Toxicité des aligneurs : quelles sont les données actuelles et leurs implications cliniques ?

Claire-Adeline **DANTAGNAN**
INSERM, UMR 1333 SANTÉ ORALE, UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS NORD, UNIVERSITÉ PARIS-CITÉ, MONTROUGE, HÔPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE, PARIS

Sylvie **BABAJKO**
INSERM, UMR 1333 SANTÉ ORALE, UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS NORD, UNIVERSITÉ PARIS-CITÉ, MONTROUGE

Philippe **FRANÇOIS**
INSERM, UMR 1333 SANTÉ ORALE, UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS NORD, UNIVERSITÉ PARIS-CITÉ, MONTROUGE, HÔPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE, PARIS

Elisabeth **DURSUN**
INSERM, UMR 1333 SANTÉ ORALE, UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS NORD, UNIVERSITÉ PARIS-CITÉ, MONTROUGE, HÔPITAL BRETONNEAU, PARIS

Jean-Pierre **ATTAL**
INSERM, UMR 1333 SANTÉ ORALE, UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS NORD, UNIVERSITÉ PARIS-CITÉ, MONTROUGE, HÔPITAL HENRI MONDOR, CRÉTEIL

Julia **BOSCO**
INSERM, UMR 1333 SANTÉ ORALE, UNIVERSITÉ SORBONNE PARIS NORD, UNIVERSITÉ PARIS-CITÉ, MONTROUGE, HÔPITAL PITIÉ-SALPÊTRIÈRE, PARIS

Les aligneurs orthodontiques sont de plus en plus populaires, offrant à nos patients une alternative esthétique aux traitements multi-attaches vestibulaires. De nombreux matériaux sont aujourd'hui disponibles sur le marché, qu'ils soient issus de systèmes commerciaux, de plaques à thermoformer ou destinés à l'impression directe des gouttières.
La biocompatibilité des dispositifs orthodontiques est un point essentiel car une fois placés en bouche, ils ne doivent pas provoquer d'effets indésirables ni à l'échelle locale des tissus mous ni à l'échelle globale de la santé générale de nos patients. Nos patients s'interrogent de plus en plus sur la nature et la toxicité de leurs aligneurs. En effet, certains matériaux dentaires utilisés en orthodontie peuvent libérer du bisphénol A (BPA) que les agences réglementaires ont classé comme perturbateur endocrinien avéré pour la santé et l'environnement. Indépendamment du relargage du BPA, il existe une inquiétude quant aux autres monomères relargués. Plusieurs études se sont intéressées au relargage de monomères résiduels par les matériaux de collage orthodontique, mais qu'en est-il des aligneurs ? Les matériaux utilisés pour leur fabrication sont-ils susceptibles de relarguer du BPA ou d'autres monomères potentiellement toxiques et d'induire des effets biologiques indésirables ? L'objectif de cet article est de faire un point sur les données actuelles de la toxicité des aligneurs et d'en déduire des implications cliniques.

Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt.

Les aligneurs orthodontiques ont gagné en popularité ces dernières années dans le traitement de malocclusions légères à modérées comme alternative aux dispositifs fixes tant pour les adultes que pour les enfants et adolescents [1]. De nombreux systèmes commerciaux sont aujourd'hui disponibles sur le marché et l'orthodontiste peut également fabriquer les aligneurs à son cabinet (aligneurs dit « *in-office* » ou « *in-house* ») [1-2]. Contrairement aux dispositifs fixes, les aligneurs offrent un avantage esthétique par leur transparence, un meilleur confort et la possibilité d'une fabrication individualisée pour chaque patient [1].

Les aligneurs sont composés de polymères de grade médical et une grande diversité de matériaux existe aujourd'hui sur le marché [1-2]. Ils sont traditionnellement fabriqués par thermoformage sur un modèle en plâtre ou imprimés [3]. Le thermoformage implique le chauffage de plaques de matériaux thermoplastiques transparents jusqu'à ramollissement suffisant pour être moulé sur le modèle [3].

L'impression 3D ouvre de nouvelles perspectives en permettant de fabriquer des aligneurs par impression directe sans passer par une étape de thermoformage sur modèle [4-5]. Cela améliorerait la précision des aligneurs et réduirait l'impact environnemental des déchets plastiques générés par le thermoformage [4-5].

Un traitement orthodontique par aligneurs implique leur port 22 heures sur 24 et leur changement successif tous les 7 à 14 jours [1-2]. Des attachements en résine composite communément appelés « taquets » sont généralement positionnés sur certaines dents afin d'optimiser la rétention des aligneurs et la réalisation de certains mouvements dentaires planifiés (rotations, versions etc.) [1-2].

La biocompatibilité est un aspect fondamental car tout dispositif orthodontique placé en bouche ne doit pas provoquer d'effets indésirables à court ou long terme, à l'échelle locale ou générale pour ne pas compromettre le bien-être et la santé de nos patients [6]. Les agences réglementaires nationales et européennes, en charge de la sécurité des aliments, de l'environnement et de la santé, s'interrogent sur la nature et la composition des dispositifs mis en place au cours de leur traitement. Certaines substances libérées par des matériaux utilisés en orthodontie ont été identifiées comme perturbateurs endocriniens susceptibles de nuire à la santé [7].

Bien que les aligneurs soient aujourd'hui fabriqués à partir de matériaux sans dérivés de bisphénol A [1-2], perturbateur endocrinien avéré pour la santé et l'environnement, des questions se posent quant aux effets toxiques des matériaux, notamment des monomères, qui les composent tant pour les tissus mous environnants que pour la santé générale de nos patients. L'objectif de cet article est de faire un point sur l'état actuel de la littérature concernant la potentielle toxicité des aligneurs orthodontiques et d'en déduire des implications cliniques.

"L'objectif de cet article est de faire un point sur l'état actuel de la littérature concernant la potentielle toxicité des aligneurs orthodontiques et d'en déduire des implications cliniques."

COMPOSITION CHIMIQUE DES ALIGNEURS

Aligneurs thermoformés

Les aligneurs thermoformés sont composés de polymères de grade médical qui diffèrent par leur composition chimique et leur homogénéité (mélange de plusieurs polymères ou composition homogène) [1-2].

Plusieurs types de polymères sont utilisés (tableau 1) parmi lesquels le polyuréthane (PU) et le PETG (polyéthylène glycol téréphtalate) sont les plus employés pour leur transparence, leurs propriétés mécaniques et leur flexibilité [1-2].

Les plastiques de thermoformage des aligneurs peuvent être monocouches avec une composition chimique homogène ou au contraire multicouches, associant deux ou trois couches de polymères différents [1-2].

Aligneurs imprimés en 3D

Contrairement aux matériaux de thermoformage, les résines pour l'impression directe d'aligneurs comme celles développées par Graphy sont un mélange de photo-initiateurs, d'additifs et de monomères comme les acrylates et les méthacrylates (tableau 1) [2, 5]. Ces monomères sont également retrouvés dans la composition chimique d'autres dispositifs ou matériaux orthodontiques comme les colles [8]. Néanmoins, certains ingrédients de leur composition ne sont pas mentionnés

Tableau 1. Composition chimique de quelques matériaux pour aligneurs disponibles sur le marché.

TYPE DE MATÉRIAU	MARQUE, FABRICANT	COMPOSITION CHIMIQUE
ALIGNEURS DE SYSTÈMES COMMERCIAUX	SmartTrack, Invisalign	PU/Copolyester
	TruGEN/TruGEN Xr, Spark, Ormco	PU-/Copolyester
	Angel Align, Angel Align Biotechnology Co	PU/PE composite resin
	Smilers	PETG
PLAQUES À THERMOFORMER	Clear Aligner (CA/CA Pro +), Scheu Dental	Copolyester/thermoplastic elastomer
	Zendura FLX, Bay Material	PU
	Essix A+, Dentsply	PE/PP Copolymer
	Essix C+, Dentsply	PVC
	Essix ACE, Dentsply	PU/PE Copolymer
	Biolon, Dreve	PETG
	Duran/Duran Plus, Scheu Dental	PETG
	Copyplast, Scheu Dental	PP
RÉSINE POUR IMPRESSION DIRECTE	TC-85 DAC, Graphy	Aliphatic Urethane acrylate oligomer, Proprietary ingredients
	LuxCreo Dental Clear Aligner Resin, LuxCreo	Polyurethane methacrylate A Polyurethane methacrylate B Isobornyl methacrylate 4-Acryloylmorpholine Antioxidant B Initiator B

directement par les fabricants pour des raisons de secret industriel et sont mentionnés par « *proprietary ingredient* » ou « *initiator B* ».

ALIGNEURS THERMOFORMÉS ET TOXICITÉ

Placés en bouche 22 heures sur 24 pendant 7 à 14 jours, les aligneurs subissent des contraintes mécaniques (lors des mesures d'hygiène, déglutition, voire parafonctions comme le bruxisme), physico-chimiques (variations de pH et de température), chimiques (action de la salive, des boissons acides ou des acidités intrinsèques liées à un RGO), des attaques acides bactériennes ou biologiques (dégradations enzymatiques salivaires ou bactériennes) (fig. 1) [9]. Il en est de même pour les taquets en résine composite collés sur certaines dents pendant le traitement (fig. 2) [10]. Ces contraintes engendrent inévitablement une dégradation des aligneurs et des taquets et par conséquent un possible relargage de leurs composants [9-10].

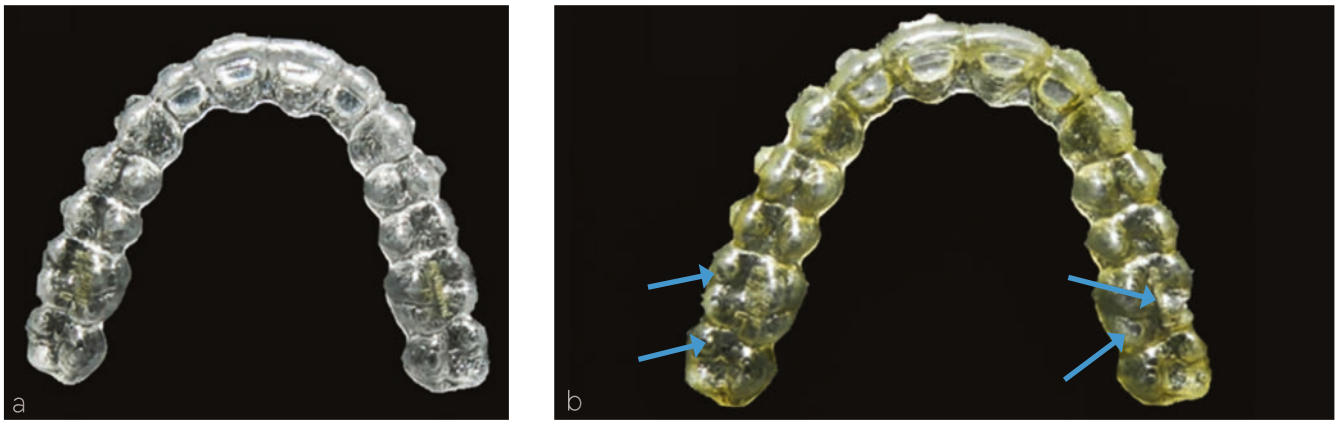
Relargage de composants

Point sur le relargage de bisphénol A (BPA)

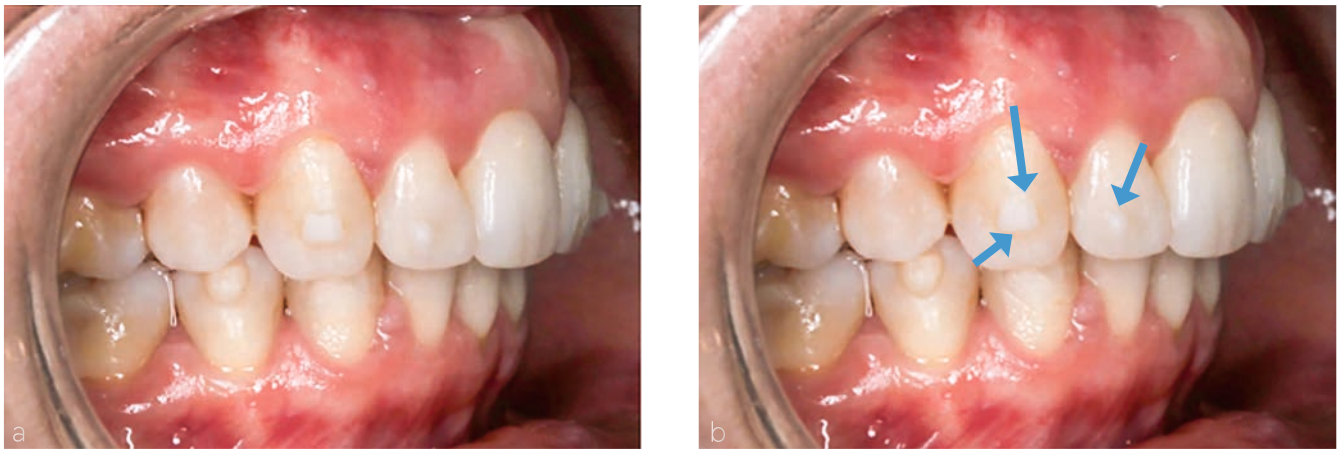
Le BPA est un perturbateur endocrinien avéré capable d'imiter l'action des œstrogènes. Dans les matériaux dentaires, il n'est pas retrouvé pur, mais sert de précurseur à certains monomères de leur composition comme le BisGMA (Bisphénol A Glycidyl Methacrylate) ou le BisEMA (Bisphenol A Ethoxylated Methacrylate) [11].

Lors des traitements par aligneurs, le BPA est impliqué au moment de la mise en place des adhésifs et résines composites utilisées pour la réalisation des taquets [9-10, 12]. Il peut également entrer dans le processus de fabrication du polycarbonate dont sont composés certains aligneurs [9,12]. Des inquiétudes subsistent quant à son possible relargage par les aligneurs dans certaines conditions spécifiques comme les variations de température ou les environnements acides [9, 12].

Certaines études comme celle de Schuster *et al.* ou celle de Gracco et al. ne trouvent aucune trace de BPA relargué à partir d'aligneurs Invisalign déjà porté pendant 14 jours par des patients [13-14]. D'autres au contraire montrent un relargage de BPA [15-17]. L'étude de Kotyk *et al.* investiguant le relargage de BPA dans la salive artificielle par plusieurs types d'aligneurs thermoformés (Invisalign, Essix A+ (Dentsply) et Biocryl (Great Lakes Orthodontics)) n'a détecté un relargage de BPA que pour le Biocryl [16]. Katras *et al.*, ont



1. Exemple d'aligneurs Invisalign® avant le port (a) et après 14 jours en bouche (b). En b, on voit des trous au niveau des zones correspondant aux pointes cuspidiennes des molaires (flèches bleues).



2. Photographies latérales droites des taquets en résine composite (Tetric EvoCeram®) lors d'un traitement Invisalign® un mois après la pose (a) et à 3 mois (b). En b, on voit une modification de la forme des taquets de 12 et 13 (flèches bleues).

montré un relargage de BPA dans différents milieux d'immersion (75 % ethanol, salive artificielle et acide gastrique) par des plaques thermoformées et des aligneurs de marques commerciales [17]. Les auteurs ont trouvé une augmentation du taux de BPA les premiers jours après l'immersion de l'aligneur, puis une diminution après 10 jours [17]. Ce point est important car les aligneurs sont généralement changés tous les 10 à 14 jours pendant le traitement, ce qui signifie que chaque changement d'aligneurs apporterait régulièrement une source potentielle de libération de BPA. Dans ces différentes études, les auteurs suggèrent que le BPA libéré par les aligneurs proviendrait d'impuretés dans leur fabrication ou de leur dégradation [15-17]. Par ailleurs, certains auteurs s'intéressent à la libération de BPA par les résines composites et adhésifs utilisés pour la réalisation des taquets sur une durée de 7 jours après immersion dans de l'eau distillée [18]. Ils ont identifié un relargage de BPA par l'adhésif et les deux résines composites testées (Adhese Universal, Tetric EvoFlow et Tetric EvoCeram (Ivoclar Vivadent) ainsi qu'une altération de l'état de surface des taquets (fissures, fractures, changement de morphologie de surface) [18]. Les auteurs suggèrent que le BPA retrouvé proviendrait de la dégradation du BisGMA présent dans la composition chimique de ces trois matériaux [18].
Bien que les taux de BPA libérés dans les études soient faibles, compte tenu de l'action des perturbateurs endocriniens à de très faibles doses et de leur possible passage sublingual, cette source d'exposition pourrait être sous-estimée [19]. De plus, l'*European Food Safety Authority* (EFSA) a récemment réduit de 20 000 fois la dose journalière admissible du BPA à 0,2 ng/kg/j, ce qui signifie que

"Une libération de substances cancérigènes et toxiques par différents types d'aligneurs a été retrouvée *in vitro* dans différents milieux d'immersion."

les doses de BPA libérées dans les études cliniques et expérimentales, qui ne se situaient jusqu'alors pas dans cette gamme, le sont désormais [7].

- Il est possible de retrouver une libération de BPA expérimentalement dans différents milieux d'immersion et cliniquement par différents matériaux pour aligneurs thermoformés.
- Du BPA peut être libéré par les taquets en résine composite placés sur certaines dents pendant le traitement.
- Bien que les taux de BPA mesurés soient faibles, ils sont maintenant dans un ordre de grandeur de la dose maximale journalière admissible fixée par l'EFSA en 2023, ce qui justifie les questionnements quant à leur toxicité potentielle.
- En considérant les effets à faible dose du BPA et de ses dérivés, il serait préférable d'employer des matériaux de collage sans dérivés de BPA pour la pose des taquets en particulier chez les patients les plus vulnérables : femmes enceintes et en projet de grossesse, enfants et adolescents.

Relargage d'autres substances

Peu de chercheurs ont investigué la possibilité de relargage d'autres composants que le BPA par les aligneurs. Alhendi *et al.*, ont analysé la libération de différentes substances par quatre systèmes d'aligneurs (Invisalign, Eon, Suresmile et Clarity) après exposition intra-orale simulée par immersion dans l'éthanol à différentes concentrations [20]. Les auteurs ont retrouvé onze substances potentiellement toxiques dont le 1,3 bis(1,1-dimethylethyl)benzene ou le 2,6,10,14-tetramethyl heptadecane au cours de leur analyse [20]. Le 1,3 bis(1,1-dimethylethyl)benzene est un composé associé à des rashs cutanés et des troubles du rythme cardiaque par le Centre de Contrôle et de Prévention des Maladies (CDC) avec des effets variables selon la dose et le type d'exposition [20]. Le 2,6,10,14-tetramethyl heptadecane a été retrouvé dans le métabolisme de certains cancers chez l'homme [20]. Çifçi Özkan *et al.* ont montré, outre la libération de BPA, la présence de traces d'autres bisphénols par les différents aligneurs testés (BPS (bisphénol S) et BPF (bisphénol F)) [15].

Iliadi *et al.*, se sont intéressés à la libération de monomères par les résines composites et adhésifs utilisés pour la réalisation des taquets sur une durée de 7 jours après immersion dans de l'eau distillée [18]. Ils ont identifié un relargage d'UDMA, de BisGMA et de TEGDMA par l'adhésif et les deux résines composites testés (Adhese Universal, Tetric EvoFlow et Tetric EvoCeram (Ivoclar Vivadent)) après 7 jours [18].

- Une libération de substances cancérigènes et toxiques par différents types d'aligneurs a été retrouvée *in vitro* dans différents milieux d'immersion.
- Un relargage de BPS et de BPF a été identifié par différents types d'aligneurs, dont les effets seraient similaires à ceux observés avec le BPA.
- Nous conseillons de rincer les aligneurs avant la première mise en bouche, ce qui permettrait de réduire les composés chimiques de surface susceptibles d'être relargués.
- Un relargage de monomères dérivés du BPA comme le BisGMA et de monomères non dérivés du BPA comme l'UDMA et le TEGDMA a été détecté par des résines composites pour la réalisation des taquets.
- Les taux mesurés sont relativement faibles et dans la même gamme que les taux de BPA détectés.
- Pour limiter l'exposition de nos patients à des substances toxiques et dérivés de BPA après le collage des taquets, il est possible de suivre certaines recommandations :
  - respecter les indications de mise en œuvre données par le fabricant ;
  - utiliser une lampe à photopolymériser puissante (> 1 000 MW/cm^2) ;
  - augmenter le temps de polymérisation et approcher la fibre de la lampe du taquet en composite.

Point sur les microplastiques

Le terme microplastiques (MP) est apparu en 2004 pour identifier des particules ou des fibres synthétiques issues de polymères avec un diamètre variant de 1 à 5000 µm [21–24]. Ils sont divisés en MP primaires utilisés intentionnellement comme additifs et en MP secondaires susceptibles de se détacher d'un matériau sous l'effet de sa dégradation [21–24]. Des effets de ces MP sur la santé ont été démontrés avec une altération du microbiote intestinal [21], du cerveau ou du système cardiovasculaire [22].

Deux études expérimentales se sont intéressées à la libération de microplastiques par différents types d'aligneurs (issus de plaques thermoformées et de systèmes commerciaux) [23–24]. Les auteurs ont montré des modifications de surface du matériau avec une augmentation de rugosité avec le temps d'immersion dans la salive, l'apparition de fissures et de porosités et une texture plus rugueuse [23–24]. Dans ces deux études, la taille des MP détectés variait entre 5 et 20 µm [23–24].

Ces deux études suggèrent que les plastiques des aligneurs pourraient causer la dispersion de MP dans la salive pendant le traitement possiblement ingérés ou absorbés par voie sublinguale avec des effets potentiels sur la santé générale de nos patients. Bien que ces études apportent un éclairage sur cet aspect des traitements par aligneurs, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes de libération de ces microplastiques, pour évaluer le réel impact sur la santé et pour trouver des matériaux alternatifs pour réduire cette source d'exposition tant pour nos patients que pour l'environnement.

- Des microplastiques sont libérés expérimentalement dans la salive par différents types d'aligneurs.
- Des études cliniques et expérimentales sont nécessaires pour évaluer l'impact de ces microplastiques sur les tissus mous et la santé générale de nos patients.

TOXICITÉ

Réactions allergiques

Certaines substances présentes dans la composition chimique des aligneurs comme les isocyanates utilisés pour stabiliser le polyuréthane sont connues pour être de forts sensibilisateurs allergiques [25–26]. Les réactions d'hypersensibilités allergiques dans le cadre des traitements par aligneurs sont relativement rares et de types I et IV. Elles peuvent être immédiates comme l'urticaire de contact, l'œdème de la gorge ou le choc anaphylactique, ou retardées comme l'eczéma de contact ou le rash cutané généralisé [25–26]. La salive jouerait un rôle protecteur en facilitant l'élimination des allergènes et des agents irritants. De plus, la durée de traitement relativement courte, limite également la durée d'exposition aux allergènes potentiels [25 26].

- Des réactions d'hypersensibilité de type I et IV ont été constatées après la pose d'aligneurs orthodontiques.
- C'est la présence d'isocyanates, utilisés comme stabilisant du polyuréthane contenu dans certains aligneurs qui serait à l'origine des réactions allergiques observées.
- Avant de mettre en place tout dispositif orthodontique, l'orthodontiste doit se renseigner sur les antécédents allergiques de son patient et éviter les aligneurs à base de PU en cas d'antécédents allergiques.

Toxicité cellulaire des aligneurs thermoformés

La toxicité cellulaire des matériaux thermoplastiques est influencée par leur composition chimique, le mode de thermoformage et des facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité ou encore l'exposition à un environnement acide [27–30].

Des études *in vitro* évaluent certains effets biologiques, potentiellement toxiques, des plastiques des aligneurs en utilisant des fibroblastes gingivaux ou des kératinocytes, principales cellules en contact avec ces matériaux [25, 27–30]. Les effets relevés incluent une diminution de la viabilité et de la croissance cellulaire, des perturbations du cycle cellulaire avec une induction de l'apoptose, une augmentation de la perméabilité membranaire, une diminution des capacités d'adhésion et une augmentation de la production de médiateurs de l'inflammation et du stress oxydant intracellulaire [25, 27–30]. Des effets génotoxiques ont aussi été observés avec des dommages à l'ADN cellulaire après exposition à des éluants issus du plastique de l'aligneur [27, 28, 30]. Enfin, les effets œstrogéniques d'aligneurs Invisalign n'ont été évalués que dans une seule étude, qui a conclu à une absence de potentiel œstrogénique [29].

Bien qu'informatifs, ces résultats sont à prendre avec précaution car ils ont été obtenus dans le cadre d'études *in vitro* et ne peuvent pas être directement extrapolés cliniquement où s'ajoutent les effets du


DR

vieillissement de l'aligneur, les effets de la salive, les effets des mesures d'hygiène etc. Par ailleurs, les durées d'exposition des cellules aux éluants du plastique de l'aligneur sont relativement courtes (24 heures à 72 heures pour la majorité), ce qui ne reflète pas le port classique des aligneurs de 7 à 14 jours [25, 27-30]. Des études cliniques sont donc nécessaires pour évaluer les effets biologiques observés et explorer les effets protecteurs (ou non) de la salive observés *in vitro*.

- Tous les types d'aligneurs ont montré des effets cellulaires toxiques légers à modérés mis en évidence expérimentalement.
- Le thermoformage augmente de façon légère la toxicité de l'aligneur par rapport au matériau brut non thermoformé.
- L'exposition à des variations de température (par exemple à des boissons ou des aliments chauds ou froids) et à l'acidité influence la toxicité de l'aligneur. Il est donc important de rappeler à nos patients d'éviter de boire ou de manger avec leurs aligneurs en bouche.
- La salive jouerait un rôle protecteur en réduisant l'impact des effets cytotoxiques observés.

Toxicité cellulaire des taquets

De nombreuses études *in vitro* s'intéressent aux effets biologiques toxiques des résines composites utilisées pour la fabrication des taquets [31-34]. Les différents types d'effets biologiques observés sont similaires à ceux relevés pour les plastiques des aligneurs : effets cytotoxiques avec réduction de la viabilité cellulaire, perturbations du fonctionnement cellulaire et production de médiateurs de l'inflammation, effets génotoxiques avec dommages de l'ADN cellulaire [31-34]. La combinaison de certains monomères comme le TEGDMA et l'UDMA souvent présents dans la composition chimique des résines composite pourrait majorer les effets toxiques cellulaires observés [35]. Enfin, des effets œstrogéniques ont été décrits avec une perturbation de la viabilité et de la croissance de lignées cellulaires sensibles aux œstrogènes [36]. Le TEGDMA pourrait aussi être associé au développement de lésions carieuses secondaires [37]. Cet effet pourrait augmenter le risque de leucomes autour des taquets pendant le traitement d'autant que le port de l'aligneur isole les dents du pouvoir tampon de la salive.

Les effets biologiques des résines composites dépendent de leur composition chimique (densité, poids moléculaire et solubilité des monomères les constituants) avec des effets dose-dépendants souvent reportés [31-34]. Les résines composites utilisées pour coller les taquets sont photopolymérisables. Il est bien démontré que la polymérisation joue un rôle dans leur toxicité notamment le type de lampe utilisé, sa distance et sa puissance [31-34].

- Les résines composites pour le collage des taquets ont des effets cellulaires toxiques légers à modérés mis en évidence dans les études expérimentales.

ALIGNEURS DIRECTEMENT IMPRIMÉS ET TOXICITÉ

La mise en œuvre des aligneurs imprimés implique un processus de photopolymérisation en cuve d'une résine liquide (Vat Polymerization) [4-5]. Après l'impression, un post-traitement est nécessaire afin d'optimiser les propriétés mécaniques et la biocompatibilité de l'aligneur imprimé [4-5]. Il implique une étape de post-rinçage par centrifugation avec de l'alcool isopropylique (IPA) pour éliminer la résine non polymérisée pendant l'impression, puis une étape de post-polymérisation dans une chambre à UV afin de compléter le processus de polymérisation de l'aligneur [4-5].

Relargage de substances

L'impression directe des aligneurs fait appel à une réaction de photopolymérisation, mesurée par le degré de conversion, qui n'est jamais complète à 100 % et peut être à l'origine de la libération de composants non polymérisés dans la cavité buccale [38-39]. C'est pourquoi le degré de conversion des aligneurs doit être le plus élevé possible pour limiter ce relargage et les conséquences biologiques potentielles [38-39]. L'étude de Willi *et al.* a consisté à évaluer le degré de conversion de la résine TC-85 DAC® de Graphy et a mesuré un taux de conversion moyen de 83 % après post-traitement selon les recommandations du fabricant. Bien que cette valeur soit très élevée, elle révèle une possible libération de monomères non polymérisés issus de l'aligneur imprimé [40].

Seules deux études expérimentales ont évalué le relargage de monomères et autres substances par les aligneurs directement imprimés avec la résine TC-85 DAC de Graphy et la résine Dental LT de Formlabs (résine pour gouttières imprimées non spécifiques pour aligneurs) [40-41]. Aucune des deux n'a rapporté la présence de BPA libéré par les aligneurs ce qui n'est pas surprenant pour la Dental LT car sa composition chimique indiquée dans sa fiche de données de sécurité ne contient pas, a priori, de monomères dérivés de BPA. Pour la résine de Graphy, plusieurs ingrédients ne sont pas révélés et notés « *proprietary ingredients* », ce qui ne permet pas de savoir si ce sont des dérivés de BPA ou non. Néanmoins, les deux études ont permis de mettre en évidence de hauts niveaux d'UDMA relargués pendant la période de l'étude (72 heures ou 1 semaine) ainsi que la présence d'EGDMA et d'HEMA pour les aligneurs en Dental LT [40-41].

L'UDMA est souvent retrouvé dans les résines d'impression 3D comme alternative aux dérivés du BPA. Il a toutefois des effets cytotoxiques et génotoxiques pour différents types cellulaires dont les fibroblastes gingivaux humains et ce, même à de très faibles concentrations [42]. Parmi les autres monomères identifiés, l'HEMA, monomère hydrophile souvent présent dans la matrice résineuse des matériaux dentaires, présente des effets cytotoxiques [43].

Toxicité cellulaire

Les études s'intéressant à la cytotoxicité des aligneurs imprimés ne permettent pas d'établir de consensus quant aux effets cytotoxiques de ces nouveaux matériaux [44-48]. En effet, plusieurs auteurs ne rapportent aucun effet sur la croissance, la viabilité cellulaire et la production de dérivés réactifs de l'oxygène (marqueurs du stress oxydant) [45-48]. Cependant, d'autres auteurs ont démontré de légers effets cytotoxiques des aligneurs imprimés avec une diminution de la croissance et de la viabilité des lignées cellulaires testées après exposition aux éluants des aligneurs imprimés [44, 46-47].

Deux études ont comparé la cytotoxicité des aligneurs imprimés en 3D en résine Dental LT et EGuard (EnvisionTec) [44] ou TC-85-DAC de Graphy [47] avec celle d'aligneurs thermoformés (Invisalign [44] ou fabriqués à partir de plaques de Zendura FLX [47]). Elles ont montré une toxicité plus élevée des aligneurs imprimés avec des effets plus importants à 24 heures d'observation et aucun effet cytotoxique observé à une semaine et ce pour tous les types d'aligneurs. Néanmoins, rappelons que les aligneurs, qu'ils soient thermoformés et imprimés, sont changés tous les 7 à 14 jours pendant le traitement. Ainsi, cette source potentielle de toxicité pour les cellules de la cavité buccale est régulièrement renouvelée.

Concernant les autres effets toxiques cellulaires possibles, aucune étude n'a évalué la génotoxicité des aligneurs imprimés et une seule s'est intéressée à leur potentiel œstrogénique concluant à une absence d'œstrogénicité [45].

Le processus de fabrication des aligneurs directement imprimés semble jouer un rôle sur leur toxicité [46-48]. Le protocole de post-polymérisation (temps de polymérisation, température de polymérisation, type de chambre à UV utilisé (avec ou sans N2) et position de l'aligneur dans

"Le processus de fabrication des aligneurs directement imprimés semble jouer un rôle sur leur toxicité [46-48]. Le protocole de post-polymérisation (temps de polymérisation, température de polymérisation, type de chambre à UV utilisé (avec ou sans N2) et position de l'aligneur dans le dispositif) semble avoir le plus d'impact sur la cytotoxicité [46-48]."

le dispositif) semble avoir le plus d'impact sur la cytotoxicité [46–48]. En effet, cette post-polymérisation est cruciale car elle améliore non seulement les propriétés mécaniques et optiques de l'aligneur, mais également son degré de polymérisation et par conséquent sa biocompatibilité [38–39]. Respecter les recommandations du fabricant en termes de dispositif et de temps de polymérisation (24 minutes de chaque côté de l'aligneur dans une atmosphère azotée pour la résine TC-85 DAC de Graphy) est donc essentiel afin de garantir un aligneur imprimé à la biocompatibilité optimale.

Enfin, en raison de la récente mise sur le marché de ces résines, aucune étude clinique n'est actuellement disponible concernant les effets biologiques des aligneurs imprimés *in vivo* soulignant la nécessité de mener ces études pour valider cliniquement les effets toxiques observés *in vitro*.

- Les aligneurs imprimés ne contiennent pas, *a priori*, de dérivés de BPA, ce qui est rassurant compte tenu des effets sur la santé de ce perturbateur endocrinien.
- Des taux élevés d'UDMA peuvent être libérés par les aligneurs imprimés avec des effets toxiques possibles pour la santé des patients.
- La cytotoxicité des aligneurs imprimés varie selon les conditions expérimentales avec certaines études n'objectivant aucun effet cytotoxique.
- Les aligneurs imprimés ont des niveaux de cytotoxicité plus élevés que les aligneurs thermoformés témoignant d'une procédure plus risquée pour la santé de nos patients.
- Respecter les recommandations de post-polymérisation est crucial, toute défaillance dans ce processus impliquant l'exposition possible à des résidus de résine toxiques non polymérisés.

CONCLUSION

L'usage croissant des aligneurs orthodontiques impose une évaluation rigoureuse de leur biocompatibilité, de leur toxicité potentielle ainsi que de leurs effets à long terme sur la santé, tant au niveau local que systémique. Alors même que la société manifeste une vigilance croissante vis-à-vis de l'exposition au plastique, comme en témoigne le débat sur la consommation d'eau embouteillée, il est surprenant de constater le peu d'attention accordée à ces dispositifs portés en bouche plus de 20 heures par jour. Si les données actuelles suggèrent que les aligneurs sont globalement sûrs, des préoccupations persistent concernant le relargage potentiel de certains composants. Bien que la plupart des matériaux utilisés soient décrits comme biocompatibles, plusieurs études expérimentales ont mis en évidence la libération de bisphénol A (BPA) et d'autres substances cytotoxiques ou cancérigènes, soulevant une inquiétude particulière pour les populations vulnérables, notamment les enfants, les adolescents et les femmes enceintes ou en désir de grossesse. À ce jour, les aligneurs thermoformés semblent présenter un risque toxique inférieur à celui des aligneurs imprimés en 3D, ces derniers nécessitant une maîtrise stricte du processus de fabrication. Toute défaillance, même mineure, peut exposer le patient à des résidus de résine non polymérisée, associés à des effets cytotoxiques et allergiques non négligeables. Cela implique une vigilance accrue de la part des praticiens quant au choix des dispositifs et à leur qualité de fabrication, un point encore largement négligé, nombre de professionnels accordant une confiance quasi totale aux fabricants.

Enfin, il convient de souligner que la majorité des données disponibles sont issues d'études expérimentales *in vitro*, ce qui met en évidence l'urgence de conduire des recherches cliniques afin d'évaluer, dans des conditions réelles d'utilisation, les effets biologiques des aligneurs orthodontiques.

Bibliographie

1. Putrino A, Barbato E, Galluccio G. Clear aligners: between evolution and efficiency-a scoping review. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(6):2870.

2. Bichu YM, Alwafi A, Liu X, Andrews J, Ludwig B, et al. Advances in orthodontic clear aligner materials. Bioact Mater. 2022;22:384-403.

3. 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):316-325.

4. Cousley RRJ. In-house three-dimensional printing within the digital orthodontic workflow. J World Fed Orthod. 2022;11(6):182-189.

5. Panayi NC. Directly printed aligner: aligning with the future. Turk J Orthod. 2023;36(1):62-69.

6. Yaneva-Deliverska M, Deliversky J, Lyapina M. Biocompatibility of medical devices - legal regulations in the European Union. J of IMAB. 2015;21(1):705-708.

7. EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids (CEP), Lambré C, Barat Baviera JM, Bolognesi C, Chesson A, Cocconcelli PS, et al. Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. EFSA J. 2023;21(4):e06857.

8. Bationo R, Jordana F, Boileau MJ, Colat-Parros J. Release of monomers from orthodontic adhesives. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2016;150(3):491-498.

9. Yazdi M, Daryanavard H, Ashtiani AH, Moradinejad M, Rakhshan V. A systematic review of biocompatibility and safety of orthodontic clear aligners and transparent vacuum-formed thermoplastic retainers: Bisphenol-A release, adverse effects, cytotoxicity, and estrogenic effects. Dent Res J. 2023;20:41.

10. Eliades T, Eliades G. Intraoral ageing of aligners and attachments: adverse effects on clinical efficiency and release of biologically active compounds. Korean J Orthod. 2024;54(4):199-209.

11. Dantagnan CA, Babajko S, Jedeon K, Bosco J, Dursun E, Attal JP. Les perturbateurs endocriniens en orthodontie. L'Orthodontiste. 2025;2:20-28.

12. Halimi A, Benyahia H, Bahije L, Adli H, Azeroual MF, et al. A systematic study of the release of bisphenol A by orthodontic materials and its biological effects. Int Orthod. 2016 ;14(4), 399-417.

13. 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.

14. 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.

15. Çifçi Özkan E, Dumanlı Gök G. Evaluation of bisphenol release of different clear aligner materials using the liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry method. Angle Orthod. 2023;93(6):721-726.

16. Kotyk MW, Wiltshire WA. An investigation into bisphenol-A leaching from orthodontic materials. Angle Orthod. 2014;84(3):516-20.

17. Katras S, Ma D, al Dayeh A, Tipton D. Bisphenol A Release from Orthodontic Clear Aligners: An In-Vitro Study. Recent Prog Mater. 2021;3(3):1-13.

18. Iliadi A, Zervou SK, Koletsi D, Schätzle M, Hiskia A, et al. Surface alterations and compound release from aligner attachments in vitro. Eur J Orthod. 2024;46(4):cjae026.

19. Ma Y, Liu H, Wu J, Yuan L, Wang Y, et al. The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. Environ Res. 2019;176:108575.

20. Alhendi A, Khounganian R, Almudhi A, Ahamad SR. Leaching of different clear aligner systems: an in vitro study. Dent J. 2022;10(2):27.

21. Tamargo A, Molinero N, Reinosa JJ, Alcolea-Rodriguez V, Portela R, et al. PET microplastics affect human gut microbiota communities during simulated gastrointestinal digestion, first evidence of plausible polymer biodegradation during human digestion. Sci Rep. 2022;12(1):528.

22. Winiarska E, Jutel M, Zemelka-Wiacek M. The potential impact of nano- and microplastics on human health: Understanding human health risks. Environ Res. 2024;251(2):118535.

23. Quinzi V, Orilisi G, Vitiello F, Notarstefano V, Marzo G, et al. A spectroscopic study on orthodontic aligners: first evidence of secondary microplastic detachment after seven days of artificial saliva exposure. Sci Total Environ. 2023;866:161356.

24. Barile C, Cianci C, Paramsamy Kannan V, Pappalettera G, Pappalettere C, et al. Experimental assessment of damage and microplastic release during cyclic loading of clear aligners. PLoS One. 2025;20(2):e0318207.

25. 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.

26. 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.

27. Alhendi A, Khounganian R, Almudhi A. Cytotoxicity assessment of different clear aligner systems: An in vitro study. Angle Orthod. 2022;92(5):655-60.

28. 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.

29. 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.

30. Lo IL, Kao CY, Huang TH, Ho CTe Kao CT. The cytotoxicity assessment of different clear aligner materials. J Dent Sci. 2024;19:2065-2073.

31. Manoj MK, Ramakrishnan R, Babjee S, Nasim R. High-performance liquid chromatography analysis of salivary bisphenol A levels from light-cured and chemically cured orthodontic adhesives. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2018;154(6):803-8.

32. Moreira MR, Matos LG, deSouza ID, Brigante TAV, Queiroz MEC, et al. Bisphenol A release from orthodontic adhesives measured in vitro and in vivo with gas chromatography. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2017;151(3):477-83.

33. Wiertelak-Makała K, Szymczak-Pajor I, Bociong K, Śliwińska A. Considerations about Cytotoxicity of Resin-Based Composite Dental Materials: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2023;25(1):152.

34. Schneider TR, Hakami-Tafreshi R, Tomasino-Perez A, Tayebi L, Lobner D. Effects of dental composite resin monomers on dental pulp cells. Dent Mater J. 2019;38(4):579-83.

35. Wisniewska-Jarosinska M, Poplawski T, Chojnacki CJ, Pawlowska E, Krupa R, Szczepanska J, et al. Independent and combined cytotoxicity and genotoxicity of triethylene glycol dimethacrylate and urethane dimethacrylate. Mol Biol Rep. 2011;38(7):4603.

36. Seo H, Ahn YJ, Seo H, Seo A, Lee H, Lee SH, et al. Comprehensive assessment of the estrogenic activity of resin composites. Chemosphere. 2023;343:140104.

37. Volk J, Leyhausen G, Geurtsen W. Glutathione level and genotoxicity in human oral keratinocytes exposed to TEGDMA. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2012;100(2):391-99.

38. Bayarsaikhan E, Lim JH, Shin SH, Park KH, Park YB, et al. Effects of postcuring temperature on the mechanical properties and biocompatibility of three-dimensional printed dental resin material. Polymers (BaseI) 2021;13:1180.

39. Šimunović L, Jurela A, Sudarević K, Bačić I, Haramina T, et al. Influence of post-processing on the degree of conversion and mechanical properties of 3D-printed polyurethane aligners. Polymers (Basel). 2023;16(1):17.

40. Willi A, Patcas R, Zervou SK, Panayi N, Schätzle M, et al. Leaching from a 3D-printed aligner resin. Eur J Orthod. 2023;45(3):244-249.

41. Tangpothitham S, Pongprueksa P, Inokoshi M, Mitrirattanakul S. Effect of post-polymerization with autoclaving treatment on monomer elution and mechanical properties of 3D-printing acrylic resin for splint fabrication. J Mech Behav Biomed Mater. 2022;126:105015.

42. Chang CY, Chiang CY, Chiang YW, Lee MW, Lee CY, et al. Toxic effects of urethane dimethacrylate on macrophages through caspase activation, mitochondrial dysfunction, and reactive oxygen species generation. Polymers (Basel). 2020;12(6):1398.

43. Gallorini M, Cataldi A, di Giacomo V. HEMA-induced cytotoxicity: oxidative stress, genotoxicity and apoptosis. Int Endod J. 2014;47(9):813-818.

44. Ahamed SF, Kumar SM, Vijaya kumar RK, Kanna SA, Indrapriya Dharshini K. Cytotoxic evaluation of directly 3D printed aligners and Invisalign. Eur J Mol. 2020;7:1129-1140.

45. Pratsinis H, Papageorgiou SN, Panayi N, Iliadi A, Eliades T, et al. Cytotoxicity and estrogenicity of a novel 3-dimensional printed orthodontic aligner. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2022;162(3):e116-e122.

46. Campobasso A, Ariano A, Battista G, Posa F, Migliorati M, et al. Comparison of the cytotoxicity of 3D-printed aligners using different post-curing procedures: an in vitro study. Aust Orthod J. 2023;39(2):49-56.

47. Iodice G, Ludwig B, Polishchuk E, Petruzzelli R, Di Cunto R, et al. Effect of post-printing curing time on cytotoxicity of direct printed aligners: a pilot study. Orthod Craniofac Res. 2024.

48. Kim JE, Mangal U, Yu JH, Kim GT, Kim H, et al. Evaluation of the effects of temperature and centrifugation time on elimination of uncured resin from 3D-printed dental aligners. Scientific reports. 2024;14(1):15206.