

Risques de résistance bactérienne liée à l'antibiothérapie systémique en parodontie

Philippe Bidault, DCD, MSc, FRCDC(C); Fatiha Chandad, PhD; Daniel Grenier, PhD

Auteur-ressource

Dr Grenier

Courriel :
Daniel.Grenier@
greb.ulaval.ca



SOMMAIRE

La nature infectieuse de la plupart des maladies parodontales et les résultats quelques fois limités des thérapeutiques mécaniques conventionnelles justifient dans certains cas l'utilisation d'antibiotiques. L'antibiothérapie systémique comporte toutefois certains risques, notamment le développement d'une résistance aux antibiotiques chez diverses espèces bactériennes. Depuis 20 ans, on rapporte de plus en plus l'existence de bactéries buccales résistantes, voire multirésistantes, aux antibiotiques. Cet article fait le point sur le problème de la résistance aux antibiotiques des bactéries de la cavité buccale.

Pour les citations, la version définitive de cet article est la version électronique : www.cda-adc.ca/jcda/vol-73/issue-8/721.html

La santé gingivale est associée à la présence d'un biofilm mince qui est principalement constitué d'espèces bactériennes à Gram positif appartenant aux genres *Streptococcus* et *Actinomyces*¹. Cependant, comme nous en avons déjà discuté dans un article précédent², l'accumulation et la prolifération de certaines espèces bactériennes dans les sites sous-gingivaux sont à l'origine du déclenchement et de la progression des lésions parodontales. Selon le concept actuellement accepté du développement de la maladie parodontale, soit l'hypothèse de la plaque spécifique, seul un groupe limité de bactéries peut causer la parodontite. Il y a une infection s'il y a une concentration suffisante de microorganismes parodontopathogènes dont la capacité infectieuse est déterminée par leur production de facteurs de virulence. Ainsi, un individu peut être colonisé par ces pathogènes sans pour autant présenter de symptômes cliniques de la maladie. Les symptômes apparaissent seulement si les mécanismes de défense de l'hôte ne peuvent plus maintenir l'homéostasie et si la réaction immunitaire de

l'hôte fait progresser la maladie vers la destruction des tissus.³

Antibiothérapie systémique en parodontie

La désorganisation mécanique du biofilm dentaire et l'élimination des facteurs irritants locaux constituent la base des thérapies parodontales, mais elles ne sont pas efficaces pour tous les sites et toutes les formes de la maladie parodontale. La nature infectieuse de la parodontite et les résultats quelques fois limités des thérapeutiques mécaniques conventionnelles justifient l'utilisation d'antibiotiques pour certaines formes de la maladie ou pour certains patients². Les antibiotiques administrés par voie systémique permettent d'atteindre les microorganismes inaccessibles aux instruments de détartrage ou colonisant les sillons profonds de la langue de même que les sites non malades qui peuvent entraîner une réinfection chronique. Cependant, avant de prescrire un traitement antibiotique, il est important de connaître le rapport entre le bénéfice attendu et les risques

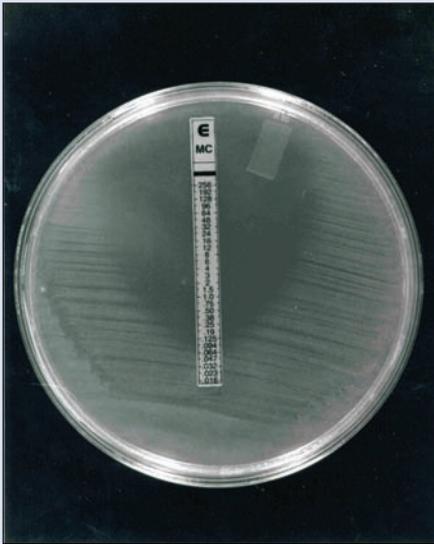


Illustration 1 : Détermination de la concentration minimale inhibitrice de la minocycline sur *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* à l'aide d'une technique de diffusion en milieu gélosé (E-Test).

potentiels. Parmi les risques liés à l'utilisation d'antibiotiques, le développement des résistances bactériennes doit être bien apprécié.

Résistances bactériennes aux antibiotiques

L'introduction de nouveaux antibiotiques a toujours été associée à l'apparition de souches bactériennes résistantes. C'est la raison pour laquelle la recherche continue de molécules antimicrobiennes est nécessaire. Malheureusement, une confiance aveugle dans les bénéfices potentiels des antibiotiques a favorisé une utilisation souvent excessive et inadéquate. On observe désormais des bactéries ayant acquis une résistance à un ou plusieurs antibiotiques. Toutes les espèces bactériennes et tous les antibiotiques sont impliqués. Enfin, la résistance aux antibiotiques constitue un véritable phénomène global, dont la résolution doit s'inscrire dans une perspective écologique mondiale.

Mécanismes de résistance

Le phénomène de résistance bactérienne correspond à une élévation de la concentration minimale inhibitrice d'un antibiotique (la concentration la plus faible d'un antibiotique capable d'inhiber toute croissance bactérienne) vis-à-vis d'une souche bactérienne particulière par rapport à la concentration minimale inhibitrice du même antibiotique vis-à-vis de la population sauvage de la même espèce bactérienne (ill. 1). Une souche est considérée résistante quand elle n'est plus affectée par une concentration d'antibiotique habituellement efficace.

Les bactéries sont dotées d'un arsenal très varié de mécanismes de résistance aux antibiotiques. Un type particulier de résistance n'est pas exclusif à une seule famille d'antibiotiques et, réciproquement, différentes espèces bactériennes peuvent utiliser des mécanismes différents pour résister à un même agent antibiotique. Les principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques utilisés en parodontie sont résumés dans le **tableau 1**. La résistance à un antibiotique peut survenir quand la bactérie synthétise une enzyme qui hydrolyse l'agent antimicrobien. L'exemple le plus connu de ce mécanisme est celui du *Staphylococcus* résistant aux pénicillines⁴. Les souches résistantes de ce genre bactérien produisent une β -lactamase qui hydrolyse l'anneau β -lactame constitutif des pénicillines et des céphalosporines. Certaines formulations, comme l'Augmentin (GlaxoSmithKline, Mississauga, Ont.), contournent ce mécanisme de résistance en associant à la pénicilline de l'acide clavulanique. Cette dernière substance se comporte comme un leurre qui devient la cible principale de l'action de la β -lactamase protégeant ainsi le noyau β -lactame de la pénicilline.

Un second mécanisme de résistance consiste à altérer les propriétés antibactériennes en ajoutant des groupements chimiques à la molécule⁵. Par exemple, des microorganismes peuvent phosphoryler les aminoglycosides ou acétyler le chloramphénicol. Les bactéries peuvent également rejeter hors de la cellule l'antibiotique qui vient d'y entrer⁶. Ce mécanisme s'appuie sur la présence de pompes intramembranaires qui expulsent la drogue avant qu'elle n'agisse. Ces protéines de transport sont relativement peu spécifiques et causent souvent des résistances multiples. Enfin, la cible de l'antibiotique peut être modifiée par une modification génétique (mutation). L'affinité de la drogue pour son substrat s'en trouve alors diminuée. Ce mécanisme est souvent associé à des résistances à l'érythromycine et à la vancomycine⁷.

La résistance aux antibiotiques peut se diviser en 2 catégories : intrinsèque et acquise. La résistance intrinsèque correspond à une résistance naturelle à un antibiotique, sans qu'il y ait eu une exposition préalable de la bactérie. Par exemple, les bactéries anaérobies strictes, dont de nombreux parodontopathogènes, sont dépourvues d'un mécanisme de transport oxygène-dépendant nécessaire pour que les aminosides pénètrent dans la cellule bactérienne. Ces bactéries sont de façon constitutive résistantes aux aminosides. Pareillement, la résistance à la pénicilline d'un grand nombre de bactéries à Gram négatif est intrinsèque, puisque la pénicilline ne peut traverser la membrane externe de l'enveloppe bactérienne. La résistance acquise correspond à l'acquisition d'un gène de résistance par une population bactérienne qui est dépourvue de résistance naturelle. La résistance acquise peut survenir à la suite d'une mutation génétique aléatoire ou être le résultat d'un transfert de matériel génétique entre bactéries. Trois mécanismes principaux peuvent conduire à l'échange de matériel génétique entre les bactéries menant à l'acquisition de résistances bactériennes : la transformation, la conjugaison et la transduction. La transformation implique la capture de

Tableau 1 Mécanismes de résistance aux principaux antibiotiques utilisés en parodontie

Antibiotique	Mode d'action de l'antibiotique	Réponse bactérienne
Pénicillines et céphalosporines	Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Destruction de l'anneau β-lactame par les β-lactamases • Modification conformationnelle de la cible • Réduction de l'autolyse
Érythromycine	Inhibition de la synthèse protéique	<ul style="list-style-type: none"> • Excrétion immédiate par des pompes intramembranaires • Modification conformationnelle de la cible
Tétracycline et dérivés	Inhibition de la synthèse protéique	<ul style="list-style-type: none"> • Excrétion immédiate par des pompes intramembranaires • Modification conformationnelle de la cible • Modification enzymatique de l'antibiotique
Métronidazole	Inhibition de la réplication de l'ADN	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'activation du métronidazole par modification des nitro-réductases bactériennes • Diminution du captage

fragments d'ADN nu, présents dans l'environnement, et leur incorporation dans le chromosome receveur. La transduction et la conjugaison réfèrent au transfert de matériel génétique entre 2 bactéries par l'intermédiaire de vecteurs spécifiques qui sont respectivement soit un phage (virus bactérien) soit un plasmide (molécule d'ADN circulaire extra chromosomique). La conjugaison constitue le mode de transfert de matériel génétique le plus courant dans la propagation des résistances bactériennes.

Quel que soit le mécanisme, la résistance est induite non pas par l'antibiotique lui-même mais plutôt par l'utilisation de cette drogue qui exerce une pression de sélection sur les espèces bactériennes qui donnent aux organismes résistants un avantage compétitif sur les souches sensibles. La prévalence des résistances bactériennes est donc directement liée à l'utilisation d'antibiotiques.

Acquisition de la résistance par les bactéries buccales

La cavité buccale n'est pas épargnée par le phénomène de résistance bactérienne aux antibiotiques. Étant donné qu'environ 10 % des antibiotiques communs, incluant les pénicillines, céphalosporines, macrolides et tétracyclines, sont prescrits en médecine dentaire, la contribution de la dentisterie aux problèmes de résistance pourrait être substantielle⁸. Depuis 20 ans, un nombre croissant d'études rapporte l'existence de bactéries buccales résistantes, voire multirésistantes^{9,10}. Cette émergence de résistance dans la microflore buccale est très certainement liée en grande partie à une mauvaise utilisation des antibiotiques soit en terme de posologie (durée de traitement trop longue et dose trop faible), soit en terme d'indication. L'association entre la prévalence d'espèces bactériennes résistantes dans les sites sous-gingivaux et la consommation d'antibiotiques a d'ailleurs déjà été démontrée¹¹. Dans la plupart des cas, la prescription d'un antibiotique pour le traitement des parodontites est empirique et peut se traduire par un traitement inapproprié conduisant à ce développement de bactéries résistantes à un ou plusieurs antibiotiques.

L'organisation spécifique des bactéries parodontopathogènes dans le biofilm influence leur résistance aux antibiotiques^{12,13}. Au sein d'un biofilm, les bactéries peuvent être jusqu'à 1000 fois plus résistantes que sous une forme planctonique (bactéries non attachées entre elles ou à un support solide)¹⁴. Les mécanismes conférant cette résistance bactérienne accrue aux antibiotiques sont maintenant mieux connus¹⁵. Un important mécanisme semble être la faible activité métabolique des bactéries au sein d'un biofilm, ce qui limite l'assimilation des antibiotiques. De plus, la matrice extracellulaire du biofilm limite la diffusion des agents antimicrobiens. Enfin, les enzymes bactériennes extracellulaires impliquées dans l'inactivation des antibiotiques se retrouvent concentrées dans le biofilm, augmentant ainsi leur capacité à neutraliser les agents antimicrobiens. Ainsi, malgré les limites de la désorganisation mécanique du biofilm, ce type de thérapie mécanique est un élément indispensable et préalable à un éventuel traitement aux antibiotiques. En outre, les antibiogrammes indiquant la sensibilité aux antibiotiques des bactéries présentes dans les sites parodontaux malades peuvent être d'une utilité négligeable étant donné que le comportement des bactéries dans le biofilm est totalement différent de celui observé sous une forme planctonique.

Dans la flore buccale, la résistance aux pénicillines a été documentée pour la première fois en 1983 en Afrique du Sud pour des streptocoques non groupables¹⁶. Cette observation a été confirmée ultérieurement aux États-Unis¹⁷ et en Europe¹⁸. Plus spécifiquement, aux États-Unis, 40 % à 50 % des souches de streptocoques α -hémolytiques sont résistantes aux pénicillines¹⁹. Certaines souches de streptocoques sont également résistantes aux tétracyclines et à la clindamycine^{19,20}. La production de β -lactamases est fréquemment observée parmi les espèces à Gram négatif appartenant aux genres *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Veillonella* et *Capnocytophaga*²¹⁻²⁴. Dans une étude portant sur 406 échantillons de fluide gingival prélevés chez 52 adultes atteints de parodontite, l'activité β -lactamase a été mise en évidence chez 64 % des sujets et dans 24 % des sites²⁵. Cette enzyme est plus fréquemment retrouvée dans les poches parodontales

de profondeur supérieure à 3 mm. D'après une étude, elle était présente chez 76 % des patients ayant été préalablement exposés aux pénicillines contre 48 % chez ceux qui ne l'ont pas été²⁶. Feres et coll.²⁷ ont démontré qu'un grand nombre de souches bactériennes de la plaque sous-gingivale appartenant à diverses espèces étaient résistantes à l'amoxicilline et au métronidazole. L'administration systémique de ces antibiotiques avait pour conséquence d'augmenter provisoirement (90 jours) le pourcentage d'espèces résistantes même si une partie très importante de la plaque sous-gingivale demeurait sensible aux antibiotiques pendant cette période.

La résistance à la tétracycline est codée par les gènes *tet* dont 27 ont été décrits jusqu'à ce jour, provenant pour la plupart d'espèces bactériennes d'origine buccale incluant *Porphyromonas gingivalis* et *Fusobacterium nucleatum*¹⁰. Le gène *tetM* est le plus fréquemment rapporté. Récemment, Ready et coll.²⁸ ont étudié la prévalence de souches résistantes à la tétracycline dans la plaque dentaire d'enfants appartenant à différents groupes ethniques. Ils ont démontré que les enfants du Japon et d'Asie du Sud ont un pourcentage d'isolats résistants à la tétracycline significativement plus important que les enfants blancs. Des souches de *Treponema denticola* résistantes à la tétracycline ont déjà été isolées²⁹. La résistance à la tétracycline est souvent un co-marqueur fréquent chez les espèces d'origine buccale résistantes à la pénicilline³⁰.

La résistance à l'érythromycine est en général le résultat de l'acquisition d'un des 21 gènes *erm*, le gène *ermF* étant le plus fréquent³¹. L'isolement de souches bactériennes, appartenant aux espèces *P. gingivalis* et *Tannerella forsythia*, portant les gènes de résistance *tet* et *erm* est très courant³².

En général, la plupart des bactéries anaérobies, incluant les parodontopathogènes, sont susceptibles au métronidazole. Quatre gènes (*nimA*, *nimB*, *nimC*, *nimD*) pouvant conférer une résistance à cet antibiotique ont déjà été identifiés chez des espèces d'origine extra-buccale appartenant au genre *Bacteroides*³³. Toutefois, la présence de ces gènes chez les bactéries buccales n'est toujours pas parfaitement élucidée.

L'utilisation de la doxycycline à des concentrations sous-antimicrobiennes comme adjuvant au détartrage et au surfaçage radiculaire a soulevé des interrogations en regard du développement d'une flore bactérienne résistante aux antibiotiques. Toutefois, Thomas et coll.³⁴ ont rapporté que l'utilisation à long terme de concentrations sous-inhibitrices de doxycycline ne contribue pas à un changement de la susceptibilité aux antibiotiques de la microflore sous-gingivale. Des études supplémentaires s'avèrent toutefois nécessaires pour confirmer que les bactéries buccales ne développent pas de résistances bactériennes en présence de concentrations sous-inhibitrices de doxycycline pour de longues périodes.

Wang et coll.³⁵ ont clairement démontré que 2 espèces de bactéries buccales présentes à l'intérieur d'un biofilm expérimental, plus spécifiquement *Streptococcus gordonii* et *T. denticola*, peuvent échanger entre elles du matériel génétique dont des gènes codant pour des résistances aux antibiotiques. Ce phénomène d'échange génétique est parti-

culièrement favorisé dans le biofilm et pourrait, s'il se généralisait, grandement contribuer à une augmentation de souches bactériennes résistantes en bouche.

Enfin, certaines souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline, à l'origine d'infections nosocomiales dans les hôpitaux, peuvent coloniser durant plusieurs années la cavité buccale³⁶. Ainsi, la cavité buccale peut être considérée comme un réservoir pouvant permettre à des pathogènes extra-buccaux d'y séjourner.

Conclusion

La nature infectieuse des maladies parodontales justifie dans certains cas le recours aux antibiotiques comme agent thérapeutique. Lors de la prise de décision de l'utilisation d'une antibiothérapie systémique curative, il est important de considérer tant les bénéfices que les effets indésirables. Les risques potentiels associés à l'antibiothérapie systémique comprennent la sélection de souches bactériennes résistantes. Le phénomène d'acquisition de résistance aux antibiotiques est désormais présent chez les bactéries buccales. Une utilisation appropriée et encadrée par l'éducation des praticiens et des patients devrait entraîner une diminution du taux de résistance. Par conséquent, les parodontistes doivent avoir une bonne connaissance de l'antibiothérapie et limiter l'utilisation des antibiotiques aux seuls cas où leur usage a été parfaitement validé. ♦

LES AUTEURS

Remerciements : Nous désirons remercier les docteurs Guy Gagnon et Gilbert Grenier de la Faculté de médecine dentaire (Université Laval) pour leurs critiques constructives dans la préparation de ce manuscrit.



Le Dr Bidault est parodontiste en cabinet privé à Paris. Il est également attaché de consultation à l'hôpital Bretonneau de Paris.



La Dre Chandad est professeure agrégée à la Faculté de médecine dentaire et membre du Groupe de recherche en écologie buccale, Université Laval, Québec.



Le Dr Grenier est professeur titulaire à la Faculté de médecine dentaire et directeur du Groupe de recherche en écologie buccale, Université Laval, Québec.

Écrire au : Dr Daniel Grenier, Groupe de recherche en écologie buccale, Faculté de médecine dentaire, Université Laval, Québec, QC G1K 7P4.

Les auteurs n'ont aucun intérêt financier déclaré.

Cet article a été révisé par les pairs.

Références

1. Slots J. Microflora in the healthy gingival sulcus in man. *Scand J Dent Res* 1977; 85(4):247-54.
2. Bidault P, Chandad F, Grenier D. Systemic antibiotic therapy in the treatment of periodontitis. *J Can Dent Assoc* 2007; 73(6):515-20.

3. Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontol 2000* 2006; 40:77–93.
4. Kotra P, Samama JP, Mobashery S. β -lactamases and resistance to β -lactam antibiotics. In: Lewis K, Salyers AA, Taber HW, Wax RG, editors. Bacterial resistance to antimicrobials. New York: Marcel Dekker; 2001. p. 123–59.
5. Hooper DC. Target modification as a mechanism of antimicrobial resistance. In: Lewis K, Salyers AA, Taber HW, Wax RG, editors. Bacterial resistance to antimicrobials. New York: Marcel Dekker; 2001. p. 161–91.
6. Lewis K, Lomovskaya O. Drug efflux. In: Lewis K, Salyers AA, Taber HW, Wax RG, editors. Bacterial resistance to antimicrobials. New York: Marcel Dekker; 2001. p. 61–90.
7. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(3):577–85.
8. Cleveland JL, Kohn WG. Antimicrobial resistance and dental care: a CDC perspective. *Dent Abstracts* 1998; 43:108–10.
9. Walker CB. The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontol 2000* 1996; 10:79–88.
10. Roberts MC. Antibiotic toxicity, interactions and resistance development. *Periodontol 2000* 2002; 28:280–97.
11. van Winkelhoff AJ, Herrera Gonzales D, Winkel EG, Dellemijn-Kippuw N, Vandenbroucke-Grauls CM, Sanz M. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. A comparison between The Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol* 2000; 27(2):79–86.
12. Chen C. Periodontitis as a biofilm infection. *J Calif Dent Assoc* 2001; 29(5):362–9.
13. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000* 2002; 28:12–55.
14. Donlan RM. Role of biofilms in antimicrobial resistance. *ASAIO J* 2000; 46(6):547–52.
15. Patel R. Biofilms and antimicrobial resistance. *Clin Orthop Relat Res* 2005; (437):41–7.
16. Farber BF, Eliopoulos GM, Ward JI, Ruoff KL, Syriopoulou V, Moellering RC Jr. Multiply resistant viridans streptococci: susceptibility to beta-lactam antibiotics and comparison of penicillin-binding protein patterns. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24(5):702–5.
17. Doern GV, Ferraro MJ, Brueggemann AB, Ruoff KL. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(4):891–4.
18. Pottumarthy S, Morris AJ. Detection of decreased penicillin susceptibility in viridans group streptococci. *Pathology* 1998; 30(2):188–91.
19. Jones RN, Wilson WR. Epidemiology, laboratory detection, and therapy of penicillin-resistant streptococcal infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31(3):453–9. ♦
20. Teng LJ, Hsueh PR, Chen YC, Ho SW, Luh KT. Antimicrobial susceptibility of viridans group streptococci in Taiwan with an emphasis on the high rates of resistance to penicillin and macrolides in *Streptococcus oralis*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(6):621–7.
21. Eick S, Pfister W, Straube E. Antimicrobial susceptibility of anaerobic and capnophilic bacteria isolated from odontogenic abscesses and rapidly progressive periodontitis. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12(1):41–6.
22. Bernal LA, Guillot E, Paquet C, Mouton C. Beta-lactamase-producing strains in the species *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens*. *Oral Microbiol Immunol* 1998; 13(1):36–40.
23. Kononen E, Nyfors S, Matto J, Asikainen S, Jousimies-Somer H. Beta-lactamase production by oral pigmented *Prevotella* species isolated from young children. *Clin Infect Dis* 1997; 25(Suppl 2):S272–4.
24. Reig M, Mir N, Baquero F. Penicillin resistance in *Veillonella*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(5):1210.
25. Walker CB, Tyler KZ, Low SB, King CJ. Penicillin-degrading enzymes in sites associated with adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1987; 2(3):129–31.
26. Kinder SA, Holt SC, Korman KS. Penicillin resistance in the subgingival microbiota associated with adult periodontitis. *J Clin Microbiol* 1986; 23(6):1127–33.
27. Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson JM, Socransky SS. Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J Clin Periodontol* 2002; 29(8):724–35.
28. Ready D, Lancaster H, Mullany P, Bedi R, Wilson M. Antibiotic resistance in the cultivable plaque microbiota of children from different ethnic groups. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27(5):376–82.
29. Roberts MC, Chung WO, Roe DE. Characterization of tetracycline and erythromycin resistance determinants in *Treponema denticola*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(7):1690–4.
30. Lacroix JM, Walker CB. Detection and prevalence of the tetracycline resistance determinant Tet Q in the microbiota associated with adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1996; 11(4):282–8.
31. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(12):2823–30.
32. Chung WS, Gabany J, Persson GR, Roberts MC. Distribution of erm(F) and tet(Q) genes in 4 oral bacterial species and genotypic variation between resistant and susceptible isolates. *J Clin Periodontol* 2002; 29(2):152–8.
33. Reysset G, Trinh S, Carlier JP, Sebald M. Bases génétiques de la résistance aux 5-nitroimidazolés des *Bacteroides* spp. *Med Mal Infect* 1996; 26:213–9.
34. Thomas J, Walker C, Bradshaw M. Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *J Periodontol* 2000; 71(9):1472–83.
35. Wang BY, Chi B, Kuramitsu HK. Genetic exchange between *Treponema denticola* and *Streptococcus gordonii* in biofilms. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 17(2):108–12.
36. Haffajee AD. Systemic antibiotics: to use or not to use in the treatment of periodontal infections. That is the question. *J Clin Periodontol* 2006; 33(5):359–61.