

Compte Rendu.

Le sulfate de calcium : propriétés et applications cliniques.

Mark V. Thomas, Faculté de Parodontologie, Université du Kentucky, Lexington, Kentucky.

David A. Puelo, Centre d'ingénierie biomédical, Université du Kentucky, Lexington, Kentucky.

Matériaux biocompatibles.

Reconstruction osseuse.

Substituts osseux.

Sulfate de calcium.

Reconstruction.

RÉSUMÉ :

Le sulfate de calcium a longtemps fait l'objet d'usages cliniques, plus que tout autre bio-matériau disponible courant.

Il est très bien toléré lorsqu'il est utilisé pour combler les déficits osseux et bénéficie d'une résorption rapide et complète sans provoquer de réaction inflammatoire.

La matière première dont il est fait est relativement bon marché et abondante.

De plus, le sulfate de calcium peut être utilisé comme moyen d'administration d'antibiotiques, d'agents pharmacologiques et de facteurs de croissance.

Il a été largement utilisé en orthopédie et en dentisterie et dans de nombreuses applications cliniques telle que la parodontologie réparatrice, le traitement de l'ostéomyélite, l'élévation du sinus et comme complément pour les implants dentaires.

Malgré ces avantages, ce matériau n'a jamais bénéficié de la même popularité que d'autres matériaux de régénération bien qu'il y ait récemment un regain d'intérêt pour ce produit.

Ce compte-rendu a pour but d'étudier les propriétés et les applications médicales du sulfate de calcium avec un accent particulier sur son application dans le domaine de la dentisterie. Les limites de ce matériau seront tout autant évoquées que des suggestions pour la recherche future.

ARTICLE :

INTRODUCTION

Le sulfate de calcium occupe une place unique dans l'univers des matériaux de régénération osseuse. Il a longtemps fait l'objet d'usages cliniques, plus que tout autre bio-matériau courant et disponible et est largement reconnu comme un matériau bien toléré dans le domaine de la régénération osseuse.

Il bénéficie d'une résorption complète in-vivo sans provoquer de réaction inflammatoire notable, propriété souhaitable et partagée par peu d'autres matériaux de comblement.

La matière première dont il est fait est relativement bon marché et abondante. De plus, le sulfate de calcium peut être utilisé comme moyen d'administration d'antibiotiques, d'agents pharmacologiques et de facteurs de croissance.

Malgré ces avantages, ce matériau n'a jamais bénéficié de la même popularité que d'autres matériaux de régénération bien qu'il y ait récemment un regain d'intérêt pour ce produit.

Ce compte rendu a pour but d'étudier les propriétés et les applications cliniques du sulfate de calcium.

Propriétés chimiques physiques et biologiques.

Propriétés chimiques physiques

Le sulfate de calcium ou "gypse" est un minéral composé de sulfate dihydraté de calcium ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

La matière première est extraite grâce à de diverses opérations minières.

Avant d'être utilisé en médecine, le sulfate de calcium doit être débarrassé d'impuretés comme les silicates, le plomb, le strontium, et d'autres matériaux naturellement présents.(¹)

Quand le gypse est chauffé à 110° il perd son eau dans le processus connu de la calcination. On obtient alors du sulfate de calcium semi-hydraté aussi connu sous le nom de plâtre de Paris.(²)

La forme semi-hydratée du sulfate de calcium existe sous 2 formes, Alpha et Bêta qui diffèrent dans la forme des cristaux, la surface et les imperfections réticulaires. Bien que ces matériaux soient chimiquement identiques, ils diffèrent considérablement dans leurs propriétés physiques.

La forme semi-hydratée Alpha est le plâtre dentaire avec lequel sont faites les empreintes de diagnostic. Elle est solide et insoluble comparée à la forme Bêta.

La forme semi-hydratée Bêta est caractérisée par une agrégation de cristaux irréguliers avec des pores capillaires interstitiels, alors que la forme Alpha contient des fibres fragmentées et des cristaux en forme de tiges ou de prisme.⁽²⁾ Lorsque le semi-hydraté est mélangé à de l'eau, le dihydraté se forme à l'aide d'une réaction exothermique.

Lorsque le semi-hydraté se dissout, une suspension à 2 phases, de particules semi-hydratées dans une solution aqueuse saturée, se forme.

Lorsque la solution devient sursaturée de dihydraté, des cristaux se créent dans la suspension et forment des sédiments. La nucléation et la formation de cristaux continuent jusqu'à ce que la solution ne soit plus sursaturée, ce qui aboutit à la dissolution du semi-hydraté. L'alternance entre dissolution et précipitation continue avec la création de nouveaux cristaux ou la nucléation de nouveaux.

A cause des caractéristiques différentes de leurs particules, la forme Alpha requiert moins d'eau que la forme Bêta (respectivement, 0.3 contre 0.6g/g de semi-hydraté). De ce fait, le résultat obtenu avec la forme Alpha est un di-hydraté extrêmement dense, plus solide et moins soluble que celui obtenu avec la forme Bêta.

La formation du sulfate de calcium semi-hydraté est influencé par le milieu dans lequel elle se passe. Il est couramment rapporté que l'addition de sels inorganiques au sulfate de calcium, tels que le chlorure de sodium ou le sulfate de potassium, accélère la réaction en augmentant la densité de germes cristallins mais certains chercheurs n'ont pas pu prouver cette hypothèse.⁽³⁾

Les protéines et autres macromolécules biologiques peuvent retarder la formation en empêchant la complète hydratation du semi-hydraté, en entravant la formation de germes cristallins et en s'assemblant avec les germes cristallins. La contamination du sulfate de calcium par des protéines (comme cela peut arriver en présence d'une plaie chirurgicale) peut augmenter le temps de formation à 200 min.⁽⁴⁾

A cause de l'effet du sang et des fluides corporels sur le temps de "prise" et sur les propriétés physiques, certains chercheurs ont utilisé des implants de sulfate de calcium préfabriqués sous forme de granules ou bien fabriquées sur mesure.⁽⁵⁻⁷⁾ Les formes préfabriquées de sulfate de calcium peuvent être préférables aux produits qui sont mélangés au moment de l'utilisation et qu'on laisse durcir in-vivo à cause de l'effet néfaste du sang riche en protéines et des fluides tissulaires.

Orsini et collab., en utilisant un tibia de lapin, ont comparé le potentiel ostéogénique des perles de sulfate de calcium préfabriquées avec du "ciment" de sulfate de calcium qui avait été mélangé et qu'ils avaient laissé sécher in-situ.⁽⁸⁾ Aucune différence significative entre ces deux formes de sulfate de calcium n'a été relevée.

Bio-compatibilité et propriétés biologiques (Tableau 1).

La bio-compatibilité est une condition sine qua non pour les matériaux d'implants, L'absence de réaction significative de la part de l'hôte suite à un implant est une des caractéristiques essentielles d'un matériau bio-compatible. Beaucoup de chercheurs ont observé une réaction inflammatoire minimale suite à un implant au sulfate de calcium.⁽¹¹⁻¹⁹⁾ De nombreuses études dentaires et orthopédiques indiquent que la résorption du sulfate de calcium est rapide et complète comparée à d'autres matériaux d'implants régénérateurs.⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾ Il est évident que la résorption du sulfate de calcium peut être accélérée dans des cas d'ostéoporose et que cela peut affecter l'ostéoconductivité du matériau.⁽²²⁾⁽²³⁾ Wang et collab. ont démontré une résorption plus rapide du sulfate de calcium chez les rats ovariectomisées comparé aux autres (respectivement 4 semaines contre 8).⁽²³⁾ Ces chercheurs ont aussi rapporté que l'ostéoporose induite a un impact négatif sur l'augmentation osseuse induite par le sulfate de calcium.

Les interactions entre les cellules-hôtes et le support offrent un autre moyen d'évaluer la biocompatibilité. Payne et collab. ont évalué la capacité des fibroblastes gingivaux humains en culture à migrer sur divers matériaux barrières en réponse à un stimuli chimiotactique.⁽²⁴⁾ Les matériaux testés étaient le ePTFE, le PLLA (acide polylactique) et le sulfate de calcium avec du polystyrène pour servir de témoin. Les cellules ont été capables de migrer plus loin sur le support de sulfate de calcium que sur les autres barrières de régénération tissulaire guidée (GTR) testées. Un examen au microscope électronique à balayage des cellules indique que la morphologie cellulaire semble normale sur le support de sulfate de calcium, alors que les cellules sur les barrières de PTFE et d'acide polylactique ont montré une morphologie anormale et n'ont pas paru migrer. Les auteurs de la recherche suggèrent que cette propriété peut être d'une importance particulière sur des sites où la fermeture primaire d'une plaie ne peut être atteinte.

Tableau 1. Propriétés du sulfate de calcium

-
- Résorption complète et rapide avec inflammation minimale
 - Effets biologiquement plausibles qui peuvent résulter d'une augmentation locale de la concentration des ions calcium. (Effets non prouvés jusqu'à aujourd'hui).
 - Support supérieur pour les migrations fibroblastes in-vivo
 - Effet potentiel sur l'angiogenèse
 - Régulation positive des agents ostéotropes
 - Effets sur l'expression du gène et le transcriptome
 - pH modifié localement
 - Formation affectée en présence de sang ou de fluides biologiques
 - Résorption accélérée chez les rats ovariectomisés
-

Les mécanismes par lesquels le sulfate de calcium optimise la formation osseuse n'ont pas été complètement élucidés. Il a été suggéré que les particules de sulfate de calcium se lient à l'os adjacent puis se résorbent laissant alors place à un mécanisme guidant la croissance osseuse.⁽²⁵⁾ Des explications alternatives sont possibles sans s'exclure mutuellement. Stocchi et collab. ont créé des déficits osseux dans des tibias de lapins qui ont ensuite été remplis de granules de sulfate de calcium ou d'os autogènes.⁽²⁶⁾ La densité microvasculaire a augmenté dans les cas traités par le sulfate de calcium ce qui suggère une réaction positive sur l'angiogenèse. La résultante augmentation de la vascularisation peut, en partie, expliquer les effets biologiques des implants de sulfate de calcium.

Walsh et collab. ont rempli un fémur qui présentait des défauts au niveau de l'os spongieux avec des pastilles de calcium et ont utilisé l'immunohistochimie pour identifier différents facteurs de croissance in-situ.⁽²⁷⁾ Des augmentations de la concentration de la protéine intervenant dans la morphogenèse des os (BMP)-2, BMP-7, du facteur de transformation Beta (TGF-Beta) et des facteurs de croissance dérivée des plaquettes (PDGF) ont été observés, tous jouant un rôle dans la régénération tissulaire. Globalement, ces résultats suggèrent que le sulfate de calcium n'agit pas simplement comme un matériau "remplisseur" inactif, mais qu'il se pourrait qu'il joue un rôle plus actif dans l'ostéogenèse.

Des ions calcium sont libérés lors de la dissolution du sulfate de calcium. Une augmentation locale de la concentration en ions calcium peut affecter la genèse et la fonction des ostéoblastes et peut agir comme un stimuli sur la différenciation des ostéoblastes. Il a été prouvé que le métaphosphate de calcium stimule la différenciation ostéoblastique des cellules stromales de la moelle osseuse.⁽²⁸⁾ Le calcium et les composés calcimimétiques peuvent aussi exercer un effet mitogène sur les cellules mésenchymateuses favorisé par les récepteurs de détection du calcium de la parathyroïde, des reins et du cerveau.⁽²⁹⁾ Yamauchi et collab. ont rapporté que le récepteur de détection du calcium extracellulaire pouvait stimuler la prolifération, la différenciation et la modulation ostéoblastique de l'ostéosynthèse.⁽³⁰⁾ Les ostéoclastes possèdent aussi un récepteur de détection du calcium,

qui pourrait réguler leur activité basée sur la concentration locale de calcium.⁽³¹⁾ Par conséquent, une concentration élevée de Ca^{2+} pourrait inhiber l'activité ostéoclastique et bouleverser l'équilibre des os vers la formation, de manière similaire à ce qu'il se passe après la phase de résorption du remodelage osseux. Certains chercheurs ont échoué dans leur recherche d'identification du récepteur de détection du calcium dans les ostéoblastes humains mais ont cependant suggéré que le mécanisme de détection du calcium pourrait être favorisé par un récepteur similaire (mais pour le moment non-identifié).⁽³²⁾

Palmieri et collab. ont rapporté que les cellules de type ostéoblaste (MG-63) cultivées avec du sulfate de calcium ont montré une expression modifiée de microRNA (miRNA).⁽³³⁾ Les miRNA sont des RNA non codés de 19-23 nucléotides qui peuvent réprimer la translation de manière post-transcriptionnelle en dégradant la séquence spécifique nRNA. Cette répression post-translationnelle pourrait proposer un autre mécanisme par lequel le sulfate de calcium influencerait le comportement des ostéoblastes. Lazary et collab. ont étudié la prolifération et l'expression génique de cellules pré-ostéoblastiques de souris sur le sulfate de calcium et ont rapporté que les cellules ont montré une activité de phosphatases alcalines accrue et ont exprimé des gènes associés à une cicatrisation osseuse (comme le collagène de type 2, fibronectine 1).

Les auteurs suggèrent que ces effets pourraient être dus aux ions calcium libérés et pourraient être favorisés par SMAD3.⁽³⁴⁾

Le pH localement modifié pourrait aussi jouer un rôle dans l'ostéogenèse autour des implants de sulfate de calcium.⁽²⁷⁾ Plus spécifiquement, ils ont postulé qu'une acidité accrue associée à une dissolution de sulfate de calcium pourrait causer une déminéralisation localisée, et ainsi libérer des facteurs de croissance qui étaient préalablement intégrés dans la matrice osseuse. La libération de bio-molécules, telles que les BMP améliorerait la différenciation ostéoblastique des cellules mésenchymateuses et favoriserait par conséquent la formation osseuse.

Le remplacement du sulfate de calcium par l'os a été étudié par Ricci et collab. qui ont utilisé un système à chambre implantable.⁽¹⁾ Le dispositif contenait des compartiments ou des canaux de titane dans lesquels un os peut pousser. Ces canaux étaient doublés/revêtus avec ou du titane rugueux ou de l'hydroxyapatite (HA). Les compartiments ont été implantés dans des fémurs de chiens. La présence de sulfate de calcium dans les compartiments a nettement accéléré la reconstruction osseuse. Les canaux remplis de sulfate de calcium ont montré une croissance osseuse de 20% après 2 semaines et de 80% après 4 semaines, alors que ceux qui n'étaient pas remplis de sulfate de calcium n'ont pas montré de croissance osseuse avant 6 semaines. Au bout de 6 et 12 semaines, les canaux revêtus de sulfate de calcium ont montré environ 40% de croissance osseuse de plus que ceux revêtus de titane. Bien que les canaux revêtus de HA ont aussi démontré une croissance osseuse, l'addition de sulfate de calcium a amélioré et accéléré la croissance osseuse plus que celle constatée avec du HA uniquement (12% au bout de 12 semaines). Le sulfate de calcium a été résorbé à un taux d'environ 1 mm par semaine. L'imagerie à électron rétrodiffusé et les micro-analyses aux rayons X ont révélé un dépôt "minéral et granuleux de phosphate de calcium de type hydroxyapatite" laissé à la suite de la résorption du sulfate de calcium. Les auteurs de la recherche ont suggéré que ce dépôt minéral pourrait agir comme un "treillis" ostéoconducteur ou un "réseau bioactif" pour la formation d'un nouvel os.

APPLICATION PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES (Tableau 2).

Rapports antérieurs

Les premières applications médicales du sulfate de calcium furent documentées en 1961 par Peltier.⁽¹⁶⁾ La majorité du travail cité par Peltier se trouve dans la littérature européenne. Le matériau (usuellement évoqué sous le terme de "plâtre de Paris") était en général utilisé dans divers cas de déficits osseux d'origine traumatique ou tuberculeuse. La majorité du rapport de Peltier cite des cas humains et non des travaux de recherche. Dans le même article, Peltier décrit les résultats de ses propres recherches et fournit des informations complémentaires concernant le matériau et ses applications, dont une méthode de stérilisation du sulfate de calcium (traitement thermique à sec à 160°C pendant 4 heures). Fait intéressant, Peltier cite une communication personnelle avec Bell, dans laquelle il

compare l'absorption du sulfate de calcium, les os autogènes, les "greffes lyophilisées", les os inorganiques et la mousse d'uréthane. Parmi ces matériaux, le sulfate de calcium se résorbait le plus rapidement, suivi par les os autogènes. Les autres, "furent résorbés beaucoup plus lentement si tant est qu'ils le fussent". A la suite de son échange avec Peltier, Bell publia les résultats de son étude sur la résorption et rapporta que les implants de sulfate de calcium étaient complètement résorbés au bout de 5 semaines.⁽¹⁴⁾ Les lecteurs intéressés par l'histoire du sulfate de calcium avant 1961 sont invités à consulter le rapport de Peltier.⁽¹⁶⁾

Tableau 2. Applications biomédicales du sulfate de calcium (notamment sur des animaux)

Applications : (Références)

- défauts osseux : (3), (8), (11), (12), (19), (20), (37), (38), (41-44), (48), (52), (53), (60), (80), (99), (104), (106), (107), (123), (129)

- Vecteur d'administration de médicament : (49), (76), (77), (78), (79), (80), (81), (83-85), (87), (88), (75), (89), (90-96), (98)

- Chirurgie endodontique : (60), (125)

- GTR barrière : (37), (38), (41-46), (53), (50), (55-59), (123), (129)

- Préservation de la crête : (5), (71-74)

- Augmentation des sinus : (6), (7), (62), (63), (66), (69), (70)

DÉFICITS OSSEUX

Dreesman fut le premier à mentionner l'utilisation du sulfate de calcium comme matériau régénératif à la fin du 19e siècle.⁽¹⁸⁾ Soixante ans plus tard, Lillo et Peltier utilisèrent des tiges de sulfate de calcium pour réparer des déficits osseux sur un cobaye canin et rapportèrent que le sulfate de calcium n'avait pas favorisé la croissance osseuse à moins qu'il ne soit recouvert de périoste.⁽¹¹⁾ En présence de périoste cependant ils constatèrent une disparition totale du sulfate de calcium en 45 à 72 jours et une régénération complète du défaut en 3 mois environ. Ils constatèrent aussi une absence d'inflammation et une morphologie normale des cellules des os concernés⁽¹⁵⁾⁽³⁵⁾. L'absence d'inflammation et la résorption complète sont des informations récurrentes dans les études concernant le sulfate de calcium.

Radentz et Collings ont testé des greffes de sulfate de calcium sur des déficits intra-osseux sur un chien en comparaison avec des sites contrôles non greffés.⁽³⁶⁾ Les défauts "test" et les défauts "témoins" ont cicatrisé sans incident mais le sulfate de calcium a comme "scellé" le site, ce qui a protégé le site et évité la croissance d'épithélium sur la plaie. Les examens histologiques ont révélé qu'un déficits osseux comblé au sulfate de calcium présentait une structure trabéculaire plus dense après 12 semaines.⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾ Ces résultats s'apparentent aux découvertes de Bahn qui suggéra que le sulfate de calcium était "bénéfique à la régénération osseuse".⁽¹³⁾

Des pastilles de sulfate de calcium ont été utilisées comme "remplisseur" implantable dans le traitement de déficits osseux parodontaux. Alderman posa du sulfate de calcium sur des lésions intra-osseuses sur 35 patients et démontra radiographiquement l'évidence d'un os

“comblé” à 79% de son déficits .⁽¹²⁾ Le matériau fut bien toléré et il n’y avait aucun signe d’inflammation ou d’infection sur aucun des patients témoins.

Shaffer et App ont aussi utilisé du sulfate de calcium dans le traitement de défauts osseux parodontaux chez un petit groupe de patients.⁽¹⁹⁾ Des radios et autres évaluations cliniques furent prises au moment de la chirurgie initiale et 6 mois plus tard, après réouverture chirurgicale. Le sulfate de calcium fut bien toléré par les tissus et rapidement résorbé mais il n’y avait aucune formation d’os évidente à constater. Malgré cela, la majorité des sites a montré une profondeur de sondage minimum. Cette étude doit être lue avec une certaine réserve pour plusieurs raisons : tout d’abord l’échantillon était très petit, seulement 5 patients. Ensuite, seuls des défauts osseux qui montraient “moins de 3 parois (creux interdentaires ou défauts septaux)” furent sélectionnés pour cette expérience. Il est clairement établi qu’une anomalie morphologique a un impact significatif sur les résultats d’une régénération, et des défauts avec moins de 3 parois ne répondent en général pas bien à une thérapie régénérative, et particulièrement des défauts septaux.⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾

La publication des découvertes de Shaffer et App a atténué l’enthousiasme des parodontistes pour le sulfate de calcium. Au début des années 90, l’intérêt fut ravivé en grande partie grâce à une série d’études de cas et d’articles techniques rédigés par Sottosanti.⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ Ses publications coïncidèrent avec l’apparition d’une forme commercialement disponible de sulfate de calcium, et tous deux servirent à renouveler l’intérêt pour ce matériau et contribuèrent à la résurgence de la recherche dans ce domaine.

Kim et collab. ont comparé un greffon composite contenant du sulfate de calcium et une allogreffe d’os lyophilisé déminéralisée (DFDBA) dans une étude contrôlée sur un modèle canin dans une bouche divisée en 4 secteurs.⁽⁴⁵⁾ Ils ont recréé un défaut intra-osseux à 3 parois et ont comparé 4 procédures :

- 1- DFDBA ou composite de sulfate de calcium recouvert d’une membrane de sulfate de calcium,
- 2- DFDBA uniquement,
- 3- sulfate de calcium uniquement,
- 4- Débridement avec lambeau d’accès (OFD).

Des sections furent prélevées à 8 semaines après implantation et mesurées histomorphométriquement. Les chercheurs rapportèrent que “l’implantation chirurgicale de matrice osseuse déminéralisée (DBM) et de sulfate de calcium, seul ou en combinaison pouvait mener à une régénération significativement améliorée de l’os alvéolaire”. Il y avait cependant, une légère différence entre DFDBA/sulfate de calcium, DFDBA et les groupes de sulfate de calcium, et le groupe de sulfate de calcium était légèrement en retard par rapport aux autres dans la plupart des paramètres (comme par exemple la régénération osseuse alvéolaire).

Kim et collab. ont examiné un greffon composite composé de sulfate de calcium et une matrice osseuse déminéralisée dans une petite étude pilote sur des humains.⁽⁴⁶⁾ Ils notèrent des améliorations significatives aussi bien dans le groupe de contrôle, de débridement avec lambeau d’accès que dans le groupe test, qui avait reçu un greffon composite de sulfate de calcium ou de DBM recouvert d’une barrière de sulfate de calcium. Les patients furent suivis pendant 12 mois, après quoi un gain d’os au sondage dans les surfaces profondes fut noté dans le groupe de sulfate de calcium. Des paramètres cliniques similaires étaient à noter dans le groupe de lambeaux d’accès. Rosen et collab. ont utilisé une matrice de sulfate de calcium ou de DBM recouverte d’une barrière poly(DL-lactide) pour traiter des défauts intra-osseux sur un échantillon de 18 patients.⁽⁴⁷⁾ Ces chercheurs ont rapporté de bons résultats dans les 2 cas de défauts intra-osseux et un petit groupe de furcations. Approximativement, un gain de 4 mm d’attache clinique fut remarqué dans les défauts intra-osseux alors que sur 5 cas traités pour furcation, 3 furent notés “fermés” après intervention.

MacNeill et collab. ont comparé du sulfate de calcium et des os autogènes avec d’autres matériaux de greffe sur un lapin.⁽⁴⁸⁾ Les sites d’ostéotomie ont été remplis avec, soit un os autogène [contrôle positif (CP)], soit un os autogène avec du sulfate de calcium ou du HA, soit un verre bioactif avec des particules de tailles variées [verre bioactif (VB)]. Le dernier fut

laissé non-greffé [contrôle négatif (CN)]. Après un mois, l'animal fut euthanasié. Les analyses histologiques indiquaient que le site greffé à l'os autogène avec du sulfate de calcium avait le plus haut pourcentage de nouvelle formation osseuse (58%). Ce pourcentage était significativement plus haut que celui observé sur les autres matériaux (CN=41.95%, CP=50,41%, VB=42% et HA=41%).

De nombreux efforts ont été fournis pour améliorer les propriétés physiques du sulfate de calcium bien que d'autres matériaux furent ajoutés. Une forme de sulfate de calcium recouverte de chitosane a été développée et combinée avec une protéine morphogénétique osseuse humaine recombinante (rhBMP-2).⁽⁴⁹⁾ Les avantages supposés de cette combinaison sont une meilleure résistance à la compression combinée à l'ostéoinduction fournie par le rhBMP-2. Les auteurs de la recherche ont fait état de résultats favorables sur un défaut radial sur un lapin, avec un temps de résorption à peine meilleur qu'avec les pastilles non recouvertes de sulfate de calcium.

Bien que la plupart des études qui ont analysé l'utilité du sulfate de calcium comme adjuvant dans régénération osseuse l'ont jugé efficace, on trouve quand même quelques rapports négatifs. Melo et collab. en utilisant un tibia de rat, ont comparé du sulfate de calcium (avec ou sans verre bioactif) avec un CN (contrôle négatif).⁽⁵⁰⁾ Ces auteurs ont rapporté que le groupe de contrôle avait une régénération osseuse significativement supérieure au groupe expérimental en 30 jours. Ces résultats sont d'autant plus surprenants que le groupe de contrôle présentait une régénération osseuse robuste en 30 jours. C'est d'autant plus étonnant que d'autres auteurs ont rapporté que des défauts de cette taille sont "de taille critique" et ne sont pas supposés guérir spontanément.⁽⁵¹⁾ Hing et collab. firent état de résultats décevants sur un crâne de lapin en ayant utilisé une forme de sulfate de calcium cylindrique de "sulfate de calcium dense".⁽⁵²⁾ Ils utilisèrent un modèle condylien de fémur défectueux de lapin. Ils comparèrent un matériau de sulfate de calcium "dense" avec du phosphate tricalcique (Beta-TCP) et du phosphate de calcium silicate (Si-CaP). Les chercheurs attribuèrent, en partie, les résultats au manque de stabilité du support ostéoconducteur, probablement dû à une dissolution rapide du sulfate de calcium. En dépit de ce relatif manque d'"apposition osseuse initial" les résultats après 12 semaines étaient meilleurs sur les sites avec du sulfate de calcium que sur ceux traités avec du Bêta-TCP. Les meilleurs résultats furent ceux obtenus sur les sites traités au Si-CaP. Il y a lieu de noter que ces résultats, sur la calotte crânienne de lapin, sont contraires aux rapports d'autres recherches.⁽⁶⁾ Ce qui rend la comparaison difficile c'est la nature hétérogène des études impliquant du sulfate de calcium.

Régénération tissulaire guidée (RTG)

Sottosanti a étudié l'utilisation du sulfate de calcium aussi bien en tant que barrière RTG sur DFDBA qu'en tant que élargisseur de greffon.⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽⁴³⁾ A la suite de ça, de nombreux chercheurs ont étudié l'utilisation du sulfate de calcium en tant que matériau barrière, mais la majorité de ces références ne sont que des études de cas.⁽³⁵⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾ Il est important de noter que le sulfate de calcium, à cause de ses propriétés physiques, est capable d'agir comme une barrière RTG seulement lorsqu'il est utilisé pour couvrir un matériau de greffe sous-jacent qui peut agir comme un créateur d'espace (comme par exemple un os autogène).

Une étude récente s'est intéressée à l'efficacité du sulfate de calcium en tant que barrière.⁽⁵⁶⁾ Des défauts intra-osseux similaires furent traités sur 19 patients diagnostiqués avec une parodontite. Les sites "contrôle" subirent un débridement suivi d'un implant de DFDBA (allogreffe d'os lyophilisé déminéralisée) couvert d'une membrane de PTFE alors que les sites "test" reçurent un greffon composite de sulfate de calcium/DFDBA recouvert d'une barrière de sulfate de calcium. On constata une récession légèrement plus importante avec la membrane PTFE, et le groupe traité au sulfate de calcium présenta un meilleur comblement du défaut. Dans l'ensemble, cependant, les différences n'étaient pas significatives. Couri et collab. ont comparé le traitement de lésions furcatrices de classe 2 sur une molaire mandibulaire avec des barrières de PTFE ou de sulfate de calcium recouvrant une allogreffe d'os lyophilisé déminéralisée.⁽⁵⁷⁾ Il s'agissait d'une étude sur "bouche divisée" avec des défauts jumelés sur 13 patients et comprenant une réouverture chirurgicale après 6 mois. Les 2 modes de traitement présentaient un net remplissage horizontal des défauts après 6 mois

bien que les effets furent meilleurs sur le groupe PTFE. Dans aucun des 2 groupes on ne constata de remplissage vertical significatif. Les sites de sulfate de calcium maintinrent les gains d'attache clinique plus longtemps que ne le firent les sites PTFE. Il est important de noter que 2 des sites PTFE s'infectèrent pendant la période post-opératoire et requièrent un traitement antibiotique. Orsini et collab. ont comparé le traitement de défauts intra-osseux par os autogènes recouverts d'une barrière ou d'une membrane de sulfate de calcium.⁽⁵⁸⁾ Ces chercheurs n'ont constaté aucune différence entre les deux.

Setya et Bissada ont étudié le traitement des lésions furcatoires de classe 3 en utilisant un greffon composite (DFDBA ou doxycycline) recouvert d'une barrière de sulfate de calcium.⁽⁵⁹⁾ Les sites "contrôle" furent traités par lambeau d'accès uniquement. Les sites furent ré-ouverts 12 mois après la chirurgie pour évaluer le comblement osseux. Les sites "test" présentaient un meilleur gain d'attache clinique, une récession gingival moindre et un comblement osseux significativement supérieur que les sites "contrôle". Bien qu'il s'agisse d'une étude pilote (24 sites sur 7 patients), les résultats sont intéressants étant donné l'absence de traitement efficace pour des lésions de cette sévérité.

Augmentation des sinus

Pecora et collab. ont créé des défauts bilatéraux de 5mm de part en part sur les mandibules de 40 rats Sprague-Dawley.⁽⁶⁰⁾ Les défauts de "contrôle" étaient recouverts de disques de sulfate de calcium sur les surfaces buccale et linguale alors que les côtés controlatéraux servaient de contrôles négatifs non-greffés. Les disques ont favorisé la construction osseuse en inhibant la croissance des tissus conjonctifs.

Pecora et collab. ont aussi étudié l'utilisation du sulfate de calcium dans l'augmentation des sinus. Dans un premier rapport sur deux cas, ils décrivent l'ostéo-intégration réussie de 4 implants, 9 mois après que du sulfate de calcium ait été utilisé comme matériel de greffe.⁽⁶¹⁾ De Leonardis et Pecora ont ensuite réalisé une prospective, une étude longitudinale qui consistait en un "groupe pilote" de 15 sinus chez 12 patients et un "groupe test" de 50 sinus chez 45 patients.⁽⁶²⁾ Les groupes différaient uniquement sur la technique d'application du sulfate de calcium, tel qu'il sera décrit plus bas. Suivant l'augmentation, des implants (N=130) furent placés et suivis pendant au moins un an. Des os de type 2 ou 3 furent trouvés chez tous les spécimens et le taux de réussite global était de 98,5%.

Les mêmes chercheurs ont aussi comparé les différences histologiques entre les groupes "pilote" et "test".⁽⁶³⁾ Dans le groupe test, les chercheurs placèrent du sulfate de calcium préformé "de consistance semblable à du mastic" en strates ce qui permettait à chaque couche de durcir avant que la couche suivante ne soit posée. Ils déclarèrent que cela avait permis un comblement plus dense et ralenti la résorption du matériau. Concrètement, le groupe test présentait une densité osseuse de 56% en moyenne, alors que le groupe de contrôle présentait une densité osseuse histomorphométrique de 34% en moyenne. Les auteurs de la recherche relevèrent que ces 2 évaluations étaient comparables aux autres études sur la densité des os des sinus maxillaire greffés.⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾ Ces résultats expérimentaux furent également corroborés par le rapport de cas d'un implant provisoire chargé immédiatement et prélevé/extrait d'un sinus greffé avec du sulfate de calcium 7 mois avant l'explantation.⁽⁶⁸⁾ L'os lamellaire en contact avec la surface d'implant. L'interface tissu-implant ne présentait pas de brèche, de cellules épithéliales ou de tissu conjonctif. Il n'y avait pas de résidus de sulfate de calcium apparent. Le contact os-implant était supérieur à 50% dont 15% d'os nouvellement formé.

Scarano et collab. ont comparé l'utilisation de différents matériaux pour l'augmentation des sinus sur un groupe de 94 patients qui présentait un os alvéolaire de 3-5 mm sur les sites d'implant.⁽⁶⁹⁾ Par la suite, 362 implants furent placés sur les sinus greffés. Neuf matériaux furent utilisés pour l'augmentation, comme par exemple le sulfate de calcium, le verre bioactif, l'os autogène, et l'allogreffe d'os lyophilisé déminéralisée (DFDBA). Des biopsies furent réalisées 6 mois après l'augmentation. Il n'y avait aucun signe d'inflammation et tous les matériaux furent bien tolérés et présentait une nouvelle formation osseuse.

DFDBA a été combiné à du sulfate de calcium pour l'augmentation des sinus.⁽⁷⁰⁾ Andreana et collab. ont rapporté les résultats cliniques et histologiques d'augmentations de sinus en utilisant du sulfate de calcium (avec ou sans DFDBA) dans une étude menée sur 6 patients. Des biopsies d'os furent prélevées à des périodes pouvant varier entre 6 et 24 mois. Les implants furent placés avec succès et présentaient tous une bonne stabilité primaire. Des restes de DFDBA étaient visibles sur les spécimens histologiques.

Préservation de la crête osseuse

Wright a étudié l'efficacité des inserts de forme radiculaire en sulfate de calcium pour la préservation de la crête après une extraction de dent.⁽⁶⁾ Au total, 44 sites d'extractions furent étudiées; 22 reçurent des inserts et 22 servirent de NC (nanocapsules non-greffées). Les implants étaient préformés en sulfate de calcium stérile à usage médical et configurés pour ressembler à de véritables dents. Les inserts furent placés à la place des dents retirées. Les sites qui avaient reçu les inserts en sulfate de calcium présentaient une bien meilleure préservation de l'os, aussi bien dans la hauteur que dans la largeur, que les sites de contrôle non-greffés. La différence moyenne pour les 2 dimensions était d'environ 1 mm. Shi et collab. ont utilisé du sulfate de calcium avec et sans PRP (plasma riche en plaquettes) comme "remplisseur" sur des sites d'extraction sur un modèle canin.⁽⁷¹⁾ L'ajout de PRP a favorisé la guérison précoce des plaies mais ce n'était pas tellement plus significatif qu'avec du sulfate de calcium uniquement. Les deux groupes de sulfate de calcium étaient cependant supérieurs aux sites d'extraction "non remplis" qui servirent de NC.

Rolph a utilisé une technique dans laquelle un greffon composite de verre bioactif/sulfate de calcium est placé dans la cavité d'extraction et ensuite recouvert d'une couche de sulfate de calcium.⁽⁷²⁾ Il fit état de résultats positifs en ce qui concerne la préservation de la largeur de la crête alvéolaire mais aussi de la hauteur bien que de manière moins significative. Carmargo et collab. utilisèrent un protocole similaire.⁽⁷³⁾ Dans les 2 études, les sites "contrôles" étaient des sites d'extraction laissés à nu. Les 2 études rapportèrent des résultats positifs de cette technique.

Vance et collab. ont utilisé une allogreffe combinée avec du mastic composé de sulfate de calcium (alpha semi-hydraté) et de sodium carboxyméthylcellulose pour préserver les dimensions de la crête osseuse après une extraction de dent.⁽⁷⁴⁾ Les sites furent recouverts d'une barrière de sulfate de calcium après que le mastic expérimental fut placé dans les cavités. Ils comparèrent cela avec une xéno greffe d'origine bovine recouvert d'une membrane de collagène. Les changements de dimensions post-extraction étaient similaires sur les 2 groupes, mais on pouvait remarquer la présence significative de plus d'os vital dans le groupe expérimental au mastic (61%) comparé au groupe avec la xéno greffe (26%). D'autres cliniciens ont aussi fait état de résultats positifs avec l'utilisation du sulfate de calcium en tant que matériau de préservation de la crête.⁽⁴¹⁾

Le sulfate de calcium comme voie d'administration d'agents pharmacologiques

Outre ses fonctions de "combleur d'espace" ou de barrière, on s'est intéressé au sulfate de calcium comme moyen d'administration locale d'agents thérapeutiques comme des antibiotiques, certaines molécules de médicaments ou encore des facteurs de croissance. Rosenblum et collab. ont rapporté que la libération de facteurs de croissance fibroblastiques (FGF) depuis un transporteur de sulfate de calcium était directement proportionnelle à la dissolution du sulfate de calcium, ce qui suggère que les FGF sont liés ou emprisonnés dans le support.⁽⁷⁵⁾ Le sulfate de calcium a été utilisé sur un calvarium de rat comme voie d'administration du simvastatine, censé stimuler l'expression du BMP-2 (protéine morphogénétique osseuse), dans le but de promouvoir la croissance osseuse sur un défaut osseux de taille critique.⁽⁷⁶⁾ Il a été prouvé que l'ajout de simvastatine améliore la formation osseuse après 8 semaines, bien qu'une réaction inflammatoire robuste/grave/sévère du tissu mou fut remarquée à 2 et 4 semaines. Damien et collab. ont incorporé un "facteur ostéogénique bovin" (FO) à un composite d'hydroxyapatite (HA) et de sulfate de calcium (sulfate de calcium) sur un défaut osseux crânien de 8 mm chez un lapin. Le composite HA-

sulfate de calcium-FO était supérieur à 4 et 8 semaines. L'ajout de FO a permis à combler le défaut, résultat non observé sur les groupes de contrôle.

Intini et collab. ont combiné du PRP (plasma riche en plaquettes) et du sulfate de calcium pour créer un "greffon composite" à tester in-vitro.⁽⁷⁷⁾⁽⁷⁸⁾ La présence de sulfate de calcium était supposé activer le PRP et a eu un effet stimulant sur la prolifération des ostéoblastes. Les auteurs de la recherche suggèrent plus loin que le sulfate de calcium pourrait être un support adapté aux molécules bioactives telles que les PDGF (facteurs de croissance dérivée des plaquettes). Bateman et collab ont testé la libération de PDGF-BB de sulfate de calcium et trouvèrent que les cinétiques de libération étaient suffisantes pour stimuler les ostéoblastes in-vitro.⁽⁷⁹⁾ Dans une étude liée, Kim et collab. ont utilisé un greffon de sulfate de calcium/dentine avec et sans PRP sur un modèle canin de défaut osseux et ont rapporté que le greffon de sulfate de calcium/dentine était supérieur aux sites non-greffés, et que par la suite, le PRP a amélioré les résultats.⁽⁸⁰⁾ Frenkel et collab. ont utilisé du sulfate de calcium pour administrer un facteur de transformation Beta (TGF-Beta) à proximité d'un implant, dans le but de prévenir/d'empêcher la croissance des tissus fibreux.⁽⁸¹⁾ Curieusement, ces chercheurs rapportèrent aussi que le traitement des implants au sulfate de calcium mais sans TGF-Beta présentait aussi une croissance d'os significative.⁽⁸²⁾

De nombreuses études se sont intéressées au sulfate de calcium comme transporteur d'antibiotiques. Kennedy, en modifiant la méthode Kirby Bauer, a rapporté que certains antibiotiques, incorporés à des disques de sulfate de calcium étaient capables d'inhiber les *Porphyromonas gingivalis*.⁽⁸³⁾ Doadrio et collab. ont examiné la libération du cephalexin depuis des ciments de sulfate de calcium.⁽⁸⁴⁾ La libération dépendait de la composition du ciment, avec l'addition d'une dissolution ... et donc de la libération de l'antibiotique. Les caractéristiques d'éluion du daptomycine et du tobramycine dans le sulfate de calcium ont été étudiées en tant que voie d'administration possible dans le traitement des infections musculosquelettiques.⁽⁸⁵⁾ Webb et collab. ont rapporté que le daptomycine était libéré des comprimés de sulfate de calcium en concentration suffisante pour inhiber la croissance bactériennes des staphylocoques dorés et staphylocoques épidermiques.⁽⁸⁶⁾ Yarboro et collab. ont étudié l'effet de "flocons" de sulfate de calcium chargés de gentamicine sur le muscle d'un rat infecté par un staphylocoque doré mais ont obtenu des résultats décevants.⁽⁸⁷⁾

Pepelassi et collab. ont rempli des défauts furcatoires de type 2 et 3 avec un greffon composite de TCP, de sulfate de calcium et de doxycycline.⁽⁸⁸⁾ Il y avait 20 sites test et 20 sites de contrôle négatif. Les sites greffés ont montré des comblements de défauts 3,7 fois plus important que les sites de contrôle qui n'avaient subi que des débridements. Les sites tests étaient 4 fois plus susceptibles d'avoir des comblements de défauts supérieurs à 50%. DiBattita et collab. ont utilisé un greffon composite de sulfate de calcium, de DFDBA et de doxycycline sur des patients diagnostiqués avec une parodontite localisée et agressive et ont obtenu des résultats favorables.⁽⁸⁹⁾ Il s'agissait d'une étude plutôt complexe impliquant plusieurs modalités avec un échantillon relativement petit de taille. Bien que des résultats positifs furent observés, aucune des thérapies régénératives n'étaient significativement supérieures au débridement avec lambeau d'accès (bien que l'étude a peut-être manqué de pouvoir suffisant pour détecter une telle différence si tant est qu'elle existe).

Mousset et collab. ont incorporé plusieurs antibiotiques dans du sulfate de calcium et ont rapporté que des concentrations thérapeutiques d'aminoside et d'amoxicilline étaient libérées après une période de 3 semaines.⁽⁹⁰⁾ Il a été prouvé que de recouvrir du sulfate de calcium avec un polymère biodégradable retarde la libération de la vancomycine.⁽⁹¹⁾ La vancomycine a été incorporé à un composite de sulfate de calcium et de DBM (matrice osseuse déminéralisée) dans le traitement de fractures calcanéennes. Aucun des sites greffés n'a montré d'ostéomyélite suite à une réduction ouverte et une fixation interne, et le temps moyen d'union était plus court dans les groupes greffés. Des comprimés de sulfate de calcium associé à du Tobramycine sont disponibles en commerce pour le traitement de l'ostéomyélite et de bons résultats sont observés avec ce matériau.⁽⁹³⁾⁽⁹⁴⁾

Le sulfate de calcium a été incorporé dans un ciment osseux acrylique comme véhicule à libération pour antibiotiques, incluant du Teicoplanine, un glycopeptide luttant contre diverses bactéries gram-positives.⁽⁹⁵⁾ Le composite a montré une diminution de ses propriétés physiques mais il se situait toujours dans les critères de l'American Society for Testing and Materials. Un composite similaire de sulfate de calcium/Teicoplanine/PMMA (Polyméthacrylate de méthyle) a aussi montré de bons résultats lorsqu'il fut utilisé sur un rongeur présentant une ostéomyélite avec staphylocoque doré.⁽⁹⁶⁾

Il est évident que le sulfate de calcium peut servir de voie d'administration pour de nombreux agents antimicrobiens. Bien qu'il ne possède pas lui-même d'actif antimicrobien, certaines données préliminaires suggèrent que le sulfate de calcium ne peut pas être un bon support pour la prolifération de certains pathogènes comme le *Porphyromonas gingivalis*.⁽⁹³⁾ Il semble donc probable que le sulfate de calcium puisse être d'une utilité particulière dans la régénération osseuse sur des sites présentant une infection possible voire probable (comme par exemple la cavité orale, le traitement d'implants prothétiques infectés ou l'ostéomyélite).

Une utilisation moins courante du sulfate de calcium a été proposée par Vechasilp et collab. qui l'utilisèrent comme véhicule d'administration du Methotrexate (agent antinéoplasique).⁽⁹⁷⁾ Du chitosane ou de l'alginate furent utilisés comme liant avec le sulfate de calcium par ces chercheurs qui trouvèrent que les deux composites libéraient le Methotrexate après une période d'un mois. Ils proposèrent que ces matériaux puissent servir de potentiel "et efficace système d'administration local du Methotrexate dans le squelette".

D'autres chercheurs se sont eux-aussi intéressés à cette combinaison.⁽⁹⁸⁾

Le sulfate de calcium combiné à d'autres matériaux (Tableau 3).

Matériaux dérivés d'os et de dents.

Des débris dentinaires ont été combinés à du sulfate de calcium et testés sur un défaut osseux de taille critique sur un rat ovariectomisé.⁽⁹⁹⁾ Même si l'ovariectomie a eu un effet négatif sur la formation des os, aussi bien sur les animaux greffés que sur les non-greffés, le matériau sulfate de calcium/débris dentinaires a montré une formation osseuse supplémentaire comparée aux sites contrôle non-greffés. Kim et collab. ont étudié l'utilisation d'une particule de dentine combinée à du sulfate de calcium et ont obtenu de bons résultats dans le traitement péri-implantaire de défauts osseux sur un chien.⁽⁸⁰⁾ Ces résultats étaient renforcés lorsque du PRP (plasma riche en plaquettes) était utilisé. Parsons et collab. ont suggéré que du HA (hydroxyapatite) pourrait être incorporé à du sulfate de calcium pour créer un composite "mastic" qui pourrait être utilisé dans la régénération osseuse comme alternatif ou adjuvant aux os autogènes.⁽¹⁰⁰⁾ Ces chercheurs ont émis l'hypothèse que la résorption du sulfate de calcium pourrait laisser des porosités qui optimiseraient la croissance de l'os. De plus, ils découvrirent que le sulfate de calcium agissait comme un liant et augmentait les caractéristiques de maniabilité du HA. Comme indiqué précédemment, Damien et collab. ont testé un composite composé d'hydroxyapatite (HA), de sulfate de calcium (sulfate de calcium) et d'un "facteur ostéogénique bovin" décrit dans la section précédente.

Tableau 3. Matériaux composites associés au sulfate de calcium

Matériau : (Références)

-
- Allogreffe d'os : (5),(37),(38),(41-45),(53),(56),(59),(70),(89),(107),(127)
 - Os autogène : (48),(550)
 - Verre bioactif : (50),(72),(73),(104)
 - Phosphate de calcium : (88),(112-114),(138)
 - Carboxyméthylcellulose CMC : (74),(105),(107),(116),(119)
 - Encapsulation de chitosane : (4),(499),(97),(108),(118),(120)
 - Gelatine : (3)
 - Hydroxyapatite : (100)
 - Acide hyaluronique : (105),(116)
 - Plasma riche en plaquettes : (71),(77),(78),(80)

- PLLA (acide polylactique) : (47),(110),(111)
 - Acide polyacrylique : (4),(9)
 - Matériaux dérivés des dents : (80),(99)
 - Silicate tricalcique : (112)
-

Verre bioactif

Furlaneto et collab ont utilisé un calvarium de rat pour comparer du verre bioactif avec et sans barrière de sulfate de calcium avec un site de contrôle négatif.⁽¹⁰⁴⁾ L'ostéogenèse a été évaluée par histomorphométrie à 4 et 12 semaines. Il n'y avait pas de différence significative sur la formation des os avec les sites de contrôle non-greffés. Une approche similaire, testée sur des cavités d'extraction sur 16 patients, a démontré que la combinaison verre bioactif/barrière de sulfate de calcium était bénéfique pour préserver les dimensions de la crête alvéolaire.⁽⁷³⁾

Carboxyméthylcellulose

Du carboxyméthylcellulose (CMC) a été ajouté à du sulfate de calcium dans le but de préserver ses propriétés de maniabilité. Lewis et collab. ont rapporté que l'ajout de polymère visqueux (i.e. hyaluronane et carboxyméthylcellulose) ont amélioré les caractéristiques de maniabilité et les propriétés mécaniques du sulfate de calcium.⁽¹⁰⁵⁾ Plus particulièrement, l'ajout de CMC produit un matériau semblable à du mastic avec une résistance accrue à la flexion et la compression. Un produit similaire est un mastic injectable composé de cs et de hydroxypropylméthylcellulose.⁽¹⁰⁶⁾ Ce mastic s'est avéré avoir des caractéristiques de maniabilité supérieures et obtint une guérison comparable à celle de la pâte de sulfate de calcium habituelle ? L'effet du CMC sur la régénération des os a été étudié par Reynolds et collab. qui rapportèrent que l'ajout de polymères à un composite de matrice osseuse déminéralisée et de sulfate de calcium n'avait pas d'effet nuisible sur l'ostéogenèse sur un calvarium de rat.⁽¹⁰⁷⁾

Chitosane et alginate

Nous avons déjà évoqué précédemment l'utilisation des composites de sulfate de calcium de chitosane ou d'alginate pour l'administration locale d'agents chimiothérapeutiques.⁽⁹⁷⁾ Des composites similaires ont été proposés pour la régénération osseuse bien qu'ils soient au premier stade de leur développement.⁽¹⁰⁸⁾ D'autres matériaux similaires ont été proposés pour l'administration d'antibiotiques.⁽¹⁰⁹⁾

Gélatine

Dans l'intention d'améliorer les propriétés du sulfate de calcium, de la gélatine y a été ajoutée.⁽³⁾ Gao et collab. ont rapporté que l'ajout de gélatine réticulée empêche les cristaux de sulfate de calcium de migrer, ce qui influence le processus de cristallisation en ralentissant la conversion du sulfate de calcium semi-hydraté vers sa forme dihydrate. Le nouveau matériau composite, composé de sulfate de calcium dihydrate, de sulfate de calcium semi-hydraté et de gélatine, résulte en un support poreux, ce qui pourrait permettre l'infiltration des cellules dans les applications de génie tissulaire. Ces auteurs ont rapporté que leurs premières expériences exécutées sur un radius de lapin étaient encourageantes.

Acide polylactique

Mamidwar et collab. ont recouvert des pastilles de sulfate de calcium avec de l'acide polylactique (PLLA) et ont évalué les propriétés physiques du composite obtenu.⁽¹¹⁰⁾ Les pastilles ont été immergées dans un fluide corporel artificiel (SBF) pour étudier la dissolution du matériau. La résorption rapide du sulfate de calcium est un avantage qui peut avoir son mauvais côté et des efforts ont dû être faits pour prolonger le temps de présence du matériau in-situ. Les pastilles de sulfate de calcium pur avaient une durée de vie de 19 jours alors que celles composées de sulfate de calcium et de PLLA variaient entre 30 et 70 jours en fonction de l'épaisseur. La minéralisation a eu lieu aussi bien sur le "revêtement" que dans la portion de sulfate de calcium de la pastille, ce qui suggère que le matériau peut être ostéoconductif. Les auteurs suggèrent qu'une "dégradation contrôlée" de ce matériau pourrait offrir des avantages cliniques. Dans une étude postérieure, un composite CS/PLLA a été implanté dans le canal médullaire du tibia d'un lapin et on remarqua une formation osseuse plus solide

que celle notée dans les défauts “contrôle” qui furent remplis avec du sulfate de calcium uniquement.⁽¹¹¹⁾

Autres composés inorganiques

Du silicate tricalcique a été ajouté à du sulfate de calcium dans le but d'améliorer ses propriétés physiques et ses propriétés de maniabilité.⁽¹¹²⁾ Outre ses propriétés mécaniques “améliorées”, il a été prouvé que le matériau présentait une bonne bio-réactivité et des caractéristiques de résorption favorables comparables à celles du sulfate de calcium semi hydraté. Urban et collab. ont implanté un matériau composite de sulfate de calcium et de phosphate de calcium (CP) dans un défaut de taille critique sur un chien.⁽¹¹³⁾ Le composite a été créé en incorporant des granules de Beta-TCP dans une matrice de sulfate de calcium et de dihydrate de phosphate de calcium. Le composite a obtenu un meilleur remplissage osseux que le sulfate de calcium seul. Les propriétés physiques de l'os régénéré avec le composite CS/CP étaient similaires ou meilleures que l'os natif. D'autres chercheurs ont aussi utilisé du CP. Guo et collab. ont fait un rapport sur un ciment de CS/CP qui se fixe en 5 à 20 minutes.⁽¹¹⁴⁾ Les chercheurs déclarèrent que ce matériau pouvait facilement être modelé avant d'être fixé.

La distraction ostéogénique

Le sulfate de calcium a aussi été utilisé conjointement avec la distraction ostéogénique (DO) mandibulaire. Dans une petite étude sur 13 patients, Kim et collab. ont démontré que l'ajout de pastilles de sulfate de calcium sur une plaie chirurgicale d'ostéotomie de 4 mm avait pour résultat une hausse significative de la densité minérale osseuse comparée aux sites de contrôle (qui n'avaient pas reçu de sulfate de calcium).⁽¹¹⁵⁾ Il a aussi été suggéré que l'utilisation du sulfate de calcium pouvait raccourcir le temps de traitement dans la DO en améliorant le taux de formation osseuse.⁽¹¹⁶⁾ Des résultats similaires ont été rapportés en utilisant des “perles de chitosane encapsulant du sulfate de calcium” sur un chien.⁽¹¹⁷⁾ Cho et collab. ont utilisé des pastilles composite de chitosane et de sulfate de calcium sur un crâne de lapin avec des résultats encourageants.⁽¹¹⁸⁾ Des résultats similaires ont été rapportés par Song et collab. qui ont injecté une mixture de sulfate de calcium/CMC sur des sites d'ostéotomie de distraction ostéogénique.⁽¹¹⁹⁾ Ils rapportèrent que l'addition d'un composite CS/CMC avait amélioré le taux d'ostéogénèse et de calcification. Certains chercheurs ont aussi utilisé de l'acide hyaluronique en combinaison avec du sulfate de calcium sur des sites de distraction ostéogénique et ont obtenu de bons résultats.⁽¹²⁰⁾

Autres applications

Le sulfate de calcium a trouvé d'autres applications en médecine et en dentisterie, bien que la majorité des informations concernant ses utilisations est basée sur de petites études ou des rapports de cas. D'autres exemples incluent la réparation des perforations radiculaires,⁽¹²¹⁾⁽¹²²⁾ comme adjuvant pour la résection apicale,⁽¹²³⁾ le traitement des défauts parodontaux,⁽¹²⁴⁾ le traitement des lésions périradiculaires et comme adjuvant à la chirurgie endodontique,⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁶⁾ la réparation de la communication bucco-sinusiennes,⁽¹²⁷⁾ et comme un “liant” pour divers os greffés et facteurs de croissance dans la régénération guidée des tissus.⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁵³⁾⁽¹²⁸⁾⁽¹²⁹⁾ Chen et collab. et Alexander et collab. ont étudié l'utilisation du cs en tant que rallonge de greffe osseuse pour une spondylodèse.⁽¹³⁰⁾⁽¹³¹⁾ Peters et collab. ont comparé l'efficacité des os autogènes, des allogreffes d'os, des débridements et des pastilles de sulfate de calcium sur des défauts métaphysaires ovins.⁽¹³²⁾ Ces chercheurs ont constaté une résorption quasi-complète du sulfate de calcium et une régénération osseuse semblables à celles observées sur les sites autogreffes.

Anson a récemment fait un rapport sur l'utilisation du cs comme technique de revêtement de la racine et a constaté que c'était comparable avec les techniques d'augmentation conventionnelles.⁽¹³³⁾ Frame a étudié l'utilisation du sulfate de calcium recouvert de cyanoacrylate, qu'il a testé sur un calvarium de lapin, mais il semblerait qu'il n'y ait pas de complément d'informations concernant ce matériau.⁽¹³⁴⁾

Le PMMA (polyméthacrylate de méthyle) a été utilisé pendant des années en tant que ciment osseux orthopédique. Récemment, il y a un nouvel intérêt à l'utilisation des ciments

de sulfate de calcium (CSC) à cause de leur biocompatibilité et d'autres qualités désirables. Perry et collab. ont récemment comparé les CSC et le PMMA sur un cadavre en utilisant la kyphoplastie.⁽¹³⁵⁾ Les ciments ont été évalués selon leur force et leur rigidité post-traitement. Fait quelque peu surprenant, il n'y avait pas de différence significative entre les deux ciments. Les auteurs suggèrent que les CSC pourraient être une alternative utile au PMMA. Le sulfate de calcium a aussi été utilisé pour stabiliser une vis pédiculaire thoracique sur un cadavre.⁽¹³⁶⁾ La vis renforcée au cs a montré une haute résistance à l'arrachement comparée à la méthode de contrôle dite de stabilisation par vis (trajectoire révisée). Le cs a toujours été utilisé en tant que matériau de "remplissage" ostéoconductif dans la chirurgie orthopédique.⁽¹³⁷⁾

Hing et collab. ont comparé 3 substituts osseux dans un défaut osseux sous-chondral dans le condyle fémoral de lapins blancs de Nouvelle-Zélande.⁽³²⁾ Du sulfate de calcium dense, du TCP ultra-poreux et du CSP poreux ont été comparés. Le sulfate de calcium a obtenu de meilleurs résultats dans la formation osseuse que le TCP mais moins bons que ceux du CSP. Il serait quand même bon de noter que ce modèle diffère de la plupart des modèles oraux en cela que les défauts sous-chondraux étaient préparés à travers la surface articulaire du condyle fémorale et étendus à l'os sous-chondral. Les auteurs ont fait état d'une résorption rapide du sulfate de calcium, accompagné d'une très faible réponse inflammatoire.

Il a été récemment rapporté qu'un matériau composite de sulfate de calcium et de phosphate de calcium peut être utilisé pour améliorer "l'acquisition" et la stabilité de vis de fixation insérées sur des cadavres lors de chirurgies orthopédiques.⁽¹³⁸⁾ L'addition du composite a significativement amélioré la stabilité de ces vis placés sur des spécimens ostéoporotiques de cadavres. Il est fort probable qu'une telle stratégie pourrait être utile pour augmenter la stabilité lors du placement d'un implant.

Produits commercialement disponibles

Des pastilles de sulfate de calcium sont disponibles pour le "remplissage" de cavités osseuses dans le domaine de l'orthopédie. Un processus breveté est nécessaire pour contrôler la taille et la forme des cristaux semi-hydratée Alpha qui sont ensuite utilisés pour former les pastilles. Il y a plusieurs produits disponibles à usage oral. En dentisterie, le sulfate de calcium a principalement été utilisé sous forme de poudre ou de liquide à mélanger pour former une pâte ou un mastic qui se fixe in-situ. Un des produits le plus largement utilisé est une formule stérile et pré-mesurée de poudre de sulfate de calcium de qualité médicale avec sa solution accélératrice. Cette réaction exothermique se fait en général en quelques minutes. Le temps de maniabilité peut être augmenté en ajoutant de nouveau de l'eau stérile à la poudre. Ce produit a été utilisé comme une barrière et comme rallonge de greffe. De nouvelles versions incluent des formules "mastic" contenant des plastifiants, comme le CMC. Ces mastics peuvent être utilisés comme matériaux de greffés "seuls" ou bien mélangés avec des produits allogreffes ou xénogreffes. Actuellement, une forme de sulfate de calcium infectable, utilisée dans la chirurgie orthopédique avec beaucoup de succès, est disponible.⁽¹³⁹⁾ Des pastilles de sulfate de calcium sont disponibles pour la chirurgie orthopédique, dont certaines contenant des antibiotiques (comme le tobramycine) ou de la DBM. Des pastilles préformées sont utilisées avec succès dans la chirurgie orthopédique. Dans une étude multicentrique randomisée, 109 patients ont reçu des pastilles de cs dans le cadre d'un traitement orthopédique de défaut osseux. Les radiologies prises 6 mois après l'opération ont révélé que 88% du "remplissage" osseux était atteint et que 99% du cs était résorbé.⁽²⁰⁾

Directions futures

Le sulfate de calcium possède beaucoup des caractéristiques du matériau idéal pour la régénération osseuse. En dépit de ses nombreuses vertus, il a quand même quelques lacunes. Sa rapide et complexe résorption peut aussi bien être une qualité qu'un défaut. Bien qu'il soit désirable qu'un matériau d'implant se détériore complètement dans un laps de temps défini et limité il serait appréciable de pouvoir reporter ce processus dans certaines situations. Alors que le matériau se dégrade, il subit une détérioration graduelle des propriétés mécaniques ce qui compromet son utilité de "créateur d'espace", en particulier dans les situations dans lesquelles le matériau est sujet à des forces de compression

(comme sous une membrane barrière et un lambeau).⁽⁵²⁾ L'optimisation des forces de compression (in-vivo) sans pour autant renoncer à la dégradation complète et opportune, serait une zone d'investigation particulièrement bénéfique et serait poursuivie par de nombreux chercheurs.⁽¹⁰⁵⁾ Outre l'optimisation des propriétés physiques du matériau, la création de formes prédéfinies et fabriquées sur mesure (idéalement créées avec une forme de CS optimisée) pourrait trouver une large application dans le domaine de la régénération osseuse, particulièrement dans des applications où il est souhaitable de réaliser un lambeau de recouvrement pour permettre la croissance osseuse supra-crestale.⁽¹⁴⁰⁾

L'autre application avec un bon potentiel est l'administration de médicaments. Comme nous l'avons vu précédemment, le sulfate de calcium a été utilisé comme véhicule d'administration de médicaments dans de nombreuses applications. Dans l'ensemble, ils ont utilisé des modèles simples comme l'adsorption de l'agent sur la surface d'une forme de CS prédéfinie ou son incorporation dans le corps du CS avant d'être fixé. Des dispositifs plus sophistiqués pourraient employer des formes de CS pour libérer de multiples agents de manière séquentielle ou pulsatile comme il a été fait avec d'autres matériaux.⁽¹⁴¹⁻¹⁴³⁾

Résumé

Le sulfate de calcium possède beaucoup des qualités souhaitables du matériau de régénération idéal:

- 1- il subit une résorption complète dans un laps de temps relativement court,
- 2- il est extrêmement biocompatible,
- 3- il fournit un support résorbable à la croissance osseuse,
- 4- il fournit un approvisionnement abondant en ions ce qui peut stimuler l'activité ostéoblastique,
- 5- il s'utilise facilement comme voie d'administration pour des facteurs de croissance, de petites molécules thérapeutiques et des antibiotiques
- 6- et il est bon relativement bon marché.

Il présente tout de même quelques inconvénients y compris une certaine quantité de sensibilité technique associée à l'application clinique de la forme en pâte. La résorption rapide peut dans certaines circonstances être désavantageuse. Le sang peut interférer avec la réaction de "prise" et avoir un effet néfaste sur les propriétés physiques du matériau. Enfin, le matériau n'est pas particulièrement solide, même lorsque des formes prédéfinies sont utilisées. La fonction de "créateur d'espace" souvent requise lors d'applications de régénération osseuse est alors difficilement remplie. La recherche future doit optimiser les caractéristiques de maniabilité et les propriétés physiques du matériau tout en préservant sa biocompatibilité. Des améliorations reproductibles et rentables de la bioactivité du CS pourraient offrir d'autres avantages à l'utilisation de ce matériau.

Le Bond Apatite® est un matériaux de comblement osseux synthétique constitué d'une poudre et d'un liquide.

La poudre est constituée par 66 % de sulfate de calcium biphasé et 33 % de cristaux d'hydroxyapatite.

La poudre de sulfate de calcium est sous forme hémi - hydratée et di hydratée.

Les cristaux d'hydroxyapatite d'origine synthétique sont de différentes tailles allant de 50 microns à 500 microns.

Le liquide est une solution saline à 0,9 %.

Après le mélange de la poudre et du liquide à l'aide d'une seringue double corps le Bond Apatite® prend la forme d'un ciment, après avoir appuyer à l'aide d'une compresse sèche sur le matériau qui a été déposé dans le déficit osseux, le Bond Apatite® cristallise et colle aux

parois osseuses. C'est réaction de cristallisation n'est pas exothermique et le matériau reste avec un pH basique.

Les cristaux d'hydroxyapatite ont pour but de maintenir l'espace plus longtemps, effectivement le sulfate de calcium se résorbant rapidement permet une libération précoce des ions calcium favorisant le début de l'ostéogenèse, les cristaux d'hydroxyapatite vont maintenir l'espace évitant une perte de volume. Les études histologiques ont montré que 3 à 4 mois après avoir réalisé le comblement osseux à l'aide du Bond Apatite® il ne restait que 10 pourcents de cristaux d'hydroxyapatite, il semblerait que les cristaux de petite et moyenne dimension se seraient résorbés.

Le Bond Apatite® présenterait alors les mêmes qualités ostéogénique et bio active du sulfate de calcium, en maintenant le volume osseux souhaité grâce aux cristaux d'hydroxyapatite.

Ajouter aux qualités biologiques du Bond Apatite® ce matériaux sous forme de ciment présente une stabilité mécanique, effectivement après sa cristallisation il colle aux parois osseuses et forme un bloc stable, cette stabilité va permettre au praticien de réaliser une chirurgie a minima, et ceci sans membrane.

Effectivement lors de l'utilisation de matériaux sous forme de granulés de bloque, ou de pâtes, il est nécessaire de réaliser des lambeaux invasifs et d'épaisseur partielle afin de compenser la rétraction des tissus mous responsable de nombreux échecs.

Grâce à la stabilité et l'homogénéité du Bond Apatite® les tissus épithéliaux conjonctif viennent très rapidement proliférer au-dessus du matériaux sans le pénétrer.

Ainsi après une rétraction a minima la cicatrisation se fait très rapidement, sans signe inflammatoire.

Le Bond Apatite® nécessite un lambeau d'épaisseur totale et non d'épaisseur partielle, il peut se contenter d'une suture sous forme de " Maximal Closur " et non "Primary Closur", de telle sorte que si 1mm à 2 mm du matériau n'est pas recouvert par le lambeau les résultats ne seront pas compromis.

Le Bond Apatite® étant très gingivo compatible et les cellules épithélio conjonctives ne pouvant pénétrer le matériau il ne faut absolument pas recouvrir le matériaux à l'aide d'une membrane collagène.

Indication d'utilisation du Bond Apatite dans le domaine dentaire sont:

Comblement d'alvéoles dentaire après extraction à une deux trois ou quatre parois osseuses restantes.

Élévation du plancher du sinus par voie crestale.

Élévation du plancher du sinus par voie latérale.

Augmentation latérale de crête.

Comblement de déficit osseux lors de réalisation de chirurgie péri-apicale.

Comblement de poche parodontale oblique et de furcation.

Comblement de Gap.

Déhiscence autour des implants le jour de la mise de l'implant.

A l'heure d'aujourd'hui aucun protocole n'a été émis quant à l'utilisation du Bond Apatite® pour traiter des péri implantite ou les pertes verticale.

Les avantages d'utilisation du Bond Apatite® sont:

Matériaux sûr.

Entraîne une régénération osseuse.

Matériau bactériostatique.

N'entraîne pas de réaction inflammatoire.

Facile à manipuler

Temps de travail au fauteuil écourté

Chirurgie a minima

Suite post-opératoire a minima.

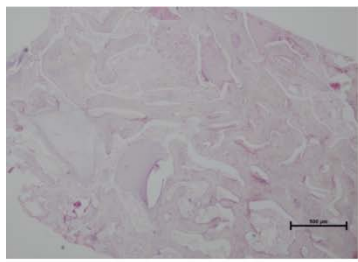
Aucune membrane collagène nécessaire.

Économique.

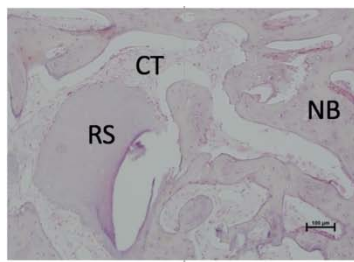
Conclusion:

Dans le domaine du comblement osseux en dentaire le Bond Apatite semble être grâce à ses qualités biologiques et physiques un matériau de choix et semble avoir un avenir prometteur.

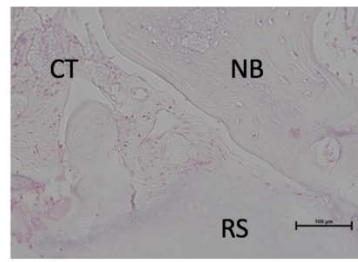
Coupe histologique 4 mois après comblement à l'aide du Bond Apatite.



X4



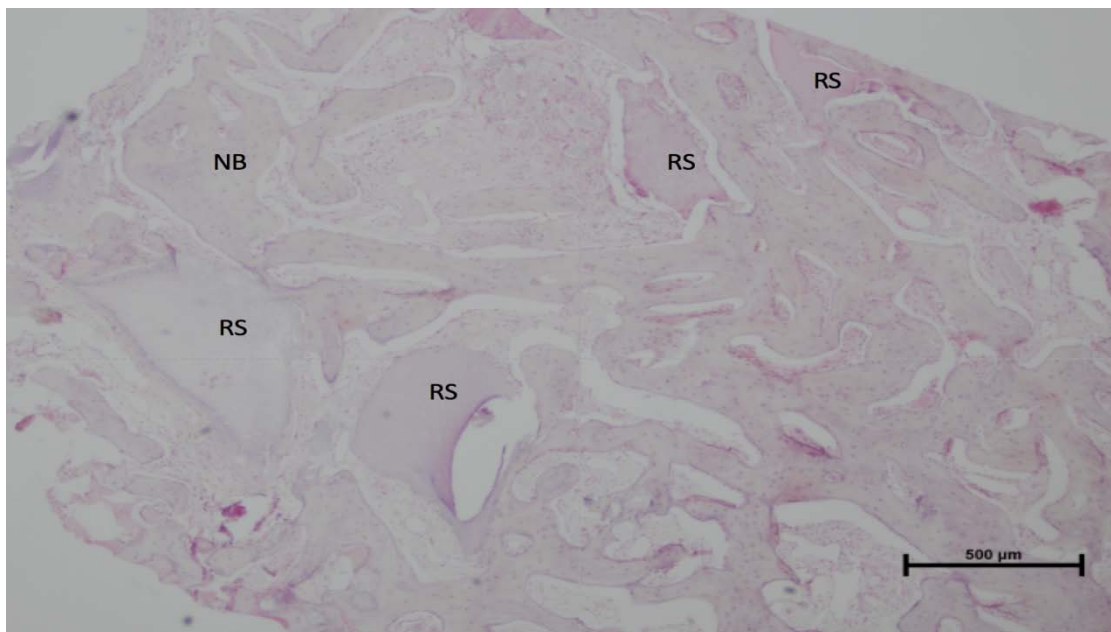
x10



x20

The sample consists mainly vital new bone (NB) with osteocytes and vascular structures. Areas of residual scaffold were surrounded by connective tissue and occupied ~10% of the sample area

NB- new bone
RS- residual scaffold
CT- connective tissue

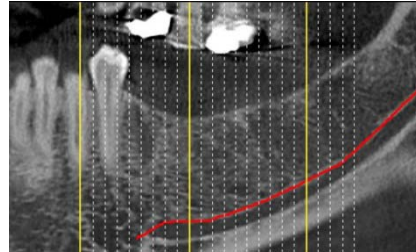


Dr David Baranes DMD

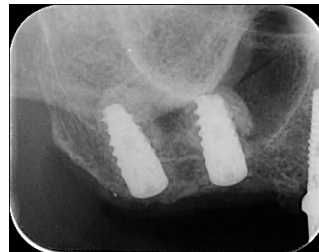
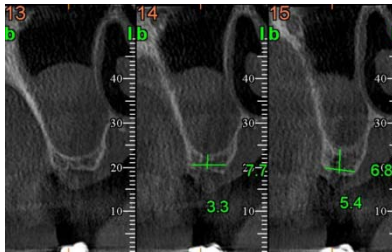
Quelques cas cliniques:

Avant après

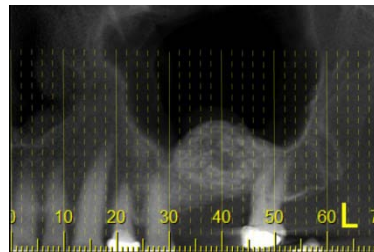
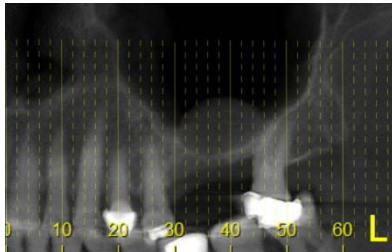
Comblement d'alvéole à l'aide du Bond Apatite.



Élévation du plancher du sinus par voie crestal à l'aide du Bond Apatite.



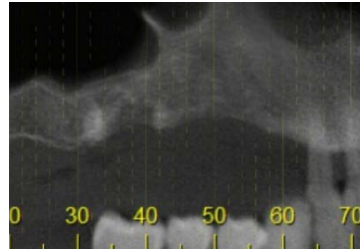
Élévation du plancher du sinus par voie latérale à l'aide du Bond Apatite.



Augmentation latérale de crête à l'aide du Bond Apatite.



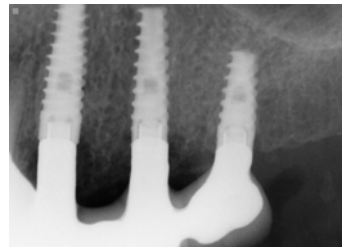
Pouvoir bactériostatique du bond apatite dans les secteurs infectés.



Comblement de Gaps à l'aide du Bond Apatite.



Déhiscence péri-implantaire comblée l'aide du Bond Apatite.



RÉFÉRENCES

- (1) Ricci JL, Alexander H, Nadkarni P, Hawkins M, Turner J, Rosenblum SF, Brezenoff L, De Leonardis D, Pecora G. Biological mechanisms of calcium-sulfate replacement by bone. In: Davies JE, editor. *Bone Engineering*. Toronto: Em Squared Inc.; 2000. pp 332-344.
- (2) Anusavice KJ. Gypsum products. In: Anusavice KJ, editor. *Phillips' Science of Dental Materials*. St. Louis, MO: Saunders; 2003. pp 255-281.
- (3) Gao C, Huo S, Li X, You X, Zhang Y, Gao J. Characteristics of calcium sulfate/gelatin composite biomaterials for bone repair. *J Biomater Sci Polym Ed* 2007; 18: 799-824. [Links](#)
- (4) Neira-Carrillo A, Yazdani-Pedram M, Retuert J, Diaz-Dosque M, Gallois S, Arias JL. Selective crystallization of calcium salts by poly(acrylate)-grafted chitosan. *J Colloid Interface Sci* 2005; 286: 134-141. [Links](#)
- (5) Wright HB. Ridge Preservation Using Pre-Formed, Root-Shaped Calcium Sulfate Inserts. Lexington, KY: University of Kentucky College of Dentistry; 2004. 62p.
- (6) Guarnieri R, Grassi R, Ripari M, Pecora G. Maxillary sinus augmentation using granular calcium sulfate (surgiplaster sinus): Radiographic and histologic study at 2 years. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006; 26: 79-85. [Links](#)
- (7) Guarnieri R, Bovi M. Maxillary sinus augmentation using prehardened calcium sulfate: A case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002; 22: 503-508. [Links](#)
- (8) Orsini G, Ricci J, Scarano A, Pecora G, Petrone G, Iezzi G, Piattelli A. Bone-defect healing with calcium-sulfate particles and cement: An experimental study in rabbit. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004; 68: 199-208. [Links](#)
- (9) Lioliou MG, Paraskeva CA, Koutsoukos PG, Payatakes AC. Calcium sulfate precipitation in the presence of watersoluble polymers. *J Colloid Interface Sci* 2006; 303: 164-170. [Links](#)
- (10) Wataha JC. Biocompatibility of dental materials. In: Anusavice KJ, editor. *Phillips' Science of Dental Materials*. St. Louis, MO: Saunders/Elsevier; 2003. pp 171-202.
- (11) Lillo R, Peltier LF. The substitution of plaster of Paris rods for portions of the diaphysis of the radius in dogs. *Surg Forum* 1956; 6: 556-558. [Links](#)
- (12) Alderman NE. Sterile plaster of Paris as an implant in the infrabony environment: A preliminary study. *J Periodontol* 1969; 40: 11-13. [Links](#)
- (13) Bahn SL. Plaster: A bone substitute. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966; 21: 672-681. [Links](#)
- (14) Bell WH. Resorption characteristics of bone and bone substitutes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1964; 17: 650-657. [Links](#)
- (15) Peltier LF, Bickel EY, Lillo R, Thein MS. The use of plaster of Paris to fill defects in bone. *Ann Surg* 1957; 146: 61-69. [Links](#)
- (16) Peltier LF. The use of plaster of Paris to fill defects in bone. *Clin Orthop* 1961; 21: 1-29. [Links](#)
- (17) Peltier LF, Orn D. The effect of the addition of plaster of Paris to autologous and homologous bone grafts in dogs. *Surg Forum* 1958; 8: 571-574. [Links](#)
- (18) Peltier LF. The use of plaster of Paris to fill large defects in bone: A preliminary report. *Am J Surg* 1959; 97: 311-315. [Links](#)
- (19) Shaffer CD, App GR. The use of plaster of Paris in treating infrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol* 1971; 42: 685-690. [Links](#)
- (20) Kelly CM, Wilkins RM, Gitelis S, Hartjen C, Watson JT, Kim PT. The use of a surgical grade calcium sulfate as a bone graft substitute: Results of a multicenter trial. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 42-50. [Links](#)
- (21) Scarano A, Orsini G, Pecora G, Iezzi G, Perrotti V, Piattelli A. Peri-implant bone regeneration with calcium sulfate: A light and transmission electron microscopy case report. *Implant Dent* 2007; 16: 195-203. [Links](#)
- (22) Wang ML, Massie J, Allen RT, Lee YP, Kim CW. Altered bioreactivity and limited osteoconductivity of calcium sulfate-based bone cements in the osteoporotic rat spine. *Spine J* 2007; 8: 349-350. [Links](#)
- (23) Wang ML, Massie J, Perry A, Garfin SR, Kim CW. A rat osteoporotic spine model for the evaluation of bioresorbable bone cements. *Spine J* 2007; 7: 466-474. [Links](#)
- (24) Payne JM, Cobb CM, Rapley JW, Killoy WJ, Spencer P. Migration of human gingival fibroblasts over guided tissue regeneration barrier materials. *J Periodontol* 1996; 67: 236-244. [Links](#)
- (25) Coetzee AS. Regeneration of bone in the presence of calcium sulfate. *Arch Otolaryngol* 1980; 106: 405-409. [Links](#)

- (26) Strocchi R, Orsini G, Iezzi G, Scarano A, Rubini C, Pecora G, Piattelli A. Bone regeneration with calcium sulfate: Evidence for increased angiogenesis in rabbits. *J Oral Implantol* 2002; 28: 273-278. [Links](#)
- (27) Walsh WR, Morberg P, Yu Y, Yang JL, Haggard W, Sheath PC, Svehla M, Bruce WJ. Response of a calcium sulfate bone graft substitute in a confined cancellous defect. *Clin Orthop* 2003: 228-236. [Links](#)
- (28) Park EK, Lee YE, Choi JY, Oh SH, Shin HI, Kim KH, Kim SY, Kim S. Cellular biocompatibility and stimulatory effects of calcium metaphosphate on osteoblastic differentiation of human bone marrow-derived stromal cells. *Biomaterials* 2004; 25: 3403-3411. [Links](#)
- (29) Mailland M, Waelchli R, Ruat M, Boddeke HG, Seuwen K. Stimulation of cell proliferation by calcium and a calcimimetic compound. *Endocrinology* 1997; 138: 3601-3605. [Links](#)
- (30) Yamauchi M, Yamaguchi T, Kaji H, Sugimoto T, Chihara K. Involvement of calcium-sensing receptor (CaR) in osteoblastic differentiation of mouse MC3T3-E1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 3: E608-616. [Links](#)
- (31) Kameda T, Mano H, Yamada Y, Takai H, Amizuka N, Kobori M, Izumi N, Kawashima H, Ozawa H, Ikeda K, et al. Calcium-sensing receptor in mature osteoclasts, which are bone resorbing cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245: 419-422. [Links](#)
- (32) Pi M, Hinson TK, Quarles L. Failure to detect the extracellular calcium-sensing receptor (CasR) in human osteoblast cell lines. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1310-1319. [Links](#)
- (33) Palmieri A, Pezzetti F, Brunelli G, Scapoli L, Muzio LL, Scarano A, Martinelli M, Carinci F. Calcium sulfate acts on the miRNA of MG63E osteoblast-like cells. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008; 84: 369-374. [Links](#)
- (34) Lazary A, Balla B, Kosa JP, Bacsi K, Nagy Z, Takacs I, Varga PP, Speer G, Lakatos P. Effect of gypsum on proliferation and differentiation of MC3T3-E1 mouse osteoblastic cells. *Biomaterials* 2007; 28: 393-399. [Links](#)
- (35) Bier SJ, Sinensky MC. The versatility of calcium sulfate: Resolving periodontal challenges. *Compend Contin Educ Dent* 1999; 20: 655-61; Quiz 662. [Links](#)
- (36) Radentz WH, Collings CK. The implantation of plaster of paris in the alveolar process of the dog. *J Periodontol* 1965; 36: 357-364. [Links](#)
- (37) Sottosanti J. Calcium sulfate: A biodegradable and biocompatible barrier for guided tissue regeneration. *Compendium* 1992; 13: 226-228, 230, 232-234. [Links](#)
- (38) Sottosanti J. Calcium sulfate: An aid to periodontal, implant and restorative therapy. *J Calif Dent Assoc* 1992; 20: 45-46, 48, 52 Passim. [Links](#)
- (39) Selvig KA, Kersten BG, Wikesjo UM. Surgical treatment of intrabony periodontal defects using expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes: Influence of defect configuration on healing response. *J Periodontol* 1993; 64: 730-733. [Links](#)
- (40) Wikesjo UM, Selvig KA. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol* 2000 1999; 19: 21-39. [Links](#)
- (41) Sottosanti JS. Calcium sulfate is a safe, resorbable barrier adjunct to implant surgical procedures. *Dent Implantol Update* 1993; 4: 69-73. [Links](#)
- (42) Sottosanti JS. Aesthetic extractions with calcium sulfate and the principles of guided tissue regeneration. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1993; 5: 61-69; Quiz 69. [Links](#)
- (43) Sottosanti JS. Calcium sulfate-aided bone regeneration: A case report. *Periodontal Clin Investig* 1995; 17: 10-15. [Links](#)
- (44) Sottosanti JS. Calcium sulfate: A valuable addition to the implant/bone regeneration complex. *Dent Implantol Update* 1997; 8: 25-29. [Links](#)
- (45) Kim CK, Kim HY, Chai JK, Cho KS, Moon IS, Choi SH, Sottosanti JS, Wikesjo UM. Effect of a calcium sulfate implant with calcium sulfate barrier on periodontal healing in 3-wall intrabony defects in dogs. *J Periodontol* 1998; 69: 982-988. [Links](#)
- (46) Kim CK, Chai JK, Cho KS, Moon IS, Choi SH, Sottosanti JS, Wikesjo UM. Periodontal repair in intrabony defects treated with a calcium sulfate implant and calcium sulfate barrier. *J Periodontol* 1998; 69: 1317-1324. [Links](#)
- (47) Rosen PS, Reynolds MA. Polymer-assisted regenerative therapy: Case reports of 22 consecutively treated periodontal defects with a novel combined surgical approach. *J Periodontol* 1999; 70: 554-561. [Links](#)
- (48) MacNeill SR, Cobb CM, Rapley JW, Glaros AG, Spencer P. In vivo comparison of synthetic osseous graft materials. A preliminary study. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 239-245. [Links](#)
- (49) Cui X, Zhang B, Wang Y, Gao Y. Effects of chitosan-coated pressed calcium sulfate pellet combined with recombinant human bone morphogenetic protein 2 on restoration of segmental bone defect. *J Craniofac Surg* 2008; 19: 459-465. [Links](#)

- (⁵⁰) Melo LG, Nagata MJ, Bosco AF, Ribeiro LL, Leite CM. Bone healing in surgically created defects treated with either bioactive glass particles, a calcium sulfate barrier, or a combination of both materials. A histological and histometric study in rat tibias. *Clin Oral Implants Res* 2005; 16: 683-691. [Links](#)
- (⁵¹) Lewandrowski KU, Cattaneo MV, Gresser JD, Wise DL, White RL, Bonassar L, Trantolo DJ. Effect of a poly(propylenefumarate) foaming cement on the healing of bone defects. *Tissue Eng* 1999; 5: 305-316. [Links](#)
- (⁵²) Hing KA, Wilson LF, Buckland T. Comparative performance of three ceramic bone graft substitutes. *Spine J* 2007; 7: 475-490. [Links](#)
- (⁵³) Anson D. Calcium sulfate: A 4-year observation of its use as a resorbable barrier in guided tissue regeneration of periodontal defects. *Compend Contin Educ Dent* 1996; 17: 895-899. [Links](#)
- (⁵⁴) Anson D. Using calcium sulfate in guided tissue regeneration: a recipe for success. *Compend Contin Educ Dent* 2000; 21: 365-370, 372-373, 376; Quiz 378. [Links](#)
- (⁵⁵) Deliberador TM, Nagata MJ, Furlaneto FA, Melo LG, Okamoto T, Sundefeld ML, Fucini SE. Autogenous bone graft with or without a calcium sulfate barrier in the treatment of Class II furcation defects: A histologic and histometric study in dogs. *J Periodontol* 2006; 77: 780-789. [Links](#)
- (⁵⁶) Aichelmann-Reidy ME, Heath CD, Reynolds MA. Clinical evaluation of calcium sulfate in combination with demineralized freeze-dried bone allograft for the treatment of human intraosseous defects. *J Periodontol* 2004; 75: 340-347. [Links](#)
- (⁵⁷) Couri CJ, Maze GI, Hinkson DW, Collins BH III, Dawson DV. Medical grade calcium sulfate hemihydrate versus expanded polytetrafluoroethylene in the treatment of mandibular class II furcations. *J Periodontol* 2002; 73: 1352-1359. [Links](#)
- (⁵⁸) Orsini M, Orsini G, Benlloch D, Aranda JJ, Lazaro P, Sanz M, De Luca M, Piattelli A. Comparison of calcium sulfate and autogenous bone graft to bioabsorbable membranes plus autogenous bone graft in the treatment of intrabony periodontal defects: A split-mouth study. *J Periodontol* 2001; 72: 296-302. [Links](#)
- (⁵⁹) Setya AB, Bissada NF. Clinical evaluation of the use of calcium sulfate in regenerative periodontal surgery for the treatment of Class III furcation involvement. *Periodontal Clin Investig* 1999; 21: 5-14. [Links](#)
- (⁶⁰) Pecora G, Andreana S, Margarone JE III, Covani U, Sottosanti JS. Bone regeneration with a calcium sulfate barrier. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 424-429. [Links](#)
- (⁶¹) Pecora GE, De Leonardis D, Della Rocca C, Cornelini R, Cortesini C. Short-term healing following the use of calcium sulfate as a grafting material for sinus augmentation: A clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998; 13: 866-873. [Links](#)
- (⁶²) De Leonardis D, Pecora GE. Augmentation of the maxillary sinus with calcium sulfate: One-year clinical report from a prospective longitudinal study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14: 869-878. [Links](#)
- (⁶³) De Leonardis D, Pecora GE. Prospective study on the augmentation of the maxillary sinus with calcium sulfate: Histological results. *J Periodontol* 2000; 71: 940-947. [Links](#)
- (⁶⁴) Tadjoeidin ES, de Lange GL, Holzmann PJ, Kulper L, Burger EH. Histological observations on biopsies harvested following sinus floor elevation using a bioactive glass material of narrow size range. *Clin Oral Implants Res* 2000; 11: 334-344. [Links](#)
- (⁶⁵) Tadjoeidin ES, de Lange GL, Bronckers AL, Lyaruu DM, Burger EH. Deproteinized cancellous bovine bone (Bio-Oss) as bone substitute for sinus floor elevation. A retrospective, histomorphometrical study of five cases. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 261-270. [Links](#)
- (⁶⁶) Hallman M, Sennerby L, Lundgren S. A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17: 635-643. [Links](#)
- (⁶⁷) Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG. Bone apposition onto oral implants in the sinus area filled with different grafting materials. A histological study in beagle dogs. *Clin Oral Implants Res* 1995; 6: 155-163. [Links](#)
- (⁶⁸) Iezzi G, Fiera E, Scarano A, Pecora G, Piattelli A. Histologic evaluation of a provisional implant retrieved from man 7 months after placement in a sinus augmented with calcium sulphate: A case report. *J Oral Implantol* 2007; 33: 89-95. [Links](#)

- (⁶⁹) Scarano A, Degidi M, Iezzi G, Pecora G, Piattelli M, Orsini G, Caputi S, Perrotti V, Mangano C, Piattelli A. Maxillary sinus augmentation with different biomaterials: A comparative histologic and histomorphometric study in man. *Implant Dent* 2006; 15: 197-207. [Links](#)
- (⁷⁰) Andreana S, Cornelini R, Edsberg LE, Natiella JR. Maxillary sinus elevation for implant placement using calcium sulfate with and without DFDBA: Six cases. *Implant Dent* 2004; 13: 270-277. [Links](#)
- (⁷¹) Shi B, Zhou Y, Wang YN, Cheng XR. Alveolar ridge preservation prior to implant placement with surgical-grade calcium sulfate and platelet-rich plasma: A pilot study in a canine model. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22: 656-665. [Links](#)
- (⁷²) Rolph CW. Ridge Preservation Using Bioactive Glass and a Calcium Sulfate Barrier. Lexington, KY: University of Kentucky College of Dentistry; 2000. 62p.
- (⁷³) Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Klokkevold PR, Kenney EB, Dimitrijevic B, Nedic M, Jancovic S, Orsini M. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 581-586. [Links](#)
- (⁷⁴) Vance GS, Greenwell H, Miller RL, Hill M, Johnston H, Scheetz JP. Comparison of an allograft in an experimental putty carrier and a bovine-derived xenograft used in ridge preservation: A clinical and histologic study in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19: 491-497. [Links](#)
- (⁷⁵) Rosenblum SF, Frenkel S, Ricci JR, Alexander H. Diffusion of fibroblast growth factor from a plaster of Paris carrier. *J Appl Biomater* 1993; 4: 67-72. [Links](#)
- (⁷⁶) Nyan M, Sato D, Oda M, Machida T, Kobayashi H, Nakamura T, Kasugai S. Bone formation with the combination of simvastatin and calcium sulfate in critical-sized rat calvarial defect. *J Pharmacol Sci* 2007; 104: 384-386. [Links](#)
- (⁷⁷) Intini GE III. Engineering a bioactive matrix by modifications of calcium sulfate. *Tissue Eng* 2002; 8: 997-1008. [Links](#)
- (⁷⁸) Intini G, Andreana S, Intini FE, Buhite RJ, Bobek LA. Calcium sulfate and platelet-rich plasma make a novel osteoinductive biomaterial for bone regeneration. *J Transl Med* 2007; 5: 13. [Links](#)
- (⁷⁹) Bateman J, Intini G, Margarone J, Goodloe S, Bush P, Lynch SE, Dziak R. Platelet-derived growth factor enhancement of two alloplastic bone matrices. *J Periodontol* 2005; 76: 1833-1841. [Links](#)
- (⁸⁰) Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC. Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17: 86-94. [Links](#)
- (⁸¹) Frenkel SR, Simon J, Alexander H, Dennis M, Ricci JL. Osseointegration on metallic implant surfaces: Effects of microgeometry and growth factor treatment. *J Biomed Mater Res* 2002; 63: 706-713. [Links](#)
- (⁸²) Damien CJ, Parsons JR, Benedict JJ, Weisman DS. Investigation of a hydroxyapatite and calcium sulfate composite supplemented with an osteoinductive factor. *J Biomed Mater Res* 1990; 24: 639-654. [Links](#)
- (⁸³) Kennedy JE. Local Delivery of Antibiotics in a Calcium Sulfate Vehicle: In Vitro Results. Lexington, KY: University of Kentucky College of Dentistry; 2000. 63p.
- (⁸⁴) Doadrio JC, Arcos D, Cabanas MV, Vallet-Regi M. Calcium sulphate-based cements containing cephalexin. *Biomaterials* 2004; 25: 2629-2635. [Links](#)
- (⁸⁵) Richelsoph KC, Webb ND, Haggard WO. Elution behavior of daptomycin-loaded calcium sulfate pellets: A preliminary study. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 461: 68-73. [Links](#)
- (⁸⁶) Webb ND, McCanless JD, Courtney HS, Bumgardner JD, Haggard WO. Daptomycin eluted from calcium sulfate appears effective against *Staphylococcus*. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466: 1383-1387. [Links](#)
- (⁸⁷) Yarboro SR, Baum EJ, Dahners LE. Locally administered antibiotics for prophylaxis against surgical wound infection. An in vivo study. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 929-933. [Links](#)
- (⁸⁸) Pepelassi EM, Bissada NF, Greenwell H, Farah CF. Doxycycline-tricalcium phosphate composite graft facilitates osseous healing in advanced periodontal furcation defects. *J Periodontol* 1991; 62: 106-115. [Links](#)
- (⁸⁹) DiBattista P, Bissada NF, Ricchetti PA. Comparative effectiveness of various regenerative modalities for the treatment of localized juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1995; 66: 673-678. [Links](#)

- ⁽⁹⁰⁾ Mousset B, Benoit MA, Delloye C, Bouillet R, Gillard J. Biodegradable implants for potential use in bone infection. An in vitro study of antibiotic-loaded calcium sulphate. *Int Orthop* 1995; 19: 157-161. [Links](#)
- ⁽⁹¹⁾ Benoit MA, Mousset B, Delloye C, Bouillet R, Gillard J. Antibiotic-loaded plaster of Paris implants coated with polylactide-co-glycolide as a controlled release delivery system for the treatment of bone infections. *Int Orthop* 1997; 21: 403-408. [Links](#)
- ⁽⁹²⁾ Bibbo C, Patel DV. The effect of demineralized bone matrix-calcium sulfate with vancomycin on calcaneal fracture healing and infection rates: A prospective study. *Foot Ankle Int* 2006; 27: 487-493. [Links](#)
- ⁽⁹³⁾ Chang W, Colangeli M, Colangeli S, Di Bella C, Gozzi E, Donati D. Adult osteomyelitis: Debridement versus debridement plus Osteoset T pellets. *Acta Orthop Belg* 2007; 73: 238-243. [Links](#)
- ⁽⁹⁴⁾ Salgami EV, Bowling FL, Whitehouse RW, Boulton AJ. Use of tobramycin-impregnated calcium sulphate pellets in addition to oral antibiotics: An alternative treatment to minor amputation in a case of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Care* 2007; 30: 181-182. [Links](#)
- ⁽⁹⁵⁾ Tuzuner T, Uygun I, Sencan I, Haklar U, Oktas B, Ozdemir D. Elution characteristics and mechanical properties of calcium sulfate-loaded bone cement containing teicoplanin. *J Orthop Sci* 2007; 12: 170-177. [Links](#)
- ⁽⁹⁶⁾ Tuzuner T, Sencan I, Ozdemir D, Alper M, Duman S, Yavuz T, Yildirim M. In vivo evaluation of teicoplanin- and calcium sulfate-loaded PMMA bone cement in preventing implant-related osteomyelitis in rats. *J Chemother* 2006; 18: 628-633. [Links](#)
- ⁽⁹⁷⁾ Vechasilp J, Tangtrakulwanich B, Oungbho K, Yuenyongsawad S. The efficacy of methotrexate-impregnated hydroxyapatite composites on human mammary carcinoma cells. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2007; 15: 56-61. [Links](#)
- ⁽⁹⁸⁾ Buranapanitkit B, Srinilta V, Ingviga N, Oungbho K, Geater A, Ovatlarnporn C. The efficacy of a hydroxyapatite composite as a biodegradable antibiotic delivery system. *Clin Orthop Relat Res* 2004: 244-252. [Links](#)
- ⁽⁹⁹⁾ Kim SY, Kim SG, Lim SC, Bae CS. Effects on bone formation in ovariectomized rats after implantation of tooth ash and plaster of Paris mixture. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 852-857. [Links](#)
- ⁽¹⁰⁰⁾ Parsons JR, Ricci JL, Alexander H, Bajpai PK. Osteoconductive composite grouts for orthopedic use. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 523: 190-207. [Links](#)
- ⁽¹⁰¹⁾ Ziran BH, Smith WR, Morgan SJ. Use of calcium-based demineralized bone matrix/allograft for nonunions and posttraumatic reconstruction of the appendicular skeleton: Preliminary results and complications. *J Trauma* 2007; 63: 1324-1328. [Links](#)
- ⁽¹⁰²⁾ Robinson D, Alk D, Sandbank J, Farber R, Halperin N. Inflammatory reactions associated with a calcium sulfate bone substitute. *Ann Transplant* 1999; 4(3-4): 91-97. [Links](#)
- ⁽¹⁰³⁾ Borrelli J Jr, Prickett WD, Ricci WM. Treatment of nonunions and osseous defects with bone graft and calcium sulfate. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 411: 245-254. [Links](#)
- ⁽¹⁰⁴⁾ Furlaneto FA, Nagata MJ, Fucini SE, Deliberador TM, Okamoto T, Messori MR. Bone healing in critical-size defects treated with bioactive glass/calcium sulfate: A histologic and histometric study in rat calvaria. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18: 311-318. [Links](#)
- ⁽¹⁰⁵⁾ Lewis KN, Thomas MV, Puleo DA. Mechanical and degradation behavior of polymer-calcium sulfate composites. *J Mater Sci Mater Med* 2006; 17: 531-537. [Links](#)
- ⁽¹⁰⁶⁾ Urban RM, Turner TM, Hall DJ, Infanger SI, Cheema N, Lim TH, Richelsoph K. An injectable calcium sulfate-based bone graft putty using hydroxypropylmethylcellulose as the plasticizer. *Orthopedics* 2004; 27(1 Suppl): s155-s159. [Links](#)
- ⁽¹⁰⁷⁾ Reynolds MA, Aichelmann-Reidy ME, Kassolis JD, Prasad HS, Rohrer MD. Calcium sulfate-carboxymethylcellulose bone graft binder: Histologic and morphometric evaluation in a critical size defect. *J Biomed Mater Res B Appl. Biomater* 2007; 83: 451-458. [Links](#)
- ⁽¹⁰⁸⁾ d'Ayala GG, De Rosa A, Laurienzo P, Malinconico M. Development of a new calcium sulphate-based composite using alginate and chemically modified chitosan for bone regeneration. *J Biomed Mater Res A* 2007; 81: 811-820. [Links](#)
- ⁽¹⁰⁹⁾ Krisanapiboon A, Buranapanitkit B, Oungbho K. Biocompatibility of hydroxyapatite composite as a local drug delivery system. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2006; 14: 315-318. [Links](#)
- ⁽¹¹⁰⁾ Mamidwar SS, Arena C, Kelly S, Alexander H, Ricci J. In vitro characterization of a calcium sulfate/PLLA composite for use as a bone graft material. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2007; 81: 57-65. [Links](#)

- (¹¹¹) Mamidwar S, Weiner M, Alexander H, Ricci J. In vivo bone response to calcium sulfate/poly L-lactic acid composite. *Implant Dent* 2008; 17: 208-216. [Links](#)
- (¹¹²) Huan Z, Chang J. Self-setting properties and in vitro bioactivity of calcium sulfate hemihydrate-tricalcium silicate composite bone cements. *Acta Biomater* 2007; 3: 952-960. [Links](#)
- (¹¹³) Urban RM, Turner TM, Hall DJ, Inoue N, Gitelis S. Increased bone formation using calcium sulfate-calcium phosphate composite graft. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 459: 110-117. [Links](#)
- (¹¹⁴) Guo H, Wei J, Liu CS. Development of a degradable cement of calcium phosphate and calcium sulfate composite for bone reconstruction. *Biomed Mater* 2006; 1: 193-197. [Links](#)
- (¹¹⁵) Kim JY, Cho BC. Effect of calcium sulfate pellets on early bone mineralization in distraction osteogenesis for craniofacial microsomnia in adults. *J Craniofac Surg* 2007; 18: 1309-1321. [Links](#)
- (¹¹⁶) Cho BC, Park JW, Baik BS, Kim IS. Clinical application of injectable calcium sulfate on early bony consolidation in distraction osteogenesis for the treatment of craniofacial microsomnia. *J Craniofac Surg* 2002; 13: 465-475; Discussion 475-477. [Links](#)
- (¹¹⁷) Cho BC, Chung HY, Lee DG, Yang JD, Park JW, Roh KH, Kim GU, Lee DS, Kwon IC, Bae EH, et al. The effect of chitosan bead encapsulating calcium sulfate as an injectable bone substitute on consolidation in the mandibular distraction osteogenesis of a dog model. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1753-1764. [Links](#)
- (¹¹⁸) Cho BC, Kim TG, Yang JD, Chung HY, Park JW, Kwon IC, Roh KH, Chung HS, Lee DS, Park NU, Kim IS. Effect of calcium sulfate-chitosan composite: Pellet on bone formation in bone defect. *J Craniofac Surg* 2005; 16: 213-224; Discussion 225-227. [Links](#)
- (¹¹⁹) Song HR, Oh CW, Kyung HS, Park IH, Kim PT, Baek SH, Kim SJ, Lee ST. Injected calcium sulfate for consolidation of distraction osteogenesis in rabbit tibia. *J Pediatr Orthop B* 2004; 13: 170-175. [Links](#)
- (¹²⁰) Cho BC, Park JW, Baik BS, Kwon IC, Kim IS. The role of hyaluronic acid, chitosan, and calcium sulfate and their combined effect on early bony consolidation in distraction osteogenesis of a canine model. *J Craniofac Surg* 2002; 13: 783-793. [Links](#)
- (¹²¹) Mittal M, Chandra S, Chandra S. An evaluation of plaster of Paris barriers used under various materials to repair furcation perforations (in vitro study). *J Endod* 1999; 25: 385-388. [Links](#)
- (¹²²) Alhadainy HA, Abdalla AI. Artificial floor technique used for the repair of furcation perforations: A microleakage study. *J Endod* 1998; 24: 33-35. [Links](#)
- (¹²³) Conner HD. Bone grafting with a calcium sulfate barrier after root amputation. *Compend Contin Educ Dent* 1996; 17: 42, 44, 46; Quiz 48. [Links](#)
- (¹²⁴) Andreana S. A combined approach for treatment of developmental groove associated periodontal defect. A case report. *J Periodontol* 1998; 69: 601-607. [Links](#)
- (¹²⁵) Pecora G, De Leonardis D, Ibrahim N, Bovi M, Cornelini R. The use of calcium sulphate in the surgical treatment of a through and through periradicular lesion. *Int Endod J* 2001; 34: 189-197. [Links](#)
- (¹²⁶) Pecora G, Baek SH, Rethnam S, Kim S. Barrier membrane techniques in endodontic microsurgery. *Dent Clin North Am* 1997; 41: 585-602. [Links](#)
- (¹²⁷) Doobrow JH, Leite RS, Hirsch HZ. Concomitant oroantral communication repair and immediate implant placement: A five-year case report. *Implant Dent* 2008; 17: 176-181. [Links](#)
- (¹²⁸) Mesimeris V, Sade E, Baer PN. Calcium sulfate as a biodegradable barrier membrane - A preliminary report on the Surgiplast. Technique. *Periodontal Clin Investig* 1995; 17: 13-16. [Links](#)
- (¹²⁹) Anson D. Saving periodontally hopeless teeth using calcium sulfate and demineralized freeze-dried bone allograft. *Compend Contin Educ Dent* 1998; 19: 284, 286, 288 *Passim*. [Links](#)
- (¹³⁰) Chen WJ, Tsai TT, Chen LH, Niu CC, Lai PL, Fu TS, McCarthy K. The fusion rate of calcium sulfate with local autograft bone compared with autologous iliac bone graft for instrumented short-segment spinal fusion. *Spine* 2005; 30: 2293-2297. [Links](#)
- (¹³¹) Alexander DI, Manson NA, Mitchell MJ. Efficacy of calcium sulfate plus decompression bone in lumbar and lumbosacral spinal fusion: Preliminary results in 40 patients. *Can J Surg* 2001; 44: 262-266. [Links](#)
- (¹³²) Peters CL, Hines JL, Bachus KN, Craig MA, Bloebaum RD. Biological effects of calcium sulfate as a bone graft substitute in ovine metaphyseal defects. *J Biomed Mater Res A* 2006; 76: 456-462. [Links](#)

- (¹³³) Anson D. Calcium sulfate-augmented soft tissue root coverage adjacent to connective tissue grafting: A new technique. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003; 23: 337-343. Links
- (¹³⁴) Frame JW. A composite of porous calcium sulphate dihydrate and cyanoacrylate as a substitute for autogenous bone. *J Oral Surg* 1980; 38: 251-256. Links
- (¹³⁵) Perry A, Mahar A, Massie J, Arrieta N, Garfin S, Kim C. Biomechanical evaluation of kyphoplasty with calcium sulfate cement in a cadaveric osteoporotic vertebral compression fracture model. *Spine J* 2005; 5: 489-493. Links
- (¹³⁶) Derincek A, Wu C, Mehbod A, Transfeldt EE. Biomechanical comparison of anatomic trajectory pedicle screw versus injectable calcium sulfate graft-augmented pedicle screw for salvage in cadaveric thoracic bone. *J Spinal Disord Tech* 2006; 19: 286-291. Links
- (¹³⁷) Hak DJ. The use of osteoconductive bone graft substitutes in orthopaedic trauma. *J Am Acad Orthop Surg* 2007; 15: 525-536. Links
- (¹³⁸) Panchbhavi VK, Vallurupalli S, Morris R, Patterson R. The use of calcium sulfate and calcium phosphate composite graft to augment screw purchase in osteoporotic ankles. *Foot Ankle Int* 2008; 29: 593-600. Links
- (¹³⁹) Kelly CM, Wilkins RM. Treatment of benign bone lesions with an injectable calcium sulfate-based bone graft substitute. *Orthopedics* 2004; 27(1 Suppl): s131-s135. Links
- (¹⁴⁰) Wikesjo UM, Susin C, Qahash M, Polimeni G, Leknes KN, Shanaman RH, Prasad HS, Rohrer MD, Hall J. The critical size supraalveolar peri-implant defect model: characteristics and use. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 846-854. Links
- (¹⁴¹) Raiche AT, Puleo DA. In vitro effects of combined and sequential delivery of two bone growth factors. *Biomaterials* 2004; 25: 677-685. Links
- (¹⁴²) Raiche AT, Puleo DA. Modulated release of bioactive protein from multilayered blended PLGA coatings. *Int J Pharm* 2006; 311(1-2): 40-49. Links
- (¹⁴³