
10

Régénérations tissulaire et osseuse guidées

La régénération osseuse et la régénération tissulaire guidées sont des thérapeutiques récentes, visant non plus à stabiliser la lésion parodontale, mais à effacer les effets destructeurs de la maladie. Ce sont donc des thérapeutiques de guérison avec retour à la situation originelle. Même si ces interventions restent encore des traitements occasionnels, conduits à raison d'une pose de membrane pour 15 à 20 interventions d'après les estimations que nous avons pu faire, les perspectives qu'elles ouvrent sont passionnantes. On peut prédire que l'usage de biomatériaux mieux adaptés (facteurs de croissance, biomatériaux bioactifs, etc.) devrait élargir le champ du retour *ad integrum* visé par ces protocoles.

Membranes et régénération tissulaire guidée

Introduction

C'est au début des années 1980 qu'émergea le concept de régénération tissulaire guidée (RTG) (*guided tissue regeneration* GTR des Anglo-Saxons). Historiquement, les procédures de traitement parodontal consistaient, jusqu'à cette époque, après élévation d'un lambeau muco-périosté, en l'élimination chirurgicale du tissu de granulation gingival et osseux, en curetages radiculaires et osseux, en surfaçage cémento-dentinaire. La cicatrisation intervenait par formation d'un épithélium de jonction long accolé à la racine dentaire, sans régénération *ad integrum* du ligament alvéolo-dentaire, du ciment ni de l'os environnant.

Le concept de RTG est fondé sur le fait que les tissus parodontaux ont des comportements biologiques différents lors de la cicatrisation. Ainsi, la vitesse de cicatrisation épithéliale étant plus élevée que celle de réparation osseuse, elle la précède et la gêne, entraînant un comblement de l'espace disponible par du tissu épithélial et conjonctif non minéralisé. Il a alors été supposé que la mise en place d'une membrane dans un site sous-épithélio-conjonctif lors de l'intervention chirurgicale pourrait favoriser la régénération d'un complexe parodontal *ad integrum* (ligament alvéolo-dentaire, cément, os). La technique utilisée chez le singe puis chez l'homme a été décrite par Nyman pour la première fois en 1982 (Nyman et coll., 1982a, b). C'est Gottlow et coll. (1986) qui popularisèrent le terme de régénération tissulaire guidée.

Très rapidement il est apparu que la membrane utilisée devrait présenter des caractéristiques permettant de répondre aux principes suivants (Scantlebury, 1993) :

- intégration tissulaire,
- imperméabilité cellulaire,
- maniabilité clinique,
- conservation de l'espace,
- biocompatibilité.

Pour tenter de remplir ces conditions, différents types de membranes ont été utilisés.

- La première génération de matériaux non résorbables comprend essentiellement les membranes en polytétrafluoroéthylène expansé qui doivent être retirées du site chirurgical environ 6 à 8 semaines après leur implantation.
- La seconde génération fait appel à des matériaux résorbables de type collagène (y compris dure-mère et *fascia lata*), ou à base de polylactide ou d'une association polylactide/polyglycolide. Des matériaux résorbables sont utilisés pour la préparation des membranes, car la résorption *in situ* du matériau implanté évite d'avoir à ré-intervenir chirurgicalement sur le site traité quelques semaines seulement après l'implantation initiale à but thérapeutique.

Membranes non résorbables

La membrane en polytétrafluoroéthylène expansé (*expanded polytetrafluoroethylene*, ePTFE) (Gore-Tex®) est une matrice tridimensionnelle constituée d'un réseau organisé de PTFE. Les nœuds de jonction sont maintenus plus ou moins éloignés les uns des autres par une structure fibrillaire fine.

Ce matériau est poreux pour permettre la colonisation tissulaire superficielle et donc une relative stabilité après implantation sous le tissu conjonctif gingival. Cette porosité peut être variable en fonction des

applications médicales recherchées (chirurgie ligamentaire, parodontale ou vasculaire).

Pour les applications en parodontologie, la partie coronaire de la membrane, qui s'intercale entre la couronne dentaire et la gencive, présente des pores d'une taille variant entre 100 à 300 μm , une porosité de 90 % et une épaisseur de 1 mm. La partie apicale, dite occlusive, présente des pores de taille inférieure à 8 μm , une porosité de 30 % et une épaisseur de 0,15 mm.

Pour assurer la maniabilité clinique, la membrane Gore-Tex® est proposée sous différentes formes et tailles. Pour permettre une conservation de l'espace entre tissu épithélio-conjonctif et complexe os-ligament, elle est rendue plus rigide grâce à des renforts en titane (Hardwick et coll., 1995). Cette membrane peut ainsi être préformée au moment de l'intervention chirurgicale.

Investigations précliniques

Les investigations précliniques chez l'animal ont rapidement montré l'intérêt du concept de RTG. Malgré la difficulté à analyser les résultats (Pontoriero et coll., 1992), la plupart des études ont confirmé des gains significatifs en termes de niveau d'attache et de hauteur d'os, que soit utilisée une membrane en PTFE ou en silicone-nylon (Nyman et coll., 1982a; Gottlow et coll., 1984; Magnusson et coll., 1985; Aukhil et coll., 1986; Caffesse et coll., 1988).

Investigations cliniques

Les investigations cliniques, en général, présentent presque toujours des biais méthodologiques. Idéalement, les études cliniques visant à évaluer un type de membrane devraient systématiquement être prospectives, randomisées, contrôlées (Dard et Proust, 1995) et, si possible, présenter des résultats en fonction de la classification suivante (Rateitschak, 1989) :

- lésions verticales à 3 murs, 2 murs ou 1 mur (3 types),
- furcations horizontales de classes I, II, III et de sous-classes A, B, C (9 types).

Pour chacun des 12 types de lésion ainsi caractérisés, plusieurs variables doivent être évaluées concernant l'aspect clinique des tissus mous (profondeur de poche, niveau d'attache, récession gingivale); l'aspect clinique des tissus durs (perte et gain osseux dans la lésion, perte et gain osseux sur la crête, etc.); l'aspect radiographique; l'aspect histologique; l'environnement (indice gingival, mobilité, saignement, indice de plaque, déhiscence) (Lynch, 1992).

Aucune des études retrouvées dans la littérature scientifique, concernant aussi bien les membranes non résorbables que résorbables (voir plus loin), ne propose d'analyse parallèle de ces variables sur des lésions types bien

caractérisées. Néanmoins, compte tenu de la nécessité de retirer les membranes non résorbables après 6 semaines environ, la mesure directe du gain en tissu ostéo-conjonctif de régénération, lors de la seconde intervention (*reentry*), est un bon paramètre d'évaluation (variable primaire).

En utilisant cette méthode, Flores de Jacoby (1991) a mis en évidence un gain moyen de 65 % (5,1 mm) lors du retrait de la membrane (première *reentry*). Neuf à douze mois plus tard, une seconde *reentry* a permis de déterminer qu'environ la moitié de ce tissu ostéo-conjonctif (gain moyen 31 %) s'est effectivement minéralisée (Flores de Jacoby et coll., 1992).

La technique RTG par utilisation d'une membrane en PTFE permet donc d'obtenir un gain moyen réel d'os estimé à 2,5 mm sur des lésions à trois murs d'une profondeur moyenne initiale de 8 mm (Flores de Jacoby, 1991; Flores de Jacoby et coll., 1992).

La technique de RTG permet des succès thérapeutiques sur lésions osseuses à deux ou trois murs (Gottlow et coll., 1986; Becker et coll., 1988; Flores de Jacoby, 1991; Minabe, 1991; Flores de Jacoby et coll., 1992), et aux furcations de classe II situées à la mandibule (Gottlow et coll., 1986; Pontoriero et coll., 1987, 1988; Becker et coll., 1988; Lekovic et coll., 1989; Caffesse et coll., 1990; Flores de Jacoby, 1991; Kocher et coll., 1991; Flores de Jacoby et coll., 1992). Pour ce type de lésions suivies pendant cinq ans, il semble que les résultats obtenus soient durables (Gottlow et coll., 1992).

Les furcations de classe III mandibulaires ou de classe II ou III au maxillaire ne connaissent pas d'amélioration lors d'un traitement par RTG (Metzler et coll., 1991), lorsque les résultats sont comparés à un traitement par lambeau muco-périosté repositionné coronairement (Garrett et coll., 1994).

Outre la contrainte d'opérer une deuxième fois le patient pour retirer la membrane en PTFE, ce matériau est facilement contaminé par les bactéries de la flore parodontale environnante, ce qui génère une inflammation et parfois une destruction tissulaire importante (Noppe et coll., 1990; Selvig et coll., 1990).

D'autre part, la mise à nu de la membrane au cours de la cicatrisation (« exposition ») est une complication assez fréquente (Becker et coll., 1988) qui mériterait d'être l'objet d'études cliniques et étiologiques approfondies.

Membranes résorbables

Ces membranes font appel à une matrice résorbable d'origine naturelle comme le collagène, à des polymères de type polylactide ou à des copolymères de type polylactide/polyglycolide. À partir de ces trois substances ont été élaborées différentes membranes que l'on peut classer de la façon suivante :

- collagène : Avitene[®], Bio-Tape[®], Colla-Tec[®], Collistar[®], Paroguide[®], Periogen[®],

- polylactide : Atrisorb[®], Matrix Barrier[®] (Guidor),
- polylactide/polyglycolide : Vicryl[®] Resolut[®].

Les membranes en collagène sont généralement préparées à partir de derme bovin (collagène de type I) et se manipulent avec aisance. Mais on ne peut négliger les risques de sensibilisation ou de réponse immunologique générale chez les patients, ainsi que les risques de contamination par les agents responsables de l'encéphalopathie spongiforme des bovins.

Les matériaux à base d'acide lactique sont hydrophiles et généralement constitués par association de deux matrices présentant des porosités différentes (partie coronaire : 400-500 pores/cm², partie radiculaire : 4000-5000 pores/cm²).

Les copolymères acide lactique/acide glycolique sont constitués en réseau contenant des pores de taille inférieure à 2 mm. Dans le cas de la membrane Vicryl[®], le copolymère est constitué de 9 parts de glycolide pour 1 part de lactide (Polylactin 910).

Après implantation *in vivo*, l'évolution de ces matériaux vers leur destruction complète devrait s'effectuer en quatre étapes, décrites par Kronenthal (1975), mais que l'on peut, de nos jours, mieux détailler :

HYDRATATION

L'infiltration d'eau va favoriser la mobilité des chaînes macromoléculaires les unes par rapport aux autres et entraîner une perte de rigidité dont il résulte une diminution de la capacité à conserver libre l'espace nécessaire à la régénération tissulaire.

DÉFORMATION

Le processus précédent peut conduire à la déformation totale du matériau qui va alors adhérer par toute sa surface aux tissus environnants.

DÉGRADATION

Compte tenu de la cinétique de réparation des tissus parodontaux, le processus de dégradation d'une membrane doit être achevé en quatre semaines au plus (Iglhaut et coll., 1988; Wikesjö et Nilveus, 1991).

La phase de dégradation consiste en une dissociation et perte de cohésion des fibres de la matrice. La fin de la phase de dégradation et, surtout, la phase de résorption se caractérisent par une diminution progressive du poids total sec du matériau. À ce stade, la fonction de barrière n'est plus assurée, la membrane perd peu à peu toute intégrité structurelle et le risque de contamination bactérienne augmente.

Cette dégradation, de type enzymatique (collagénase) dans le cas du collagène et de type hydrolytique (rupture des liaisons esters) dans le cas des polymères de synthèse, s'accompagne au mieux d'une réaction inflammatoire temporaire, au pire d'une résorption osseuse.

RÉSORPTION

La réaction inflammatoire se caractérise par l'arrivée sur le site concerné de cellules multinucléées et de macrophages qui vont phagocyter les fragments de matériau. Elle aboutit à la circulation, dans les fluides biologiques, d'acides aminés ou de monomères d'acide lactique ou d'acide glycolique. Ce processus de résorption dure normalement deux semaines. Il implique une perte totale de la cohésion interne des chaînes moléculaires et leur fragmentation.

Les membranes, comme tout matériau résorbable, doivent présenter une cinétique de résorption concomitante de la cinétique de régénération tissulaire. Si cette condition n'est pas remplie, il en résulte un déficit de formation tissulaire.

Caffesse et coll. (1994) montrent que l'on obtient, chez le chien, des résultats similaires grâce à la technique GTR, que l'on utilise une membrane résorbable (copolymère glycolide-lactide) ou non résorbable (ePTFE). Il est clair que des études cliniques contrôlées sont nécessaires pour permettre de choisir, en termes d'efficacité de traitement, entre membrane non résorbable et résorbable (Gottlow, 1993).

Conclusion et perspectives

Si l'on confronte toutes les études en clinique humaine précédemment citées :

- 12 concernent les interventions à lambeau seul,
- 17 rapportent l'implantation d'une membrane ePTFE,
- 21 rapportent l'implantation d'une membrane résorbable.

Les membranes résorbables et non résorbables permettent d'atteindre des niveaux de régénération parodontale similaires. Pour les deux types de membrane, ces niveaux sont supérieurs à ceux atteints par la mise en œuvre d'une opération par lambeau muco-périosté simple.

Néanmoins, apparaît très clairement la nécessité d'entreprendre des études cliniques pour évaluer et comparer les techniques chirurgicales classiques et les techniques RTG, ainsi que les différentes membranes disponibles. À cet égard, l'approche méthodologique détaillée par Lynch (1992) est de loin la plus complète.

Pour pallier les déficits thérapeutiques des membranes dans les pertes osseuses importantes, certains auteurs utilisent avec succès l'association greffe osseuse, autologue, homologue ou hétérologue, et membrane résorbable. Cette approche semble prometteuse.

On peut à plus long terme, et sur la base d'études cliniques bien conduites, envisager l'utilisation de membranes recouvertes de phosphates de calcium, de cellules autologues, d'antibiotiques, de facteurs de croissance.

Régénération osseuse guidée (ROG)

Toute extraction dentaire entraîne une résorption physiologique de la crête osseuse alvéolaire avec une cicatrisation de deuxième intention du fait de l'éloignement des bords de la plaie. Ce processus de cicatrisation comprend quatre phases : l'exsudation, la résorption, la prolifération, la réparation. Il dépend essentiellement de la formation du caillot sanguin à partir des vaisseaux lésés du rebord alvéolaire.

Progressivement, ce caillot laisse la place à un tissu de granulation, alors qu'au fond de l'alvéole commence la reconstruction osseuse (Schroeder, 1987). Cette réparation est effective entre six et huit semaines. La résorption peut s'accompagner de pertes de substances plus importantes dans un certain nombre de circonstances.

Ces pertes de substances peuvent être :

- d'ordres dentaire et parodontal :
 - lésions périapicales (granulomes, kystes),
 - maladies parodontales (destruction du support de la dent),
 - abcès;
- d'ordre traumatique :
 - fracture des alvéoles,
 - fracture des bases osseuses;
- d'ordre chirurgical :
 - alvéolectomie,
 - dent ankylosée,
 - dent incluse.

Les différentes déformations des crêtes édentées, consécutives à une perte de substance ont été classées par Seibert (1983) et Allen et coll. (1985) :

- en trois classes principales :
 - type A : perte corono-apicale ou verticale,
 - type B : perte vestibulo-linguale ou horizontale,
 - type C : association des deux précédentes;
- en trois sous-classes :
 - légère : perte de substance de moins de 3 mm,
 - modérée : perte de substance de 3 à 6 mm,
 - sévère : perte de substance de plus de 6 mm.

Toutes ces déformations, quand elles se situent en particulier dans les secteurs antérieurs, posent des problèmes quant au remplacement prothétique des dents manquantes (hauteur importante de l'élément intermédiaire du bridge, non-alignement des collets, aspect inesthétique).

De plus, il est difficile d'envisager immédiatement la pose d'implants, soit du fait d'une mise en place trop linguale, soit du fait du manque d'ancrage

osseux. Pour pallier ces problèmes, un grand nombre de techniques chirurgicales de reconstruction des défauts osseux crestaux localisés a été décrit dans la littérature depuis Abrams en 1980 qui, le premier, a présenté une méthode de reconstruction de ces défauts. Avec Seibert (1983), nous pouvons distinguer trois classes de techniques chirurgicales :

Classe 1 : Implantation enfouie, sous-épithéliale, sous-conjonctive ou sous-périostée

- classe 1a : tissus mous
 - tissu conjonctif
 - tissu épithélio-conjonctif
- classe 1b : biomatériaux
 - hydroxyapatite
 - phosphate-tricalcique
- classe 1c : os
 - os prélevé à distance (Tulasne et coll., 1990)
 - cavité buccale
 - os illiaque
 - os pariétal
 - os de banque

Classe 2 : Implantation de recouvrement
- greffe épithélio-conjonctive de surface

Classe 3 : Implantations mixtes associant le recouvrement et l'enfouissement
- greffe de tissu conjonctif
- greffe épithélio-conjonctive

Ces interventions ont toutes comme but de retrouver le volume perdu tout en conservant une gencive de texture et de couleur normales. Elles ont toutes des avantages et des inconvénients. Elles sont toutes invasives et deux problèmes sont rencontrés : le premier est lié à la quantité de matériau nécessaire et le second à la difficulté de remodelage de la crête.

Ces dernières années, le concept de régénération osseuse guidée a été proposé. Les travaux de Melcher (1976), Karring et coll. (1980), Nyman et coll. (1980), Boyko et coll. (1981), Gottlow et coll. (1984) sur la régénération tissulaire dans le traitement de la maladie parodontale ont permis de mettre au point des barrières physiques isolant les cellules épithélio-conjonctives du site opératoire, laissant ainsi le temps aux cellules d'origine desmodontale et osseuse de proliférer dans l'espace occupé par le caillot. Au niveau osseux, dès 1957, Murray et coll. avaient isolé un défaut osseux créé dans un os iliaque de chien à l'aide d'une cage en plastique : après cicatrisation, un os néoformé occupe l'intérieur de la cage. De même, Linghorne, en 1960, enleva une portion de 15 mm de péroné chez le chien et mit en place

un tube creux en polyéthylène permettant la formation d'un caillot sanguin à l'intérieur. Il obtint du côté tube une néoformation osseuse, alors que de l'autre côté, l'espace était rempli de tissu conjonctif. Melcher et Dreyer, en 1962, ont recouvert des défauts de 3 mm, créés dans des fémurs de rats adultes, par des membranes en acétate de cellulose.

Ces sites sont remplis d'os néoformé alors que les sites non recouverts sont remplis de tissu conjonctif dense. En 1988, Dahlin et coll. ont expérimenté une membrane en polytétrafluoroéthylène expansé utilisée en technique de régénération osseuse guidée. Partant du principe que l'envahissement du défaut osseux par du tissu conjonctif crée un obstacle à sa séparation, ces auteurs ont testé l'utilisation de membranes en téflon faisant un obstacle mécanique à l'envahissement conjonctif du défaut osseux. Ils ont utilisé 35 rats Sprague-Dawley chez qui ils ont créé un trou de 5 mm de diamètre avec une tréphine dans l'angle mandibulaire. Du côté droit, ils ont mis en place, lingualemment et vestibulairement, une membrane poreuse en polytétrafluoroéthylène expansé (Gore-tex, W.L. Gore and Associates, Flagstaff, Arizona, USA) dépassant les bords du trou de 2 à 3 mm et fixée par des sutures trans-osseuses. Du côté gauche, ils ont créé les mêmes défauts qu'ils ont laissé cicatriser sans mettre de membrane. Les animaux sont examinés à 3, 6, 9 et 22 semaines. La moitié des défauts recouverts par une membrane présente une cicatrisation complète à 3 semaines. La totalité des défauts recouverts par une membrane présente un comblement osseux à 6 semaines. Aucun des défauts du côté témoin (non recouvert par la membrane) ne présente une fermeture osseuse à 3, 6, 9 et 22 semaines; les trous créés sont remplis de tissu conjonctif, et il existe une petite régénération le long des bords du défaut.

Le même type de travail a été réalisé chez le singe par Dahlin (1990). Sur la mandibule, d'un côté, un défaut osseux est créé par perforation de part en part. Une membrane en téflon est posée en vestibulaire et en lingual. De l'autre côté, le même défaut est réalisé afin de servir de site témoin. Après trois mois de cicatrisation, la totalité des défauts recouverts par la membrane est remplie d'os alors que dans les sites témoins, on observe une discontinuité osseuse avec présence de tissu conjonctif.

En 1990, Seibert et Nyman ont utilisé cette membrane pour corriger des défauts osseux créés expérimentalement chez le chien. Les prémolaires de deux chiens adultes Beagle ont été extraites; l'os vestibulaire a été fraisé jusqu'à l'apex. Après trois mois de cicatrisation, les auteurs ont réussi à corriger les défauts osseux créés, par l'utilisation de membrane en polytétrafluoroéthylène expansé (PTFE e), associée dans certains cas à des biomatériaux (Inter-Pore 200® et *Tissue growth matrix*®) servant d'espaceurs. Dans le secteur avec la membrane seule, la cicatrisation se fait sans problème, et l'os néoformé dans l'espace créé par la membrane a le même aspect que l'os original.

Conclusion

De nombreuses études cliniques (Buser et coll., 1995; Jovanovic et Nevins, 1994; Mattout et coll., 1995; Shanaman, 1994) démontrent l'intérêt de l'utilisation de membranes pour régénérer de l'os. Il existe peu de travaux avec les membranes non résorbables.

Il est souvent nécessaire d'associer aux membranes des espaceurs (vis, matériaux de comblement ou greffe osseuse autogène) ou d'utiliser une nouvelle membrane armée avec du titane. De plus, il peut s'avérer nécessaire de fixer la membrane avec des vis.

RÉFÉRENCES

- ABRAMS L. Augmentation of the deformed residual edentulous ridge for fixed protheses. *Compend Contin Educ Dent* 1980 **1** : 205-214
- ALLEN EP, GAINZA CS, FARTHING GG, NEWBOLD DA. Improved technique for localized ridge augmentation. *J Periodontol* 1985 **56** : 195-199
- AUKHIL I, PETERSSON E, SUGGES C. Guided tissue regeneration. An experimental procedure in beagle dogs. *J Periodontol* 1986 **57** : 727-734
- BECKER W, BECKER BE, BERG L, PRICHARD J, CAFFESSE R, ROSENBERG E. New attachment after treatment with root isolation procedure : report for treated class III and class II furcations and vertical osseous defects. *Int J Periodont Restor Dentist* 1988 **8** : 9-23
- BOYKO GA, MELCHER AH, BRUNETTE DM. Formation of new periodontal ligament cell implanted *in vivo* after culture *in vitro* : a preliminary study of transplanted roots in the dog. *J Periodont Res* 1981 **16** : 73-88
- BUSER D, DULA K, BELSER UC, HIRT HP, BERTHOLD H. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. II. Surgical procedure in the mandible. *Int J Periodont Restor Dentist* 1995 **15** : 11-29
- CAFFESSE RG, SMITH BA, CASTELLI WA, NASJLETI CE. New attachment achieved by guided tissue regeneration in beagle dogs. *J Periodontol* 1988 **59** : 589-594
- CAFFESSE RG, SMITH BA, DUFF B, MORRISON EC, MERRILL D, BECKER W. Class II furcations treated by guided tissue regeneration in humans : case reports. *J Periodontol* 1990 **65** : 510
- CAFFESSE RG, NASJLETI CE, MORRISON EC, SANCHEZ R. Guided tissue regeneration : comparison of bioabsorbable and non-bioabsorbable membranes. Histologic and histometric study in dogs. *J Periodontol* 1994 **65** : 583-591
- DAHLIN C, LINDHE A, GOTTLow J, NYMAN S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plastic Reconstr Surg* 1988 **81** : 672
- DAHLIN C. Healing of maxillary and mandibular bone defects using a membrane technique : an experimental study in Monkeys. *Scand J Plastic Reconstr Surg Hand Surg* 1990 **24** : 13-19

- DARD M, PROUST JP. Recherche clinique en odontologie conservatrice. Théorie et applications des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). *Chirurgie Dentaire (France)* 1995 **739** : 33-36
- FLORES DE JACOBY L. Parodontaltherapie nach der gesteuerten parodontalen Geweberegeneration. *Dtsch Zahnärztl Zeitschr* 1991 **46** : 390-393
- FLORES DE JACOBY L, ZIMMERMANN A, TSALIKIS L. Parodontalbehandlung mit gesteuerter Geweberegeneration-Langzeitergebnisse. *Dtsch Zahnärztl Zeitschr* 1992 **47** : 312-315
- GARRETT S, GANTES B, ZIMMERMAN G, EGELBERG J. Treatment of mandibular class III periodontal furcation defects. Coronally positioned flaps with and without expanded polytetrafluoroethylene membranes. *J Periodontol* 1994 **65** : 592-597
- GOTTLLOW J, NYMAN S, KARRING T, LINDHE J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1984 **11** : 494-503
- GOTTLLOW J, NYMAN S, LINDHE J, KARRING T, WENNSTRÖM T. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol* 1986 **13** : 604-616
- GOTTLLOW J, NYMAN S, KARRING T. Maintenance of new attachment gained through guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1992 **19** : 315-317
- GOTTLLOW J. Guided tissue regeneration using bioresorbable and non resorbable devices : initial healing and long-term results. *J Periodontol* 1993 **64** : 1157-1165
- GOTTLLOW J, NYMAN S, KARRING T. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1984 **11** : 494-503
- HARDWICK R, HAYES BK, FLYNN C. Devices for dentoalveolar regeneration : an up-to-date literature review. *J Periodontol* 1995 **66** : 495-505
- IGLHAUT J, AUKHIL I, SIMPSON D, JOHNSTON N, KOCH G. Progenitor cell kinetics during guided tissue regeneration in experimental periodontal wounds. *J Periodont Res* 1988 **23** : 107-117
- JOVANOVIC SA, NEVINS M. Bone formation utilizing titanium-reinforced barrier membranes. *Int J Periodont Restor Dentist* 1994 **15** : 57-69
- KARRING T, NYMAN S, LINDHE J. Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. *J Clin Periodontol* 1980 **7** : 96-105
- KOCHER T, KUHLAU N, PLAGMANN H.C. Gesteuerte Geweberegeneration (GTR-Technik) bei unterschiedlichen parodontalen Defekten. *Dtsch Zahnärztl Zeitschr* 1991 **46** : 423
- KRONENTHAL RL. Polymers in medicine and surgery. In RL Kronenthal, Z Oser, E Martin (eds) : *Biodegradable polymers in medicine and surgery*. Plenum Press, New York, 1975, pp. 119-137
- LEKOVIC V, KENNEY EB, KOVACEVIC K, CARRANZA FA. Evaluation of guided tissue regeneration in class II furcation defects. *J Periodontol* 1989 **60** : 694
- LINGHORNE W.J. The sequence of events in osteogenesis as studied in polyethylene tubes. *Ann NY Acad Sci* 1960 **85** : 445-460
- LYNCH SE. Methods for evaluation of regenerative procedures. *J Periodontol* 1992 **63** : 1085-1092
- MAGNUSSON I, NYMAN S, KARRING T, EGELBERG J. Connective tissue attachment formation following exclusion of gingival connective tissue and epithelium during healing. *J Periodont Res* 1985 **20** : 201-208

- MATTOU P, NOWZARI H, MATTOU C. Clinical evaluation of guided bone regeneration at exposed parts of Brånemark dental implants with and without bone allograft. *Clin Oral Implants Res* 1995 **6** : 189-195
- MELCHER AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol* 1976 **47** : 256-260
- MELCHER AH, DREYER CJ. Protection of the blood clot in healing circumscribed bone defects. *J Bone Joint Surg. American volume (Br)* 1962 **44B** : 424-430
- METZLER DG, SEAMONS BC, MELLONIG JT, GHER ME, GRAY JL. Clinical evaluation of guided tissue regeneration in the treatment of maxillary class II molar-furcation invasions. *J Periodontol* 1991 **62** : 353
- MINABE M. A critical review of the biologic rationale for guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1991 **62** : 171
- MURRAY G, HOLDEN R, ROACHLAU W. Experimental and clinical study of new growth of bone in a cavity. *Ann J Surg* 1957 **95** : 385-387
- NOPPE C, WACHTEL HC, BERNIMOULIN JP, EBERT-KAYSER K. Einheilung von ePTFE-Membranen. Eine klinische und histologische Untersuchung. *Dtsch Zahnärztl Zeitschr* 1990 **45** : 617-620
- NYMAN S, GOTTLAW J, KARRING T, LINDHE J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol* 1982a **9** : 257-265
- NYMAN S, KARRING T, LINDHE J, PLANTEN S. Healing following implantation of periodontitis affected roots into gingival connective tissue. *J Clin Periodontol* 1980 **7** : 394-401
- NYMAN S, LINDHE J, KARRING T, RYLANDER H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1982b **9** : 290-296
- PONTORIERO R, NYMAN S, LINDHE J, ROSENBERG E, SANAVI F. Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in man. *J Clin Periodontol* 1987 **14** : 618-620
- PONTORIERO R, LINDHE J, NYMAN S, KARRING T, ROSENBERG E, SANAVI F. Guided tissue regeneration in degree II furcation-involved mandibular molars. *J Clin Periodontol* 1988 **15** : 247-254
- PONTORIERO R, NYMAN S, ERICSSON I, LINDHE J. Guided tissue regeneration in surgically-produced furcation defects. An experimental study in the beagle dog. *J Clin Periodontol* 1992 **19** : 159-163
- RATEITSCHAK KH, RATEITSCHAK E, WOLF HF. *Parodontologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1989, 400 p.
- SCANTLEBURY TV. 1982-1992 : a decade of technology development for Guided Tissue Regeneration. *J Periodontol* 1993 **64** : 1129-1137
- SCHROEDER HE. *Biopathologie des structures orales*. Ed. CDP, Paris, 1987
- SEIBERT J. Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges using full thickness only graft. Part I, Technique and wound healing. *Compend Cont Educ Dent* 1983 **4** : 437-853
- SEIBERT J, NYMAN S. Localized ridge augmentation in dogs : a pilot study using membranes and hydroxyapatite. *J Periodontol* 1990 **3** : 157-165
- SELVIG KA, NILVEUS RE, FITZMORRIS L, KERSTEN B, KHORSANDI S. Scanning electron microscopic observations of cell population and bacterial contamination of membranes used for guided periodontal tissue regeneration in humans. *J Periodontol* 1990 **61** : 515-520

- SHANAMAN RH. A retrospective study of 237 sites treated consecutively with guided tissue regeneration. *Int J Periodont Restor Dentist* 1994 **14** : 293-301
- TULASNE JF, AMZALAG G, SANSEMAT JJ. Implants dentaires et greffes osseuses. *Cahier de la prothèse* 1990 **71** : 81-107
- WIKESJÖ UME, NILVEUS R. Periodontal repair in dogs. Healing patterns in large circumferential periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1991 **18** : 49-59