.dussart@univ-lyon1.fr (C.D.); stephane.viennot@univ-lyon1.fr (S.V.) ; florence.carrouel@univ-lyon1.fr (F.C.)

2. Department of Preventive and Community Dentistry, Faculty of Odontology, University of Granada, 18010 Granada, Spain ; mbravo@ugr.es

3. Department of Public Health, Faculty of Dental Medicine, University of Montpellier, 34090 Montpellier, France; paul.tramini@orange.fr

*Correspondance : juancarlosllodra@gmail.com ; Tel.: +34-958240658

Reçu le 5 Octobre 2018 ; Accepté le 23 Novembre 2018 ; Publié le 27 November 2018

Cet article a été traduit en Français. Article original : Saliassi, I.; Llodra, J.C.; Bravo, M.; Tramini, P.; Dussart, C.; Viennot, S.; Carrouel, F. Effect of a Toothpaste/Mouthwash Containing *Carica papaya* Leaf Extract on Interdental Gingival Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2018**, *15*, 2660. Disponible sur www.mdpi.com/1660-4601/15/12/2660

Résumé : La recherche clinique sur les dentifrices avec ou sans bains de bouche à base de plantes est très limitée en comparaison avec la pléthore de recherches sur les soins buccaux conventionnels dans des conditions normales d'hygiène buccale. Le but de cette étude était de déterminer les effets anti-inflammatoires des extraits de feuilles de la plante *Carica papaya* (EFCP) sur le saignement interdentaire, sur des patients en bonne santé. Dans cette étude randomisée, à simple insu et réalisée en parallèle, les sujets éligibles étaient généralement des non-fumeurs en bonne santé, âgés de 18 à 26 ans et qui montraient des conditions parodontales saines avant l'étude. Les participants ont été répartis au hasard dans les quatre groupes suivants: dentifrice EFCP, dentifrice et bain de bouche EFCP, dentifrice sans lauryl sulfate de sodium (SLS) contenant une enzyme et dentifrice sans SLS contenant une enzyme et bain de bouche avec huile essentielle (HE). Il a été demandé aux sujets de se laver les dents deux fois par jour sans changer leurs autres habitudes de brossage. Le saignement interdentaire (BOIP) a été mesuré depuis le début (T0) jusqu'à la quatrième semaine (T4) de l'étude. L'action clinique a été évaluée après une, deux, trois et quatre semaines d'utilisation domestique. Les analyses ont comparé le BOIP entre les groupes et ont ensuite été restreintes aux participants avec des sites de saignements \geq à 70% puis \geq à 80%. Des comparaisons par paire entre les groupes ont été faites à T0 et T4, et une régression logistique a identifié des corrélations de saignement gingival (T4). Parmi 100 sujets (2273 sites interdentaires), le pourcentage médian de sites de saignements par participation à T0 était de 65%. Les sites de saignements ont tous nettement diminué dans tous les groupes entre T0 et T4 (variations relatives de -54% jusqu'à -75%, $p < 0,01$ pour tous). Le saignement gingival n'a pas significativement différé entre les groupes utilisant le dentifrice EFCP et le dentifrice sans SLS avec ou sans bain de bouche HE (de $p = 0,05$ à $p = 0,86$), sans prendre en compte le risque du niveau de ligne de référence. Parmi les utilisateurs du dentifrice EFCP, il a été observé moins de sites de saignement quand dentifrice et bain de bouche étaient combinées, comparativement aux sites de saignements dans les utilisateurs qui utilisaient uniquement le dentifrice (21% contre 32%, $p = 0,04$). Le dentifrice/bain de bouche EFCP assure une alternative efficace et naturelle au dentifrice sans SLS, avec ou sans bain de bouche aux huiles essentielles

quand il est utilisé comme complément aux soins buccaux mécaniques pour réduire l'inflammation gingivale interdentaire.

Mots-clés : biofilm ; anti-inflammatoire ; *Carica papaya* ; saignement interdentaire ; dentifrice naturel ; dentifrice sans lauryl sulfate de sodium ; bain de bouche ; huiles essentielles

1. Introduction

La perturbation mécanique auto-réalisée du biofilm par le brossage de dents et le brossage interdentaire est la meilleure méthode de prévention actuelle pour prévenir et réduire l'inflammation gingivale [1]. Cette action mécanique est insuffisante sans l'utilisation de produits chimiques comme les dentifrices. Des agents chimiques, comme le triclosan, le lauryl sulfate de sodium (SLS), et le propylparaben, et des allergènes comme le methylisothiazolinone et le methylchloroisothiazolinone ainsi que la chlorhexidine ont été ajoutés aux dentifrices pour renforcer leur action antibactérienne. Ces produits peuvent présenter un risque pour la santé humaine [2-5]. Certaines de ces substances montrent des effets secondaires indésirables comme l'altération du goût, et des tâches dentaires, et des doutes subsistent quant aux impacts néfastes sur la fonction endocrinienne, en particulier sur la fertilité [6,7]. Certains fabricants se sont éloignés du SLS, de la chlorhexidine et du triclosan et ont introduit d'autres tensioactifs moins irritants comme le polyéthylène glycol éther d'acide stéarique non-ionique [8,9]. De même, des dentifrices aux enzymes comme le Zendium®, l'Enzycal® et le Jason Powersmile Toothpaste®, qui sont sans SLS, chlorhexidine et triclosan ont aussi été développés comme des alternatives aux dentifrices avec agents chimiothérapeutiques. Les agents antimicrobiens présents dans les dentifrices ne peuvent pénétrer efficacement des zones difficiles à atteindre de la cavité buccale, résultant en l'accumulation dans les espaces interdentaires de bactéries s'installant sur le biofilm [10, 11]. Dans ce sens, les bains de bouche à usage quotidien sont un complément au brossage afin d'améliorer l'hygiène buccale [12, 13].

Il est nécessaire de distinguer les solutions qui peuvent être utilisées quotidiennement, après ou avant le brossage des dents, de celles qui ont un objectif thérapeutique et qui ont souvent le statut de médicament et dont l'usage doit être ponctuel. Ces solutions thérapeutiques sont souvent prescrites suite à une chirurgie orale, à une extraction dentaire ou à des lésions imputables aux instruments médicaux [14, 15]. Du fait de la haute dose de chlorhexidine (0,2% minimum), ces solutions thérapeutiques sont aussi de bons antiseptiques. Les effets d'une solution à base d'alcool, par rapport à un bain de bouche aux huiles essentielles (HE) (par exemple thymol, menthol, eucalyptol et silicate de méthyle), ont déjà été débattus dans le cadre des propriétés anti-plaque et antigingivite [16]. Une question qui reste sans réponse est de savoir si les dentifrices et bains de bouches utilisés ensemble ont un effet significatif sur les paramètres d'inflammation, sans produire d'interférences quant à leurs effets inhibiteurs sur la plaque, peu importe l'ordre d'usage [17].

Dans le monde moderne, de plus en plus de consommateurs utilisent des produits d'hygiène naturels dans le monde moderne [18]. Ces dernières années, les bains de bouche contenant des composants naturels (excluant les HE) ont fait l'objet d'une demande croissante sur le marché et auprès de la communauté professionnelle [19]. Un nombre croissant de dentistes a adopté la philosophie selon laquelle les agents naturels sont meilleurs pour la santé buccale des enfants, et pour celle de la population générale [20]. Étant donné la résistance croissante aux antibiotiques aujourd'hui utilisés en dentisterie, les composants naturels sont importants pour prévenir le développement, l'adhésion et la colonisation des bactéries buccales [21]. La phytothérapie, incluant herbes, matière végétale, préparations végétales, produits végétaux finis qui contiennent des parties de plantes ou d'autres matières végétales en tant qu'ingrédient actif, et diverses plantes médicinales, individuellement ou conjointement, a été utilisée pendant plus de 2000 ans pour maintenir l'hygiène buccale et prévenir l'inflammation [22-24]. Un bilan général d'extraits de plantes représentatifs a trouvé que ces extraits avaient des propriétés antimicrobiennes agissant contre les bactéries buccales [25]. Des plantes médicinales sans effets secondaires - *Acacia chundra* Willd, *Adhatoda vasica* Nees, *Mimusops elengi* L., *Piper nigrum* L., *Pongamia pinnata* (L.) Pirerre, *Quercus infectoria* Oliv, ... - peuvent compléter voire même se substituer à des agents anti-infectieux conventionnels dans la bataille contre la parodontite et d'autres maladies liées au biofilm [26-28]. Les propriétés antimicrobiennes des dentifrices et bains de bouche végétaux varient énormément ; néanmoins ; peu de ces produits ont subi des examens rigoureux, comme le montre la quantité limitée d'information dans la littérature sur leur sûreté et efficacité [29].

Les dentifrices labellisés comme « naturels » n'incluent généralement pas d'ingrédients comme des édulcorants synthétiques, des colorants artificiels, des conservateurs, des additifs ou des parfums et des arômes synthétiques [30]. La recherche clinique sur les dentifrices et bains de bouche à base végétale est très limitée, alors qu'il existe une pléthore de recherches sur les soins buccaux conventionnels [27]. Parmi ces produits, les dentifrices et bains de bouche naturels sous la forme d'eau mélangée à une poudre contenant des extraits de feuilles de *Carica papaya* (EFCP) ont récemment été commercialisés en Europe (Gencix®). Cependant, à notre connaissance, il n'y a eu aucune étude examinant l'action anti-inflammatoire de l'EFCP.

Le principal objectif de cette étude a été de comparer l'efficacité dans la réduction du saignement gingival interdentaire d'un dentifrice/bain de bouche naturel contenant de l'EFCP à un dentifrice sans SLS contenant une enzyme, seul ou associé à un bain de bouche aux HE.

2. Matériaux et méthodes.

2.1. Plan d'étude

Cette étude a été conçue comme un essai clinique comparatif aléatoire à simple insu de quatre groupes contrôlés en parallèle. Les lignes directrices du CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) ont été suivies. Le protocole d'étude a été examiné et approuvé par l'Institutional Ethics Board Committee on research involving humans (Comité Institutionnel d'Éthique sur la recherche portant sur les humains), de la Faculté Dentaire de l'Université de Grenade, Espagne. Un consentement écrit en accord avec la Déclaration d'Helsinki a été signé par toutes les personnes participant à l'essai. Registre des Essais Cliniques —2018-000905-22. Déposé le 28 Février 2018 (déposé rétrospectivement).

Les participants éligibles volontaires ont été assignés aléatoirement, en utilisant un générateur de nombres aléatoires (www.random.org), à l'un des quatre groupes expérimentaux, chaque groupe comprenant 25 personnes.

Pour avoir la même taille d'échantillonnage dans chaque groupe et en même temps satisfaire la procédure de randomisation (assistée par ordinateur) pour parvenir à des groupes équilibrés respectant les variables les plus pertinentes (sexe et saignement de référence), une méthodologie de blocs aléatoires stratifiée (deux niveaux pour le sexe et deux niveaux pour le saignement de référence) a été utilisée. Le saignement de référence a été défini comme le pourcentage de sites de saignement par participant de la façon suivante : un niveau important de saignement si le participant avait des sites de saignement \geq à 30% et un niveau faible de saignement si le participant avait des sites de saignement $<$ à 30% [31]. Chaque participant était identifié en utilisant un code. Les méthodes n'ont pas changé après le début de l'essai.

2.2. Participants

La population d'origine consistait de sujets volontaires en bonne santé âgés de 18 à 26 ans. Ces personnes ont été informées que la participation était bénévole. Cent quarante-et-une personnes se sont portées volontaires pour participer à l'étude. Tous les candidats ont été évalués par l'équipe de recherche pour leur adéquation. Les sujets qui remplissaient les critères suivants ont été inclus dans l'étude. Les critères de sélection étaient (i) 18 à 26 ans ; (ii) en bonne santé générale et non-enceinte ou non-allaitante ; (iii) la présence d'au moins 20 dents naturelles (en excluant les troisièmes molaires) ; (iv) non-fumeurs ; (v) disposés à donner leur consentement écrit ; (vi) capable de suivre l'étude pour une période de quatre semaines ; (vii) disposés à s'abstenir de l'utilisation d'outils de brossage interdentaire (brossettes interdentaires, fil dentaire, ...) durant l'étude ; (viii) pas d'implants ou d'appareil orthodontique ; (ix) disposés à s'abstenir d'utiliser des compléments de brossage contenant des agents anti-bactériens comme du fluorure d'ammoniac, de la chlorhexidine, des ions argent, etc pendant l'étude ; et (x) brosser les dents au moins deux fois par jour.

Les critères d'exclusions étaient (i) sujets incapables ou réticents à signer le formulaire de consentement éclairé, (ii) incapable de répondre à des questions, (iii) non-coopératif, (iv) dans un état de santé qui requiert prémédication avant des visites ou des procédures dentaires, (v) sujets ayant les pathologies suivantes : diabète, hémophilie, traitement anticoagulant, et risque d'endocardite infectieuse, (vi) la présence de maladies parodontales modérées ou avancées, (vii) deux dents cariées ou plus durant le processus de sélection ou d'autres maladies des tissus buccaux mous et durs, (viii) utilisation de médicaments qui affectent le flux salivaire, (ix) utilisation d'antibiotiques ou de médicaments anti-microbien dans les trente jours précédant la visite d'étude, (x) participation à toute autre étude clinique dans la semaine précédant l'affiliation à cette étude, (xi) sujets requérant un traitement dentaire ou une autre prophylaxie buccale durant les dates de l'étude, (xii) allergie aux ingrédients du dentifrice, (xiii) allergie à plusieurs composants de bains de bouche, (xiv) présence d'un appareil orthodontique, (xv) un historique d'allergies à des remèdes naturels comme des ingrédients végétaux, (xvi) déficiences immunitaires, (xvii) fumeurs (consommation quotidienne supérieure ou égale à 1 cigarette), (xviii) utilisation régulière (plus d'une fois par semaine) de brossettes interdentaire ou de fil dentaire en plus de brossage de dents, (xix) utilisation régulière (plus d'une fois par semaine) de bain de bouche et (xx) sujets requérant une mobilité géographique. Tous les volontaires éligibles ont reçus des informations orales sur les produits et sur le but de l'étude. Tous les sujets pouvaient à n'importe quel moment se retirer de l'étude. L'organigramme de l'étude est montré en Figure 1.

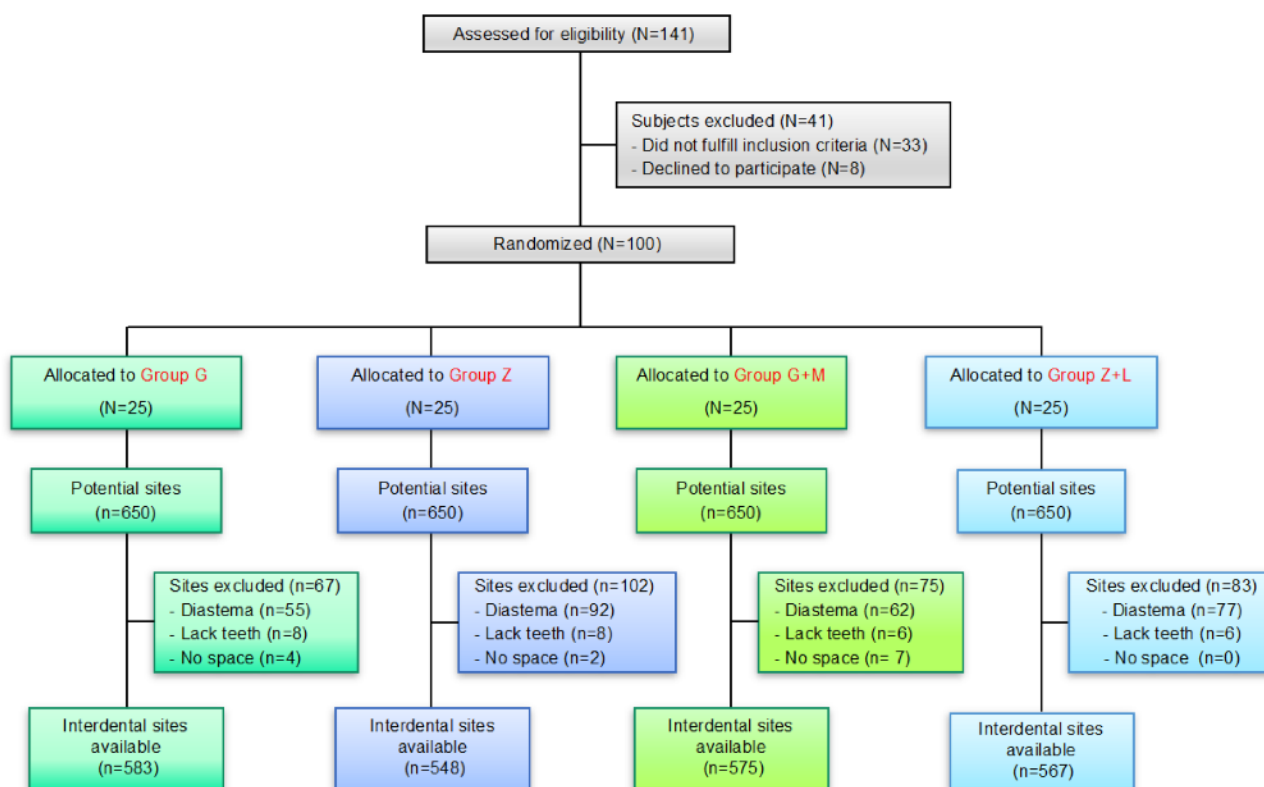


Figure 1 : Organigramme de l'étude

2.3. Interventions

L'étude a été menée dans la Division de Prévention, Clinique Dentaire, Université de Grenade, Espagne. Au départ, en Avril 2017, les participants pré-triés ont été envoyés à la clinique pour passer des examens (gingivite, conditions parodontales, et saignement). Une sonde colorimétrique (IAP Curaprox ; Curaden, Kriens, Suisse) a été utilisée pour évaluer le diamètre des

espaces inter-proximaux, exceptés ceux entre les secondes et troisièmes molaires, afin de déterminer pour chaque site la taille appropriée des brossettes interdentaires (BI) [32]. Après les examens et évaluations préalables des autres critères d'exclusion/d'inclusion, les participants qualifiés ont été aléatoirement assignés à l'un des quatre groupes suivants (Figure 1) : (i) Groupe G : dentifrice EFCP ; (ii) Groupe G + M : dentifrice EFCP avec bain de bouche EFCP ; (iii) Groupe Z : dentifrice sans SLS contenant une enzyme ; (iv) Groupe Z + L : dentifrice sans SLS contenant une enzyme et bain de bouche aux HE à base d'alcool.

Tous les participants ont reçu une quantité suffisante de produits assignés. Il leur a été demandé de se brosser deux fois par jour pendant 2 minutes en utilisant uniquement la brosse à dent fournie et le dentifrice/bain de bouche assigné sur toute la durée de l'étude. Le groupe G + M et le groupe Z + L ont reçu l'instruction d'utiliser 20mL de bain de bouche EFCP, ou de bain de bouche aux HE à base d'alcool, deux fois par jour pendant 30 secondes après le brossage de dents. Le premier rinçage et les rinçages pendant les consultations ont été faits sous supervision, sur le site de l'étude. Tous les autres rinçages étaient sans surveillance. Un rinçage ultérieur à l'eau était interdit. L'utilisation de tout autre produit dentaire ou d'appareils de nettoyage interdentaire pendant l'étude était interdit.

2.4. Description des dentifrices et bains de bouche

Les dentifrice et bain de bouche EFCP ont été utilisés après dilution de la poudre dans l'eau. La poudre contenait un extrait aqueux de feuilles de *Carica papaya* (40%) et de pierre ponce (60%) (Gencix®, Esprit d'Éthique, Orvault, France).

Le dentifrice sans SLS et avec une enzyme contenait du fluorure de sodium, du colostrum, de la lactoperoxydase, de l'oxydase de glucose de lysozyme et de l'amyloglucosidase (Zendium® classique, Sara Lee, Amersfoort, Pays-Bas).

Le bain de bouche aux HE à base d'alcool contenait de l'eucalyptol (0,092%), du menthol (0,042%), du salicylate de méthyle (0,060%) et du thymol (0,064%) comme ingrédients actifs. Les ingrédients inactifs incluaient de l'eau, de l'alcool (21,6%), de l'acide benzoïque, du poloxamer 407, et des arômes (Listerine®, Cool Mint®, Fabricant Johnson & Johnson Healthcare Products, Maidenhead, Royaume-Uni).

2.5. Évaluation et résultats

Tous les individus sélectionnés ont été suivis pendant 4 semaines après la visite de départ (T0) en consultations dentaires hebdomadaires suivantes : semaine 1 (T1), semaine 2 (T2), semaine 3 (T3) et semaine 4 (T4). Ces consultations impliquaient l'évaluation visuelle du saignement gingival interdentaire et de la plaque supra-gingivale (PI) par un évaluateur dentaire formé et calibré.

La gingivite était évaluée en utilisant l'Indice sur le Saignement par Brossage Interdentaire (BOIP) sur l'espace interdentaire. Tous les sites interdentaires étaient enregistrés, tout comme la réaction hémorragique à la pression horizontale appliquée sur l'aire interdentaire par une BI calibrée. Après 30 secondes, le saignement sur chaque unité gingivale était enregistré en suivant l'échelle suivante : 0, absence de saignement ; et 1, saignement. Le protocole était toujours le même, commençant à l'espace interdentaire 16-17 et finissant à l'espace interdentaire 46-47.

À chaque visite durant la période d'évaluation, une brossette interdentaire calibrée était introduite dans l'espace inter-proximal, et la présence de saignement était observée. La pression appliquée par une brosse horizontale dans l'espace interdentaire devait être ferme et continue jusqu'à atteindre une compression maximum combinée à un inconfort minimum pour le patient. La pression utilisée pour appliquer la BI était approximativement de 50-100 N.cm⁻² (0,20 - 0,40 gramme-force), et un score ≤ 1 sur l'Échelle Visuelle Analogue a été attribué à 83% des participants. Plus de détails peuvent être trouvés dans une étude précédente [31].

L'indice de la plaque était évalué en utilisant une échelle standard appelée l'Indice de Plaque Dentaire Élaboré par Quigley et Hein Modifié par Turessky (indice PI) avec une notation de 0 à 5,

où 0 = pas de plaque, 1 = tâches distinctes ou bande discontinue de plaque au rebord gingival (cervical), 2 = une fine bande continue de plaque (jusqu'à 1mm) au rebord gingival, 3 = une bande de plaque de plus d'1mm de largeur mais de moins d'1/3 de la surface, 4 = plaque couvrant entre 1 et 2 tiers de la surface, et 5 = plaque couvrant 2/3 ou plus de la surface [33].

Le principal critère d'efficacité était le pourcentage de sites de saignement au bout de quatre semaines, et les critères secondaires incluaient la valeur moyenne des indices BOIP à une, deux et trois semaines et la valeur moyenne des indices PI à une, deux et trois semaines.

2.6. Calcul de la taille de l'échantillon

Le calcul de la taille de l'échantillon (sites interdentaires) a été fait en utilisant le logiciel Sample Power 2.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Un test *t* pour les groupes indépendants a été utilisé pour détecter une force de 80% et une erreur alpha de 5% pour un *d* de Cohen estimé à 0,5, ce qui correspond à un effet moyen d'après l'échelle de Cohen, pour le saignement après l'utilisation de brosse interdentaire.

Nous voulions a-priori 256 sites interdentaires (64 par groupe, 4 groupes). Après avoir considéré l'effet de plan de l'échantillonnage (en raison des sites interdentaires regroupés au sein des participants) à 5.0 (une estimation basée sur des expériences précédentes avec ces BI) dans l'estimation du pourcentage de saignement, la taille de l'échantillon est passée à 1280 sites interdentaires (256 x 5). De plus, après avoir considéré qu'environ 80% seulement des sites interdentaires seraient disponibles pour analyse (20% seraient exclus en raison du manque d'espace pour introduire les BI, de la présence de diastème ou de dents manquantes), la taille de l'échantillon est passée à 1600 (1280 ÷ 0,8). En estimant a-priori 26 sites interdentaires a priori par participant, cela résultait en une taille minimale de l'échantillon de 61 participants (environ 15 participants par groupe).

2.7. Analyse des données

La variable de sortie est le niveau de saignement inter-proximal sur le site inter-proximal après l'utilisation de l'un des quatre dentifrices/bains de bouche disponibles dans le commerce. L'unité statistique était le site interdentaire individuel, avec l'indice de mesure BOIP. Après les analyses descriptives préliminaires ont comparé la proportion de sites interdentaires individuels en saignement entre les différents groupes de traitement. Les erreurs type (se (standard error)) étaient calculées d'après la méthode de Dubey et de ses collègues [34]. En parallèle, des changements relatifs dans la proportion de sites de saignement de T0 à T4 étaient évalués au sein de chaque groupe. Toutes les valeurs *p* ont été corrigées du fait de l'échantillonnage (multiplicité de sites interdentaires dans la bouche). Ensuite, d'autres analyses ont été faites afin de restreindre les données aux sujets ayant $\geq 70\%$ des sites interdentaires en saignement (valeur médiane). Dans cette analyse, nous avons utilisé des comparaisons univariées par paire, menées chaque semaine, du début (T0) jusqu'à la quatrième semaine (T4). Les méthodes statistiques sont indiquées dans les notes de bas de tableau. Étant donné la possible perte de comparabilité entre les groupes randomisés du fait de la restriction, un modèle logistique multi-varié et multi-niveaux a été calculé à T4, évaluant le risque de saignement interdentaire comme la variable dépendante, avec les groupes de traitement (G par rapport à Z) comme variable explicative. Des statistiques descriptives (*valeurs p* et erreur type) pour les analyses basées sur les patients ont été effectuées avec le logiciel SPSS Windows 20.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA). Le logiciel SUDAAN 7.0 (RTI, RTP, NC) a été utilisé pour les analyses basées sur les espaces inter-proximaux, pour rendre compte des groupements (multiplicité des espaces inter-proximaux chez chaque patient). Les méthodes statistiques sont indiquées dans les notes de bas de tableau.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de départ

3.1.1. Caractéristiques des sujets

Sur les 141 participants qui se sont portés volontaires, 33 ont été exclus suite aux critères d'éligibilité. Huit participants ont arrêté pour des raisons indépendantes du protocole de l'étude (Figure 1). Au total, 100 participants (47 hommes, 53 femmes) ont complété toutes les visites de cette étude clinique. Ils avaient en moyenne 23,2 (± 3.0) ans (de 19 à 33 ans). Tous les paramètres cliniques étaient répartis normalement. La proportion moyenne de sites de saignement interdentaire par sujet au début de l'étude allait de 62 à 69% selon les groupes. La proportion médiane de sites de saignement interdentaire par sujet était proche de 65% (Tableau 1). Au niveau du site de prélèvement, les indexes généraux de plaque pour les groupes G, Z, G + M et Z + L étaient respectivement de $0,82 \pm 0,19$; $0,90 \pm 0,21$; $0,87 \pm 0,19$ et $0,76 \pm 0,30$. Il n'y avait pas de différence significative dans l'accumulation de plaque entre les quatre groupes ou les quatre points dans le temps. Les valeurs moyennes de perte d'attache épithéliale (CAL) étaient respectivement de $1,45 \pm 0,20$; $1,37 \pm 0,24$; $1,60 \pm 0,32$ et $1,54 \pm 0,38$ ($p > 0,05$). Aucun problème de sécurité a été observé chez n'importe lequel des patients tout au long de la période d'étude.

Tableau 1. Distribution des caractéristiques des sujets au point de départ (n=100).

Variable	Group G (N = 25)	Group Z (N = 25)	Group G + M (N = 25)	Group Z + L (N = 25)	Global p-Value
Sex, N (%)					0.932 ^a
Male	11 (44.0)	13 (52.0)	12 (48.0)	11 (44.0)	
Female	14 (56.0)	12 (48.0)	13 (52.0)	14 (56.0)	
% Bleeding sites, mean \pm sd	66 \pm 20	63 \pm 26	69 \pm 22	62 \pm 27	0.759 ^b
Subject Bleeding, N (%)					
$\geq 30\%$ Bleeding sites	23 (92.0)	22 (88.0)	24 (96.0)	22 (88.0)	0.719 ^a
$\geq 70\%$ Bleeding sites	12 (48.0)	11 (44.0)	15 (60.0)	12 (48.0)	0.700 ^a

^a Chi-square test. ^b Analysis of variance.

3.1.2. Sites interdentaires

Sur les 2600 sites interdentaires à priori disponibles (i.e., 100 sujets x 26 sites interproximaux/sujets), 13 ont été exclus du fait du manque d'espace pour introduire une BI, 28 pour raison de dent manquante et 286 pour diastème. Il en est résulté un total de 2273 sites interdentaires disponibles pour les analyses (Figure 1). La distribution des sites interdentaires selon leur localisation était postérieur-supérieur (n = 752, 33,1%), postérieur-inférieur (n = 757, 33,3%), antérieur-supérieur (n = 392, 17,2%) et antérieur-inférieur (n = 372, 16,4%). En fonction des diamètres des BI, les répartitions étaient de : 1,1mm (n = 88, 3,9%), 0,9mm (n = 284, 12,5%), 0,8mm (n = 589, 25,9%), 0,7mm (n = 720, 31,7%) et 0,6mm (n = 592, 26,0%). Il n'y avait pas de différences significatives parmi les groupes en terme de localisation des sites ($p = 0,30$) ou le diamètre des BI ($p = 0,35$, valeurs p calculées avec le test du Khi-carré, corrigé pour la multiplicité des sites chez les patients avec CROSSTAB sur le logiciel SUDAAN 7.0).

3.2. Analyses par inférences.

3.2.1. Changements dans le Saignement Gingival dans Chaque Groupe de T0 à T4

Une baisse importante et régulière du saignement des sites interdentaires a été observée entre T0 et T4 chez les sujets de tous les groupes, quel que soit le niveau de saignement interdentaire au départ (Figure 2). De manière générale, la proportion de sites de saignement par sujet a substantiellement baissé dans tous les groupes, de -59% à -72% ($p < 0,01$ pour tous), même si la tendance était plus prononcée dans le groupe G + M (Tableau 2).

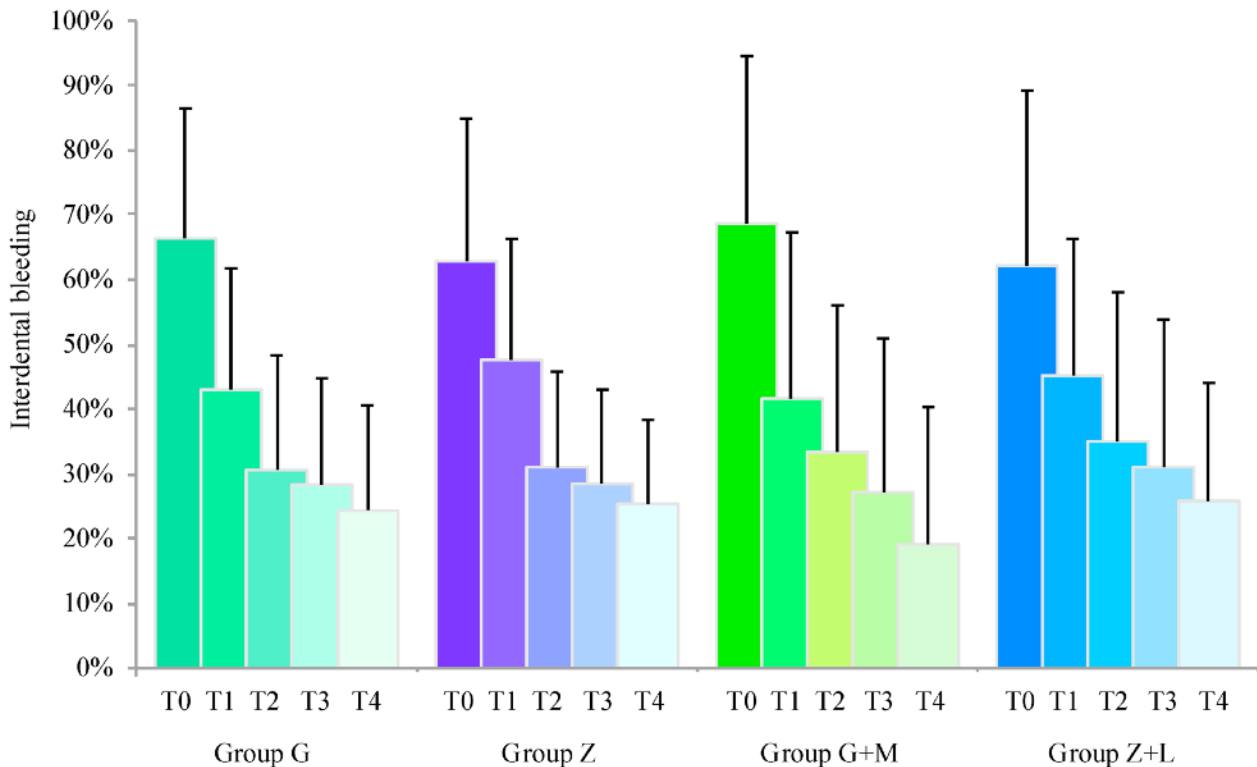


Figure 2 : Évolution du saignement inter proximal par group sur 2273 sites interdentaires (100 sujets). Groupe G : teste dentifrice à l'extrait de feuille de *Carica papaya* (EFCP) ; Groupe G + M: teste dentifrice EFCP avec bain de bouche EFCP ; Groupe Z: contrôle avec un dentifrice sans Lauryl sulfate de sodium (SLS) et contenant une enzyme ; Groupe Z + L: contrôle avec un dentifrice sans SLS contenant une enzyme et associé à un bain de bouche à base d'alcool aux huiles essentielles ; T₀: point de départ ; T₁: 1 semaine ; T₂: 2 semaines ; T₃: 3 semaines ; T₄: 4 semaines.

Après avoir restreint l'analyse aux patients ayant $\geq 70\%$ de sites de saignement à T₀, l'ampleur de la diminution de T₀ à T₄ s'est trouvée légèrement plus élevée pour tous les groupes (de -54% à -65%, $p < 0,01$ pour tous, Tableau 3). Il est intéressant de noter que la diminution proportionnelle de sites de saignement interdentaire sur la période des quatre semaines tendait à être légèrement plus importante chez les sujets avec 70% ou plus de sites de saignement au départ de l'étude en comparaison avec l'ensemble de la population étudiée.

Tableau 2 : Saignement inter proximal après BI (brossette interdentaire) selon les groupes de traitements sur 2273 sites inter-proximaux^a (de 100 patients).

Time	Group G			Group Z			Group G + M			Group Z + L			Paired Comparisons (<i>p</i> -Value) ^c					
	n	% ± se b	↓ c	n	% ± se b	↓ c	n	% ± se b	↓ c	n	% ± se b	↓ c	Z-G	GM-G	ZL-G	Z-GM	ZL-GM	ZL-Z
T ₀ (Baseline)	583	67 ± 4	x	548	62 ± 5	w	575	69 ± 4	w	567	63 ± 5	v	0.45	0.66	0.61	0.26	0.39	0.84
T ₁ (1 week)		44 ± 4	y		43 ± 5	x		42 ± 4	x		47 ± 4	w	0.91	0.80	0.56	0.92	0.43	0.53
T ₂ (2 weeks)		30 ± 4	z		31 ± 4	y		35 ± 3	y		37 ± 4	x	0.85	0.34	0.21	0.52	0.62	0.33
T ₃ (3 weeks)		29 ± 3	z		29 ± 4	y		29 ± 3	y		33 ± 5	xy	1.00	0.99	0.43	0.99	0.43	0.48
T ₄ (4 weeks)		25 ± 3	z		24 ± 4	z		19 ± 2	z		26 ± 4	z	0.85	0.15	0.83	0.31	0.13	0.71
Effect. T ₄ , % (95%-CI) ^e		63 (53–72)			61 (47–75)			72 (63–82)			59 (45–73)							

^a 100 patients × 26 sites inter-proximaux/patients = 2600 sites inter-proximaux. Nous en avons exclus 13 pour manque d'espace pour introduire une BI - brosse interdentaire -, 30 pour dents manquantes, 284 pour diastème. Il en est résulté 2273 disponibles pour l'étude (i.e., avec suffisamment d'espace inter-proximal pour introduire la BI).

^b Erreurs standard (se) corrigées pour échantillonnage complexe (multiplicité des espaces inter-proximaux dans la bouche) avec la procédure DESCRIPT sur le logiciel SUDAAN 7.0.

^c Les comparaisons par paire ont été calculées après correction pour échantillonnage complexe, i.e., avec DESCRIPT sur SUDAAN. Des lettres différentes indiquent des groupes significativement ($p < 0,05$) différents.

^d Les *valeurs p* ont été corrigées pour échantillonnage complexe (multiplicité des espaces inter-proximaux dans la bouche) avec la procédure DESCRIPT sur le logiciel SUDAAN 7.0.

^e La différence en pourcentage entre T₄ et T₀ = $[(T_0 - T_4)/T_0] \times 100$, avec un CI à 95% calculé d'après Dubey et al. [2].

Tableau 3 : Saignement inter-proximal après BI (brossage interdentaire) par rapport au saignement gingival du patient au début de l'étude et des groupes de traitements sur 2273 espaces interproximaux (des 100 patients).

Patient's Bleeding Time	Group G			Group Z			Group G + M			Group Z + L			Paired Comparisons (<i>p</i> -Value) ^c					
	n	% ± se a	↓ b	n	% ± se c	↓ c	n	% ± se c	↓ c	n	% ± se c	↓ c	Z-G	GM-G	ZL-G	Z-GM	ZL-GM	ZL-Z
Patient's Bleeding <70% (50 Patients, with 1119 Spaces)																		
T ₀ (Baseline)	297	51 ± 4	x	322	46 ± 5	x	216	46 ± 5	x	284	40 ± 5	x	0.43	0.47	0.09	0.98	0.42	0.42
T ₁ (1 week)		44 ± 4	x		39 ± 5	x		32 ± 6	xy		36 ± 5	x	0.78	0.25	0.45	0.36	0.66	0.62
T ₂ (2 weeks)		30 ± 4	y		27 ± 5	y		30 ± 5	y		25 ± 4	y	0.94	0.75	0.74	0.68	0.50	0.79
T ₃ (3 weeks)		29 ± 3	y		22 ± 5	y		20 ± 3	z		21 ± 4	y	0.56	0.36	0.44	0.80	0.94	0.87
T ₄ (4 weeks)		25 ± 3	y		20 ± 4	y		16 ± 5	z		19 ± 4	y	0.70	0.77	0.86	0.56	0.68	0.83
Effect T ₄ , % (95%-CI) ^d	65 (52–78)			56 (36–77)			65 (43–86)			54 (33–74)								
Patient's Bleeding ≥70% (50 Patients, with 1145 Spaces)																		
T ₀ (Baseline)	286	84 ± 2	x	226	85 ± 4	w	359	84 ± 2	w	283	87 ± 3	w	0.74	≈1	0.38	0.75	0.40	0.72
T ₁ (1 week)		46 ± 5	y		48 ± 9	x		48 ± 4	x		58 ± 5	x	0.84	0.72	0.09	0.97	0.14	0.32
T ₂ (2 weeks)		34 ± 5	z		38 ± 8	y		38 ± 3	y		50 ± 6	y	0.62	0.44	0.03	0.98	0.07	0.22
T ₃ (3 weeks)		32 ± 4	z		39 ± 7	y		34 ± 4	y		46 ± 7	y	0.42	0.76	0.08	0.56	0.13	0.48
T ₄ (4 weeks)		32 ± 5	z		30 ± 7	z		21 ± 3	z		33 ± 6	z	0.77	0.04	0.89	0.25	0.05	0.70
Effect T ₄ , % (95%-CI)	62 (51–72)			65 (48–82)			75 (68–82)			62 (48–75)								

^a Erreurs standard (se) corrigées pour échantillonnage complexe (multiplicité des espaces interproximaux dans la bouche) avec la procédure DESCRIPT sur le logiciel SUDAAN 7.0.

^b Les comparaisons par paire ont été calculées après correction pour échantillonnage complexe, i.e., avec DESCRIPT sur le logiciel SUDAAN. Des lettres différentes indiquent des groupes significativement ($p < 0,05$) différents.

^c Les valeurs p ont été corrigées pour échantillonnage complexe (multiplicité des espaces interproximaux dans la bouche) avec la procédure DESCRIPT sur le logiciel SUDAAN 7.0.

^d La différence en pourcentage entre T₄ et T₀ = $[(T_0 - T_4)/T_0] \times 100$, avec un CI à 95% calculé d'après Dubey et al. [2].

3.2.2. Risque de Saignement Interdentaire entre les différents Groupes de Traitement

De manière générale, nous n'avons pas observé de différence significative entre les groupes G et Z ou Z+L en terme de réduction du saignement gingival sur la période de quatre semaines (Tableau 2). Dans le sous-groupe présentant $\geq 70\%$ de sites de saignement, une proportion sensiblement plus faible de sites de saignement interdentaire a été observée chez les sujets utilisant un dentifrice EFCP combiné avec un bain de bouche comparativement à ceux utilisant un dentifrice sans SLS et contenant une enzyme avec un bain de bouche à base d'alcool aux HE (21% contre 33%, $p = 0,05$, Tableau 3). Plus important encore, cette tendance disparaît quand l'utilisation combinée du dentifrice EFCP est comparée à l'utilisation seulement du dentifrice sans SLS et contenant une enzyme. De plus, un niveau sensiblement plus faible de saignement interdentaire a été observé quand un dentifrice EFCP et son bain de bouche associé étaient utilisés comparativement à l'utilisation combinée d'un dentifrice sans SLS et contenant une enzyme associé à un bain de bouche à base d'alcool aux HE. En revanche, aucune différence marquée n'a été observée dans les comparaisons par paires entre groupes. Une différence unique et statistiquement significative entre les groupes a été observée à quatre semaines dans la catégorie à haut-risque entre les sujets utilisant un dentifrice EFCP avec ou sans bain de bouche. En parallèle, la baisse de sites de saignement interdentaire de T0 à T4 était plus importante dans le groupe G + M que dans le groupe G (-75% contre -62%, $p = 0,04$).

Aucune différence significative n'a été observée entre les différents groupes à haut-risques pour les variables étudiées et le saignement inter-proximal à T4 (Tableau 4).

Tableau 4 : Distribution des variables au niveau de site interdentaire et associations multivariées dans les différents groupes à haut-risque entre les variables étudiées et le saignement inter-proximal à T4 (4 semaines) (n = 2273 sites interdentaires de 100 sujets).

Variables	Subjects with $\geq 70\%$ of Bleeding Sites at T ₄ 50 Subjects (1154 Interdental Sites)			Subjects with $\geq 80\%$ of Bleeding Sites at T ₄ 31 Subjects (2273 Interdental Sites)			Subjects with $\geq 90\%$ of Bleeding Sites at T ₄ 15 Subjects (344 Interdental Sites)		
	n	OR ^a (95%-CI ^b)	p-Value	n	OR ^a (95%-CI ^b)	p-Value	n	OR ^a (95%-CI ^b)	p-Value
Group G	297	1.0		199			47		
Group Z	241	0.60 (0.18–1.78)	0.19	111	0.74 (0.28–2.23)	0.57	99	0.66 (0.13–3.36)	0.62
Group G + M	371	0.52 (0.16–1.52)	0.07	200	0.49 (0.06–3.88)	0.16	100	0.30 (0.05–1.81)	0.19
Group Z + L	304	1.23 (0.42–3.21)	0.56	247	1.47 (0.48–4.16)	0.39	112	1.81 (0.37–8.90)	0.46

^a Odds ratio. ^b Confidence interval.

4. Discussion

Cette étude compare l'efficacité d'un dentifrice naturel contenant un extrait de feuille de *Carica papaya* à un dentifrice disponible dans le commerce, sans SLS et contenant une enzyme, à réduire le saignement gingival interdentaire. Compte tenu du fait que les bains de bouche sont habituellement utilisés en conjonction avec un régime de nettoyage mécanique, les effets du dentifrice EFCP, seul ou avec un bain de bouche EFCP, ont aussi été évalués par rapport à ceux un bain de bouche anti-microbien aux HE en combinaison avec un dentifrice non-anti-microbien.

À notre connaissance, ceci est la première étude clinique sur les effets de l'utilisation d'un dentifrice aux extraits naturels par rapport à ceux d'un dentifrice sans SLS contenant une enzyme

dans le processus de réduction de l'inflammation interdentaire. Notre étude révèle que le dentifrice EFCP, avec ou sans bain de bouche, et le dentifrice sans SLS contenant une enzyme, avec ou sans bain de bouche à base d'alcool aux HE, réduisent significativement l'inflammation interdentaire à quatre semaines. De plus, aucune différence significative n'a été observée entre le dentifrice EFCP et le dentifrice sans SLS contenant une enzyme, qu'ils soient combinés ou non avec le bain de bouche à base d'alcool aux HE. Une réduction drastique du saignement gingival interdentaire est apparue dans les quatre semaines dans tous les groupes. Chez les sujets avec plus de 70% de saignement, l'utilisation combinée du dentifrice EFCP, à la fois comme dentifrice et comme bain de bouche, a démontré un impact plus important sur la réduction du saignement que si le dentifrice EFCP est utilisé seul.

Par ailleurs, les deux dentifrices testés ont significativement réduit l'inflammation interdentaire mais par des actions différentes. Le dentifrice contenant une enzyme stimulait les défenses salivaires naturelles. La cascade d'enzyme mène à la production d'hypothiocyanite et de peroxyde d'hydrogène qui peut résulter en une hausse des taux d'oxygène et une inhibition de la croissance des bactéries anaérobies. Ce résultat encourage un changement dans la communauté bactérienne, dont il résulte une augmentation des bactéries associées à la santé de la gencive et une baisse concomitante de celles associées aux maladies parodontales, comme la *Treponema spp* [35]. Aucun impact important sur le saignement interdentaire n'a été observé par l'ajout d'un bain de bouche au dentifrice, pour les sujets à haut ou à bas risques. Bien qu'aucune conclusion formelle ne puisse être tirée du fait des différences non-significatives, les résultats tendaient à être meilleurs avec l'utilisation d'un dentifrice sans SLS contenant une enzyme seul. Il est possible que les composants de la solution alcoolique interagissent [36]. Dans la méthodologie de la présente étude, on peut conclure que l'efficacité sur le saignement interdentaire d'un bain de bouche à base d'alcool aux HE ou EFCP après brossage ne semble pas diminuer sous l'influence d'un régime normal de brossage de dents avec un dentifrice, que le dentifrice contienne des enzymes ou de la poudre EFCP.

Les mécanismes d'action du dentifrice EFCP dans le processus de réduction du saignement interdentaire n'ont pas été encore clairement identifiés. Les divers organes de cette plante sont riches en différents composants. Par exemple la papaïne, une enzyme de la papaye, est tirée principalement du latex du fruit, parce qu'elle ne se trouve pas à des taux suffisants dans les autres tissus [37]. Par ailleurs, des solvants d'extraction peuvent être concentrés dans certains composants à des degrés plus ou moins élevés. Les solvants polaires, comme l'eau, concentrent la plupart des molécules polaires, tandis que les solvants hautement apolaires, comme le dichlorométhane, concentrent les molécules apolaires [38]. Des effets provoqués par les enzymes sont peu probables car l'extraction aqueuse par décoction inclut un réchauffement, qui ouvrirait ce type de molécule. À notre connaissance aucun effet vasculaire n'a été documenté sur la feuille de *papaya*. Des études antérieures ont découvert plusieurs actions provoquées par les feuilles de *Carica papaya*, reliées à quelques métabolites identifiés tels que des acides aminés, des acides gras, des sucres et des acides organiques [39, 40]. Ainsi, les actions observées sont probablement liées aux terpènes, dont les activités antibactérienne [41] et antifongique [42] ont été découvertes. Une autre possibilité est la large famille de composants phénoliques, qui peuvent avoir une activité antioxydante [43 - 46], antitumorale [43, 47] ou immunomodulatrice et antithrombocytopénique [48]. De façon similaire, les effets biologiques des métabolites secondaires flavonoïdes trouvés dans les feuilles de papaye sont évidents. L'action anti-inflammatoire (anti-TNF- α) du dentifrice EFCP pourrait expliquer la réduction générale de l'inflammation gingivale et ainsi la réduction du saignement interdentaire. L'action anti-inflammatoire décrite par Erlund et ses collègues est liée à la quercétine, l'héspéridine et la naringénine présentes dans les feuilles [49]. Le mécanisme anti-inflammatoire de la quercétine provoque une activation du signal extracellulaire de la kinase (ERK), de la kinase NH₂-terminal c-Jun (JNK), du facteur nucléaire κ B c-Jun (NF- κ B), ou il provoque une augmentation de l'activité du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR γ) [50]. De plus, une action antimicrobienne a aussi été remarquée, incluant 3 espèces de *Candida* et des bactéries Gram-positives et Gram-négatives [51 - 53]. La dernière famille de métabolites identifiés sont les alcaloïdes, qui ont des activités cytotoxiques [47, 48, 54, 55], surtout avec certaines lignées cellulaires. La littérature

révèle aussi des actions antimicrobiennes [37], plus particulièrement antifongiques [42, 56, 57], parasitocides [58 - 61], antibactériennes [41, 62 - 65] et antivirales [66, 67]. Enfin, l'action anti-inflammatoire a été attribuée aux alcaloïdes de la papaye [68, 69].

On doit reconnaître certaines limites à cette étude. La stratification des analyses du saignement interdentaire au point de départ a pu affecter la comparabilité initialement obtenue entre les groupes après randomisation. Néanmoins, les groupes n'ont pas statistiquement différé au départ comparativement au résultat, particulièrement au sein des sujets présentant initialement un risque de saignement interdentaire plus élevé.

L'adhésion des sujets aux thérapies assignées est inconnu. Cependant, une réduction très significative du saignement sur les sites interdentaires a été observée sur tous les groupes, suggérant un niveau global d'adhésion correct. Cette étude était en simple aveugle, ce qui aurait pu impacter certaines des comparaisons entre les groupes. Toutefois, nous pensons que de telles distorsions ont eu un impact minimal sur nos constatations, du fait que notre résultat a été collecté par des enquêteurs formés qui n'étaient pas au courant de l'exposition des sujets. Des enquêtes plus poussées, particulièrement des études par observations, seront nécessaires pour confirmer nos conclusions en situation réelle.

Du fait que seulement l'effet antimicrobien de la seule Listerine Menthe Fraîche avec une solution d'alcool a été testé conjointement avec un dentifrice sans SLS contenant une enzyme, les résultats de notre études ne doivent pas être extrapolés à tous les produits Listerine [70]. Par exemple, les bains de bouche à base d'alcool aux HE pénètrent plus profondément et tuent plus efficacement les microorganismes sur le biofilm de plaque sur des temps d'exposition typiques quand on les compare à des agents chimiothérapeutiques de dentifrice [10].

Nos résultats ont des implications cliniques. Le dentifrice avec bain de bouche EFCP procure une alternative efficace au dentifrice sans SLS contenant une enzyme, avec ou sans bain de bouche aux HE, quand il est utilisé comme complément à un soin d'hygiène buccale mécanique. Les données suggèrent que le dentifrice EFCP a des avantages et une efficacité similaires au dentifrice sans SLS contenant une enzyme, utilisé seul ou associé à un bain de bouche à base d'alcool aux HE, en ce qui concerne la réduction de saignement interdentaire. De plus, nos constatations indiquent que l'avantage médical optimal du dentifrice EFCP dans la réduction du saignement interdentaire se produit lorsqu'il est utilisé à la fois comme dentifrice et bain de bouche. Étant donné les inquiétudes actuelles quant à la sûreté de nombreux types de dentifrices vendus dans le commerce, le dentifrice EFCP pourrait constituer une alternative naturelle intéressante pour soigner les personnes sensibles avec des saignements interdentaires, plus particulièrement à un stade avancé de saignement gingival (>70%).

Néanmoins, nos constatations doivent être confirmées avec une population moins sélectionnées ou avec des patients atteints de parodontite. Des comparaisons plus poussées avec des dentifrices classiques et avec d'autres résultats de parodontites sont aussi souhaitables. Nos constatations indiquent que le dentifrice/bain de bouche EFCP utilisé seul est sûr. Cependant, un produit naturel ne signifie pas intrinsèquement l'absence d'un quelconque effet négatif. L'équilibre risque-avantage de l'utilisation du dentifrice EFCP devrait être étudiée plus en détail. De même, le rapport coût-efficacité de l'utilisation du dentifrice EFCP ne doit pas être négligé. Des recherches ultérieures doivent être effectuées, plus spécialement sur les indications pour un usage à long-terme et le maintien d'un microbiote oral sain, ainsi que pour les patients aux besoins spécifiques.

5. Conclusions

Pour finir, nous concluons que le dentifrice aux extraits de feuilles de *Carica papaya* est efficace dans la réduction du saignement gingival et de l'inflammation quand on le compare à un dentifrice sans SLS contenant une enzyme, et qu'il pourrait constituer une bonne alternative parallèle aux dentifrices classiques vendus dans le commerce. Cet effet est complété par une tendance continue de la réduction des indicateurs de saignement des tissus que l'on a observée. L'ajout d'un bain de

bouche à base d'alcool aux HE au dentifrice sans SLS contenant une enzyme n'a montré aucun bénéfice clinique en terme de réduction du saignement interdentaire.

Contributions d'auteurs : J.C.L., F.C. et I.S. ont conçu l'étude. J.L. et M.B. ont supervisé le processus clinique et mis en oeuvre les protocoles. C.D., M.B. et P.T. ont effectué les traitements informatiques des données. C.D., F.C., I.S., M.B., P.T. et S.V. ont contribué à l'analyse et à l'interprétation des données. C.D., I.S., J.C.L., M.B., P.T. et S.V. ont effectué les analyses statistiques des résultats. Tous les auteurs ont contribué à la rédaction et à la relecture du manuscrit.

Financement : Cette recherche n'a reçu aucun financement extérieur.

Remerciements : Les auteurs remercient tous les participants à l'étude.

Conflits d'Intérêt : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Bibliographie

1. Van der Weijden, F.A.; Slot, D.E. Efficacy of homecare regimens for mechanical plaque removal in managing gingivitis a meta review. *J. Clin. Periodontol.* **2015**, *42* (Suppl. 16), S77–S91. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Bernard, A.; Dornic, N.; Roudot, A.; Ficheux, A. Probabilistic exposure assessment to face and oral care cosmetic products by the French population. *Food Chem. Toxicol.* **2018**, *111*, 511–524. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Bourgeois, D.; Weiler, D.; Carrouel, F. Oral Microbiota, Intestinal Microbiota and Inflammatory Bowel Diseases. *Res. Rev. Biosci.* **2017**, *12*, 136.
4. Rompelberg, C.; Heringa, M.B.; van Donkersgoed, G.; Drijvers, J.; Roos, A.; Westenbrink, S.; Peters, R.; van Bommel, G.; Brand, W.; Oomen, A.G. Oral intake of added titanium dioxide and its nanofraction from food products, food supplements and toothpaste by the Dutch population. *Nanotoxicology* **2016**, *10*, 1404–1414. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Forte, M.; Mita, L.; Cobellis, L.; Merafina, V.; Specchio, R.; Rossi, S.; Mita, D.G.; Mosca, L.; Castaldi, M.A.; De Falco, M.; et al. Triclosan and bisphenol a affect decidualization of human endometrial stromal cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2016**, *422*, 74–83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Heringa, M.B.; Geraets, L.; van Eijkeren, J.C.; Vandebriel, R.J.; de Jong, W.H.; Oomen, A.G. Risk assessment of titanium dioxide nanoparticles via oral exposure, including toxicokinetic considerations. *Nanotoxicology* **2016**, *10*, 1515–1525. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Karpuzoglu, E.; Holladay, S.D.; Gogal, R.M., Jr. Parabens: Potential impact of low-affinity estrogen receptor binding chemicals on human health. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* **2013**, *16*, 321–335. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Sälzer, S.; Rosema, N.A.; Martin, E.C.; Slot, D.E.; Timmer, C.J.; Dörfer, C.E.; van der Weijden, G.A. The effectiveness of dentifrices without and with sodium lauryl sulfate on plaque, gingivitis and gingival abrasion-a randomized clinical trial. *Clin. Oral Investig.* **2016**, *20*, 443–450. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Searls, J.C.; Berg, C.A. The influence of dentifrice detergents on oral epithelial slough. *Dent. Hyg. (Chic)* **1986**, *60*, 20–23. [[PubMed](#)]
10. Serbiak, B.; Fourre, T.; Geonnotti, A.R.; Gambogi, R.J. In vitro efficacy of essential oil mouthrinse versus dentifrices. *J. Dent.* **2018**, *69*, 49–54. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Zijngge, V.; van Leeuwen, M.B.; Degener, J.E.; Abbas, F.; Thurnheer, T.; Gmür, R.; Harmsen, H.J. Oral biofilm architecture on natural teeth. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e9321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Haas, A.N.; Wagner, T.P.; Muniz, F.W.M.G.; Fiorini, T.; Cavagni, J.; Celeste, R.K. Essential oils-containing mouthwashes for gingivitis and plaque: Meta-analysis and meta-regression. *J. Dent.* **2016**, *55*, 7–15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Araujo, M.W.B.; Charles, C.A.; Weinstein, R.B.; McGuire, J.A.; Parikh-Das, A.M.; Du, Q.; Zhang, J.; Berlin, J.A.; Gunsolley, J.C. Meta-analysis of the effect of an essential oil-containing mouthrinse on gingivitis and plaque. *J. Am. Dent. Assoc.* **2015**, *146*, 610–622. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Da Costa, L.F.N.P.; Amaral, C.D.S.F.; Barbirato, D.D.S.; Leão, A.T.T.; Fogacci, M.F. Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J. Am. Dent. Assoc.* **2017**, *148*, 308–318. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Barbosa, M.; Prada-López, I.; Álvarez, M.; Amaral, B.; de los Angeles, C.D.; Tomás, I. Post-tooth extraction bacteremia: A randomized clinical trial on the efficacy of chlorhexidine prophylaxis. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0124249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Lynch, M.C.; Cortelli, S.C.; McGuire, J.A.; Zhang, J.; Ricci-Nittel, D.; Mordas, C.J.; Aquino, D.R.; Cortelli, J.R. The effects of essential oil mouthrinses with or without alcohol on plaque and gingivitis: A randomized controlled clinical study. *BMC Oral Health* **2018**, *18*, 6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Elkerbout, T.A.; Slot, D.E.; Bakker, E.W.; Van der Weijden, G.A. Chlorhexidine mouthwash and sodium lauryl sulphate dentifrice: Do they mix effectively or interfere? *Int. J. Dent. Hyg.* **2016**, *14*, 42–52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Enioutina, E.Y.; Salis, E.R.; Job, K.M.; Gubarev, M.I.; Krepkova, L.V.; Sherwin, C.M. Herbal Medicines: Challenges in the modern world. Part 5. Status and current directions of complementary and alternative herbal medicine worldwide. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **2017**, *10*, 327–338. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Tartaglia, G.M.; Kumar, S.; Fornari, C.D.; Corti, E.; Connelly, S.T. Mouthwashes in the 21st century: A narrative review about active molecules and effectiveness on the periodontal outcomes. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2017**, *14*, 973–982. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Mishra, R.; Tandon, S.; Rathore, M.; Banerjee, M. Antimicrobial Efficacy of Probiotic and Herbal Oral Rinses against *Candida albicans* in Children: A Randomized Clinical Trial. *Int. J. Clin. Pediatr. Dent.* **2016**, *9*, 25–30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Kouidhi, B.; Al Qurashi, Y.M.; Chaieb, K. Drug resistance of bacterial dental biofilm and the potential use of natural compounds as alternative for prevention and treatment. *Microb. Pathog.* **2015**, *80*, 39–49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Varghese, J.; Tumkur, V.K.; Ballal, V.; Bhat, G.S. Antimicrobial effect of *Anacardium occidentale* leaf extract against pathogens causing periodontal disease. *Adv. Biosci. Biotechnol.* **2013**, *4*, 15–18. [[CrossRef](#)]
23. Palombo, E.A. Traditional Medicinal Plant Extracts and Natural Products with Activity against Oral Bacteria: Potential Application in the Prevention and Treatment of Oral Diseases. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* **2011**, *2011*, 680354. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Singh, A.; Purohit, B. Tooth brushing; oil pulling and tissue regeneration: A review of holistic approaches to oral health. *J. Ayurveda Integr. Med.* **2011**, *2*, 64–68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Karygianni, L.; Al-Ahmad, A.; Argyropoulou, A.; Hellwig, E.; Anderson, A.C.; Skaltsounis, A.L. Natural Antimicrobials and Oral Microorganisms: A Systematic Review on Herbal Interventions for the Eradication of Multispecies Oral Biofilms. *Front. Microbiol.* **2016**, *6*, 1529. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Chandra Shekar, B.R.; Nagarajappa, R.; Suma, S.; Thakur, R. Herbal extracts in oral health care—A review of the current scenario and its future needs. *Pharmacogn. Rev.* **2015**, *9*, 87–92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Bhat, S.S.; Hegde, S.K.; Ratheesh, M.S. Comparison of Antimicrobial Potential of Various Herbal Dentifrices. *Int. J. Dent. Med. Res.* **2014**, *1*, 41–45.
28. Jayashankar, S.; Panagoda, G.J.; Amaratunga, E.A.; Perera, K.; Rajapakse, P.S. A randomised double-blind placebo-controlled study on the effects of a herbal toothpaste on gingival bleeding, oral hygiene and microbial variables. *Ceylon Med. J.* **2011**, *56*, 5–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Lee, S.S.; Zhang, W.; Li, Y. The antimicrobial potential of 14 natural herbal dentifrices: Results of an in vitro diffusion method study. *J. Am. Dent. Assoc.* **2004**, *135*, 1133–1141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Smith, C. Pasting the competition. *AGD Impact* **1996**, *24*, 16.

31. Carrouel, F.; Llodra, J.C.; Viennot, S.; Santamaria, J.; Bravo, M.; Bourgeois, D. Access to Interdental Brushing in Periodontal Healthy Young Adults: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0155467. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Bourgeois, D.; Carrouel, F.; Llodra, J.C.; Bravo, M.; Viennot, S. A Colorimetric Interdental Probe as a Standard Method to Evaluate Interdental Efficiency of Interdental Brush. *Open Dent. J.* **2015**, *9*, 431–437. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Cugini, M.; Thompson, M.; Warren, P.R. Correlations between two plaque indices in assessment of toothbrush effectiveness. *J. Contemp. Dent. Pract.* **2006**, *7*, 1–9. [[PubMed](#)]
34. Dubey, S.D.; Lehnhoff, R.W.; Radike, A.W. A statistical confidence interval for true per cent reduction in caries-incidence studies. *J. Dent. Res.* **1965**, *44*, 921–923. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Adams, S.E.; Arnold, D.; Murphy, B.; Carroll, P.; Green, A.K.; Smith, A.M.; Marsh, P.D.; Chen, T.; Marriott, R.E.; Brading, M.G. A randomised clinical study to determine the effect of a toothpaste containing enzymes and proteins on plaque oral microbiome ecology. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 43344. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Bassolé, I.H.; Juliani, H.R. Essential oils in combination and their antimicrobial properties. *Molecules* **2012**, *17*, 3989–4006. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Baskaran, C.; Bai, V.R.; Velu, S.; Kumaran, K. The efficacy of *Carica papaya* leaf extract on some bacterial and a fungal strain by well diffusion method. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* **2012**, *2*, S658–S662. [[CrossRef](#)]
38. Zunjar, V.; Mammen, D.; Trivedi, B.; Daniel, M. Pharmacognostic, physicochemical and phytochemical studies on *Carica papaya* Linn. leaves. *Pharmacogn. J.* **2011**, *3*, 5–8. [[CrossRef](#)]
39. Gogna, N.; Hamid, N.; Dorai, K. Metabolomic profiling of the phytomedicinal constituents of *Carica papaya* L. leaves and seeds by 1H NMR spectroscopy and multivariate statistical analysis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2015**, *115*, 74–85. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Akhila, S.; Vijayalakshmi, N.G. Phytochemical studies on *Carica papaya* leaf juice. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2015**, *6*, 880–883.
41. Igwe, O. Chemical constituents of the leaf essential oil of *Carica papaya* from south east Nigeria and its antimicrobial activity. *IJRPC* **2015**, *5*, 77–83. Available online: <http://www.ijrpc.com/files/13-01-15/07-4203.pdf> (accessed on 29 May 2015).
42. Chávez-Quintal, P.; González-Flores, T.; Rodríguez-Buenfil, I.; Gallegos-Tintoré, S. Antifungal activity in ethanolic extracts of *Carica papaya* L. cv. maradol leaves and seeds. *Indian J. Microbiol.* **2011**, *51*, 54–60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Zuhrotun, N.F.; Astuti, M.; Murdiati, A.; Mubarika, H.S. Anti-proliferation and Apoptosis Induction of Aqueous Leaf Extract of *Carica papaya* L. on Human Breast Cancer Cells MCF-7. *Pakistan J. Biol. Sci.* **2017**, *20*, 36–41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Inam, A.; Shahzad, M.; Shabbir, A.; Shahid, H.; Shahid, K.; Javeed, A. *Carica papaya* ameliorates allergic asthma via down regulation of IL-4, IL-5, eotaxin, TNF- α , NF-kB, and iNOS levels. *Phytomedicine* **2017**, *32*, 1–7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Zhang, K.; Zuo, Y. GC-MS determination of flavonoids and phenolic and benzoic acids in human plasma after consumption of cranberry juice. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 222–227. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Chen, H.; Zuo, Y.; Deng, Y. Separation and determination of flavonoids and other phenolic compounds in cranberry juice by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A* **2001**, *913*, 387–395. [[CrossRef](#)]
47. Nguyen, T.T.T.; Shaw, P.N.; Parat, M.O.; Hewavitharana, A.K. Anticancer activity of *Carica papaya*: A review. *Mol. Nutr. Food Res.* **2013**, *57*, 153–164. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Fauziya, S.; Krishnamurthy, R. Papaya (*Carica papaya*): Source material for anticancer. *CIBTech J. Pharm. Sci.* **2013**, *2*, 25–34.

49. Anjum, V.; Arora, P.; Ansari, S.H.; Najmi, A.K.; Ahmad, S. Antithrombocytopenic and immunomodulatory potential of metabolically characterized aqueous extract of *Carica papaya* leaves. *Pharm. Biol.* **2017**, *55*, 2043–2056. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Erlund, I. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutr. Res.* **2004**, *24*, 851–874. [[CrossRef](#)]
51. Li, Y.; Yao, J.; Han, C.; Yang, J.; Tabassum Chaudhry, M.; Wang, S.; Liu, H.; Yin, Y. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients* **2016**, *8*, 167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Parthiban, P.; Siddha, M.D.; Clinic, K.S.M.S.; Road, K.M. Analysis of phytochemical constituents and Antimicrobial activity of *Carica papaya*. *Int. J. Adv. Res. Biol. Sci.* **2016**, *3*, 329–334.
53. Kuete, V.; Simo, I.K.; Ngameni, B.; Bigoga, J.D.; Watchueng, J.; Nzesse Kapguez, R.; Etoa, F.X.; Ngadjui Tchaleu, B.; Penlap Beng, V. Antimicrobial activity of the methanolic extract, fractions and four flavonoids from the twigs of *Dorstenia angusticornis* Engl. (Moraceae). *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *112*, 271–277. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Li, Z.Y.; Wang, Y.; Shen, W.T.; Zhou, P. Content determination of benzyl glucosinolate and anti-cancer activity of its hydrolysis product in *Carica papaya* L. *Asian Pac. J. Trop. Med.* **2012**, *5*, 231–233. [[CrossRef](#)]
55. Otsuki, N.; Dang, N.H.; Kumagai, E.; Kondo, A.; Iwata, S.; Morimoto, C. Aqueous extract of *Carica papaya* leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects. *J. Ethnopharmacol.* **2010**, *127*, 760–767. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Zhang, Z.-S.; Wang, X.-M.; Han, Z.-P.; Zhao, M.-X.; Yin, L. Purification, antioxidant and moisture-preserving activities of polysaccharides from papaya. *Carbohydr. Polym.* **2012**, *87*, 2332–2337. [[CrossRef](#)]
57. Singh, O.; Ali, M. Phytochemical and antifungal profiles of the seeds of *Carica papaya* L. *Indian J. Pharm. Sci.* **2011**, *73*, 447–451. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Julianti, T.; Oufir, M.; Hamburger, M. Quantification of the antiplasmodial alkaloid carpaine in papaya (*Carica papaya*) leaves. *Planta Med.* **2014**, *80*, 1138–1142. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Kovendan, K.; Murugan, K.; Panneerselvam, C.; Aarthia, N.; Mahesh Kumar, P.; Subramaniama, J.; Amerasan, D.; Kalimuthu, K.; Vincent, S. Antimalarial activity of *Carica papaya* (Family: Caricaceae) leaf extract against *Plasmodium falciparum*. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* **2012**, *2*, S306–S311. [[CrossRef](#)]
60. Wabo Poné, J.; Ngankam Ntemah, J.D.; Bilong Bilong, C.F.; Mbida, M. A comparative study of the ovicidal and larvicidal activities of aqueous and ethanolic extracts of pawpaw seeds *Carica papaya* (Caricaceae) on *Heligmosomoides bakeri*. *Asian Pac. J. Trop. Med.* **2011**, *4*, 447–450. [[CrossRef](#)]
61. Melariri, P.; Campbell, W.; Etusim, P.; Smith, P. Antiplasmodial properties and bioassay-guided fractionation of ethyl acetate extracts from *Carica papaya* leaves. *J. Parasitol. Res.* **2011**, *2011*, 104954. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Ayanfemi, A.A.; Bukola, A.O. Antibacterial Activity of *Carica Papaya* Leaves and Seeds Extracts on Some Bacteria and their Phytochemical Characterization. *Int. J. Bot. Res.* **2015**, *5*, 15–22.
63. Akujobi, C.N.; Ofodeme, C.N.; Enweani, C.A. Determination of antibacterial activity of *Carica papaya* (pawpaw) extracts. *Niger. J. Clin. Pract.* **2010**, *13*, 55–57.
64. Vieira, R.H.S.D.F.; Rodrigues, D.D.P.; Gonçalves, F.A.; De Menezes, F.G.R.; Aragão, J.S.; Sousa, O.V. Microbicidal effect of medicinal plant extracts (*Psidium guajava* Linn. and *Carica papaya* Linn.) upon bacteria isolated from fish muscle and known to induce diarrhea in children. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* **2001**, *43*, 145–148. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Emeruwa, A.C. Antibacterial substance from *Carica papaya* fruit extract. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 123–127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Joseph, B.; Sankarganesh, P.; Ichiyama, K.; Yamamoto, N. In vitro study on cytotoxic effect and anti-DENV2 activity of *Carica papaya* L. leaf. *Front. Life Sci.* **2014**, *8*, 18–22 [[CrossRef](#)]

67. Ahmad, N.; Fazal, H.; Ayaz, M.; Abbasi, B.H.; Mohammad, I.; Fazal, L. Dengue fever treatment with *Carica papaya* leaves extracts. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* **2011**, *1*, 330–333. [[CrossRef](#)]
68. Amazu, L.; Azikiwe, C.; Njoku, C.; Osuala, F.N.; Nwosu, P.J.C.; Ajugwo, A.O.; Enye, J.C. Antiinflammatory activity of the methanolic extract of the seeds of *Carica papaya* in experimental animals. *Asian Pac. J. Trop. Med.* **2010**, *3*, 884–886. [[CrossRef](#)]
69. Owoyele, B.V.; Adebukola, O.M.; Funmilayo, A.A.; Soladoye, A.O. Anti-inflammatory activities of ethanolic extract of *Carica papaya* leaves. *Inflammopharmacology* **2008**, *16*, 168–173. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Vlachojannis, C.; Chrubasik-Hausmann, S.; Hellwig, E.; Al-Ahmad, A. A Preliminary Investigation on the Antimicrobial Activity of Listerine, Its Components, and of Mixtures Thereof. *Phytother. Res.* **2015**, *29*, 1590–1594. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]