



HAL
open science

Évaluation de la biocompatibilité des aligneurs orthodontiques : revue systématique de la littérature

Audelia Gzaiel

► To cite this version:

Audelia Gzaiel. Évaluation de la biocompatibilité des aligneurs orthodontiques : revue systématique de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-04313844

HAL Id: dumas-04313844

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04313844>

Submitted on 29 Nov 2023

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

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE

Année 2022

N° D120

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 31 octobre 2022

Par

Audelia GZAIEL

**Évaluation de la biocompatibilité des aligneurs orthodontiques :
revue systématique de la littérature**

Dirigée par le Docteur Claire-Adeline Dantagnan

JURY

Mme le Professeur Élisabeth Dursun

Président

Mme le Docteur Julia Bosco

Assesseur

M. le Docteur Pascal Garrec

Assesseur

Mme le Docteur Claire-Adeline Dantagnan

Assesseur



L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse d'exercice comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation, auprès du ou des titulaires des droits. Le droit de citations doit s'exercer avec rigueur et discernement. Certaines citations peuvent comporter un extrait textuel de la source. Cet extrait textuel doit être relativement court (une quinzaine de lignes tout au plus), mis entre guillemets ou clairement séparé du corps du texte et bien évidemment référencé en citation. En ce qui concerne la citation sans extrait textuel (mention d'idées ou concepts originaux, données chiffrées, figures, etc.), il faut également en citer la source. Toute figure, tableau, graphique reproduit doit également être accompagné de la citation de la source. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse d'exercice. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

Audelia GZAIEL

Tableau des enseignants de l'UFR d'Odontologie

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme M. AUJAY DE LA DURE-MOLLA Mme É. DURSUN Mme S. VITAL	M. P.-J. BERAT (MCU associé) Mme A.-L. BONNET M. F. COURSON Mme A. VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme E. LE NORCY	Mme M. BENAHMED M. C. DUNGLAS M. P. GARREC Mme A. KAMOUM Mme B. VI-FANE
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme S. AZOGUI-LEVY M. P. PIRNAY	Mme A.-C. BAS Mme A. GERMA Mme V. SMAIL-FAUGERON Mme A. TENENBAUM
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme F. ANAGNOSTOU M. M. BIOSSE DUPLAN Mme M.-C. CARRA Mme M.-L. COLOMBIER Mme M. GOSSET Mme H. RANGÉ	M. A. BRUN M. D. GUEZ M. S. KERNER M. F. MORA
	CHIRURGIE ORALE	Mme G. LESCAILLE M. L. MAMAN Mme L. RADOÏ M. Y. ROCHE	Mme V. BAAROUN M. B. COURRIER Mme A.-L. EJEIL M. F. GAULTIER M. A. HADIDA M. N. MOREAU M. T. NGUYEN Mme J. ROCHEFORT Mme I. TAÏHI M. H. TARRAGANO
	BIOLOGIE ORALE	Mme A. C. AZEVEDO (PU associée) Mme C. BARDET (PR) Mme A. BERDAL Mme C. CHAUSSAIN M. V. DESCROIX M. B. FOURNIER M. B. GOGLY Mme R. KOZYRAKI Mme S. SÉGUIER	Mme C. ANDRIQUE (MCU associée) M. C.-D. ARRETO M. J. BOUCHET (MCF) Mme H. CHARDIN M. P. COLLIN Mme M.-H. COTTET Mme A. COUDERT (MCF) M. F. FERRÉ Mme C. GORIN Mme S. HOUARI-MEJRI Mme J. ISAAC (MCF) M. O. LE MAY M. G. LIGNON (MCU associé) Mme N. NOWWAROTE (MCU associé)
3. RÉHABILITATION ORALE (DÉBUT)	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme T. BOUKPESSI Mme F. CHEMLA M. P. COLON Mme C. GAUCHER	Mme F. BERÈS Mme C. BESNAULT M. É. BONTE Mme A.-M. COLLIGNON M. F. DECUP Mme A. HARTMANN M. G. KUHN Mme C. MESGOUÉZ-MENEZ Mme C. MOCQUOT Mme N. PRADELLE PLASSE Mme M. ZANINI

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
3. RÉHABILITATION ORALE (SUITE)	PROTHÈSES	Mme M.-V. BERTERETCHE Mme A. BRAUD M. O. FROMENTIN M. C. RIGNON-BRET M. B. TAVERNIER Mme C. WULFMAN	M. J.-M. CHEYLAN M. M. DAAS M. D. DOT Mme L. FRIEDLANDER M. L. DUPAGNE (MCU associé) M. N. EID M. S. ESCURE Mme I. FOUILLOUX M. P. GATEAU M. D. MAURICE M. P. MOULIN M. P. RENAULT Mme É. SARFATI M. J.-E. SOFFER M. P. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	Mme S. DOUBLIER (PR associée) Mme L. JORDAN M. J.-F. NGUYEN M. B. SALMON	M. J.-P. ATTAL M. C. AZEVEDO Mme R. BENBELAÏD Mme A. BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) Mme J. BOSCO M. D. BOUTER M. J.-L. CHARRIER M. M. CHERRUAU M. R. FELIZARDO M. B. FLEITER M. P. FRANÇOIS Mme H. FRON CHABOUIS Mme F. MANGIONE M. A. PORPORATI (MCU associé) Mme F. TILOTTA
PROFESSEURS ÉMÉRITES		M. C. BÉRENHOLC M. A. LAUTROU M. P. BOUCHARD Mme M.-L. BOY-LEFÈVRE Mme M. FOLLIGUET M. J.-L. SAFFAR	M. R. GARCIA M. G. LEVY M. B. PELLAT Mme A. POLIARD Mme M. WOLIKOW

Liste mise à jour le 31 mai 2022

Remerciements

À Mme le Professeur Élisabeth Dursun ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Ancien Interne des Hôpitaux ; Docteur de l'Université Paris 13 ; Habilitée à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;

Merci pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse d'exercice. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect, et mes plus sincères remerciements.

À Mme le Docteur Julia Bosco ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université de Nantes ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ;

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci de m'avoir guidée dans la réalisation de ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance.

À M. le Docteur Pascal Garrec ; Docteur en Chirurgie-Dentaire ; Spécialiste qualifié en Orthopédie dento-faciale ; Docteur de l'Université Paris Diderot ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de participer à ce jury de thèse. Merci pour votre encadrement, votre aide, vos conseils et votre sérénité tout au long de mon internat. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

À Mme le Docteur Claire-Adeline Dantagnan ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Orthopédie dento-faciale ; Assistant Hospitalo-Universitaire, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ;

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci de m'avoir guidée et aidée pour l'élaboration de ce travail qui me tient à coeur. Merci pour ta patience, ta bienveillance, ton implication et ta réactivité. Je te remercie infiniment pour ta grande disponibilité tout au long de cette thèse. Ce travail n'aurait pas été le même sans ta précieuse aide.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

Depuis quelques années, la demande de traitement orthodontique chez les adultes se démocratise. Dans ce contexte, sont apparus de nombreux systèmes esthétiques : bracket céramiques, orthodontie linguale et plus récemment les aligneurs. Ces derniers, formés à partir de matériaux thermoplastiques sont de plus en plus répandus et de nombreux systèmes sont disponibles sur le marché. Nos patients s'interrogent de plus en plus sur la nature et la toxicité des dispositifs mis en place au cours de leur traitement. De nombreux organismes tentent de limiter l'exposition de la population aux perturbateurs endocriniens et aux substances toxiques susceptibles de nuire à la santé. Parmi les perturbateurs endocriniens, le bisphénol A est au centre de nombreuses polémiques. En orthodontie, il est utilisé dans le procédé de fabrication de composites de collage, de brackets mais aussi d'aligneurs et de gouttières. Plusieurs études se sont intéressées au relargage de monomères résiduels par les matériaux de collage orthodontique mais quand est-il des aligneurs ? Les matériaux utilisés pour leur fabrication sont-ils susceptibles de relarguer des monomères résiduels et d'autres substances toxiques pour l'organisme ? Ce travail a pour objectif, à travers une revue systématique de la littérature, d'évaluer si les matériaux utilisés dans la fabrication d'aligneurs orthodontiques sont susceptibles de relarguer des monomères résiduels dont le Bisphénol A ainsi que d'autres substances et de connaître leurs potentiels effets toxiques.

Discipline ou spécialité :

Orthopédie dento-faciale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Matériaux biocompatibles ; Mouvement dentaire -- Instrumentation

Rameau : Orthodontie -- Appareils et matériel ; Biomatériaux

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

In recent years, adult patients who seek an orthodontic treatment is increasing. In this context, many aesthetic systems have appeared: ceramic brackets, lingual orthodontics and more recently aligners. The latter, formed from thermoplastic materials, are increasingly widespread and many systems are available on the market. Our patients are questioning about the nature and the toxicity of the devices used during their treatment. Many organizations are trying to limit the population's exposure to endocrine disruptors and toxic substances that could affect human health. Among endocrine disruptors, bisphenol A is at the center of many controversies. In orthodontics, it is used in the manufacturing process of bonding composites, brackets but also splints and aligners. Several studies have looked at the release of residual monomers from orthodontic bonding materials, but what about aligners? Are the materials used for their manufacture likely to release residual monomers and other substances toxic to the human body ? This work aims, through a systematic review of the literature, to assess whether the materials used in the manufacture of orthodontic aligners are likely to release residual monomers including Bisphenol A as well as other substances and to know their potential toxic effects.

Branch or specialty :

Orthodontics

English keywords (MeSH) :

Biocompatible Materials ; Tooth Movement Techniques -- Instrumentation

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- BPA: Bisphénol A
- CAO: Conception assistée par ordinateur
- CCK8: Cell Counting Kit 8
- CBCT: Cone Beam Computed Tomatography
- DLP: Digital Light Processing
- DMEM: Milieu Eagle Modifié de Dulbecco
- DMSO: Diméthylsulfoxyde
- EFSA : European Food Safety Authority
- FDA: Food and Drug Administration
- FDM: Fused Deposition Modeling
- FTIR: Spectométrie Infrarouge à Transformée de Fourier
- GC : Gas Chromatography
- HAS: Haute Autorité de Santé
- HGF: Fibroblaste Gingivaux Humains
- HPLC: High Performance Liquid Chromatography
- ICP: Inductively Coupled Plasma
- IPA: Alcool Isopropylique
- ISO: International Organization for Standardization
- MAUDE: Manufacturer and user facility of device experience
- MEB: Microscope Electronique à Balayage
- MTT: bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tetrazolium)
- OMS: Organisation Mondiale de la Santé
- PETG: Polyethylene therephtalate glycol
- PMMA: Polyméthylméthacrylate
- PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
- PVC: Polyvinyle chloride
- RIP: Remodelage amélaire InterProximal
- SLA: Stereolithography

- SM: Spectométrie de masse
- STEM-XEDS : Spectroscopie à rayons X à dispersion d'énergie
- SYRCLE : Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation
- UV : Ultraviolet
- 3D : Tridimensionnel

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : LES TRAITEMENTS ORTHODONTIQUES PAR ALIGNEURS	4
1.1 GENERALITES	4
1.1.1 Historique	4
1.1.2 Composition.....	6
1.2 AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES ALIGNEURS.....	12
1.2.1 Avantages.....	12
1.2.2 Inconvénients.....	14
1.3 INDICATIONS ET CONTRE INDICATIONS	16
1.3.1 Indications	16
1.3.2 Contre-indications	18
2 : LA BIOCOMPATIBILITE DANS LE CADRE DES ALIGNEURS ORTHODONTIQUES.	20
2.1 DEFINITION.....	20
2.2 RELARGAGE DE MONOMERES ET D'AUTRES COMPOSES CHIMIQUES.	21
2. 3 PROCESSUS DE LIBERATION DE COMPOSANTS PAR LES ALIGNEURS	23
2.4 CONSEQUENCES DE LA LIBERATION DE MONOMERES OU DE SUBSTANCES CHIMIQUES	26
2.4.1 Effets oestrogéniques.	26
2.4.2 Toxicité.	28
2.4.3 Réactions allergiques.....	29
2.5 TECHNIQUES D'IDENTIFICATION ET DE QUANTIFICATION DE SUBSTANCES ET D'EVALUATION DE LA TOXICITE CELLULAIRE.	30
2.5.1 La spectométrie de masse.	31
2.5.2 La chromatographie en phase liquide à haute performance ou haute pression (HPLC).	32
2.5.3 La chromatographie en phase gazeuse (GC).	33
2.5.4 Le test au MTT	34
3 : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE SUR LA BIOCOMPATIBILITE DES ALIGNEURS ORTHODONTIQUES	36
3.1 OBJECTIF DE LA REVUE SYSTEMATIQUE.....	36
3.2 MATERIELS ET METHODES.....	36
3.2.1 Etablir l'équation de recherche.....	36
3.2.2 Tri et extraction des données	37
3.3 RESULTATS ET ANALYSE DES DONNEES	39
3.3.1 Résultats de la recherche bibliographique	39

3.3.2 Qualité des études sélectionnées.	41
3.3.3 Type de matériaux étudiés	44
3.3.4 Protocoles utilisés.....	45
3.4 DISCUSSION.....	50
3.4.1 Aigneurs thermoformés.....	50
3.4.2 Aigneurs imprimés en 3D.....	58
3.4.3 Limites de la revue systématique	60
CONCLUSION.....	61
BIBLIOGRAPHIE	62
TABLE DES FIGURES.....	66
TABLE DES TABLEAUX.....	67
ANNEXES.....	68

Introduction

Depuis quelques années, nous devons répondre à une augmentation des exigences esthétiques aussi bien en odontologie conservatrice, en prothèse qu'en orthodontie. Par ailleurs, la demande de traitement orthodontique chez les patients adultes se démocratise, ceux-ci refusant souvent la visibilité d'un traitement multi-attaches. Dans ce contexte, sont apparus de nombreux systèmes esthétiques : brackets céramiques, orthodontie linguale et plus récemment les gouttières thermoformées ou aligneurs. Ces derniers, formés à partir de matériaux thermoplastiques sont de plus en plus répandus et de nombreux systèmes sont disponibles sur le marché dont le plus connu est le système Invisalign® (Align Technology®, Santa Clara, Californie). Le déplacement dentaire se fait alors par le changement successif de gouttières transparentes ce qui améliore le confort et facilite l'hygiène orale du patient contrairement à une technique par appareillage multi-attaches.

Nos patients s'interrogent de plus en plus sur la nature et la toxicité des dispositifs mis en place au cours de leur traitement. L'Organisation Mondiale de la Santé et d'autres organismes tentent de limiter l'exposition de la population aux perturbateurs endocriniens et aux substances toxiques susceptibles de nuire à la santé. Parmi les perturbateurs endocriniens, le plus connu le bisphénol A (BPA) est au centre de nombreuses polémiques. En orthodontie, il est utilisé dans le procédé de fabrication de composites de collage, de ligatures élastomériques, de brackets mais aussi d'aligneurs et de gouttières. Plusieurs études se sont intéressées au relargage de monomères résiduels dont le BPA par les matériaux de collage orthodontique mais quand est-il des aligneurs ? Les matériaux utilisés pour leur fabrication sont-ils susceptibles de relarguer des monomères résiduels et autres substances toxiques pour l'organisme ?

Dans un premier temps nous ferons un rappel sur les aligneurs et la biocompatibilité dans ce contexte. Puis, ce travail évaluera, à travers une revue systématique de la littérature, si les matériaux utilisés dans la fabrication d'aligneurs orthodontiques sont susceptibles de relarguer des monomères résiduels dont le Bisphénol A ainsi que d'autres substances et leurs potentiels effets toxiques.

1 : Les traitements orthodontiques par aligneurs

1.1 Généralités

Un aligneur ou gouttière d'alignement est un dispositif orthodontique réalisé à partir de matériaux thermoplastiques transparents et visant à corriger des malocclusions dentaires.

Initialement les aligneurs servaient à corriger des malpositions mineures, mais aujourd'hui le champ de leurs indications s'élargit et ils peuvent être utilisés comme moyen thérapeutique à part entière. Le déplacement dentaire se fait alors par le changement successif de ces gouttières (1).

1.1.1 Historique

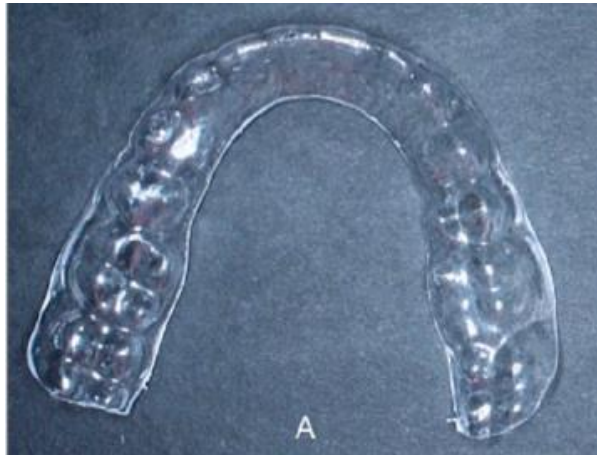
En 1945, Harold Kesling crée le premier aligneur dentaire, le « tooth positioning appliance » en gomme d'ébolite. Il est utilisé pour la phase de finitions après une phase thérapeutique classique par appareillage multi-attaches et se limite à la correction de malpositions mineures. La réalisation de cet appareil s'effectue à partir d'un set up sur lequel les dents sont repositionnées idéalement (2).

En 1964, Nahoum développe une gouttière composée de différents matériaux thermoformables (acétate, butyrate, polyéthylène, styrène ou vinyle). Celle-ci est également utilisée pour la correction de petites malpositions puis s'étend à des thérapeutiques plus complexes car elle devient le support de forces extra orales et d'élastiques inter maxillaire (3).

En 1985, Mac Namara s'inspire des travaux de Ponitz qui utilise un appareillage thermoformé pour la phase de contention, « l'invisible retainer ». Il étend les fonctions de cet appareil, à la phase de finitions orthodontiques. C'est de cette fusion qu'apparaît la première gouttière thermoformée par pression à visée orthodontique : le système Biostar[®]. La technique de set up est là aussi utilisée pour la réalisation de ces gouttières, mais Mac Namara précise que seule une dent par quadrant doit être déplacée pour que l'aligneur soit actif (4).

En 1995, Sheridan développe le système de gouttières Essix[®] (cf figure 1). Celles-ci comprennent des « devots » (qui exercent une force, une pression sur la dent à déplacer) et des « fenêtres » (qui laissent la place à la dent pour se déplacer). Après la prise d'empreintes, un set up est établi grâce auquel les gouttières sont réalisées. Après chaque jeu de gouttières, de nouvelles empreintes et un nouveau set up doivent être réalisés afin de créer le jeu suivant (5).

Figure 1 : Gouttière Essix



Source : Kaya, Tunca et Keskin, « Comparison of two retention appliances with respect to clinical effectiveness », 2019.

En 1997, deux étudiants en MBA fondent Align Technology® et créent en 1999 le système Invisalign®. Ce système utilise la CAO (Conception Assistée par Ordinateur) pour l'obtention d'un set up tridimensionnel des différentes étapes et pré-visualiser le traitement ainsi que la stéréolithographie pour la création de moulages en résine de chaque étape du déplacement dentaire.

Le praticien peut désormais planifier à l'avance, avant que le traitement ne soit initié, l'intégralité de la thérapeutique, dans le but de fabriquer une série d'aligneurs pour atteindre le résultat souhaité. Le déplacement dentaire se fait ensuite par le changement successif de gouttières transparentes associées à la présence d'attacheurs en résine composite collés sur certaines dents, les taquets (cf figure 2)(6) .

Figure 2 : Gouttière Invisalign®

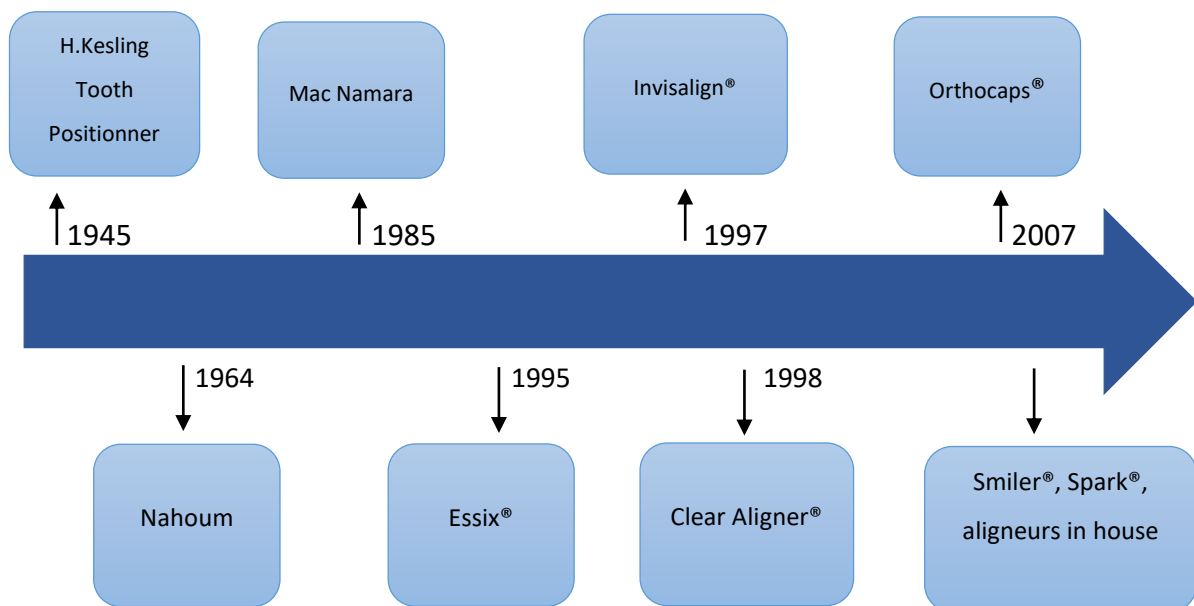


Source : Invisalign©, « Traitement Invisalign », 2022.

Depuis, de nouveaux systèmes d'aligneurs ne cessent d'apparaître : Orthocaps®, Clear aligner®, Suresmile® Smilers®, Spark® etc permettant la fabrication d'aligneurs à grande échelle sur le même modèle qu'Invisalign® (cf figure 3)(7) .

Par ailleurs, le développement des nouvelles technologies et des logiciels de planification thérapeutique (OrthoAnalyzer®, Onyxceph®, Archform® etc) permet aujourd'hui la fabrication d'aligneurs dits « in-house » directement au cabinet équipé des outils nécessaires ou par un laboratoire de prothèse externe.

Figure 3 : Frise chronologique d'appartition des différents systèmes d'aligneurs



Source : Auteur, 2022.

1.1.2 Composition

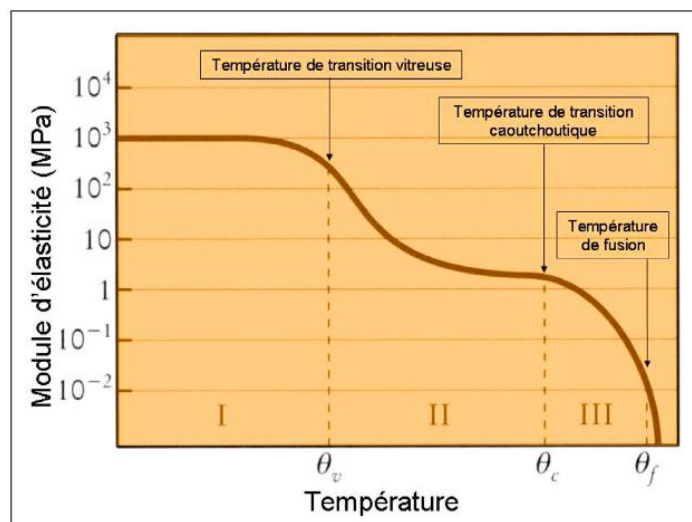
1.1.2.1 Types de matériaux utilisés

Les gouttières d'alignement sont généralement fabriquées à partir de matériaux thermoplastiques. Un matériau plastique se définit comme un matériau se déformant uniquement après l'application d'une contrainte mécanique supérieure à une valeur seuil. Les matériaux plastiques sont composés chimiquement de grandes molécules, les polymères résultant d'un enchaînement d'unités structurales

identiques les monomères reliées par des liaisons covalentes. Ces monomères ont le plus souvent un noyau composé d'un atome de carbone (8).

Dans le cas des matériaux thermoplastiques, les polymères sont obtenus par une réaction de polyaddition et les monomères sont reliés entre eux par des liaisons faibles (hydrogène ou Van der Waals). La température a une influence sur le comportement de ces matériaux car elle facilite le mouvement des chaînes macromoléculaires les unes par rapport aux autres. Le matériau d'abord vitreux et dur devient ensuite caoutchoutique et élastique cet état étant réversible d'où le nom de « thermoplastique » (cf figure 4). Cela facilite également la mise en forme du matériau (8).

Figure 4 : Évolution du module d'élasticité d'un polymère en fonction de la température



Source : Averlant-Dubois, « Les polymères de thermoformage », 2009.

Les matériaux thermoplastiques utilisés dans le cadre des aligneurs doivent répondre à un cahier des charges précis (8) :

- inodore
- inerte et inaltérable dans la salive
- sans goût
- résilient et facilement modelable
- transparent
- insensible au contact des détergents courants
- biocompatible

Concernant les types de polymères utilisés, les aligneurs orthodontiques sont majoritairement composés de polyuréthane (pour les aligneurs Invisalign® par exemple) mais on retrouve aussi le polyéthylène glycol, le polycarbonate ou encore le polyméthacrylate de méthyle. Ces matériaux se présentent à l'état initial sous forme de films, de feuilles ou de plaques rondes ou carrées de différentes épaisseurs qui sont ensuite mises en forme et découpées pour créer l'aligneur (cf figure 5) (8).

Figure 5 : Plaques à thermoformer



Source : Henry Schein® dental, « plaques thermoformables », 2022.

Le type de polymère utilisé dans la composition de l'aligneur a une influence sur les propriétés mécaniques de celui-ci notamment la force délivrée pour le déplacement dentaire. Afin d'optimiser les propriétés du matériau il est possible d'y associer des adjuvants (amélioration des propriétés physico-chimiques) ou des renforts (amélioration des propriétés mécaniques). Enfin, l'épaisseur de l'aligneur a également une influence sur la force délivrée pour le déplacement des dents. Plusieurs études ont ainsi montré que plus l'épaisseur de celui-ci est élevée plus la force délivrée est importante (9)(10)(11).

1.1.2.1 Modes de mise en forme

1.1.2.1.1 Le thermoformage

Les aligneurs sont généralement fabriqués par thermoformage de plaques de matériau sur un modèle en plâtre ou en résine imprimé en 3D. Le thermoformage consiste à chauffer le matériau pour le

ramollir et profiter de la ductilité obtenue pour le mettre en forme sur un moule. Le matériau durcit et quand il refroidit, il garde la forme du moule (8).

Il existe deux modes principaux de thermoformage (8):

- Par aspiration d'air (cf figure 6) : un appel d'air est opéré sous le modèle à thermformer et assure l'aspiration du matériau sur celui-ci (Essix Machine®, Econo Vac® etc).
- Par pression d'air au-dessus du matériau thermoplastique pour le plaquer contre le modèle (cf figure 7). Dans ce cas des granules d'acier enrobent partiellement le modèle pour limiter le thermoformage aux zones d'intérêt (Ministar®, Biostar®, Erkoform® etc).

Figure 6 : Essix machine®



Source : Averlant-Dubois, « Les polymères de thermoformage », 2009.

Figure 7 : Machine par pression type Biostar®



Source : Auteur, 2022.

L'étape de thermoformage de l'aligneur est délicate. Ainsi plusieurs études ont observé que si une pression résiduelle est introduite au sein du polymère pendant le thermoformage cela affecte la précision de l'adaptation de la gouttière ainsi que les forces délivrées par celle-ci quelle que soit la méthode de thermoformage (9)(10) (12).

1.1.2.1.1.2 Mise en œuvre par Impression 3D

L'impression 3D ou fabrication additive se développe de plus en plus en orthodontie. Deux principes de fabrication additive sont utilisés en dentisterie :

- Le dépôt de filament (FDM pour Fused Deposition Modelling) : basé sur le principe d'extrusion de matière. Le matériau est déposé couche par couche à travers une buse dont le balayage permet l'obtention de l'objet.
- La photopolymérisation en cuve ou Vat Photopolymerization : SLA (Stereolithography) et DLP (Digital Light Processing) basées sur le principe de photopolymérisation pour fabriquer un objet à partir d'une résine photo-sensible contenue dans une cuve. Celle-ci est solidifiée par le balayage d'un laser (SLA) ou d'UV (DLP) couche après couche (13).

Plusieurs firmes ont ainsi développé des imprimantes (cf figure 8) utilisables en dentaire (Formlabs®, Sprinray®, Zortray®, Envision TEC® ...). L'impression 3D permet aujourd'hui de fabriquer des modèles en résine sur lesquelles sont thermoformés les aligneurs (cf figure 9).

Figure 8 : Exemple d'imprimante 3D à technologie SLA



Source : Formlabs®, « Parcourir les imprimantes 3D », 2022.

Figure 9 : Gouttières sur modèle imprimé en 3D



Source : Formlabs®, « Résines SLA pour usage professionnel », 2022.

Des résines biocompatibles de classe IIa sont également en développement pour l'impression directe de gouttières et d'aligneurs (Dental LT® de Formlabs, Acura 60® de 3D System, Tera Harz 85® de Graphy® etc). Cela supprimerait l'étape de thermoformage sur un modèle, offrirait un gain de temps

et simplifierait la chaîne numérique. Cela réduirait également l'impact environnemental des déchets liés au thermoformage ou à la production des modèles en résine (14).

Une étape de post-traitement est nécessaire après impression des modèles et consiste à les nettoyer à l'alcool isopropylique (Formwash, Formlabs®) et à les photopolymériser au sein d'une chambre à rayons UV (Form Cure, Formlabs®). Cela permet d'établir une surface de l'objet nette et rigide, durable dans le temps (13).

1.2 Avantages et inconvénients des aligneurs

1.2.1 Avantages

Les traitements par aligneurs offrent de nombreux avantages.

1.2.1.1 Invisible

Face aux demandes esthétiques croissantes de la part des patients, le principal avantage des gouttières d'alignement repose sur leur quasi invisibilité. En effet, beaucoup de patients ne souhaitent pas débiter de traitement orthodontique par appareil multi-attaches vestibulaire du fait de la visibilité de celui-ci. Les aligneurs étant transparents, ils dispensent alors un traitement orthodontique discret compatible avec une vie sociale et professionnelle peu perturbée (cf figure 10). Par ailleurs, lors de traitements avec extractions ou pré-prothétiques, une dent prothétique appelée « espace pontique ou « pontic kit » peut être ajoutée à la gouttière masquant l'espace de la dent manquante (15).

Figure 10 : Aligneurs Invisalign®



Source : Dr Dantagnan, Cas clinique, 2019.

1.2.1.2 Amovible

Le deuxième avantage des traitements par aligneurs provient de leur amovibilité. En effet, cela permet le maintien d'une hygiène orale correcte tout au long du traitement notamment chez les patients présentant un risque carieux élevé. Le patient peut se brosser les dents et passer du fil dentaire ou des brossettes sans difficultés. Les patients peuvent également manger tous les aliments qu'ils souhaitent. Ainsi, contrairement aux traitements par appareillages fixes où de nombreux aliments sont à proscrire par peur de décollement des attaches (aliments collants type bonbons ou chewing-gum, aliments durs...), lors d'un traitement par aligneurs le patient retire ses gouttières pendant les repas (15).

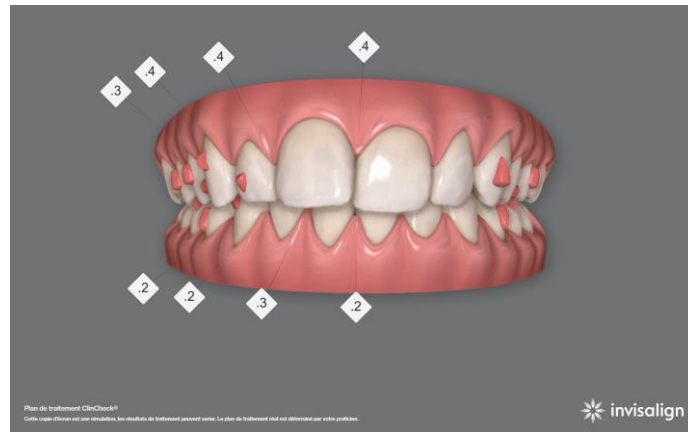
1.2.1.3 Confortable

Les aligneurs apportent un meilleur confort au patient qu'un appareillage classique. En effet, étant fabriqués sur mesure, ils s'adaptent parfaitement aux dents du patient. Aussi, du fait de leur faible épaisseur, les lèvres, les joues et la langue reposent naturellement sur l'aligneur comme elles le feraient sans appareillage. Ainsi, contrairement à un traitement multi-attaches, les blessures provoquées par les ligatures, le dépassement de l'arc ou le frottement des attaches disparaissent ce qui diminue les urgences. Par ailleurs, la fabrication des aligneurs étant majoritairement industrielle et robotisée, leur surface est parfaitement lisse et polie ce qui évite les irritations provoquées par les gouttières fabriquées de façon artisanale au laboratoire (6).

1.2.1.4 Orthodontie digitale

Les aligneurs sont le plus souvent réalisés grâce à un set up numérique obtenu à partir d'empreintes physiques ou optiques (le Clincheck d'Invisalign® par exemple). Le praticien peut visualiser étapes par étapes le déplacement de chaque dent dans les trois dimensions de l'espace, ajouter des auxiliaires tels que des taquets, définir la quantité de remodelage amélaire interproximal (RIP) etc (cf figure 11). De plus, certains logiciels permettent l'intégration de fichiers DICOM issus de CBCT permettant une visualisation des axes radiculaires et des bases osseuses utile en cas de traitement orthodontique pré-implantaire ou de traitement orthochirurgical par exemple.

Figure 11 : Exemple de l'interface Clincheck pro d'Invisalign®



Source : Dr Dantagnan, 2019.

Enfin, cela facilite la communication avec le prothésiste, le chirurgien-dentiste ou maxillo-facial mais aussi avec le patient qui peut avoir accès à la simulation de son traitement.

De même, certaines applications sur smartphone ont vu le jour récemment telles que Dental Monitoring Go Live® permettant au patient un suivi personnalisé de son traitement. Cette application est capable de détecter si les aligneurs s'adaptent correctement. Le patient scanne ses dents à l'aide de son téléphone avec un écarteur adapté, les images obtenues sont envoyées au praticien, puis le praticien valide le passage ou non à la gouttière suivante.

1.2.1.5 Réduction du matériel utilisé au fauteuil

En effet, mis à part une ou deux séances au cours du traitement pour le collage des attachements ou le remodelage interproximal, seuls une sonde et un miroir sont nécessaires pour les rendez-vous de contrôle. Cela représente de nombreux avantages pour le praticien : moins d'achat de matériel, gain de temps en terme de stérilisation, diminution du risque de contamination croisée pour le patient (16).

1.2.2 Inconvénients

Malgré les avantages de ce type de traitement, il existe également de nombreux inconvénients.

1.2.2.1 Compliance et motivation du patient

L'amovibilité des aligneurs peut également devenir un inconvénient. En effet, la réussite du traitement dépend en grande partie de la compliance du patient. La motivation de celui-ci doit être évaluée avant

de proposer un traitement par aligneurs. Si ceux-ci ne sont pas portés suffisamment cela peut entraîner un ralentissement du déroulement normal des déplacements dentaires. Ainsi, les aligneurs doivent être portés un certain temps en fonction du système utilisé (pour Invisalign® 22h/24h par exemple) et être changés à un intervalle de temps précis (10 à 14 jours). Une explication rigoureuse sur le port des aligneurs ainsi que des séances de suivi régulier sont donc nécessaires (15).

De même, lorsque le patient enlève ses aligneurs pour manger, s'il ne les range pas correctement, il risque de les perdre, retardant l'avancée du traitement (15).

1.2.2.2 Esthétique

Ce qui fait leur principal avantage peut parfois être entaché lorsque des interactions dents/salive/aligneurs ont lieu. En effet, des bulles visibles peuvent se former dans l'intrados de l'aligneur et l'émail. Cela peut se produire du fait d'une texture de salive particulière mais aussi du fait d'un contact imparfait entre l'aligneur et la dent. De plus, les attachements qui se trouvent sur les dents antérieures lorsqu'il en existe peuvent avoir une certaine visibilité (cf figure 12) (15).

Figure 12 : Exemple d'un patient présentant des attachements ou taquets sur les dents antérieures



Source : Dr Dantagnan, 2022.

1.2.2.3 Coût

Le coût d'un traitement par aligneur est supérieur à celui d'un traitement conventionnel par appareillage multi-attaches vestibulaire ce qui peut être un frein pour certains patients (15).

1.2.2.4 Pour le praticien

Les thérapeutiques par aligneurs font appels aux nouvelles technologies (logiciels de planification thérapeutique, impression 3D). Par ailleurs les matériaux utilisés et le contrôle des processus de déplacement dentaire sont différents de ceux utilisés en technique multi-attaches. Ainsi, nous pouvons définir par le biais des logiciels de conception des aligneurs tous types de déplacements pour arriver au résultat souhaité. Cependant les mouvements à réaliser ne seront pas toujours possibles à cliniquement du fait des limites biologiques(15).

Une formation est donc nécessaire afin de maîtriser ces nouveaux outils thérapeutiques tant au niveau des technologies utilisées que de la mécanique et des limites des déplacements dentaires réalisés.

L'utilisation des outils numériques pour la planification thérapeutique et la fabrication des aligneurs pose également un problème de gestion et de stockage des données. Sur le plan légal, le patient doit donner son consentement pour le stockage numérique de son dossier médical. Les fichiers numériques étant des éléments constituant du dossier médical sont considérées comme des données personnelles et cliniques. Par ailleurs, les données numériques ne sont pas à l'abri d'un piratage informatique pouvant aboutir avec divulgation de celles-ci. La perte de données est également à prendre en compte puisqu'elle fait partie intégrante des problèmes fréquemment rencontrés dans la gestion du stockage de données informatiques au sein d'une entreprise (15).

1.3 Indications et contre indications

Les traitements par aligneurs se démocratisant de plus en plus et l'évolution dans le domaine étant constante, les possibilités thérapeutiques ne cessent de s'élargir.

1.3.1 Indications

Les indications de traitements par aligneurs sont multiples fonction de la complexité des mouvements dentaires à réaliser (15) (17):

- Correction de diastèmes
- Correction d'encombrement et de malpositions
- Correction de décalages sagittaux : classe II ou classe III de faible amplitude
- Correction de décalages transversaux : endo ou exo-position, inversé d'articulé d'une ou deux dents
- Correction de décalages verticaux : infraclusion ou supraclusion

- Préparation de traitements ortho-chirurgical
- Préparation pré-prothétique ou implantaire

Les aligneurs sont particulièrement indiqués pour la correction de récives de traitements orthodontiques. Ils peuvent être chez les patients porteurs de prothèses fixes sur lesquelles le collage d'attaches est compliqué, chez les patients au risque carieux élevé du fait de leur amovibilité. Ils sont également indiqués chez les patients présentant des défauts amélaire contre-indiquant la pose d'un appareillage multi-attaches.

En fonction de la prédictibilité des résultats des déplacements dentaires, il est possible de classer les indications en 3 stades, le stade I correspondant à des traitements simples à réaliser avec des aligneurs et le stade III des traitements complexes et peu prédictibles dans le cadre des aligneurs (cf tableau 1) (17).

Tableau 1 : Tableau représentant les différents degrés de difficulté (stades I, II et III) en fonction de la malocclusion à corriger

Stade I	Stade II	Stade III
Classe 1 d'Angle	Petites classes II d'Angle: classe II 1 et classe II 2	Classe II et III d'Angle avec TIM
Diastèmes antérieurs	Inversé d'articulé antérieur et latéral unitaire	Inversé d'articulé latéraux complets
Légers encombrements antérieurs	Petite classe III d'Angle	Traitements avec extractions
	Parodontopathies de faible importance	Traitements des adolescents
	Préparations prothétiques et implantaires	Préparation ortho-chirurgicale
	Encombrement dentaire modéré	Denture mixte
		Canine incluse

Source : Auteur, d'après Align Technology®, 2022.

1.3.2 Contre-indications

Les traitements par aligneurs présentant des limites il existe plusieurs types de contre-indications. Celles-ci peuvent être dues au patient, à l'anatomie dentaire ou encore à l'occlusion.

En effet, certains mouvements dentaires sont plus difficiles à réaliser avec les aligneurs (rotation, version etc). Par ailleurs, les aligneurs restent un outil thérapeutique, ils ne remplacent pas la chirurgie. Les corrections squelettiques (expansion transversale importante, insuffisance verticale et excès vertical marqués, grands décalages sagittaux) nécessiteront un traitement combiné à la chirurgie orthognatique.

1.3.2.1 Contre-indications dues au patient.

Certaines contre-indications à un traitement par aligneurs sont liées au patient (15) :

- L'âge : un patient en denture mixte ou en stade de constitution de la denture adulte jeune est trop jeune pour débiter un traitement par aligneur. Il faudrait alors adapter les gouttières à la séquence d'éruption dentaire. Cependant un nouveau concept appelé « Invisalign Teen » adapté aux adolescents est apparu en Europe, et se répand de plus en plus.
- Le profil psychologique du patient (état dépressif, patient peu compliant...)
- Un état de santé général défavorable (problèmes médicaux, handicap physique ou mental...)
- La présence d'une maladie carieuse ou parodontale active

1.3.2.2 Contre-indications dues à l'anatomie dentaire.

L'anatomie dentaire peut aussi contre indiquer un traitement par aligneurs (15):

- Dents trop courtes ne permettant pas une rétention suffisante de l'aligneurs
- Particularités anatomiques : dents rhiziformes et dans ce cas moins de contacts dent/aligneur avec un risque de perte des informations transmises à la dent par celui-ci
- Dents nécessitant des soins
- Dents incluses
- Édentements de grande étendue ne permettant pas une rétention suffisante et fragilisant l'aligneur
- Patients présentant des risques de résorptions radiculaires importantes ou des racines courtes

1.3.2.2 Contre-indications liées aux mouvements à réaliser.

Certains mouvements, complexes à réaliser, contre indiquent un traitement par aligneurs (15) :

- Ingression / Égression trop importante
- Expansion transversale importante
- Insuffisance verticale et excès vertical marqués
- Grands décalages antéro-postérieurs (Classes II, III)
- Rotations et versions sévères empêchant une insertion optimale de l'aligneur

1.3.2.2 Contre-indications liées à l'expérience du praticien.

Les gouttières d'alignement étant un nouvel outil thérapeutique, les praticiens doivent se former pour acquérir de l'expérience dans le domaine, la biomécanique des mouvements dentaires à réaliser différant par rapport à une technique fixe multi-attaches (15).

2 : La biocompatibilité dans le cadre des aligneurs orthodontiques

2.1 Définition

En 1991, lors de la conférence des Consensus, Chester définit un biomatériau comme « tout matériau non vivant qui interagit avec les systèmes biologiques pour évaluer, traiter, renforcer ou remplacer un tissu, un organe ou une fonction de l'organisme ». C'est donc un matériau non vivant utilisé dans un dispositif médical à des fins thérapeutiques ou non et amené à interagir avec les systèmes biologiques (18).

Les biomatériaux font partis des dispositifs médicaux et sont assignés à la même réglementation. Ils sont classés en 4 catégories en fonction de la durée et de la nature du contact ainsi que de leur origine chimique :

Classe I : faible degré de risque

Classe IIa : degré moyen de risque

Classe IIb : potentiel élevé de risque

Classe III : potentiel très sérieux de risque

La majorité des dispositifs médicaux utilisés en orthodontie sont des dispositifs de classe IIa c'est-à-dire à degré moyen de risque : brackets, composites de collage, arcs mais aussi les aligneurs (19).

Enfin, la biocompatibilité correspond à la capacité d'un biomatériau à assurer une fonction spécifique avec une réponse appropriée de l'hôte selon l'usage auquel il est destiné c'est à dire sans effets délétères qui pourraient compromettre la santé et les fonctions biologiques de l'hôte. L'évaluation de la biocompatibilité est nécessaire avant le développement de tout biomatériau quel que soit son domaine d'application et suit une norme ISO. Ainsi les matériaux utilisés en dentaire et plus particulièrement en orthodontie doivent donc subir différents tests avant leur utilisation clinique : génotoxicité, cytotoxicité, sensibilisation et implantation (19).

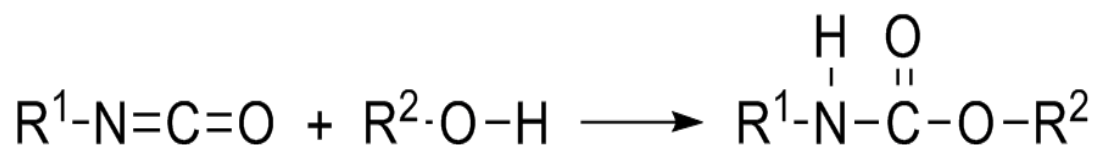
2.2 Relargage de monomères et d'autres composés chimiques.

La cavité buccale est un environnement complexe d'une part du fait de la variabilité de la composition des différents liquides qu'elle contient (salive, fluide gingival), du pouvoir abrasif des aliments et autres substances chimiques, des changements fréquents de température, des forces exercées au cours de la mastication ou du bruxisme, de l'activité bactérienne etc. Ainsi, les matériaux thermoplastiques dont sont composés les aligneurs sont biocompatibles mais pas complètement inertes. En effet, étant directement en contact avec la cavité orale, ils sont soumis à de nombreuses contraintes : variations thermiques et de pH, attaques enzymatiques, usures mécaniques, traumatismes causés par le bruxisme, la phonation etc. Celles-ci peuvent modifier ou altérer les propriétés mécaniques et chimiques de l'aligneur et être à l'origine d'un relargage de composants dans la salive. Le relargage correspond à l'extraction d'une substance provenant d'un objet solide ou d'un matériau par percolation. En étudiant le relargage de composants par un matériau, la biocompatibilité de celui-ci est évaluée (20)(21)(22)(23).

Comme nous l'avons vu précédemment, les gouttières d'alignement sont composées de matériaux polymères tels que le polyuréthane (aligneurs Invisalign®, Spark®, Orthocaps® etc), le polyéthylène glycol, le polycarbonate ou encore le polychlorure vinyle auxquels sont associés des additifs (renforts, adjuvants etc). Ces matériaux, exposés à l'environnement buccal, pourraient relarguer diverses substances chimiques dans la cavité buccale de nos patients (9).

Ainsi le polyuréthane (cf figure 13) est obtenu par réaction entre un alcool (polyol) et un isocyanate (4,4'-diisocyanate de diphenylméthylène dans le cadre des aligneurs) molécule très réactive et extrêmement volatile (8).

Figure 13 : Réaction chimique d'obtention du polyuréthane.



Source : Cottontail, « Chemical structure of generalized polyurethane reaction », 2007.

La sécurité des matériaux à base de polyuréthane a été sujette à controverse. En effet, dans le domaine de l'industrie les isocyanates sont des molécules connues pour être une cause fréquente d'asthme mais aussi d'irritation de la peau, du système respiratoire et d'allergies quand la

concentration est supérieure à 0,02 ppm. Une norme d'exposition a ainsi été fixée à 0,005 ppm. De même une étude a montré que les polyuréthanes peuvent également relarguer du diacrylate de 1,6 hexanediol monomère connu dans le domaine de l'industrie pour être une cause d'irritation de la peau ou du système respiratoire et d'allergies et dont la norme d'exposition a été fixée à $1\text{mg}/\text{m}^3$ (24)(25).

Le polycarbonate dont sont composés certains aligneurs, est obtenu par condensation de bisphénol A (BPA) connu pour être un perturbateur endocrinien et de phosphogène. Le BPA est ajouté à certains polymères pour augmenter leur transparence et leur résistance mécanique. Ainsi, une étude s'est intéressée au relargage de monomères dont le BPA par des gouttières à base de polycarbonates après exposition intraorale simulée et a montré une concentration en BPA nettement inférieure au seuil de toxicité (26).

Peu d'études s'intéressent au relargage de substances chimiques dans le cadre des aligneurs et à leurs effets indésirables sur la santé. La majorité des études disponibles dans le domaine de l'orthodontie concernent le relargage de substances par les matériaux de collage des attaches, l'utilisation des aligneurs étant plus récente que les matériaux orthodontiques conventionnels. De plus, il existe une grande variabilité des systèmes d'aligneurs disponibles et les compositions chimiques exactes sont gardées secrètes par les fabricants pour des raisons de confidentialité. Eliades et al ont évalué la toxicité d'aligneurs Invisalign® et n'ont pas montré de relargage de substances chimiques. De même Ansarai et al, en 2014 ont mis en contact différents types de plaques de matériaux thermoplastiques servant à la fabrication d'aligneurs (EVA®, 3A Medes®, Scheu Dental®, Jaypee® et Ultradent®) avec une solution de KMnO_4 et ont montré un relargage de monomères mais à faible dose. Fang et al ont évalué les changements de morphologie et de composition d'aligneurs Invisalign® après utilisation clinique et ont montré le relargage de faibles quantités d'aluminium et de silicone, éléments connus pour entraîner des réactions allergiques. Une étude plus récente de Alhendi et al ont analysé le relargage de substances par 4 types de systèmes d'aligneurs (Invisalign®, Eon®, Suresmile® et Clarity®) après vieillissement accéléré dans l'éthanol à différentes concentrations, ils ont détecté le relargage de 11 substances chimiques selon le système évalué (cf tableau 2) dont certaines sont connues pour être à l'origine d'irritation de la peau, des voies respiratoires, d'allergies ou encore de cancers. Les auteurs ont notamment trouvé le relargage d'une faible quantité de benzène par tous les systèmes d'aligneurs (27)(28)(25)(29).

Tableau 2 : Différents composés relargués par plusieurs types d’aligneurs en fonction de la solution d’immersion

Immersion Solution Concentration	Chemical Compound	Substance Concentration %			
		Invisalign®	Eon®	Sure Smile®	Clarity®
100% Ethanol	Benzene, 1,3-bis(1,1-dimethylethyl)	42%	16.1%	37%	32%
	Phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylethyl)	ND	11%	25%	16%
	Undecane, 4,6-dimethyl	ND	5.4%	ND	8%
	Heptadecane, 2,6,10,14-tetramethyl	ND	2.1%	6%	ND
	Octane, 3,5-dimethyl	ND	4.3%	ND	ND
	Nonadecane	ND	5.3%	ND	ND
	Dodecanoic acid, ethyl ester	ND	16%	ND	ND
	1-Octadecanesulphonyl chloride	ND	ND	8.1%	ND
	Methoxyacetic acid, 2-tridecyl ester	ND	ND	ND	8%
	Ether, hexyl pentyl	ND	ND	ND	7.6%
75% Ethanol	Benzene, 1,3-bis(1,1-dimethylethyl)	20.3%	74.2%	80%	58%
50% Ethanol	Phenol, 3,5-bis(1,1-dimethylethyl)	ND	ND	95%	94%

ND: Non-detectable chemical compound.

Source : Alhendi et al, « Leaching of different clear aligner systems: an in vitro study », 2022.

Enfin, avec le développement de l’impression 3D, comme nous l’avons vu précédemment des résines biocompatibles de classe IIa sont également en développement pour l’impression directe de gouttières et d’aligneurs (Dental LT® de Formlabs®, Acura 60® de 3D System®, Tera Harz 85® de Graphy® etc). Cependant, tout comme pour les aligneurs thermoformés, peu d’études se sont penchées sur la biocompatibilité de ces résines d’impression 3D pour un usage intra-oral et aucune ne s’intéresse au relargage de substances par ces résines. Ces dernières sont souvent des photopolymères composés de méthacrylates retrouvés aussi dans la composition de matériaux de collage utilisés en technique fixe conventionnelle. Elles seraient donc susceptibles de relarguer des monomères dans le milieu buccal (30)(31).

2. 3 Processus de libération de composants par les aligneurs

Placées dans l’environnement oral, les gouttières d’alignement sont soumises à des contraintes physico-chimiques à l’origine de leur dégradation au cours du temps. Cette dégradation peut alors être à l’origine de toxicité de par la libération de certains de leurs composants dans la cavité buccale (20)(21)(23).

Ainsi, plusieurs auteurs ont montré que la toxicité des matériaux plastiques peut être causée par la dégradation du matériau, la présence d’additifs, l’absorption de contaminants ou encore par la matrice polymère elle-même. La densité et le poids moléculaire du polymère exerceraient une influence sur ces propriétés et sur la libération de composants, plus ceux-ci seraient élevés moins le matériau serait

susceptible au relargage. La résistance mécanique du matériau participe également à sa longévité et limite les phénomènes de dégradation(32).

De plus, la polymérisation du matériau elle-même peut contribuer à la libération de composants. Ce phénomène a été bien décrit pour les résines composites utilisées pour le collage des attaches mais peu d'études sont disponibles dans le cadre des matériaux thermoplastiques constituant les aligneurs. En effet, selon certains auteurs, une polymérisation incomplète entraînerait la présence de monomères résiduels, d'oligomères, de fragments à faible poids moléculaire, de solvants etc qui sont incorporés durant la production du matériau plastique tels que le BPA connu pour être un perturbateur endocrinien (33)(34).

Dans le cadre des aligneurs, la dégradation peut être d'origine mécanique et fait principalement suite à l'usure. Cette usure peut être de différents types :

- Abrasive résultant d'une interaction à 3 corps entre deux surfaces en mouvement l'une par rapport à l'autre et la présence de particules (par exemple liée aux mesures d'hygiène). Celle-ci est à l'origine d'un enlèvement de matière en surface du matériau.
- Corrosive par action de la salive, des aliments et boissons et des micro-organismes présents dans la cavité buccale.
- Par fatigue liée aux contraintes thermomécaniques.

Plusieurs études ont évalué les changements de morphologie et de structure chimique et leur influence sur les propriétés mécaniques de différents types d'aligneurs après exposition à l'environnement buccal. Les auteurs ont ainsi montré l'apparition de micro-fissures, de porosités, d'une abrasion au niveau des zones de l'aligneur correspondant aux pointes cuspidiennes, de signes de délamination de surface, et de calcifications localisées d'un biofilm protéique se déposant dans les zones de stagnation inaccessibles aux mesures d'hygiène (zones de l'aligneurs correspondant aux sillons et fosses des molaires et prémolaires). Les résultats de ces études ont également estimé que la structure chimique interne et en surface des aligneurs étudiés était relativement stable après utilisation. Au niveau des propriétés mécaniques, les auteurs ont majoritairement constaté une diminution du module et de la limite d'élasticité et une augmentation de la rugosité de surface.

Il a également été montré que la température accélérât la dégradation des matériaux plastiques. Certains auteurs ont soumis des échantillons (polyuréthane, polycarbonate et polyéthylène) à différents cycles thermiques et constaté l'apparition de fissures ainsi qu'une diminution de propriétés mécaniques telles que le module d'élasticité avec l'augmentation de température. Le polyuréthane

présentait par ailleurs une meilleure résistance à l'apparition de fissures que les autres polymères évalués.

Concernant les mesures d'hygiène, celles-ci peuvent aussi être à l'origine d'une altération des caractéristiques de surface des matériaux orthodontiques (usure abrasive) mais peu d'études s'intéressent à leur impact dans le cadre des aligneurs (35)(36)(37)(38)(39).

Les matériaux polymères dont sont constitués les aligneurs subissent une absorption hydrique quand ils sont placés dans un environnement humide ou immergés dans l'eau. Il en est de même quand ils sont placés au contact de liquides tels que le café, le thé et autres boissons. En pénétrant au sein de la structure du matériau, les molécules d'eau peuvent ainsi causer une dégradation mécanique et la libération de composants dans les structures avoisinantes comme la salive par hydrolyse. Pour cela le matériau idéal pour fabriquer un aligneur doit avoir une faible absorption hydrique, le polyuréthane étant le matériau le plus résistant à ce phénomène.

Certaines études ont ainsi conclu que l'eau se comporte comme un plastifiant des matériaux polymères, abaissant la température de transition vitreuse. La température de transition vitreuse ayant une influence sur le comportement du matériau, ceci est à l'origine d'une altération de ses propriétés. Ainsi, Ihssen et al ont analysé des aligneurs en PETG et ont montré une diminution du module d'élasticité, de la limite d'élasticité et de la résistance à la traction après immersion dans l'eau distillée ou vieillissement accéléré par thermocyclage dans de la salive artificielle.

Les études menées sur l'effet de l'absorption hydrique des aligneurs ont constaté un changement de couleur après exposition à la salive ou à différents liquides (thé, café, vin rouge etc) affectant la transparence et donc l'apparence esthétique de l'aligneur. Une expansion volumique peut également être observée impactant l'adaptation de l'aligneur et par conséquent la force orthodontique délivrée (40)(36)(41).

Enfin, les aligneurs peuvent également subir une dégradation chimique liée à l'activité enzymatique. Il a été montré que le polyuréthane, le polycarbonate et le polyamide peuvent subir une catalyse enzymatique altérant de manière irréversible la structure du polymère. Les enzymes à l'origine de cette catalyse proviennent de la salive ou des micro-organismes présents dans la cavité buccale. Ainsi, les polymères utilisés pour fabriquer les aligneurs doivent être résistants à l'activité enzymatique (32)(36).

2.4 Conséquences de la libération de monomères ou de substances chimiques

De nombreux types de polymères constituent les aligneurs. Ces matériaux peuvent relarguer des monomères et autres substances chimiques dans la cavité buccale à l'origine d'effets indésirables sur les tissus environnants et l'organisme. Dans la littérature la majorité des études porte sur les effets indésirables et la toxicité des biomatériaux utilisées en odontologie conservatrice ou pour le collage des attaches orthodontiques, les traitements par aligneurs étant un phénomène plus récent. Ces études ont montré que la quantité de substances relarguées dépend de plusieurs facteurs tels que la concentration en monomère initiale, la technique de polymérisation et le temps de stockage. Quand la concentration en substances libérées est suffisamment élevée, cela peut entraîner des réactions allergiques, des effets cytotoxiques, des effets oestrogéniques en présence de perturbateurs endocriniens mais aussi une inflammation locale au niveau des tissus en contact. Cependant, la quantité libérée serait trop faible pour causer une toxicité systémique.

En 2015, Thavarajah et al publient une revue systématique sur l'ensemble des événements et réactions indésirables causées par le port d'aligneurs. Pour cela, les auteurs ont examiné l'ensemble des articles publiés sur une durée de 5 ans sur la base de données MAUDE « Manufacturer and user facility of device experience » de la FDA (Food and Drug Administration). 175 articles ont été enregistrés au cours de cette période, 18,29 % ont rapporté une réaction allergique, 11,43 % un choc anaphylactique et 2,29 % une angiodermite. Un case report a également indiqué une patiente avec un gonflement et des saignements des gencives montrant une inflammation granulomateuse après pose d'un aligneur Invisalign®. Les auteurs rapportent également des cas de réactions gastro-intestinales (nausées, diarrhées etc), des cas de fièvre et de maux de tête après la pose d'aligneurs (25).

2.4.1 Effets oestrogéniques

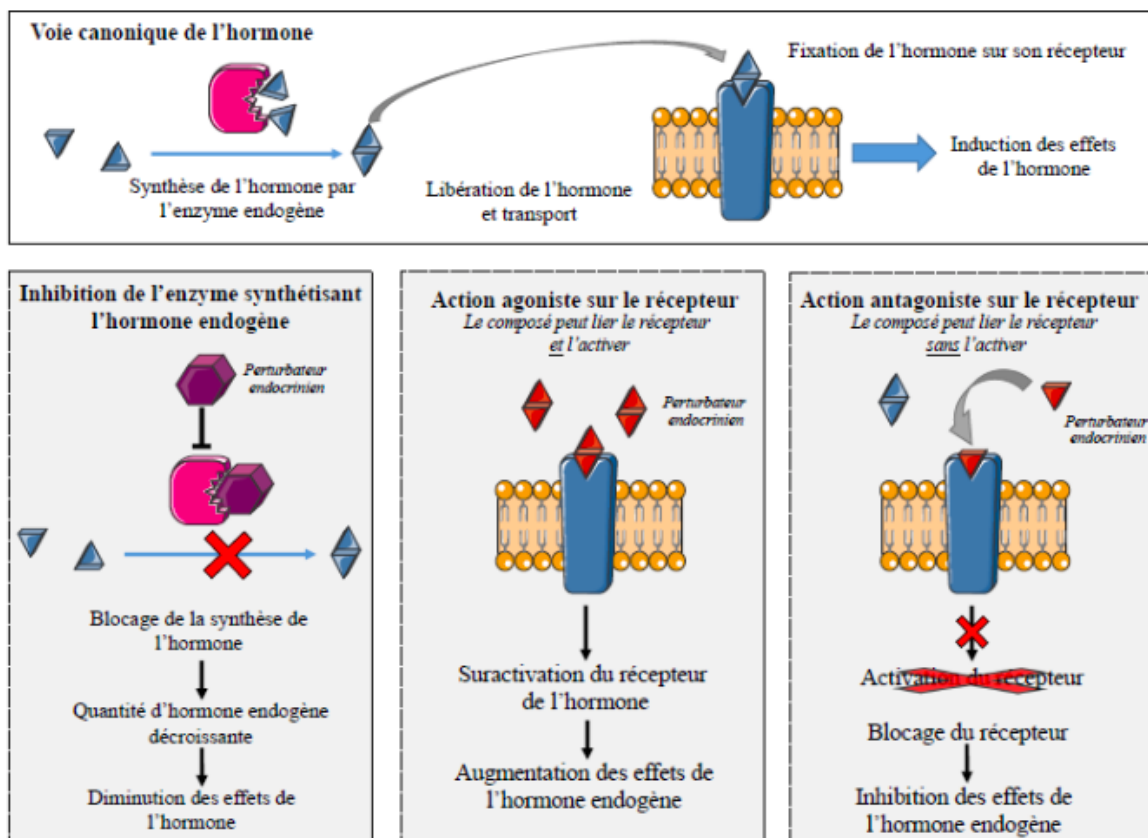
Certains composants présents dans certains aligneurs tels que le BPA (retrouvé dans les gouttières en polycarbonate et aussi ajouté à certains polymères pour augmenter transparence et résistance mécanique) sont considérés comme des perturbateurs endocriniens.

Le terme perturbateur endocrinien est apparu dans les années 90 et est de plus en plus utilisé pour décrire des substances exogènes possédant des propriétés hormonales. Selon l'OMS, « Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène, altérant les fonctions du

système endocrinien et induisant donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou sous-populations» (42).

Le nombre de perturbateurs endocriniens est en constante augmentation et ceux-ci peuvent être d'origine naturelle (hormones etc) ou synthétique (retrouvés dans les plastiques, médicaments, cosmétiques etc). Ces substances peuvent interférer avec le système hormonal, à chaque étape du fonctionnement des hormones (transport, métabolisme, production, régulation des gènes, activation...), et en particulier via une interaction avec le récepteur hormonal. Ils peuvent ainsi agir par effet agoniste c'est-à-dire en mimant l'action d'une hormone naturelle ou par effet antagoniste en empêchant une hormone de s'exprimer bien que les mécanismes d'action exacts ne soient pas connus (cf figure 14).

Figure 14 : Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens



Source : Wassmer, «Les perturbateurs endocriniens : effet de mode ou réel danger pour l'homme et l'environnement ».

L'exposition peut se faire par ingestion, inhalation, par contact cutané ou encore par le cordon ombilical pendant la grossesse. L'exposition par ingestion après passage dans la salive nous intéresse le plus en dentisterie.

Ils peuvent être répartis en plusieurs groupes fonction de leur structure chimique, leur capacité d'accumulation dans l'environnement, leur utilisation et l'hormone avec laquelle ils agissent et les plus connus sont :

- les **phthalates** utilisés comme plastifiants (dans le PVC par exemple) ou dans des produits cosmétiques ou pharmaceutiques.
- **les parabènes** utilisés comme conservateurs dans les médicaments, aliments et boissons ou encore dans les cosmétiques.
- **les perfluorés** consacrés au traitement antitâches et imperméabilisant des textiles ou encore des emballages en carton et en papier.
- le **bisphénol A (BPA)** employé dans la fabrication de résines notamment certaines résines composites dentaires et de plastiques. Il va imiter l'action des œstrogènes. En 2015, l'EFSA (European Food Safety Authority) a fixé la dose journalière admissible en BPA à 4 ug/kg.pc/jr mais cette dose va être revue suite à une nouvelle évaluation des risques du BPA par l'EFSA (42).

L'effet de ces substances a été montré chez l'animal et l'extrapolation de ces constatations à l'homme se pose notamment pour des expositions à faibles doses. En effet, ils seraient impliqués dans les troubles de la fertilité, la puberté précoce, certains cancers hormono-dépendants mais aussi à l'origine de réactions allergiques et d'autres pathologies telles que la prématurité, l'obésité ou encore le diabète de type II (43).

2.4.2 Toxicité

La cytotoxicité et la génotoxicité des matériaux constituant les aligneurs ont été évaluées en mettant des échantillons de matériau au contact de différentes cultures cellulaires. Les cellules les plus utilisées sont les kératinocytes et les fibroblastes gingivaux.

Dans le cadre des matériaux de restaurations et des matériaux de collage orthodontiques, il est reconnu que la présence de monomères non polymérisés peut causer des effets biologiques toxiques et que ceux-ci ne sont pas toujours immédiats. Concernant les aligneurs, les différents types d'effets cytotoxiques constatés dans les études incluent des perturbations du cycle cellulaire avec une apoptose, une augmentation de la perméabilité membranaire, une diminution des capacités d'adhésion ainsi qu'une induction de la mutagenèse et de la carcinogénèse au niveau des cellules de

la muqueuse orale. La salive offrirait par ailleurs une protection diminuant les effets observés. La cytotoxicité des matériaux thermoplastiques semble être influencée par la composition du matériau, le mode de thermoformage mais aussi par des facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité et l'histoire thermique (44).

Cependant, les études menées sont des expérimentations in vitro et ne peuvent être complètement extrapolées à ce qu'il se passe in vivo : effets du vieillissement, des mesures d'hygiène, de la salive etc à prendre en compte.

2.4.3 Réactions allergiques

Une allergie se définit « comme une réaction d'hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques » Une réaction allergique peut donc être déclenchée uniquement si l'organisme a déjà été exposé à l'allergène. Le mécanisme de l'allergie se décompose en deux phases : une phase de sensibilisation asymptomatique et de durée variable puis le déclenchement de la réaction symptomatique (45).

Selon la classification de Gell et Coombs (1963), il existe quatre types de réactions allergiques :

- Type 1 : il s'agit d'une réaction immédiate, anaphylactique. Après la première phase de sensibilisation, le système immunitaire va produire des immunoglobulines E (IgE). Lors de la seconde exposition à l'allergène, il va y avoir une reconnaissance immunitaire provoquant une réaction inflammatoire avec apparition de symptômes en quelques minutes. Ces symptômes sont variables allant de la rhinite au choc anaphylactique.
- Type 2 : il s'agit d'une réaction cytotoxique médiée par les anticorps à l'origine d'une thrombocytopénie et d'une anémie hémolytique.
- Type 3 : il s'agit de la formation d'un complexe immun à l'origine serum sickness and Arthus reaction
- Type 4 : il s'agit d'une réaction différée. Elle se compose également d'une première phase de sensibilisation, mais contrairement à la la réaction allergique de type 1 lors du second contact avec l'allergène les symptômes se déclenchent entre 24 et 72 heures. Cette réaction est médiée par des cellules, les lymphocytes T, et non des anticorps comme pour les réactions précédentes. Elle se traduit par des démangeaisons, une sécheresse cutanée, l'apparition de cloques ... (46).

Comme nous l'avons vu précédemment, certaines substances présentes dans la composition chimique des aligneurs sont connues pour être de forts sensibilisateurs pour les réactions allergiques. L'utilisation des aligneurs étant plus récente que celle de matériaux orthodontiques conventionnels, ce phénomène est moins décrit que pour les matériaux métalliques ou résines composites orthodontiques.

Premaraj et al et Thavarajah et al ont conclu que le relargage de substances chimiques par les aligneurs peut avoir un effet cumulatif à l'origine de réactions allergiques notamment liés à la présence d'isocyanate dans les aligneurs à base de polyuréthane substance connue pour son effet sensibilisant. Tout comme pour les matériaux de collage, les réactions allergiques décrites sont principalement de types I et IV.

Ces réactions d'hypersensibilisation se déclenchent à des concentrations variables d'un individu à l'autre et peuvent alors être de différents types :

- asthme
- érythème
- eczéma
- dermatite de contact (25)(47).

2.5 Techniques d'identification et de quantification de substances et d'évaluation de la toxicité cellulaire

De nombreuses techniques sont à disposition pour identifier et quantifier les différents monomères et substances retrouvés dans la composition des aligneurs. Il en est de même pour l'évaluation de la toxicité cellulaire de celles-ci. Dans cette partie, sont présentées les principales techniques utilisées dans la littérature.

2.5.1 La spectrométrie de masse

- Définition :

La spectrométrie de masse (MS) est une technique d'analyse physique qui permet de détecter, identifier et quantifier des molécules ou des atomes en mesurant leur masse. Elle permet également de caractériser leur structure chimique.

- Principe :

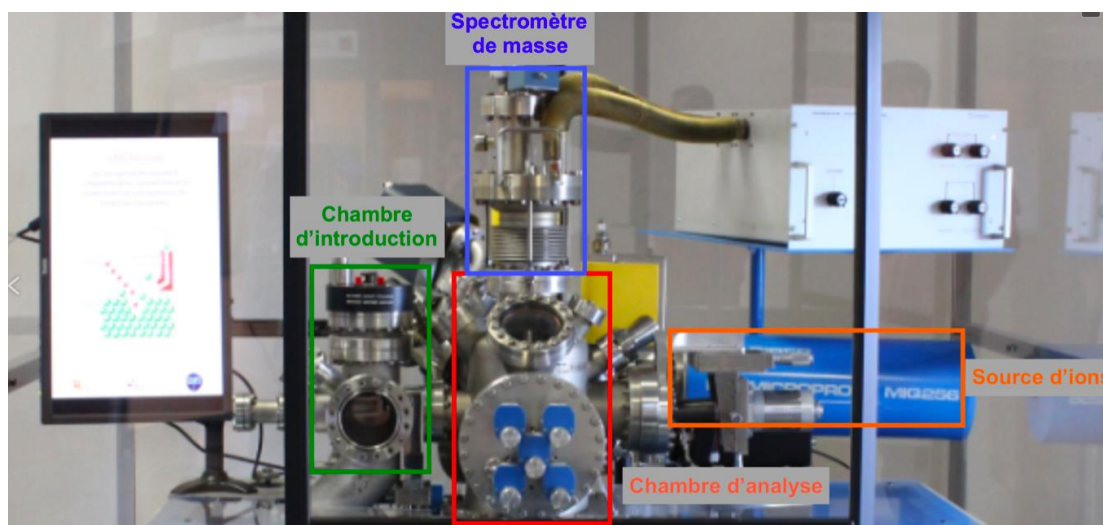
Le principe de la spectrométrie de masse est de séparer en phase gazeuse des molécules chargées (ions) en fonction de leur rapport masse/charge (m/z).

L'appareillage utilisé est constitué de quatre parties (cf figure 15) :

- un système d'introduction de l'échantillon, celui-ci pouvant être analysé sous différents états (gazeux, solide ou liquide).
- une source d'ionisation qui permet de vaporiser et ioniser les molécules de l'échantillon. L'ionisation peut se faire selon plusieurs méthodes en fonction de la nature physico-chimique de l'échantillon et de ce que l'on cherche à étudier (impact électronique, ionisation chimique, électrospray, ICP (inductively coupled plasma) etc).
- un analyseur pour séparer les ions en fonction de leur rapport masse/charge. Il peut être à haute ou basse résolution.
- un détecteur qui compte les ions en fonction de leur rapport masse/charge et les exprime par leur abondance relative.

Un traitement informatique permet ensuite d'obtenir un spectre de masse continu ou sous forme de barres.

Figure 15 : Spectromètre de masse



Source : Laboratoire interdisciplinaire Carnot, « spectromètre de masse : principe et application », 2019.

En odontologie, la spectrométrie de masse est souvent couplée à la chromatographie en phase gazeuse ou à la chromatographie en phase liquide à haute performance (48).

2.5.2 La chromatographie en phase liquide à haute performance ou haute pression (HPLC)

- Définition :

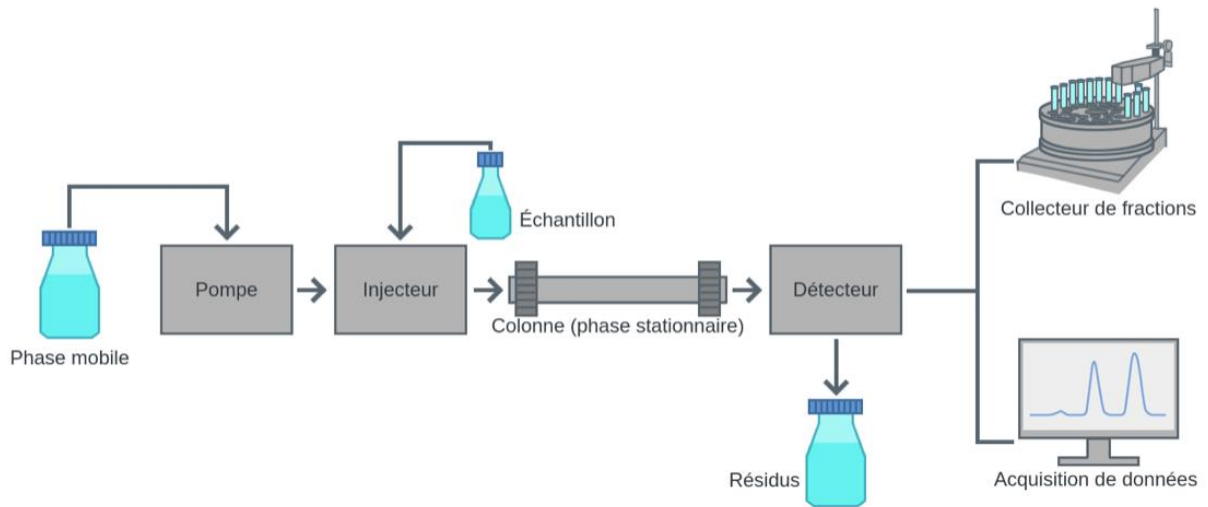
La chromatographie en phase liquide à haute performance ou haute pression (HPLC) permet la séparation et la quantification d'un ou plusieurs constituants d'un mélange. Cette technique est une amélioration de la chromatographie en phase liquide car l'utilisation d'une haute pression améliore l'efficacité de séparation et diminue le temps d'analyse.

- Principe :

Dans cette technique, la phase mobile est un fluide qui parcourt un tube (la colonne). La colonne ou phase stationnaire peut être remplie (granulés poreux) ou capillaire (couverte d'un film mince). Le mélange à séparer est introduit à l'entrée de la colonne et se dilue dans la phase mobile qui l'entraîne à travers la colonne grâce à une pompe à haute pression. Les constituants du mélange sont retenus pendant leur traversée dans la phase stationnaire en fonction de leur affinité avec celle-ci. A la sortie de la colonne un détecteur est couplé à un enregistreur pour obtenir un tracé ou chromatogramme (cf figure 16).

Un pic est enregistré au passage de chaque élément enregistré (49)(50).

Figure 16 : Déroulement de la chromatographie en phase liquide



Source : LABSTERtheory, « la chromatographie liquide », 2021.

L'HPLC permet l'identification de molécules de haut et de bas poids moléculaire.

C'est la technique la plus utilisée seule ou couplée à la spectrométrie de masse pour l'analyse qualitative ou quantitative des composés résiduels de matériaux en odontologie tels que les résines composites. Dans ce cas, un échantillon du matériau à analyser est placé dans un solvant pour éluer les substances qu'il contient. Un échantillon du matériau pur est ensuite utilisé comme standard afin de permettre l'identification et la quantification des substances éluées. La solution éthanol 75%/eau est le plus souvent utilisée comme solvant pour étudier les matériaux dentaires car elle simule les différents fluides oraux et alimentaires. La salive artificielle est également souvent utilisée comme solvant. Dans ce cas on parle d'exposition intra-orale simulée (50).

Par ailleurs, le type de solvant utilisé et le temps d'analyse auraient un effet significatif sur le taux de substances relarguées détectées. Une étude a montré que la quantité de monomères détectés était plus importantes dans l'éthanol que dans la salive artificielle et que celle-ci était plus importante dans les 24 premières heures puis se stabilisait (49) (50).

2.5.3 La chromatographie en phase gazeuse (GC).

- Définition :

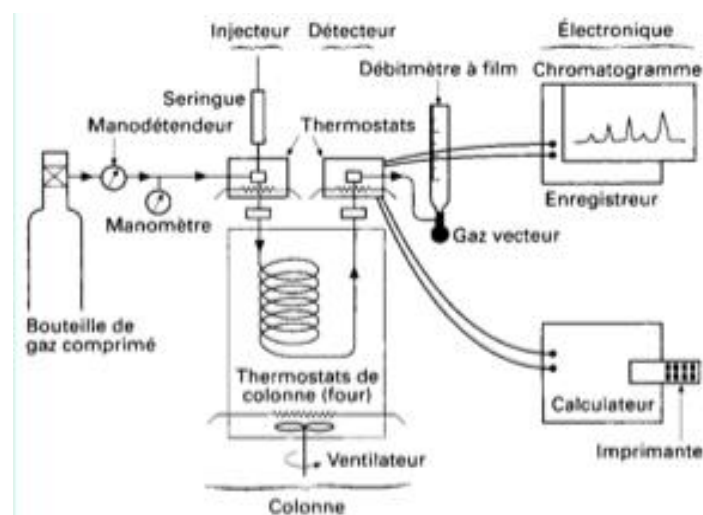
La chromatographie en phase gazeuse (GC) permet de séparer des molécules d'un mélange volatil appelé analyte (51).

- Principe :

Le principe est similaire à l'HPLC, la principale différence résidant dans les phases utilisées, ici tout se fait en phase gazeuse (cf figure 17).

Le mélange est introduit à l'entrée d'une colonne ou capillaire. Au sein de la colonne se trouve une substance active solide ou liquide appelée phase stationnaire constituée de polymères dérivés du diméthyle polysiloxane ou à base de polyéthylène glycol. Le mélange est conduit à travers la colonne à l'aide d'un gaz vecteur appelé phase mobile qui peut être de l'hélium, de l'azote ou de l'hydrogène. Les constituants du mélange vont se séparer et sont inégalement retenus lors de la traversée de la colonne. Ils vont en sortir les uns après les autres en fonction de leur affinité avec la phase stationnaire (51).

Figure 17 : Principe de la chromatographie en phase gazeuse



Source : Tranchant, « Chromatographie en phase gazeuse », 1967.

En odontologie, cette technique est souvent associée à la spectrométrie de masse pour une analyse quantitative et qualitative des composés résiduels de matériaux ainsi que l'identification de composants grâce à la fragmentation liée à la spectrométrie de masse. Elle permet l'identification de composés à bas poids moléculaire (52).

2.5.4 Le test au MTT

- Définition :

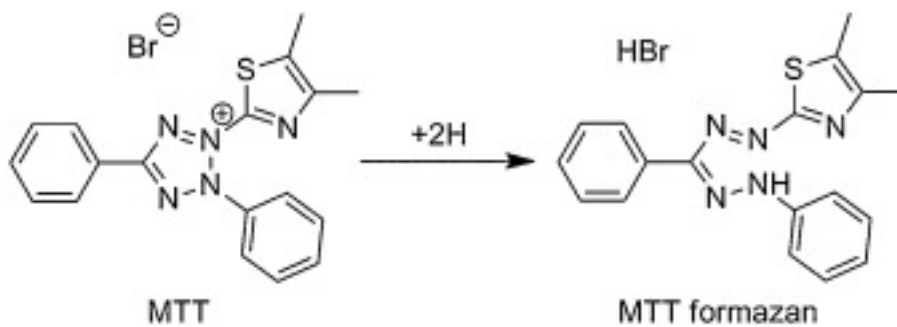
Le test au MTT est une méthode colorimétrique permettant de dénombrer les cellules vivantes au sein d'un échantillon. Par extension, il détermine également la mortalité cellulaire induite par un composé.

Il permet donc d'évaluer les effets toxiques d'une substance ou d'un matériau ou de suivre l'évolution d'une population de cellules (52).

- Principe :

Il repose sur la réaction de réduction d'un réactif, le sel de tétrazolium MTT, en présence d'une enzyme retrouvée au sein des cellules vivantes dans la chaîne respiratoire des mitochondries, la succinate déshydrogénase. Cette réaction forme un précipité de couleur violette : le Formazan (cf figure 18). La quantité de Formazan produite est proportionnelle au nombre de cellules vivantes ainsi qu'à l'activité métabolique de celles-ci (52).

Figure 18 : Réaction de réduction du sel de tétrazolium de MTT en formazan



Source : Grela, « Current methodology of MTT assay in bacteria – A review », 2018.

Les cellules sont incubées avec du MTT pendant une certaine durée à 37° puis le tout est dissous dans un solvant (le plus souvent du DMSO (Diméthylsulfoxyde) à 100 %). Une analyse de la densité optique au spectrophotomètre est ensuite réalisée afin de quantifier la viabilité cellulaire (53).

3 : Revue systématique de la littérature sur la biocompatibilité des aligneurs orthodontiques

3.1 Objectif de la revue systématique

L'objectif de ce travail est d'évaluer, via une revue systématique de la littérature si les matériaux utilisés dans la fabrication des aligneurs orthodontiques sont susceptibles de relarguer des monomères résiduels dont le Bisphénol A ainsi que d'autres substances et leurs potentiels effets toxiques.

3.2 Matériels et méthodes

La recherche documentaire a été conduite essentiellement sur la base de données Pubmed (National Library of Medicine). Une recherche complémentaire manuelle a permis de la compléter.

3.2.1 Établir l'équation de recherche

Afin de répondre à notre objectif, plusieurs mots clés ont été sélectionnés pour recenser tous les articles relatifs aux aligneurs et à leur biocompatibilité. Ces différents termes ont ensuite été combinés pour établir une unique équation de recherche afin de cibler exhaustivement les articles à étudier correspondant à notre sujet.

Notre équation de recherche se composait donc de deux parties :

- Tous les termes en rapport avec les gouttières d'alignement (thermoformées ou imprimées en 3D): « Essix », « aligner », « clear aligner », « Invisalign », « vacuum-formed aligner » et « 3D printed aligner »
- Tous les termes en rapports avec leur biocompatibilité (toxicité, relargage de monomères résiduels) : « bisphenol A », « bisphenol A release », « monomer », « monomer release », « monomer leaching », « cytotoxicity » et « estrogenicity ».

Ainsi, l'équation de recherche rentrée sur Pubmed a été la suivante :

((essix) OR (vacuum-formed aligner) OR (thermoplastic aligner) OR (aligner) OR (clear aligner) OR (invisalign) OR (3D printed aligner)) AND ((bisphenol A) OR (bisphenol A release) OR (monomer) OR (monomer leaching) OR (monomer release) OR (cytotoxicity) OR (estrogenicity))

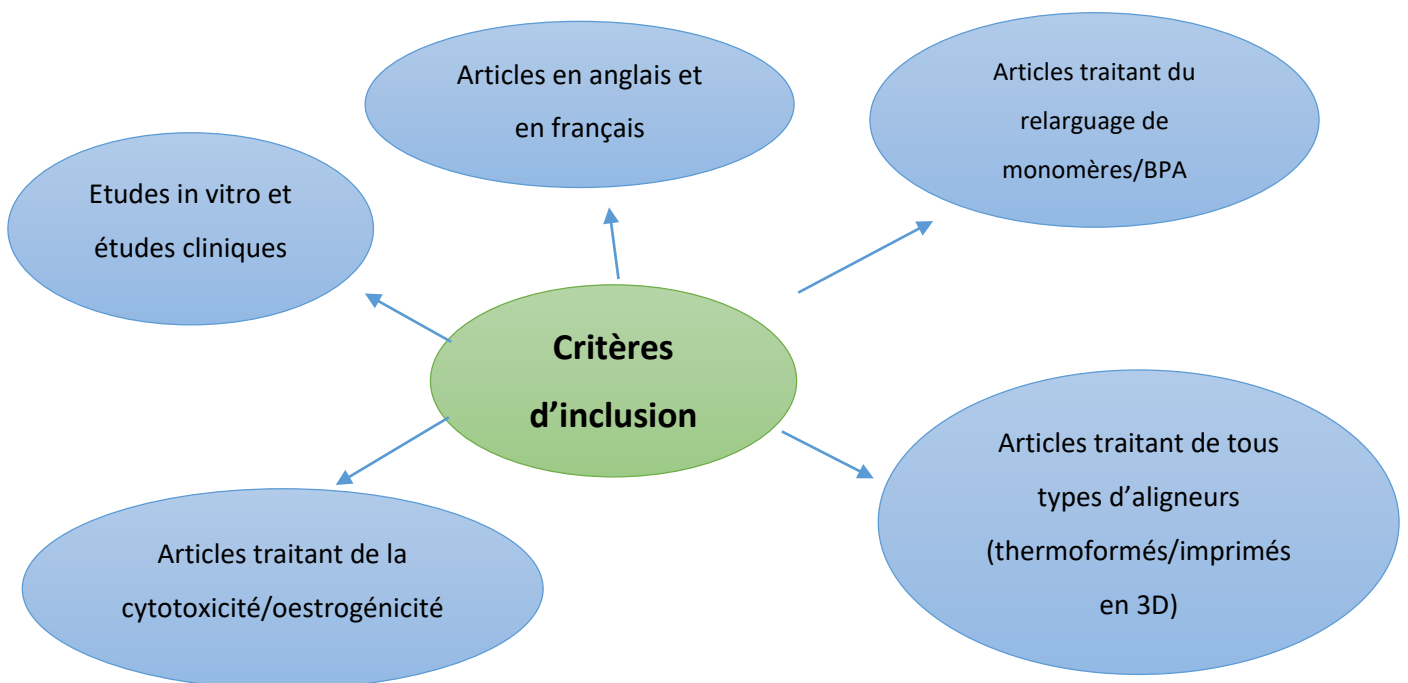
Cette recherche bibliographique a été effectuée le 28 février 2022 sans limitation temporelle. Par ailleurs, plusieurs articles ont été ajoutés manuellement à ceux obtenus sur Pubmed.

3.2.2 Tri et extraction des données

3.2.2.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

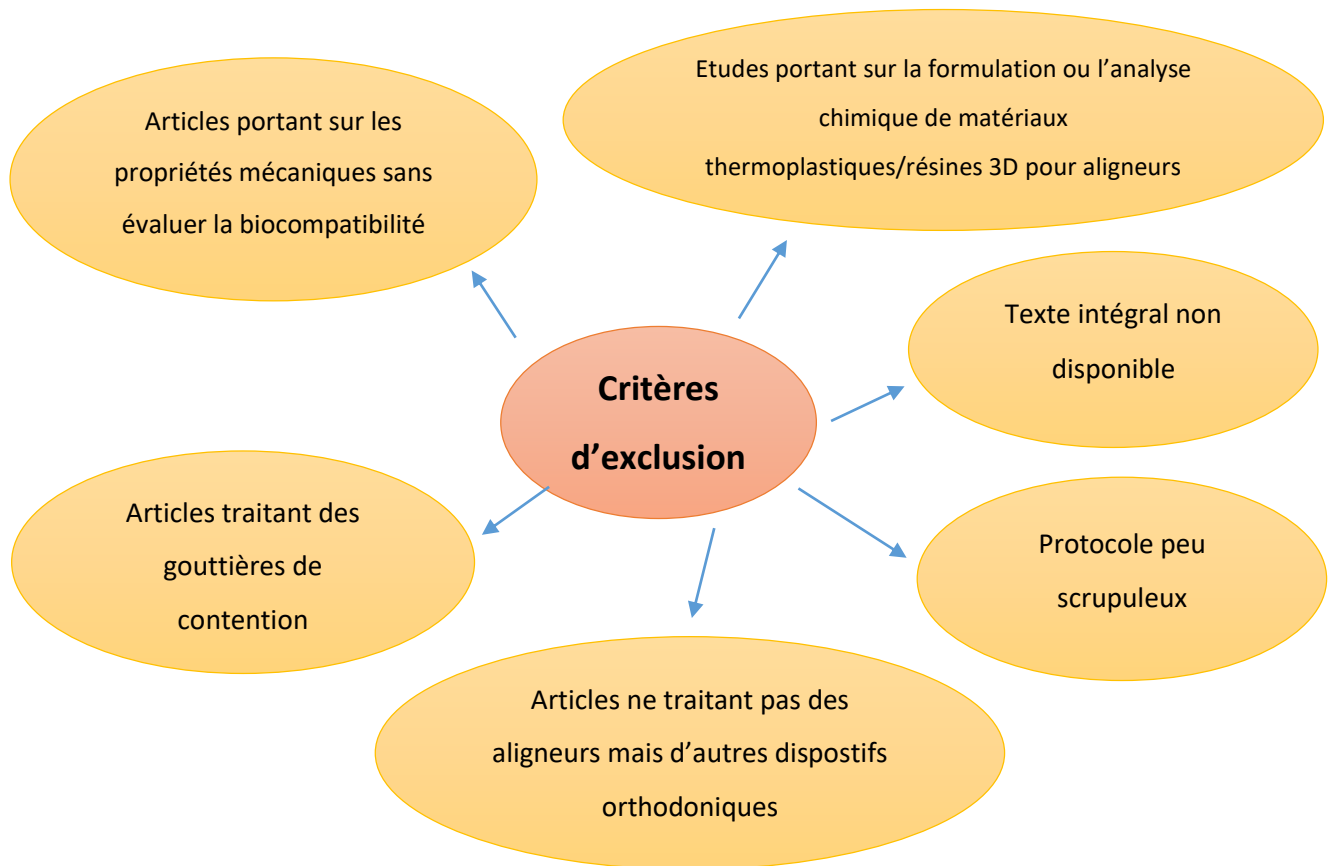
Pour être inclus dans cette étude, les articles recensés devaient répondre aux critères d'inclusion et d'exclusion suivants (cf figures 19 et 20) :

Figure 19 : Critères d'inclusion



Source : Auteur, 2022.

Figure 20 : Critères d'exclusion



Source : Auteur, 2022.

Tous les articles recensés par l'équation de recherche ont été ensuite sélectionnés selon les critères d'inclusion et d'exclusion définis précédemment. Puis, le tri des articles a été effectué par deux opérateurs (Gzaiel A et Dantagnan CA) selon la méthode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

Afin de nous aider dans le tri de l'ensemble des références bibliographiques obtenues, la plateforme Covidence (<https://www.covidence.org>) a été utilisée.

Dans un premier temps les articles ont été sélectionnés en fonction de leur titre puis en fonction de leur résumé et enfin à partir de la lecture de leur texte intégral.

3.3 Résultats et analyse des données

3.3.1 Résultats de la recherche bibliographique

Notre équation de recherche a recensé 405 articles sur la base de données Pubmed en février 2022.

Parmi eux :

- 49 doublons ont été retirés
- 92 articles ont été retenus après lecture du titre et 264 exclus à ce stade
- 65 ont été retenus après lecture du résumé et 27 exclus à ce stade
- 44 ont été retenus après lecture du texte intégral puis 30 exclus à ce stade

Finalement, 14 articles ont été inclus dans notre revue systématique à partir de la base de données Pubmed. Par ailleurs, 4 articles ont été ajoutés manuellement pour compléter notre recherche.

La figure 21 représente le diagramme de flux de sélection des différents articles.

Les études retenues traitent de deux sujets principaux :

- La toxicité des gouttières d'alignement (cytotoxicité, oestrogénicité, génotoxicité)
- Le relargage de monomères et d'autres substances par les aligneurs

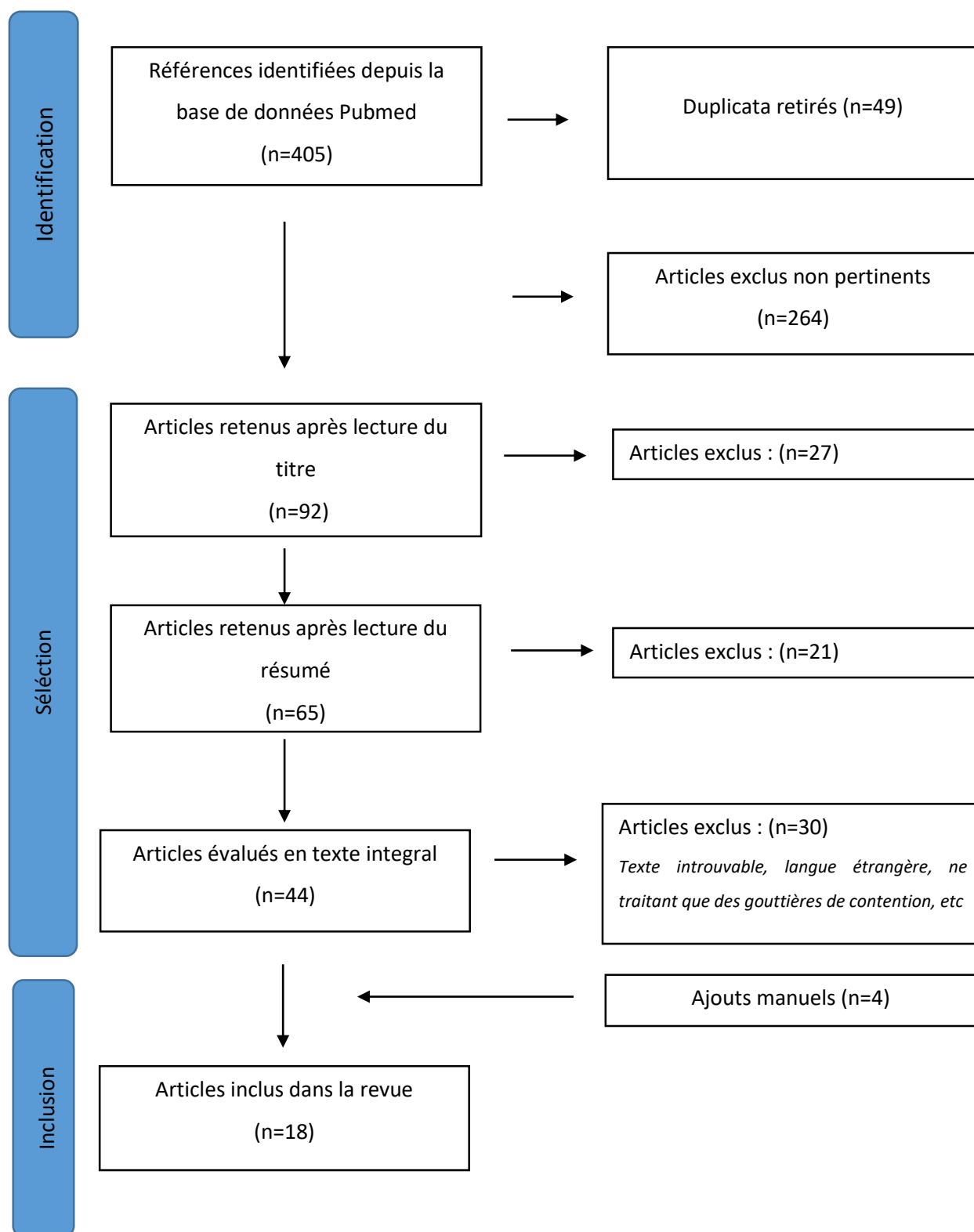
Pour chaque étude sélectionnée, les informations suivantes ont été recueillies :

- Le nom des auteurs et l'année
- Le design de l'étude (in vitro/in vivo etc)
- Le type de matériau analysé (système d'aligneur, plaque à thermoformer, résine d'impression 3D etc)
- La taille de l'échantillon si indiquée et les groupes soumis à comparaison
- Le type de lignée cellulaire étudiée et le milieu de culture (étude de toxicité)
- La solution d'immersion (étude de relargage)
- Les différentes analyses effectuées et leur durée
- Les résultats et principales conclusions

Le tableau 2 en annexe répertorie les études incluses (données, résultats etc) de manière concise.

Figure 21 : Diagramme de flux selon la méthode PRISMA

Identification des études incluses à partir de la base de données



Source : Auteur, 2022.

3.3.2 Qualité des études sélectionnées.

Pour déterminer la qualité d'un article nous nous intéressons à son niveau de preuve correspondant à « sa capacité à répondre à une question posée » (cf tableau 3).

Tableau 3 : Les différents niveaux de preuve scientifique

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).




Source : Haute autorité de santé, 2013.

La majorité des articles inclus dans notre revue systématique (88,89 %) sont des études comparatives ou non réalisées in vitro. Elles présentent donc un faible niveau de preuve scientifique (grade C). 1 article correspond à une étude expérimentale animale et présente également un faible niveau de preuve scientifique (grade C). 1 seul article recensé est une étude clinique observationnelle prospective comparative non randomisée avec un niveau de preuve scientifique plus élevé (niveau 2 grade B).

L'analyse de la qualité méthodologique de chaque étude incluse a été réalisée par deux opérateurs (Gzaiel A et Dantagnan CA). Nous avons utilisé les recommandations d'évaluation critique établies par Faggion et al afin d'analyser la qualité méthodologique des études in vitro incluses dans cette revue. Pour l'expérimentation animale, l'outil d'évaluation SYRCLE (Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation) et pour l'étude clinique incluse, l'outil d'évaluation critique établi par la Cochrane ont également été utilisés. Pour ce faire, nous avons rempli des grilles à cocher afin de déterminer le risque de biais (cf tableaux 4, 5 et 6). La méthodologie de tous les articles inclus dans cette revue systématique est critiquable. En effet, tous présentent un risque élevé de biais car la majorité des critères à remplir déterminés par les outils d'évaluation ne sont pas validés.

Tableau 4 : Analyse de biais des études in vitro d'après Faggion CM, 2012




Auteur, date	Structural summary	Scientific background and rational	Objectives and/or hypotheses	Intervention of each group	Outcomes definition	Sample size determination	Allocation sequence generation	Allocation concealment mechanism	Implementation	Blinding	Statistical methods	Outcomes and estimation	Limitations	Funding information	Protocol (if available)
Schuster, 2004	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	N
Eliades, 2009	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	N	Y	N	N
Gracco, 2009	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	Y	Y	N
Kopperud, 2011	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	N	Y	N
Premaraj, 2013	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	Y
Kotyk, 2014	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Walele, 2016	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	N
Fang, 2019	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	N
Martina, 2019	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	N
Ahamed, 2020	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	N
El Idrissi, 2020	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	N
Nemec, 2020	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	N	N
Katras, 2021	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	N
Nemec, 2021	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	N	N
Xu, 2021	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	N	N	N
Alhendi, 2022	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	N	N

 Oui
  Non
  Non Défini

Source : Auteur, 2022.

Tableau 5 : Analyse de biais de l'étude in vivo d'après l'outil d'évaluation SYRCLE

Auteur, date	Sequence generation	Baseline characteristics	Allocation concealment	Random housing	Caregiver or researcher blinding	Random outcome assessment	Outcome assessor blinding	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other sources of biases
Chen, 2016	U	Y	N	N	N	N	N	U	Y	Y

 Oui  Non  Non Défini

Source : Auteur, 2022.

Tableau 6 : Analyse de biais de l'étude clinique d'après l'outil d'évaluation de la Cochrane

Auteur, date	Biais arising from the randomization process	Biais due to deviations from the intended intervention	Biais to missing outcome data	Biais in the measurement of the outcome	Biais in selection of the reported result	Overall biases
Olety, 2022	N	Y	Y	N	N	N

 Oui  Non  Non Défini

Source: Auteur, 2022.

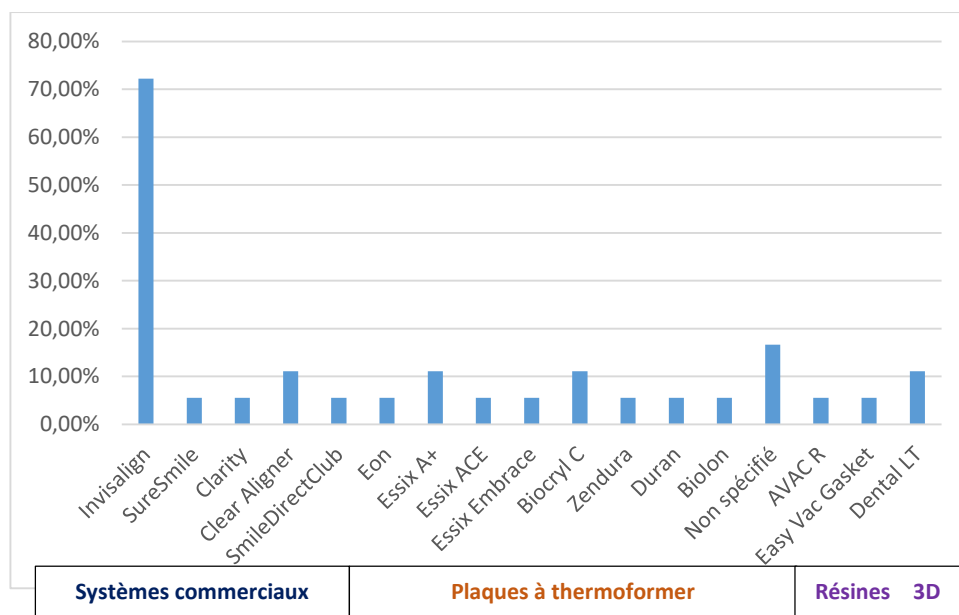
3.3.3 Type de matériaux étudiés

Les aligneurs utilisés dans les études retenues étaient de 3 types :

- Thermoformés à partir de plaques de matériaux thermoplastiques
- Issus de systèmes commerciaux type Invisalign®
- Imprimés en 3D à partir de résines biocompatibles

La figure 22 et le tableau 7 regroupent les types de matériaux analysés, les fabricants et leur composition chimique.

Figure 22 : Types de matériaux analysés



Source : Auteur, 2022.

Tableau 7 : Fabricant, noms commerciaux et composition chimique des différents matériaux analysés

Type	Société/Fabricant	Nom commercial	Composition
Systèmes commerciaux	Align Technology Inc	Invisalign®	Polyuréthane/copolyester
	Scheu Dental	Clear Aligner®	Copolyester/élastomère thermoplastique
	Eon Dental	Eon®	Polyuréthane
	3M™	Clarity®	/
	OraMetrix	SureSmile®	PETG (plaques Essix)
	SmileDirectClub	SmileDirectClub®	/
Plaques à thermoformer	Scheu-Dental	Duran®	Polyethylene terephthalate glycol (PETG)
	Dreve	Biolon®	Polyethylene terephthalate glycol (PETG)

	/	Non spécifié	Polyethylene terephthalate glycol (PETG)
	Zendura Dental	Zendura®	Polyuréthane
	Raintree Essix	Essix A+®	Copolyester/PVC
	Scheu-Dental	Biocryl C®	PMMA
	Raintree Essix	Essix ACE®	Polyuréthane/copolymère d'éthylène
	Raintree Essix	Essix Embrace®	Copolyester
	Endent	EVA®	PMMA
	3A MEDES	Easy Vac Gasket®	PMMA
	Jaypee	Avac R®	PMMA
	Ultradent	Non spécifié	PMMA
Résines 3D	EnvisionTec	E-Guard®	Oligomères de méthacrylates
	Formlabs	Dental LT	UDMA (50-75%) EGDMA (<10%) HEMA (10-20%) HPA (0,1 – 1,5%)

Source : Auteur, 2022.

3.3.4 Protocoles utilisés

Concernant les protocoles utilisés dans les études incluses, ceux-ci diffèrent en fonction du type d'étude réalisée (in vitro/ in vivo/clinique) ainsi que des objectifs définis (étudier le relargage de monomères ou de substances toxiques ou au contraire s'intéresser aux effets cytotoxiques des aligneurs ou bien les deux).

3.3.4.1 Mise en évidence de la cytotoxicité

Pour mettre en évidence la cytotoxicité, les auteurs suivent un protocole similaire. Un éluant issu de l'immersion d'un échantillon du matériau étudié dans un liquide est mis en contact avec des cellules en culture pendant une certaine période d'incubation. Les auteurs observent ensuite les effets sur différents paramètres cellulaires (viabilité, activité métabolique, prolifération etc).

3.3.4.1.1 Cellules

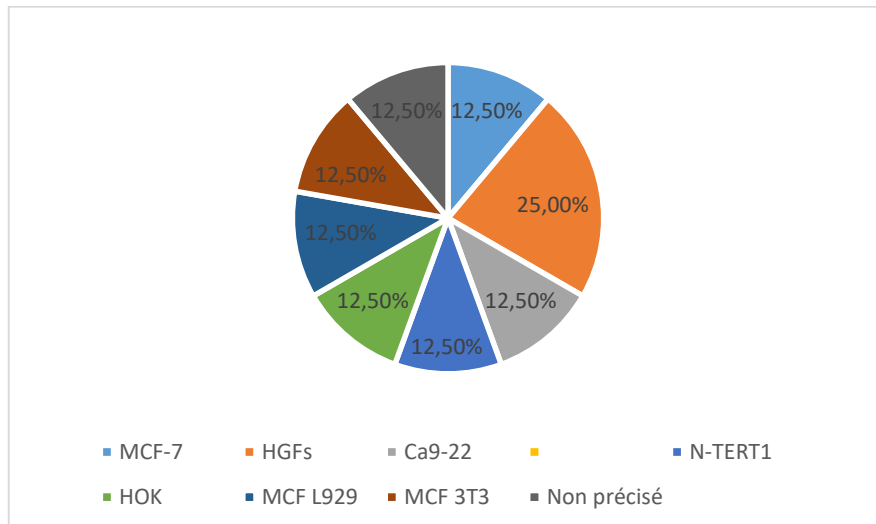
Pour étudier la cytotoxicité des aligneurs, plusieurs types de lignées cellulaires sont retrouvés dans les articles inclus (figure 23) :

- des fibroblastes gingivaux humains HGFs
- des cellules Ca9-22 (lignée issue de carcinomes épidermoïdes buccaux)
- des kératinocytes humains les cellules N-TERT 1 ou les cellules HOK (issus la muqueuse orale)

- des fibroblastes de souris les cellules MCF-L929 ou les cellules MCF-3T3
- des cellules issues de la muqueuse orale sans précision du type

Une étude analyse également le potentiel oestrogénique d’aligneurs en utilisant les cellules MCF-7 issues de cancers du sein et sensibles aux oestrogènes.

Figure 23 : Types cellulaires



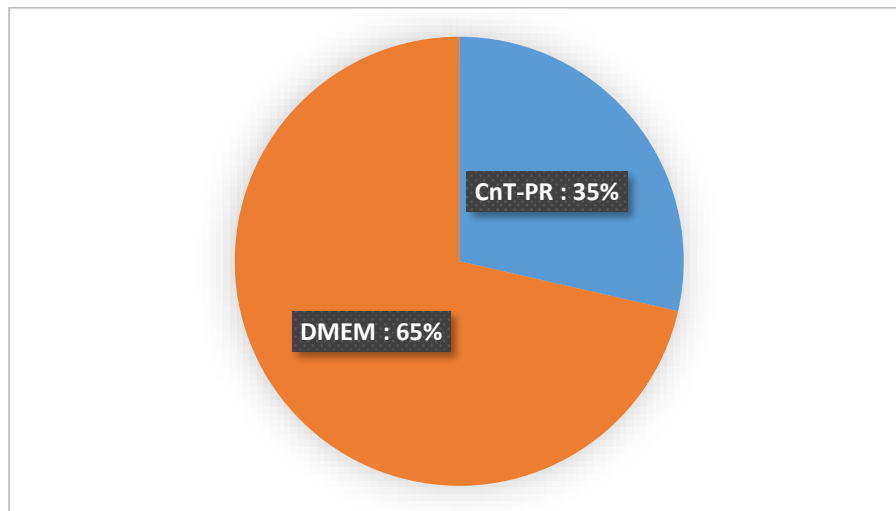
Source : Auteur, 2022.

3.3.4.1.2 Milieu de culture

Pour évaluer la cytotoxicité, les auteurs utilisent différents milieux de culture cellulaire (figure 24) :

- le DMEM (Milieu Eagle Modifié de Dulbecco), très souvent utilisé pour la culture de cellules adhérentes (fibroblastes etc). Il contient de nombreux acides aminés, des vitamines ainsi que du glucose ce qui favorise la prolifération et la croissance cellulaire.
- le CnT-PR milieu de culture adapté pour les cellules épithéliales et pauvre en calcium. Il contient des facteurs de croissance et des lipides afin de stimuler la fonction barrière des cellules épithéliales.

Figure 24 : Milieux de culture



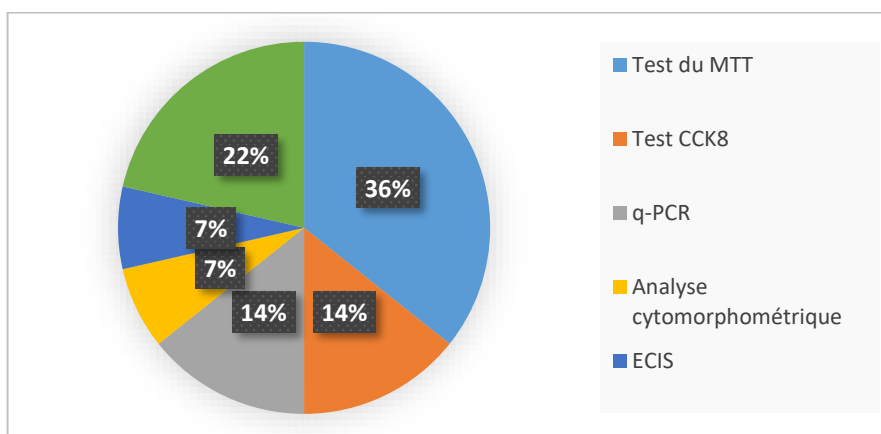
Source : Auteur, 2022.

3.3.4.1.3 Type d'analyse

Différentes analyses de cytotoxicité sont retrouvées dans les études incluses (cf figure 25) :

- Prolifération et viabilité cellulaire par le test au MTT et le test de comptage cellulaire CCK8 (Cell Counting Kit 8)
- Analyse morphologique par observation au microscope optique ou au MEB (microscope électronique à balayage)
- Capacités d'adhésion par le test ECIS (test d'impédance électrique de substrat)
- Expression de protéines et marqueurs de l'inflammation par la q-PCR (PCR quantitative)
- Analyse cytomorphométrique par comptage des micronuclei cellulaires après coloration cellulaire

Figure 25 : Analyses de cytotoxicité



Source : Auteur, 2022.

3.3.4.2 Mise en évidence du relargage de substances

Pour mettre en évidence le relargage de substances, les auteurs utilisent des protocoles similaires. Un échantillon du matériau à étudier est déposé dans un solvant pendant un certain temps d'incubation pour éluer les différentes substances qu'il contient afin de les identifier et de les quantifier.

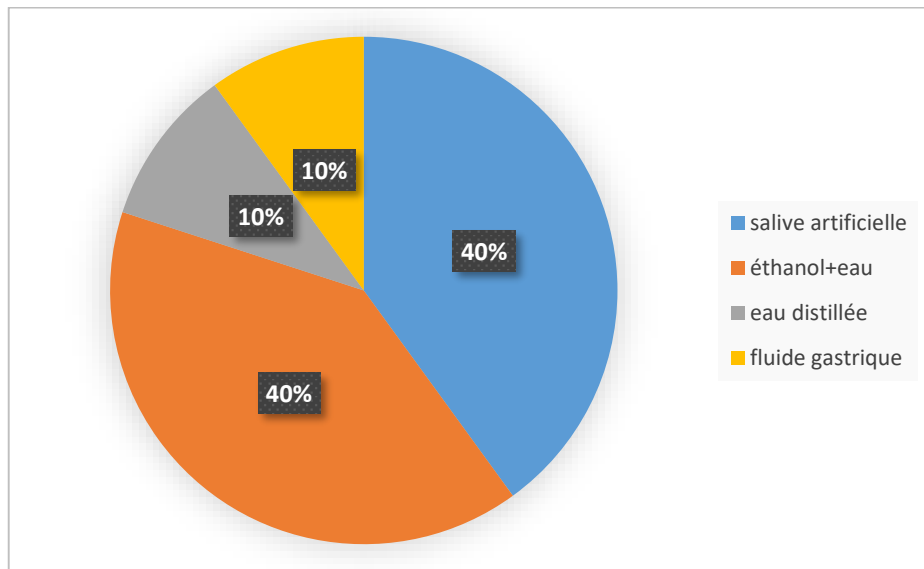
Dans les études incluses, les auteurs recherchent principalement le relargage de monomères tels que le BPA mais également d'autres substances (benzène, éléments métalliques, isocyanates etc).

3.3.4.2.1 Solvants utilisés

Différents solvants sont utilisés dans les études incluses (cf figure 26) :

- La salive artificielle
- Le fluide gastrique
- Le mélange éthanol/eau à différentes concentrations
- L'eau distillée

Figure 26 : Types de solvants



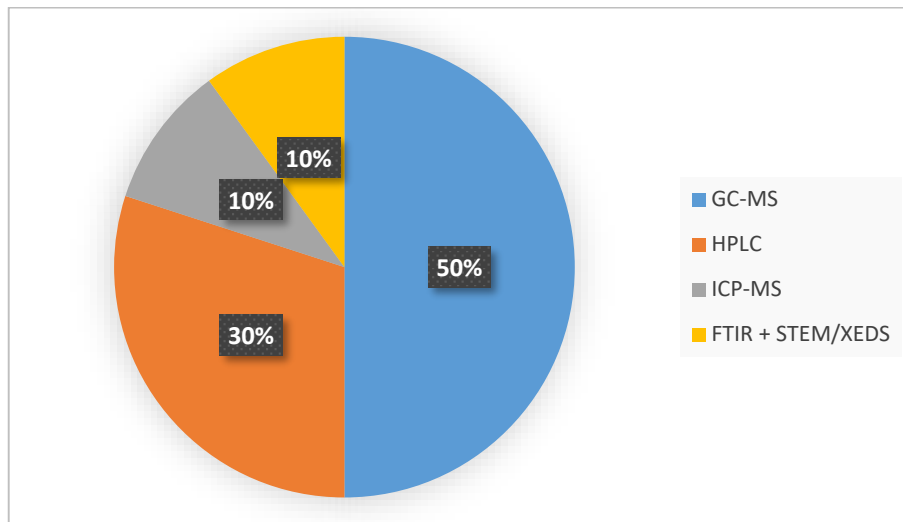
Source : Auteur, 2022.

3.3.4.2.2 Analyse du relargage de substances

Pour évaluer le relargage de différentes substances, plusieurs types d'analyses sont utilisées dans les études retenues (cf figure 27) :

- La GC-MS ou chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
- L'HPLC ou chromatographie en phase liquide haute performance ou haute pression
- l'ICP-MS ou spectrométrie de masse couplée à un plasma induit.
- La FTIR (Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier) associée à la STEM-XEDS (spectroscopie à rayons X à dispersion d'énergie)

Figure 27 : Types d'analyses effectuées



Source : Auteur, 2022.

3.4 Discussion

3.4.1 Aligneurs thermoformés

3.4.1.1 Évaluation des effets biologiques des aligneurs orthodontiques

7 études incluses dans cette revue systématique portent sur les effets biologiques des matériaux thermoformés utilisés pour la fabrication d'aligneurs orthodontiques. Parmi les études incluses, 6 analysent les aligneurs du système Invisalign® et une étude des plaques de matériau en PETG sans précision de la marque. Enfin une étude compare les aligneurs Invisalign® avec des aligneurs issus de plaques à thermoformer (Zendura®, Biolon® et Duran®).

Parmi les études incluses, toutes se sont intéressées aux effets cytotoxiques et une aux effets oestrogéniques de ces matériaux.

- Cytotoxicité :

L'étude de Premaraj et al s'est intéressée aux effets cytotoxiques d'aligneurs Invisalign® mis en culture avec des kératinocytes de la muqueuse orale après immersion dans une solution saline ou dans de la salive artificielle. Les auteurs ont trouvé des signes de cytotoxicité pour les échantillons des deux groupes (viabilité diminuée, changements de morphologie, mobilité diminuée et fonction barrière altérée) mais avec une cytotoxicité significativement plus élevée pour les échantillons immergés dans

la solution saline. Les auteurs estiment alors que la salive jouerait un rôle protecteur diminuant la toxicité cellulaire des gouttières.

Nemec et al ont évalué le comportement de cellules épithéliales orales issues de carcinomes épidermoïdes au contact d'échantillons d'aligneurs Invisalign®. Contrairement aux études classiques, les cellules ont été mises en culture directement sur les échantillons d'aligneurs et non au contact d'éluants. Les auteurs ont montré une diminution significative de la prolifération et de la viabilité des cellules au contact des aligneurs (35 % vs 75 % (contrôle) à 7 jours). Ils ont également observé une augmentation significative du niveau d'expression des gènes des marqueurs de l'inflammation et des protéines impliquées dans la fonction barrière épithéliale. Cependant, les résultats de cette étude sont à prendre avec précaution car les cellules utilisées sont issues de carcinomes épidermoïdes oraux, elles sont donc plus sujettes à l'apoptose et présentent une activité métabolique altérée.

Dans une étude avec un protocole similaire, Nemec et al ont investigué le comportement de cellules épithéliales orales saines au contact d'échantillons d'aligneurs Invisalign®. Tout comme précédemment, les auteurs ont constaté une diminution significative de la prolifération et de la viabilité des cellules au contact des aligneurs (20 vs 50% (contrôle) à 7 jours) ainsi qu'une augmentation significative du niveau d'expression des gènes des marqueurs de l'inflammation et des protéines impliquées dans la fonction barrière épithéliale confirmant les résultats précédents.

Martina et al ont également étudié le potentiel cytotoxique d'autres types d'aligneurs et ont comparé la toxicité cellulaire de 3 aligneurs avant après thermoformage à partir de plaques pour une fabrication in-house (Duran®, Biolon® et Zendura®) à celle d'aligneurs Invisalign®. Les auteurs ont trouvé une légère cytotoxicité de tous les matériaux étudiés avec une diminution de la prolifération cellulaire. Le Biolon® montre significativement la cytotoxicité la plus élevée (64,6 +/- 3 %) suivi du Zendura® (74,4% +/- 2,34 %) et des aligneurs Invisalign® (78,8 +/- 6,3 %). Le Duran® présente significativement la cytotoxicité la plus faible (84,6 +/- 4 %). Par ailleurs, parmi les matériaux analysés avant et après thermoformage, les auteurs ont noté une augmentation significative de la cytotoxicité après thermoformage et concluent donc à un effet négatif de ce procédé sur la cytotoxicité.

Ahamed et al ont comparé la cytotoxicité des aligneurs Invisalign® à celle de deux résines d'impression 3D (E-Guard® de Envision Tech et Dental LT® de Formlabs) et ont montré une légère cytotoxicité des trois matériaux étudiés avec une diminution de la prolifération cellulaire, l'aligneur Invisalign® présentant significativement le degré de cytotoxicité le plus faible (78,03 +/- 3,36 à J1 vs 64,11 +/- 1,68 % (E-Guard) et 67,79 +/- 3,41 % (Dental LT)).

Néanmoins, les résultats de ces différentes études sont en désaccord avec ceux retrouvés dans celle d'Eliaades et al. En effet, les auteurs ont étudié le potentiel cytotoxique d'éluants obtenus à partir d'aligneurs Invisalign® mis en culture avec des fibroblastes issus de cancers du sein mais n'ont pas retrouvé de signes de cytotoxicité des échantillons analysés. Cependant, dans cette étude, les auteurs n'ont mis en contact les cellules avec les éluants que pendant 24 heures, laps de temps relativement court qui ne reflète pas les conditions de port d'un aligneur, celui-ci étant porté pendant 7 à 14 jours.

Enfin, Olety et al ont mené une étude observationnelle pour évaluer la cytotoxicité d'aligneurs en PETG au contact de cellules de l'épithélium oral avant et après 15 jours de port des gouttières. Les auteurs ont obtenu les cellules par frottement de la muqueuse jugale et les ont immédiatement fixées puis colorées pour une analyse cytomorphométrique (comptage du nombre de micronuclei. Leurs résultats ont montré une augmentation significative du nombre de micronuclei après traitement comparé à T0 (4,5 +/- 1,96 vs 3,1 +/- 1,73 p=0,007) indiquant un effet cytotoxique des aligneurs. Cependant les résultats de cette étude sont à modérer car peu de patients ont été inclus et la durée de suivi était courte (15 jours) ce qui ne reflète pas les conditions d'un traitement par aligneurs.

De l'analyse de ces études il ressort que :

- **Tous les types d'aligneurs (issus de systèmes commerciaux ou réalisés in-house à partir de plaques thermoformées) présenteraient une légère cytotoxicité.**
- **Le thermoformage augmenterait le degré de cytotoxicité de l'aligneur.**
- **Les principaux effets cytotoxiques seraient une diminution de la prolifération et de la viabilité des cellules au contact, une augmentation de l'activité métabolique cellulaire et une altération de la fonction barrière épithéliale.**
- **La salive jouerait un rôle protecteur en diminuant l'impact des effets cytotoxiques.**

Les résultats de toutes ces études sont à pondérer. En effet, ce sont presque toutes des études in vitro qui ne simulent pas totalement les conditions de l'environnement buccal (rôle de la clairance salivaire, des micro-organismes et des enzymes salivaires, dégradation chimique et mécanique du matériau etc). De plus, les protocoles diffèrent (tests utilisés, temps de mise en contact des cellules et des échantillons, types de cellules utilisées etc) ce qui complique leur comparabilité.

- Oestrogénécité :

Seule l'étude d'Eliades et al s'est intéressée au potentiel oestrogénique des aligneurs. Pour ce faire, les auteurs ont immergé 6 jeux de gouttières du système Invisalign® dans une solution saline pendant 2 mois afin d'en obtenir des éluants. Puis ceux-ci ont été dilués à 3 concentrations différentes (5, 10 et 20%) et mis en culture pendant 48 heures avec des fibroblastes humains issus de cancers du sein et sensibles aux oestrogènes. L'oestrogénécité a été évaluée en étudiant la prolifération cellulaire par comptage. Les auteurs n'ont pas retrouvé de prolifération augmentée des cellules au contact des éluants de différentes concentrations et concluent à une **absence de potentiel oestrogénique** des aligneurs du système Invisalign®. Cependant, les résultats de cette étude sont à prendre avec précaution. En effet, c'est une étude in vitro qui ne reflète pas les conditions de l'environnement buccal (effets de la salive, dégradation du matériau dans le temps). De plus, les éluants n'ont été mis au contact des cellules que pendant 48 heures, laps de temps relativement court par rapport à un pont classique d'aligneurs de 7 à 14 jours (28).

3.4.1.2 Évaluation du relargage de substances toxiques par les aligneurs thermoformés.

10 études incluses dans cette revue systématique traitent du relargage de monomères et autres substances par les gouttières d'alignement thermoformées. Parmi les articles inclus, toutes sont des études in vitro sauf celle de Chen et al qui comporte également une expérimentation animale. Les auteurs analysent soit des aligneurs issus de plaques thermoformées soit des aligneurs de systèmes connus type Invisalign®.

- Relargage de Bisphénol-A

Le BPA est un des perturbateurs endocriniens les plus connus dont la dose journalière tolérable a été fixée à 4µg/kg/jr selon *European Food Safety Authority* en 2015. Plusieurs études analysent le relargage de BPA par différents types d'aligneurs. Parmi elles, deux retrouvent un relargage significatif de BPA. Ainsi, Katras et al investiguent des échantillons issus de 3 types d'aligneurs (SmileDirectClub®, Invisalign®, systèmes d'aligneurs commerciaux et plaques Essix Ace® pour la fabrication in-house) et constatent un relargage de BPA aux différents temps analysés et ce pour les 3 substrats d'immersion mais sans différences significatives entre les différents types d'aligneurs (cf tableau 8) et à un seuil inférieur à la dose journalière admissible. En comparant les différents temps d'analyse, les auteurs montrent un relargage significatif de BPA uniquement à 24 h comparé à T0. De

même, Kotyk et al ont évalué le taux de BPA libéré par différents matériaux orthodontiques dont plusieurs matériaux pour la fabrication de gouttières (Biocryl Essix, Biocryl Retainer, Essix A+ avant/après thermoformage et Invisalign® avant/après utilisation) et ont montré un relargage de BPA uniquement pour les échantillons de Biocryl Retainer à 24 heures (7,63 µg/g), ce taux étant inférieur à la dose journalière admissible. Pour tous les autres matériaux étudiés le taux de BPA était inférieur au seuil de quantification défini.

Tableau 8 : Quantité de BPA relarguée en fonction du type d'aligneur d'après Katras et al

Aligneur / Type de matériaux	Substance relarguée	Quantité (ng /mL)
SmileDirectClub®	BPA	Ethanol: 1,8 (24h) - 1,9 (48h) - 1,9 (6jrs) - 1,9 (10 jrs) - 1,8 (20 jrs) Salive artificielle : 3,1 (24h) - 4 (48h) - 3,8 (6jrs) - 3,9 (10 jrs) - 5 (20 jrs) Fluide gastrique : 2,8 (24h) - 0,7 (48h) - 3,1 (6jrs) - 2,4 (10 jrs) - 2,1(20 jrs)
Invisalign®	BPA	Ethanol: 8 (24h) - 8,2 (48h) - 8,5 (6jrs) - 8,6 (10 jrs) - 4 (20 jrs) Salive artificielle : 3,8 (24h) - 3,7 (48h) - 3,8 (6jrs) - 0,2 (10 jrs) - 0,2 (20 jrs) Fluide gastrique : 2,2 (24h) - 2,3 (48h) - 2 (6jrs) - 2,2 (10 jrs) - 2 (20 jrs)
Essix ACE®	BPA	Ethanol: 1,5 (24h) - 1,6 (48h) - 1,9 (6jrs) - 1,9 (1 jrs) - 0,5 (20 jrs) Salive artificielle : 3,2 (24h) - 3,3 (48h) - 4,5 (6jrs) - 6,3 (10 jrs) - 6,1 (20jrs) Fluide gastrique : 3,3 (24h) - 3,1 (48h) - 2,9 (6jrs) - 2,8 (10 jrs) - 1,3 (20 jrs)

Source : Auteur, 2022.

Au contraire, 3 autres études portant sur la présence de BPA ou d'autres substances par différents types d'aligneurs ne détectent pas de relargage. Ainsi, Schuster et al puis Gracco et al ont comparé des aligneurs Invisalign® neufs ou portés pendant 14 jours et soumis à un vieillissement accéléré dans l'éthanol ou la salive artificielle et n'ont pas retrouvé de traces de BPA ou d'autres substances chimiques au cours de leur analyse. De même, El Idrissi et al, ont analysé le relargage de BPA par des échantillons neufs et portés 15 jours d'aligneurs Clear Aligner® immergés dans de la salive artificielle et n'ont pas détecté de BPA au cours de l'analyse.

Ainsi, certaines études ont mis en exergue un relargage de BPA par différents types d'aligneurs thermoformés. Ce relargage aurait lieu les 24 premières heures après la mise en place de la gouttière et resterait inférieur à la dose journalière tolérable. Cependant, au cours d'un traitement par aligneurs, le patient doit changer régulièrement ces gouttières ce qui l'exposerait à un relargage de BPA à chaque changement. De plus, l'exposition aux BPA peut subvenir par de nombreuses autres voies (ingestion d'aliments, inhalation, exposition cutanée etc) et une exposition répétée même à de faibles doses pourrait entraîner des perturbations du système endocrinien, élément à prendre en

compte car les traitements orthodontiques par aligneurs concernent majoritairement des patients dans leur période reproductive.

Les résultats de toutes ces études sont à prendre avec précaution. En effet, ce sont toutes des études in vitro et ne simulent pas totalement les conditions de l'environnement buccal (rôle de la clairance salivaire, des micro-organismes et des enzymes salivaires, dégradation chimique et mécanique du matériau etc). De plus, les seuils de détection fixés varient en fonction des études ce qui limite la comparabilité. Enfin, les modes de fabrications des aligneurs étudiés et leur composition chimique différent ce qui rend également les résultats difficilement comparables.

- Relargage d'autres substances

Outre la présence de BPA, d'autres études de cette revue analysent le relargage d'autres monomères, d'additifs et de produits de dégradation par les gouttières d'alignement.

Kopperud et al ont étudié la quantité de monomères, additifs et produits de dégradations relargués par différents types de matériaux orthodontiques à base de polymères dont des plaques de résine thermoplastiques après thermoformage (Biocryl C en PMMA, Essix A+ et Essix Embrace en copolyester et PVC) comparées à des résines auto et photopolymérisables à base de poudre et liquide (Orthocryl et Triad VLC (à base de PMMA)). Ils ont montré un relargage de méthacrylates par l'échantillon de plaque thermoformée en PMMA. Cependant, ce taux était inférieur à celui des résines autopolymérisable et photopolymérisable étudiées (0,49 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ vs 42 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (Orthocryl) et 91 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (Triad VLC) à 10 jours). Enfin, ils n'ont pas montré de relargage de monomères ou d'autres substances par les échantillons issus des autres plaques thermoformées.

Walele et al, ont également mesuré le relargage de méthylméthacrylate par des échantillons issus de 5 gouttières fabriquées à partir de plaques thermoplastiques en PMMA et soumis à un vieillissement accéléré. Ils ont conclu à un relargage de méthylméthacrylates par tous les matériaux étudiés sans différence significative entre eux après une semaine d'immersion dans l'éthanol à 75% (cf tableau 9).

Tableau 9 : Quantité de méthylméthacrylate relarguée par différents types de gouttières issues de plaques thermoplastiques d'après Walele et al

Aligneur / Type de matériaux	Substance relarguée	Quantité à J7 en MCounts
3A Medes	Methylmetacrylate	54
Scheu-Dental	Methylmetacrylate	51
Avac R	Methylmetacrylate	48
EVA	Methylmetacrylate	63
Ultradent	Methylmetacrylate	82

Source : Auteur, 2022.

Alhendi et al, ont évalué le relargage de différentes substances par 4 systèmes d'aligneurs (Invisalign®, Eon®, Clarity® et Suresmile®) immergés dans des solutions d'éthanol à différentes concentrations afin de simuler un vieillissement intraoral. Les auteurs ont trouvé 11 substances au cours de leur analyse. Les auteurs détectent significativement le moins de substances avec les aligneurs Invisalign® et le plus avec les aligneurs Eon®. Enfin, seul le 1,3 bis (1,1-diméthylethyl) benzène est retrouvé pour les quatre systèmes d'aligneurs étudiés avec les solutions d'éthanol à 75 et 100% sans différence significative entre les quatre types d'aligneurs (cf tableau 10).

Tableau 10 : Pourcentage de substance relarguée en fonction de la concentration en éthanol pour chaque type d'aligneurs d'après Alhendi et al

Type d'aligneurs	Substance relarguée	% de concentrations dans l'éthanol
Invisalign	Benzene 1,3 bis (1,1-diméthylethyl)	42% (100% éthanol) - 20,3% (75% éthanol)
Eon	Benzene 1,3 bis (1,1-diméthylethyl)	16,1% (100% éthanol) – 74,2% (75% éthanol)
	Phenol 2,4 bis(1,1-diméthylethyl)	11% (100% éthanol)
	Undecane 4,6 dimethyl	5,4% (100% éthanol)
	Heptadecane 2,6,10,14 tetramethyl	2,1% (100% éthanol)
	Octane 3,5 dimethyl	4,3% (100% éthanol)
	Nonadecane	5,3% (100% éthanol)
	Dodecanoic acid, ethyl ester	16% (100% éthanol)
SureSmile	Benzene 1,3 bis (1,1-diméthylethyl)	37% (100% éthanol) - 80% (75% éthanol)
	Phenol 2,4 bis(1,1-diméthylethyl)	25% (100% éthanol)
	Heptadecane 2,6,10,14 tetramethyl	6% (100% éthanol)
	1-octadecanesulphonyl chloride	8,1% (100% éthanol)
	Phenol 3,5bis (1,1 diméthylethyl)	95% (50%éthanol)
Clarity	Benzene 1,3 bis(1,1-diméthylethyl)	32% (100% éthanol) - 58% (75% éthanol)
	Phenol 2,4 bis(1,1-diméthylethyl)	16% (100% éthanol)
	Undecane 4,6 dimethyl	8% (100% éthanol)
	Methoxyacetic acid, 2 tridecyl ester	8% (100% éthanol)
	Ether, hexyl pentyl	7,6% (100% éthanol)
	Phenol 3,5bis (1,1 diméthylethyl)	94% (50%éthanol)

Source : Auteur, 2022.

Fang et al se sont intéressés au relargage de différents éléments chimiques par des aligneurs Invisalign® par comparaison avant et après leur port pendant 2 semaines. Ils ont retrouvé la présence d'aluminium et de silice au sein des aligneurs avant leur utilisation et constaté la diminution de la quantité de ces deux éléments après deux semaines de port indiquant un relargage de ces éléments. De même, Chen et al ont réalisé une étude en deux parties afin d'investiguer la présence et le relargage d'éléments métalliques au sein d'aligneurs Invisalign® ou de gouttières de contention issues de plaques thermoformées Erkodur®. Dans la première partie de leur étude, les auteurs ont analysé des échantillons d'aligneurs Invisalign® et de gouttières thermoformées Erkodur® avant et après port pendant 15 jours et montré la présence d'aluminium, de nickel, de zinc et d'étain dans les aligneurs avant utilisation dont certains sont connus pour être à l'origine de réaction d'hypersensibilité de type IV. Par ailleurs, le taux de ces éléments diminue dans les échantillons portés pendant 2 semaines indiquant un possible relargage de ces éléments. Il en est de même pour les gouttières de contention Erkodur®.

Les auteurs supposent alors que les éléments métalliques retrouvés proviennent du procédé de fabrication ou de la présence d'additifs souvent ajoutés aux matériaux polymères.

La seconde partie de l'étude était une expérimentation animale sur des rats pendant laquelle les auteurs ont évalué la présence d'éléments métalliques par prélèvements sanguins à différents temps après avoir placé un échantillon d'aligneurs Invisalign® ou de gouttières Erkodur® au contact d'une minivis palatine. Les résultats montrent une détection de différents éléments métalliques (aluminium, nickel, titane, fer etc) dans les prélèvements sanguins sans différences entre les deux matériaux. Ils notent également une augmentation du taux de titane et de fer au cours du temps probablement en relation avec la présence de la minivis.

Il ressort de ces différentes études que :

- **Les aligneurs à base de PMMA relargueraient des méthylméthacrylates au cours du temps mais ce à un taux inférieur au seuil de toxicité**
- **Du benzène ainsi que certains éléments métalliques tels que l'aluminium présents dans la composition chimique des aligneurs thermoformés issus de plaques ou de systèmes commerciaux seraient susceptibles d'être relargués au cours du temps. Ces substances sont connues pour être à l'origine de réaction d'hypersensibilité de type IV bien que leur taux serait inférieur au seuil de toxicité.**

Ces différents éléments sont à prendre en compte avant de proposer un traitement par aligneurs notamment chez les patients avec un terrain allergique.

Les résultats de toutes ces études sont à modérer. En effet, ce sont toutes des études in vitro sauf l'étude de Chen qui comprend une étude animale. Elles ne simulent pas totalement les conditions de l'environnement buccal (rôle de la clairance salivaire, des micro-organismes et des enzymes salivaires, dégradation chimique et mécanique du matériau etc). De plus, les protocoles utilisés et les seuils de détection fixés varient en fonction des études ce qui limite leur comparabilité. Enfin, les modes de fabrications des aligneurs étudiés et leur composition chimique différent ce qui rend également les résultats difficilement comparables.

3.4.2 Aligneurs imprimés en 3D

Seules deux études se sont intéressées aux résines d'impression 3D pour la fabrication directe d'aligneurs. Toutes deux ont évalué la cytotoxicité de ces matériaux.

Ahamed et al ont comparé la cytotoxicité des aligneurs Invisalign® à celle d'aligneurs fabriqués avec deux résines d'impression 3D (E-Guard® de Envision Tech et Dental LT® de Formlabs). Les auteurs ont immergé une gouttière de chaque matériau afin d'obtenir des éluants. Le milieu a été renouvelé à 1, 3, 5 et 7 jours et chaque part renouvelée conservée à 20° puis mise en contact de fibroblastes de souris pendant 24 heures. Un test de réduction du MTT a ensuite été réalisé pour analyser la cytotoxicité de chaque échantillon. Les auteurs ont montré une légère cytotoxicité des trois matériaux étudiés, celle-ci est plus élevée avec les éluants obtenus le 1^{er} jour d'immersion puis diminue jusqu'au jour 7. La résine E-Guard obtient le niveau de cytotoxicité le plus élevé (64,11 +/- 1,68%) suivie par la résine Dental LT (67,79+/-3,41%) sans différence significative entre les deux résines. L'aligneur Invisalign® montre significativement le degré de cytotoxicité le plus faible (78,03 +/- 3,36 à J1) et ce avec tous les éluants étudiés.

Cependant, les résultats de cette étude sont à pondérer. En effet, celle-ci a été réalisée in vitro et ne reflète donc pas le comportement dans l'environnement buccal (effets de la salive, des micro-organismes et du vieillissement du matériau). De plus, les auteurs comparent des aligneurs issus du système Invisalign® à ceux issus de résines d'impression 3D. Or, il existe des différences de composition chimique de ces matériaux, les aligneurs Invisalign étant composés de copolyester et de polyuréthane tandis que les résines d'impression 3D sont constituées de méthacrylates retrouvés également dans la composition chimique des résines composites utilisées pour le collage des attaches orthodontiques. Enfin les procédés de mise en forme de ces matériaux sont différents : les aligneurs Invisalign® sont

fabriqués par thermoformage de plaques de matériau tandis que les gouttières fabriquées par impression 3D nécessitent la polymérisation couche par couche d'une résine liquide puis un post traitement de l'objet imprimé par nettoyage à l'alcool isopropylique et post-polymérisation au four à UV. Ainsi, le mode de mise en œuvre des gouttières imprimées en 3D se rapproche plutôt de celui des résines composites (polymérisation de résine). De nombreuses études portent sur la toxicité cellulaire des résines composites et ont montré un relargage de monomères résiduels par ces matériaux à l'origine de signes de cytotoxicité. Nous pouvons donc supposer que les résines d'impression 3D utilisées pour fabriquer les aligneurs pourraient également relarguer des monomères résiduels et que leur cytotoxicité serait plus élevée que celle des aligneurs thermoformés.

Xu et al ont évalué l'effet du temps de nettoyage à l'alcool isopropylique (IPA) après impression sur la cytotoxicité d'une résine d'impression 3D pour la fabrication de gouttières orthodontiques (Dental LT[®] de Formlabs). Pour ce faire, des échantillons de résines ont été imprimés puis les auteurs ont fait varier le temps de nettoyage à l'IPA et ont post-polymérisé chaque échantillon au four à UV selon les recommandations du fabricant. Enfin, des fibroblastes de souris ont été mis en culture sur les échantillons imprimés pendant 24 heures. Pour évaluer la cytotoxicité, une observation au microscope optique pour l'analyse morphologique et un test de comptage cellulaire (CCK8 test) ont été effectués. Les auteurs ont montré un effet significatif de l'IPA par rapport au groupe contrôle sans nettoyage mais pas d'effet du temps de ce nettoyage sur la cytotoxicité observée, chaque échantillon montrant un faible niveau de cytotoxicité au-delà de 5 minutes de traitement à l'IPA. Un nettoyage de 5 minutes serait donc suffisant pour réduire la cytotoxicité de la résine imprimée.

Le nettoyage à l'IPA après impression a pour rôle d'éliminer les résidus de résine non polymérisée autour de l'objet et influe donc sur la quantité de monomères résiduels présents après impression et la biocompatibilité du matériau. Cependant, tout comme pour l'étude précédente, les résultats sont à prendre avec précaution puisque celle-ci a été réalisée in vitro et ne reflète pas les effets de l'environnement buccal. De plus, d'autres paramètres influencent également la quantité de monomères résiduels présents après post-traitement et par conséquent le potentiel cytotoxique d'un matériau imprimé (durée et type d'équipement de post-polymérisation notamment).

Ainsi, il ressort que

- **les résines d'impression 3D auraient plus d'effets cytotoxiques que les aligneurs thermoformés**
- **le post-traitement par nettoyage à l'IPA dès 5 minutes jouerait un rôle dans la réduction de la cytotoxicité.**

3.4.3 Limites de la revue systématique

Notre revue systématique de la littérature avait pour objectif d'évaluer si les différents matériaux utilisés pour fabriquer des aligneurs étaient susceptibles de relarguer du BPA ou d'autres substances ainsi que leurs effets toxiques. Néanmoins celle-ci présente certaines limites.

Tout d'abord, les études incluses sont majoritairement des expérimentations menées in vitro sur des laps de temps assez courts ce qui pose la problématique de l'extrapolation clinique des conclusions issues de ces études. En effet, elles ne reflètent pas les conditions de l'environnement buccal notamment les effets de la salive, des micro-organismes et de la dégradation mécanique auxquels sont soumis les aligneurs une fois placés en bouche. Des études cliniques et des études sur un plus long terme seraient donc nécessaires afin de se rapprocher au maximum des conditions réelles de port des aligneurs.

De plus, il n'existe pas de normalisation des protocoles expérimentaux (grande variabilité des limites de détection de substances et des techniques utilisées que ce soit pour l'évaluation du relargage de substances ou des effets biologiques des matériaux étudiés). Cela rend délicate la comparaison des études entre elles. Une standardisation des protocoles d'études serait donc nécessaire afin d'améliorer la comparabilité de celles-ci.

Par ailleurs, il existe aussi un manque d'informations fournies par les fabricants concernant la composition chimique initiale exacte et des procédés de mise en œuvre de certains aligneurs notamment ceux issus de systèmes commerciaux, celle-ci étant soumise à la propriété industrielle. Cela rend également la comparabilité des différents systèmes plus complexe.

Enfin peu d'études sont disponibles sur le sujet d'où le faible nombre d'articles inclus dans cette revue systématique.

Conclusion

Depuis quelques années, les traitements orthodontiques par aligneurs se démocratisent notamment chez les patients adultes et leur biocompatibilité est un sujet engageant de plus en plus d'interrogations quant à la présence, au sein de leur composition, de perturbateurs endocriniens et autres substances susceptibles de nuire à la santé.

Dans notre revue de littérature, nous avons cherché à évaluer si les différents matériaux utilisés pour fabriquer des aligneurs étaient susceptibles de relarguer des monomères résiduels tels que le BPA ou d'autres substances ainsi que leurs effets toxiques. Ainsi, certaines études ont montré un relargage de BPA mais aussi d'autres substances telles que le benzène ou l'aluminium connues pour être de forts sensibilisateurs. Elles ont également mis en exergue des effets cytotoxiques de ces gouttières notamment une diminution de la viabilité et de l'activité métabolique des cellules au contact. Par ailleurs, l'impression 3D se développant, les aligneurs obtenus par ce procédé présenteraient un potentiel cytotoxique plus élevé que ceux mis en oeuvre par thermoformage. Cependant, les teneurs observées restent relativement faibles et inférieures aux seuils de toxicité et les effets cellulaires observés sont modérés.

La variété des protocoles expérimentaux ne nous a pas permis une synthèse quantitative des résultats des études incluses dans la revue. Il serait nécessaire de conduire des études aux protocoles standardisés, sur une durée de temps plus longue avec des échantillons plus larges afin de préciser les résultats obtenus. Contrairement aux matériaux de restaurations ou de collage orthodontique pour lesquels des études cliniques ont été menées pour identifier les monomères résiduels et leurs effets, il n'existe pas d'étude de ce type sur les différents matériaux utilisés pour la fabrication des aligneurs. La mise en place d'études cliniques serait donc judicieuse afin d'une part de quantifier la présence de monomères relargués dans la salive ou les urines et d'autre part évaluer les effets toxiques de ces matériaux chez des patients porteurs de gouttières d'alignement au cours de leur traitement.

Bibliographie

1. Weir T. Clear aligners in orthodontic treatment. *Aust Dent J.* 2017;62:58-62.
2. Kesling HD. The philosophy of the tooth positioning appliance. *Am. j. orthod. oral surg.* 1945;31(6):297-304.
3. Philippe J. Histoire de l'orthodontie. Paris: Éditions S.I.D.; 2003.
4. Ponitz RJ. Invisible retainers. *Am J Orthod.* 1971;59(3):266-72.
5. Jacobson A. The Essix appliance technology : applications, fabrication and rationale. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003;124(6):749.
6. Wong BH. Invisalign A to Z. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002;121(5):540-1.
7. Khan W. Nouveaux concepts de traitement par aligneurs : le système Orthocaps. *Orthod Fr.* 2014;85(3):253-64.
8. Averlant-Dubois C. Les polymères de thermoformage. *Orthod Fr.* 2009;80(1):69-78.
9. Kwon JS, Lee YK, Lim BS, Lim YK. Force delivery properties of thermoplastic orthodontic materials. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008;133(2):228-34.
10. Hahn W, Dathe H, Fialka-Fricke J, Fricke-Zech S, Zapf A, Kubein-Meesenburg D, et al. Influence of thermoplastic appliance thickness on the magnitude of force delivered to a maxillary central incisor during tipping. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009;136(1):12.e1-12.e7.
11. Barbagallo LJ, Jones AS, Petocz P, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum : part 10. Comparison of the effects of invisible removable thermoplastic appliances with light and heavy orthodontic forces on premolar cementum. A microcomputed-tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008;133(2):218-27.
12. Ryu JH, Kwon JS, Jiang HB, Cha JY, Kim KM. Effects of thermoforming on the physical and mechanical properties of thermoplastic materials for transparent orthodontic aligners. *Korean J Orthod.* 2018;48(5):316-25.
13. Bartkowiak T, Walkowiak-Śliziuk A. 3D printing technology in orthodontics – review of current applications. *jos.* 2018;71(4):356-64.
14. Tartaglia GM, Mapelli A, Maspero C, Santaniello T, Serafin M, Farronato M, et al. Direct 3D Printing of clear orthodontic aligners : current state and future possibilities. *Materials.* 2021;14(7):1799.
15. Bouchez R. Les traitements orthodontiques invisalign®. Paris: Quintessence international; 2009. 142 p.

16. Sebag-Setbon H, Setbon O. Orthodontie par aligneurs invisibles en technique Invisalign®. *Chir. Dent Fr.* 2014 (1630):1-6
17. Corbin V. Thérapeutique orthodontique par aligneurs, une alternative pertinente aux systèmes fixes multi-attaches ? [Thèse d'exercice]. Université Paris Descartes; 2010.
18. Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials.* 2008;29(20):2941-53.
19. Camps J. Notions de biocompatibilité. Disponible sur: <http://umvf.univ-nantes.fr/odontologie/enseignement/chap7/site/html/cours.pdf> [consulté le 12 octobre 2014]. 2009;
20. Shahi S, Özcan M, Maleki Dizaj S, Sharifi S, Al-Haj Husain N, Eftekhari A, et al. A review on potential toxicity of dental material and screening their biocompatibility. *Toxicol. mech. methods.* 2019;29(5):368-77.
21. Demirci M, Hiller K, Bosl C, Galler K, Schmalz G, Schweikl H. The induction of oxidative stress, cytotoxicity, and genotoxicity by dental adhesives. *Dent. mater.* 2008;24(3):362-71.
22. Mi HY, Jing X, Turng LS, Peng XF. Microcellular injection molding and particulate leaching of thermoplastic polyurethane (TPU) scaffolds. In Nuremberg, Germany; 2014 [cité 6 avr 2022]. p. 392-6. Disponible sur: <http://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.4873807>
23. Eliades T, Eliades G, Watts DC. Structural conformation of in vitro and in vivo aged orthodontic elastomeric modules. *Eur J Orthod.* 1999;21(6):649-58.
24. Hon CY, Peters CE, Jardine KJ, Arrandale VH. Historical occupational isocyanate exposure levels in two Canadian provinces. *J Occup wor Environ Hyg.* 2017;14(1):1-8.
25. Thavarajah R, Thennukonda R. Analysis of adverse events with use of orthodontic sequential aligners as reported in the manufacturer and user facility device experience database. *Indian J Dent Res.* 2015;26(6):582.
26. World Health Organization. Joint FAO/WHO expert meeting to review toxicological and health aspects of bisphenol A: final report, including report of stakeholder meeting on bisphenol A, 1-5 2010, Ottawa, Canada. 2011;
27. Ansari S, Chaudhari A, Patil C, Pullori S. Simple method of testing polymer leaching from thermoplastic sheets used for clear aligner. *APOS Trends Orthod.* 2014;4(3):66.
28. Eliades T, Pratsinis H, Athanasiou AE, Eliades G, Kletsas D. Cytotoxicity and estrogenicity of Invisalign appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009;136(1):100-3.
29. Alhendi A, Khounganian R, Almudhi A, Ahamad SR. Leaching of different clear aligner systems : an in vitro study. *Dent J.* 2022;10(2):27.
30. Nakano H, Kato R, Kakami C, Okamoto H, Mamada K, Maki K. Development of biocompatible resins for 3D printing of direct aligners. *J Photopol Sci Technol.* 2019;32(2):209-16.
31. Fayyaz Ahamed S, Mohnish Kumar S, Vijaya Kumar R, Apros Kanna A, Indrapriyadharshini K. Cytotoxic evaluation of directly 3D printed aligners and Invisalign. *Eur J Mol Clin Med.* 2020;7:1129-40.

32. Matasa CG. Screening Orthodontic Polymers for Leaching. *World Journal of Orthodontics*. 2003;4(2).
33. Rodrigues MO, Abrantes N, Gonçalves FJM, Nogueira H, Marques JC, Gonçalves AMM. Impacts of plastic products used in daily life on the environment and human health : What is known ? *Environ Toxicol Pharmacol*. 2019;72:103239.
34. Raghavan AS, Pottipalli Sathyanarayana H, Kailasam V, Padmanabhan S. Comparative evaluation of salivary bisphenol A levels in patients wearing vacuum-formed and Hawley retainers : an in-vivo study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2017;151(3):471-6.
35. Gracco A, Mazzoli A, Favoni O, Conti C, Ferraris P, Tosi G, et al. Short-term chemical and physical changes in invisalign appliances. *Aust Orthod J*. 2009;25(1):34-40.
36. Schuster S, Eliades G, Zinelis S, Eliades T, Bradley TG. Structural conformation and leaching from in vitro aged and retrieved Invisalign appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2004;126(6):725-8.
37. Iijima M, Kohda N, Kawaguchi K, Muguruma T, Ohta M, Naganishi A, et al. Effects of temperature changes and stress loading on the mechanical and shape memory properties of thermoplastic materials with different glass transition behaviours and crystal structures. *EORTHO*. 2015;37(6):665-70.
38. Gerard Bradley T, Teske L, Eliades G, Zinelis S, Eliades T. Do the mechanical and chemical properties of Invisalign™ appliances change after use ? A retrieval analysis. *EORTHO*. 2016;38(1):27-31.
39. Condò R, Mampieri G, Giancotti A, Cerroni L, Pasquantonio G, Divizia A, et al. SEM characterization and ageing analysis on two generation of invisible aligners. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):316.
40. Ihssen BA, Willmann JH, Nimer A, Drescher D. Effect of in vitro aging by water immersion and thermocycling on the mechanical properties of PETG aligner material. *J Orofac Orthop*. 2019;80(6):292-303.
41. Daniele V, Macera L, Taglieri G, Spera L, Marzo G, Quinzi V. Color Stability, chemico-physical and optical features of the most common petg and pu based orthodontic aligners for clear aligner therapy. *Polymers (Basel)*. 2021;14(1):14.
42. Perturbateurs endocriniens - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/article/perturbateurs-endocriniens>
43. Pup LD, Mantovani A, Luce A, Cavaliere C, Facchini G, Di Francia R, et al. Endocrine disruptors and female cancer : Informing the patients (Review). *Oncology Reports*. 2015;34(1):3-11.

44. Martina S, Rongo R, Bucci R, Razionale AV, Valletta R, D'Antò V. In vitro cytotoxicity of different thermoplastic materials for clear aligners. *Angle Orthod.* 2019;89(6):942-5.
45. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use : report of the nomenclature review committee of the world allergy organization, 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-6.
46. Descotes J, Choquet-Kastylevsky G. Gell and Coombs's classification: is it still valid ? *Toxicology.* 2001;158(1-2):43-9.
47. Premaraj T, Simet S, Beatty M, Premaraj S. Oral epithelial cell reaction after exposure to Invisalign plastic material. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2014;145(1):64-71.
48. Menet MC. Principes de la spectrométrie de masse. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2011;2011(437):41-53.
49. Durner J, Spahl W, Zaspel J, Schweickl H, Hickel R, Reichl FX. Eluted substances from unpolymerized and polymerized dental restorative materials and their Nernst partition coefficient. *Dent Mater.* 2010;26(1):91-9.
50. Van Landuyt KL, Nawrot T, Geebelen B, De Munck J, Snauwaert J, Yoshihara K, et al. How much do resin-based dental materials release ? A meta-analytical approach. *Dent Mater.* 2011;27(8):723-47.
51. Bouchonnet S. La spectrométrie de masse en couplage avec la chromatographie en phase gazeuse. Paris : Éd. Tec & doc, 2009. XII-195 p
52. Bouchonnet S, Libong D. Le couplage chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse. *Actualite chimique.* 2004;7-14.
53. Grela E, Kozłowska J, Grabowiecka A. Current methodology of MTT assay in bacteria – A review. *Acta Histochemica.* 2018;120(4):303-11.

Table des figures

Figure 1 : Gouttière Essix.....	5
Figure 2 : Gouttière Invisalign®	5
Figure 3 : Frise chronologique d'appartition des différents systèmes d'aligneurs	6
Figure 4 : Évolution du module d'élasticité d'un polymère en fonction de la température.....	7
Figure 5 : Plaques à thermoformer	8
Figure 6 : Essix machine®	9
Figure 7 : Machine par pression type Biostar®	10
Figure 8 : Exemple d'imprimante 3D à technologie SLA	11
Figure 9 : Gouttières sur modèle imprimé en 3D.....	11
Figure 10 : Aligneurs Invisalign®	12
Figure 11 : Exemple de l'interface Clincheck pro d'Invisalign®	14
Figure 12 : Exemple d'un patient présentant des attachements ou taquets sur les dents antérieures	15
Figure 13 : Réaction chimique d'obtention du polyuréthane.	21
Figure 14 : Mécanisme d'action des perturbateurs endocriniens	27
Figure 15 : Spectromètre de masse	32
Figure 16 : Déroulement de la chromatographie en phase liquide	33
Figure 17 : Principe de la chromatographie en phase gazeuse.....	34
Figure 18 : Réaction de réduction du sel de tétrazolium de MTT en formazan.....	35
Figure 19 : Critères d'inclusion	37
Figure 20 : Critères d'exclusion	38
Figure 21 : Diagramme de flux selon la méthode PRISMA.....	40
Figure 22 : Types de matériaux analysés.....	44
Figure 23 : Types cellulaires	46
Figure 24 : Milieux de culture.....	47
Figure 25 : Analyses de cytotoxicité	48
Figure 26 : Types de solvants	49
Figure 27 : Types d'analyses effectuées	50

Table des tableaux

Tableau 1 : Tableau représentant les différents degrés de difficulté (stades I, II et III) en fonction de la malocclusion à corriger	17
Tableau 2 : Différents composés relargués par plusieurs types d'aligneurs en fonction de la solution d'immersion	23
Tableau 3 : Les différents niveaux de preuve scientifique	41
Tableau 4 : Analyse de biais des études in vitro d'après Faggion CM, 2012.....	42
Tableau 5 : Analyse de biais de l'étude in vivo d'après l'outil d'évaluation SYRCLE	43
Tableau 6 : Analyse de biais de l'étude clinique d'après l'outil d'évaluation de la Cochrane	43
Tableau 7 : Fabriquant, noms commerciaux et composition chimique des différents matériaux analysés	44
Tableau 8 : Quantité de BPA relarguée en fonction du type d'aligneur d'après Katras et al	54
Tableau 9 : Quantité de méthylméthacrylate relarguée par différents types de gouttières issues de plaques thermoplastiques d'après Walele et al.....	56
Tableau 10 : Pourcentage de substance relarguée en fonction de la concentration en éthanol pour chaque type d'aligneurs d'après Alhendi et al	56

Annexes

Récapitulatif et données de chaque étude incluse

Auteur, Année	Type d'étude	Matériau étudié	Matériel	Groupes soumis à comparaison	Cellules utilisées et milieu de culture	Solution d'immersion	Temps d'analyse	Analyses effectuées	Résultats/Conclusions
Schuster, 2004	In vitro	Invisalign®	10 jeux de gouttières avant utilisation/ après utilisation à 22h et à 2 semaines	Echantillons immergés dans eau + éthanol (25/75 % vol/vol) 2 semaines à 23° 3 groupes : - Avant utilisation - A 22h d'utilisation - A 2 semaines d'utilisation		Eau + éthanol	14 jours	Variations des propriétés chimiques, mécaniques et de la morphologie de surface : (FTIR, microdureté, analyse au microscope optique) Relargage de monomères : Chromatographie en phase gazeuse Spectrométrie de masse	A 2 semaines les aligneurs montrent une usure des pointes cuspidiennes et des zones de dépôt de biofilm localisées et une légère augmentation de la microdureté Pas de relargage de monomères ou d'autres substances
Eliades, 2009	In vitro	Invisalign®	3 jeux de gouttières non utilisés (n=6)	Echantillons immergés dans solution saline 2 mois à 37° Eluants obtenus à partir des échantillons dilués à 5, 10 et 15% vol/vol Contrôle négatif : solution saline à 5, 10, 15% Contrôles positifs : β-oestradiol – (β-E2) et BPA à 5, 10, 15%	Cellules: MCF-7 Milieu de culture: DMEM (milieu Eagle modifié de Dulbecco)	Solution saline	2 jours et 6 jours	Oestrogénicité : Prolifération par comptage en milieu liquide Cytotoxicité : Test de réduction du MTT	Pas de signes d'oestrogénicité sur les cellules MCF-7 Très légers signes de cytotoxicité sur les cellules MCF-7
Gracco, 2009	In vitro	Invisalign®	1 aligneur non utilisé 10 aligneurs portés 14 jours	Aligneur non utilisé immergé dans de la salive artificielle à 37° pendant 14 jours 3 groupes : - non utilisé (N) - salive artificielle (A) - 14 jours en intra-buccal (U)		Salive artificielle		Analyse de la composition chimique et de l'état de surface : FTIR + MEB Relargage de monomères : Chromatographie en phase gazeuse Spectrométrie de masse	Pas de trace de relargage de substances par les aligneurs soumis au vieillissement naturel/artificielle Les aligneurs portés 14 jours présentent des microfissures, des zones d'abrasion et des zones localisées de dépôts de biofilm

Kopperud 2011	In vitro	Essix A+® Biocryl C® Essix Embrace® Orthocryl® Triad VLC®	3 échantillons de chaque matériaux (n=15)	Echantillons placés dans de l'eau distillée à 37° dans une étuve pendant 24h 5 groupes : Thermoformés :Essix A+, Biocryl C, Essix Embrace Résine thermopolymérisable Orthocryl Résine photopolymérisable Triad VLC		Eau distillée	10 jours	Relargage de monomères : Chromatographie en phase gazeuse Spectrométrie de masse	Faible relargage de méthacrylates pour tous les matériaux Les résines thermoformées relarguent moins de méthacrylates Taux inférieur à la dose journalière admissible
Premaraj, 2013	In vitro	Invisalign®	1 jeu d'aligneurs non utilisé	Disques de matériau 2 groupes : immergés dans une solution saline vs salive artificielle	Cellules : NTERT-1 (kératinocytes humains) Milieu de culture non spécifié	Solution saline/salive artificielle	2, 4 et 8 semaines	Cytotoxicité : Changement morphologique par microscopie optique Test de réduction du MTT Adhésion cellulaire par ECIS (test d'impédance électrique de substrat)	Les cellules exposées aux échantillons placés dans la solution saline montrent une légère cytotoxicité avec une réduction de l'activité métabolique, une mobilité réduite et plus de mortalité cellulaire
Kotyk, 2014	In vitro	Biocryl C® Biocryl Retainer® Essix A+ Invisalign®	Non précisé	Echantillons de matériaux découpés et immergés dans salive artificielle 8 groupes : Biocryl Essix avant/après thermoformage Biocryl Retainer avant/après thermoformage Essix A+ avant/après thermoformage Invisalign® avant/après utilisation		Salive artificielle	1,3,7 et 14 jours	Relargage de monomères (BPA) Chromatographie en phase gazeuse Spectrométrie de masse	Un relargage de BPA est observé pour tous les matériaux les 3 premiers jours d'immersion dans la salive mais en dessous de la dose journalière admissible Taux de BPA le + élevé à 7,63 µg/g à 1 jrs (Biocryl Retainer)
Chen, 2016	In vitro et in vivo	Invisalign® Erkodur®	30 gouttières par groupes	Partie in vitro : 30 aligneurs Invisalign® 30 gouttières de contention en plaque Erkodur® - avant utilisation - après 2 semaines de port Partie in vivo : 80 rats Wistar sur lesquels sont placées 1 minivis palatine au contact d'une plaque thermoformée	Prélèvement d'échantillons de 0,5 mL de sang sur les rats (in vivo) Ou 0,5 g d'échantillons de gouttières (in vitro)			Relargage d'éléments métalliques au sein des aligneurs : ICP-MS : spectrométrie à plasma induit	Détection d'Al, Ni, Zn et Sn dans les aligneurs Les éléments métalliques détectés ne dépassent pas les seuils de toxicité Le taux diminue détecté diminue dans les aligneurs à 2 semaines de port
Walele, 2016	In vitro	CA Scheu dental® Ultradent Soft Tray® EVA Endent® Easy Vac Gasket® AVAC R®	Non précisé	Echantillons obtenus à partir des chutes de matériau issus du thermoformage et immergés dans de l'eau + éthanol pendant 1 semaine à 23° 5 groupes : Clear Aligner Ultradent, EVA, 3A Medes et Jaypee		Ethanol + eau (75/25 % v/v)	Non précisé	Relargage de monomères : HPLC (Chromatographie en phase liquide à haute performance)	Tous les matériaux étudiés relarguent des méthacrylates Le taux relargué varie en fonction des matériaux étudiés Ultradent montre le taux le + élevé Taux détecté inférieur au seuil de toxicité admissible

Fang, 2019	In vitro	Invisalign®	22 jeux de gouttières non utilisées 22 jeux de gouttières portées 2 semaines	Echantillons découpés pour les tests 2 groupes : - non utilisée - portée 2 semaines				Analyse de la stabilité et du relargage d'éléments chimiques : FTIR + STEM-XEDS Analyse de l'état de surface : MEB Propriétés mécaniques : Résistance en flexion	A deux semaines présence de fissures, de signes de délamination et d'une abrasion de la surface Résistance en flexion diminuée à 2 semaines A T0 détection de C, O, Al et Si dans la composition des aligneurs A deux semaines diminution d'Al et Si indiquant un relargage de ces éléments
Martina, 2019	In vitro	Duran® Biolon® Zendura® Invisalign®	Non précisé	Echantillons immergés dans DMED (milieu Eagle modifié de Dulbecco) 2 semaines à 37° Duran, Biolon, Zendura non thermoformés/thermoformés Invisalign uniquement thermoformé	Fibroblastes gingivaux humains Milieu de culture : DMED (milieu Eagle modifié de Dulbecco)		14 jours	Cytotoxicité Test de réduction du MTT	Tous les matériaux montrent une légère cytotoxicité. Le thermoformage augmente légèrement la cytotoxicité
Ahamed, 2020	In vitro	Invisalign® Dental LT® E-Guard®	1 aligneur de chaque type (n=3) non utilisés	Echantillons dans des puits de culture avec du DMED (milieu Eagle modifié de Dulbecco) à 20° 3 groupes : Invisalign/E-Guard/Dental LT	Cellules 3T3 (fibroblastes de souris) Milieu de culture : DMED (milieu Eagle modifié de Dulbecco)		1, 3, 5 et 7 jours	Cytotoxicité Test de réduction du MTT	Tous les matériaux montrent une légère cytotoxicité La cytotoxicité est la + élevée le 1 ^{er} jour puis diminue Les résines d'impression 3D ont la cytotoxicité la plus élevée
El Idrissi, 2020	In vitro	Clear Aligner®	10 aligneurs neufs/10 aligneurs après 2 semaines en intrabuccal	Echantillons immergés dans salive artificielle et conservés dans une étuve à 37° pendant 24h 2 groupes : aligneurs non utilisés/vs aligneurs utilisés		Salive artificielle	14 jours	Relargage de monomères (BPA) HLPC (Chromatographie en phase liquide à haute performance)	Très faible relargage de BPA détecté par les aligneurs avant/après utilisation Pas d'influence du vieillissement sur le relargage de BPA
Nemec, 2020	In vitro	Invisalign®	1 jeu de 69 gouttières maxillaire et mandibulaire non utilisées	Disques de matériau découpés Echantillons immergés dans du MED (milieu Eagle modifié) 2 groupes : Invisalign® Contrôle : cellules en culture sur tissu de culture plastique (TCP)	Cellules Ca9-22 (cellules de carcinomes épidermoïdes oraux) Milieu de culture : MED		2 et 7 jours	Cytotoxicité Comptage en milieu liquide Test de réduction du MTT Analyse morphologique au MEB qPCR (expression protéines/marqueurs de l'inflammation)	Faible prolifération cellulaire à la surface Pas de signes de cytotoxicité sur les cellules Ca9-22 Augmentation des marqueurs de l'inflammation et des protéines impliquées dans la fonction barrière

Katras, 2021	In vitro	Invisalign® SmileDirect Club® Essix Ace®	Aligneurs non utilisés donnés par des patients	Disques de chaque matériau découpés et immergés dans 3 solutions <ul style="list-style-type: none"> - Salive artificielle - Fluide gastrique artificiel - éthanol 3 groupes pour chaque matériau (Invisalign/SmileDirectClub/Essix ACE)		Salive artificielle/acide gastrique/éthanol	1, 2, 6, 10 et 20 jours	Relargage de monomères (BPA) Chromatographie en phase liquide à haute performance/spectrométrie de masse	Pas de différences significatives de relargage de BPA entre les 3 types d'aligneurs et les différents types de solution La majorité du relargage de BPA est observée à 24h Taux de BPA détecté inférieur au seuil de toxicité
Nemec, 2021	In vitro	Invisalign®	1 jeu de 69 gouttières maxillaire et mandibulaire non utilisées	Disques de matériau découpé Echantillons placés dans du CnT-PR 2 groupes : Invisalign® Contrôle : cellules en culture sur tissu de culture plastique (TCP)	Cellules HOK (kératinocytes de la muqueuse orale) Milieu de culture : CnT-PR		2 et 7 jours	Cytotoxicité Test CCK8 de prolifération/viabilité Analyse morphologique au MEB qPCR (expression protéines/marqueurs de l'inflammation)	Faible prolifération cellulaire à la surface Pas de signes de cytotoxicité sur les cellules HOK Augmentation des marqueurs de l'inflammation et des protéines impliquées dans la fonction barrière
Xu, 2021	In vitro	Dental LT®	12 échantillons	Echantillons imprimés et nettoyé à l'alcool isopropylique pendant différents temps : 5, 12, 20, 30 min, 1h et 12h Contrôle : échantillons non post traités	Fibroblastes de souris L929 Milieu de culture : CnT-PR		12, 24 et 72 h	Analyse de l'état de surface : MEB et rugosité Propriétés mécaniques : Résistance en flexion Cytotoxicité : Test CCK8 de viabilité/prolifération et activité métabolique	Sans post-traitement cytotoxicité des échantillons. Pas d'effets cytotoxiques des échantillons nettoyés à l'IPA même à 5 min Augmenter le temps de nettoyage à l'IPA n'améliore pas la cytotoxicité
Alhendi, 2022	In vitro	Invisalign® Eon® SureSmile® Clarity®	3 jeux de gouttières pour chaque matériau	Echantillons découpés et immergés dans de l'éthanol à différentes concentrations pendant 2 semaines à 37° : <ul style="list-style-type: none"> - 100% - 75% - 50% - 25% 		Ethanol + eau		Relargage de substances chimiques : Chromatographie en phase gazeuse Spectrométrie de masse	Les 4 systèmes montrent un degré de relargage variable 11 substances chimiques détectées en fonction des systèmes étudiés Benzene1,3-bis(1,1-dimethylethyl) détectés à 100% et 75% d'éthanol pour les 4 systèmes Taux inférieurs au seuil de toxicité Système Invisalign relargue le moins de substances Système Eon relargue le plus de substances Pas de détection de BPA
Olety, 2022	Observationnelle prospective	PETG (marque non spécifiée)	20 patients inclus Gouttières portées pendant 15 jours	Echantillons de cellules obtenues par frottement des joues/lèvres avec une spatule en métal à T0 (avant la pose) et à T1 (15 jours après la pose)	Cellules de la muqueuse orale des patients inclus	/	Avant traitement et 15 jours	Cytotoxicité : Après fixation des cellules, coloration au PAP (Papanicolaou) et analyse cytomorphométrique (nombre de micronuclei)	Légère cytotoxicité à 15 jours avec augmentation du nombre de micronuclei

Source : Auteur, Synthèse de la revue systématique de littérature, 2022.

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Docteur Claire-Adeline DANTAGNAN

Professeur Vianney DESCROIX

Vu, le Président d' Université Paris Cité

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Vianney DESCROIX

Évaluation de la biocompatibilité des aligneurs orthodontiques : revue systématique de la littérature

Audelia Gzaïel. Évaluation de la biocompatibilité des aligneurs orthodontiques : revue systématique de la littérature. 2022. 71 p. : ill., graph., tabl. Réf. bibliographiques p. 62-65.

Sous la direction de Mme le Docteur Claire-Adeline Dantagnan

Université Paris Cité
UFR d'Odontologie
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge
5, rue Garancière - 75006 Paris