

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE – DEPARTEMENT D'ODONTOLOGIE

ANNÉE 2024

2024 TOU3 3032

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement
par

Clara MARQUET

Le 25 juin 2024

**BIOCOMPATIBILITÉ DES ALIGNEURS IMPRIMÉS EN 3D: REVUE SYSTÉMATIQUE
DE LA LITTÉRATURE**

Directeur de thèse : Dr Pascal BARON

JURY

Président :	Pr Frédéric VAYSSE
1 ^{er} assesseur :	Dr Pascal BARON
2 ^{ème} assesseur :	Dr Thibault CANCEILL
3 ^{ème} assesseur :	Dr Chahrazed BELAILI
Invité :	Dr Ludovic PILLOUX



**UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER**



Faculté de santé
Département d'Odontologie

➔ DIRECTION

Doyen de la Faculté de Santé

M. Philippe POMAR

Vice Doyenne de la Faculté de Santé

Directrice du Département d'Odontologie

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

Directeurs Adjointes

Mme Sarah COUSTY

M. Florent DESTRUHAUT

Directrice Administrative

Mme Muriel VERDAGUER

Présidente du Comité Scientifique

Mme Cathy NABET

➔ HONORARIAT

Doyens honoraires

M. Jean LAGARRIGUE +

M. Jean-Philippe LODTER +

M. Gérard PALOUDIER

M. Michel SIXOU

M. Henri SOULET

Chargés de mission

M. Karim NASR (Innovation Pédagogique)

M. Olivier HAMEL (Mailage Territorial)

M. Franck DIEMER (Formation Continue)

M. Philippe KEMOUN (Stratégie Immobilière)

M. Paul MONSARRAT (Intelligence Artificielle)

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYASSE

Maîtres de Conférences : Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY

Assistants : Mme Anne GICQUEL, M. Robin BENETAH

Adjointes d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Mathieu TESTE, M. Daniel BANDON

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, M. Maxime ROTENBERG

Assistants : Mme Carole VARGAS JOULIA, Mme Chahrazed BELALI, Mme Véronique POINSOTTE

Adjointes d'Enseignement : Mme. Isabelle ARAGON, M. Vincent VIDAL-ROSSET

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme Catherine NABET)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES

Maîtres de Conférences : Mme Géromine FOURNIER

Adjointes d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, M. Jean-Philippe GATIGNOL

Mme Carole KANJ, Mme Mylène VINCENT-BERTHOUMIEUX, M. Christophe BEDOS

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

PARODONTOLOGIE

Professeurs d'Université : Mme Sara LAURENCIN-DALICIEUX,

Maîtres de Conférences : Mme Alexia VINEL, Mme. Charlotte THOMAS

Assistants : M. Antoine AL HALABI, M. Pierre JEHLE

Adjointes d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE , Mme Myriam KADECH,

M. Mathieu RIMBERT, M. Joffrey DURAN

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : M. Antoine DUBUC
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FALXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Jérôme SALEFRANQUE,
M. Clément CAMBRONNE

BIOLOGIE ORALE

Professeurs d'Université : M. Philippe KEMOUN, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Matthieu MINTY
Assistants : Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI, M. Maxime LUIS, Mme Valentine BAYLET GALY-CASSIT,
Mme Sylvie LE
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, Mme Inessa TIMOFEEVA-JOSSINET

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Franck DIEMER)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Assistants : M. Nicolas ALAUX, M. Vincent SUAREZ, M. Lorris BOVIN, M. Thibaut DECAMPS, Mme Emma STURARO, Mme Anouk FESQUET
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean-Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE,
Mme Lucie RAPP, Mme Marion CASTAING-FOURIER

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR, M. Florent DESTRUHAUT,
Maîtres de Conférences : M. Antoine GALIBOURG, M. Julien DELRIEU
Assistants : Mme Coralie BATAILLE, Mme Mathilde HOURSET, Mme Constance CUNY, M. Anthony LEBON,
M. Paul POULET
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Luc RAYNALDY, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Fabien LEMAGNER,
M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Victor EMONET-DENAND, M. Thierry DENIS, M. Thibaut YAGUE, M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION,

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur d'Université : Mr. Paul MONSARRAT
Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Thibaut CANCEILL,
Assistants : M. Olivier DENY, Mme Laura PASCALIN, Mme Aïson PROSPER
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 01 Mai 2024

Remerciements

À **mes parents**, pour votre éducation, votre soutien depuis le début de ces études. Vous avez toujours tout fait pour m'offrir le meilleur, et c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. **Maman**, pour ton amour, tes encouragements, ton abnégation, tes conseils, tu as toujours su être présente quand ça n'allait pas. Décidément, jusqu'au bout tu auras corrigé mes fautes d'orthographe! Je ne te remercierai jamais assez pour la vie que tu m'as offerte. **Papa**, pour m'avoir donné le goût du travail et la rigueur. Pour ton sens de l'humour et tes histoires drôles, j'en aurais entendu des blagues à la con pendant 27 ans!

À ma sœur, **Alice**, pour nos nombreuses disputes, pleurs et insultes en tout genre, mais aussi nos innombrables fou-rires, souvenirs d'enfance et nos jeux débiles. Même à 27 ans, et pour encore longtemps, je prendrai toujours autant de plaisir à venir t'embêter dans ta chambre!

À **mamie Lucie**, pour ton amour et ta générosité. Merci de nous avoir autant gâté. À **Dziadzia**, j'espère que tu es fière de ta petite-fille.

Aux **Pietrzak de Carvin**, pour votre bonne humeur à toute épreuve ! Merci d'avoir fait le déplacement jusque Toulouse pour ce jour si spécial.

À **Nicolas**, pour cette longue amitié qui dure depuis le lycée! Merci pour ces deux voyages extraordinaires, et surtout merci de m'avoir supporter pendant toutes ces semaines!

A mes amis de la fac dentaire de Lille, même si la distance nous a parfois éloigné, je garde des souvenirs impérissables de nos études qui auront été plus agréables grâce à vous... Merci pour tous les apéros, WEI, soirées d'inté, revues dentaires, bières au bar de la fac, galère de TP et d'exams, fous-rires, vacances cliniques j'en passe et des meilleurs.. **Marine**, merci pour cette belle amitié et pour tous ces week-ends normands et toulousains, qui, je l'espère seront encore nombreux. **Agathe**, merci d'avoir toujours été là, dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour tous tes précieux conseils et ta positivité. Aux nombreuses pintes de bières qu'on a déjà bu ensemble et à toutes celles à venir ! **Kim**, ma tchoin-tchoin préférée, merci pour tous les formidables instants passés ensemble, et merci pour cette semaine incroyable à la Martinique ! À **Alex, Johanne, Gauthier, Louis, Florian, Mennad, Victoire, Salim...**

A mes co-internes d'ODF, merci à tous pour cette formidable aventure toulousaine. À **Alix**, sans toi cet internat n'aurait pas été le même... merci pour ta bonne humeur quotidienne et pour tous ces rires. Merci d'être toi. Même si dans six mois tu pars à l'autre bout de la terre, j'espère de tout coeur que notre amitié perdurera... À **Alexia**, ma maman de l'internat, merci pour tous tes conseils et merci de m'avoir rassurée à chaque instant, désolé d'avoir été aussi insupportable ahah À **Justine**, la meilleure des binômes dont on puisse rêver, merci pour toutes les night qu'on a passé ensemble sur le dancefloor toulousain, j'espère qu'il y en aura d'autres ! À **Adam**, tes blagues pourries et les parties de pétanque et fléchettes forcées à l'internat nous manque cruellement. À **Anthony**, pour tous ces merveilleux (oui oui) mercredis passés ensemble à Purpan, je ne te le dirai jamais assez: +=+ !!! À **Clément**, pour m'avoir initiée à tous les rituels toulousains: le cassage de glaçons sur front, les matchs du Stade Toulousain et au fameux pastis de chez Tonton. À **Hasnaa et Rayène**, ce fut un plaisir de partager ces trois ans d'internat dans la même promotion que vous. On en aura vécu des galères mais on en est venu à bout ! À tous mes anciens co-internes et aux nouveaux : **Chahrazed, Paul, Victor, Margaux, Inès, Nineb, Aurélie, Marie-Pierre...**

Aux équipes enseignantes des facultés dentaires de Toulouse et de Lille,

Et à tous ceux dont je ne peux pas citer le nom et dont j'ai pu croisé le chemin et qui ont contribué à ce que je suis devenue aujourd'hui...

Au président du jury de thèse,

Monsieur le Professeur VAYSSE Frédéric,

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier
- Responsable du Centre de Référence des Maladies Orales et Dentaires rares

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter la présidence ce jury et je vous en remercie. J'ai toujours apprécié les échanges enrichissants que nous avons eu à propos de nos patients en commun. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus grand respect.

Au directeur de thèse,

Monsieur le Docteur BARON Pascal,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Docteur de l'Université Paul Sabatier
- MBH en Biomathématiques,
- Enseignant-chercheur au CNRS (UMR 5288) – Laboratoire d'Anthropologie, (équipe imagerie)
- Spécialiste qualifié en Orthopédie-Dento-Faciale,

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordé en acceptant de diriger cette thèse. J'ai énormément appris à vos côtés tout au long de mon internat et ce fut un vrai honneur pour moi d'avoir travaillé à vos côtés pendant ces trois ans. J'attends avec impatience de pouvoir lire votre recueil de «baronnettes». J'espère, à travers mon exercice futur, faire honneur à votre enseignement. Je vous prie de trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect. Merci

Au membre du jury,

Monsieur le Docteur CANCEILL Thibault,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur en sciences des matériaux
- Master 1 Santé Publique :
- Master 2 de Physiopathologie
- CES Biomatériaux en Odontologie
- D.U.de Conception Fabrication Assisté par Ordinateur en Odontologie (CFAO)
- D.U. de Recherche Clinique en Odontologie
- D.U. D'hypnose Médicale
- Attestation de Formation aux gestes et Soins d'Urgence Niveau 2
- Secrétaire du Collège National des Enseignants en Fonctions-Dysfonctions, Imagerie, Biomatériaux

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter spontanément et avec enthousiasme de siéger au sein de ce jury et je vous en remercie. Je vous suis profondément reconnaissante pour votre disponibilité et votre aide pour la réalisation de mon travail de mémoire de fin d'étude. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect et de ma gratitude.

Au membre du jury,

Madame le Docteur BELAILI Chahrazed,

- Chef de Clinique des Universités – Assistante des Hôpitaux
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Spécialité Qualifié en Orthopédie-Dento-Faciale

Je te remercie d'avoir spontanément accepté de siéger au sein de ce jury. Tu sièges pour la première fois dans un jury de thèse, et je suis très honorée que ce soit pour la mienne. Tu as été une co-interne géniale pendant deux ans et maintenant, une formidable assistante. C'est un vrai bonheur de t'avoir encore à nos côtés. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble. Je te remercie infiniment pour tes précieux conseils, ta pédagogie et ton implication pendant nos vacances cliniques du mercredi.

Au membre invité du jury,

Monsieur le Docteur PILLOUX Ludovic,

- Maître de conférences des Universités
- Doctorat en Sciences de la Vie de l'Université de Lausanne

Bien que le sujet soit éloigné de tes disciplines de prédilection, tu as spontanément accepté de juger ce travail et je t'en remercie chaleureusement. Merci pour tout le temps que tu m'as accordé pour m'initier à la microbiologie et m'aider dans la réalisation de mon mémoire de fin d'étude. Merci infiniment pour ta disponibilité, ta pédagogie et ta patience. Je te prie de trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Table des matières

Introduction.....	15
1. La technique de traitement par aligneurs en orthodontie.....	16
A Description.....	16
1 Généralités.....	16
2 Avantages par rapport à l'appareil multi-attaches.....	17
3 Les systèmes d'aligneurs.....	17
B Historique.....	18
C Indications.....	19
D Déroulement d'un traitement par aligneurs.....	20
E Les différents types d'aligneurs.....	21
1 Les aligneurs thermoformés.....	21
a Le thermoformage.....	21
b Description et mode de fabrication.....	22
c Matériaux de fabrication.....	23
d Inconvénients des aligneurs thermoformés.....	24
i. Etapes de laboratoire chronophages.....	24
ii. Impact environnemental.....	25
iii. Coût du dispositif.....	25
iv. Impact du thermoformage sur les propriétés des aligneurs.....	25
v. Impact de l'environnement buccal sur les matériaux thermoplastiques.....	26
vi. Potentielle toxicité pour l'Homme.....	27
2 Les aligneurs imprimés en trois dimensions.....	27
a L'impression 3D.....	27
b Impression 3D des aligneurs.....	28
c Étapes de fabrication.....	30
d Matériaux de fabrication.....	32
i. La résine Tera Harz TC85®.....	32
ii. Les autres résines.....	33
e Propriétés des aligneurs directement imprimés en 3D.....	34
i. Forces délivrées.....	34
ii. Propriété de mémoire de forme.....	35
iii. Influence des paramètres d'impression 3D sur les DPA.....	35
f Comparaison entre aligneurs thermoformés et aligneurs directement imprimés en 3D.....	36
i. Précision dimensionnelle.....	36
ii. Déformation et mémoire de forme.....	36
iii. Autres.....	36
3 Avantages et inconvénients des aligneurs directement imprimés en 3D.....	37
F La biocompatibilité des aligneurs.....	38
1 Notion de dispositif médical.....	38
a Définition.....	38
b Cadre légal des dispositifs médicaux.....	39
2 Notion de biocompatibilité.....	40
a Définition.....	40
b La norme ISO 10-993.....	40
3 Biocompatibilité des aligneurs thermoformés.....	42

a	Etude de la cytotoxicité des aligneurs thermoformés.....	42
b	Étude du relargage de bisphénol A par les aligneurs thermoformés.....	43
i.	Le bisphénol A.....	43
ii.	Bisphénol A et aligneurs.....	44
c	Étude de l'oestrogénicité des aligneurs thermoformés.....	45
d	Étude du relargage de monomères par les aligneurs thermoformés.....	46
e	Étude de la génotoxicité des aligneurs thermoformés.....	46
f	Résumé des études de biocompatibilité des aligneurs thermoformés.....	47
2.	Biocompatibilité des aligneurs imprimés en 3D: revue systématique de la littérature.....	47
A	Introduction.....	47
1	Contexte de l'étude.....	47
2	Objectif de l'étude.....	50
3	Problématique.....	50
4	Hypothèses.....	50
B	Matériel et méthode.....	51
1	Stratégie de recherche.....	51
a	Base de données.....	51
b	Équation de recherche.....	51
c	Critères d'inclusion.....	51
d	Critères de non-inclusion.....	52
2	Extraction des données.....	53
3	Méthode d'analyse de la qualité des articles.....	53
C	Résultats.....	53
1	Sélection des articles.....	53
2	Tableau de synthèse des résultats.....	55
3	Évaluation de la qualité des articles.....	78
4	Caractéristiques des études.....	80
5	Principaux résultats des études.....	80
a	Cytotoxicité des matériaux.....	80
i.	Cytotoxicité des matériaux selon la méthode de fabrication des dispositifs.....	80
ii.	Cytotoxicité des matériaux selon les étapes de post-traitement.....	81
iii.	Évaluation du stress oxydant.....	83
b	Oestrogénicité.....	83
c	Étude du relargage de monomères par les matériaux.....	83
d	Mesure du degré de conversion.....	85
e	Potentiel bioactif.....	85
D	Discussion.....	86
1	Études de cytotoxicité.....	86
a	Cytotoxicité des résines pour impression 3D.....	86
b	Effet du post-traitement des résines après impression sur leur cytotoxicité.....	87
i.	Rinçage de la résine.....	87
ii.	Polissage de la résine.....	88
iii.	Post polymérisation de la résine.....	88
c	Cytotoxicité des matériaux imprimés VS thermoformés.....	89
2	Études de relargage de composants.....	89
a	Type de monomères relargués.....	89
b	Relargage de monomères en fonction du temps.....	90
c	Mise en perspective des résultats.....	90

d Relargage de monomères: matériaux imprimés vs thermoformés.....	91
3 Limites de cette revue systématique.....	92
a Conditions in vitro.....	92
b Qualité des articles et niveau de preuve.....	93
c Comparabilité des études entre elles.....	93
d Aspects manquants de la biocompatibilité.....	94
Conclusion.....	95
Table des illustrations.....	96
Références bibliographiques.....	96

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BPA= Bisphénol A

CAO = Conception Assistée par Ordinateur

CE= Commission Européenne

CFAO= Conception et Fabrication assistées par Ordinateur

DLP= Digital Light Processing

DM= Dispositif Médical

DPA= aligneur directement imprimé en 3D (Direct Printed Aligner)

EFSA= Autorité Européenne de Sécurité des Médicaments (European Food Safety Authority)

EGDMA= Diméthacrylate d'éthylène glycol

FAO= Fabrication Assistée par Ordinateur

FDA= Agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration)

HEMA= Hydroxyéthyl méthacrylate

HGF= Fibroblastes Gingivaux d'origine Humaine (Human Gingival Fibroblast)

HPMA= N-(2-hydroxypropyl)méthacrylamide

IPA= isopropanol

ISO= Organisation Internationale de Normalisation (International Organization for Standardization)

KFDA= Agence Sud Coréenne des produits alimentaires et médicamenteux (Korean Food and Drug Administration)

LCD= Liquid Crystal Display

MMA= méthacrylate de méthyle

PET= Polytéraphthalate d'éthylène

PETG= Polytéraphthalate d'éthylène glycol

SLA = Stéréolithographie

TFA= aligneur thermoformé (Thermoformed Aligner)

UDMA= Uréthane diméthacrylate

USA= États Unis d'Amérique (United States of America)

Introduction

Ces dernières années, le nombre de traitements orthodontiques par aligneurs a beaucoup augmenté, notamment chez les patients adultes qui cherchent une alternative plus esthétique et plus confortable que l'appareil multi-attaches vestibulaire conventionnel.(1) Le concept des aligneurs a vu le jour dès les années 1940 avec le «Tooth Positionner» de Kesling, mais ils se sont démocratisés bien plus tardivement, notamment grâce à l'avènement du numérique et la commercialisation du système Invisalign® (Align Technology, Santa Clara, États-Unis), à la fin des années 1990.

Les aligneurs sont des **gouttières amovibles transparentes** appliquant une certaine pression sur les dents dans le **but de les déplacer progressivement dans une position voulue.**(2) La plupart d'entre eux sont fabriqués à partir de matériaux thermoplastiques comme le polyéthylène téréphtalate glycol (PETG) ou le polyuréthane, grâce à un processus de thermoformage sur un modèle physique qui prédit le déplacement dentaire souhaité. Face aux nombreuses problématiques soulevées par le processus de fabrication des aligneurs par thermoformage, un nouveau mode de production a vu le jour ces dernières années: l'impression directe des aligneurs par impression 3D, dont les premiers résultats concernant leurs propriétés physiques et mécaniques sont assez prometteurs. (3) L'impression 3D des aligneurs a été rendue possible grâce à la commercialisation d'un nouveau matériau : la résine Tera Harz TC85® de la société sud-coréenne Graphy®.

Ainsi, les nombreux avantages des aligneurs directement imprimés en 3D par rapport aux aligneurs thermoformés inciteraient de plus en plus d'orthodontistes à les utiliser dans leur cabinet. Néanmoins, la biocompatibilité de ces nouveaux matériaux utilisés pour l'impression 3D des aligneurs est mal connue, alors que ce sont des dispositifs qui sont portés toute la journée par les patients, pendant plusieurs mois de traitement. (4) Il est donc primordial de s'assurer dans un premier temps de l'innocuité de ces nouveaux aligneurs pour l'organisme, avant de généraliser leur utilisation en pratique quotidienne.

Ce travail de thèse décrit dans une première partie la technique de traitement par aligneurs en orthodontie, en détaillant les différents modes de fabrication de ces derniers ainsi que les avantages et inconvénients de chacun, puis aborde le concept de biocompatibilité des dispositifs médicaux. La deuxième partie étudie la biocompatibilité des matériaux utilisés pour l'impression 3D des aligneurs et autres dispositifs intra-oraux type gouttières, à travers une revue systématique de la littérature.

1. La technique de traitement par aligneurs en orthodontie

A Description

1 Généralités

Les aligneurs sont intégrés, depuis de nombreuses années maintenant, dans l'arsenal thérapeutique de routine de l'orthodontiste. En effet, selon un sondage réalisé en juin 2022 auprès des orthodontistes australiens, 93% des 237 répondants proposent des traitements par aligneurs. Ces traitements représentent à peu près 25% de leurs cas annuels. (5)

Les aligneurs sont des gouttières amovibles transparentes, en matière plastique, thermoformées ou fabriquées par impression 3D, qui recouvrent intimement toutes les surfaces dentaires. Ils permettent le déplacement dentaire par changements successifs des gouttières. Ainsi, au début du traitement, le patient reçoit une série de gouttières qu'il change toutes les 1 à 2 semaines en fonction du système utilisé. Le port des aligneurs doit être en moyenne d'au moins 22h par jour. (6)



Figure 1: Paire d'aligneurs Invisalign® (iconographie personnelle)

Un aligneur permet un déplacement dentaire entre 0,25 et 1 mm en translation, selon le fabricant. Il existe des auxiliaires, comme par exemple des taquets sur les dents ou des élastiques inter-maxillaires qui permettent d'optimiser le déplacement dentaire. (7) Le nombre d'aligneurs par traitement orthodontique dépend de l'amplitude et de la complexité des mouvements dentaires prévus.

2 Avantages par rapport à l'appareil multi-attaches

En comparaison à la technique multi-attaches conventionnelle, les aligneurs présentent plusieurs avantages, à la fois pour les patients, mais aussi pour les praticiens.

En effet, pour les patients :

- les aligneurs sont plus esthétiques que les brackets vestibulaires
- Le contrôle de plaque est facilité car ils se retirent pendant le brossage dentaire, les patients traités avec des aligneurs présentent donc une meilleure santé parodontale que les patients traités en multi-attaches. (8,9) Certains auteurs considèrent que les aligneurs doivent être la première option de traitement chez les patients atteints de maladies parodontales. (10)
- Ils sont moins générateurs de leucomes pré-carieux que les traitements multi-attaches. (11)
- La survenue de résorptions radiculaires est moins fréquente lors des traitements par aligneurs par rapport aux traitements multi-attaches. (12),(13)
- Ils sont moins générateurs de douleurs et d'inconfort. (14,15)

Pour l'orthodontiste:

- ce type de dispositif demande moins de temps au fauteuil avec le patient
- les rendez-vous de suivi sont plus espacés
- ils engendrent moins de rendez-vous d'urgence. (16)

3 Les systèmes d'aligneurs

Face à la demande croissante de traitements orthodontiques esthétiques par les adultes, la technique de traitement par aligneurs est en constante évolution, si bien que selon un sondage réalisé chez les orthodontistes en Amérique du Nord, les jeunes praticiens pensent que les aligneurs vont devenir leur principale technique pour le traitement des malocclusions dans les années à venir. (17)

De nos jours, pour satisfaire la demande mondiale en aligneurs, il existe une multitude de systèmes d'aligneurs commercialisés par différents laboratoires. Le tableau 1 présente les principaux systèmes d'aligneurs existants sur le marché, ainsi que leur fabricant.

Tableau 1: Les principaux systèmes d'aligneurs commercialisés (document personnel)

<i>Nom commercial</i>	<i>Laboratoire</i>
Invisalign®	Align Technology Inc, San José, USA
Spark®	Ormco Corporation, Brea, USA
Clear Correct®	Institut Starumann AG, Basel, Suisse
Angel Aligner®	Angelalign Technology Inc, Chine

Clarity®	3M Espe, Maplewood, USA
SureSmile®	Dentsply Sirona, York, USA
Argen Clear Aligners®	Argen Corporation, San Diego, USA
ALTO®	Rocky Mountains Orthodontics, Denver, USA
Twin Aligners®	Orthocaps, Hamm, Allemagne
Reveal®	Henry Schein, Melville, USA
Nuvola®	GEO Srl Rome, Italie
F22®	Sweden and Martina Company, Padua, Italie
Smilers®	Biotech Dental, Salon de Provence, France
Invisible®	Wilocs, Rome, Italie
Smiletech®	Ortodontica Italia, Rome, Italie

Par ailleurs, depuis quelques années, certains orthodontistes ne font plus appel à ces laboratoires mais fabriquent eux-même leurs aligneurs au sein de leur propre cabinet, c'est le concept d'aligneurs «*in-office*». (18)

B Historique

L'idée de déplacer les dents avec des gouttières n'est pas une innovation récente. En effet, dès 1945, le Dr Harold D Kesling a été le premier à penser pouvoir déplacer les dents avec son «Tooth Positionner», une gouttière en caoutchouc, fabriquée à partir de modèles représentant la denture du patient. C'est le début du set up: sur un modèle en plâtre obtenu à partir des empreintes du patient, les dents sont découpées et repositionnées dans la position souhaitée dans de la cire. Kesling utilisait le tooth positionner pour des déplacements dentaires mineurs lors de la phase de finitions orthodontiques après retrait de l'appareil multi-attaches, mais également comme contention.(19) Néanmoins, il avait déjà pour ambition de pouvoir réaliser des traitements orthodontiques complets avec des gouttières, lorsque la technologie, qui était limitée à son époque, le permettrait.

En 1964, Henry Nahoum développe la première gouttière thermoformée par aspiration directement sur les modèles en plâtre réalisés à partir d'empreintes dentaires du patient, le «vacuum formed dental contour appliance». Cette gouttière lui permettait déjà de faire des mouvements dentaires tels que des fermetures d'espaces ou la correction de petites rotations. Il été l'un des premiers à utiliser des auxiliaires comme des élastiques inter-maxillaires.(20)

Puis Ponitz introduit en 1971 un autre dispositif, l'«invisible retainer»: une gouttière transparente fabriquée par aspiration à partir d'un matériau, le Biocryl (polyméthyl méthacrylate). Cette gouttière permettait des mouvements dentaires mineurs de finitions et servait également d'appareil de contention. Elle était fabriquée à partir d'un set up en plâtre. (21)

De son côté, en 1985, Mc Namara développe le système Biostar®: c'est une gouttière de contention en matière Biocryl, mais à la différence des systèmes précédents, le matériau thermoplastique était adapté au modèle avec une pression d'air positive et non par la pression d'air du vide. (22)

En 1993, Jack Sheridan présente lui aussi son système de gouttière de déplacement orthodontique, le système «Essix Appliance®». Il utilise du polypropylène pour la fabrication des gouttières et la pression positive de l'air pour les thermoformer et pour diminuer l'épaisseur du matériau. Il décrit une technique esthétique pour l'alignement des dents antérieures en associant ses gouttières avec de la réduction amélaire inter proximale. (23)

La principale difficulté de tous ces systèmes depuis Kesling jusqu'à Sheridan est le fastidieux et chronophage travail de laboratoire nécessaire pour la fabrication des séries de gouttières. En effet, une seule gouttière peut être fabriquée à partir d'un modèle en plâtre, donc pour chaque nouveau mouvement dentaire il faut faire une nouvelle empreinte et un nouveau set up. C'est pourquoi l'amplitude des déplacements dentaires était limitée.

Cependant, l'avènement du numérique et de l'informatique permettra de s'affranchir de ces difficultés dès les années 1990 avec le lancement du système d'aligneurs le plus connu aujourd'hui, Invisalign®.

En effet, c'est en 1998 que Zia Chishti et Kelsey Wirth créent leur entreprise Align Technology® (Santa Clara, Californie, Etats Unis) et leur système de gouttières transparentes amovibles en polyuréthane Invisalign®. C'est le premier système à fabriquer les aligneurs grâce à la conception et la fabrication assistées par ordinateur (système CFAO). (24) Dorénavant, une seule empreinte de la denture du patient est nécessaire et le set up est désormais virtuel. Les modèles sont reconstruits en trois dimensions sur un logiciel informatique, qui permet également de planifier et modéliser les mouvements dentaires successifs.

Le système Invisalign® a beaucoup évolué depuis sa sortie en 1998, que ce soit en terme de matériaux de fabrication, de conception ou d'utilisation d'auxiliaires. A la fin de l'année 2020, Align Technology présentait la huitième génération d'aligneurs.

De nombreux autres systèmes d'aligneurs ont été développés depuis (cf tableau 1) .

C Indications

Au début de leur utilisation, il était considéré que les aligneurs convenaient pour traiter des cas d'alignement simple sans extraction, chez des patients en denture adulte complète. (25)

Dans leur revue systématique sortie en 2018 sur l'efficacité clinique du système Invisalign®, Papadimitriou et al. indiquent qu'il existe une grande cohérence entre les études qui montrent que le système Invisalign® est une alternative viable à la thérapeutique orthodontique conventionnelle pour la correction des malocclusions légères à modérées chez les patients qui ne grandissent plus et qui ne nécessitent pas d'extraction. De plus, les gouttières Invisalign® peuvent niveler, incliner et déroter

les dents de manière prédictible (à l'exception des canines et des prémolaires). Une efficacité limitée a été identifiée dans l'expansion de l'arcade par le mouvement de translation des dents, la fermeture de l'espace d'extraction, les corrections des contacts occlusaux et les décalages antéro-postérieurs et verticaux plus importants. Les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de leur grande hétérogénéité méthodologique et l'absence de protocole standardisé dans les études.

Ainsi, toujours selon les mêmes auteurs, aucune recommandation clinique claire ne peut être formulée sur la base de preuves scientifiques solides pour l'indication des traitements par aligneurs, à l'exception du traitement sans extraction des malocclusions légères à modérées chez les patients qui ne grandissent plus. (26)

Dans la revue plus récente sortie en 2023 par Muro et al. à propos de l'efficacité et de la prédictibilité des traitements par aligneurs, il est mentionné que le mouvement le plus prévisible est la version corono-linguale, tandis que les mouvements les moins prévisibles sont la rotation, l'intrusion et l'extrusion. Le traitement par aligneurs s'est avéré efficace pour la résolution d'un encombrement léger à modéré, mais le succès de la correction de la supraclusion semble encore limité. La revue inclut 33 études, la majorité traitant de traitements sans extraction et 79% concerne des traitements avec le système Invisalign®. (27)

Les indications du traitement par aligneurs restent donc limitées, néanmoins grâce à l'évolution constante des systèmes et l'utilisation d'auxiliaires, il est clair qu'il sera possible dans les prochaines années d'élargir les indications des traitements par aligneurs et d'améliorer la prédictibilité des mouvements dentaires.

D'ailleurs, certains praticiens utilisent d'ores et déjà les gouttières pour des traitement plus complexes, comme par exemple avec une distalisation de la molaire maxillaire (28) ou le traitement d'une classe II avec des extractions.(29)

D Déroulement d'un traitement par aligneurs

Quelque soit le système commercial utilisé ou le procédé de fabrication des aligneurs, les étapes d'un traitement par aligneurs restent sensiblement les mêmes et utilisent la technologie CFAO (Conception et Fabrication assistées par ordinateur) et le flux de travail numérique: (14)

- 1) Réalisation du bilan orthodontique complet par l'orthodontiste: Pose du diagnostic et établissement du plan de traitement
 - examen clinique complet
 - examens complémentaires: radiographies et empreintes numériques
- 2) Acquisition d'empreintes numériques des deux arcades en occlusion
 - technique directe: avec caméra intra-orale
 - technique indirecte: empreinte physique puis scannée numériquement
- 3) Planification virtuelle du traitement sur logiciel
 - la position des dents est manipulée par mouvement séquentiel vers la position souhaitée en fin de traitement

- on obtient une série de modèles virtuels avec la planification des mouvements dentaires à chaque étape
- 4) Fabrication de la série d'aligneurs:
- les aligneurs sont fabriqués à partir de la série de modèles obtenus lors de la planification
 - les aligneurs sont soit fabriqués par thermoformage soit directement imprimés en trois dimensions via une imprimante 3D
- 5) Remise au patient des aligneurs et contrôle du traitement lors des rendez-vous périodiques par l'orthodontiste

E Les différents types d'aligneurs

1 Les aligneurs thermoformés

a *Le thermoformage*

Le thermoformage est une technique consistant à prendre un matériau rigide sous forme de plaque (verre ou plastique), qui est chauffé puis plaqué sur un moule afin de prendre sa forme en refroidissant.

En orthodontie, ce procédé est souvent utilisé pour fabriquer divers dispositifs comme les aligneurs ou des gouttières rigides de contention. Dans ce cas, le moule sera le modèle de la denture du patient. La figure 1, ci dessous, présente une gouttière qui a été thermoformée.



Figure 2: Gouttière thermoformée, d'après Averlant-Dubois (30)

Les produits de thermoformage en orthodontie sont des thermoplastiques se présentant sous forme de feuilles (moins de 100 µm d'épaisseur), de films (plus de 100 µm) ou de plaques (plus d'1 mm).

Deux techniques de thermoformage existent, avec leurs thermoformeurs associés:
(30)

- La technique de thermoformage par vide: elle repose sur le principe de la dépression d'air. Un appel d'air, en dessous du matériau plastique, assure son plaquage sur le modèle physique.
- La technique de thermoformage par pression: de l'air en pression (0,5 à 6 bars) est produit au dessus du thermoplastique, qui va le plaquer contre le modèle.

b Description et mode de fabrication

Historiquement, les premiers types d'aligneurs sont les aligneurs thermoformés. De nos jours, la majorité des aligneurs vendus sur le marché sont encore fabriqués en suivant ce procédé. Ils sont fabriqués de la façon suivante (31):

1) Acquisition d'une image numérique de la denture du patient

2) Planification virtuelle du traitement sur logiciel dédié

3) Impression de chaque modèle virtuel en modèle physique via la technologie FAO (fabrication assistée par ordinateur) par impression 3D

- technique d'impression par soustraction
- technique d'impression par addition

4) Fabrication des gouttières

- feuille en plastique transparente moulée sur chaque modèle par thermoformage sous vide ou sous pression

5) Finitions des gouttières

- retrait des gouttières des modèles physiques
- découpage des gouttières et polissage des bords

6) Livraison au patient

Le schéma suivant illustre le procédé de fabrication des aligneurs thermoformés (figure 1)

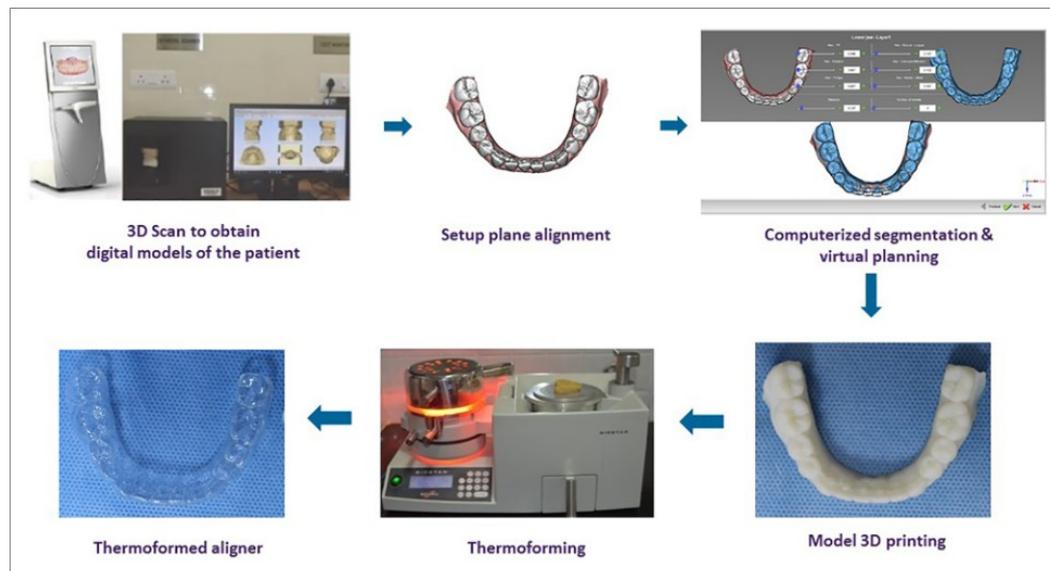


Figure 3: Les étapes de fabrication des aligneurs thermoformés, d'après Rajasekaran et col (30,31,53,58)

c Matériaux de fabrication

Les aligneurs thermoformés sont fabriqués à partir de polymères thermoplastiques. Ces derniers sont soit des polymères amorphes, soit des polymères semi-cristallins, en fonction de leur structure moléculaire. Les polymères thermoplastiques les plus couramment utilisés sont (32):

- Le polytéréphtalate d'éthylène (PET) (33):
 - plus connu sous le nom de polyester
 - fabriqué à partir d'une combinaison entre éthylène glycol et acide téréphtalique
 - existe sous forme amorphe et cristalline, qui ont des propriétés différentes
 - la forme cristalline est opaque et blanche, et présente une bonne résistance, dureté et rigidité
 - la forme amorphe est transparente et plus ductile que la forme cristalline
 - il présente d'excellentes propriétés mécaniques, une excellente dureté et résiste à beaucoup de solvant

- Le Poly(éthylène téréphtalate)-glycol (PETG) (33) :
 - fait à partir de 1,4 – cyclohexanedimethanol, d'éthylène glycol et d'acide téréphtalique
 - Il correspond à une forme modifiée et altérée du PET, ce qui rend le matériau plus transparent et plus esthétique.
 - Il présente une excellente transparence et une résistance à beaucoup de solvants.

- Il est possible de le perforer, de le découper et de le soumettre à des hautes températures. C'est un matériau très durable, résistant aux chocs et aux changements chimiques.
- **le polyuréthane thermoplastique** (34) :
 - matériel composé de di- and tri-isocyanates et de polyols
 - il présente de nombreuses propriétés mécaniques, élastomériques, et une grande résistance chimique et à l'abrasion
 - quand il est soumis à une charge, il change de forme mais peut revenir à sa forme originale quand la charge est retirée
- **polypropylène**
- **polycarbonate**
- **éthylène vinyl acétate**

Les propriétés mécaniques des polymères peuvent être améliorées en mélangeant différentes sortes de polymères comme le polyester, le polyuréthane et le polypropylène. Ainsi, pour améliorer l'efficacité clinique des aligneurs, beaucoup de fabricants utilisent **des mélanges de ces polymères pour leur fabrication.**(35) (32)

Néanmoins, la **composition exacte des matériaux utilisés par les fabricants est souvent mal connue car ce sont des systèmes protégés par des brevets, inaccessibles aux professionnels et au grand public.**

d Inconvénients des aligneurs thermoformés

Bien que l'arrivée du numérique et des aligneurs thermoformés ait permis l'avènement des traitements orthodontiques par gouttières imaginés dès 1945 par Kesling, ils présentent certains inconvénients:

i. Etapes de laboratoire chronophages

La fabrication des aligneurs nécessite un long travail de laboratoire, ce qui constitue un des principaux inconvénients de cette technique. (36)

En effet, il faut:

- imprimer tous les modèles physiques de chaque étape de la planification du traitement
- thermoformer tous les aligneurs
- ensuite les retirer des modèles pour les découper et polir les bords.

C'est un processus très chronophage, qui prend d'autant plus de temps si le traitement nécessite un nombre important d'aligneurs.

ii. Impact environnemental

Le procédé de fabrication a un fort impact environnemental et génère beaucoup de déchets:

- en effet, les modèles imprimés en 3D qui servent au thermoformage des aligneurs sont jetés immédiatement après la fabrication des aligneurs car n'ont plus d'utilité. A la fin du traitement, les aligneurs sont jetés également.
- Dans une logique de réduire notre impact environnemental, et en suivant le principe des 4R (réduire, réutiliser, réparer, recycler), il serait intéressant de ne pas avoir à imprimer des modèles physiques pour éviter la production de plastique à usage unique. (37)
- Par ailleurs, le plastique est un matériau non biodégradable et dont la décomposition est très longue, en particulier le polyéthylène téréphtalate (PET) qui est très résistant à la décomposition. Son incinération relargue des fumées toxiques nocives pour l'atmosphère. (38)

iii. Coût du dispositif

Les aligneurs sont des dispositifs qui coûtent très cher. Souvent, la réalisation du set up virtuel et la fabrication des gouttières sont confiées à un laboratoire extérieur. C'est un acteur en plus dans la chaîne qu'il faut rémunérer, ce qui augmente les dépenses au cabinet et, par conséquent, le coût du traitement pour le patient.

- il serait pertinent de se passer du laboratoire pour réduire les coûts de ce type de traitement et donc pouvoir proposer des tarifs plus intéressants au patient
- certains orthodontistes ont déjà réfléchi à se passer du laboratoire en produisant leurs aligneurs directement au cabinet: système d'aligneurs «*in office*» ou «*in house*» (18)
- Ainsi, éliminer l'étape d'impression 3D des modèles et le thermoformage pour gagner du temps lors de la fabrication d'aligneurs au cabinet serait une option intéressante à étudier

iv. Impact du thermoformage sur les propriétés des aligneurs

Le processus de thermoformage modifie les propriétés mécaniques des aligneurs, par conséquent, cela aurait un impact négatif sur leur efficacité clinique lors des traitements:

- Selon Ryu et al. la transparence, l'absorption d'eau, la dureté de surface, les modules de flexion et d'élasticité, ainsi que les forces de traction et de flexion ont été significativement modifiés après le thermoformage. Ils suggèrent donc que les propriétés mécaniques des matériaux thermoplastiques utilisés pour la fabrication des aligneurs devraient prendre

en compte le processus de thermoformage afin d'étudier leur application clinique. (39)

- En 2021, Dalaie et al. ont montré que le thermoformage joue un rôle important dans la diminution des propriétés mécaniques des aligneurs en PETG, comme par exemple la diminution significative du module de flexion ou de la dureté. (40)
- Le thermoformage impacte également l'épaisseur des aligneurs:
 - Palone et al. ont étudié six marques différentes d'aligneurs thermoformés, et ont trouvé que l'épaisseur des aligneurs étaient toujours diminuée après thermoformage. Les aligneurs étaient plus fins au niveau des dents antérieures et des régions gingivales, et plus épais au niveau des dents postérieures et des surfaces occlusales. (41)
 - Amman et al. ont effectué une analyse tridimensionnelle de l'épaisseur des aligneurs via tomographie par rayon X. Ils indiquent qu'après traitement thermique, l'épaisseur moyenne des aligneurs est réduite de 60 % par rapport à la feuille plane de départ. (42)
 - De leur côté, Ryokawa et al. ont réalisé une étude sur huit aligneurs en matière thermoplastique, et ont trouvé des variations d'épaisseur variant de 74,9 à 92,6 % par rapport aux échantillons avant thermoformage. (43)
- or, il est maintenant admis que l'épaisseur des aligneurs influence la quantité de force délivrée sur la dent et, par conséquent, le déplacement dentaire. (44) (45,46)

Ainsi, trouver une autre méthode que le thermoformage pour la fabrication des aligneurs serait judicieux pour s'affranchir des effets délétères de ce procédé de fabrication sur les propriétés mécaniques des gouttières afin de ne pas mettre en péril leur efficacité clinique.

v. Impact de l'environnement buccal sur les matériaux thermoplastiques

Les matériaux thermoplastiques, soumis aux changements de température, enzymes et pH salivaire présents dans le milieu oral, voient leurs propriétés modifiées:

- D'après l'étude clinique de Gérard Bradley et al. sur les aligneurs Invisalign® portés par des patients, le vieillissement intra-oral affecte négativement les propriétés mécaniques de ces derniers. Par exemple, ils observent une diminution significative de la dureté Martens traduisant un matériau moins résistant à l'usure. (47)
- Selon Gracco et al. qui ont mené une étude clinique sur les aligneurs Invisalign®, les aligneurs portés pendant 14 jours par des patients présentaient des microfissures, des zones abrasées et délaminées, des dépôts de biofilm calcifié localisés et une perte de transparence. (48)

- Dans l'étude Ryokawa et al. sur huit aligneurs thermoformés dans un environnement oral simulé, les propriétés mécaniques des matériaux thermoplastiques à usage dentaire sont altérés par l'environnement oral. Ils retrouvent une augmentation de l'absorption d'eau et une modification du module d'élasticité. (43)

vi. **Potentielle toxicité pour l'Homme**

D'après certaines études, les matériaux utilisés pour les aligneurs thermoformés pourraient présenter une certaine toxicité sur l'organisme. En effet, certains auteurs ont mis en évidence un effet cytotoxique et génotoxique de ces thermoplastiques. D'autres ont trouvé que ces aligneurs relargueraient du BPA (bisphénol A), un perturbateur endocrinien reconnu. (Cf partie 1.F)

De plus, Allareddy et al rapportent que, sur 10 ans, 173 déclarations d'effets indésirables sur les produits d'AlignTechnology® ont été faites à la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis. 26% d'entre eux ont été jugés par un médecin comme étant graves ou mettant la vie du patient en danger. L'événement indésirable le plus fréquemment signalé était une difficulté à respirer (56 événements), suivi d'un mal de gorge, d'un gonflement de la gorge ou de la langue. Des cas de démangeaisons ou d'urticaires ont aussi été rapportés. (49) Les isocyanates, utilisés pour la fabrication du polyuréthane qui compose les gouttières Invisalign® seraient potentiellement à l'origine de ces événements indésirables. En effet, les isocyanates sont connus pour causer des irritations muqueuses, voir des réactions d'hypersensibilité. (49–51)

2 Les aligneurs imprimés en trois dimensions

En réponse aux divers inconvénients posés par les aligneurs thermoformés et grâce à l'évolution des résines pour impression en trois dimensions, un procédé nouveau de fabrication d'aligneurs a vu le jour: l'impression directe des aligneurs via une imprimante 3D.

Ce nouveau mode de production a été rendu possible par la sortie, en 2019, de la première résine pour impression 3D en méthode directe d'aligneurs: la résine TC-85DAC® par la société sud coréenne Graphy®, basée à Séoul. (52)

a L'impression 3D

L'impression 3D, introduite dès les années 1980, repose sur le principe de transformer des modèles virtuels 3D numériques de conception assistée par ordinateur (CAO), en objet physique. C'est une fabrication qui est dite «additive», c'est à dire que l'objet est fabriqué couche par couche, par opposition à la fabrication soustractive dans laquelle un bloc de matière est taillé pour former l'objet désiré. (53)

Il existe plusieurs procédés de fabrication additive: L'extrusion de matière, la projection de matière, la projection de liant, la photopolymérisation en cuve, la fusion

sur lit de poudre, le dépôt de matière sous énergie contrôlée, la stratification de matériau en feuille. (53)

Quel que soit le procédé, le principe est le même (illustré par la figure 2): le modèle virtuel 3D est décomposé en plusieurs couches transversales par un logiciel (CAO), puis, ces couches virtuelles transversales seront matérialisées par l'imprimante 3D couche par couche par un autre logiciel (fabrication assistée par ordinateur =FAO).

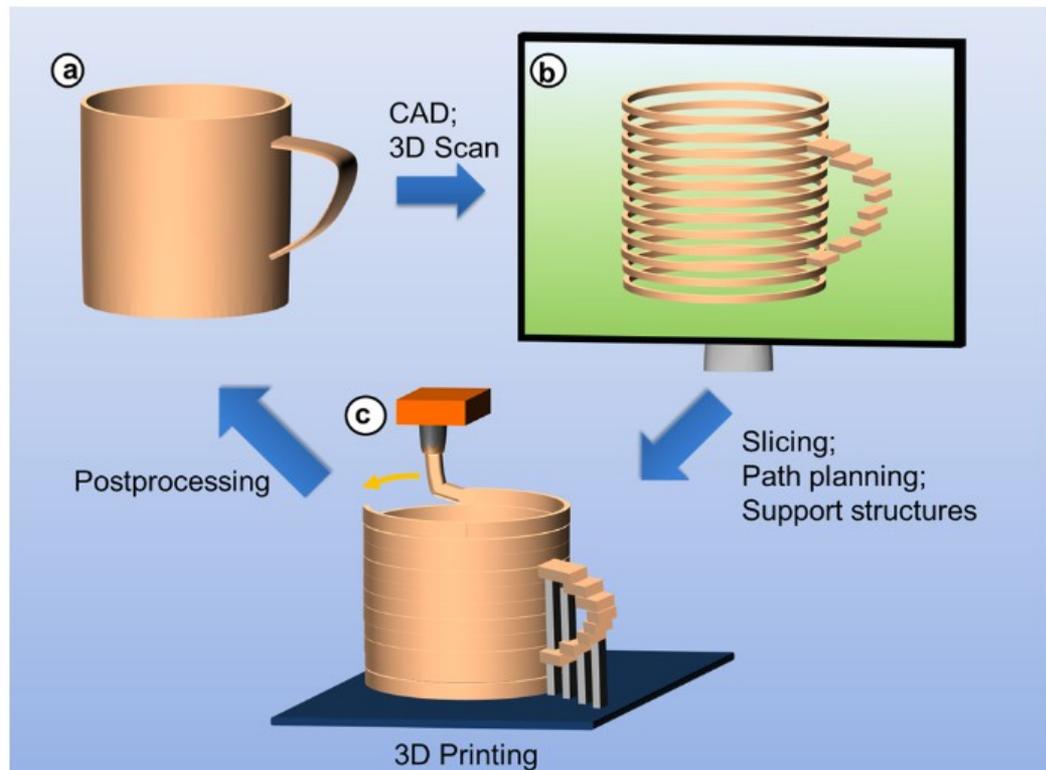


Figure 4: Principe de l'impression 3D, d'après Ligon et col (53)

L'épaisseur des couches successives peut varier de 25 à 100-150 μm selon la technique d'impression. Plus la couche est fine, plus le temps d'impression sera long. L'épaisseur des couches influence également la précision d'impression et la qualité de surface de l'objet imprimé. (54)

b Impression 3D des aligneurs

La technique d'impression 3D par photopolymérisation est celle qui paraît la plus adaptée pour l'impression des aligneurs (55):

- La photo-polymérisation repose sur l'utilisation d'une résine à l'état liquide qui se polymérise lorsqu'elle est exposée à une source lumineuse de longueur d'onde spécifique. Lors de cette réaction de polymérisation, les monomères à l'état liquide vont se lier entre eux pour former des polymères, qui constituent le matériau imprimé à l'état solide. Des photo initiateurs sont nécessaires pour déclencher la réaction chimique. (56) (57)

- Les résines utilisées en impression 3D par photopolymérisation sont des résines à base acrylique ou des résines époxy. Elles peuvent être remplacées par des méthacrylates moins réactifs, des systèmes thiolène et d'autres monomères photoréactifs. (53)
- La technique d'impression 3D par photopolymérisation peut être divisée en trois catégories en fonction de la source lumineuse utilisée pour polymériser la résine: (56,57)
 - **SLA (stéréolithographie)**(illustrée par la figure 3): polymérisation à l'aide d'une lumière ultra-violette concentrée dans un laser. *Exemple d'imprimante 3D technologie SLA: Form 2® (Form Labs, Somerville, USA)*
 - **DLP (digital light processing)** (illustrée par la figure 4): polymérisation à l'aide de la lumière d'un projecteur ou d'un dispositif à micro-miroirs numériques. *Exemples d'imprimantes 3D technologie DLP: SprintRay Pro® (Sprintray, Los Angeles, USA), MiiCraft 125® (Young Optics Inc., Hsinchu City, Taiwan)*
 - **LCD (liquid crystal display) = DPP (daylight polymer printing)**: polymérisation à l'aide de la lumière des écrans LCD. *Exemples d'imprimantes 3D technologie LCD: Dazz 3D L120® (Nanshan, Shenzhen, Chine), et Slash 2 Uniz® (Uniz, San Diego, USA);*
 - Les technologies DLP et LCD sont plus rapides car la totalité de la couche de résine est photopolymérisée en une seule fois alors que dans la technologie SLA, la lumière laser ultraviolette concentrée polymérise une petite zone spécifique en une seule fois. (58)

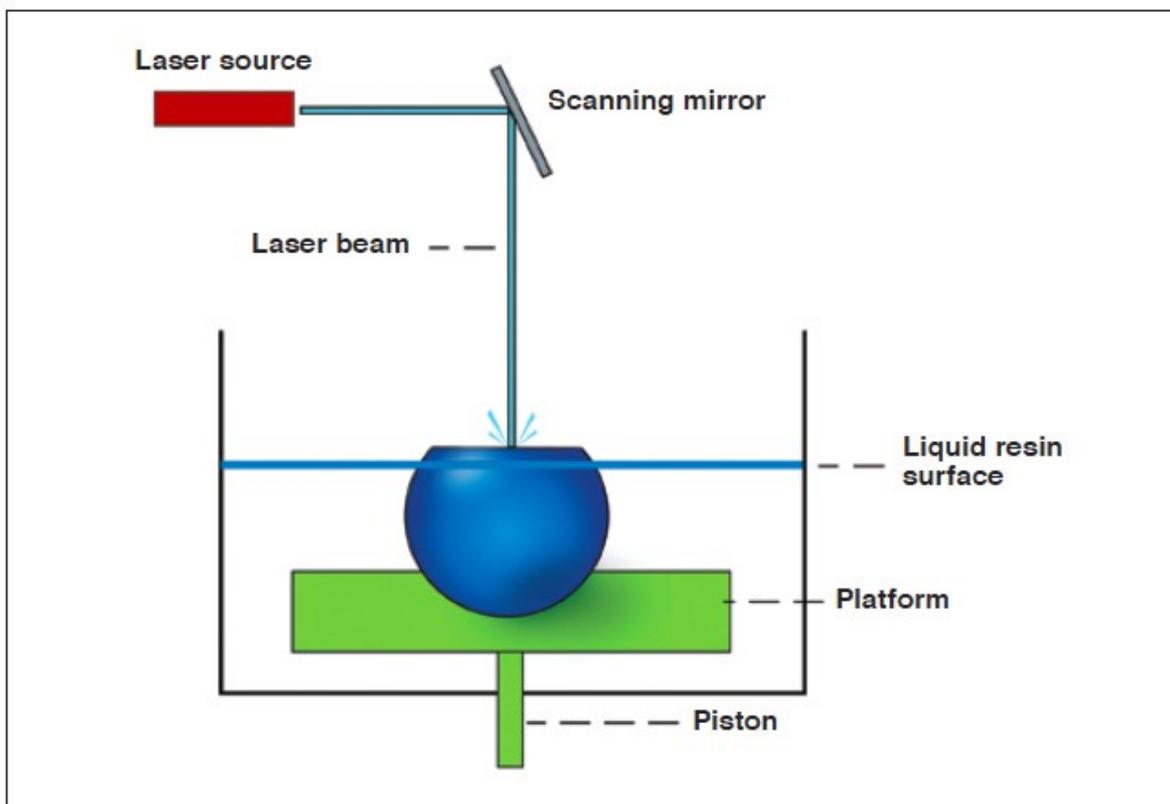


Figure 5: La technique d'impression par stéréolithographie, d'après Groth et col (58)

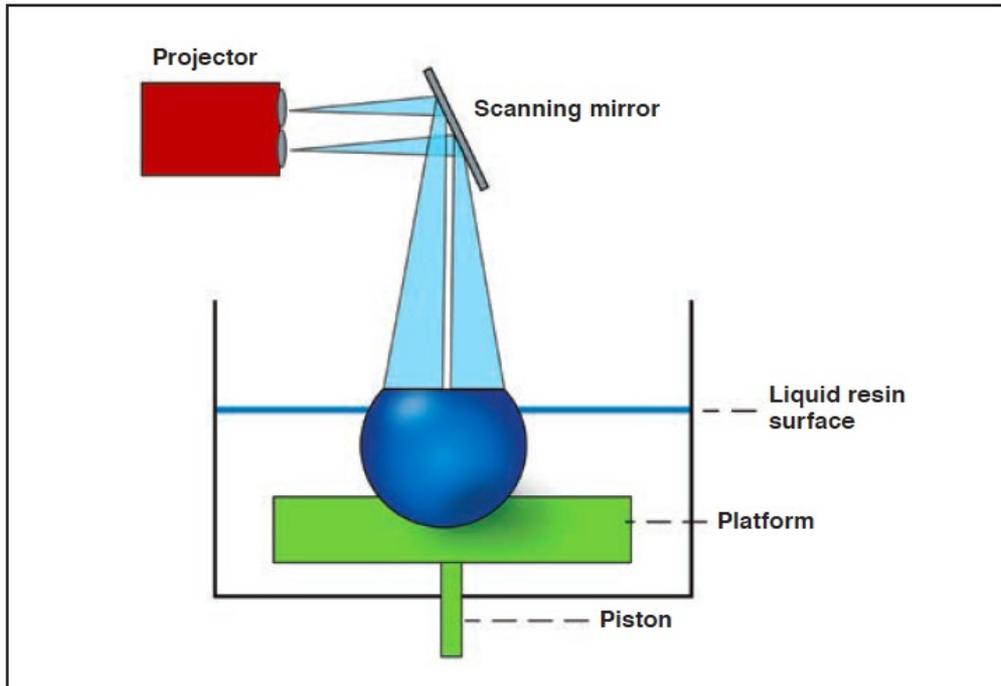


Figure 6: La technologie d'impression par DLP, d'après Groth et col (58)

c Étapes de fabrication

Même si les premières étapes de fabrication des aligneurs en méthode directe par impression 3D sont les mêmes que pour les aligneurs thermoformés, la fin du procédé est radicalement différente et se déroule de la manière suivante, qui est illustrée par la figure 2 : (52) (31)

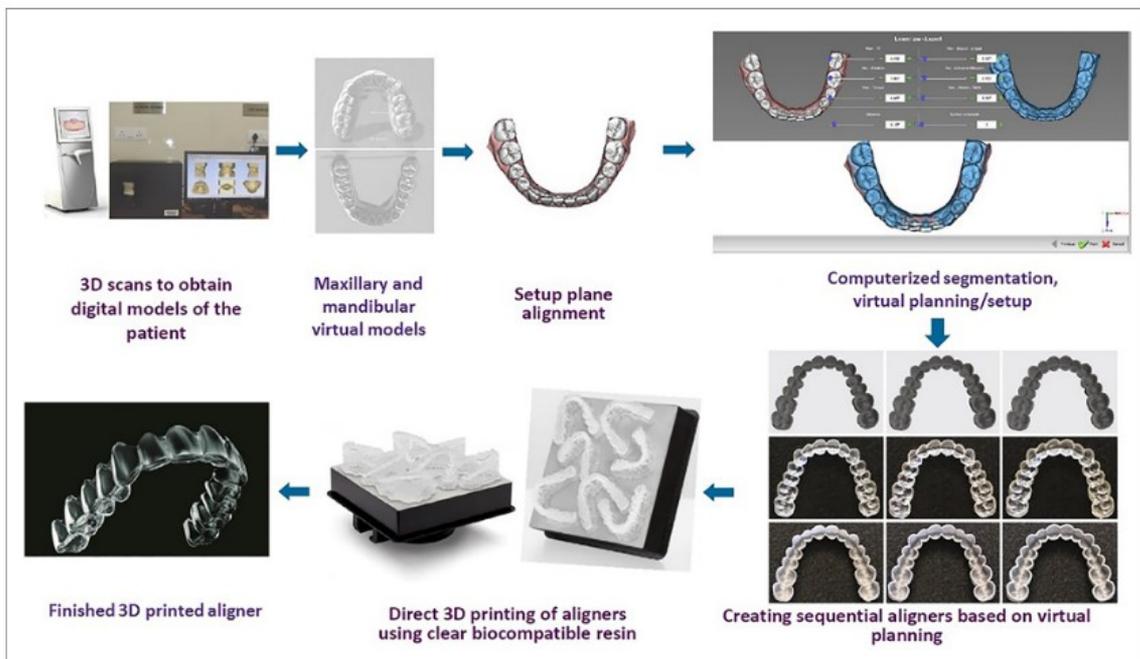


Figure 7: Étapes de fabrication des aligneurs par méthode directe d'impression 3D, d'après Rajasekaran et al. (31)

1) Acquisition d'une image numérique de la denture du patient

- par technique directe: caméra intra-orale
- par technique indirecte: empreinte ou modèle physique scanné numériquement

2) Planification virtuelle du traitement sur logiciel dédié

3) Conception virtuelle de la série d'aligneurs

- l'aligneur initial est créé à partir du modèle de malocclusion initiale, les suivants sont créés à partir des mouvements dentaires planifiés lors de l'étape 2
- Plusieurs logiciels sont disponibles pour la conception virtuelle des aligneurs:
 - Deltaface (Coruo, Limoges, France), Maestro (New Age, Pisa, Italie), Dental CAD (EXOcad GmbH, Allemagne)
- Choix du positionnement de l'aligneur sur la plateforme d'impression: 0°, 25°, 45°, 90°
- Positionnement du support d'impression sur les aligneurs
- à la fin de l'étape, les aligneurs virtuels sont exportés sous forme de fichier STL

4) Impression des aligneurs via impression 3D

- Technologie SLA, DLP ou LCD, avec imprimante adaptée

5) Traitement post-impression des aligneurs

L'étape de post-polymérisation est essentielle pour éliminer les monomères résiduels non polymérisés.

Par exemple, pour les aligneurs fabriqués avec la résine Tera Harz TC85® (Graphy, Seoul, Corée du Sud), la marche à suivre est la suivante (59):

- Centrifugation pendant 5 à 6 minutes pour retirer les excès de résine non photopolymérisés, à 500-600 tours par minute.
- Retrait de la tige de support d'impression 3D
- Photopolymérisation pendant 20 minutes à la lumière UV des aligneurs dans une unité spécifique de photopolymérisation, la «Tera Harz Cure®» (Graphy, Seoul, Corée du Sud). Elle est dotée d'un générateur de nitrogène pour assurer l'absence d'oxygène au cours de cette étape, qui inhibe la polymérisation complète. A la fin de cette étape, les aligneurs sont totalement transparents.

- Polissage des aligneurs
- Nettoyage à l'eau chaude:
 - 1^{er} nettoyage des aligneurs par immersion quelques secondes dans de l'eau chaude (80-85°C) dans un bain à ultrasons.
 - Rinçage à l'eau courante
 - 2^{ème} nettoyage dans de l'eau bouillante (100°C)
 - Séchage
- Emballage des aligneurs

Le procédé de post-traitement dépend de la résine utilisée et des recommandations du fabricant.

6) Remise des aligneurs au patients

d Matériaux de fabrication

i. La résine Tera Harz TC85®

La résine Tera Harz TC85® (Graphy, Seoul, Corée du Sud) a été la première résine disponible dans le commerce dédiée à l'impression directe des aligneurs en 3D qui est biocompatible et qui bénéficie des propriétés mécaniques et de transparence adéquates. (34)

Cette résine a obtenu une certification pour la fabrication de dispositifs médicaux approuvée par plusieurs instances: la Commission Européenne (CE), la Korean Food and Drug Administration (KFDA) et la Food and Drug Administration aux États Unis (FDA), selon le site du laboratoire qui la commercialise. (60)

Selon le fabricant, la résine Tera Harz TC85® existe en deux versions (60) :

- la Tera Harz TC-85DAC® (clear): qui est transparente et durable
- la Tera Harz TC-85DAW® (white): qui met l'accent sur la durabilité et l'esthétique

La résine Tera Harz TC85® est une résine à base méthacrylate. Plus précisément, c'est une résine hybride, un polymère d'ester vinyl et polyuréthane aliphatique, avec une fonction méthacrylate. (61,62) Une analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) a confirmé la présence de composés de polyuréthane et d'acrylate dans la formulation de la résine Tera Harz TC85®.(63)La composition exacte de ce matériau reste inconnue car gardée secrète par le fabricant.

Le polyuréthane contribue aux propriétés mécaniques de la résine comme l'élasticité et la rigidité, tandis que l'acrylate permet le durcissement de la résine sous l'effet d'un

rayonnement lumineux. Cette composition hybride offre l'intégrité structurelle et la flexibilité des polyuréthanes, ainsi que les propriétés de durcissement rapide des acrylates. (63) Cette résine possède également la propriété de mémoire de forme. (63)

ii. Les autres résines

En 2019, une équipe de chercheurs japonais a développé une résine biocompatible dédiée à la fabrication d'aligneurs par impression 3D, la résine 3D:1M (Okamoto Chemicals), qui présente plusieurs caractéristiques: (64)

- c'est une résine hybride époxy-acrylate, photo-polymérisable, composée de monomères solubles dans l'eau
- elle présente une faible cytotoxicité et une résistance mécanique suffisante requise pour une utilisation en orthodontie
- les chercheurs ont réussi à produire des aligneurs directs en utilisant cette résine biocompatible. Cependant, leurs parties centrales étaient fragiles, ce qui suggère que ses propriétés physiques doivent être améliorées si elle doit être utilisée pour la fabrication d'aligneurs.
- Ainsi, l'équipe a l'intention d'améliorer les propriétés mécaniques de ces monomères et d'effectuer des tests de sécurité en vue de leur homologation en tant que dispositifs médicaux contrôlés de classe II.

Récemment, une nouvelle résine dédiée à l'impression directe des aligneurs a été mise sur le marché: la résine 3Dresyn OD-clear TF-LTP® (3Dresyn, Barcelone, Espagne). (65) Selon le fabricant:

- c'est une résine idéale pour l'impression directe d'aligneurs, à base de polymères à mémoire de forme 4D (SMP), avec une excellente mémoire de forme en fonction de la température, reprenant leur forme à la chaleur
- elle est sûre et biocompatible, transparente, ne jaunit pas
- elle existe en deux viscosités (haute et basse) et deux versions (rigide et flexible)
- elle est compatible avec plusieurs technologies d'imprimante 3D: SLA, LCD et DLP

Cependant, un seul article étudiant les propriétés de cette résine est sorti et les résultats ne sont pas prometteurs quant à l'utilisation de ce matériau pour la fabrication d'aligneurs (cf *partie I. D. 4 .b*).

En 2023, l'entreprise américaine Luxcreo® (Luxmark, Belmont, Etats-Unis) a lancé toute une gamme de produits dédiés à la fabrication d'aligneurs directement imprimés en 3D. (66)

- l'entreprise a obtenu l'autorisation 510(k) par la FDA pour la commercialisation de ces dispositifs médicaux de classe II

- selon la fiche technique de la résine pour la fabrication 3D des aligneurs, celle-ci est biocompatible. (67)
- Néanmoins, aucune information n'est disponible sur la composition exacte de ce matériau et aucune étude n'a encore été réalisée sur celui-ci.

Par ailleurs, dans plusieurs articles étudiant les propriétés des aligneurs directement imprimés en 3D, les auteurs ont utilisé d'autres résines pour la fabrication de ces derniers, comme par exemple :

- la résine Dental LT clear®, (Formlabs, Somerville, États Unis) (68–73)
 - ➔ Néanmoins, le fabricant indique que c'est une résine biocompatible à long terme de classe IIa, idéale pour les gouttières rigides, les protections occlusales et autres appareils orthodontiques à long terme imprimés directement. Cette résine n'est donc pas conçue pour la fabrication d'aligneurs. Les propriétés requises pour la fabrication d'appareils passifs comme les gouttières de contention et les aligneurs ne sont pas les mêmes. (74)
 - ➔ C'est une résine à base de méthacrylates, notamment du HEMA (méthacrylate de 2-hydroxyéthyle), UDMA (uréthane diméthacrylate) et EGDMA (diméthacrylate d'éthylène glycol). (75)
- la résine E-guard clear®, (EnvisionTEC GmbH, Gladbeck, Allemagne) (73)
 - ➔ Selon le fabricant, cette résine est destinée à l'impression de gouttières occlusales et il est clairement stipulé dans le guide d'utilisation qu'elle ne doit pas être utilisée pour la fabrication d'aligneurs.

e Propriétés des aligneurs directement imprimés en 3D

i. Forces délivrées

- Il a été montré que les aligneurs directement imprimés (DPA) avec la résine Tera Harz TC85® et Tera Harz TC85DAC® étaient capables de délivrer des forces orthodontiques constantes à 37°C, dans des conditions *in vitro*. (61,76) Contrairement aux TFA, les DPA peuvent démontrer une meilleure capacité à délivrer des forces dans la gamme traditionnellement acceptée des forces optimales pour le mouvement dentaire. (76)
- Après une semaine de port intra-oral, il n'y a pas d'altération significative des propriétés mécaniques des DPA en résine Tera Harz-85DAC®. (62)
- Grâce à la conception numérique sur logiciel, il est possible d'augmenter ou de diminuer l'épaisseur de l'aligneur à des endroits ciblés. La possibilité de faire varier les épaisseurs labio-linguales des DPA est prometteuse pour optimiser les mouvements orthodontiques prescrits tout en minimisant les effets indésirables, augmentant ainsi la prédictibilité des mouvements dentaires. (77)

- Dans leur étude, Grant et al. ont trouvé que l'augmentation de l'épaisseur des DPA réduisait légèrement les niveaux de force sur l'incisive centrale supérieure gauche par rapport aux DPA d'une épaisseur uniforme de 0,50 mm. En outre, l'augmentation de l'épaisseur linguale des dents adjacentes a réduit les effets secondaires de la force et du moment sur les dents adjacentes. Les DPA peuvent produire des rapports moment/force indiquant un mouvement de version contrôlée. (77)

ii. Propriété de mémoire de forme

L'aspect très intéressant des DPA est leur capacité de mémoire de forme. C'est à dire qu'après déformation, les aligneurs DPA retrouvent leur forme initiale.

- Dans l'étude de Lee et al. le ratio de récupération de forme était de 96% après 60 minutes. (61)
- La mémoire de forme est une propriété intéressante car:
 - elle améliore l'adaptation de l'aligneur aux surfaces dentaires et facilite sa mise en place: les patients peuvent les immerger dans de l'eau chaude pour les rendre flexibles, ce qui peut réduire l'inconfort au moment de les porter et assurer un meilleur ajustement. (61,78)
 - elle permet d'exercer des forces orthodontiques constantes à température buccale sans diminution de la force liée à une déformation de l'aligneur: ainsi, il y aurait une plus grande plage élastique et donc un degré plus important de mouvement dentaire par étape sans induire de déformation permanente pour l'aligneur ou de violation des structures biologiques. Il serait donc possible de réduire le nombre d'aligneurs requis pour un traitement.(78,79)

iii. Influence des paramètres d'impression 3D sur les DPA

Certains paramètres d'impression en 3D, comme la technologie d'impression utilisée ou l'orientation d'impression auraient un impact sur les propriétés mécaniques des DPA:

- Une étude *in vitro* parue en 2022 compare les propriétés mécaniques de cinq DPA en résine Tera Harz TC85DAW® imprimés avec cinq imprimantes 3D différentes (trois imprimantes technologie LCD et deux technologies DLP). Selon Zinelis et al., il apparaît que les propriétés mécaniques des DPA dépendent de la technologie d'impression 3D utilisée pour les fabriquer: les résultats tendent à montrer la technologie LCD offre une meilleure dureté aux aligneurs que la technologie DLP. Néanmoins, il n'y a pas d'évidence que les différences de propriétés mécaniques ont un impact sur l'efficacité clinique des aligneurs. (80)
- Selon Boyer et al., l'orientation d'impression des DPA a un effet sur leur précision dimensionnelle: imprimer les aligneurs à 90° (position verticale) par rapport à la table d'impression serait la meilleure position pour assurer la

meilleure précision dimensionnelle des aligneurs, même si aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les différentes positions testées. (81)

- Cependant, dans l'étude de McCarty et al, l'orientation d'impression n'a pas eu d'incidence significative sur la précision dimensionnelle des DPA. (69)

f Comparaison entre aligneurs thermoformés et aligneurs directement imprimés en 3D

Quelques études comparant les aligneurs thermoformés (TFA) et les DPA sont parues ces dernières années. Les résultats sont assez encourageants pour le développement et l'utilisation des DPA à la place des TFA.

i. Précision dimensionnelle

- En 2019, Jindal et al. comparent les imprécisions géométriques entre TFA et DPA (résine Dental LT clear®).
 - Ils concluent que les DPA ont une meilleure précision géométrique avec une différence relative moyenne de 2,55 % dans la hauteur des dents par rapport aux gouttières thermoformées (4,41%). (68)
- L'étude de Koening et al. parue en 2022 montre des résultats comparables à l'étude de Jindal et al. (82)
 - Elle compare la précision dimensionnelle des DPA (résine Tera Harz TC85DAP®) par rapport aux aligneurs thermoformés (Zendura FLX® et Essix ACE®) par superposition numérique entre modèle numérique STL et empreinte numérique des aligneurs après impression/thermoformage puis mesure de la distance entre les deux sur neuf repères anatomiques.
 - Ils concluent, eux aussi, à une meilleure précision dimensionnelle des aligneurs directement imprimés par rapport aux thermoformés.

ii. Déformation et mémoire de forme

Jindal et al. mettent en évidence que les DPA sont plus résistants à la charge et se déforment moins que les TFA, en lien avec leur propriété de mémoire de forme: Les DPA ont pu résister à une charge maximale de près de 662 N pour un faible déplacement de 2,93 mm, alors que les TFA n'ont pu résister qu'à une charge de 105 N pour un déplacement de 2,93 mm. Les TFA se déforment de manière plastique et irréversible pour les déplacements importants, tandis que les DPA se déforment de manière élastique et réversible pour les déplacements plus faibles. (68)

iii. Autres

Seule l'étude de Shirey et al. sortie en 2023, montre des résultats plus mitigés à propos des DPA. (83)

- Ils ont analysé les propriétés mécaniques (module d'élasticité, la résistance à la traction et le relâchement des contraintes) des DPA et TFA *in vitro* dans environnement sec et dans un environnement intra-oral simulé.
- ils trouvent qu'il existe une différence significative dans le module d'élasticité, la résistance ultime à la traction et la relaxation de la contrainte parmi les échantillons testés. L'humidité, en particulier dans un environnement buccal simulé, semble avoir un effet plus important sur les propriétés mécaniques des DPA par rapport aux gouttières thermoformées. Ceci est susceptible d'avoir un impact sur la capacité des aligneurs imprimés en 3D à générer et à maintenir des niveaux de force adéquats pour les mouvement dentaires.
- A noter que les résines pour impression 3D testées étaient OD-Clear TF® (3DResyns, Barcelona, Espagne) et une résine inconnue, qui n'est pas encore commercialisée, fournie par Envisiontec® tandis que les aligneurs thermoformés étaient fabriqués en EX30® (Polyuréthane mono-couche) et en LD30 (matériel Smart Track® utilisé actuellement par Invisalign® pour la fabrication de ses aligneurs).

3 Avantages et inconvénients des aligneurs directement imprimés en 3D

Au regard de la littérature existante, il apparaît que les DPA présentent un certain nombre d'avantages par rapport aux TFA, qui sont résumés par Panayi (52) :

- Le procédé de fabrication des DPA est plus rapide que celui des TFA: Il y a moins d'étapes de fabrication ce qui accélère la production des aligneurs en impression 3D. En effet, les étapes d'impression des modèles physiques, le processus de thermoformage, le retrait des aligneurs des modèles et le polissage de ces derniers ne sont plus nécessaires avec les DPA.
- La production de poussière lors du processus des DPA est limitée: on ne polit plus les bords des gouttières, ce qui permet de maintenir l'environnement du cabinet propre et de préserver la santé du personnel qui fabrique les gouttières.
- Les DPA présentent une meilleure précision dimensionnelle que les TFA: c'est un point essentiel car pour que les aligneurs soient efficaces cliniquement, il faut que le contact entre l'aligneur et la dent soit le plus intime possible. (68,82)
- Contrairement aux TFA dont l'épaisseur est réduite dans certaines zones, les DPA sont d'épaisseur uniforme, permettant de délivrer une force uniforme à toutes les dents. (cf. paragraphe I.D.2 c sur les inconvénients des TFA)
- Il est possible d'augmenter volontairement l'épaisseur des DPA de façon localisée à certains endroits spécifiques lors de la conception numérique, pour optimiser les mouvements dentaires.
 - Cela permet, par exemple, d'incorporer des cales occlusales sur les dents postérieures en cas de béances ou des cales rétro-incisives pour la

correction d'une supraclusion. On pourrait aussi s'affranchir de la mise en place de taquets sur les dents.

- Les DPA fabriqués avec la résine Tera Harz TC85® possèdent la propriété de mémoire de forme, ce qui leur confère plusieurs avantages: (61,78,79)
 - cela permet une application constante de forces orthodontiques à 37°C sans que la force ne diminue à cause de la déformation des gouttières.
 - Une meilleure adaptation de la gouttière et une mise en place facilitée
 - la perspective de diminuer le nombre d'aligneurs par traitement
- Les DPA ont un impact environnemental plus faible que les TFA: les modèles physiques ne sont plus nécessaires à la fabrication des aligneurs, ainsi cela réduit la production de déchets plastiques non recyclables. De plus, si le nombre d'aligneurs par traitement est diminué, alors moins d'aligneurs seront produits.
- Par ailleurs, l'impression directe des aligneurs au cabinet permet à l'orthodontiste de s'affranchir d'un recours à un laboratoire externe, lui assurant ainsi une certaine indépendance.

Néanmoins, il est certain que les DPA présente également quelques inconvénients:

- Coût important de l'équipement nécessaire à leur fabrication: achat d'une imprimante 3D, et de tout le matériel indispensable pour le post-traitement des aligneurs (centrifugeuse, unité de photopolymérisation, bac de rinçage à ultrasons...)
- Les étapes d'impression et de post-traitement des aligneurs dépendent de multiples paramètres: une erreur dans le processus peut affecter les étapes suivantes (technologie et orientation d'impression, la méthode de post-traitement des aligneurs...). Il faudrait un protocole standardisé pour la fabrication des DPA.
- Manque majeur d'études *in vivo* dans la littérature qui évaluent l'efficacité clinique de ces DPA et manque de recul clinique.

F La biocompatibilité des aligneurs

1 Notion de dispositif médical

a Définition

Les aligneurs sont considérés comme des dispositifs médicaux, ceux-ci sont définis par le Code de la santé publique (article L5211-1) comme «*tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes:*

- *Diagnostic, prévention, surveillance, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie ;*
- *Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci*
- *Investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique*
- *Communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus*

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens».

Les dispositifs médicaux sont classés en quatre catégories, en fonction de leur risque potentiel pour la santé:

- Classe I: classe de risque la plus faible, qui comprend par exemple les lunettes correctrices, les véhicules pour personnes handicapées, les béquilles...
- Classe IIa: risque potentiel modéré/mesuré, qui comprend par exemple les lentilles de contact, les appareils d'échographie, les couronnes dentaires...
- Classe IIb: risque potentiel élevé/important, qui comprend notamment les préservatifs, les produits de désinfection des lentilles...
- Classe III: classe de risque la plus élevée, qui inclut par exemple les implants mammaires, les stents, les prothèses de hanche...

Des règles différentes d'évaluation et de contrôle s'appliquent en fonction de la catégorie du dispositif médical et la classification du dispositif médical est sous la responsabilité du fabricant.

Les aligneurs dentaires sont catégorisés comme des dispositifs médicaux de classe IIa par la plupart des fabricants.

b Cadre légal des dispositifs médicaux

En Europe, les dispositifs médicaux (DM) sont soumis à une réglementation définie par le règlement européen 2017/745, qui remplace la directive 93/42/CEE du 14 Juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. (84) En France, la réglementation s'appliquant aux dispositifs médicaux est énoncée dans les articles L5211-1 et suivants du Code de la santé publique.

Ainsi, pour être commercialisé dans l'Union Européenne et en France, un DM doit satisfaire à des exigences de santé et de sécurité qui sont définis dans le règlement européen 2017/745. La mise sur le marché d'un DM est conditionnée par l'obtention du marquage CE qui atteste de la conformité du dispositif médical aux exigences de

sécurité et de santé énoncées dans la législation européenne. Ce marquage CE est délivré par un organisme notifié qui va étudier le dossier de marquage CE constitué par le fabricant et évaluer la conformité du produit aux exigences essentielles définies par la directive européenne. L'organisme notifié délivre un certificat de conformité qui va permettre de commercialiser le DM. (84)

Après sa commercialisation, une surveillance des DM doit être établie sur les marchés nationaux par une autorité compétente. En France, c'est l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) qui est chargée de la surveillance des DM.

En tant que DM, les aligneurs doivent satisfaire à la réglementation européenne en vigueur pour permettre leur mise sur le marché.

2 Notion de biocompatibilité

a Définition

La biocompatibilité est définie comme «la capacité d'un matériau à induire une réponse appropriée de l'hôte dans une application spécifique». (85)

Cette notion de biocompatibilité est essentielle pour s'assurer de l'innocuité des dispositifs médicaux utilisés chez les patients. La biocompatibilité vise à la fois à étudier les effets des matériaux sur les systèmes biologiques, mais également les effets des systèmes biologiques sur les biomatériaux, dans une logique de gestion du risque. En effet, les fluides biologiques peuvent dégrader les DM, entraînant potentiellement une libération d'éléments toxiques ou altérer les propriétés mécaniques ou physiques du DM. (85)

Elle englobe toutes les réponses d'un organisme face à la mise en place d'un biomatériau et ne peut donc pas être évaluée par un test unique, mais par une série de tests énoncés dans la norme ISO 10-993. (86)

b La norme ISO 10-993

L'ISO (organisation internationale de normalisation) est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante, dont les 169 membres sont des organismes nationaux de normalisation. Cette organisation a pour but de créer des normes internationales dans les domaines industriels et commerciaux.

L'évaluation de la biocompatibilité des dispositifs médicaux est standardisée et répond à des principes qui sont énoncés dans la norme ISO 10-993 portant sur l'évaluation biologique des dispositifs médicaux. (87) Cette norme vise à protéger les patients vis à vis du risque biologique lié à l'utilisation des DM. Elle est divisée en plusieurs parties et présente les différents essais réalisables pour évaluer la réponse biologique d'un DM.

De nombreux tests sont décrits dans cette norme, chacun constituant un aspect de la notion de biocompatibilité (87):

- test de cytotoxicité
- test d'hypersensibilité

- test d'irritation
- test de toxicité systémique
- test de pyrogénicité
- test de toxicité subaiguë et subchronique
- test de génotoxicité
- test d'implantation
- test d'hémocompatibilité
- test de toxicité chronique
- test de carcinogénicité
- test de toxicité de la fonction reproductive et du développement embryonnaire/foetal
- test de biodégradation/ identification des produits de dégradation
- étude toxico cinétique
- test d'immunotoxicité

il n'est pas nécessaire de réaliser tous ces tests biologiques pour un seul et même DM. En effet, dans l'annexe A de la partie 1, la norme ISO 10-993 propose des recommandations sous la forme d'un tableau concernant les paramètres à évaluer pour un DM selon sa classification. Cette classification des DM est établie en fonction de:

- La nature du contact du DM
 - DM sans contact
 - DM au contact d'une surface comme la peau, les muqueuses, ou une surface lésée
 - DM communiquant avec l'extérieur, en contact direct ou non avec la circulation sanguine ou qui entre en contact avec un tissu comme l'os ou la dentine
 - DM implantable en contact avec l'os, un tissu ou fluide tissulaire ou le sang
- La durée du contact
 - Limitée (≤ 24 h)
 - Prolongée (> 24 h à 30 jours)
 - Permanente (> 30 jours)

Ainsi, les essais préconisés dépendent de la nature et de la durée du contact du DM avec le patient: plus le contact est prolongé et plus la nature du contact représente un risque pour le patient, plus le nombre d'essais de biocompatibilité sera important.

Par exemple, pour un DM en contact avec la peau pour un contact limité, il est recommandé de réaliser les tests de cytotoxicité, d'hypersensibilité (sensibilisation) et d'irritation. Par contre, pour un DM implantable au contact de l'os de façon prolongée, il est recommandé de réaliser plus de tests: test de cytotoxicité, d'hypersensibilité, d'irritation, de toxicité systémique, de toxicité subchronique, de génotoxicité, et d'implantation.

Pour les aligneurs, ils sont au contact de la muqueuse orale pour un contact prolongé si l'on considère un aligneur gardé sept à dix jours en bouche, il faudrait donc réaliser, selon les recommandations de la norme ISO 10-993, les tests de cytotoxicité, d'hypersensibilité et d'irritation. Néanmoins, nous pouvons considérer la durée du contact comme permanente car même si chaque aligneur doit être porté une semaine, tous les aligneurs de la série sont constitués du même biomatériau et la durée totale du traitement excède trente jours. Dans ce cas là, il est également recommandé de réaliser en plus les tests de toxicité subchronique et de génotoxicité.

3 Biocompatibilité des aligneurs thermoformés

Les aligneurs sont portés par nos patients toute la journée pendant plusieurs jours consécutifs, ainsi ils sont en interaction permanente avec le milieu buccal, et par extension, avec l'ensemble de l'organisme.

Par souci de sécurité pour les patients, il est donc primordial de s'assurer que les aligneurs n'ont pas un effet toxique, que ce soit localement, niveau de la muqueuse orale ou plus largement, au niveau du tube digestif et au niveau systémique.

C'est dans cette logique que la biocompatibilité des thermoplastiques utilisés dans la fabrication des aligneurs thermoformés ou des gouttières de contention a été plusieurs fois étudiée dans la littérature.

a Etude de la cytotoxicité des aligneurs thermoformés

Plusieurs études concernant la cytotoxicité des TFA ont été menées, toutes sont des études *in vitro*. L'étude de la cytotoxicité d'un matériau est l'étude de l'action destructrice de ce dernier sur les cellules. Les résultats diffèrent selon les études, deux concluent à l'absence de cytotoxicité du système Invisalign® tandis que trois autres mettent en évidence une légère cytotoxicité des thermoplastiques étudiés :

- En 2009, Eliades et al. ont travaillé sur la cytotoxicité du système Invisalign®. Les aligneurs ont été immergés pendant deux mois dans une solution saline à 37°C puis mis en contact avec des fibroblastes gingivaux humains pour tester leur cytotoxicité. Les auteurs n'ont retrouvé aucun effet cytotoxique du système Invisalign®, dans les conditions de cette expérience *in-vitro*. (88)
- Premaraj et al. en 2014, ont analysé la réaction cellulaire des cellules épithéliales orales après exposition au thermoplastique composant les aligneurs Invisalign®. Les aligneurs ont été réduits en poudre et mis dans une solution saline ou de la salive artificielle pendant 2, 4 et 8 semaines, puis les cellules ont été mises en contact avec les différentes solutions. L'exposition au plastique Invisalign® a entraîné des modifications de la viabilité, de la perméabilité membranaire et de l'adhésion des cellules épithéliales dans un environnement de solution saline mais pas dans la salive artificielle. (50)
- Martina et al. en 2019 ont également étudié la cytotoxicité de quatre thermoplastiques utilisés pour la fabrication d'aligneurs thermoformés différents: Duran® (Scheu-Dental GmbH, Iserlohn, Allemagne), Biolon® (Dreve Dentamid GmbH, Unna, Allemagne), Zendura® (Bay Materials LLC, Fremont, USA) et SmartTrack® (Align Technology, San Jose, USA). Ils ont comparé la

forme thermoformée et brute de trois des quatre matériaux. Un test de cytotoxicité au MTT sur des fibroblastes gingivaux humains a été réalisé, après immersion pendant quatorze jours des thermoplastiques à 37°C dans du milieu de culture cellulaire. Tous les matériaux montraient une faible cytotoxicité, le plus cytotoxique étant Biolon® (viabilité cellulaire de 64.6% ± 3.3), puis Zendura® (74.4% ± 2.3), SmartTrack® (78.8% ± 6.3), et enfin Duran® (84.6% ± 4). En comparant avec la forme brute, les formes thermoformées de Duran®, Biolon® et Zendura® étaient plus cytotoxiques. Les auteurs concluent que les matériaux testés n'ayant montré qu'un faible niveau de cytotoxicité, leur utilisation clinique peut être considérée comme sûre. (89)

- En 2020, Nemeč et al. ont publié un article à propos de la cytotoxicité du thermoplastique SmartTrack® utilisé par Invisalign®. Ils ont réalisé un test au MTT et mesuré également l'expression des marqueurs inflammatoires de la barrière épithéliale. Ils concluent que le SmartTrack® n'a pas d'effet cytotoxique sur les cellules épithéliales orales, mais modifie leur comportement et l'expression des protéines impliquées dans la réponse inflammatoire. (90)
- En 2022, Alhendi et al. ont évalué la cytotoxicité de quatre systèmes d'aligneurs TFA (Invisalign®, Eon®, SureSmile®, Clarity®). Les aligneurs ont été immergés un mois dans une solution saline à 37°C puis la solution a été mise en contact avec des fibroblastes gingivaux, la cytotoxicité a été évaluée avec un test au MTT. Ils n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant la cytotoxicité des quatre systèmes inclus entre eux. Cependant, lorsque la viabilité cellulaire de chaque système a été comparée au contrôle, une différence significative a été signalée aux concentrations de 10 % et 20 % de la solution. Le système Clarity® présentait la toxicité la plus faible à toutes les concentrations de la solution. En conclusion, les matériaux thermoplastiques utilisés par tous les systèmes testés (Invisalign®, Eon®, SureSmile® et Clarity®) présentaient un certain degré de toxicité (légère à modérée), avec des différences moyennes statistiquement significatives par rapport au contrôle négatif. (91)

b Étude du relargage de bisphénol A par les aligneurs thermoformés

i. Le bisphénol A

Le bisphénol A (BPA) est une substance chimique de synthèse principalement utilisée dans la production de polycarbonates et comme intermédiaire de synthèse des résines époxydes, mais aussi dans la production d'autres polymères. C'est un précurseur du BPA glycidyl diméthacrylate (Bis-GMA) et du BPA diméthacrylate (Bis-DMA). Il est présent dans beaucoup de produits à usage courant tel que les emballages, récipients et bouteilles en plastique, ainsi que dans les tickets de caisse. (92) Le BPA présente un certain nombre d'effets néfastes sur l'organisme (93,94) :

- Le BPA peut pénétrer dans l'organisme via les voies gastro-intestinales, respiratoires et cutanées et avoir une toxicité sur plusieurs organes chez l'Homme.

- Le BPA peut se lier à des récepteurs et activer des voies en aval pour provoquer des effets biologiques: le BPA peut affecter les organismes animaux et humains en interagissant avec les œstrogènes, les androgènes, les arylhydrocarbones et les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes. Il perturbe donc le système neuroendocrinien, le système reproducteur, le métabolisme et la fonction immunitaire, ainsi que les déficiences hépatiques et rénales.
- Il pourrait également interférer avec la fonction enzymatique, induire un stress oxydatif et une réponse inflammatoire conduisant au dysfonctionnement des cellules.
- Le BPA induit également des ruptures de brins d'ADN, des dommages oxydatifs de l'ADN, une inhibition de la méthylation de l'ADN, des mutations chromosomiques, ainsi que des changements épigénétiques.
- Il pourrait affecter le développement foetal à travers le placenta ou le cordon ombilical.
- Le développement et la migration de certains cancers sont liés aux niveaux de BPA.

C'est ainsi que, pour faire face aux risques pour la santé liés à l'exposition au bisphénol A, depuis avril 2023, en Europe, l'EFSA (Autorité Européenne de sécurité des aliments) a établi une dose journalière tolérable de 0,2 ng de BPA par kilogramme de poids corporel par jour. (95)

ii. Bisphénol A et aligneurs

Les aligneurs étant composés entièrement de thermoplastiques, quelques auteurs se sont intéressés au relargage de BPA par ces dispositifs, en raison des effets toxiques pour l'organisme qu'il présente.

En 2023, Peter et al. ont publié une revue systématique concernant le relargage de BPA par les thermoplastiques utilisés dans la fabrication d'aligneurs (96) :

- Leur revue systématique est basée sur six articles: un essai clinique et cinq études *in vitro*
- Deux études ont mis en évidence un relargage de BPA par les aligneurs(97,98) et les quatre autres n'ont pas trouvé de trace de BPA (91,99–101):
 - Dans l'étude de Raghavan et al., un relargage de BPA a été retrouvé dans la salive humaine avec système Essix ACE®, une heure, sept jours et trente jours après placement de la gouttière en bouche. (97)
 - Dans l'étude de Katras et al., EssixAce® a montré la plus forte libération de BPA dans la salive artificielle et le liquide gastrique artificiel, suivi par SmileDirect® et Invisalign®. Invisalign® a montré la plus forte libération de BPA dans le liquide gastrique artificiel. (98)

- Les auteurs concluent donc à l'impossibilité de confirmer ou infirmer le relargage de BPA par les aligneurs thermoplastiques car les résultats des études sont discordants.

c Étude de l'oestrogénicité des aligneurs thermoformés

Le caractère œstrogénique des aligneurs thermoformés a été très peu étudié dans la littérature scientifique. Il est important de s'intéresser à l'oestrogénicité des matériaux car certains plastiques relarguent des substances dites «xénostrogènes», c'est à dire pouvant induire une réaction biologique comparable aux hormones oestrogènes (hormones sexuelles féminines), et donc capables d'induire des signaux œstrogéniques modifiant l'expression des gènes. Ce phénomène peut provoquer par exemple une puberté précoce chez les filles, une altération de la fonction de reproduction chez l'homme ou encore une augmentation du risque de cancer du sein.

Dans les articles trouvés, aucun caractère œstrogénique des thermoplastiques n'a été mis en évidence:

- En 2009, Eliades et al. ont recherché une éventuelle oestrogénicité des aligneurs Invisalign® (88)
 - trois paires d'aligneurs ont été immergés deux mois dans une solution saline puis ils ont étudié l'oestrogénicité en mesurant l'effet de la solution saline sur la prolifération des cellules cancéreuses du sein MCF-7 sensibles aux œstrogènes.
 - Il n'y a pas eu de stimulation de la prolifération des cellules MCF-7, les auteurs ont donc conclu à l'absence d'oestrogénicité des aligneurs Invisalign® dans les conditions de cette étude.
- Al Naqbi et al. ont eux aussi étudié le caractère oestrogénique des gouttières Vivera® (même thermoplastique que pour les aligneurs Invisalign®) (102):
 - six paires de gouttières, préalablement portées en bouche quatre semaines, ont été immergées quatorze jours dans une solution saline, la solution a été mise en contact avec des cellules MCF-7 et MDA-MB-231 (insensible aux oestrogènes).
 - aucune prolifération cellulaire n'a été observée, menant à la conclusion que dans les conditions de cette étude, ces gouttières Vivera® n'ont pas d'activité œstrogénique.

d Étude du relargage de monomères par les aligneurs thermoformés

Les aligneurs devant être portés toute la journée par les patients, ils sont soumis aux conditions physico-chimiques de la cavité buccale. La chaleur, l'humidité ou encore les enzymes salivaires peuvent dégrader les thermoplastiques. Il est donc nécessaire de s'assurer que ce phénomène de dégradation n'est pas à l'origine de la libération

de substances toxiques pour l'organisme. Quelques études se sont penchées sur ce sujet:

- Dès 2004, Schuster et al. ont travaillé sur le vieillissement intra-buccal des aligneurs Invisalign®, et notamment sur la recherche de produits de dégradation par ces derniers. Ils ont immergés des gouttières dans un mélange éthanol/eau (75/25%) pendant deux semaines à 23°C. L'analyse par spectrométrie de masse n'a retrouvé aucune trace de substance ou de produit de relargage dans la solution d'éthanol. (101)
- Gracco et al, en 2009, ont recherché la présence de produits de dégradation des aligneurs Invisalign® par chromatographie-spectrométrie de masse, après les avoir immergés quatorze jours dans de la salive artificielle. Aucun monomère ou sous-produit n'a été retrouvé, ce qui suggère que le matériau des aligneurs Invisalign® est chimiquement stable. (48)
- Cependant, aucun de ces deux articles ne mentionne l'absence de conflit d'intérêt avec la société AlignTechnology® donc les résultats sont à interpréter avec précaution.

e Étude de la génotoxicité des aligneurs thermoformés

La génotoxicité, qui est définie comme la capacité d'une substance à altérer le génome des êtres vivants, est un paramètre de la biocompatibilité qui a été très peu étudié pour les biomatériaux des aligneurs thermoformés. Ces altérations du génome sont en fait des mutations qui peuvent concerner des gènes, des groupes de gènes ou des chromosomes. En fonction du ou des gènes touchés, les mutations peuvent être à l'origine de tumeur bénigne ou maligne.

Dans la littérature scientifique, un seul article traite de la génotoxicité des aligneurs en PETG (103) :

- c'est une étude *in vivo*, de 2022
- les auteurs ont demandé à 20 patients de porter des aligneurs en PETG 22 heures par jour pendant 15 jours, puis ils ont recueilli des cellules de la muqueuse buccale à t0 (pré-traitement) et t1 (post-traitement) et ont réalisé un test de génotoxicité à l'aide d'un test des micronoyaux.
- Olety et al. ont retrouvé un nombre moyen de micronoyaux dans les cellules significativement plus élevé dans la période post-traitement que dans la période pré-traitement, suggérant que le PETG aurait potentiellement un effet génotoxique et cytotoxique.

f Résumé des études de biocompatibilité des aligneurs thermoformés

En résumé, beaucoup de recherches concernant la biocompatibilité des matériaux utilisés dans la fabrication des TFA ont été menées, même si certains aspects de la

biocompatibilité, comme la cytotoxicité ou le relargage de BPA ont été plus étudiés que d'autres, comme la génotoxicité.

Une revue systématique sortie en 2023 portant sur la sécurité et la biocompatibilité des aligneurs orthodontiques et des gouttières de contention thermoformées résume tous les travaux faits à ce sujet (104) :

- les auteurs ont trouvé 16 articles: un essai clinique randomisé et 14 études *in vitro*, les méthodologies étaient donc très différentes en fonction des études
- Ils concluent que les quantités de BPA relarguées par les aligneurs dans les études *in vitro* étaient très faibles voire nulles mais que les niveaux étaient très élevés dans le seul essai clinique. Compte tenu du danger que représente le BPA, même à petites doses, le problème potentiel de biocompatibilité des aligneurs thermoformés doit être pris au sérieux et d'autres essais cliniques doivent être menés pour évaluer les quantités de BPA relarguées et d'autres indicateurs de danger (tels que la cytotoxicité) dans l'environnement buccal.
- Ces effets potentiels du BPA, même à faibles doses, pourraient expliquer en partie pourquoi, malgré les faibles quantités de BPA libérées, de nombreux effets indésirables ont été associés à l'utilisation de gouttières transparentes, notamment des douleurs et des problèmes au niveau des tissus mous tels que brûlures, picotements, langue douloureuse, gonflement des lèvres, ampoules, ulcérations, sécheresse buccale, problèmes parodontaux et même des problèmes systémiques tels que des difficultés à respirer.

2. Biocompatibilité des aligneurs imprimés en 3D: revue systématique de la littérature

A Introduction

1 Contexte de l'étude

De nos jours, de plus en plus de patients adultes consultent dans les cabinets d'orthodontie et sont demandeurs d'un traitement.(105) En général, ces patients adultes souhaitent une technique de traitement qui soit la plus esthétique et discrète possible, ce qui est le cas avec les aligneurs, considérés comme plus esthétique et acceptable par les adultes eux-mêmes par rapport aux appareils multi-attaches vestibulaires. (106)

C'est dans ce contexte que le nombre de traitements par aligneurs a fortement augmenté ces dernières années, inscrivant ces derniers dans l'arsenal thérapeutique de routine de l'orthodontiste. Les aligneurs sont des gouttières en thermoplastique transparentes, permettant les déplacements dentaires au même titre que les appareils multi-attaches. La fabrication des gouttières se fait par un processus de thermoformage: après acquisition d'une image numérique de la denture du patient et planification virtuelle du traitement sur logiciel informatique, chaque modèle virtuel

correspondant à chaque étape de traitement est imprimé en modèle physique par impression 3D puis les feuilles en plastique sont moulées sur chaque modèle par thermoformage. Les aligneurs thermoformés (TFA) présentent plusieurs inconvénients en lien avec leur processus de fabrication. En effet, les étapes de laboratoires sont très chronophages (36) et représentent un coût conséquent pour l'orthodontiste qui délègue le plus souvent la fabrication à des laboratoires extérieurs au cabinet. L'impact environnemental de la fabrication des TFA est très lourd à cause de la production conséquente de déchets plastiques non recyclables, (38) liée notamment à l'impression des modèles physiques nécessaires pour le thermoformage, qui sont inutilisés après. Par ailleurs, le thermoformage aurait un impact sur les propriétés physiques et mécaniques des aligneurs.(39–41) Par exemple, d'après certaines études, il diminuerait la dureté, le module de flexion et l'épaisseur des gouttières, ce qui aurait une incidence sur leur capacité à déplacer les dents. Enfin, selon certains auteurs, les thermoplastiques utilisés pour la fabrication des TFA seraient sensibles à l'environnement buccal et verraient leurs propriétés modifiées dans les conditions intra-orales, influençant leur efficacité clinique. (43,47,48)

Face aux problématiques soulevées par les TFA, un nouveau processus de fabrication des aligneurs avec de nouveaux matériaux a vu le jour ces dernières années, s'inscrivant dans le flux de travail numérique: les aligneurs fabriqués directement par impression 3D (DPA). (34)La production des DPA se fait de la façon suivante: une image numérique de la denture du patient est acquise, puis la planification virtuelle du traitement se fait sur logiciel informatique. Ensuite, la série d'aligneurs est conçue virtuellement en s'appuyant sur la planification du traitement et les aligneurs sont imprimés directement via une imprimante 3D à partir de résines dédiées à leur fabrication. (31)Ces DPA présentent plusieurs avantages par rapport aux TFA: leur procédé de fabrication est plus rapide, leur épaisseur est uniforme et il est possible d'augmenter volontairement cette épaisseur pour les besoins du traitement (52), leur précision dimensionnelle est meilleure, et leur impact environnemental est moins important car leur production engendre moins de déchets. Par ailleurs, ils possèdent la propriété intéressante de mémoire de forme. (61) Ce mode de fabrication d'aligneurs permet de garantir une certaine indépendance de l'orthodontiste vis à vis des laboratoires extérieurs, avec une fabrication qui se fait au cabinet («*in office*»). Il a été démontré que les DPA sont capables de délivrer des forces biologiquement compatibles pour le mouvement orthodontique dans un contexte *in-vitro*. (61,76)

Très peu de résines dédiées à l'impression 3D d'aligneurs sont disponibles sur le marché. La résine Tera Harz TC85® (Graphy, Séoul, Corée du Sud) a été la première à être commercialisée pour l'impression directe d'aligneurs, elle est composée de polymères d'ester vinyle et polyuréthane, avec une fonction méthacrylate, la composition exacte étant inconnue.(61) D'autres résines existent pour l'impression 3D de gouttières occlusales comme la résine Dental LT clear® (Formlabs, Sommerville, États-Unis), également composée de monomères de méthacrylates

comme l'HEMA, l'UDMA, ou l'EGDMA. L'impression 3D de ces résines avec les technologies SLA (stéréolithographie), DLP (digital light processing) ou LCD (liquid crystal display) est basée sur un processus de photopolymérisation: des monomères à l'état liquide forment un polymère à l'état solide après exposition à un rayon lumineux d'une certaine longueur d'onde.(57) L'inconvénient de cette méthode de fabrication est la possible insuffisance de polymérisation de la résine conduisant à la présence de monomères résiduels non polymérisés, potentiellement toxiques pour l'organisme. (107) En effet, il a été montré dans la littérature que les monomères de méthacrylates auraient un effet cytotoxique (108,109), génotoxique et mutagène (110,111), qu'ils augmenteraient la production cellulaire de stress oxydatif (112,113) et qu'ils seraient toxiques pour la reproduction. (114) Les acrylates et méthacrylates sont également connus pour provoquer des irritations cutanées ainsi que des réactions allergiques.(66) Par conséquent, la polymérisation de ces résines doit être optimale pour maximiser le taux de conversion de monomères en polymères. Ainsi, le traitement post-polymérisation des gouttières est capital pour limiter la présence de monomères résiduels et leur relargage dans l'organisme. D'autre part, l'exposition prolongée des aligneurs dans le milieu intra-oral, notamment aux changements thermiques et de pH ou encore aux enzymes salivaires peut avoir un impact sur l'intégrité structurelle du matériau, pouvant entraîner la libération de composants potentiellement nocifs. (66)

Les DPA semblent donc être de nouveaux outils très prometteurs pour mener des traitements orthodontiques. Néanmoins, avant de généraliser leur utilisation en pratique quotidienne, il est primordial de s'assurer de la biocompatibilité de ces nouveaux matériaux utilisés pour la fabrication de ces DPA, dans un souci d'assurer la sécurité des patients. (4) Les aligneurs sont portés au moins 22/24h pendant plusieurs mois voir années de traitement, par des adultes, jeunes adultes et adolescents, c'est pourquoi il est essentiel de veiller à ce que les biomatériaux qui les composent ne soient pas nocifs pour l'organisme. De plus, le changement hebdomadaire des aligneurs renouvelle l'exposition des patients à des substances chimiques potentiellement toxiques avec chaque nouveau jeu de gouttières, c'est pourquoi le niveau de biocompatibilité doit être particulièrement exigeant.(115) La biocompatibilité se définit comme «la capacité d'un matériau à induire une réponse appropriée de l'hôte dans une application spécifique». Elle vise à la fois à étudier les effets des matériaux sur les systèmes biologiques, mais également les effets des systèmes biologiques sur les biomatériaux. L'évaluation de la biocompatibilité des aligneurs est standardisée et répond à des principes qui sont énoncés dans la norme ISO 10-993 portant sur l'évaluation biologique des dispositifs médicaux. La biocompatibilité des dispositifs orthodontiques est un sujet qui a été très étudié dans la littérature, notamment la biocompatibilité des appareils orthodontiques métalliques (116), des adhésifs (117) ou encore des TFA. (104) Il est donc primordial de s'intéresser à la biocompatibilité des nouveaux dispositifs que sont les DPA.

2 Objectif de l'étude

L'objectif de cette revue systématique est d'évaluer dans la littérature scientifique la biocompatibilité des résines utilisées pour l'impression 3D d'aligneurs ou autres dispositifs intra-oraux similaires de type gouttières, en contact prolongé ou permanent avec la cavité buccale, comme les gouttières de contention ou les gouttières occlusales.

3 Problématique

Les questions de recherches de cette étude sont les suivantes:

- La biocompatibilité des résines utilisées pour la fabrication par impression 3D d'aligneurs ou autres gouttières intra-orales a-t-elle été étudiée dans la littérature?
- Ces résines sont-elles biocompatibles?
- Quels sont les facteurs pouvant influencer la biocompatibilité de ces résines?

4 Hypothèses

Les hypothèses de recherche sont les suivantes:

- les résines utilisées pour l'impression 3D d'aligneurs orthodontiques ou autres gouttières orales sont des résines à base de monomères de méthacrylate, qui présentent plusieurs effets toxiques indésirables. Ainsi, ces matériaux pourraient potentiellement présenter un niveau de biocompatibilité insuffisant pour être portés par les patients de manière quotidienne.
- Certains facteurs comme les étapes de post-traitement après impression des dispositifs pourraient influencer leur biocompatibilité.

B Matériel et méthode

1 Stratégie de recherche

Cette revue systématique a été réalisée en suivant les lignes directrices du guide méthodologique PRISMA. (118)

a *Base de données*

La recherche bibliographique a été effectuée dans les trois bases de données électroniques suivantes:

- Medline (Pubmed)
- Science Direct
- Web of science

b Équation de recherche

La recherche bibliographique a été faite en utilisant l'équation de recherche suivante:

- Title/Abstract «**clear aligners**» OR Title/Abstract «**orthodontic aligners**» OR Title/Abstract «**aligners**» OR Title/Abstract «**aligner**» OR Title/Abstract «**retainer**» OR Title/Abstract «**retainers**» OR Title/Abstract «**splint**» OR Title/Abstract «**occlusal splint**»

AND

- Title/Abstract «**3D printing**» OR Title/Abstract «**3D resins**» OR Title/Abstract «**direct 3D-printed**» OR Title/Abstract «**3D-printed**» OR Title/Abstract «**3 dimensional printed**»

AND

- Title/Abstract «**cytotoxicity**» OR Title/Abstract «**biocompatibility**» OR Title/Abstract «**estrogenicity**» OR Title/Abstract «**monomer release**» OR Title/Abstract «**toxicity**» OR Title/Abstract «**leaching**» OR Title/Abstract «**leachates**» OR Title/Abstract «**genotoxicity**» OR Title/Abstract «**bisphenol A**» OR Title/Abstract «**irritation testing**» OR Title/Abstract «**hypersensitivity reaction**»

La dernière recherche bibliographique a été faite le 23 mars 2024.

c Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des études dans la revue systématique ont été définis avec la méthode PICO.

- P (population):
 - Résines utilisées pour l'impression en 3D de dispositifs intra-oraux type gouttières, destinés à rester en contact prolongé (entre 24h et 30 jours) ou permanent(>30 jours) avec la cavité orale (aligneurs, gouttières de contention, gouttières occlusales)
- I (intervention): Evaluation *in vitro* ou *in vivo* de la biocompatibilité de ces résines sous tous ses aspects possibles, quand elles sont exposées à des systèmes biologiques ou à des conditions *in vitro* simulées.
 - évaluation de la cytotoxicité, oestrogénicité, génotoxicité, de l'irritation muqueuse/cutanée, des réactions d'hypersensibilité.
 - Étude du relargage de substances par ces résines.
- C (comparaison):
 - Comparaison des résines pour impression 3D à des matériaux conventionnels utilisés pour la fabrication de ces dispositifs type gouttière.
 - Comparaison entre elles de différentes résines utilisées pour l'impression 3D de dispositifs type gouttière.

- sans comparaison.
- Variation dans le processus d'impression 3D de ces résines: changement d'un paramètre de post-polymérisation, formulation différente de la composition de la résine..
- O (critère de jugement): Le résultat principal était l'évaluation de la biocompatibilité des résines pour impression 3D de dispositifs type gouttières intra-orale, sous tous ses aspects possibles, qui comprend:
 - L'évaluation de l'oestrogénicité, de la génotoxicité, de la cytotoxicité: évaluation de la morphologie cellulaire, viabilité cellulaire, survie cellulaire, activité métabolique cellulaire, production de stress oxydatif, migration cellulaire, prolifération cellulaire, altération du matériel génétique cellulaire.
 - L'évaluation de l'irritation muqueuse ou cutanée, et des réactions d'hypersensibilité.
 - l'étude du relargage de composés par ces résines: identification et quantification des substances relarguées.

Le choix des paramètres de biocompatibilité étudiés a été fait selon les recommandations de la norme ISO 10993 pour les dispositifs médicaux en contact permanent ou prolongé avec une muqueuse. (87)

d Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion étaient:

- études portant sur les résines pour impression 3D de guide implantaire ou guide chirurgicaux: ne sont pas destinés à être en contact prolongé avec la cavité buccale
- étude dont la langue n'était ni le français ni l'anglais
- rapport de cas
- éditoriaux
- revue systématique et méta-analyse

2 Extraction des données

Les données recueillies dans les études incluses étaient:

- **Auteurs et année de publication**
- **Type d'étude**
- Objectif de l'étude
- **Matériaux testés** et forme des matériaux testés
- **Paramètres évalués**, méthode d'évaluation et critères de jugement

- Population étudiée, durée et type du contact entre la population étudiée et la résine, temps et conditions de vieillissement de la résine préalable au contact
- Groupes et taille des échantillons
- Résultats principaux

Les données ont été extraites à partir d'un formulaire standardisé.

3 Méthode d'analyse de la qualité des articles

L'analyse de la qualité des articles a été réalisée à l'aide de l'outil QUIN (Quality Assessment for In vitro studies). (119)

C Résultats

1 Sélection des articles

La recherche bibliographique électronique initiale a identifié au total 117 articles. Parmi ces articles, 34 doublons ont été éliminés. Après lecture des titres et résumés, 65 autres articles ont été exclus. 18 articles ont été lus en entier, parmi eux, 3 ont été exclus, 2 car les études portaient sur des résines servant à la l'impression 3D de guides implantaires, destinés à rester très peu de temps dans la cavité orale et une car le protocole d'expérimentation était trop peu décrit.

Au final, 15 articles ont été inclus dans la revue systématique.

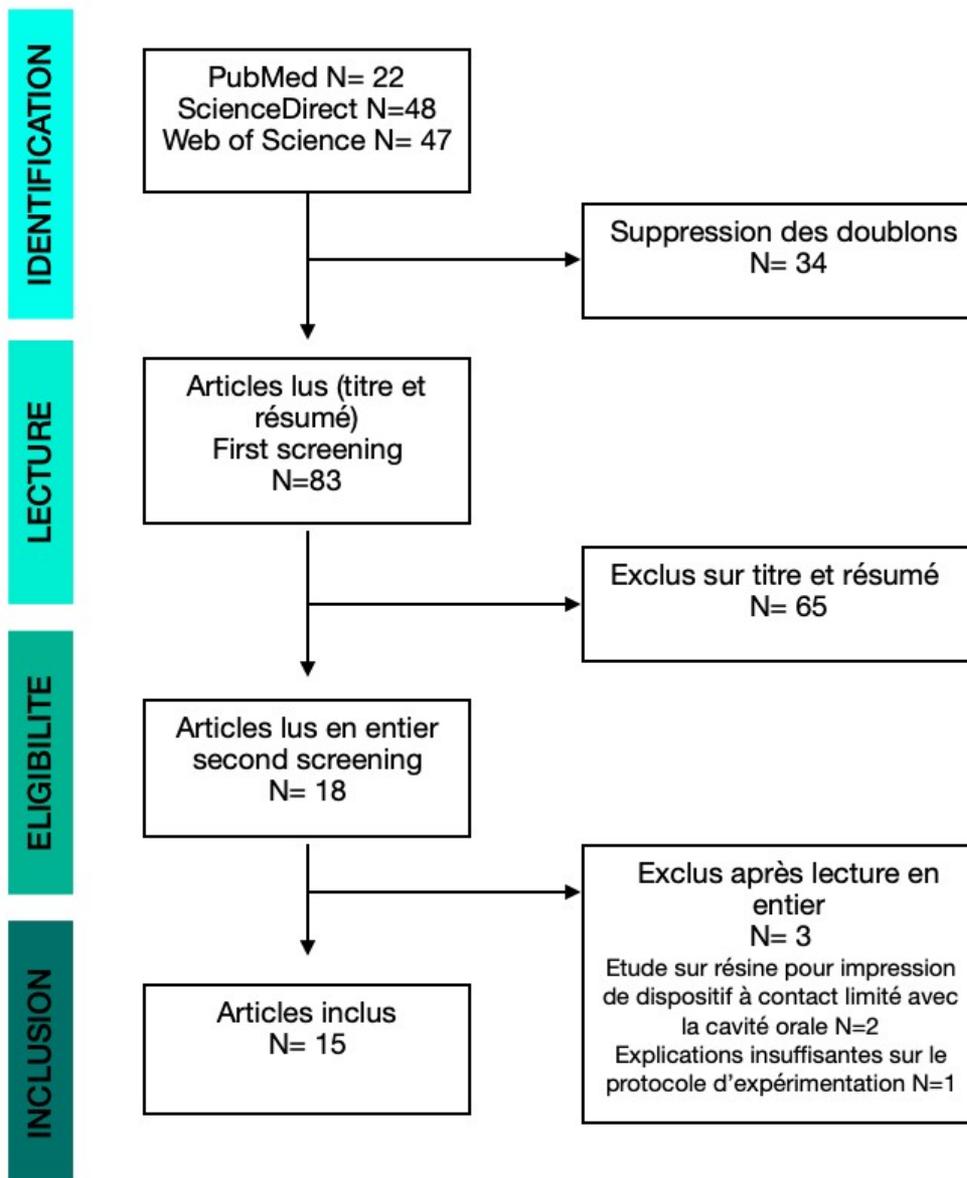


Figure 8: Diagramme de flux de la sélection des articles (document personnel)

2 Tableau de synthèse des résultats

Auteur, Année de publication, type d'étude	Objectif de l'étude	Matériaux testés, forme des matériaux testés	Paramètres évalués, méthode d'évaluation, critère de jugement, population étudiée, durée et type du contact entre la population étudiée et la résine, temps et conditions de vieillissement la résine préalable au contact	Groupe, taille de l'échantillon	Résultats principaux
<p>Xu et Col, 2021 (120)</p> <p>Étude <i>in vitro</i></p>	<p>étudier l'effet du temps de rinçage sur la résistance à la flexion et la cytotoxicité d'un matériau pour gouttière orthodontique directement imprimée en 3D par stéréolithographie (SLA).</p>	<p><u>Résine pour impression 3D de gouttière</u> : Dental LT Clear® V1, (Formlabs, Sommerville, USA)</p> <p><u>Résine conventionnelle</u> : Orthocryl Clear ® (Dentaurum GmbH & Co. KG, Ispringen, Allemagne) (référence)</p> <p><u>Solution de rinçage</u> : solution d'isopropanol</p>	<p><u>Cytotoxicité</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> par contact cellulaire direct et par élution des matériaux évaluation de la morphologie et de la viabilité cellulaire par microscopie à fluorescence évaluation de l'activité métabolique relative cellulaire avec un test CCK8 	<p>10 groupes:</p> <ul style="list-style-type: none"> w/o : disque en résine Dental LT Clear® sans rinçage post impression et sans post-polymérisation 6 groupes basés sur le temps de rinçage post impression avec une solution d'IPA, disque en résine Dental LT <ul style="list-style-type: none"> 5 min 12 min 	<p><u>Test de cytotoxicité par élution</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> Microscopie à fluorescence : les cellules du groupe w/o ont une morphologie semblable aux cellules du groupe C+ et présentent une couleur rouge traduisant une large apoptose cellulaire tandis que les cellules de tous les autres groupes ont une morphologie semblable aux cellules groupe C- .Ainsi le groupe w/o présente une viabilité cellulaire apparemment faible, similaire à celle du groupe C+. L'activité métabolique relative des cellules de tous les groupes sauf w/o et C+ est > à 70% de l'activité métabolique relative des cellules du groupe C-, traduisant un absence de cytotoxicité (selon norme ISO

		<p>100% (IPA) (SAV LP GmbH, Flintsbach am Inn, Allemagne) `</p> <p><u>Forme de la résine testée</u>: disques de Ø 14 mm et 2 mm épaisseur</p>	<p><u>Population étudiée</u>: cellules L929 (fibroblastes murins)</p> <p><u>Durée du contact résine/cellules</u>: 24h</p> <p><u>Type de contact résine/ cellules</u>: par contact direct et avec extrait de résine</p> <p><u>Temps d'immersion de la résine avant contact cellulaire</u>: 72h de la résine dans milieu de culture cellulaire à 37°C</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 20 min • 30 min • 1h • 12h • Référence : disque en résine Orthocryl Clear® • Contrôle négatif (C-): Titane • Contrôle positif (C+): Cuivre 	<p>10-993)</p> <ul style="list-style-type: none"> • La viabilité cellulaire des groupes entre 5 min et 12h n'était pas statistiquement différente de celle du groupe C- (p > 0,05). Le groupe w/o a montré une cytotoxicité apparente, et tous les échantillons post-traités avec différents temps de rinçage n'ont pas montré d'effet cytotoxique évident sur les fibroblastes L929. <p><u>Test de cytotoxicité par contact direct</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupe w/o : très peu de cellules viables comme pour le groupe C+ tandis que pour les autres groupes, la morphologie était semblable au groupe C- • L'activité métabolique relative du groupe w/o a indiqué un effet cytotoxique apparent (activité métabolique cellulaire <70% de celle du groupe C-) • Les activités métaboliques relatives des autres groupes ne différaient pas statistiquement de celles du groupe C- (p > 0,05), ne montrant pas de cytotoxicité évidente. <p><u>L'élimination des monomères de méthacrylate cytotoxiques par post-rinçage est essentiel pour garantir la cytocompatibilité de la résine imprimée en 3D. Il peut être réalisé en 5 minutes et l'allongement du temps de rinçage n'améliore pas la cytocompatibilité, mais a</u></p>
--	--	---	---	--	--

					plutôt réduit la résistance à la flexion et altéré la surface du matériau.
Wedekind et col, 2021 (121) Étude <i>in vitro</i>	étudier la composition et le potentiel cytotoxique des matériaux pour gouttières occlusales à base de PMMA en tenant compte de la taille réelle des gouttières	<u>Résine pour la fabrication de gouttière occlusale imprimée en 3D:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SHERAprint-ortho plus® (SHERA®, Lemförde, Allemagne) <u>Résine pour fabrication de gouttière occlusale en méthode soustractive:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SHERAeco-disc PM20® (SHERA®, Lemförde, Allemagne) <u>Résine pour fabrication de gouttière occlusale par méthode conventionnelle:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SHERAorthomer® (SHERA®, Lemförde, Allemagne) <u>Forme de la résine</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Identification et quantification des composés relargués par les résines dans l'eau et le méthanol par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (GC/MS) • Cytotoxicité + définition de la demi-concentration maximale d'effet (CE50) des 3 substances: • Tetrahydrofurfuryl methacrylate (THFMA), • 1,4-Butylene glycol dimethacrylate (BDDMA) • Tripropylenglycol diacrylate (TPGDA). Par test au MTT	Pour analyse GC/MS: 6 groupes <ul style="list-style-type: none"> • Résine SHERAprint-ortho plus® • Résine SHERAeco-disc® • Résine SHERAorthomer® • Pour chaque résine, les échantillons ont été immergés dans de l'eau et dans du méthanol Pour le test de cytotoxicité au MTT : 4 groupes <ul style="list-style-type: none"> • THFMA, • BDDMA • TPGDA • contrôle négatif : milieu de culture seul N=4	<u>Analyse GC/MS:</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>SHERAprint ortho plus®</u> : solvant méthanol : élution des (co-)monomères MMA (66,09±16,74 µmol/L à 24h et 70,32 ± 7,45 µmol/L à 72h), HEMA (238,98 ± 33,02 µmol/L à 24h et 378,98 ±37,12 µmol/L à 72h), HPMA, THFMA et EGDMA (1,36 ±0,21 µmol/L à 24h et 3,30 ± 2,53 µmol/L à 72h) ainsi que l'inhibiteur BHT et le stabilisateur photo TinP. • solvant eau: élution du (co-)monomère THFMA à la plus grande concentration de 7,47±2,77 µmol/L après 72 h et 2,03 ±0,22 µmol/L à 24h • <u>SHERAeco-disc</u> : solvant méthanol : élution du (co)monomère MMA ainsi que des composants initiateurs BP et BPE a été déterminée • eau: Aucun (méth)acrylate ou additif détecté • <u>SHERAorthomer</u> : Méthanol : les (co)monomères MMA et BDDMA, le photo stabilisant TinP, l'assouplissant DCHP et les composants de l'initiateur BP et BPE ont pu être déterminés • eau: Aucun (méth)acrylate ou additif détecté

		<p><u>testée</u>: Disque de \varnothing 6 mm et 2 mm d'épaisseur</p>	<p>Calcul de la surface et du volume d'une gouttière occlusale pour projeter les résultats obtenus à partir des échantillons de résine sous forme de disque à ce qui serait obtenu pour une gouttière</p> <p><u>Population étudiée</u>: fibroblastes gingivaux d'origine humaine (HGF)</p> <p><u>Temps et conditions d'immersion de la résine</u>: 24h et 72h dans eau et méthanol à 37°C</p> <p><u>Durée du contact entre monomères et cellule</u>: 24h</p>		<p><u>Calcul de la surface et du volume de la gouttière</u>:</p> <p>Maxillaire: surface = 5128,6 mm²/ volume=3217,9 mm³</p> <p>Mandibulaire: surface =5153,9 mm²/volume = 3198,9 mm³</p> <p>Une gouttière en taille réelle est donc 54,6 fois plus grande en surface et 56,8 fois plus grande en volume que les échantillons de résine testés.</p> <p><u>Essai de cytotoxicité au MTT</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>THFMA</u>: EC50 = 3006 \pm 408 μmol/L / toxicité relative = 1 μmol/L • <u>BDDMA</u> : EC50 = 2569.5 \pm 308 μmol/L / toxicité relative =1.2 μmol/L • <u>TPGDA</u>: EC50= 596.7 \pm 88 μmol/L 5.0/ Toxicité relative = 5,0 μmol/L <p><u>Avec le solvant méthanol, les composants libérés par les matériaux étudiés ont dépassé les concentrations cytotoxiques pour les HGF calculées pour le pire scénario en termes de taille de gouttières. Dans les éluats d'eau, seul le méthacrylate THFMA a pu être déterminé à partir de SHERAprint-ortho plus® dans des concentrations inférieures aux niveaux cytotoxiques pour les HGF.</u></p>
--	--	---	--	--	--

<p>Pratsinis et col, 2022 (122) Étude <i>in vitro</i></p>	<p>évaluer la cytotoxicité et l'oestrogénicité des aligneurs imprimés en 3D</p>	<p><u>Résine pour fabrication d'aligneurs par impression 3D:</u> Tera Harz TC85A® (Graphy, Seoul, Corée du Sud)</p> <p><u>Forme de la résine testée:</u> aligneurs coupés en 3 morceau</p>	<p><u>Cytotoxicité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • par test au MTT • évaluation de la viabilité cellulaire • mesure des espèces réactives de l'oxygène (ROS) intracellulaire par méthode DCFH DA <p><u>Population étudiée:</u> fibroblastes gingivaux d'origine humaine</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Oestrogénicité :</u> par Méthode MTT modifiée (essai E-screen) <p><u>Population étudiée:</u> cellules d'adénocarcinome mammaire humain MCF-7 (sensible aux œstrogènes) et MDA-MB-231 (insensible aux œstrogènes)</p> <p><u>Durée du contact</u></p>	<p>Aligneurs :3 concentrations testées de la solution dans laquelle ont vieilli les aligneurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20% v/v • 10% v/v • 5% v/v <p>Contrôle négatif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • eau stérile déionisée sans aligneurs • trolox comme anti-oxydant <p>Contrôle positif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BPA et 17β œstradiol pour l'oestrogénicité <p>N= 20 aligneurs (10 paires)</p>	<p><u>Cytotoxicité :</u> Pas de cytotoxicité des aligneurs mise en évidence pour toutes les concentrations testées à 72h</p> <ul style="list-style-type: none"> • viabilité cellulaire de 92.0 +/- 13.0 % pour concentration 20% v/v (P=0,32) • viabilité cellulaire de 98.3 +/- 15.9 % pour concentration 10% v/v (P= 0,79) • viabilité cellulaire de 97.6 +/- 14,6 % pour concentration 5% v/v (P= 0,76) <p><u>Niveau de ROS:</u> Évalué seulement pour la plus grande concentration non cytotoxique, soit 20% v/v. La présence de l'aligneur n'a pas affecté les niveaux de ROS intracellulaire alors que le trolox a diminué le niveau de ROS des cellules non traitées. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur les niveaux de ROS des cellules en présence des aligneurs et celles du groupe contrôle négatif. (P=0,08)</p> <p><u>Oestrogénicité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • La solution concentrée à 20% v/v n'induit pas la prolifération des cellules MCF-7 (P= 0.65), • il n'y a pas de différence significative entre la prolifération des cellules MCF 7 et MDA MB 231 (P= 0,78). • les contrôles positifs, l'E2 et le BPA ont induit la prolifération de MCF-7 à 165 % et 140 % du contrôle, respectivement (P <0,001 pour les deux), sans affecter la prolifération de MDA-MB-231 (P= 0,07 et
--	---	--	--	--	---

			<p>cellule/ résine: 72h pour test de cytotoxicité et 6j pour test d'oestrogénicité</p> <p>Type de contact résine/ cellules: avec extrait de résine</p> <p>Temps et conditions d'immersion de la résine: 14j dans l'eau stérile déionisée à 37°C, secoués 2 fois par jour.</p>		<p>0,66 respectivement)</p> <p><u>Si des facteurs ont été libérés pendant le vieillissement des aligneurs imprimés en 3D dans l'eau pendant 14 jours, ils ne se sont pas révélés cytotoxiques pour les fibroblastes gingivaux humains et n'ont pas affecté leurs niveaux intracellulaires d'espèce réactive de l'oxygène. Par ailleurs, aucun effet œstrogénique n'a été observé sur la base de l'essai E screen</u></p>
<p>Raszewski et col, 2022 (123)</p> <p>Étude <i>in vitro</i></p>	<p>évaluer les propriétés mécaniques, la cytotoxicité et la capacité de libération d'ions fluorures des résines dentaires imprimées en 3D et modifiées avec du verre bioactif.</p>	<p><u>Résine pour impression 3D de gouttière occlusale :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> FotoDent splint® (Dreve, Unna, Allemagne) <p><u>Composants bioactifs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kavitan (SpofaDental, Jicin, République Tchèque), Fritex (SpofaDental, Jicin, République Tchèque) 	<ul style="list-style-type: none"> Identification et quantification des composés relargués par les résines dans l'éthanol: par spectrophotométrie étude du relargage d'ions fluorures par spectrophotométrie (1, 28 et 42j) <p><u>Cytotoxicité :</u> par</p> <ul style="list-style-type: none"> Analyse microscopique pour évaluer la morphologie 	<ul style="list-style-type: none"> Groupe résine FotoDent splint® non modifiée Groupe résine + 10% de Kavitan Groupe résine + 10% de Fritex groupe contrôle négatif : cellule seule sans contact avec résine <p>N= 15 échantillons pour analyse cytotoxicité</p>	<p><u>Analyse spectrométrique : libération de monomères non polymérisés observée</u></p> <ul style="list-style-type: none"> observation de pics correspondant à des structures cycliques contenant du catalyseur et du méthacrylate (acrylates): acrylate de méthyle (5-éthyl-1,3-dioxan-5yl); le méthacrylate de 2-phénoxyéthyle; diphenyl (2,4,6-triméthylbenzoyl) phosphine oxyde Les échantillons de résine non modifiée n'ont pas libéré d'ion fluorure, contrairement aux échantillons de résine modifiée Une valeur maximale a été obtenue pour les deux matériaux testés après 14 jours d'incubation avec les deux poudres de verre (Résine + 10% en poids de Kavitan :

		<p><u>Forme de la résine testée</u>: Cylindre de \varnothing 4 mm et épaisseur 2 mm</p>	<p>cellulaire et la migration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesure de la viabilité cellulaire avec test au PrestoBlue® • Mesure de la viabilité cellulaire avec test au MTT <p><u>Population étudiée</u> : fibroblastes gingivaux d'origine humaine</p> <p><u>Durée du contact cellule/ résine</u>: 1h et 24h pour observation microscopique, 24h pour test PrestoBlue® et 96h de contact pour test MTT</p> <p><u>Type de contact résine/ cellule</u>: contact direct</p> <p><u>Temps immersion de la résine dans éthanol</u>: 2h pour spectroscopie UV-visible</p>	<p>N= 24 échantillons pour analyse spectrophotométrie</p>	<p>$0,95 \pm 0,06 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, Résine + 10 % en poids de Fritex : $0,98 \pm 0,13 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), puis une diminution progressive de la quantité d'ions fluorures libérés a été constatée.</p> <p><u>Analyse microscopique</u> : Après 2h de contact avec les résines testées, une augmentation significative de l'adhésion des cellules au fond de la boîte a été observée, ainsi qu'une augmentation du nombre de cellules. À ce stade, les cellules semblaient allongées et régulières, avec un processus de division cellulaire normal et aucune inhibition de la croissance cellulaire.</p> <p><u>Test de viabilité cellulaire et de cytotoxicité</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • après 24h de contact : croissance et viabilité cellulaire non altérées par rapport au groupe contrôle • après 96h de contact : viabilité cellulaire diminuée de façon statistiquement significative entre groupe contrôle et les trois groupe de résines ($p < 0,05$) => <u>cytotoxicité moyenne des 3 résines testées mise en évidence après 4j d'incubation</u> <p><u>Les résultats de cette étude montrent que l'ajout de particules de verres bioactives à une résine à base métacrylate pour impression 3D permet d'obtenir un nouveau matériau bioactif qui libère des ions fluorures, ce qui permettrait une</u></p>
--	--	--	--	---	---

			Temps et conditions d'immersion de la résine avant contact cellulaire: durée non renseignée, dans milieu de culture cellulaire à 37C		reminéralisation de l'émail. Néanmoins l'ajout de ces particules diminue de façon modérée la résistance à la flexion, et modifie la solubilité et la sorption qui sont plus élevées que dans les échantillons de résine sans verre.
Raszewski et col, 2022 (124) Étude <i>in vitro</i>	créer un matériau d'impression 3D aux propriétés bioactives qui pourrait être utilisé pour la fabrication d'appareils orthodontiques amovibles transparents.	<u>Résine pour impression 3D de gouttière</u> : résine non commercialisée, (=resin) synthétisée par les auteurs, à base de E4GMA, UDMA, TEDGMA, Pentaerythritol tetraacrylate, diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl) phosphine oxide, silicon dioxide Aerosil R972 <u>Composants bioactifs</u> : Cera Dynamic (Kent, England). • Biomin C, • Biomin F, • S53P4 • 45S5	<ul style="list-style-type: none"> • Identification et quantification des composés relargués par les résines dans éthanol: par spectroscopie UV-visible après photopolymérisation pendant 10 et 30 min • Relargage d'ions par les résines dans la salive artificielle à pH 4 et 7 à 1j, 28 et 42j : par spectrométrie <u>Cytotoxicité</u> : par <ul style="list-style-type: none"> • évaluation la morphologie et la migration cellulaire par observation microscopique 	<u>Détection de monomères</u> : 5 groupes , 10 et 30 min de photopolymérisation <ul style="list-style-type: none"> • Resin • Resin + 10% Biomin C • Resin + 10% Biomin F • Resin + 10% S53P4 • Resin + 10% 45S5 <u>Test relargage d'ions</u> : à pH 4 et 7 et J1, J28, J42 <ul style="list-style-type: none"> • Resin • Resin + 10% Biomin C • Resin + 10% Biomin F • Resin + 10% S53P4 • Resin + 10% 45S5 <u>Test cytotoxicité</u> : 3 groupes	<u>Détection de composants relargués</u> : <ul style="list-style-type: none"> • détection de BPA diméthacrylate éthoxylé, d'un stabilisateur et du catalyseur • l'allongement du temps d'exposition dans la chambre de photopolymérisation de 10 à 30 minutes réduit la teneur en composants élués de 50 à 60 % <u>Relargage d'ions</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Resin + Biomin C peut libérer des ions calcium sur une longue période, cette réaction est plus rapide à pH = 4. • Resin+ Biomin F libère des ions fluorure, mais le processus est très rapide. • Tous les échantillons avec du verre avaient la capacité de libérer des anions phosphates au fil du temps. <u>Test de cytotoxicité</u> : <ul style="list-style-type: none"> • les deux matériaux testés n'étaient pas cytotoxiques pour les cellules, la morphologie cellulaire n'était pas affectée. La résine de référence a légèrement modifié la morphologie des fibroblastes, provoquant un rétrécissement, mais cela

		<p><u>Forme de la résine testée:</u> cube 5x5x1 mm</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mesure de de viabilité cellulaire avec test au PrestoBlue® <p><u>Population étudiée :</u> fibroblastes gingivaux d'origine humaine</p> <p><u>Durée contact cellules/ résine:</u> 1h et 24h pour observation microscopique et 24,48 et 72h pour test au PrestoBlue®</p> <p><u>Type de contact résine/ cellules:</u> contact direct</p> <p><u>Temps immersion résine dans l'éthanol:</u> 2h</p> <p><u>Temps et conditions d'immersion de la résine avant contact cellulaire:</u> durée non renseignée, dans milieu de culture cellulaire à 37°C</p>	<ul style="list-style-type: none"> • groupe contrôle : résine non spécifiée • groupe resin • groupe resin + 10% de Biomin C <p><u>N= 10</u> pour test cytotoxicité, <u>N= 15</u> pour quantification du relargage d'ions à pH 4 et <u>N=15</u> pour pH7 <u>N=30</u> pour détection des monomères non polymérisés</p>	<p>n'a pas affecté la viabilité des cellules.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les échantillons de Biomin C à +10 % étaient totalement inoffensifs pour les cellules. • La viabilité cellulaire après 24, 48 et 72 heures d'application des échantillons de resin et de resin +10 % de Biomin C était >70 % -> <u>pas d'effet cytotoxique des résines mis en évidence ici</u> <p><u>Il est possible de fabriquer un matériau biocompatible pour impression 3D d'aligneurs préparé avec l'ajout de 10% de différents verres actifs pouvant libérer des ions de calcium, de silicium et de phosphate. Nécessité de recherches supplémentaires sur la composition des résines de méthacrylate utilisées pour l'impression 3D, qui offrirait une plus grande résistance mécanique à la rupture.</u></p>
--	--	--	---	---	---

<p>Lambart et col, 2022 (125)</p> <p>Étude <i>in vitro</i></p>	<p>Évaluer l'effet de différentes solutions de rinçage post-traitement sur les caractéristiques de surface, la résistance à la flexion et la cytotoxicité d'une résine utilisée pour la fabrication d'appareils orthodontiques par impression 3D</p>	<p><u>Résine pour impression 3D</u>: FREEPRINT splint 2.0® (Detax, Ettlingen, Allemagne)</p> <p><u>Solution de post-rinçage testées</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Solution d'isopropanol (IPA)(SAV Liquid Production GmbH, Flintsbach am Inn, Allemagne) • Solution d'éthanol (etOH) (SAV Liquid Production GmbH, Flintsbach am Inn, Allemagne) • EASY 3D Cleaner (EYC) (CHARMING Dentalprodukte GmbH, Werl, Allemagne) • Yellow Magic7 (YM7) (Bradley Systems, Des Plaines, IL, USA), • Monocure 3D RESINAWAY (RAY) (Monocure GmbH, Regents Park, Australie). 	<p><u>Cytotoxicité</u> : par</p> <ul style="list-style-type: none"> • évaluation de l'intégrité de la membrane cellulaire par microscopie à fluorescence • évaluation de l'activité métabolique cellulaire avec essai CCK-8 <p><u>Population étudiée</u> : cellules L929 (fibroblastes murins)</p> <p><u>Durée du contact cellules/ résine</u>: 24h</p> <p><u>Type de contact résine/ cellules</u>: avec extrait de résine</p> <p><u>Temps et conditions d'immersion de la résine avant contact avec les cellules</u>: 72h dans milieu de culture cellulaire à 37°C</p>	<p>8 groupes pour l'évaluation de la cytotoxicité</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>IPA</u>: résine rincée avec solution IPA • <u>EtOH</u>: résine rincée avec solution EtOH • <u>EYC</u>: résine rincée avec solution EYC • <u>YM7</u>: résine rincée avec solution YM7 • <u>RAY</u>: résine rincée avec solution RAY • <u>w/o</u>: résine non rincée et non post-polymérisée après impression 3D • <u>C+ (contrôle positif)</u> : cuivre • <u>C- (contrôle négatif)</u> : alliage en titane <p>N= 24</p>	<p><u>Évaluation de l'intégrité membranaire des cellules L929</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour les 5 groupes avec solution de rinçage: coloration fluorescente verte traduisant une cellule dense, similaire au groupe contrôle négatif • Pour la résine non rincée et non post-polymérisée : coloration fluorescence rouge traduisant l'apoptose des cellules, similaire au groupe contrôle positif <p><u>Évaluation de l'activité métabolique cellulaire (essai CCK-8)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour les 5 groupes avec solution de rinçage : l'activité métabolique cellulaire est supérieure à 70% de l'activité métabolique cellulaire du groupe contrôle négatif, traduisant une absence de cytotoxicité • pas de différence statistiquement significative dans les activités métaboliques relatives des échantillons imprimés en 3D par rapport au contrôle négatif ($p > 0,05$). • Le groupe non traité (w/o) a présenté une activité métabolique apparemment faible ($\approx 1\%$, $< 70\%$ de l'activité métabolique du groupe contrôle négatif) similaire à celle du contrôle positif, montrant un effet cytotoxique apparent. <p><u>La solution de rinçage est d'une importance</u></p>
---	--	--	---	--	---

		<p><u>Forme de la résine testée</u>: Disque de \varnothing 10 mm et 1,5 mm d'épaisseur</p>			<p><u>cruciale pour limiter la cytotoxicité des dispositifs orthodontiques imprimés en 3D.</u> <u>La cytotoxicité n'est pas influencée par le type de solution de rinçage.</u> <u>Le type de solution de rinçage n'affecte pas la rugosité de surface de la résine mais peut diminuer la résistance à la flexion.</u></p>
<p>Wulff et Col, 2022 (126) <i>Étude in vitro</i></p>	<p>étudier si différents matériaux pour gouttières occlusales imprimées en 3D avec une orientation d'impression et un post-traitement différents (rinçage et post-polymérisation) présentent une cytotoxicité différente</p>	<p>Résines pour impression 3D:</p> <ul style="list-style-type: none"> Luxaprint OrthoPlus® (DMG, Allemagne) V-Print Splint® (Voco, Allemagne) <p><u>Forme de la résine testée</u>: disques de \varnothing 5 mm et 1 mm d'épaisseur</p>	<p><u>Cytotoxicité</u> : mesure de la survie cellulaire avec test au cristal violet</p> <p><u>Population étudiée</u> : cellules RAW264.7 (macrophages murins)</p> <p><u>Durée du contact cellules/ résine</u>: 24h</p> <p><u>Type de contact cellules/ résine</u> : avec extrait de résine</p> <p><u>Temps et conditions d'immersion de la résine</u>: 24h dans le milieu de culture cellulaire à 37°C</p>	<p>24 groupes au total—> toutes les combinaisons reposant sur 4 variables :</p> <p><u>Variable matériel</u> :</p> <p>M1 : Luxaprint OrthoPlus M2 : V-Print Splint</p> <p><u>Variable orientation d'impression de la résine</u> :</p> <p>A1: 90°/ support impression A2 : 45 ° A3 : 0°</p> <p><u>Variable procédure de rinçage</u> :</p> <p>W1 : lavage automatique à l'IPA W2 : lavage manuel à l'IPA</p> <p><u>Variable post polymérisation</u> :</p> <p>P1 : post-polymérisation LED</p>	<p><u>Mesure du taux de survie cellulaire</u>: Quelques résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> La survie cellulaire a varié de 9,1+/-1,3 % pour A2/P2/M2/W2 à 58,5+/-5,9 % pour A1/P1/M1/W1 et 61,5 +/- 8,2% pour A3/M1/P1/W1 L'analyse de variance univariée a révélé des différences significatives entre les valeurs moyennes pour la post-polymérisation ($p = 0,000$), le système de rinçage ($p = 0,002$) et les matériaux ($p = 0,000$), mais pas pour l'orientation d'impression ($p = 0,406$). Avec un rinçage standardisé et une post-polymérisation adaptée, les deux matériaux testés ont fourni la cytotoxicité la plus faible, même dans les trois orientations d'impression. <p><u>La sélection du matériau ainsi que le post-traitement (post-polymérisation, procédure de rinçage) ont une influence sur la cytotoxicité in vitro.</u> <u>L'orientation d'impression n'affecte pas la</u></p>

				<p>P2 : post-polymérisation lumière Xenon</p> <p><u>Contrôle positif</u> : HEMA</p> <p><u>Contrôle négatif</u> : milieu de culture cellulaire</p> <p>N= 25/groupe</p>	<p><u>toxicité.</u></p> <p><u>Les matériaux, le rinçage et la post-polymérisation doivent être adaptés pour réduire les effets cytotoxiques lors de la fabrication additive.</u></p>
<p>Guerrero-Gironés et al, 2022 (127)</p> <p>Étude <i>in vitro</i></p>	<p>Évaluer et comparer la biocompatibilité <i>in vitro</i> de résines pour impression 3D et de résines traditionnelles utilisées pour la fabrication de gouttières occlusales dentaires.</p>	<p><u>Résines pour impression 3D:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NextDent Ortho Rigid® (3D System, Soesterberg, Pays Bas) • Keysplint Soft® (Keystone Industries, GmbH, Singen, Allemagne), • Freeprint Splint® (Detax, Ettlingen, Allemagne) <p><u>Résine traditionnelle :</u> Orthocryl® (Dentaurum GmbH & Co. Ispringen, Allemagne)</p> <p><u>Forme de la résine testée:</u> disque de Ø 6 mm et 2 mm épaisseur</p>	<p><u>Cytotoxicité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mesure de l'activité métabolique cellulaire avec un test au MTT • Mesure de l'attachement cellulaire par microscopie électronique à balayage • Test de migration cellulaire • Coloration du cytosquelette pour recherche de changement morphologique cellulaire • Détection de la production d'espèce réactive à l'oxygène (ROS) par les cellules avec test 7- 	<p>5 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • résine NextDent OrthoRigid® • résine Keysplint Soft® • résine Freeprint Splint® • résine Orthocryl® • Contrôle négatif : milieu de culture cellulaire <p>Pour chaque résine, 3 concentrations ont été testées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dilution 1/1 • dilution 1/2 • dilution 1/4 <p>N=40</p>	<p><u>Mesure de l'activité métabolique cellulaire :</u> A une dilution de 1:2, Freeprint Splint® a présenté la cytotoxicité la plus élevée à 24 et 72 heures (p <0,001), tandis que les autres résines n'ont pas affecté la biocompatibilité des cellules à aucun moment.</p> <p>Les cellules traitées par Freeprint Splint® non diluée ont présenté une activité métabolique significativement inférieure à celle du groupe témoin (p<0,001).</p> <p><u>Mesure de l'attachement cellulaire :</u> Moins de cellules adhérentes ont été observées à la surface d'Orthocryl®, que pour Next Dent® et Keysplint®, tandis que Freeprint Splint® ne présentait pratiquement aucune cellule adhérente avec une morphologie aberrante</p> <p><u>Migration cellulaire :</u> Les taux de migration des cellules hGF cultivées avec Keysplint Soft®, Orthocryl® et NextDentOrtho Rigid® étaient comparables à ceux observés dans</p>

			<p>AAD et mesure de l'indicateur de stress oxydatif avec coloration CM-H2DCFDA</p> <p><u>Cellules testées</u> : fibroblastes gingivaux d'origine humaine</p> <p><u>Durée du contact résine/ cellules</u>: 24,48 et 72h pour test MTT et essai de migration cellulaire, 72h pour coloration du cytosquelette, évaluation niveau de ROS et analyse au microscope électronique à balayage, 72h pour essai de migration cellulaire</p> <p><u>Type de contact cellules/résine</u>: Par contact direct pour l'analyse microscopique à balayage électronique et avec extrait de</p>		<p>les conditions de contrôle, quels que soient le moment et la dilution. Les cellules traitées avec Freeprint Splint® 1:1 ont cependant augmenté de façon significative le nombre de hGF migrants par rapport au contrôle ($p < 0,05$), avec une zone de plaie ouverte de 42% et 14% à 48 et 72 h, respectivement.</p> <p><u>Morphologie cellulaire</u> : Les cellules en contact avec Freeprint Splint® 1:1 et 1:2 ont présenté une morphologie aberrante, suggérant une cytotoxicité</p> <p><u>Niveau de ROS</u> : Les niveaux de ROS détectés dans les extraits non dilués de toutes les résines étaient significativement plus élevés que dans le groupe témoin ($p < 0,001$). Les niveaux de ROS pour Keysplint Soft® et NextDent Ortho Rigid® dilués à 1:4 étaient légèrement augmentés de façon statistiquement significative par rapport au contrôle. ($p < 0,05$) Les niveaux de ROS pour FreePrint Splint® et Orthocryl® dilués à 1:2 étaient augmentés de façon statistiquement significative par rapport au contrôle. ($p < 0,001$).</p> <p><u>Les résines imprimées en 3D et la résine conventionnelle ont montré une biocompatibilité similaire, à l'exception de Freeprint Splint®, qui était la plus cytotoxique pour les hGF.</u></p>
--	--	--	--	--	--

			résine pour tous les autres tests		
			<u>Temps et conditions d'immersion de la résine avant contact cellulaire</u> : 24h dans le milieu de culture cellulaire à 37°C		
Tangpothit ham et col, 2022 (128) Étude <i>in vitro</i>	évaluer l'effet de la stérilisation par autoclave en post-traitement sur l'élution de monomères et les propriétés mécaniques des gouttières occlusales directement imprimées en 3D	<u>Résine pour impression 3D de gouttière occlusale</u> : Dental LT Clear® (FormLabs, USA) <u>Forme de la résine testée</u> : barre de 4 x20x2 mm	Identification et quantification des composés relargués par les résines (UDMA, HEMA, EGDMA) dans l'éthanol: par Chromatographie liquide haute performance (HPLC) • calcul du pourcentage de changement de masse après l'immersion dans l'éthanol <u>Temps d'immersion de la résine dans l'éthanol</u> : 72h	6 groupes basés sur la méthode de post-traitement des échantillons de résine: • Groupe I (contrôle) : échantillons stockés au sec dans un contenant à l'abri de la lumière • Groupe II (eau) : échantillons stockés dans de l'eau distillée à 37°C (24h) • Groupe III (121°C/4 min) : passage 4 min à l'autoclave à 121°C • Groupe IV (121°C/30min) : passage 30 min à l'autoclave à 121°C • Groupe V (132°C/4 min) : passage 4 min à	<u>HPLC: détection de l'élution de monomères</u> • La plus grande quantité d'élution de monomères a été observée pour l'UDMA, suivie par l'EGDMA et l'HEMA. • Pour le groupe contrôle, sans passage à l'autoclave, les valeurs moyennes d'élution étaient: pour l'UDMA 225 µg/mL, pour l'EGDMA 2,1 µg/mL et pour l'HEMA 3,8 µg/mL • l'élution des 3 monomères dans les groupes traités dans l'autoclave à 132°C/4min et 132°C/30min était significativement plus faible que dans le groupe contrôle et les échantillons stockés dans l'eau (p<0,05). • L'élution UDMA la plus faible de 57,37 ± 3,32µg/ml a été observée dans le groupe 132°C/4min, l'élution HEMA la plus faible était de 0,79 ± 0,17 µg/ml dans le groupe 132°C/4min, et l'élution EGDMA la plus faible était de 1,02 ± 0,14 µg/ml dans le

				<p>l'autoclave à 132°C</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe VI (132°C/ 30 min) : passage 30 min à l'autoclave 132°C <p>N= 9 par groupe</p>	<p>groupe 132 °C/30min</p> <ul style="list-style-type: none"> Les concentrations globales d'éluion des monomères étaient significativement plus élevées pour le groupe témoin et les plus faibles pour les échantillons traités dans un autoclave à 132°C pendant 4min. <p><u>HPLC: calcul du pourcentage de changement de masse après immersion dans l'éthanol</u></p> <ul style="list-style-type: none"> La masse des échantillons a augmenté dans tous les groupes expérimentaux après que les échantillons aient été conservés dans l'éthanol pendant 72 h. Le changement de masse le plus faible a été observé dans le groupe autoclavé à 132°C/30min avec 0,28 ±0,05%, tandis que le plus élevé a été trouvé dans le groupe témoin avec 1,84 ±0,08%. <p><u>Le traitement post-polymérisation par autoclavage de la résine pour impression 3D de gouttières occlusales réduit l'éluion des monomères sans détérioration des propriétés mécaniques.</u></p>
<p>Bürgers et col, 2022 (129)</p> <p>Étude <i>in vitro</i></p>	<p>évaluation de l'influence de la méthode de fabrication sur la cytotoxicité des résines pour gouttières sur les cellules L929 et les</p>	<p><u>Résine pour impression 3D:</u> Med610 Stratasys® (Eden Prairie, MN, USA) ; V-Print splint® (Voco, Cuxhaven,Allemagne); FREEPRINT ortho 385® (Detax, Ettlingen,</p>	<p><u>Cytotoxicité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> évaluation de la morphologie et de l'attachement cellulaire par immunofluorescence 	<p>8 groupes correspondant à chacune des 8 résines testées</p> <p>Contrôle négatif : échantillon en verre</p>	<p><u>Immunofluorescence:</u> Observation d'un attachement des cellules L929 et GF1 sur toutes les résines testées après 24h d'incubation. La morphologie cellulaire était typique des fibroblastes vitaux, même si les GF1 avait une morphologie étirée avec des protrusions.</p>

	<p>fibroblastes gingivaux humains (GF1)</p>	<p>Allemagne) ; Dental LT Clear® (Formlabs, Somerville, USA)</p> <p><u>Résine pour fabrication par méthode soustractive (fraisage)</u> : M-PM crystal® (Merz Dental, Luetjenburg, Allemagne); Therapon® (Transpa Zirkonzahn, Gais, Italie)</p> <p><u>Matériaux pour thermoformage</u> : Erkodur ®(Erkodent, Pfalzgrafenweiler, Allemagne)</p> <p><u>Matériaux pour pressage</u> : PalaXpress® (ultra Kulzer, Hanau, Allemagne)</p> <p><u>Forme des résines testées</u>: Cylindre de Ø 10 mm et 2,5mm d'épaisseur</p>	<ul style="list-style-type: none"> Mesure de la viabilité cellulaire avec test WST 8 <p><u>Population étudiée</u> : cellules L929 et fibroblastes gingivaux d'origine humaine (GF1)</p> <p><u>Durée du contact résine/ cellules</u>: 24h</p> <p><u>Type de contact résine/cellules</u>: contact direct</p> <p><u>Temps et conditions d'immersion de la résine avant contact cellulaire</u>: durée non renseignée dans milieu de culture cellulaire à 37°</p>	<p>N= 25</p>	<p><u>Cellules L929</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> la viabilité cellulaire la plus élevée a été trouvée pour Therapon Transpa® (0,960 ± 0,236), et elle était significativement plus élevée (p < .05) que pour FREEPRINT ortho 385® (0,724 ± 0,207) et Erkodur® (0,705 ± 0,216). Pas de différence significative entre l'impression 3D, le fraisage, le thermoformage et le pressage pour la viabilité des cellules L929 Viabilité cellulaire <75% pour FREEPRINT ortho 385®, Dental LT clear®, M-PM crystal® et Ekodur® : <u>cytotoxicité légère de ces résines mise en évidence selon norme ISO 10993</u> <p><u>Cellules GF1</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aucune différence significative n'a été révélée pour les résines imprimées en 3D pour la viabilité cellulaire. Erkodur® (0,922 ± 0,323) a été associée à une viabilité cellulaire des GF1 significativement plus faible que M-PM crystal®(1,236± 0,312, p < 0.01). PalaXpress ultra® (1,201 ± 0,261) était associée à une viabilité cellulaire significativement plus élevée que Dental LT clear® (0,921 ± 0,359, p < 0.01), Therapon® (0,813±0,160, p < .001), et Erkodur® (0,922±0,323, p < .01). L'impression 3D et la méthode soustractive n'ont pas montré de différence significative par rapport aux
--	---	--	---	--------------	---

					<p>méthodes conventionnelles sur la viabilité cellulaire.</p> <p><u>Les effets cytotoxiques des résines des gouttières imprimées en 3D, fraisées et conventionnelles étaient similaires. La composition chimique pourrait être plus déterminante que la méthode de fabrication pour la biocompatibilité des résines pour gouttières.</u></p>
<p>Sha et col, 2023 (130)</p> <p>Étude <i>in vitro</i></p>	<p>Etudier l'élution du MMA des gouttières imprimées en 3 dimensions à partir de deux résines différentes en comparaison avec une gouttière conventionnelle fabriquée en laboratoire à partir de PMMA auto-polymérisable.</p>	<p><u>Résines pour impression 3D:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dental LT Clear® (Formlabs, Somerville, USA) =FD • NextDent Ortho Rigid® (3D System, Soesterberg, Pays Bas)= ND <p><u>Résine conventionnelle auto-polymérisable:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Caulk Orthodontic Clear® (Dentsply®) =CD <p><u>Forme des résines testées:</u> guide chirurgical (4,7g)</p>	<p>Identification et quantification des composés (MMA) relargués par les résines dans une solution saline: par chromatographie liquide haute performance (HPLC)</p> <p><u>Temps et conditions d'immersion de la résine:</u> 24h, 7j et 14j dans la solution saline à 37°C</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Groupe résine A : gouttière en résine CD (autopolymérisable) • Groupe résine B : gouttières en résine FD (Dental LT clear®) • Groupe résine C : gouttières en résine ND (NextDent Ortho Rigid®) <p>N= 3 (1 échantillon / groupe)</p>	<p><u>Quantité de MMA après 24h d'immersion J1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Résine CD: 15 246 µg/L • Résine FD : 382 µg/L • Résine ND : < 20 µg/L → (<i>considéré comme indétectable</i>) • Résine CD libère 40 fois plus de MMA que la résine FD <p><u>après 7j d'immersion J7:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Résine CD : 13 539 µg/L • Résine FD : 179 µg/L • Résine ND : < 20 µg/L • Réduction de la concentration de MMA pour les résines CD et FD rapport à J1. • Concentration de MMA significativement plus élevée pour résine CD que pour résine FD <p><u>après 14j d'immersion J14 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Résine CD : 6203 µg/L • Résine FD : 65,2 µg/L • Résine ND : < 20 µg/L • Diminution supplémentaire de la concentration de MMA pour résine CD et FD, mais la concentration de résine CD

					<p>reste plus élevée que pour la résine FD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Résine CD : Le relargage de MMA à J7 a été réduit à 88,8 % de sa quantité par rapport à J1 et à 40,69 % de sa quantité au jour 14 par rapport à J1 • Résine FD: Le relargage de MMA à J7 a été réduit à 46,8 % de sa quantité par rapport au jour 1 et représentait 17,07 % de la quantité de J1 À J14 <p><u>Les deux résines pour impression 3D de gouttières ont montré significativement moins de relargage de MMA que la résine autopolymérisable à J1, J7 et j14. Néanmoins, la résine Dental LT clear® libère des monomères de MMA avec un pic après 24h, qui diminue progressivement mais le MMA reste détectable à J14</u></p>
<p>Bieger et col, 2023 (131)</p> <p>Étude <i>in vitro</i></p>	<p>Comparer la viabilité et la morphologie cellulaire de fibroblastes gingivaux humains (HFG-1) après culture sur des matériaux pour gouttières occlusales fabriquées de façon conventionnelle,</p>	<p>la Résine pour impression 3D de gouttière occlusale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dental LT Clear ® (aD) (FormLabs, USA) : impression SLA • FREE-PRINT splint® (aF) (Detax): impression DLP <p>Résine pour fabrication de gouttière par méthode soustractive :</p>	<p><u>Cytotoxicité</u> par</p> <ul style="list-style-type: none"> • analyse de la morphologie cellulaire par microscopie électronique à balayage (MEB) • Mesure de la viabilité cellulaire par test WST-1 • <u>Population étudiée</u> : fibroblastes 	<p>10 groupes basés sur les différentes résines et leur état de surface :</p> <p>Résine aD, aF, sY, pP</p> <ul style="list-style-type: none"> • surface du disque de résine non polie <p>Résine aD, aF, sY, pP</p> <ul style="list-style-type: none"> • surface du disque de résine polie à l'eau et avec du papier de carbure de silicium de grain P1200 	<p><u>Test de viabilité cellulaire</u> : le matériau (P<.001) et le traitement de surface (P<.001) ont affecté de manière significative la viabilité des cellules HGF-1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour les matériaux imprimés (aD, aF), les valeurs de viabilité cellulaire étaient significativement plus faibles pour les échantillons non polis que pour les échantillons polis (P<.001). • Groupe des échantillons polis: aD a montré des valeurs de viabilité significativement plus élevées que aF (P=.011) et pP (P=.017).

	<p>soustractive et imprimées en 3D, avec différents traitements de surface.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Yamahachi PMMA Clear ®(sY) (Yamahachi Dental MFG) <p><u>Résine pour fabrication de gouttière occlusale par méthode conventionnelle :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PalaXpress Clear® (pP) (Kulzer GmbH) <p><u>Forme des résines testées:</u> disque de \varnothing 12 mm et épaisseur 1 mm</p>	<p>gingivaux d'origine humaine (HFG-1)</p> <p><u>Durée du contact cellule/ résine:</u> 24h</p> <p><u>Type de contact résine/cellules:</u> contact direct</p> <p><u>Temps et conditions d'immersion de la résine avant contact cellulaire:</u> durée non renseignée, milieu de culture cellulaire à 37°</p>	<ul style="list-style-type: none"> Contrôle négatif : milieu de culture sans résine Contrôle positif : disque de polystyrène <p>Test WST-1 : 9 disques par groupe</p> <p>Analyse microscopique : 3 disques par groupes</p>	<ul style="list-style-type: none"> La viabilité des cellules sur tous les échantillons a affiché des valeurs moyennes comprises entre 0,85 et 1,01 par rapport au contrôle, à l'exception des échantillons aD (0,00 \pm0,07) et aF (0,02\pm0,05) non polis => si <u>viabilité cellulaire > 0,75, matériel considéré comme non cytotoxique selon norme ISO 10993-5 donc résine imprimée en 3D non polie est cytotoxique dans cette étude.</u> <p><u>MEB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>échantillons polis:</u> les cellules présentaient de grands corps cellulaires et la formation de filopodes était clairement visible. <u>échantillons non polis :</u> aF, seuls des débris cellulaires ont été observés, et aD quelques cellules de forme ronde avec faible formation de filopodes <p><u>L'absence de polissage des matériaux en résine imprimée diminue considérablement la viabilité cellulaire et peut avoir un effet cytotoxique.</u></p> <p><u>Après polissage, le comportement des cellules sur les matériaux imprimés est comparable à celui des matériaux pour dispositifs occlusaux fabriqués de manière conventionnelle ou par méthode soustractive</u></p>
--	---	---	--	--	---

<p>Willi et al, 2023 (132) Étude <i>in vitro</i></p>	<p>Évaluer quantitativement le degré de conversion et les composés libérés dans l'eau par un aligneur directement imprimés en 3D</p>	<p><u>Résine pour impression 3D d'aligneurs</u> : résine Tera Harz TC85A® (Graphy, Seoul, Corée du Sud)</p> <p><u>Forme de la résine testée</u> : aligneurs</p>	<ul style="list-style-type: none"> Détermination de la composition moléculaire de la résine et mesure du degré de conversion de la résine: par spectroscopie infrarouge par réflectance totale atténuée (= <i>ATR-FTIR, spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier</i>) Identification et quantification des composés relargués par les résines (UDMA, BPA): par Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) <p><u>Temps et conditions d'immersion de la résine</u>: 1 semaine dans eau distillée à 37°C</p>	<p><u>Analyse ATR FTIR</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - résine non polymérisée - aligneurs imprimés en résine Tera Harz TC85A® <p><u>Analyse LC-MS/MS</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> aligneurs immergés dans eau doublement distillée 1 semaine à 37°C contrôle négatif : eau distillée sans aligneurs <p>N= 5 aligneurs pour l'analyse ATR FTIR</p> <p>N=10 aligneurs pour l'analyse LC-MS/MS</p>	<ul style="list-style-type: none"> La résine est composée de monomères vinyl ester uréthane aliphatiques avec fonction acrylate et/ou méthacrylate, sans composé aromatique le degré de conversion de la résine est de 83% Aucune trace de BPA n'a été détectée dans aucun des échantillons Des traces quantifiables d'UDMA ont été retrouvées dans tous les échantillons : libération moyenne quantifiée à $50,9 \pm 15,6 \mu\text{g/l}$ (IC 95 % : 35,3-66,5 $\mu\text{g/l}$). La polymérisation de cette résine est efficace <p><u>La grande variabilité de la quantité de monomères UDMA libérés dans les échantillons examinés peut susciter des inquiétudes quant aux risques potentiels pour la santé en cas d'exposition intraorale répétée, ce qui est le cas pour cette classe de matériaux.</u></p>
---	--	---	---	--	--

<p>Alessandra et col, 2023 (133)</p> <p>Étude <i>in vitro</i></p>	<p>évaluer la cytotoxicité <i>in vitro</i> des aligneurs imprimés en 3D en utilisant différentes conditions de post-polymérisation</p>	<p><u>Résine pour fabrication d'aligneurs par impression 3D:</u> Tera Harz TC-85DAC® (Graphy, Seoul, Corée du Sud)</p> <p><u>Forme de la résine testée:</u> Aligneurs d'une épaisseur de 0,5 mm, coupés en spécimen de 2x2 mm</p>	<p><u>Cytotoxicité:</u> mesure de la viabilité cellulaire avec un test au MTT</p> <p><u>Population étudiée:</u> cellules pré-ostéoblastes de souris (cellule MC3TE1)</p> <p><u>Durée du contact résine/ cellules :</u> 7 et 14j</p> <p><u>Type de contact résine/cellules:</u> contact direct</p> <p><u>Temps et conditions d'immersion de la résine avant contact cellulaire:</u> durée non renseignée, milieu de culture cellulaire à 37°</p>	<p>P1: 6 aligneurs post polymérisés 14 min dans l'appareil de post-polymérisation Tera Harz Cure®(Graphy, Seoul, Corée du Sud) doté d'un générateur de nitrogène</p> <p>P2 : 6 aligneurs post polymérisés 30 min de chaque côté avec l'appareil Form Cure® (FormLabs Inc, Somerville, USA).</p> <p>C+ : Contrôle positif milieu DMEM avec culture cellulaire sans aligneurs</p> <p>C-: contrôle négatif milieu DMEM sans cellule et sans aligneurs</p> <p>N= 12 aligneurs</p>	<p><u>Groupe P1:</u> pas de cytotoxicité mise en évidence avec viabilité cellulaire de 107,12% +/- 17,47 % à 7 jours et 106,74% +/- 18,41% à 14 jours</p> <p><u>Groupe P2:</u> cytotoxicité modérée mise en évidence avec une viabilité cellulaire de 59.79% ± 10.06% après 7 jours ,et 47.09% ± 20.62% après 14 jours => diminution de la viabilité cellulaire de J7 à J14</p> <p>Viabilité cellulaire réduite de façon statistiquement significative dans le groupe P2 par rapport au groupe P1 et C+ à 7j et 14j (p<0,001) : La procédure de post-polymérisation peut affecter la cytotoxicité <i>in vitro</i> des résines utilisées pour l'impression 3D des aligneurs.</p> <p><u>Les aligneurs imprimés en 3D, post-polymérisés à l'aide d'un Tera Harz Cure® incorporant un générateur de nitrogène, se sont révélés biocompatibles. En revanche, les aligneurs post-polymérisés à l'aide de FormCure® ont présenté une légère cytotoxicité.</u></p>
<p>Taher et col, 2023 (134)</p> <p>Étude <i>in vitro</i></p>	<p>Déterminer l'effet de l'ajout de nanoparticules de chitosan dans des aligneurs</p>	<p><u>Résine pour impression 3D:</u> Résine Dental LT Clear V2® (Formlabs, Somerville, USA)=CR</p>	<p><u>Cytotoxicité:</u> mesure de la viabilité cellulaire par test au MTT</p> <p>• <u>Population étudiée</u> :cellules L929</p>	<p><u>Mesure activité anti-biofilm :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Thr • CR • CR + 2% Chs 	<p><u>Mesure activité anti-biofilm :</u> mesure du nombre d'unité formatrice de colonies de <i>S mutans</i>/mL (CFU/mL (x10³))</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thr: 48.15 ± 7.73; • CR: 42.75 ± 12

<p><i>vitro</i></p>	<p>orthodontiques directement imprimés en 3D sur l'activité antibiofilm, la cytotoxicité, le degré de conversion, la précision, la force de déflexion et la résistance à la traction.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pure • mélangée à des nanoparticules de chitosan (Chs) à plusieurs concentrations : 2%,3% et 5% (% de masse) <p><u>Matériel pour thermoformage (=Thr):</u> Feuille Zendura (Bay Materials, CA, USA)</p> <p><u>Forme des résines testées:</u> disque de \varnothing 5 mm et 1 mm épaisseur</p>	<p>(fibroblastes murins) et cellules 3T3-L1 (fibroblastes embryonnaires murins)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesure de l'activité anti biofilm contre la bactérie <i>S. mutans</i> • mesure du degré de conversion de la résine par ATR-FTIR <p><u>Durée du contact cellules/ résine:</u> 14j pour essai MTT et 24h pour test anti-biofilm</p> <p><u>Type de contact résine/cellules:</u> contact direct</p> <p><u>Temps et conditions d'immersion de la résine avant contact cellulaire:</u> 14j pour test MTT dans milieu de culture cellulaire à 37°C</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CR + 3% Chs • CR + 5% Chs <p><u>Test cytotoxicité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • G1: Thr • G2: CR • G3: CR + 2% Chs • G4, CR + 3% Chs • G5, CR + 5% Chs. • Contrôle négatif : eau distillée et polyéthylène • Contrôle positif : éthanol 70% <p><u>Mesure du degré de conversion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CR • CR + 2% • Chs, CR + 3% Chs • CR + 5% Chs <p><u>Mesure activité anti-biofilm :</u> N=10</p> <p><u>Test cytotoxicité :</u> 10 échantillons / groupe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CR + 2% Chs : 36,6 +/- 7,88 • CR + 3% Chs : 19,3 +/- 8,84 • CR + 5% Chs: 11,7 +/- 6,16 • Il y a des différences statistiquement significatives dans les valeurs CFU/mL des matériaux CR + 3 % Chs et CR + 5 % Chs par rapport aux autres groupes ($p < 0,001$) • il n'y a pas eu de différence significative entre Thr et CR, CR et CR + 2 % Chs, et CR + 3 % Chs et CR + 5 % Chs ($p > 0,05$). <p><u>Test cytotoxicité :</u> mesure de la viabilité cellulaire moyenne /groupe pour cellules L929 et 3T3-L1</p> <ul style="list-style-type: none"> • THR : L929= 101,8 \pm 17,52 // 3T3 = 92,22 \pm 8,8 • CR: L929= 93,86 \pm 12,25 // 3T3=96,47 \pm 6,09 • CR+2%: L929 =110,81 \pm 19,49 // 3T3= 85,81 \pm 10,6 • CR+3%: L929= 95,01 \pm 15,02// 3T3= 90,67 \pm 10,17 • CR +5% : L929= 108,26 \pm 13,71 // 3T3 = 90,24 \pm 9,74 • Pas de différence statistiquement significative entre les groupes testés sur la viabilité cellulaire moyenne ($p > 0,05$) • pas de cytotoxicité des matériaux mise en évidence <p><u>Mesure du degré de conversion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CR : 82,43%
---------------------	---	---	--	--	--

					<ul style="list-style-type: none">• CR + 2% Chs : 79,50%• CR + 3% Chs : 77,85%• CR + 5% Chs: 76,23% <p>Il y a une différence significative entre les matériaux testés concernant le degré de conversion entre CR et CR + 3% Chs (6%) ($p < 0,01$) ainsi que CR et CR + 5% Chs (8%) ($p < 0,001$), pas de différence significative entre les autres groupes.</p>
--	--	--	--	--	---

3 Evaluation de la qualité des articles

L'évaluation de la qualité des études incluses a été réalisée au moyen de l'outil QUIN (Quality Assessment for In vitro studies). (119) Cet outil comporte 12 critères et pour chacun d'entre eux, un score de 2 est donné si le critère est mentionné de façon adéquate, un score de 1 si le critère est mentionné de façon inadéquate, un score de 0 si le critère n'est pas mentionné dans l'article. Ensuite, le score final de l'essai est calculé grâce à la formule suivante:

$$\text{Score final} = \frac{\text{score total}}{\text{nombre de critères applicables} \times 2} \times 100$$

L'étude est considérée comme:

- à faible risque de biais si le score final est supérieur à 70%
- à risque de biais moyen si le score final est compris entre 70% et 50%
- à haut risque de biais si le score final est inférieur à 50%

Parmi les 14 études incluses 13 sont à risque de biais moyen et les deux restantes sont à haut risque de biais. En effet, dans quasiment toutes les études, les critères défaillants sont l'explication du calcul de la taille de l'échantillon, l'absence de description des opérateurs et des évaluateurs des critères de jugement, l'absence de mise en place d'une technique en aveugle pour la réalisation des opérations, la mesure des critères de jugement et la réalisation des analyses statistiques et l'absence de randomisation.

Les résultats de l'analyse de la qualité des études sont présentés dans le tableau suivant:

Tableau 1: Evaluation de la qualité des articles (Vert= étude à faible risque de biais, Orange = étude à risque de biais moyen, Rouge = étude à haut risque de biais)

	Xu et col, 2019	Wedekind et col, 2021	Pratsinis et col, 2022	Razewski et col, 2022 (Materials)	Razewski et col, 2022 (Journal of functional biomaterials)	Lambart et col, 2022	Wulff et col, 2022	Guerrero-Guironès et col, 2022	Tangpotitham et col, 2022	Bürgers et col, 2022	Sha et col, 2022	Bieger et col, 2023	Willi et col, 2023	Alessandra et Col, 2023	Taher et col, 2023
Objectifs de l'étude clairement énoncés	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Explication détaillée du calcul de la taille de l'échantillon	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Explication détaillée de la technique d'échantillonnage	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
détails sur les groupes de comparaison	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Détails sur l'explication de la méthodologie	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Détails sur les opérateurs	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Randomisation	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Méthode de mesure du critère de jugement	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Détails sur l'opérateur évaluant le critère de jugement	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Technique en aveugle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Analyse statistique	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2
Présentation des résultats	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Score final (%)	54	50	54	54	45,8	54	54	58	58	54	45	60	5	62	54

	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	,8 %		4 %	,5 %	%
Classement de l'étude															

4 Caractéristiques des études

Tous les articles retenus sont des études *in vitro*, aucune étude chez l'Homme ou l'animal n'a été trouvée.

Parmi les 15 articles retenus:

- 11 évaluent la **cytotoxicité des résines** (64,120,122–127,129,131,133,134), dont cinq en fonction des étapes de post-traitement après impression de la résine (120,125,126,131,133) et trois en ajoutant des composants bioactifs dans les résines (123,124,134)
- Une seule étude évalue **l'oestrogénicité des résines** (122)
- Six étudient le relargage de substances par les résines dans un solvant (121,123,124,128,130,132)
- Deux sont à propos du degré de conversion des résines (132,134)

5 Principaux résultats des études

a **Cytotoxicité des matériaux**

i. Cytotoxicité des matériaux selon la méthode de fabrication des dispositifs

Plusieurs études concluent à la cytocompatibilité des résines pour impression 3D:

- Pratsinis et al. n'ont trouvé **aucun effet cytotoxique de la résine Tera Harz TC85A® sur les fibroblastes gingivaux humains au bout de 72h de contact. La viabilité cellulaire était de 92 ± 13% pour les cellules en contact avec la solution la plus concentrée en extrait d'aligneur.** (122)
- Raszewski et al. ont, eux aussi, réussi à mettre au point une résine à base de monomères de méthacrylate pour l'impression 3D d'aligneurs, avec des composants bioactifs. La résine sans composant bioactif n'était pas cytotoxique pour les fibroblastes gingivaux d'origine humaine (HGF) au bout de 24h (survie cellulaire =80% du groupe contrôle), 48h (survie cellulaire =76% du groupe contrôle) et 72h (survie cellulaire =83% du groupe contrôle) de contact. Cependant, des recherches supplémentaires étaient nécessaires pour assurer des propriétés mécaniques suffisantes aux futurs aligneurs. (124)
- Taher et al. n'ont pas mis en évidence d'effet cytotoxique de la résine pour impression 3D Dental LT clear® sur les cellules L929 et 3T3 au bout de 14j de contact. (134) La viabilité cellulaire était de 93,86 ± 12,25% pour les cellules L929 et de 96,47±6,09% pour les cellules 3T3.

Une autre partie des études présentent des résultats plus nuancés:

- Dans un autre article, Raszewski et al. ont mis en évidence une cytotoxicité moyenne de la résine FotoDentSplint® sur les HGF, dont la viabilité cellulaire ($\approx 68\%$) était diminuée de façon statistiquement significative par rapport au groupe contrôle après 72h de contact ($p < 0,05$). Néanmoins, aucune cytotoxicité de la résine n'avait été mise en évidence au bout de 24h. (123)
- L'équipe de Guerrero-Gironés et al. a trouvé que les résines pour impression 3D (NextDent Orthorigid®, Keysplint Soft®) ont une biocompatibilité similaire à la résine à base méthacrylate conventionnelle (Orthocryl®) sur les HGF à 24, 48 et 72h, sauf pour la résine Freeprint Splint® (impression 3D) qui est cytotoxique dès 24h de contact, avec une activité métabolique cellulaire diminuée de façon statistiquement significative par rapport au groupe contrôle ($p < 0,001$), quand elle n'est pas diluée et diluée à 50%. (127)
- Bürgers et al. ont étudié la cytotoxicité de plusieurs matériaux utilisés dans la fabrication de gouttières qui diffèrent selon leur mode fabrication: 4 résines pour impression 3D, 2 résines pour fabrication par méthode soustractive, 1 matériau pour thermoformage et 1 matériau pour pressage. Les auteurs concluent qu'il n'y pas de différence statistiquement significative sur la viabilité cellulaire à 24h des cellules L929 (fibroblastes murins) en fonction de la technique de fabrication des gouttières. Cependant, la survie cellulaire était inférieure à 75% pour deux résines pour impression 3D (Freeprint Ortho 385® et Dental LT clear®), ce qui met en évidence leur potentiel cytotoxique. Sur les HGF, aucun effet cytotoxique à 24h des résines pour impression 3D n'a été relevé. Ainsi, l'impression 3D et la méthode soustractive n'ont pas montré de différence significative par rapport aux méthodes conventionnelles sur la viabilité cellulaire.. Les auteurs suggèrent que c'est la composition chimique qui pourrait être plus déterminante que la méthode de fabrication pour la biocompatibilité des résines pour gouttières. (129)

ii. Cytotoxicité des matériaux selon les étapes de post-traitement

Cinq études se sont intéressées à l'influence des étapes de post-traitement de la résine après leur impression 3D sur leur biocompatibilité:

- Xu et al. ont travaillé sur l'influence du temps de rinçage à l'isopropanol (IPA) sur la cytotoxicité de la résine après l'étape d'impression. Ils ont conclu à la cytotoxicité de la résine Dental LT clear® sans rinçage ni post-polymérisation sur les cellules L929 après 24h (activité métabolique cellulaire du groupe sans rinçage ni post-polymérisation inférieure à 70% de celle du groupe contrôle négatif). En revanche, si la résine a été rincée à l'IPA après impression et post-polymérisée de façon adéquate, aucune cytotoxicité de celle-ci n'a été démontrée. Cinq minutes de rinçage suffisent, l'augmentation du temps de rinçage n'améliore pas la cytotoxicité et altère les propriétés mécaniques de la résine. (120)

- Lambart et al. ont étudié l'impact du type de solution de rinçage de la résine sur la cytotoxicité. Pour les cinq solutions de rinçage testées, aucun effet cytotoxique de la résine Freeprint Splint 2.0® sur les cellules L929 à 24h de contact n'a été retrouvé. A noter que les échantillons de résine ont été post-polymérisés après le rinçage. Au contraire, pour le groupe des échantillons de résine non rincés et non post-polymérisés (w/o), une cytotoxicité a été mise en évidence avec une activité métabolique cellulaire à peu près égale à 1% de l'activité métabolique cellulaire du groupe contrôle négatif. Quand l'activité métabolique cellulaire en contact avec un échantillon est inférieure à 70% de celle du groupe contrôle négatif, alors l'échantillon testé est considéré comme cytotoxique selon la norme ISO 10-993. Ainsi, le rinçage de la résine après impression 3D de celle-ci serait crucial pour garantir un niveau de biocompatibilité adéquat, le type de solution de rinçage n'aurait pas d'impact sur la cytotoxicité mais altère les propriétés mécaniques du matériau (diminution de la résistance à la flexion, altération de la morphologie de surface). (125)
- Wulff et al. ont évalué l'influence de l'orientation d'impression, de la procédure de rinçage, de la post-polymérisation et du matériel (deux résines pour impression 3D testées) sur la cytotoxicité. Ils trouvent que la procédure de rinçage, la post-polymérisation et la composition de la résine en elle-même influence sa cytotoxicité à 24h sur les macrophages murins (cellules RAW264,7) contrairement à l'orientation d'impression qui n'a pas d'impact sur celle-ci. En effet, l'analyse de variance univariée a révélé des différences significatives pour la post-polymérisation ($p = 0,000$), le système de rinçage ($p = 0,002$) et les matériaux ($p = 0,000$), mais pas pour l'orientation d'impression ($p = 0,406$). Malgré une procédure de rinçage et de post-polymérisation optimisée, les deux résines testées (Vprint Splint® et LuxaPrint OrthoPlus®) ont montré un effet cytotoxique avec des taux de survie cellulaire inférieurs à 70%. (126)
- L'impact du polissage de la surface de la résine après son impression sur la viabilité cellulaire a été examiné par Bieger et al. Selon eux, l'absence de polissage de la résine imprimée (Dental LT clear® et FreePrint Splint®) en post-impression diminue la viabilité cellulaire et donc a un effet cytotoxique sur les HFG à 24h (viabilité cellulaire de $0,00 \pm 0,07$ pour le groupe Dental LT clear® non poli et $0,02 \pm 0,05$ pour le groupe FreePrint Splint® non poli). En revanche, les échantillons de résines imprimées polis à l'eau avec du papier de carbure de silicium de grain P1200 n'affectent pas la viabilité cellulaire des HGF par rapport au groupe contrôle ou aux résines utilisées en méthode soustractive ou conventionnelle, elles peuvent donc être considérées comme cytocompatibles. (131)
- Enfin, Alessandra et al. se sont intéressés à l'influence du type d'appareil utilisé pour la post-polymérisation sur la cytotoxicité des aligneurs imprimés avec la résine Tera Harz TC85DAC®. Ils concluent à l'absence de cytotoxicité de ces aligneurs sur les cellules MC3TE1 (pré-ostéoblastes murins) après 7 et 14j quand ils ont été polymérisés à l'aide de la Tera Harz Cure® dotée d'un générateur de nitrogène (viabilité cellulaire de $107,12\% \pm 17,47\%$ à 7 jours

et 106,74% +/- 18,41% à 14 jours). Cependant, les aligneurs post-polymérisés avec la Form Cure® (sans générateur de nitrogène et dont la lampe est moins puissante) ont présenté une certaine cytotoxicité à 7 et 14j (viabilité cellulaire de 59.79% ± 10.06% après 7 jours et 47.09% ± 20.62% après 14 jours). A noter que la viabilité cellulaire a diminué entre J7 et J14 et que la viabilité cellulaire est réduite de façon statistiquement significative dans le groupe P2 par rapport au groupe P1 et C+ à 7j et 14j ($p < 0,001$). (133)

iii. Évaluation du stress oxydant

Deux articles ont étudié le potentiel stress oxydant généré par les cellules en présence des résines imprimées, en évaluant le niveau d'espèce réactive de l'oxygène (ROS) intracellulaire. Une des conséquences d'une augmentation du niveau de ROS est la mort cellulaire.

- Dans l'étude de Pratsinis et al., aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les niveaux de ROS des HGF en présence des aligneurs en résine Tera Harz TC85A® et des HGF du groupe témoin. Dans l'essai, la solution utilisée contenant les extraits d'aligneurs est diluée (concentration = 20% v/v). (122)
- Dans l'essai de Guerrero-Gironés et al., les niveaux des ROS intracellulaires des HGF à 72h sont plus élevés en présence d'extraits non dilués des résines imprimées Keysplint soft®, NextDent OrthoRigid® et FreePrint Splint® et de la résine conventionnelle Orthocryl®, par rapport au groupe contrôle (différence statistiquement significative, $p < 0,001$). Pour les résines imprimées, une augmentation du niveau de ROS chez les HGF est détectable même avec une dilution à 1:4 pour Keysplint soft® et NextDent OrthoRigid® (différence statistiquement significative par rapport au groupe contrôle, $p < 0,05$) et avec une dilution à 1:2 pour FreePrint Splint® (différence statistiquement significative par rapport au groupe contrôle, $p < 0,001$). (127)

b **Oestrogénicité**

Une seule étude s'est intéressée au potentiel effet œstrogénique des résines pour impression 3D:

- Dans l'essai de Pratsinis et al., aucun effet œstrogénique de la résine Tera Harz TC85A® n'a été observé après immersion 14j des aligneurs dans de l'eau stérile à 37°C et 6j de mise en contact avec les cellules. (122)

c **Étude du relargage de monomères par les matériaux**

Six études ont évalué le relargage de composants par les résines imprimées dans différents solvants:

- Raszewski et al. ont trouvé que la résine pour impression 3D FotoDentSplint® libérait des monomères de méthacrylates non polymérisés dans l'éthanol au bout de 2h d'immersion des échantillons. La quantité de monomères relargués n'a pas été mesurée. (123) Dans leur second essai portant sur une résine imprimée que les auteurs ont synthétisé à base de plusieurs monomères de méthacrylates, la spectrophotométrie UV a détecté la présence du catalyseur, d'un stabilisateur et de BPA diméthacrylate éthoxylé après immersion des échantillons de résine 2h dans de l'éthanol. L'augmentation du temps de photopolymérisation de 10 à 30 minutes réduit la teneur en composants élués de 50 à 60%. (124)
- Willi et al. ont étudié le relargage de BPA et d'UDMA par les aligneurs imprimés avec la résine Tera Harz TC85A® après une semaine d'immersion dans l'eau. Aucune trace de BPA n'a été retrouvée. Par contre, les aligneurs ont relargué de l'UDMA à une concentration moyenne de $50,9 \pm 15,6 \mu\text{g/L}$. Les auteurs considèrent que la variabilité de la quantité de monomères UDMA libérés peut susciter des inquiétudes quant aux risques potentiels pour la santé en cas d'exposition intraorale répétée, ce qui est le cas pour les aligneurs. (132)
- Wedekind et al. ont évalué le relargage de composants dans l'eau et le méthanol au bout de 24h et 72h d'immersion de la résine imprimée SheraPrint Ortho®. (121)
 - Dans le méthanol, plusieurs composants ont été retrouvés à 24h et 72h comme le MMA, l'HEMA, l'HPMA, le THFMA ou l'EGDMA dans des concentrations qui dépassaient les concentrations cytotoxiques pour les HGF quand les auteurs ont projeté sur une gouttière en taille réelle les résultats obtenus avec les échantillons de résine. Il y avait une augmentation des concentrations des composants relargués entre 24h et 72h d'immersion.
 - Composants relargués dans le méthanol: MMA ($66,09 \pm 16,74 \mu\text{mol/L}$ à 24h et $70,32 \pm 7,45 \mu\text{mol/L}$ à 72h), HEMA ($238,98 \pm 33,02 \mu\text{mol/L}$ à 24h et $378,98 \pm 37,12 \mu\text{mol/L}$ à 72h), HPMA, THFMA et EGDMA ($1,36 \pm 0,21 \mu\text{mol/L}$ à 24h et $3,30 \pm 2,53 \mu\text{mol/L}$ à 72h)
 - Dans l'eau, seul du THFMA a été retrouvé, dans une concentration inférieure aux concentrations cytotoxiques pour les HGF dans le pire scénario de la gouttière taille réelle.
- Sha et al. ont voulu déterminer si deux résines imprimées (NextDent OrthoRigid® et Dental LT clear®) relâchaient des monomères de MMA après immersion dans de l'eau salée pendant 24h, 7j et 14j. Pour la résine NextDent Ortho Rigid®, aucune trace de MMA n'a été détectée à 24h, 7j et 14j. Pour Dental LT Clear®, du MMA a été détecté à hauteur de $382 \mu\text{g/L}$ à J1, $179 \mu\text{g/L}$ à J7 et $65,2 \mu\text{g/L}$ à J14. On note une diminution de la concentration de MMA au cours du temps. (130)
- Enfin, Tangpotitham et al. ont étudié l'impact de la stérilisation sur le relargage de monomères (UDMA, HEMA, EGDMA) par la résine imprimée Dental LT

Clear® dans l'éthanol au bout de 72h. Ils statuent que l'élution de monomères est plus faible de façon statistiquement significative dans le groupe des échantillons passés à l'autoclave (132°C;4 min et 132°C;30 min) que dans le groupe contrôle dont les échantillons ont été post traités uniquement par rinçage et post-polymérisation ($p < 0,05$). Ainsi, un passage dans l'autoclave pendant les étapes de post-traitement diminue l'élution de monomères et donc améliore la biocompatibilité de la résine sans affecter son module de flexibilité. A noter que pour le groupe contrôle (échantillon de résine sans passage à l'autoclave stocké au sec), la concentration des monomères détectés était de 225 µg/mL pour l'UDMA, 2,1 µg/mL pour l'HEMA et 3,8 µg/mL pour l'EGDMA. (128)

d **Mesure du degré de conversion**

Deux des 15 articles évoquent le degré de conversion des résines:

- Willi et al. trouvent un degré de conversion de 83% pour la résine imprimée Tera Harz TC85A®, la résine a été post-traitée avec centrifugation quatre minutes et post-polymérisation 24 min dans un appareil avec générateur de nitrogène. (132)
- Taher et al. trouvent un degré de conversion de 82,43% pour la résine Dental LT clear®, qui a subi également un post-traitement après impression: rinçage, post-polymérisation, polissage et stérilisation. (134)

e **Potentiel bioactif**

Trois études ont travaillé sur le potentiel bioactif que pourraient avoir les résines pour impression 3D.

- Raszewski et al. ont réalisé deux essais à ce sujet:
 - Dans leur première étude, ils ont ajouté des particules de verres bioactives à la résine FotoDent Splint®: cela a permis la libération d'ions fluorures qui était maximale à 14j et qui a diminuée ensuite. L'ajout de ces particules bioactives n'a pas modifié la cytotoxicité de la résine, qui était toujours moyenne par rapport aux échantillons de résine sans particules. Néanmoins, l'ajout de ces particules altère les propriétés mécaniques de la résine. (123)
 - Dans leur second essai, ils ont également ajouté des particules bioactives à leur résine à base méthacrylate qu'ils ont crée pour l'impression 3D d'aligneurs. Là aussi, la libération d'ions fluorures, calcium et phosphates a été observée avec les résines modifiées, sans que la cytocompatibilité ne soit affectée. Cependant, là aussi, l'ajout des particules a modifié les propriétés mécaniques de la résine. (124)
 - La libération d'ions fluorures permettrait de diminuer la déminéralisation de l'émail dentaire et donc diminuerait le risque d'apparition de lésions carieuses.

- Taher et al. ont étudié l'impact de l'ajout de particules de chitosan dans la résine Dental LT clear®: l'ajout de chitosan à hauteur de 3% et 5% (% de masse de la résine) permet à la résine d'acquérir une activité anti-biofilm contre *S mutans* (bactérie cariogène) par rapport à la résine sans chitosan, sans modifier ou améliorer la cytocompatibilité. Toutefois, l'ajout de chitosan 3% et 5% diminue le degré de conversion de la résine de façon statistiquement significative. (134)

D Discussion

1 Études de cytotoxicité

a Cytotoxicité des résines pour impression 3D

Les résultats concernant la cytotoxicité des résines pour impression 3D sont très hétérogènes en fonction des articles. Dans ces conditions, il est donc difficile de déterminer si oui ou non ces matériaux sont réellement cytocompatibles.

- Certains articles concluent à l'absence de cytotoxicité des résines pour impression 3D, comme Pratsinis et al, Raszewski et al, Guerrero-Gironès et al, Lambart et al., Xu et al. et Taher et al. Les matériaux testés étaient différents d'une étude à une autre.
- Cependant, plusieurs autres études concluent à un effet cytotoxique des résines pour impression 3D: Guerrero-Gironès et al, Bürgers et al, Wulff et al et Raszewski et al et Alessandra et al. Là aussi, les matériaux testés n'étaient pas les mêmes.
- Toutefois, même pour une même résine, les résultats des études de cytotoxicité sont contradictoires:
 - La résine Tera Harz®: Pratsinis et al. concluent à l'absence de cytotoxicité de la résine sur les fibroblastes d'origine humaine. (122) Alessandra et al, de leur côté, concluent également à l'absence de cytotoxicité de la résine en contact direct sur des pré-ostéoblastes murins à 7 et 14j, uniquement si les aligneurs ont été préalablement post-polymérisés à l'aide d'un automate avec générateur de nitrogène. Dans le cas contraire, les aligneurs se sont révélés cytotoxiques pour les mêmes cellules. (133) Or, il est à noter que dans l'étude de Pratsinis et al, les aligneurs ont été post-polymérisés à l'aide de l'appareil Cure M® (Graphy, Séoul, Corée du Sud) qui n'est pas doté d'un générateur de nitrogène, donc une cytotoxicité aurait pu être mise en évidence. Face à ces résultats contradictoires, il est difficile de conclure sur la cytotoxicité ou non de la résine Tera Harz®.
 - Résine Dental LT clear®: Bürgers et al. concluent que cette résine est légèrement cytotoxique pour les cellules L929 (viabilité cellulaire relative entre 50-75%) et non cytotoxique pour les fibroblastes gingivaux d'origine humaine. (129) Quant à eux, Taher et al. concluent à l'absence de cytotoxicité de la résine à la fois sur les cellules L929 (viabilité cellulaire de $93,86 \pm 12,2\%$) et les cellules 3T3 (viabilité cellulaire de $96,47 \pm 6,09\%$).

(134)De la même façon, dans l'étude de Xu et al, aucun effet cytotoxique de la résine sur les cellules L929 au bout de 24h de contact n'a été retrouvé, après un post-rinçage et une post polymérisation adéquats. L'activité métabolique relative des cellules L929 de tous les groupes avec rinçage était supérieure à 70% de l'activité métabolique des cellules du groupes contrôle négatif, traduisant une absence de cytotoxicité de la résine, selon la norme ISO 10 993. (120)

b Effet du post-traitement des résines après impression sur leur cytotoxicité

Toutes les études portant sur le post-traitement des résines pour impression 3D conviennent que cette étape est essentielle pour garantir leur cytocompatibilité et par extension, leur biocompatibilité.

i. Rinçage de la résine

Wulff et al, Xu et al et Lambart et al s'accordent sur le fait que sans rinçage ni post-polymérisation, les résines imprimées sont cytotoxiques par rapport aux échantillons de résines qui ont été rincées et post-polymérisées correctement après leur impression.(120,125,126)

- L'étape de rinçage permet d'éliminer les monomères non polymérisés à la surface de la résine qui sont toxiques. (135)
- Néanmoins, les équipes de Xu et al et Lambart et al concluent aussi qu'un protocole de post-traitement inadéquat peut altérer les propriétés mécaniques de la résine: les deux équipes observent une diminution de la résistance à la flexion, si le temps de rinçage à l'IPA est allongé chez Xu et al ou selon le type de solution de rinçage chez Lambart et al, où la résistance à la flexion était diminuée chez les échantillons de résine rincés avec de l'éthanol et la solution Easy 3D cleaner®.
- Ces résultats concordent partiellement avec les données disponibles dans la littérature: Hwangbo et al, ont aussi étudié l'effet du temps de rinçage et du type de solution de rinçage sur la biocompatibilité des résines servant à la fabrication en 3D de couronne et bridge dentaire. (136) Comme Xu et al, ils trouvent que le rinçage de la résine à l'IPA après impression 3D diminue la cytotoxicité. Selon eux, plus le temps de rinçage est augmenté, plus la cytotoxicité de la résine diminue, contrairement à Xu et al qui trouvent qu'augmenter le temps de rinçage n'améliore pas la cytocompatibilité. Les résultats des deux études diffèrent également à propos des propriétés mécaniques: dans l'étude de Hwangbo et al, le temps de rinçage n'affecte pas la résistance à la flexion ni l'état de surface de la résine, mais diminue le module de flexion, alors que pour Xu et al, un temps de rinçage augmenté diminue la résistance à la flexion et altère l'état de surface.

ii. Polissage de la résine

Selon les conclusions de Bieger et al, le polissage humide de la résine avec du papier carbure de silicium de grain P1200 en post-impression est indispensable pour diminuer sa cytotoxicité.

Cependant, certaines parties de l'aligneur ne sont pas polissables: en effet, l'intrados des gouttières en contact avec les surfaces dentaires ne peut pas être poli car, d'une part, cette partie est difficilement accessible, et d'autre part, parce que le contact entre la gouttière et la dent doit rester le plus intime possible. (121)

Ainsi, il ne sera pas possible d'améliorer la cytocompatibilité des aligneurs imprimés en 3D grâce au polissage.

iii. Post polymérisation de la résine

L'étape de post-polymérisation est une étape de post-traitement des résines imprimées indispensable. Elle sert à polymériser les derniers monomères entre eux, permettant de diminuer la quantité de monomères résiduels toxiques et ainsi, d'augmenter la biocompatibilité de la résine, mais aussi d'assurer des propriétés mécaniques de la résine suffisantes. (137)

Selon certains auteurs, lors de l'impression 3D, la polymérisation des groupes de méthacrylates conduit à un degré de conversion d'environ plus de 50%. Après la procédure d'impression, l'application d'une étape de post-polymérisation permet d'atteindre plus de 80% de degré de conversion en fonction de la méthode d'irradiation lumineuse. (138) Cela coïncide avec les degrés de conversion retrouvés dans les articles de Willi et al et Taher et al. (132,134) Cela concorde également avec les résultats de Razsewski et al qui observent que l'augmentation du temps de photopolymérisation de 10 à 30 minutes réduit la teneur en composants élués de 50 à 60%. (124)

Pour Alessandra et al, le type d'appareil utilisé pour la post-polymérisation conditionne la cytotoxicité de la résine. En effet, les auteurs concluent que les aligneurs imprimés en 3D, post-polymérisés à l'aide d'un Tera Harz Cure® incorporant un générateur de nitrogène, se sont révélés biocompatibles. En revanche, les aligneurs post-polymérisés à l'aide de FormCure® ont présenté une légère cytotoxicité. Il est bien connu que l'oxygène est un facteur d'inhibition de la polymérisation des monomères, car sa présence induit la formation d'une couche d'inhibition de surface. (53) Ainsi, le générateur de nitrogène permet de créer une atmosphère sans oxygène, empêchant ainsi la création de la couche inhibitrice de polymérisation à la surface de la résine, et donc d'augmenter son taux de polymérisation et de limiter la quantité de monomères résiduels toxiques. (53)

Ainsi, pour garantir une biocompatibilité suffisante des aligneurs imprimés en 3D, l'étape de post-polymérisation des gouttières est indispensable et il faudrait privilégier une post-polymérisation avec un appareil doté d'un générateur de nitrogène, d'autant plus que d'après une étude récente, les propriétés mécaniques des aligneurs en 3D post-polymérisés dans une atmosphère avec du nitrogène n'étaient pas affectées par rapport à une post-polymérisation sans nitrogène. (139) Une autre étude conclut à la

nécessité d'avoir un environnement sans oxygène lors de la post-polymérisation de la résine Tera Harz TC85 pour obtenir les propriétés optimales du matériau. (63)

c Cytotoxicité des matériaux imprimés VS thermoformés

L'article de Bürgers et al comparait la cytotoxicité de quatre résines pour impression 3D de gouttières occlusales, à une résine thermoformée, une résine pour fabrication soustractive et une résine pour fabrication par pressage. (129)

- ➔ Les auteurs concluent que les effets cytotoxiques des résines des gouttières imprimées en 3D, fraisées et conventionnelles étaient similaires. Ainsi, selon eux, ce serait la composition chimique des résines qui pourrait être plus déterminante que la méthode de fabrication pour la biocompatibilité des résines imprimées.
- ➔ Les mêmes observations sont faites dans l'étude de Wulff et al., qui conclu à l'influence du type de matériau pour impression 3D sur sa cytotoxicité. (126)

Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude de Taher et al, qui ne retrouvent pas de différence sur la viabilité cellulaire entre résine imprimée en 3D et matériaux pour thermoformage. (134)

D'autres données contradictoires sont disponibles dans la littérature: En effet, Ahamed et al ont sorti une étude en 2020, qui comparait la cytotoxicité de trois aligneurs différents: un aligneur thermoformé (matériau SmartTrack® (majorité de polyuréthane) composant les aligneurs Invisalign®) et deux aligneurs imprimés en 3D (résine Dental LT clear® et Eguard clear®). Ils ont réalisé un test de cytotoxicité au MTT sur des fibroblastes murins (cellules 3T3) à 1,3,5 et 7 jours. Ils concluent que le matériau SmartTrack® est le plus biocompatible des trois matériaux. Néanmoins, même si les gouttières Dental LT® et E-Guard clear®, directement imprimées en 3D présentent une légère cytotoxicité, cela reste acceptable par rapport à la gouttière thermoformée. (73)

Concernant les études de cytotoxicité des aligneurs thermoformés, les résultats divergent: deux études n'avaient retrouvé aucun effet cytotoxique des gouttières Invisalign® (88,90) tandis que trois autres ont mis en évidence un effet cytotoxique des gouttières Invisalign® et d'autres matériaux pour thermoformage. (50,89,91)

Ainsi, devant la variabilité des résultats trouvés, il est difficile d'affirmer que les résines imprimées sont plus cytotoxiques que les matériaux thermoformés.

2 Etudes de relargage de composants

a Type de monomères relargués

Plusieurs études à propos du relargage de composants par les résines imprimées ont été incluses dans cette revue systématique: toutes ont identifié la libération d'un ou plusieurs monomères de méthacrylate par les résines après immersion dans un solvant: Willi et al ont trouvé que la résine Tera Harz® relâchait de l'UDMA dans l'eau distillée, Wedekind et al ont retrouvé un relargage de THFMA dans l'eau et de MMA, HEMA, HPMA, THFMA, EGDMA dans le méthanol par la résine Dental LT clear®.

Sha et al ont souligné un relargage de MMA dans un solution saline par la résine Dental LT clear® et Tangpothitam et al concluent au relargage d'UDMA, HEMA et EGDMA par la résine Dental LT clear® dans l'éthanol. (121,123,124,128,130,132)

La toxicité de ces monomères de méthacrylate a été décrite plusieurs fois dans la littérature:

- L'UDMA est cytotoxique pour les cellules pulpaire et les cellules sanguines mononuclées périphériques. (140–142) Sa présence augmente la production de stress oxydant menant à la mort cellulaire. (142) La molécule est également potentiellement génotoxique. (108,111)
- l'HEMA a également été reconnu comme cytotoxique, notamment sur les macrophages murins et les cellules des glandes salivaires. (113,143) Cette molécule augmente aussi la production de stress oxydant provoquant l'apoptose cellulaire.

b Relargage de monomères en fonction du temps

L'étude de Sha et al. a mis en évidence que la quantité de monomères MMA relâchés par la résine imprimée diminuait au cours du temps: une grande quantité est libérée le 1^{er} jour et diminue au 7^{ème} jour et diminue encore au 14^{ème} jour. (130) Ces résultats concordent avec ceux disponibles dans la littérature: plusieurs auteurs ont mis en évidence que le pic de relargage de monomères par des résines acryliques avait lieu dans les premières 24h puis décroît ensuite. (144–146)

En revanche, dans l'étude de Wedekind et al, la quantité de monomères MMA, HEMA, HPMA, THFMA, EGDMA, libérée augmente entre le 1^{er} et le 3^{ème} jour, ce qui s'oppose aux constatations de Sha et al.

Le protocole expérimental diffère entre les deux études: dans l'article de Sha et al, les échantillons sont vieillis 14j mais des analyses sont faites aussi à J1 et J7. Pour chaque analyse, les récipients contenant les échantillons sont vidés et rincés, du solvant neuf est remis. Alors que dans l'étude de Wedekind et al, les échantillons sont vieillis 72h, avec une analyse à J1, sans que le solvant soit changé, donc au bout de 72h on obtient la dose cumulée de monomères relargués. Cela expliquerait pourquoi dans l'étude de Sha et al, la concentration des monomères relargués diminue dans le temps, alors qu'elle augmente dans l'article de Wedekind et al.

c Mise en perspective des résultats

Monomère HEMA

Dans l'étude de Wedekind et al, la quantité de monomères HEMA relargués dans le méthanol au bout de 72h était de $378,98 \pm 37,12 \mu\text{mol/L}$ (= 0,37898 mM). Dans l'eau, aucun monomère n'avait été retrouvé.

- à titre de comparaison, Lee et al concluent à une cytotoxicité dose dépendante de l'HEMA sur les macrophages murins. La viabilité cellulaire diminue de 20% dès 1mM d'HEMA, et de 50% avec 10mM d'HEMA. (143)
- Ainsi, les doses cytotoxiques d'HEMA sont bien supérieures aux doses de monomères relargués par la résine imprimée

Monomère UDMA

Dans l'étude de Willi et al, la quantité la plus importante d'UDMA relarguée par les aligneurs imprimés au bout d'une semaine dans l'eau était de 100 µg/L, ce qui équivaut à peu près à 0,2µM. (132)

- à titre de comparaison, selon Chang et al, une quantité de 10 µM d'UDMA induit une cytotoxicité significative sur les cellules macrophages RAW264,7. Cela provoque notamment une apoptose des cellules, des dommages sur l'ADN et une hausse de la production de stress oxydant. (147)
- Pour Neves et al, l'UDMA provoque une cytotoxicité qui est dose-dépendante sur les cellules sanguines mononucléées périphériques. Une dose de 0,05 à 2 mM induit une diminution de 50 à 93% de l'activité mitochondriale. (141)
- Donc, la dose d'UDMA relarguée par les aligneurs est bien inférieure aux doses cytotoxiques.

Néanmoins, Willi et al restent inquiets quant à la quantité de monomères toxiques d'UDMA relargués par les aligneurs, qui pourrait être bien plus élevée que celle trouvée dans leur étude. En effet, les aligneurs sont renouvelés toutes les semaines par les patients donc il y aura une nouvelle source hebdomadaire de monomères toxiques. Selon eux, pour un scénario de 40 aligneurs la dose cumulée serait de 4 mg/L (=8 µM), ce qui est inquiétant et présenterait donc un risque potentiel pour la santé des patients. (132) La même réflexion peut s'appliquer pour tous les monomères retrouvés.

d Relargage de monomères: matériaux imprimés vs thermoformés

Concernant les résines imprimées, toutes les études incluses dans la revue systématique ont mis en évidence un relargage de monomères de méthacrylate non polymérisés.

Par contre, dans les études portant sur le relargage de composants par les aligneurs thermoformés Invisalign®, aucun produit de relargage n'a été retrouvé, que ce soit dans un mélange eau/éthanol ou dans la salive artificielle au bout de 14j de vieillissement. (48,101)

A propos du relargage de BPA par les résines imprimées, une seule étude s'y est intéressée. Les aligneurs en résine Tera Harz® n'ont pas relargué de BPA au bout d'une semaine dans l'eau. (132) Les données sont différentes concernant le relargage de BPA par les aligneurs thermoformés: Deux études ont mis en évidence que du BPA était libéré par les aligneurs thermoformés (97,98). Cependant, quatre études n'ont retrouvé aucune trace de BPA après vieillissement des aligneurs thermoformés. (91,99–101)

Ainsi, si l'on compare les résines imprimées et thermoformées, les composants libérés ne sont pas les mêmes, ce qui s'explique par la composition différente des deux types de matériaux. Il semblerait quand même que les gouttières thermoformées soient plus stables que les gouttières imprimées.

3 Limites de cette revue systématique

a Conditions *in vitro*

Les premières limites de cette revue systématique sont liées au fait que la totalité des études incluses sont des études *in vitro*, ce qui modère l'interprétation clinique des résultats:

- Les conditions expérimentales *in vitro* ne reproduisent pas les conditions intra-orales auxquelles sont soumis les aligneurs quand ils sont portés par les patients. Certains facteurs comme les réactions enzymatiques salivaires, les forces de mastication, les effets chimiques de l'alimentation, les changements thermiques et de pH ou les effets du microbiote buccal ne sont pas reproduits dans les conditions *in vitro* et pourraient intensifier l'altération des aligneurs. (122,148–150)
 - Ainsi, le processus de dégradation des gouttières dans la cavité orale, en lien avec l'usure mécanique qu'elles subissent lors de la mastication et les interactions chimiques qui existent, pourraient augmenter l'élution des composants de la résine.(121) C'est pourquoi, les résultats trouvés dans les études *in vitro* pourraient sous-estimer la réalité clinique.
 - Des études cliniques seraient nécessaires pour évaluer la quantité réelle de produits de relargage de ces résines dans l'organisme. Toutefois, ces études seraient compliquées à mettre en place car le corps humain est un système ouvert et il n'y a pas de milieu spécifique (salive, sang, urine, selles..) dans lequel l'estimation des molécules peut être faite. (132)
- Les études de cytotoxicité des résines imprimées ont été menées sur des cellules isolées. Or, dans la cavité orale, les cellules sont organisées sous forme de tissu. Les cultures cellulaires monocouches présentent une plus grande sensibilité aux toxines que les cultures tridimensionnelles (3D), ce qui constitue une limite importante de la plupart des études *in vitro*. Le remplacement des cultures de cellules monocouches par des modèles de micro-tissus en 3D permet de mieux reproduire le micro-environnement tissulaire en favorisant la communication cellulaire et en augmentant les interactions cellule-cellule et matrice extracellulaire-cellule.(151) Ainsi, la cytotoxicité des résines imprimées dans les études *in vitro* pourrait être surestimée par rapport aux conditions *in vivo*. Là encore, des études cliniques ou *in vitro* sur des modèles cellulaires en 3D sont nécessaires pour avoir une meilleure estimation de la toxicité réelle sur l'organisme humain des résines imprimées.
- D'autre part, il est établi que la sensibilité à une même substance peut varier d'un type de cellules à une autre. (151,152) Donc l'utilisation des cellules primaires du tissu cible, par exemple les fibroblastes gingivaux d'origine humaine dans le cas de test sur la toxicité des aligneurs, donne lieu à des études de meilleure qualité, produisant des résultats plus significatifs à prendre en compte dans les applications cliniques. (151) Or sur les 11 études de cytotoxicité incluses dans cette revue systématique, seulement six ont utilisé

des fibroblastes gingivaux d'origine humaine. L'interprétation des résultats des cinq autres études est donc à nuancer.

***b* Qualité des articles et niveau de preuve**

La pertinence scientifique d'une revue systématique est tributaire de la qualité des articles inclus dans celle-ci. Quasiment tous les articles inclus dans cette revue sont à risque de biais moyen, deux sont à haut risque de biais, ce qui restreint la portée des résultats et incite à la prudence quant à leur interprétation.

- Seule une étude (Alessandra et al) sur les 15 présente un calcul de la taille de l'échantillon nécessaire. Le calcul de taille de l'échantillon est un paramètre primordial pour garantir une puissance suffisante de l'étude, cela permet d'estimer un paramètre avec plus de précision et surtout de pouvoir détecter une différence entre les produits testés.
- Aucune des 15 études ne donne de détails sur les opérateurs qui réalisent les essais (expérience, variabilité intra et inter-opérateurs....) et sur les opérateurs qui mesurent les critères de jugement. De la même façon, aucune étude ne présente un protocole en aveugle.
- Toutes les études incluses dans cette revue systématique sont des études *in vitro*, qui sont les études les plus faibles en terme de niveau de preuve. (153)

***c* Comparabilité des études entre elles**

Il est difficile de statuer sur la biocompatibilité des résines pour impression 3D car les résultats des études sont très hétérogènes et difficilement comparables entre eux, principalement du fait que les conditions expérimentales sont très différentes d'une étude à une autre. En effet:

- Beaucoup de matériaux différents sont testés: sur les 11 études de cytotoxicité trouvées, 11 résines différentes dédiées à l'impression 3D sont analysées. Les compositions des matériaux sont très différentes d'une résine à une autre donc cela peut faire varier les résultats.
- La forme des matériaux testés varie d'une étude à une autre: certains articles testent les résines sous forme d'aligneur ou de gouttière (122,133), d'autres sous forme de disque (125,127,134) ou de cube (124), dont les dimensions varient également d'une étude à une autre. La surface et le volume des échantillons de résines sont donc différents entre les études ce qui pourrait avoir une influence sur les résultats.
- Pour les études de cytotoxicité: Les cellules testées changent entre les études. Les cellules L929 (fibroblastes murins) sont utilisées chez Xu et al, Taher et al, Bürgers et al, et Lambart et al tandis que d'autres auteurs ont utilisé des fibroblastes d'origine humaine (Bieger et al, Guerrero-Gironès et al, Bürgers et al, Raszewski et al, Pratsinis et al). Par ailleurs, Alessandra et al. ont choisi d'étudier les cellules MC3TE1 (pré ostéoblastes de souris), Taher et al ont travaillé sur des cellules 3T3-L1 (fibroblastes embryonnaires murins) et Wulff et al ont évalué les cellules RAW264,7 (macrophages murins). Or, il est établi que des cellules provenant de mammifères différents ou de deux donneurs

différents d'une même espèce ont des sensibilités différentes aux substances potentiellement toxiques.(129,152) En effet, l'ampleur de l'effet toxique d'une substance est, entre autre, liée à la lignée cellulaire, les paramètres du revêtement cellulaire, l'intégrité de la membrane cellulaire, le volume de la cellule et le volume du cytoplasme, l'indice de réfraction de la cellule, la propension à cliver l'ADN et la condensation nucléaire associée. (151) Ainsi, au vu de la multitude de cellules testées dans les articles, il est difficile de comparer leurs résultats concernant la cytotoxicité.

- La durée et le type de contact entre la résine et les cellules testées diffèrent également entre les études, certaines mettent les cellules en contact direct avec les résines alors que d'autres utilisent des extraits de résine, qui a été vieillie au préalable dans des milieux variables. La durée du contact s'étend de 24h à 14j en fonction des articles. C'est la même chose concernant la durée d'immersion de la résine dans les études sur le relargage de composants, qui s'étend de 2h à 14j en fonction des articles.
- Pour les études de relargage de monomères par les résines, les solvants utilisés pour l'immersion et le vieillissement des échantillons de résines changent entre les études: Willi et al ont choisi l'eau distillée (132), Tangpothitam et al l'éthanol (128), Sha et al une solution saline (130), Wedekind et al l'eau et le méthanol (121) et Raszewski et al l'éthanol (123,124). Or, il est reconnu que le taux d'élution de monomères dépend du solvant dans lequel est immergé l'échantillon testé. (154) Les solvants organiques comme l'éthanol ou le méthanol sont plus à même de pénétrer et de gonfler le réseau de polymères et de favoriser la diffusion vers l'extérieur du monomère non polymérisé. (128) Ainsi, entre une étude qui utilise de l'eau comme solvant et une autre un solvant organique, le taux d'élution d'une même substance serait augmenté dans celle qui utilise le solvant organique. D'autre part, le taux d'élution des monomères dans la salive serait un intermédiaire entre l'eau et les solvants organiques agressifs. (155)L'interprétation clinique des résultats trouvés dans les études *in vitro* sont donc à pondérer en fonction du solvant utilisé.

d Aspects manquants de la biocompatibilité

La biocompatibilité englobe toutes les réponses d'un organisme face à la mise en place d'un biomatériau et ne peut donc pas être évaluée par un test unique, mais par une série de tests énoncés dans la norme ISO 10-993. Les aligneurs et les gouttières occlusales sont des dispositifs qui sont en contact permanent avec la muqueuse orale. La norme ISO 10993 recommande plusieurs tests pour évaluer la biocompatibilité de ce type de dispositif: test de cytotoxicité, génotoxicité, d'hypersensibilité, d'irritation, et de toxicité subchronique. (87)

Or, avec cette revue systématique, seule des études de cytotoxicité, une étude d'oestrogénicité et des études sur le relargage de composants par les matériaux d'impression 3D ont été trouvés. Par conséquent, certains aspects de la biocompatibilité de ces nouveaux matériaux n'ont pas été explorés, ainsi, d'autres études sont nécessaires pour l'établir.

Conclusion

En conclusion, il est délicat de se prononcer sur la biocompatibilité des aligneurs et autres dispositifs de type gouttières imprimées en 3D. La biocompatibilité de ces nouveaux matériaux semble dépendre de plusieurs facteurs comme la composition des résines utilisées et les étapes de post-impression.

En raison de l'hétérogénéité des résultats retrouvés concernant la cytotoxicité des matériaux, de la grande variabilité des protocoles expérimentaux, de la diversité des résines imprimées testées, du faible niveau de preuve et des nombreux biais présents dans les études incluses, il n'est pas possible de tirer des conclusions claires quant à la potentielle toxicité de ces aligneurs imprimés en 3D pour l'organisme.

En revanche, il apparaît évident que les procédures de post-traitement des résines après leur impression sont des étapes indispensables pour optimiser leur biocompatibilité car elles permettent d'éliminer les monomères résiduels non polymérisés. En effet, des inquiétudes existent concernant la quantité de relargage de ces monomères toxiques pour l'organisme par ces nouvelles résines. Il faut donc tout mettre en œuvre pour minimiser leur présence. Par exemple, il a été montré qu'une étape de rinçage de la résine après l'impression avec un solvant adéquat et une post-polymérisation dans un appareil avec générateur de nitrogène permettait d'offrir des niveaux de cytocompatibilité des résines satisfaisants. Néanmoins, ces procédures de post-traitement ne doivent pas altérer les propriétés du matériau.

De nouvelles études, notamment des études cliniques, sur la potentielle dangerosité des aligneurs imprimés sont nécessaires avant de généraliser leur utilisation dans les cabinets d'orthodontie. Il faudrait évaluer la quantité des substances relarguées par ces derniers dans les fluides biologiques. Bien que les aligneurs imprimés semblent prometteurs et présentent de nombreux avantages par rapport aux aligneurs thermoformés, il est de notre devoir en tant que professionnel de santé de proposer à nos patients, la plupart d'entre eux étant des enfants, adolescents et jeunes adultes, des dispositifs médicaux dont l'innocuité est établie afin de ne pas mettre en danger leur santé.

Vu, le Président de Jury

Pr Frédéric VAYSSE



Vu, Le directeur de thèse

Dr Pascal BARON



Table des illustrations

Figure 1: Paire d'aligneurs Invisalign® (iconographie personnelle).....	16
Figure 2: Gouttière thermoformée, d'après Averlant-Dubois (30).....	21
Figure 3: Les étapes de fabrication des aligneurs thermoformés, d'après Rajasekaran et col (30,31,53,58).....	23
Figure 4: Principe de l'impression 3D, d'après Ligon et col (53).....	28
Figure 5: La technique d'impression par stéréolithographie, d'après Groth et col (58).....	29
Figure 6: La technologie d'impression par DLP, d'après Groth et col (58).....	30
Figure 7: Étapes de fabrication des aligneurs par méthode directe d'impression 3D, d'après Rajasekaran et al. (31).....	30
Figure 8: Diagramme de flux de la sélection des articles (document personnel).....	54

Références bibliographiques

1. AlMogbel A. Clear Aligner Therapy: Up to date review article. *J Orthod Sci.* 2023;12:37.
2. Weir T. Clear aligners in orthodontic treatment. *Aust Dent J.* mars 2017;62 Suppl 1:58-62.
3. Jeong M, Radomski K, Lopez D, Liu JT, Lee JD, Lee SJ. Materials and Applications of 3D Printing Technology in Dentistry: An Overview. *Dentistry Journal.* 19 déc 2023;12(1):1.
4. Eliades T, Zinelis S. Three-dimensional printing and in-house appliance fabrication: Between innovation and stepping into the unknown. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* janv 2021;159(1):1-3.
5. Meade MJ, Weir T. A survey of orthodontic clear aligner practices among orthodontists. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* déc 2022;162(6):e302-11.
6. Chazalon JF. Invisalign ® , 15 ans après, est-il devenu une véritable alternative au traitement multi-attaches ? *Rev Orthop Dento Faciale.* juin 2016;50(3):275-301.
7. Baron P. Les appareils orthodontiques invisibles et presque invisibles. *Orthod Fr.* mars 2014;85(1):59-91.
8. Jiang Q, Li J, Mei L, Du J, Levrini L, Abbate GM, et al. Periodontal health during orthodontic treatment with clear aligners and fixed appliances: A meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* août 2018;149(8):712-720.e12.
9. Llera-Romero AS, Adobes-Martín M, Iranzo-Cortés JE, Montiel-Company JM, Garcovich D. Periodontal health status, oral microbiome, white-spot lesions and oral health related to quality of life-clear aligners versus fixed appliances: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Korean J Orthod.* 25 nov 2023;53(6):374-92.
10. Levrini L, Mangano A, Montanari P, Margherini S, Caprioglio A, Abbate GM. Periodontal health status in patients treated with the Invisalign(®) system and fixed orthodontic appliances: A 3 months clinical and microbiological evaluation. *Eur J Dent.* 2015;9(3):404-10.

11. Bisht S, Khera AK, Raghav P. White spot lesions during orthodontic clear aligner therapy: A scoping review. *J Orthod Sci.* 2022;11:9.
12. Li Y, Deng S, Mei L, Li Z, Zhang X, Yang C, et al. Prevalence and severity of apical root resorption during orthodontic treatment with clear aligners and fixed appliances: a cone beam computed tomography study. *Prog Orthod.* 6 janv 2020;21(1):1.
13. Jyotirmay null, Singh SK, Adarsh K, Kumar A, Gupta AR, Sinha A. Comparison of Apical Root Resorption in Patients Treated with Fixed Orthodontic Appliance and Clear Aligners: A Cone-beam Computed Tomography Study. *J Contemp Dent Pract.* 1 juill 2021;22(7):763-8.
14. Hartshorne J, Wertheimer MB. Emerging insights and new developments in clear aligner therapy: A review of the literature. *AJO-DO Clinical Companion.* août 2022;2(4):311-24.
15. Li Q, Du Y, Yang K. Comparison of pain intensity and impacts on oral health-related quality of life between orthodontic patients treated with clear aligners and fixed appliances: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 24 nov 2023;23(1):920.
16. Zheng M, Liu R, Ni Z, Yu Z. Efficiency, effectiveness and treatment stability of clear aligners: A systematic review and meta-analysis. *Orthod Craniofacial Res.* août 2017;20(3):127-33.
17. Hussain SR, Jiang SS, Bosio JA. Generational perspectives of orthodontists in the U.S. and Canada: A survey study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* déc 2022;162(6):824-38.
18. Khosravi R, Gidarakou I, Salazar T. Essential factors in developing an efficient in-office aligner system. *Seminars in Orthodontics.* juin 2022;28(2):45-52.
19. Philippe J. Le « Tooth-Positioner ». *Rev Orthop Dento Faciale.* avr 1975;9(2):231-40.
20. Nahoum HI. The vacuum formed dental contour appliance. *NY State Dent J.* 1964;9:385-90.
21. Ponitz RJ. Invisible retainers. *American Journal of Orthodontics.* mars 1971;59(3):266-72.
22. McNamara JA, Kramer KL, Juenker JP. Invisible retainers. *J Clin Orthod.* août 1985;19(8):570-8.
23. Sheridan JJ, LeDoux W, McMinn R. Essix retainers: fabrication and supervision for permanent retention. *J Clin Orthod.* janv 1993;27(1):37-45.
24. Boyd RL, Waskalic V. Three-dimensional diagnosis and orthodontic treatment of complex malocclusions with the invisalign appliance. *Seminars in Orthodontics.* déc 2001;7(4):274-93.
25. Melkos AB. Advances in digital technology and orthodontics: a reference to the Invisalign method. *Med Sci Monit.* mai 2005;11(5):PI39-42.

26. Papadimitriou A, Mousoulea S, Gkantidis N, Kloukos D. Clinical effectiveness of Invisalign® orthodontic treatment: a systematic review. *Prog Orthod.* 28 sept 2018;19(1):37.
27. Muro MP, Caracciolo ACA, Patel MP, Feres MFN, Roscoe MG. Effectiveness and predictability of treatment with clear orthodontic aligners: A scoping review. *Int Orthod.* juin 2023;21(2):100755.
28. Caruso S, Nota A, Ehsani S, Maddalone E, Ojima K, Tecco S. Impact of molar teeth distalization with clear aligners on occlusal vertical dimension: a retrospective study. *BMC Oral Health.* 13 août 2019;19(1):182.
29. Greco M, Rombolà A. Traitement de la classe II avec extraction par aligneurs : une approche fiable: *L'Orthodontie Française.* 1 juin 2022;93(2):187-204.
30. Averlant-Dubois C. Les polymères de thermoformage. *Orthod Fr.* mars 2009;80(1):69-78.
31. Rajasekaran A, Chaudhari PK. Integrated manufacturing of direct 3D-printed clear aligners. *Front Dent Med.* 6 janv 2023;3:1089627.
32. Zhang N, Bai Y, Ding X, Zhang Y. Preparation and characterization of thermoplastic materials for invisible orthodontics. *Dental Materials Journal.* 2011;30(6):954-9.
33. Ganta GK, Cheruvu K, Ravi RK, Reddy RP. Clear aligners, the aesthetic solution: a review. *IJDM.* 2021;03(03):90-5.
34. Bichu YM, Alwafi A, Liu X, Andrews J, Ludwig B, Bichu AY, et al. Advances in orthodontic clear aligner materials. *Bioact Mater.* avr 2023;22:384-403.
35. 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.* 23 juin 2021;21(1):316.
36. 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 (Basel).* 5 avr 2021;14(7):1799.
37. Kazerooni Sadi MA, Abdullah A, Navazandeh Sajoudi M, Kamal MFM, Torshizi F, Taherkhani R. Reduce, Reuse, Recycle and Recovery in Sustainable Construction Waste Management. *AMR.* janv 2012;446-449:937-44.
38. Peter E, J M, Ani George S. Are clear aligners environment friendly? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* mai 2022;161(5):619-20.
39. 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.
40. Dalaie K, Fatemi SM, Ghaffari S. Dynamic mechanical and thermal properties of clear aligners after thermoforming and aging. *Prog Orthod.* déc 2021;22(1):15.

41. Palone M, Longo M, Arveda N, Nacucchi M, Pascalis FD, Spedicato GA, et al. Micro-computed tomography evaluation of general trends in aligner thickness and gap width after thermoforming procedures involving six commercial clear aligners: An in vitro study. *Korean J Orthod.* 25 mars 2021;51(2):135-41.
42. Ammann R, Tanner C, Schulz G, Osmani B, Nalabothu P, Töpper T, et al. Three-dimensional analysis of aligner gaps and thickness distributions, using hard x-ray tomography with micrometer resolution. *J Med Imaging (Bellingham).* mai 2022;9(3):031509.
43. Ryokawa H, Miyazaki Y, Fujishima A, Miyazaki T, Maki K. The mechanical properties of dental thermoplastic materials in a simulated intraoral environment. *Orthodontic Waves.* 1 juin 2006;65(2):64-72.
44. Ren C, Li X, Wang Z, Wang H, Bai Y. [Measurement of orthodontic forces exerted on the upper right central incisor with the increase of the distance of tooth movement and thickness of the aligner]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* mars 2014;49(3):177-9.
45. Kwon JS, Lee YK, Lim BS, Lim YK. Force delivery properties of thermoplastic orthodontic materials. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* févr 2008;133(2):228-34; quiz 328.e1.
46. Elkholy F, Schmidt F, Jäger R, Lapatki BG. Forces and moments delivered by novel, thinner PET-G aligners during labiopalatal bodily movement of a maxillary central incisor: An in vitro study. *Angle Orthod.* nov 2016;86(6):883-90.
47. 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.* févr 2016;38(1):27-31.
48. 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.* mai 2009;25(1):34-40.
49. Allareddy V, Nalliah R, Lee MK, Rampa S, Allareddy V. Adverse clinical events reported during Invisalign treatment: Analysis of the MAUDE database. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* nov 2017;152(5):706-10.
50. Premaraj T, Simet S, Beatty M, Premaraj S. Oral epithelial cell reaction after exposure to Invisalign plastic material. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* janv 2014;145(1):64-71.
51. Macrì M, Murmura G, Varvara G, Traini T, Festa F. Clinical Performances and Biological Features of Clear Aligners Materials in Orthodontics. *Front Mater.* 11 févr 2022;9:819121.
52. Panayi NC. Directly Printed Aligner: Aligning with the Future. *Turk J Orthod.* 21 mars 2023;36(1):62-9.
53. Ligon SC, Liska R, Stampfl J, Gurr M, Mülhaupt R. Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. *Chem Rev.* 9 août 2017;117(15):10212-90.

54. Zhang Z chen, Li P lun, Chu F ting, Shen G. Influence of the three-dimensional printing technique and printing layer thickness on model accuracy. *J Orofac Orthop.* juill 2019;80(4):194-204.
55. Maspero C, Tartaglia GM. 3D Printing of Clear Orthodontic Aligners: Where We Are and Where We Are Going. *Materials.* 18 nov 2020;13(22):5204.
56. Piedra-Cascón W, Krishnamurthy VR, Att W, Revilla-León M. 3D printing parameters, supporting structures, slicing, and post-processing procedures of vat-polymerization additive manufacturing technologies: A narrative review. *Journal of Dentistry.* juin 2021;109:103630.
57. Bagheri A, Jin J. Photopolymerization in 3D Printing. *ACS Appl Polym Mater.* 12 avr 2019;1(4):593-611.
58. Groth C, Kravitz ND, Jones PE, Graham JW, Redmond WR. Three-dimensional printing technology. *J Clin Orthod.* août 2014;48(8):475-85.
59. Graphy Inc, Seoul, Korea. *Direct Aligner Guide.* 2022.
60. Graphy Inc [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: http://www.itgraphy.com/ENG/bbs/content.php?co_id=sub0201_1
61. Lee SY, Kim H, Kim HJ, Chung CJ, Choi YJ, Kim SJ, et al. Thermo-mechanical properties of 3D printed photocurable shape memory resin for clear aligners. *Sci Rep.* 15 avr 2022;12(1):6246.
62. Can E, Panayi N, Polychronis G, Papageorgiou SN, Zinelis S, Eliades G, et al. In-house 3D-printed aligners: effect of in vivo ageing on mechanical properties. *Eur J Orthod.* 25 janv 2022;44(1):51-5.
63. Šimunović L, Jurela A, Sudarević K, Bačić I, Haramina T, Meštrović S. Influence of Post-Processing on the Degree of Conversion and Mechanical Properties of 3D-Printed Polyurethane Aligners. *Polymers.* 20 déc 2023;16(1):17.
64. 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.* 24 juin 2019;32(2):209-16.
65. 3Dresyn [Internet]. [cité 9 oct 2023]. 3Dresyn OD-Clear TF LTP for printing aligners with SLA, DLP & LCD printers. Disponible sur: <https://www.3dresyns.com/products/3dresyn-od-clear-tf-ltp-for-printing-aligners-at-medium-low-temperature-printing-20-30-c>
66. Narongdej P, Hassanpour M, Alterman N, Rawlins-Buchanan F, Barjasteh E. Advancements in Clear Aligner Fabrication: A Comprehensive Review of Direct-3D Printing Technologies. *Polymers (Basel).* 29 janv 2024;16(3):371.
67. LuxCreo®. Fiche technique de la résine DCA® [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: https://luxcreo.com/wp-content/uploads/2023/10/DCA_TDS_EN_210x285mm.pdf

68. Jindal P, Juneja M, Siena FL, Bajaj D, Breedon P. Mechanical and geometric properties of thermoformed and 3D printed clear dental aligners. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* nov 2019;156(5):694-701.
69. McCarty MC, Chen SJ, English JD, Kasper F. Effect of print orientation and duration of ultraviolet curing on the dimensional accuracy of a 3-dimensionally printed orthodontic clear aligner design. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* déc 2020;158(6):889-97.
70. Jindal P, Juneja M, Bajaj D, Siena FL, Breedon P. Effects of post-curing conditions on mechanical properties of 3D printed clear dental aligners. *RPJ.* 17 juin 2020;26(8):1337-44.
71. Jindal P, Worcester F, Siena FL, Forbes C, Juneja M, Breedon P. Mechanical behaviour of 3D printed vs thermoformed clear dental aligner materials under non-linear compressive loading using FEM. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.* déc 2020;112:104045.
72. Milovanović A, Sedmak A, Golubović Z, Mihajlović KZ, Žurkić A, Trajković I, et al. The effect of time on mechanical properties of biocompatible photopolymer resins used for fabrication of clear dental aligners. *J Mech Behav Biomed Mater.* juill 2021;119:104494.
73. Ahamed, S. F K SM, kumar,, RKV, Kanna, ASA, dharshini, KI. Cytotoxic evaluation of directly 3D printed aligners and Invisalign. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine.* 2020;7(5):1129-40.
74. Panayi NC. Consider material properties when selecting a resin for 3-dimensionally printed aligners. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* juin 2021;159(6):706.
75. Fiche de données de sécurité de la résine Dental LT clear® [Internet]. [cité 27 janv 2024]. Disponible sur: https://formlabs-media.formlabs.com/datasheets/Safety_Data_Sheet_EN-EU_-_Dental_LT_Clear.pdf
76. Hertan E, McCray J, Bankhead B, Kim KB. Force profile assessment of direct-printed aligners versus thermoformed aligners and the effects of non-engaged surface patterns. *Prog Orthod.* 29 nov 2022;23(1):49.
77. Grant J, Foley P, Bankhead B, Miranda G, Adel SM, Kim KB. Forces and moments generated by 3D direct printed clear aligners of varying labial and lingual thicknesses during lingual movement of maxillary central incisor: an in vitro study. *Prog Orthod.* 10 juill 2023;24(1):23.
78. Atta I, Bourauel C, Alkabani Y, Mohamed N, Kimbe H, Alhotan A, et al. Physiochemical and mechanical characterisation of orthodontic 3D printed aligner material made of shape memory polymers (4D aligner material). *J Mech Behav Biomed Mater.* févr 2024;150:106337.
79. Kau CH, Soh J, Christou T, Mangal A. Orthodontic Aligners: Current Perspectives for the Modern Orthodontic Office. *Medicina (Kaunas).* 5 oct 2023;59(10):1773.

80. Zinelis S, Panayi N, Polychronis G, Papageorgiou SN, Eliades T. Comparative analysis of mechanical properties of orthodontic aligners produced by different contemporary 3D printers. *Orthod Craniofac Res.* août 2022;25(3):336-41.
81. Boyer RA, Kasper FK, English JD, Jacob HB. Effect of print orientation on the dimensional accuracy of orthodontic aligners printed 3-dimensionally. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* nov 2021;160(5):732-742.e1.
82. Koenig N, Choi JY, McCray J, Hayes A, Schneider P, Kim KB. Comparison of dimensional accuracy between direct-printed and thermoformed aligners. *Korean J Orthod.* 25 juill 2022;52(4):249-57.
83. Shirey N, Mendonca G, Groth C, Kim-Berman H. Comparison of mechanical properties of 3-dimensional printed and thermoformed orthodontic aligners. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* mai 2023;163(5):720-8.
84. HAS. Parcours du dispositif médical en France [Internet]. HAS; 2017 nov. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf
85. Claire Gaillard, Hartmann D. Biocompatibilité des dispositifs médicaux. In: *Pharmacie clinique et dispositifs médicaux*. Elsevier Masson; 2023. p. 51-5.
86. Pr J Camps. Notion de biocompatibilité, Société Francophone des Biomatériaux Dentaires (SFBD) [Internet]. 2009. Disponible sur: <https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/odontologie/enseignement/chap7/site/html/cours.pdf>
87. ISO 10993-1:2018 Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Partie 1: Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque.
88. Eliades T, Pratsinis H, Athanasiou AE, Eliades G, Kletsas D. Cytotoxicity and estrogenicity of Invisalign appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* juill 2009;136(1):100-3.
89. Martina S, Rongo R, Bucci R, Razionale AV, Valletta R, D'Antò V. In vitro cytotoxicity of different thermoplastic materials for clear aligners. *The Angle Orthodontist.* 1 nov 2019;89(6):942-5.
90. Nemeč M, Bartholomaeus HM, H Bertl M, Behm C, Ali Shokoohi-Tabrizi H, Jonke E, et al. Behaviour of Human Oral Epithelial Cells Grown on Invisalign® SmartTrack® Material. *Materials (Basel).* 24 nov 2020;13(23):5311.
91. Alhendi A, Khounganian R, Almudhi A. Cytotoxicity assessment of different clear aligner systems: An in vitro study. *Angle Orthod.* 7 juin 2022;92(5):655-60.
92. Manzoor MF, Tariq T, Fatima B, Sahar A, Tariq F, Munir S, et al. An insight into bisphenol A, food exposure and its adverse effects on health: A review. *Front Nutr.* 2022;9:1047827.
93. Ma Y, Liu H, Wu J, Yuan L, Wang Y, Du X, et al. The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environmental Research.* sept 2019;176:108575.

94. Michałowicz J. Bisphenol A – Sources, toxicity and biotransformation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. mars 2014;37(2):738-58.
95. Bisphénol A [Internet]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/bisphenol>
96. Peter E, J M, George SA. Bisphenol-A release from thermoplastic clear aligner materials: A systematic review. *J Orthod*. 15 mars 2023;14653125231160570.
97. 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. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. mars 2017;151(3):471-6.
98. Department Orthodontics, College of Dentistry, University of Tennessee Health Science Center, Memphis 38163, Tennessee, United States, et al. Bisphenol A Release from Orthodontic Clear Aligners: An In-Vitro Study. *RPM*. 31 mars 2021;03(03):1-1.
99. Kotyk MW, Wiltshire WA. An investigation into bisphenol-A leaching from orthodontic materials. *Angle Orthod*. mai 2014;84(3):516-20.
100. El Idrissi I, Bouchafra H, Zaoui F, Cheikh A, Faouzi MA, Bahije L. Assessment of Bisphenol A Release by Orthodontic Aligners : In Vitro Study. *Integr J Med Sci [Internet]*. 2020 [cité 6 nov 2023]; Disponible sur: <https://mbmj.org/index.php/ijms/article/view/278>
101. Schuster S, Eliades G, Zinelis S, Eliades T, Bradley TG. Structural conformation and leaching from in vitro aged and retrieved Invisalign appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. déc 2004;126(6):725-8.
102. Al Naqbi SR, Pratsinis H, Kletsas D, Eliades T, Athanasiou AE. In Vitro Assessment of Cytotoxicity and Estrogenicity of Vivera® Retainers. *J Contemp Dent Pract*. 1 oct 2018;19(10):1163-8.
103. K Olety N, H K, S Alle R, H S D, V S B. Genotoxicity and cytotoxicity caused by clear aligners : an in vitro study. *ijsr*. 1 janv 2022;45-7.
104. 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 (Isfahan)*. 2023;20:41.
105. Christensen L, Luther F. Adults seeking orthodontic treatment: expectations, periodontal and TMD issues. *Br Dent J*. 16 févr 2015;218(3):111-7.
106. Alansari RA, Faydhi DA, Ashour BS, Alsaggaf DH, Shuman MT, Ghoneim SH, et al. Adult Perceptions of Different Orthodontic Appliances. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:2119-28.

107. Gautam R, Singh RD, Sharma VP, Siddhartha R, Chand P, Kumar R. Biocompatibility of polymethylmethacrylate resins used in dentistry. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* juill 2012;100(5):1444-50.
108. 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.* oct 2011;38(7):4603-11.
109. Schweikl H, Spagnuolo G, Schmalz G. Genetic and Cellular Toxicology of Dental Resin Monomers. *J Dent Res.* oct 2006;85(10):870-7.
110. Romo-Huerta MJ, Cervantes-Urenda ADR, Velasco-Neri J, Torres-Bugarín O, Valdivia ADCM. Genotoxicity Associated with Residual Monomers in Restorative Dentistry: A Systematic Review. *Oral Health Prev Dent.* 7 janv 2021;19(1):471-80.
111. Arossi GA, Lehmann M, Dihl RR, Reguly ML, de Andrade HHR. Induced DNA damage by dental resin monomers in somatic cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* févr 2010;106(2):124-9.
112. Krifka S, Spagnuolo G, Schmalz G, Schweikl H. A review of adaptive mechanisms in cell responses towards oxidative stress caused by dental resin monomers. *Biomaterials.* juin 2013;34(19):4555-63.
113. Samuelsen JT, Dahl JE, Karlsson S, Morisbak E, Becher R. Apoptosis induced by the monomers HEMA and TEGDMA involves formation of ROS and differential activation of the MAP-kinases p38, JNK and ERK. *Dental Materials.* janv 2007;23(1):34-9.
114. Rogers HB, Zhou LT, Kusuhara A, Zaniker E, Shafaie S, Owen BC, et al. Dental resins used in 3D printing technologies release ovo-toxic leachates. *Chemosphere.* mai 2021;270:129003.
115. Eliades T, Panayi N, Papageorgiou SN. From biomimetics to smart materials and 3D technology: Applications in orthodontic bonding, debonding, and appliance design or fabrication. *Jpn Dent Sci Rev.* déc 2023;59:403-11.
116. Martín-Cameán A, Jos Á, Mellado-García P, Iglesias-Linares A, Solano E, Cameán AM. In vitro and in vivo evidence of the cytotoxic and genotoxic effects of metal ions released by orthodontic appliances: A review. *Environ Toxicol Pharmacol.* juill 2015;40(1):86-113.
117. Sabour A, El Helou M, Roger-Leroi V, Bauer C. Release and toxicity of bisphenol-A (BPA) contained in orthodontic adhesives: A systematic review. *Int Orthod.* mars 2021;19(1):1-14.
118. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29 mars 2021;372:n71.

119. Sheth VH, Shah NP, Jain R, Bhanushali N, Bhatnagar V. Development and validation of a risk-of-bias tool for assessing in vitro studies conducted in dentistry: The QUIN. *J Prosthet Dent.* 22 juin 2022;S0022-3913(22)00345-6.
120. Xu Y, Xepapadeas AB, Koos B, Geis-Gerstorfer J, Li P, Spintzyk S. Effect of post-rinsing time on the mechanical strength and cytotoxicity of a 3D printed orthodontic splint material. *Dental Materials.* mai 2021;37(5):e314-27.
121. Wedekind L, Güth JF, Schweiger J, Kollmuss M, Reichl FX, Edelhoff D, et al. Elution behavior of a 3D-printed, milled and conventional resin-based occlusal splint material. *Dent Mater.* avr 2021;37(4):701-10.
122. Pratsinis H, Papageorgiou SN, Panayi N, Iliadi A, Eliades T, Kletsas D. Cytotoxicity and estrogenicity of a novel 3-dimensional printed orthodontic aligner. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* sept 2022;162(3):e116-22.
123. Raszewski Z, Kulbacka J, Nowakowska-Toporowska A. Mechanical Properties, Cytotoxicity, and Fluoride Ion Release Capacity of Bioactive Glass-Modified Methacrylate Resin Used in Three-Dimensional Printing Technology. *Materials (Basel).* 1 févr 2022;15(3):1133.
124. Raszewski Z, Chojnacka K, Kulbacka J, Mikulewicz M. Mechanical Properties and Biocompatibility of 3D Printing Acrylic Material with Bioactive Components. *J Funct Biomater.* 23 déc 2022;14(1):13.
125. Lambart AL, Xepapadeas AB, Koos B, Li P, Spintzyk S. Rinsing postprocessing procedure of a 3D-printed orthodontic appliance material: Impact of alternative post-rinsing solutions on the roughness, flexural strength and cytotoxicity. *Dental Materials.* août 2022;38(8):1344-53.
126. Wulff J, Schweikl H, Rosentritt M. Cytotoxicity of printed resin-based splint materials. *Journal of Dentistry.* mai 2022;120:104097.
127. Guerrero-Gironés J, López-García S, Pecci-Lloret MR, Pecci-Lloret MP, Rodríguez Lozano FJ, García-Bernal D. In vitro biocompatibility testing of 3D printing and conventional resins for occlusal devices. *Journal of Dentistry.* août 2022;123:104163.
128. Tangpothitham S, Pongprueksa P, Inokoshi M, Mitirattanakul S. Effect of post-polymerization with autoclaving treatment on monomer elution and mechanical properties of 3D-printing acrylic resin for splint fabrication. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.* févr 2022;126:105015.
129. Bürgers R, Schubert A, Müller J, Krohn S, Rödiger M, Leha A, et al. Cytotoxicity of 3D-printed, milled, and conventional oral splint resins to L929 cells and human gingival fibroblasts. *Clin Exp Dent Res.* juin 2022;8(3):650-7.
130. Sha Y, Quah B, Sng TJH, Yong CW, Islam I, Wong RCW. Are 3D printed resin surgical splints safe to use in the mouth? A comparative in vitro study. *Annals of 3D Printed Medicine.* févr 2023;9:100097.

131. Bieger V, Thieringer FM, Fischer J, Rohr N. Fibroblast behavior on conventionally processed, milled, and printed occlusal device materials with different surface treatments. *J Prosthet Dent.* juin 2023;129(6):939-45.
132. Willi A, Patcas R, Zervou SK, Panayi N, Schätzle M, Eliades G, et al. Leaching from a 3D-printed aligner resin. *Eur J Orthod.* 31 mai 2023;45(3):244-9.
133. Alessandra C, Anastasia A, Giovanni B, Francesca P, Marco M, Sara D, et al. Comparison of the cytotoxicity of 3D-printed aligners using different post-curing procedures: an in vitro study. *Australasian Orthodontic Journal.* 1 juill 2023;39(2):49-56.
134. Taher BB, Rasheed TA. The Impact of Adding Chitosan Nanoparticles on Biofilm Formation, Cytotoxicity, and Certain Physical and Mechanical Aspects of Directly Printed Orthodontic Clear Aligners. *Nanomaterials (Basel).* 26 sept 2023;13(19):2649.
135. Oskui SM, Diamante G, Liao C, Shi W, Gan J, Schlenk D, et al. Assessing and Reducing the Toxicity of 3D-Printed Parts. *Environ Sci Technol Lett.* 12 janv 2016;3(1):1-6.
136. Hwangbo NK, Nam NE, Choi JH, Kim JE. Effects of the Washing Time and Washing Solution on the Biocompatibility and Mechanical Properties of 3D Printed Dental Resin Materials. *Polymers (Basel).* 16 déc 2021;13(24):4410.
137. Perea-Lowery L, Gibreel M, Vallittu PK, Lassila L. Evaluation of the mechanical properties and degree of conversion of 3D printed splint material. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.* mars 2021;115:104254.
138. Lim JH, Lee SY, Gu H, Jin G, Kim JE. Evaluating oxygen shielding effect using glycerin or vacuum with varying temperature on 3D printed photopolymer in post-polymerization. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.* juin 2022;130:105170.
139. Mattle M, Zinelis S, Polychronis G, Makou O, Panayi N, Papageorgiou SN, et al. Effect of heat treatment and nitrogen atmosphere during post-curing on mechanical properties of 3D-printed orthodontic aligners. *Eur J Orthod.* 1 janv 2024;46(1):cjad074.
140. Chang HH, Chang MC, Wang HH, Huang GF, Lee YL, Wang YL, et al. Urethane dimethacrylate induces cytotoxicity and regulates cyclooxygenase-2, hemeoxygenase and carboxylesterase expression in human dental pulp cells. *Acta Biomaterialia.* févr 2014;10(2):722-31.
141. Neves SO, Magalhães LMD, Corrêa JD, Dutra WO, Gollob KJ, Silva TA, et al. Composite-derived monomers affect cell viability and cytokine expression in human leukocytes stimulated with *Porphyromonas gingivalis*. *J Appl Oral Sci.* 3 juin 2019;27:e20180529.
142. 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.* 31 juill 2019;38(4):579-83.

143. Lee CY, Ho YC, Lee SS, Li YC, Lai MY, Kuan YH. Cytotoxicity and Apoptotic Mechanism of 2-Hydroxyethyl Methacrylate via Genotoxicity and the Mitochondrial-Dependent Intrinsic Caspase Pathway and Intracellular Reactive Oxygen Species Accumulation in Macrophages. *Polymers (Basel)*. 18 août 2022;14(16):3378.
144. Singh RD, Gautam R, Siddhartha R, Singh BP, Chand P, Sharma VP, et al. High performance liquid chromatographic determination of residual monomer released from heat-cured acrylic resin. An in vivo study. *J Prosthodont*. juill 2013;22(5):358-61.
145. Nik TH, Shahroudi AS, Eraghihzadeh Z, Aghajani F. Comparison of residual monomer loss from cold-cure orthodontic acrylic resins processed by different polymerization techniques. *J Orthod*. mars 2014;41(1):30-7.
146. Bural C, Aktaş E, Deniz G, Ünlüçerçi Y, Bayraktar G. Effect of leaching residual methyl methacrylate concentrations on in vitro cytotoxicity of heat polymerized denture base acrylic resin processed with different polymerization cycles. *J Appl Oral Sci*. août 2011;19(4):306-12.
147. Chang CY, Chiang CY, Chiang YW, Lee MW, Lee CY, Chen HY, et al. Toxic Effects of Urethane Dimethacrylate on Macrophages Through Caspase Activation, Mitochondrial Dysfunction, and Reactive Oxygen Species Generation. *Polymers (Basel)*. 22 juin 2020;12(6):1398.
148. Jaffer F, Finer Y, Santerre JP. Interactions between resin monomers and commercial composite resins with human saliva derived esterases. *Biomaterials*. avr 2002;23(7):1707-19.
149. Yourtee DM, Smith RE, Russo KA, Burmaster S, Cannon JM, Eick JD, et al. The stability of methacrylate biomaterials when enzyme challenged: kinetic and systematic evaluations. *J Biomed Mater Res*. 15 déc 2001;57(4):522-31.
150. Nedeljkovic I, De Munck J, Ungureanu AA, Slomka V, Bartic C, Vananroye A, et al. Biofilm-induced changes to the composite surface. *J Dent*. août 2017;63:36-43.
151. 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*. 21 déc 2023;25(1):152.
152. Susila AV, Balasubramanian V. Correlation of elution and sensitivity of cell lines to dental composites. *Dent Mater*. mars 2016;32(3):e63-72.
153. Pandis N. The evidence pyramid and introduction to randomized controlled trials. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. sept 2011;140(3):446-7.
154. Moharamzadeh K, Van Noort R, Brook IM, Scutt AM. HPLC analysis of components released from dental composites with different resin compositions using different extraction media. *J Mater Sci Mater Med*. janv 2007;18(1):133-7.

155. Ferracane JL. Elution of leachable components from composites. J of Oral Rehabilitation. juill 1994;21(4):441-52.

**BIOCOMPATIBILITÉ DES ALIGNEURS IMPRIMÉS EN 3D: REVUE SYSTÉMATIQUE
DE LA LITTÉRATURE**

Résumé:

De nos jours, les aligneurs sont devenus des outils de traitement incontournables en orthodontie. Ces dernières années un nouveau mode de production de ces dispositifs a émergé: l'impression directe en 3D des aligneurs, grâce à la commercialisation de nouvelles résines. Ces nouveaux aligneurs présentent de nombreux avantages par rapport à leurs homologues thermoformés. Néanmoins, avant de généraliser leur utilisation, il est impératif de s'assurer de la biocompatibilité de ces nouveaux matériaux. L'objectif de ce travail de thèse est donc de rassembler les données existantes sur ce sujet à travers une revue systématique de la littérature scientifique. Les résultats indiquent que la biocompatibilité des aligneurs et gouttières imprimés en 3D reste ambiguë, et dépend de certains facteurs comme la composition des résines utilisées ou de la procédure de post-impression. D'autres études, notamment *in vivo*, sont nécessaires pour attester de la biocompatibilité de ces nouveaux dispositifs.

ENGLISH TITLE: Biocompatibility of direct 3D-printed aligners: a systematic review

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE: Chirurgie dentaire

MOTS-CLES: Orthodontie, aligneurs, gouttières, biomatériaux, impression 3D, biocompatibilité, revue systématique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR:

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de santé – Département d'Odontologie 3 chemin des Maraîchers 31062

Toulouse Cedex09

Directeur de thèse : Dr Pascal BARON