



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم : ميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire des Microorganismes

## Intitulé :

# Place des intégrons dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques en clinique et dans l'environnement.

Présenté et soutenu par : CHERIBI OUMNIA  
DEGHDAK RAOUANE

LE : 20 /06 /2023

Jury d'évaluation :

Président du jury : ARABET DALLEL (MCA) (UFMC1)

Rapporteur : ALATOU RADIA (Pr) (UFMC1)

Examineurs : GACI MERIEM (MCB) (UFMC1)

Année universitaire

2022-2023



## **Remerciement**

Nous tenons à remercier particulièrement notre encadrant, professeur **Alatou Radia**, pour ses conseils ses orientations et son soutien moral durant la période de la préparation de ce travail.

Nous exprimons toute notre sincère gratitude aux membres du jury : Docteur **Arabet Dallel** et Docteur **Gaci Meriem**, qui nous font le grand honneur d'examiner ce travail. Nous réservons une pensée spéciale à tous nos enseignants de la Biologie Moléculaire Des Microorganisme qui ont su nous donner une formation didactique et appréciable durant notre cursus. Nous ne terminerons pas sans adresser nos vifs remerciements à toutes les personnes qu'ont œuvré de loin ou de près à la réalisation de ce mémoire.

## Dédicace

*Je dédie ce travail à ma famille et mes nombreux amis, je voudrais essayer de toutes les nommer et les remercier*

*Ma chère famille, merci beaucoup d'avoir toujours été à mes côtés et de me protéger. Je suis très reconnaissante, vous êtes ma force, un grand merci surtout à ma douce **MAMAN** et mon doux **PAPA**, pour votre amour, vos conseils ainsi que vos encouragements et soutien inconditionnel.*

*Je suis et serai toujours reconnaissante à ma sœur, **NOUR**, qui m'a appuyée et gentiment aidée à accomplir ce travail. Je ne trouve pas les mots qui expriment ma gratitude*

*Je remercie spécialement ma meilleur amis **KHADIJA***

*À mon très cher frère **BADROU***

*Enfin, ma gratitude va à mon binôme, compagnon de cours et mon âme sœur **OUMNIA**, qui a toujours été une travailleuse acharnée et compréhensible, je veux dire que je suis béni d'avoir eu la chance de travailler avec toi*

## Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à ma famille et de nombreux amis qui m'ont soutenu tout au long du processus.*

*Un sentiment spécial de gratitude à mes parents, ma chère **MERE** qui je n'arrive pas à récompenser les sacrifices qu'elle a fait pour moi, Vous êtes la source éternelle de mon bonheur. Que DIEU vous garde en bonne santé toujours.*

*Mon cher père qui n'est plus de ce monde, ses souvenirs continuent à réguler ma vie, dont l'amour pour moi n'a connu aucune limite et qui m'a appris la valeur du travail acharné. Merci beaucoup **BABA**, je ne vous oublierai jamais.*

*A mon cher frère **MOUATEZ**, mon seul soutien que je peux trouver dans cette vie.*

*A mes adorables cousines **KHAOULA** et **BALKISS** pour l'encouragement et l'aide qu'elles m'ont toujours accordé.*

*Sans oublié ma binôme **RAOUANE**, J'ai partagé avec vous des moments inoubliables.  
Merci d'être là pour moi.*

## RÉSUMÉ

Les intégrons sont des éléments génétiques présentant un point pertinent de la complexité génomique, générant une diversité phénotypique et façonnant les réponses adaptatives. Ils sont capables d'acquérir et de réorganiser des ORFs intégrés dans des unités de cassettes de gène et de les convertir en gènes fonctionnels en assurant leur expression correcte, ils ont été identifiés à l'origine comme un mécanisme utilisé par les bactéries Gram-négatives pour collecter des gènes d'antibiorésistance. Plus récemment, leur rôle s'est élargi avec la découverte de structures d'intégrons chromosomiques dans les génomes de centaines d'espèces bactériennes. Notre recherche bibliographique a porté sur la mise en évidence du rôle qu'occupe les intégrons dans la dissémination de la résistance bactérienne ; comment l'utilisation abusive et inadéquate d'antibiotiques a permis la sélection des intégrons particuliers, de sorte que des intégrons porteurs de gènes de résistance sont désormais présents dans la majorité des pathogènes existant en clinique et dans l'environnement.

**Mots clés :** Intégrons, antibiorésistance, cassettes, d'intégrons chromosomiques.

## **ABSTRACT**

Integrans are genetic elements with a relevant point of genomic complexity, generating phenotypic diversity and shaping adaptive responses. They are able to acquire and reorganize ORFs embedded in gene cassette units and convert them into functional genes by ensuring their proper expression, they were originally identified as a mechanism used by Gram- negative bacteria to collect antibiotic resistance genes. More recently, their role has expanded with the discovery of chromosomal integrans structures in the genomes of hundreds of bacterial species.

Our bibliographical research has focused on the role played by integrans in the dissemination of bacterial resistance; how the misuse and inadequacy of antibiotics allowed the selection of particular integrans , so that integrans carrying resistance genes are now found in the majority of pathogens existing in the clinic and in the environment.

**Keywords:** Integrans, antibiotic resistance, cassettes, chromosomal integrans.

## المخلص

التداخلات الوراثية هي عناصر وراثية لها نقطة ذات صلة بالتعقيد الجيني، وتولد تنوعًا ظاهريًا وتشكل استجابات تكيفية. إنها قادرة على الحصول على وحدات كاسيت جينية وإعادة تنظيمها وتحويلها إلى جينات وظيفية من خلال ضمان تعبيرها المناسب، وقد تم تحديدهم في الأصل كآلية تستخدمها بكتيريا جرام سالب لجمع جينات مقاومة المضادات الحيوية. في الآونة الأخيرة، توسع دورهم مع اكتشاف هياكل التداخلات الوراثية الكروموسومية في جينومات مئات الأنواع البكتيرية.

يركز بحثنا البيولوجي على الدور الذي تؤديه التداخلات الوراثية في نشر المقاومة البكتيرية؛ كيف سمح سوء استخدام المضادات الحيوية وعدم كفايتها باختبار التداخلات الوراثية معينة، بحيث أصبحت التداخلات الوراثية التي تحمل جينات المقاومة موجودة الآن في غالبية مسببات الأمراض الموجودة في العيادة وفي البيئة.

**الكلمات الرئيسية:** التداخلات الوراثية، مقاومة المضادات الحيوية، الكاسيت، التداخلات الوراثية للكروموسومات.

## LIST DES FIGURES

- **Figure 1** : Cibles de l'action des antibiotiques.....4
- **Figure 2** : Présentation des mécanismes de résistance aux antibiotiques par les bactéries.....5
- **Figure 3** : Mécanisme de HGT.....10
- **Figure 4** : Exemple de structure d'un plasmide.....12
- **Figure 5** : Structure de base d'un intégron.....15
- **Figure 6** : Structure du site *attI*.....16
- **Figure 7** : Organisation schématique du génome de *Vibrio cholerae* et du superintégron (SI).....21
- **Figure 8**: Recombinaison *attI-attC* médiée par IntI1 .....24
- **Figure 9** : Mécanisme moléculaire de l'excision d'une cassette de gène.....25
- **Figure 10** : Schéma d'un intégron et de la régulation élaboré par LexA.....28

## LIST D'ABREVIATION

- **ORF**: Open reading frame
- **CI** : Chromosomic integron
- **AAC** : Acétyltransférases
- **ANT** : Nucléotidyltransférases
- **APH** : Phosphatotransférases
- **ADN** : Acide désoxyriboNucléique
- **HGT** : Le transfer horizontal de gènes
- **F** : Facteur de fertilité
- **Kb** : Kilobase
- **Tn** : Transposon
- **Pb** : Pair de bases
- **BGN** : Bactéries à gram négative
- **5' CS** : Région 5' phosphate conservé
- **3' CS** : Région 3' conservé
- **PC** : Promoteur des cassettes
- **IR** : Intégron de résistance
- **R** : Right
- **L**: Left
- **G**: Guanine
- **T**: Thymine
- **R** : Purine
- **Y** : pyrimidine
- **gcu**: gene of unknown function
- **SI** : Super intégron
- **MRI** : Intégron de multirésistance
- **ICE** : Elément intégratif et conjugatif
- **TA** : Toxins-antitoxins

- **JH:** Junction de holiday
- **SOS:** Save Our Selves
- **BGP :** Bactéries à Gram positif
- **OMS :** Organisation Mondiale de la Santé
- **CDC :** Centre de Contrôle des Maladies

# Table des matières

## RESUME

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

## Chapitre1 généralités sur les antibiotiques et antibio-résistance

<b>1- Emergence de la résistance aux antibiotiques.....</b>	<b>3</b>
1.1- Définition de l'antibiotique.....	3
1.2- L'antibio-résistance.....	4
1.2.1-Définition.....	4
1.2.2-Mode d'action.....	4
1.3 - Résistance acquise et résistance naturelle.....	5
1.3.1 -Résistance naturelle.....	6
1.3.2- Résistance acquise.....	6
<b>2-la contamination des milieux par les antibiotiques, leurs résidus et les gènes de résistance.....</b>	<b>6</b>
2.1- Bactéries résistantes aux antibiotiques dans les effluents hospitaliers .....	6
2.2- Rôle de l'environnement dans l'antibio-résistance.....	7
<b>3- Origine de l'émergence des résistances acquises.....</b>	<b>8</b>
3.1- Niveau moléculaire.....	8
3.1.1- Les mutations.....	8
3.1.2- Les transferts horizontaux : définition et types.....	8
3.1.2.1- La transformation bactérienne.....	9
3.1.2.2- La conjugaison.....	9

3.1.2.3-La transduction.....	9
3.2- Les facteurs d'acquisition des gènes de résistance.....	10
3.2.1- Les plasmides.....	11
3.2.2- Les transposons.....	11
3.2.3- Les intégrons.....	12

## **Chapitre 2 Implication des intégrons dans la dissémination de la résistance aux antibiotique**

<b>1- Les intégrons.....</b>	<b>14</b>
1.1- Définition et origine des intégrons.....	14
1.2- Caractéristique structurale.....	14
1.2.1-Gène <i>IntI</i> : expression et rôle.....	15
1.2.3- Le site de recombinaison spécifique <i>attI</i> .....	15
1.2.4- Le promoteur des cassettes Pc.....	16
1.3 -Les différentes types des intégrons.....	17
1.3.1- Les intégrons de résistances (IR).....	17
1.3.1.1- Les intégrons de résistance de classe 1 (IR 1).....	17
1.3.1.2 - Les intégrons de résistance de classe 2 (IR 2).....	18
1.3.1.3- Les intégrons de résistance de classe 3 (IR 3).....	19
1.3.1.4- Les intégrons de résistance de classe 4 (IR 4), 5 (IR 5) et 6 (IR6).....	19
1.4-Bactéries hôtes des intégrons de résistances (IR).....	20
1.5- Les superintégrons (IS).....	20
<b>2- les cassettes.....</b>	<b>21</b>
2.1 - Structure et fonctions des cassettes de gène.....	21
2.2 - Le sites <i>attC</i> .....	22

2.3- Mouvement des gènes cassettes : réaction innovante.....	22
2.3.1- Insertion d'une cassette : Recombinaison <i>attI</i> X <i>attC</i> .....	23
2.3.3- Excision d'une cassette : Recombinaison <i>attC</i> X <i>attC</i> .....	24
2.4 -Dynamique d'échange de cassettes.....	25
<b>3- impact de la présence d'intégrons sur la multi-résistance : évolution des intégrons.....</b>	<b>26</b>
<b>4 - Induction de l'acquisition des gènes des cassettes via la réponse SOS.....</b>	<b>27</b>
<b>5- Epidémiologie des intégrons de résistance.....</b>	<b>28</b>
5.1-En microbiologie humaine.....	29
5.2- Dans le monde animal.....	29
5.3- Dans l'environnement.....	29
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>31</b>

# **INTRODUCTION**

« *If we use antibiotics when not needed, we may not have them when they are most needed* »

*Tom Frieden*

La découverte des antibiotiques a été considérée comme une découverte majeure dans l'avancée thérapeutique dans la seconde moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, car les antibiotiques ont permis de gagner la guerre contre un nombre d'infections jusqu'à lors considérées comme mortelles (Bush, 2010). D'autre part l'usage abusif ou excessif de ces molécules a permis aux bactéries de développer des moyens de défense et de résistance ce qui a provoqué l'émergence d'une forte antibiorésistance (Chiş *et al.*, 2022).

La contamination des milieux par les antibiotiques, leurs résidus et la présence des bactéries et des gènes de résistance dans l'environnement entraîne une pression de sélection (Escudero\* *et al.*, 2015). Aussi l'utilisation d'antibiotiques induit un stress important, qui va entraîner la sélection des bactéries pour lesquelles des événements génétiques rares ont eu lieu comme les mutations, ou l'acquisition de matériel génétique extérieur ; par le transfert horizontal avec leur différents types (transformation naturelle, transduction et conjugaison), aussi les bactéries possèdent en effet différents éléments génétiques très élaborés, dont font partie les plasmides et les transposons, permettant l'échange des gènes de résistance aux antibiotiques entre des genres bactériens qui peuvent être très éloignés sur le plan phylogénétique ( Ploy *et al.*, 2000).

Au cours des années quatre-vingt, de nouveaux éléments génétiques susceptibles d'acquérir ou de perdre des gènes de résistance ont été identifiés et désignés sous le nom d'intégrons, ces éléments peuvent héberger des gènes de résistance insérés sous forme d'éléments mobiles nommé 'cassettes' qui sont intégrées ou excisées par un système de recombinaison spécifique (Jury *et al.*, 2010).

Ces intégrons jouent probablement un rôle important dans l'évolution des génomes bactériens et dans l'adaptation des espèces et le plus important dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques et la propagation des phénotypes de résistance au sein du monde bactérien (Escudero\* *et al.*, 2015).

C'est dans le but de mettre en évidence l'importance et l'impact des intégrons dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques en clinique et dans l'environnement, que nous avons entrepris ce modeste travail qui a été scindé en deux grandes chapitres : Le premier

chapitre a porté sur les antibiotiques et l'antibiorésistance ; des généralités sur les antibiotiques et sur l'émergence de l'antibioresistance, et les principaux facteurs qui provoquent cette émergence. Le deuxième chapitre a porté sur l'implication des intégrons dans la dissémination de la résistance aux antibiotique comme facteur essentiel dans cette émergence.

## **CHAPITRE 1**

# **Généralités sur les antibiotiques et antibio-résistance**



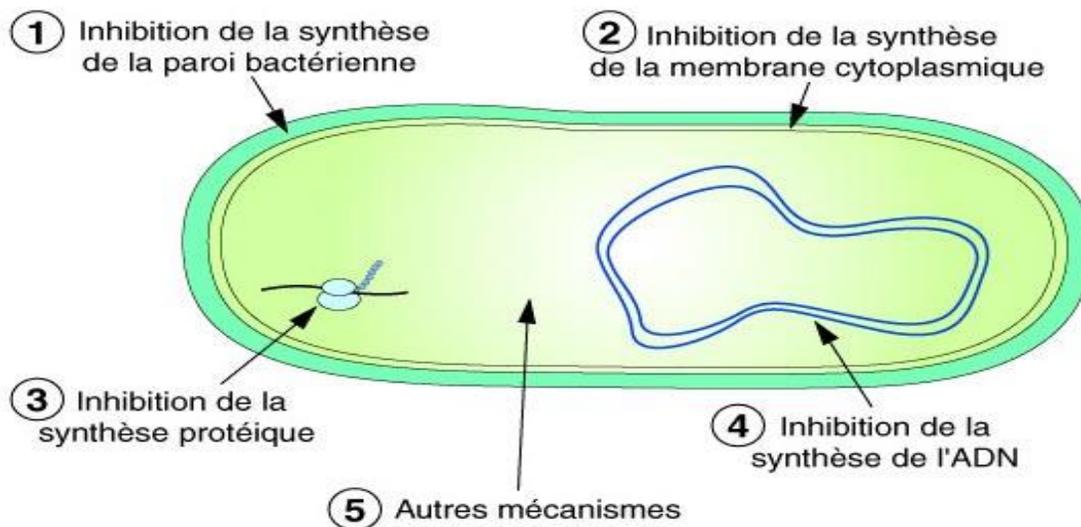
## 1- Emergence de la résistance aux antibiotiques

### 1.1-Définition des antibiotiques

Les antibiotiques sont des substances chimiques et des molécules produites par les microorganismes tels que les champignons et les bactéries, ou par synthèse qui agissent sur les bactéries de manière ciblée. Ils peuvent empêcher leur développement, ils sont alors « bactériostatiques » ou bien les détruire complètement : ils sont alors « bactéricides ». (Singh *et al.*, 2017).

La classification des antibiotiques peut se faire selon leur origine (naturelle ou de synthèse), leur mécanisme d'action sur la bactérie (Schwalbe *et al.*, 2007), leur spectre d'activité ou encore leur nature chimique. (van Hoek *et al.*, 201 ; Frank et Tacconelli, 2012). Les principaux mécanismes d'action que l'on peut rencontrer sont différents et spécifiques selon les cibles considérées (figure 1) (Etebu et Arikepar, 2016 ; Madigan *et al.*, 2006; Wright, 2010).

- Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire.
- Altération de la membrane interne par la perturbation de la synthèse du peptidoglycane.
- Inhibition de la fonction des ribosomes (synthèse des protéines).
- Inhibition de la synthèse des acides nucléiques.
- Blocage des voies métaboliques clés (métabolites intermédiaire).



**Figure 1** : Cibles de l'action des antibiotiques (Lesseur, 2014)

## 1.2- l'antibio-résistance

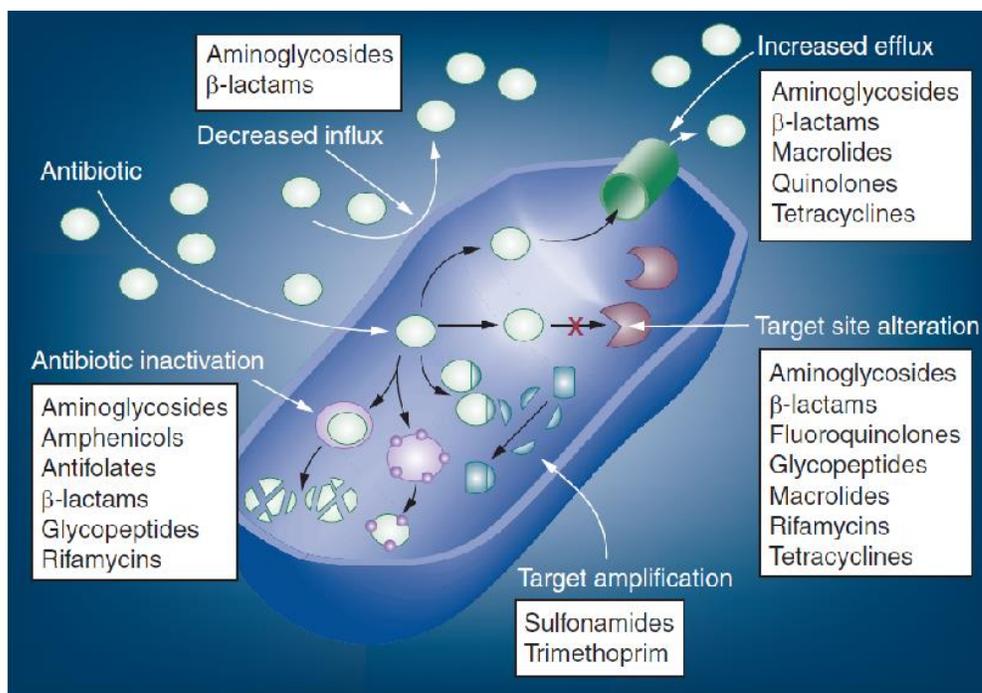
### 1.2.1-Définition

L'antibiorésistance également appelée la résistance aux antibiotiques, désigne la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique (Nicolet et Piguët, 1999). Nous pouvons dire aussi qu'une souche est résistante lorsqu'elle est capable de supporter une concentration d'antibiotiques beaucoup plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce (Boufligha *et al.*, 2013).

L'antibiorésistance a été amplifiée par l'utilisation abusive des antibiotiques depuis un demi-siècle (Morrison et Zembower, 2020). Flemming avait pressenti les limites de l'utilisation de ces molécules en déclarant en 1945 : «L'utilisation abusive de la pénicilline pourrait conduire à la propagation de formes mutantes de bactéries qui résisteront au nouveau médicament miracle ». En effet, des consommations élevées et un mésusage de ces antibiotiques qui constitue l'une des plus graves menaces pour la santé mondiale, tant chez l'homme que chez l'animal (Chiş *et al.*, 2022).

### 1.2.2-Mode d'action

La résistance aux antibiotiques peut résulter soit d'une mutation soit de l'acquisition de gènes de résistance, elle est conférée par des mécanismes résumés dans la figure 2, certains permettent de déjouer les interactions antibiotique-cible par modification de la cible ou de l'antibiotique, d'autres permettent l'élimination de l'antibiotique de la cellule ou d'en empêcher leur intrusion. (Bag *et al.*, 2019).



**Figure 2** : Présentation des mécanismes de résistance aux antibiotiques par les bactéries (Schmieder et Edwards, 2012).

Une diversité mécanistique et enzymatique se traduit par une grande diversité de gènes impliqués dans la résistance aux antibiotiques, ces mécanismes peuvent être une inactivation ou une décomposition de l'antibiotique, pour le rendre inoffensif grâce à des enzymes par exemple pour les aminoglycosides, quatre types de mécanismes de résistance ont été décrits, parmi lesquels l'inactivation de l'antibiotique qui est très fréquente chez les souches résistantes. Cette inactivation peut être réalisée par 3 types d'enzymes différentes : les acétyltransférases (AAC), les nucléotidyltransférases (ANT), et les phosphotransférases (APH) (Ramirez et Tolmasky, 2010). Un autre mécanisme peut être identifié ; l'empêchement de l'accès de l'antibiotiques à sa cible, par exemple les tétracyclines, macrolides et les quinolones, que certaines bactéries rejettent à l'extérieur, à l'aide d'une pompe, ou encore en renforçant la paroi, en plus une altération des récepteurs et une diminution de la perméabilité de la membrane empêche les antibiotiques de s'ajuster et d'entrer (van Hoek *et al.*, 2011).

### 1.3 – La résistance acquise et la résistance naturelle

La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel. Certaines bactéries sont résistantes à des antibiotiques de manière innée. On parle de résistance naturelle qui est un marqueur d'identification de la bactérie. D'autres bactéries échappent à l'action d'antibiotiques, par des modifications génétiques, on parle dans ce cas de résistance acquise qui est considéré comme un marqueur épidémiologique (Arzanlou *et al.*, 2017).

### 1.3.1 La résistance naturelle

La résistance naturelle ou intrinsèque concerne toutes les souches d'un genre ou d'une espèce donnée et détermine le phénotype sauvage de résistance, ces gènes de résistances sont portés par le chromosome et se transmettent verticalement lors de la division cellulaire (Cox et Wright, 2013).

### 1.3.2 La résistance acquise

La résistance acquise est l'acquisition de nouveaux gènes de résistances capables de rendre la bactérie déjà sensible insensible à un antibiotique ou à un groupe d'antibiotiques. La transmission est obtenue par le transfert vertical ou horizontal (entre bactéries via des éléments génétiques mobiles (Lerminiaux et Cameron, 2019).

## 2-La contamination des milieux par les antibiotiques, leurs résidus et les gènes de résistance

La contamination des milieux par les antibiotiques, leurs résidus et les gènes de résistances crée des conditions appelées «une pression de sélection» qui favorise le développement de l'antibiorésistance, la diffusion de la résistance des bactéries pathogènes dans l'environnement et la contamination de l'humain. Cependant, la connaissance de cette contamination et de l'inefficacité des moyens de lutte est devenue une menace mondiale remettre la santé en risque (Krir *et al.*, 2019).

### 2.1-Bactéries résistantes aux antibiotiques dans les effluents hospitaliers

Les effluents hospitaliers sont les eaux usées générés par les activités hospitalières qui contiennent les matières organiques, les résidus médicamenteux, les réactifs chimiques, les antiseptiques, les détergents et les désinfectants (Fatimazahra *et al.*, 2023). Les effluents contiennent non seulement des molécules pharmaceutiques, mais aussi des antibiotiques et des microorganismes comme les virus (virus de l'hépatite A, Rotavirus etc...), les champignons et les bactéries pathogènes. Des études sur la charge bactérienne des eaux usées hospitalières ont signalé la présence de plusieurs espèces, principalement de la famille des Enterobacteriaceae (Ory, 2017; Harris *et al.*, 2014; Tuméo *et al.*, 2008).

L'utilisation massive des antibiotiques dans les effluents hospitaliers rend les une voie d'entrée des souches résistantes dans l'environnement et participe à la propagation de l'antibiorésistance,

de la transmission croisée des bactéries et la circulation de gènes de résistances (Stalder, 2012 ; Hocquet *et al.*, 2016).

Dans les effluents aquatiques, la majeure partie des communautés bactériennes se trouve dans des agrégats de surface structurés appelés ‘ **Biofilm**’ (Ory *et al.*, 2019), qui est une communauté de micro-organismes regroupés dans une matrice adhésive et protectrice évoluant sur des surfaces. Le biofilm peut être homogène s’il s’agisse de la même espèce de bactérie ou hétérogène, s’il renferme plusieurs espèces microbiennes (Costerton *et al.*, 1987; Stalder *et al.*, 2014). Les biofilms ont une fonction protectrice en formant une barrière réactive contre les antimicrobiens et les biocides, il favorise le développement des bactéries pathogènes qui peuvent résister à la réponse immunitaire de l’hôte (Michaelis et Grohmann, 2023). Donc la présence des bactéries pathogènes dans les biofilms d’effluents hospitaliers et leur capacité de résistance aux agents antimicrobiens constituent un danger à ne pas négliger, et nécessite de surveiller la résistance aux antibiotiques dans les effluents.

## 2-2 Rôle de l’environnement dans l’antibioresistance

Les micro-organismes sont présents dans de nombreux endroits différents dans l’environnement, et peuvent interagir non seulement entre eux mais aussi avec leur environnement, ils doivent être capable de répondre rapidement aux changements des conditions de leur environnement. Leurs réponses font souvent intervenir des gènes de résistances (Perry *et .*, 2004).

Ainsi, les eaux usées, les installations d’épuration urbaine, le déplacement, les aérosols, la poussière et les aliments colonisés par les bactéries, sont les principaux vecteurs de transmission bactérienne entre les hôtes dans l’environnement, leur contamination par les antibiotiques et les bactéries résistantes augmentant la dissémination de la résistance au cours de ce processus (Bengtsson-Palme *et al.*, 2018). D’autre part certains microorganismes produisent naturellement des antibiotiques, qui leur confèrent un avantage sélectif de croissance vis-à-vis des autres espèces environnementales, certains d’autre peuvent également héberger naturellement des gènes d’antibiorésistance ou les acquérir par des échanges génétiques, ces échanges permettent le transfert des nouveaux caractères de résistance des bactéries présentes dans l’environnement à des souches sensibles mais pathogènes pour l’Homme qui présente un risque majeur menace la santé publique (Max, 2018).

### 3- Origine de l'émergence des résistances acquises

L'apparition d'un gène de résistance chez une bactérie peut résulter de plusieurs mécanismes, elle peut se faire soit par mutation génétique ou par acquisition des gènes transférables d'un autre microorganisme, ce phénomène résulte de la capacité des bactéries de transférer l'information génétique. (Lerminiaux et Cameron, 2019).

#### 3.1- Niveau moléculaire

Il existe plusieurs mécanismes de résistance moléculaires, qui sont un reflet de l'évolution et de l'adaptation du monde microbien vis à vis les antibiotiques (Ray *et al.*, 2017). Ces mécanismes de résistance acquis sont en relation avec des modifications sur la molécule d'ADN chromosomique de la bactérie qui peuvent être le résultat deux phénomènes : mutations et transferts de gènes (Veysiere, 2019).

##### 3.1.1- Les mutations

La mutation fait partie des principaux mécanismes qui permettent aux bactéries de développer une résistance aux antibiotiques (Revitt-Mills et Robinson, 2020). La mutation est définie comme un changement non léthal et/ou altération dans la séquence de bases nucléotidiques du gène, spontané ou provoqué par un agent mutagène, ou non mutagène. C'est le cas de présence d'antibiotiques (sauf quelques-uns comme le métronidazole) qu'ils sélectionnent les rares mutants spontanés résistantes en provoquant un stress oxydatif pouvant aboutir à l'apparition de nouveaux phénotypes de résistance (Kohanski *et al.*, 2010). Le caractère acquis par les mutations est directement transmissible à la descendance peuvent entraîner d'éventuelles propriétés nouvelles à la bactérie ou amènent à des changements dans la fonction ou l'inactivation des gènes. Selon plusieurs études (Woodford et Ellington, 2007 ; Maciá *et al.*, 2004; Miller *et al.*, 1999). la mutation comme cause d'antibiorésistance a le plus grand impact clinique sur certaines classes d'antibiotiques ou en particulier sur les bactéries pathogènes ( la résistance mutationnelle à la rifampicine, à l'acide fusidique et à la streptomycine).

##### 3.1.2- Les transferts horizontaux, définition et types

Les transferts horizontaux (HGT) sont définis comme un processus unidirectionnel chez les procaryotes : un fragment de matériel génétique (l'exogène) est cédé au chromosome d'une

cellule receveuse (l'endogène) et y est intégré (Perry *et al.*, 2004). Ceci inclut tous les mécanismes d'échange d'ADN en dehors de tous les mécanismes de reproduction.

Le transfert horizontal de gènes contribue significativement à la propagation rapide de la résistance par trois principaux mécanismes ; La conjugaison, la transduction et transformation (figure 3), (Revitt-Mills et Robinson, 2020).

### 3.1.2.1-La transformation bactérienne

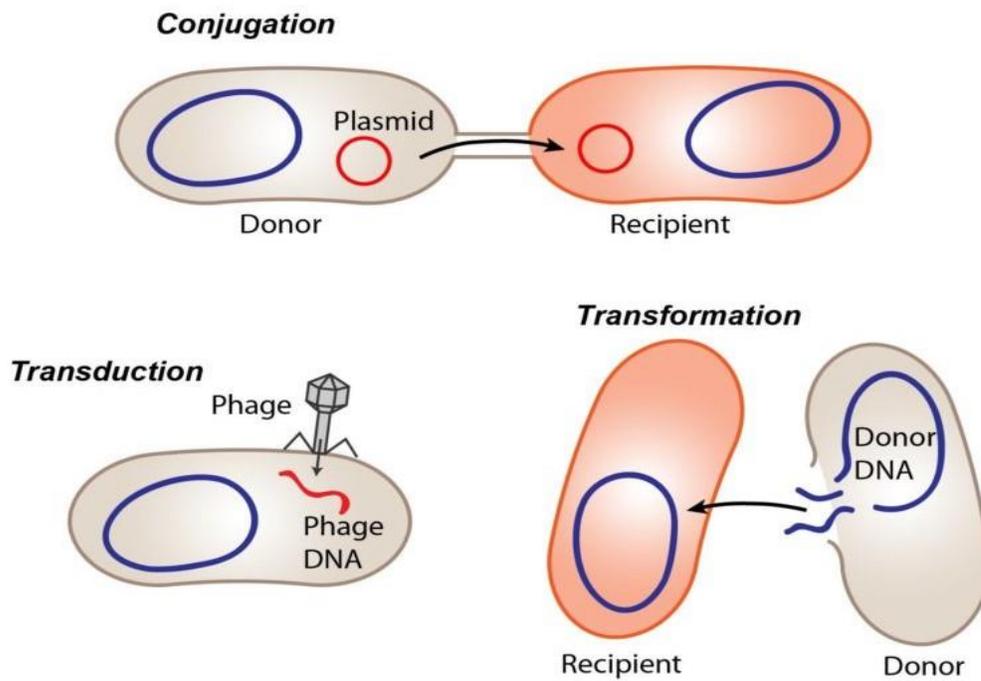
La transformation bactérienne est un transfert intra- ou inter-espèce. Elle est considérée comme le premier mécanisme de transfert horizontal décrit chez les procaryotes, C'est l'intégration d'un ADN nu extracellulaire, linéaire ou circulaire, que la bactérie s'est acquise dans son environnement (Dubnau, 1999). Le matériel génétique provenant d'une bactérie morte par la lyse ou excrétée par des bactériophages. Pour que la transformation ait lieu, la bactérie receveuse doit être en état de compétence, un état qui peut être naturel ou acquis (Cohan *et al.*, 1991). La transformation naturelle peut s'observer chez un nombre limité d'espèces bactériennes à Gram positif (*Streptococcus et Bacillus*) (O'Connell *et al.*, 2022) ou à Gram négatif (*Neisseria, Branhamella, Acinetobacter, Haemophilus*) (Averhoff *et al.*, 2021).

### 3.1.2.2-La conjugaison

La conjugaison ou transfert inter-espèce, il s'agit de la transmission de l'ADN plasmidique ou de l'ADN chromosomique d'une bactérie donneuse (porteuse de plasmides de fertilité appelé facteur F) à une bactérie receveuse. Le transfert s'effectue par contact cellulaire direct, via un complexe protéique appelé pilus de conjugaison. Les cellules contenant le facteur F sont désignées F<sup>+</sup> alors que les cellules sans facteur F sont désignées F<sup>-</sup> (Singh *et al.*, 2017). Plusieurs espèces sont capables de conjugaison, y compris les entérobactéries telles qu'*Escherichia coli* (Headd et Bradford, 2020).

### 3.1.2.3-La transduction

La transduction ou transfert intra-espèce est un transfert d'ADN d'une bactérie donneuse à une bactérie receveuse par l'intermédiaire d'un bactériophage. Avec une faible fréquence, les bactériophages peuvent accidentellement capturer un segment d'ADN génomique bactérien de l'hôte dans leur capsid et l'intégrer dans une nouvelle bactérie lors de l'infection (Ravat *et al.*, 2015).



**Figure 3** : mécanisme de HGT (« Resistance through Horizontal Gene Transfer », s. d.)

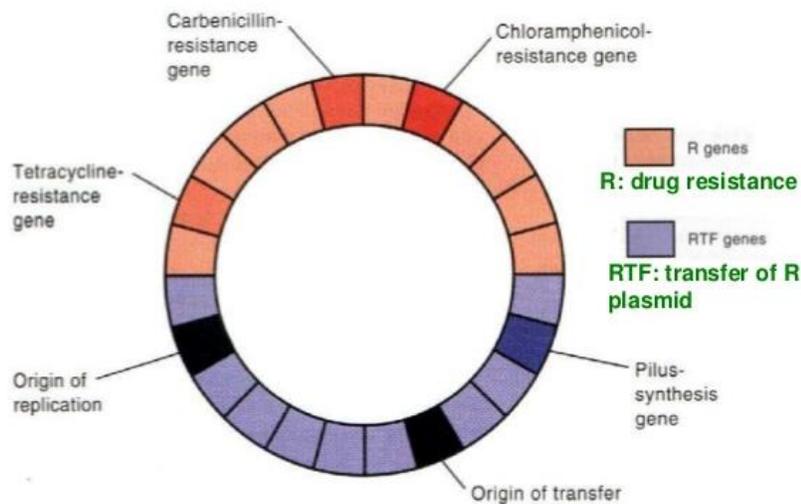
Le HGT permet de diversifier les génomes et d'améliorer rapidement l'état physique de la bactérie lors d'un stress (Lerminiaux et Cameron, 2019). Aussi, HGT apporte sa contribution aux infections et aux épidémies en transférant des caractères pathogènes tels que les gènes de virulence et la capacité d'agréger sous forme des biofilms (Hiller *et al.*, 2010). Grâce à ces mécanismes, les antibiotiques perdent de leur efficacité et la lutte contre certaines maladies bactériennes devient plus difficile.

### 3.2- les facteurs d'acquisition des gènes de résistance

L'échange de gènes de résistance aux antibiotiques fait intervenir différents éléments génétiques mobiles comme : les plasmides, les transposons et les intégrons.

### 3.2.1- les plasmides

Les plasmides sont des petits éléments d'ADN double brins généralement circulaires de taille variable (de 0,5 à plus de 500 kb), extrachromosomiques ont la capacité de se répliquer d'une façon autonome, présente plus spécifiquement chez les bactéries mais aussi dans d'autres domaines de la vie (Sherratt, 1974; Kado, 2014). Ils sont très divers en termes de taille, de structure, de phénotype porté, ect. Leur transmission naturelle entre les cellules s'effectue verticalement très souvent horizontalement, il y'a plusieurs types de plasmides codes pour différents phénotypes : Plasmide de fertilité (Facteur F), plasmides bactériocinogéniques, plasmides de résistance (facteurs R) qui portent des gènes de résistance aux antibiotiques, ces gènes servent un bénéfice pour eux et lui permettant de s'adapter à de nouveaux environnements (Bennett, 2008). les plasmides portent des gènes de résistance à les classes majeures d'antibiotiques, avec des gènes protecteurs contre les aminosides, les  $\beta$ -lactamines et les tétracyclines (Carroll et Wong., 2018). le mécanisme de résistance plasmidique englobe principalement la modification de la perméabilité de la membrane cellulaire, la désactivation ou la modification de l'antibiotique et la modification des cibles médicamenteuses (Bennett, 2008; Blair *et al.*, 2015).



**Figure 4** : Exemple de structure d'un plasmide (Berg *et al.*, 2007).

### 3.2.2- Les transposons

Les Transposons (Tn) parfois appelés « gènes sauteurs », sont généralement de petits éléments mobiles d'ADN discrets qui sont capables de se déplacer presque aléatoirement à de nouveaux

emplacements dans la même ou différente molécule d'ADN dans une seule cellule. Les Tn contenant principalement un gène codant pour la transposase ; une enzyme permet aux Tn de se déplacer vers n'importe quel emplacement dans le chromosome (Partridge *et al.*, 2018), contenant aussi des séquences inversées répétées bordant le gène. Les gènes de résistance peuvent être localisés sur les transposons (Bourque *et al.*, 2018), multiples recherches ont confirmé que la formation des transposons contenant des gènes de résistance constitue une force importante dans le développement, la diversification, l'évolution et l'adaptation des souches multiples hautement résistantes des bactéries (Harmer *et al.*, 2016 ; Bourque *et al.*, 2018 ; Bourque *et al.*, 2018 ; Urban-Chmiel *et al.*, 2022). Chez *E. coli* les principaux Tn sont: TN3 (4 957 pb, résistance à l'ampicilline), TN5 (5 700 pb, résistance à la kanamycine), TN 2571 (23 000 pb, résistance au chloramphénicol, à l'acide fusidique, à la streptomycine, aux sulfamides et au mercure (Iyer *et al.*, 2013).

### 3.2.3- les intégrons

Les intégrons ont été identifiés par Stokes et Hall (1989) et définis comme étant le support de nombreux gènes de résistance aux antibiotiques (Zaneveld *et al.*, 2008). Les intégrons susceptibles d'acquérir, de capter et d'exprimer des gènes sous forme de cassettes par recombinaison spécifique de site catalysée par une intégrase (Collis et Hall, 1992). Au cours des dix dernières années, l'analyse de nombreux isolats cliniques et vétérinaires à Gram négatif portant des gènes de résistance aux antibiotiques (en particulier Enterobacteriaceae) a établi l'importance des intégrons dans la désamination de la résistance chez les bactéries pathogènes d'origines différentes (Mazel, 2006; Kasuga *et al.*, 2022; Urban-Chmiel *et al.*, 2022). Les intégrons seront bien développés dans le chapitre suivant

## **CHAPITRE 2**

# **Implication des intégrons dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques**

## 1- Les intégrons

### 1.1- Définition et origine des intégrons

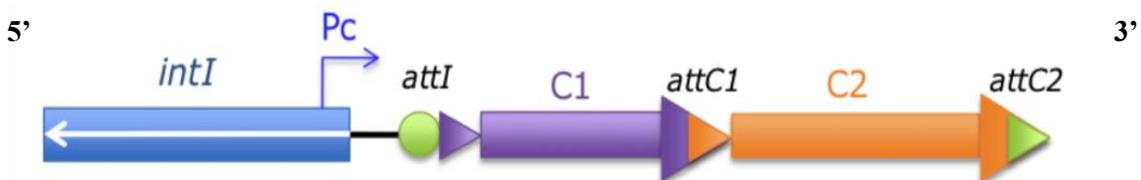
Les intégrons sont des éléments génétiques permettant de capturer, d'exprimer et de disséminer des gènes sous forme de cassettes. Ils sont immobiles par eux-mêmes mais localisés sur des éléments génétiques mobiles comme les transposons et les plasmides (Cambray *et al.*, 2010a). La découverte des intégrons remonte à 1980 par deux chercheurs australiens Ruth Hall et Hatch Stokes (Stokes et Hall, 1989), où ils ont été identifiés à l'origine chez les bactéries bacilles à Gram-négatives (BGN) spécifiquement des entérobactéries isolés chez l'Homme, tels que *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, ect. La présence de ces éléments génétiques a été confirmée lors de l'étude de la résistance aux antibiotiques chez ces bactéries : des infections du sang (BSI) causées par ces entérobactéries a confirmées que ces dernier sont porteuses d'intégrons avec une sensibilité réduite aux céphalosporines (ERSC) (Nijssen *et al.*, 2005)).

À ce jour, les intégrons ont été identifiées dans plusieurs phylums : Acidobacteriota, Actinobacteriota, Bacteroidota, Campylobacterota, Chloroflexota, Chrysiogenetota, Cyanobacteria, Desulfobacterota, Firmicutes, Gemmatimonadota, Proteobacteria, Planctomycetota, Spirochaetota, et Verrucomicrobiota. Ils sont particulièrement répandus dans les protéobactéries (Ghaly *et al.*, 2019).

### 1.2- Caractéristique structurale

La structure des intégrons se définit par sa plateforme fonctionnelle (Figure 5), qui se compose de trois éléments clés, dénommée région 5' conservée (5'CS) (Bennett, 1999):

- Un gène *intI* qui code pour une intégrase.
- Un site spécifique de recombinaison *attI*.
- Un promoteur Pc (« Promoteur des cassettes »).



**Figure 5** : Structure de base d'un intégron (Vong, 2020)

### 1.2.1- gène *IntI*

Le gène *intI*, exprimé via un promoteur *PintI*, code une intégrase *IntI*. C'est une protéine tétramérique appartenant à la famille des recombinases à tyrosine spécifique de site (Y-recombinases) (Hall et Collis, 1995), elle est caractérisée par : un site actif composé de cinq résidus hautement conservés RKHRH (arginine-lysine-histidine-arginine-histidine), deux boîtes appelées « box 1 » et « box 2 » participant à l'interaction avec l'ADN et trois motifs Patch I, II et III participant à la structure secondaire de ces enzymes. La présence d'un groupe supplémentaire de résidus dans le Patch III pourrait jouer un rôle dans les recombinaisons et liaison à l'ADN au contraire aux autres tyrosine-recombinases (Messier et Roy, 2001). L'intégrase d'intégrons est permise la recombinaison entre site *attI* et site *attC* (intégrations) ou la recombinaison entre deux sites *attC* (excisions), on outre il est capable de recombiner une molécule double brin (*attI*) avec une deuxième molécule simple brin (*attC*) (Bouvier *et al.*, 2005).

Les variations de séquences en acides aminés des intégrases *IntI* ont permis de distinguer différents classes d'IR, Aujourd'hui, on compte 6 classes d'intégrons de résistances dont nous reparlerons plus tard.

### 1.2.2- Le site de recombinaison spécifique *attI*

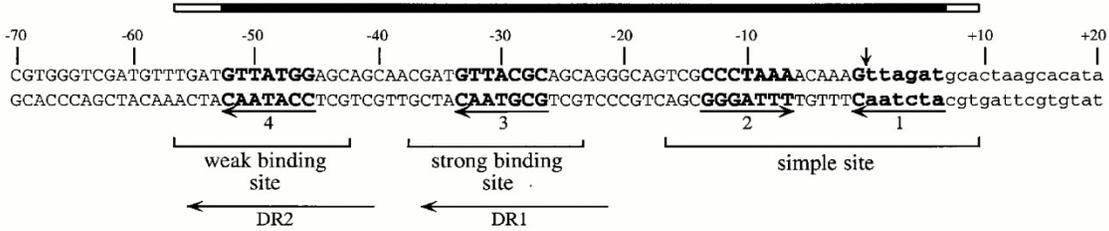
Le site *attI* est une séquence spécifique reconnue par l'intégrase *IntI*, il est situé juste en aval de la plateforme fonctionnelle entre le début du gène *intI* et la première cassette ; pour permettre l'intégration des nouvelles cassettes au sein de l'intégron, (il y'a autant de sites *attI* que de gènes *intI*). (Hall et Collis, 1998).

Le site *attI* est composé de 63 paires de bases (Pb) suffisantes pour l'activité de recombinaison, et sa séquence varie d'une classe d'intégron à une autre. Il est organisé en 2 sites de liaison pour l'intégrase constitués de deux séquences inversées répétées, appelées boîte L et boîte R, forment le « site simple » ou « site cœur » (Collis et Hall, 2004). La boîte R est un motif conservé de 7pb, de consensus GTTRRRY (R : purine, Y : pyrimidine), c'est un élément clé de site *attI* ; c'est le point d'insertion des cassettes car l'intégration de chaque nouvelle cassette s'effectue au niveau du GTT du site cœur entre le G et le premier T du site (Stokes *et al.*, 1997).

Chaque intégrase d'intégron est spécifique de son site *attI* associé (le site *attI1* est associé au gène *intI1*, *attI2* au gène *intI2* et *attI3* au gène *intI3*) certaines sont capables de recombiner avec d'autres sites *attI* de classe différente avec une efficacité moindre (*IntI1*, autre *attI1* peut reconnaître *attI2* ou *attI3*) (Collis *et al.*, 2002).

Pour *attI1* (figure 6) comporte aussi deux autres sites qui participent à la fixation d'intégron de classe 1 (*IntI1*) : DR1 (site de fixation fort) et DR2 (site de fixation faible), localisées en amont du site cœur (Ils ne sont pas nécessaires à l'activité de *IntI1*, mais ils augmentent son efficacité ; favorise l'interaction entre *IntI* et la boîte R (Partridge *et al.*, 2000)

(a) *attI1/qacE*



(b) *aadB/qacE 59-be*

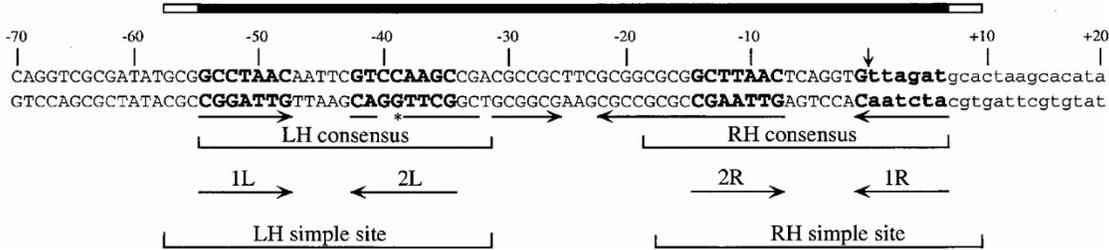


Figure 6 : Structure du site *attI1*. (Partridge *et al.*, 2000)

1.2.3- Le promoteur des cassettes

Le promoteur (Pc) est responsable de l'expression des cassettes de gènes, la majorité des cassettes ne possèdent pas leurs propres promoteurs et leur expression dépend du promoteur de la cassette situé dans la région conservée 5'. Dans l'intégron, l'expression d'un gène dépend de sa proximité au promoteur : plus la cassette est proche du promoteur plus son expression est forte et contrairement (Hall et Collis, 1995). La réorganisation de l'ordre des cassettes dépend du besoin de la cellule bactérienne et en réponse à la pression de sélection. Le promoteur Pc peut occasionnellement être combiné avec un deuxième promoteur désigné P2. La région promotrice permettant l'expression des cassettes chez les intégrons de résistance de classe 1 qui est la plus étudiée.

### 1.3 -les différentes types des intégrons

On distingue deux types d'intégrons : les intégrons chromosomiques qui sont les super-intégrons (SI) ; ils contiennent un grand nombre de cassettes (entre 20 et 200 cassettes aux fonctions pour la plupart inconnues), et les intégrons de multirésistance (MRI) ; généralement portés par des plasmides ou des transposons, ils contiennent un nombre limité de cassettes jusqu'à 8 qui codent pour des résistances vis-à-vis des antimicrobiens, ils peuvent être simples ou complexes (Guerin *et al.*, 2010).

#### 1.3.1- Les intégrons de résistances (IR)

Les IR, appelée aussi les « intégrons mobiles » car ils sont généralement associés à des éléments mobiles. Ils contiennent essentiellement des cassettes de gènes codant des résistances aux antibiotiques et antiseptiques (Fluit et Schmitz, 2004). Ils sont largement impliqués dans la dissémination et la propagation de la multirésistance, Ces intégrons ont été fréquemment décrits au sein des bactéries d'intérêt clinique. Actuellement, on distingue 6 classes d'IR définies selon la séquence en acides aminés de leur intégrase. Les classes 1,2 3 regroupent la majorité des intégrons décrits, et leurs intégrases respectives, *IntI1*, *IntI2* et *IntI3* présentent une très forte identité (Collis *et al.*, 2002) .

Vu l'importance des intégron dans la réorganisation du génome, une base de données leur a été dédiée nommée 'INTEGRALL' (<http://integrall.bio.ua.pt/>), qui est un outil librement disponible développé afin de fournir un accès facile aux séquences d'ADN et aux arrangements et réarrangements génétiques des intégrons (Cury *et al.*, 2016).

##### 1.3.1.1- Intégron de résistance de class 1(IR1)

Les intégrons de classe 1 sont des acteurs centraux dans le problème mondial de la résistance aux antibiotiques ce qui suscité l'intérêt des scientifiques et l'objet de nombreuses études. La plateforme des intégron de classe 1 est la plus fréquente et la plus décrite en clinique vu leur prévalence (Tlili, 2021).

Les IR1 sont souvent hébergés par les plasmides et les transposons de la famille Tn3 (Tn21 et Tn1696), retrouvés rarement sur le chromosome bactérien. Le réseau de cassettes des IR1 est très dynamique, plus de 174 gènes conférant la résistance aux antibiotiques et environ 200 gènes de fonction inconnue ont été décrits (Tlili, 2021), mais la plupart des intégrons contiennent des gènes de résistance codant la résistance à la streptomycine et spectinomycine (*aadA*) et au triméthoprimé (*dfrA*), chez *Klebsiella pneumoniae* (Cao *et al.*, 2014), La résistances au

sulphaméthoxazole chez *E. coli* et *Salmonella*. La résistance aux aminoglycosides (*aad* et *aac*) et le triméthoprime (*df<sup>r</sup>*), la résistance aux bêta-lactamines, aussi aux aminosides, sulfamides, ammoniums quaternaires et autres antibiotiques. (Partridge *et al.*, 2000). Cela n'est pas surprenant, car le triméthoprime + sulfaméthoxazole est une combinaison thérapeutique utilisée fréquemment (Fluit et Schmitz, 2004 ; Cambray *et al.*, 2010b).

### 1.3.1.2- Les intégrons de résistance de classe 2 (IR 2)

Les IR2 constituent la classe d'IR la plus décrite après celle des IR1, tout comme l'organisation des intégrons de class 1, la classe 2 des intégrons est généralement associée à la famille de transposon Tn7 et autres transposons proches de Tn7, qui assurent une mobilité importante liée aux 5 gènes *tns* (*tnsA*, *tnsB*, *tnsC*, *tnsD* et *tnsE*) (Senda *et al.*, 1996). Les IR2 sont caractérisées par une faible diversité du réseau des cassettes ; qui est due au fait que l'intégrase *IntI2* est non fonctionnelle et leur gène étant interrompu par un codon stop interne TAA, donnant lieu à une protéine *IntI2* tronquée. Ce qui entraînerait une plus grande stabilité de la structure de l'intégron de Tn7 (Sundström *et al.*, 1988). L'association des intégrons de class 2 avec les éléments Tn7 renforce leur rôle de réservoir génétique pour l'intégration et la diffusion des cassettes de gène qui port la résistance aux antibiotiques dans l'environnement et en clinique (Ramírez *et al.*, 2010). L'intégron de Tn7 contient trois cassettes de résistance : *df<sup>r</sup>A1* conférant la résistance au triméthoprime, *sat* conférant la résistance à la streptothricine et *aadA1* conférant la résistance à la streptomycine et à la spectinomycine) et une quatrième cassette *orfX* qui comprend une fonction inconnue (Hansson *et al.*, 2002). En 2006, deux souches bovines de *Providencia struartii* porteuses de IR2 ont été identifiées mais avec un codon stop prématuré (le codon stop est remplacé par un codon glutamine (Barlow et Gobius, 2006), et permettrait l'expression d'une protéine *IntI2* fonctionnelle et en 2008 une souche d'*E. coli* isolée de l'urine d'un patient a IR2 avec une intégrase fonctionnelle (Márquez *et al.*, 2008).

### 1.3.1.3- Les intégrons de résistance de classe 3 (IR3)

IR3 est la classe la moins étudiée par rapport aux IR1 et IR2. Ils ont été décrits à la fois dans le contexte clinique et dans les effluents d'hôpitaux, mais aussi présent rarement chez les animaux (l'infection chez le porc et le bœuf). Cependant, des études montrent que les IR3 sont particulièrement présents dans l'environnement jouent un rôle bien plus important qu'en milieu clinique (Simo Tchuinte, 2016).

Comme les IR1, les IR3 sont souvent associés au transposon Tn402 et aussi caractérisés par une intégrase *IntI3* fonctionnelle qui est capable de catalyser des réactions d'intégration et d'excision.

Les réseaux de cassettes des IR3 sont essentiellement composés de gènes codant une résistance aux  $\beta$ -lactamines et aux aminosides. Les IR3 ont été reconnus la première fois au Japon en 1995, chez une souche de *Serratia marcescens* avec deux cassettes de gène: *blaIMP-1* qui confère une résistance aux carbapénèmes et *aac(6')-Ib* qui confère une résistance aux aminoglycosides (Arakawa *et al.*, 1995). Ensuite des autres IR3 ont été découverts chez d'autres souches cliniques : *Pseudomonas putida* de *Klebsiella pneumoniae* et de *E. coli* (Correia *et al.*, 2003); (Poirel *et al.*, 2010); (Shibata *et al.*, 2003).

#### **1.3.1.4- Les intégrons de résistance de classe 4 (IR 4), 5 (IR 5) et 6 (IR6)**

Les IR4 et IR5 ont été décrits chez le genre *Vibrio* via leur implication dans la résistance au triméthopime (Clark *et al.*, 2000), ils sont associés à des éléments intégratifs et conjugatifs (ICE) ; ils ont été respectivement localisés chez *V. cholerae* et sur le plasmide pRSV1 de *Aliivibrio salmonicida*.

Le réseau de cassettes représente un seul gène de résistance aux antibiotiques (*dfr1*) suivi de plusieurs autres gènes codant des protéines de fonction inconnue dont le numéro d'accès Genbank est le **AJ277063.1**, donc l'implication de ces intégrons dans l'antibio-résistance est limitée (Barraud, 2011).

Une nouvelle classe (classe6) d'intégron fonctionnelle a été identifiée. Cette famille contient 9 cassettes de gènes dont 3 codant des résistances aux antibiotiques et 6 de fonction inconnue (Tlili, 2021). Depuis, il a identifié 14 IR6 potentiels dans la GenBank.

#### **1.4- Les bactéries hôtes des IR**

Presque la totalité des IR sont retrouvés chez des BGN et quasiment tous les genres de la famille des Enterobacteriaceae, notamment *E. coli* qui est le principal représentant, les IR sont présents aussi chez les genres *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Salmonella* et *Shigella*. *S. sonnei* étant un hôte fréquent des IR de classe 2. Rarement décrit chez *Proteus*, *Morganella*, *Citrobacter*, *Yersinia* (Barraud, 2011 ; (Deng *et al.*, 2015). Aussi chez certains BGN non fermentaires comme *A. baumannii*, *Aeromonas* et *P. aeruginosa* (Couve-Deacon, 2017).

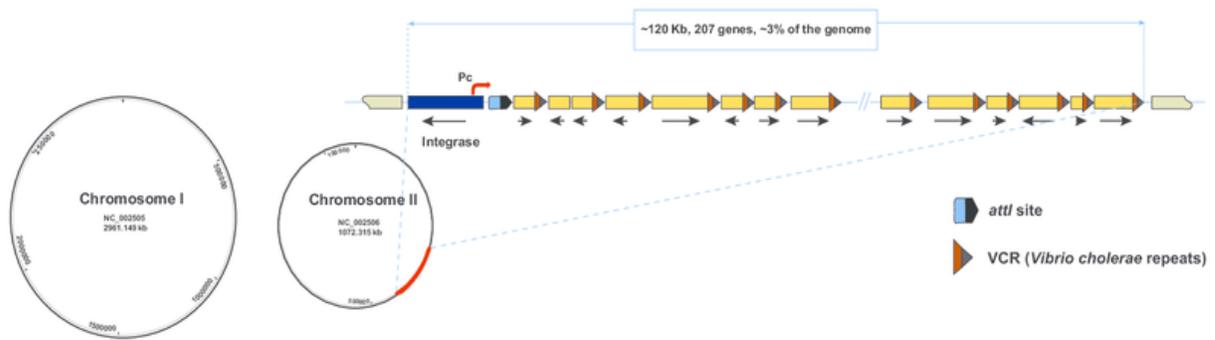
Les IR ont été identifiés aussi chez les bactéries à gram positive, le plus souvent s'agit de BGP à haut GC%, tels *Mycobacterium fortuitum*, des bacilles à Gram positif notamment du genre *Corynebacterium* ou encore les bactéries *Arcanobacterium pyogenes* (Barraud, 2011).

### 1.5- Les super-intégrons (SI)

Le premier SI a été décrit en 1998 sur le chromosome de *Vibrio cholerae*. Des études ont mis en évidence des relations possibles entre les cassettes de gènes capturées par les IR et les séquences répétées avec une organisation similaire sur le chromosome de *V. cholerae* appelé VCR (*Vibrio cholerae* repeats) (figure 7) (Barker *et al.*, 1994).

Les SI ont été décrits principalement chez de nombreuses espèces appartenant à la famille des Vibrionaceae : *V. cholerae*, *V. mimicus*, *V. metschnikovii*, *V. parahaemolyticus*, *V. fischeri*, ainsi que chez des bactéries appartenant aux genres *Xanthomonas*, *Shewanella*, *Profobacterium*, *Listonella*, *Alteromonas* et *Pseudomonas* (Rowe-Magnus *et al.*, 1999).

Les super-intégrons ont une structure similaire à celle des IR mais diffèrent par plusieurs caractères ; les IS sont localisés uniquement sur le chromosome alors que les intégrons de résistance sont véhiculés par des plasmides ou des transposons. Les IS comportent une intégrase **VchIntIA** semblable aux intégrases portées par les IRs, mais cet intégron est associé à un grand nombre de cassettes, alors qu'un IR n'en contient que quelques-unes (Mazel *et al.*, 1998). Les sites de recombinaison *attC* des cassettes d'un même SI sont très conservés présentent un fort degré d'identité entre eux (>80%), alors qu'ils varient en séquences et en taille pour les cassettes présentes chez les IR, encore les gènes de cassettes ne codent pas ou codent peu pour des résistances aux antibiotiques, mais codent pour des facteurs de virulence, des fonctions métaboliques, des réactions enzymatiques, des gènes essentiellement codant des systèmes toxines-antitoxines (TA) ainsi qu'un grand nombre de fonctions inconnues. Les IRs ont potentiellement capable de capturer directement une cassette de gène à partir d'une SI et d'acquérir un phénotype de résistance à un antibiotique (Rowe-Magnus *et al.*, 1999).



**Figure 7 :** Organisation schématique du génome de *Vibrio cholerae* et du superintégron (SI) (Marin et Vicente, 2013).

## 2- les cassettes

### 2.1 - Structure et fonctions des cassettes de gène

Les cassettes sont définies comme une unité discrète, c'est la partie variable de l'intégrons qui est insérée en aval de la plateforme fonctionnelle, les cassettes ont des tailles et des fonctions très variables (de 260 à 1500 pb) (Recchia et Hall, 1995), mais possèdent une organisation commune, elles ont tous orientés dans la même direction et exprimées à partir d'un promoteur unique Pc. Les cassettes de gènes sont constituées d'un cadre ouvert de lecture (orf) suivie d'une séquence répétée relativement conservées localisé en 3' du gène (site de recombinaison) reconnu par l'intégrase (Ploy *et al.*, 2000), également nommé *attC*. Elles peuvent se trouver soit sous forme circulaire libres et non-répliquatives, soit sous forme linéaire double brin intégrées au sein d'un intégrons. L'ensemble des cassettes de gène contenues dans un intégron constitue un réseau de cassettes ; Les IR hébergent en moyenne 2 à 3 cassettes et jusqu'à 10 ; à partir GenBank le réseau le plus long décrit chez les IR1 et il comporte 10 cassettes.

La découverte des intégrons dans le chromosome bactérien a permis l'identification de milliers de cassettes de gènes, pour la plupart de fonction inconnue appelées *gcu* (gene of unknown function). Tandis que les intégrons associés aux transposons et aux plasmides portent principalement des gènes de résistance aux antibiotiques y compris les aminoglycosides, les céphalosporines, le chloramphénicol, les pénicillines et le triméthoprime, et pour chacune de ces classes d'antibiotiques plusieurs cassettes génétiques distinctes ont été signalées et constituent comme un moyen important de propagation de la résistance (Fluit et Schmitz, 2004).

## 2.2 - Le sites *attC*

Le site *attC* est une partie importante des cassettes de gène, car il permet leur mobilité, la recombinaison des cassettes, il est reconnu par l'intégrase *IntI*, en général il a une taille de séquence nucléotidique qui varie de 57 à 141 pb (Stokes *et al.*, 1997).

De façon structurelle les sites *attC* des IRs sont très complexes et n'ont en commun que deux triplets **AAC** et **GTT** respectivement en 5' et 3' des sites, les mêmes triplets sont présents dans le site *attI*. Chaque site *attC* présente une organisation palindromique conservée ; Il contient deux sites cœurs potentiels inversées appelés **R''-L''** et **R'-L'** (ou **R2-L2** et **R1-L1**) avec 7 pb (de séquence consensus **GTTRRRY** pour **R'** et **RYYYAAC** pour **L'**) séparés par une région centrale très variable selon la fonction du gène auquel elles sont associées. Ces séquences inversées répétées permettent au site *attC* d'adopter une structure secondaire cruciforme de type « **tige-boucle** » La reconnaissance du site *attC* n'est pas basée sur sa séquence primaire mais plutôt sur sa structure secondaire, qui va permettre la reconnaissance de l'intégrase des sites *attC* des séquences très différentes et l'expression à partir du Pc, de la cassette de gène nouvellement inséré.

## 2.3- Mouvement des gènes cassettes : réaction innovante

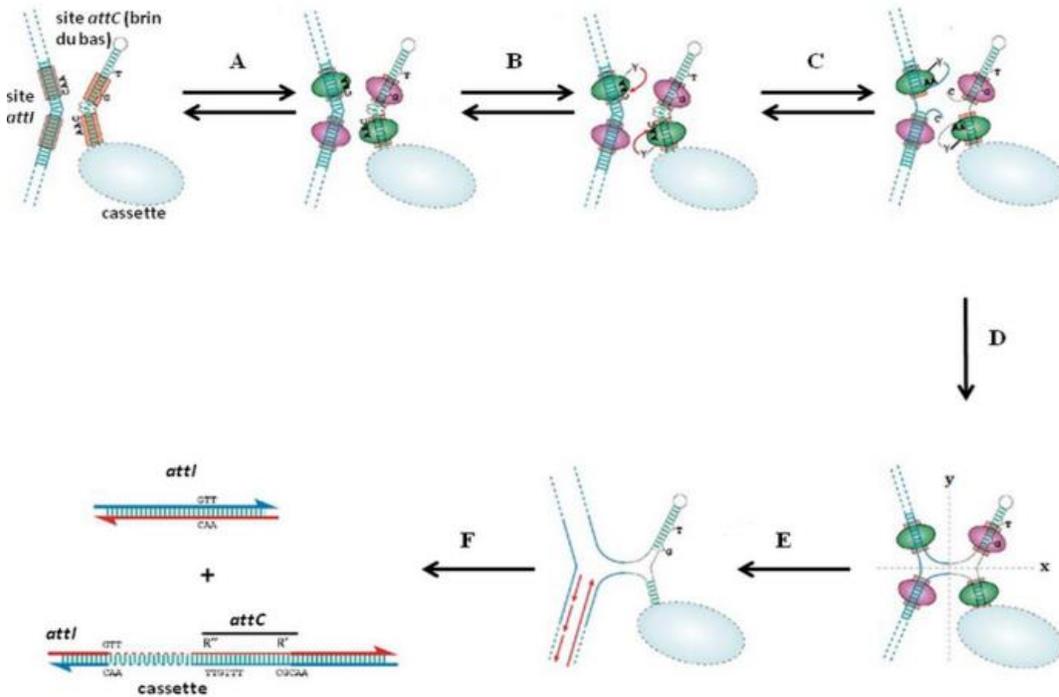
Le mouvement des cassettes se fait essentiellement par insertion-excision sous forme circulaire par un mécanisme de recombinaison catalysé par l'intégrase (Collis et Hall, 1992). Il catalyse essentiellement l'intégration que l'excision des cassettes, ces mouvements s'effectuant par recombinaison entre deux sites spécifiques. Il s'agit des sites *attC*, situés à l'extrémité 3' de chaque cassette, et le site *attI* sur la jonction de la région 5' conservée de l'intégron et de la première cassette. Cette recombinaison se fait exactement au niveau d'un site essentiel pour le mécanisme, caractérisé par un triplé **GTT** au sein du motif **GTTRRRY** entre le **G** du premier site de recombinaison et le premier **T** du deuxième site, la cassette étant ainsi insérée au plus près du promoteur Pc (M. C. Ploy et Denis, 2002). Trois types de recombinaisons ont été décrits : *attI x attC* (c'est la plus efficace et la plus fréquente), *attC x attC* et *attI x attI* (la moins efficace) (Collis *et al.*, 2001).

### 2.3.1- Insertion d'une cassette : Recombinaison *attI x attC*

L'intégration d'une cassette se fait par recombinaison entre un site *attI* et un site *attC*, Ainsi l'insertion d'une cassette se fait au début du réseau de cassettes, le plus proche possible du promoteur Pc, où la cassette nouvellement introduite au plus près du promoteur Pc pour être

exprimée efficacement et les cassettes initialement présentes au sein de l'intégron se retrouvent alors à une distance plus importante de Pc diminuant leur niveau d'expression (Escudero *et al.*, 2018). Il a été montré que l'intégrase *IntI1* catalyse la recombinaison entre la séquence double brins du site *attI1* et la séquence simple brin du site *attC1* (brin inférieur) (MacDonald *et al.*, 2006)). La recombinaison entraîne un échange de brin d'ADN entre les 2 sites, permet alors la formation d'un pseudo **jonction de Holliday** qui sera ensuite résolue par réplication (figure 8).

Les recombinaisons *attI x attC* peuvent également apparaître entre 2 intégrons portés chacun par un plasmide différent et résulte à la formation de co-intégrats (Escudero\* *et al.*, 2015).



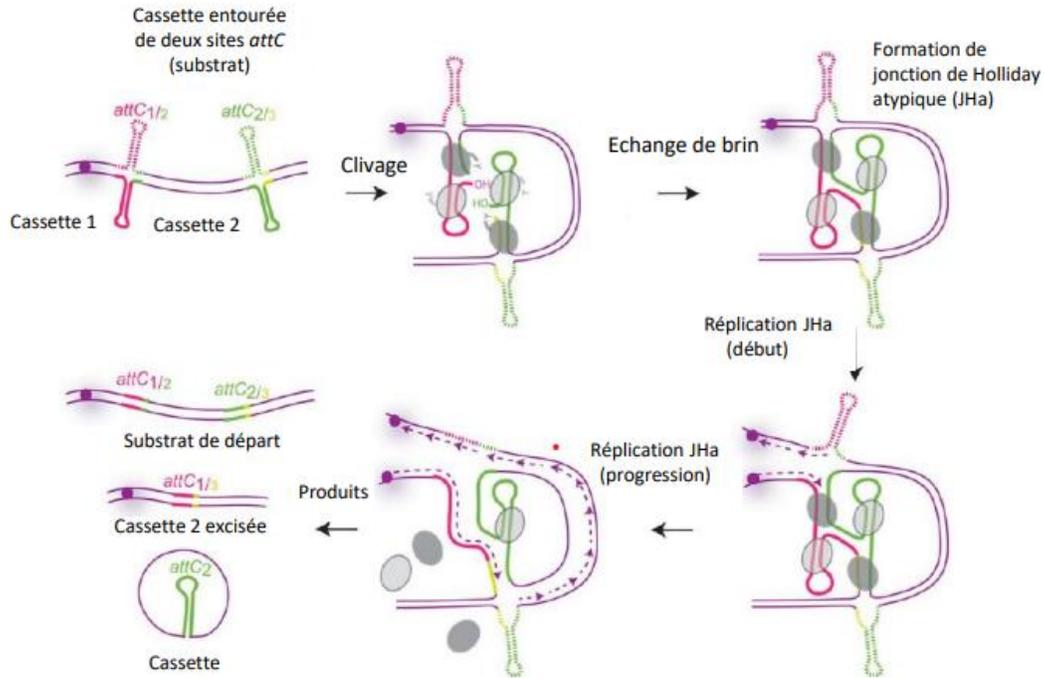
**Figure 8:** Recombinaison attI-attC médiée par IntI1 (Mazel, 2006).

(A) Les domaines de liaisons R et L de IntI1 du site attI double-brin et du site attC (brin du bas) sont encadrés (tige boucle) B/ Liaison des 4 monomères de IntI1 au site cœur. En vert sont représentés les monomères correspondant aux sous-unités d' « attaque », en rose les sous-unités « non attaquantes ». C/ Les sous-unités d' « attaque » clivent le brin d'ADN avec la tyrosine catalytique 302 pour former des liaisons 3'-phosphotyrosine (D) et libérer des groupes 5'-hydroxyle libres. E et F/ Les groupes 5'-hydroxyle subissent l'attaque intermoléculaire de la phosphotyrosine partenaire pour compléter l'échange d'une paire de brins d'ADN entre les deux substrats, et former une jonction de Holliday. La résolution de cette jonction selon l'axe « y » aboutit, après réplication, à la production d'un site attI reconstitué à l'identique, et d'un attI modifié car ayant intégré la cassette de gène via la recombinaison avec le site attC. L'axe « x » est abortif, probablement à cause de la trop forte proximité des molécules dans l'espace. La résolution non-abortive nécessite une étape de réplication. Les brins d'ADN représentés en rouge sur la dernière image sont les brins nouvellement synthétisés (Mazel, 2006).

### 2.3.3- Excision d'une cassette : Recombinaison *attC X attC*

L'excision d'une cassette nécessite une réaction de recombinaison entre deux sites *attC*, l'un en amont et l'autre en aval de la cassette, ce qui conduit à la libération de la cassette sous forme circulaire fermée (figure 9), (Bourque *et al.*, 2018). L'excision d'une cassette se fait selon le principe décrit précédemment : clivage du brin au niveau du site R du site *attC* et échange de brin donnant lieu à une jonction atypique dont la résolution semble se faire par mécanisme répliatif car l'échange du second brin n'aboutirait pas à l'excision de la cassette mais à l'échange du brin bas entre les deux sites *attC* (Escudero\* *et al.*, 2015).

La cassette nouvellement excisée est sous forme simple brin donc prête à être recombinée par l'intégrase pour une nouvelle intégration. Les cassettes excisées étant dépourvues d'origine de répliation, elles seront perdues lors de la division cellulaire bactérienne si elles ne sont pas rapidement réintégrées dans un intégron ou un autre site secondaire de recombinaison (Recchia et Hall, 1995)



**Figure 9 :** Mécanisme moléculaire de l'excision d'une cassette de gène (Escudero\* *et al.*, 2015).

Le brin bas en tige-boucle représenté en rose et vert pour les sites attC1 et attC2 respectivement. Les brins hauts des sites attC sont aussi représentés en pointillés. Les cassettes 1 et 2 sont indiquées sur le schéma. La réaction de recombinaison est catalysée par un tétramère de la protéine IntI (chaque monomère est représenté au niveau de son site de liaison sur les sites attC par des ovales gris, les deux monomères actifs sont en gris foncé). Dans un premier temps l'ADN est clivé. Il y a ensuite un échange de brin entre les deux structures et la formation d'une jonction de Holliday atypique (JHa) (simple brin/ simple brin). Le modèle de résolution de la JHa impliquerait une étape de réplication comme pour la recombinaison attI×attC. Les origines de réplication sont représentées par un cercle violet et les brins nouvellement synthétisés sont indiqués par des lignes violettes en pointillés. Les produits de recombinaison sont représentés : le substrat de départ, le substrat ayant excisé la cassette et la cassette excisée sous forme simple brin.

#### 2.4 -Dynamique d'échange de cassettes

La dynamique globale de la cassette dépend à la fois de l'excision et de l'insertion de la cassette. Le stress environnemental de la cellule détermine si elle va capter ou perdre des cassettes (Loot *et al.*, 2017). Ces échanges ont traduit comme un rapprochement ; une cassette déjà présente dans le réseau serait rapprochée du promoteur Pc pour une expression plus importante selon le stress exercé (Lacotte, 2016). La cassette de résistance serait tout d'abord excisée par une recombinaison attC/attC avant d'être réintégrée en première position dans le réseau par une recombinaison attI/attC. L'échange de cassettes entre différents intégrons a été aussi étudié. Une étude de

Gillings et son équipes ont confirmé que les cassettes génétiques peuvent être facilement partagées entre différentes classes d'intégrons présentes dans les bactéries environnementales, commensales et pathogènes (Gillings *et al.*, 2009).

### 3- impact de la présence d'intégrons sur la multi-résistance : évolution des intégrons

Le système de captation de gène des intégrons est un mécanisme très efficace de transmission et de diffusion de la résistance multiple aux antibiotiques chez les bactéries présent dans l'environnement et en clinique. Leur rôle dans le développement de la multi-résistance repose sur leur capacité unique à regrouper et à exprimer des gènes de résistance de large gamme d'antibiotiques, plusieurs exemples décrivant des intégrons portant un ensemble complexe de cassettes génétiques représente une grappe de gènes de résistance physiquement et fonctionnellement associés (Carattoli, 2001).

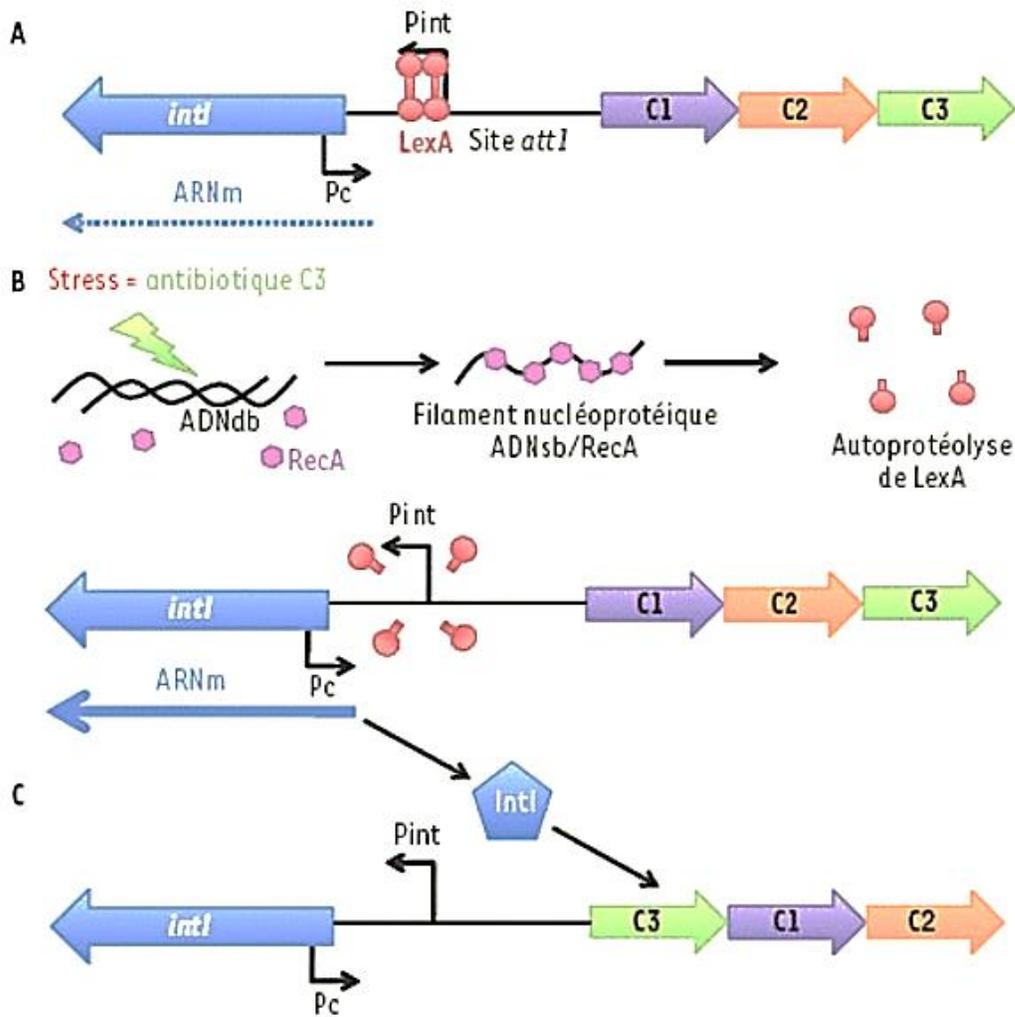
En plus, les intégrons aient joué un rôle important dans l'adaptation et l'évolution des génomes bactériens, plusieurs études utilisant des isolats portant des intégrons chromosomique (IS des *V. cholerae*) et plasmidique ont confirmé la présence d'une fort résistance aux plusieurs famille des antibiotique et la capacité de ces isolats d'adapté à l'antibiothérapie (Mazel, 2006).

L'importance théorique et pratique des intégrons justifiée par de nombreuses études récemment entreprises ; des études sur les diarrhées infectieuses qui sont la cause d'une forte morbidité et mortalité particulièrement chez les enfants au Sénégal ont révélé la présence des integrons avec des gènes de multirésitances concerne les bétalactamines, les aminosides, les cyclines, les sulfamides ect, chez de nombreux souches bactériennes (Gassama Sow, 2004). Aussi des études épidémiologiques ont montré que la cassette *aadA1* codant la résistance à la streptomycine et à la spectinomycine était très représentée dans les intégrons alors que ces deux antibiotiques sont d'utilisation assez restreinte en pathologie humaine (Schmitz *et al.*, 1999). D'autres études sur des souches d'entérobactéries a montré la présence des intégrons dont la nature et l'ordre des cassettes insérées ont été hautement conservés malgré la pression de sélection antibiotique varie considérablement selon les pays et les hôpitaux ((Martinez-Freijo *et al.*, 1999).Malgré que la découverte des intégrons est récente, de nombreuses études indiquent qu'il s'agit en fait de structures anciennes ; parce que le degré d'homologie entre les intégrases des différentes classes laisse penser que celle-ci ont divergé depuis plus de 50 ans, avant l'utilisation des antibiotiques (Rowe-Magnus *et al.*, 1999).

#### 4 - Induction de l'acquisition des gènes des cassettes via la réponse SOS

Il a été montré en 2009 par Didier Mazel et son équipe, que l'expression de l'intégrase **IntI** était contrôlée par la réponse **SOS** bactérienne, couplant ainsi cet appareil adaptatif à la réponse aux stress chez les bactéries. Ce système est appelé « SOS » en référence au message « **Save Our Selves** », c'est un mécanisme de régulation qui permet l'adaptation et l'évolution de la bactérie quand les conditions environnementales l'exigent, induit à la suite d'un stress causant des dommages sur la molécule d'ADN. Ce système de réparation met en jeu deux régulateurs centraux : les protéines **LexA** et **RecA** (Simmons *et al.*, 2008).

L'alignement des séquences promotrices des intégrases d'intégrons de résistance de classe 1, 2, 3 et 5 et des intégrases des ISCs chez différentes espèces du genre *Vibrio*, a permis de mettre en évidence l'existence d'un site de fixation de la protéine **LexA** chevauchant la boîte -10 du promoteur du gène *intI* (figure 10) (Guerin *et al.*, 2010). Aussi une étude a démontré expérimentalement la régulation de l'intégrase d'intégrons par la réponse SOS : l'utilisation de différents antibiotiques, connus pour induire la réponse SOS (mitomycine, ciprofloxacine et triméthoprime), induit l'augmentation de l'expression de l'intégrase *intIA* chez *V. cholerae* de 37 fois et celle de l'intégrase *intII* chez *E. coli* de 4,5 fois et l'activité d'excision de 340 fois pour *IntIA* et 141 fois pour *intII* (Guerin *et al.*, 2009). Le site de fixation de la protéine LexA est déstructuré lorsque le second promoteur des cassettes P2 est présent chez les IR1, résultant en une intégrase dont l'expression est constitutive.



**Figure 10 :** Schéma d'un intégron et de la régulation élaboré par LexA (Guerin *et al.*, 2009)

**A.** schéma de la plate-forme fonctionnelle d'un intégron, la protéine LexA chevauche le promoteur de l'intégrase (Pint). **B.** Lors d'un stress conduisant à la formation d'ADNsb, par exemple par un antibiotique dont la résistance est codée par la 3<sup>e</sup> cassette, le filament nucléoprotéique ADNsb/RecA conduit à l'autoprotéolyse de LexA et donc à l'activation de la réponse SOS. Le promoteur de l'intégrase est alors libéré. **C.** L'intégrase effectue alors un réarrangement des cassettes, ramenant la 3<sup>e</sup> cassette en première position, pour permettre à la bactérie de résister au stress antibiotique qu'elle subit.

### 5- Epidémiologie des intégrons de résistance

Plusieurs travaux ont mis en évidence la présence d'IR au sein de différentes bactérie d'intérêt clinique (Deng *et al.*, 2015) et environnementale (Gillings, 2017).

### 5.1-En microbiologie humaine

De nombreuses études ont décrit les IRs dans différents isolats bactériens provenant de différents types d'échantillons biologiques, Plus de 200 publications rapportent des IR dans des échantillons de selles, et font état d'une prévalence élevée des intégrons chez des bactéries commensales de la flore intestinale (Kheiri et Akhtari, 2016).

Une étude récente a estimé un taux de portage digestif d'IRs de 43.8% (majoritairement des IR1) chez des sujets sains et de 52.7 % chez des patients d'unité de soins intensifs (Chainier *et al.*, 2017) . Les IR1 sont retrouvés dans le microbiote humain (Pal *et al.*, 2016), des études s'intéressant à la colonisation du tractus digestif chez les nouveaux nés par des bactéries porteuses d'intégrons, ont rapporté que l'acquisition de ces bactéries se fait très rapidement après la naissance, dès la première semaine (Barraud, 2011 ; Ravi *et al.*, 2015).

### 5.2- Dans le monde animal

les différentes classes des intégrons ont été rapportées chez des bactéries pathogènes ou commensales animales ; des souches de Salmonella, *E. coli* et des BGP (Kaushik *et al.*, 2018). les classes d'IR1 et IR2 sont retrouvés chez les animaux d'élevage, les animaux de compagnies comme les chiens et les chats et aussi chez les animaux sauvages tels que les chauves-souris (Zhang *et al.*, 2009). Une corrélation positive entre la prévalence d'IR1 chez les animaux et l'activité humaine a été signalée (Skurnik, 2009). De nombreuses études menées dans plusieurs pays ont aussi révélé la présence d'IRs dans de la viande destinée à la vente (Meng *et al.*, 2011). La présence d'IRs dans le monde animal un est inquiétante car cela entraine un risque de dissémination et propagation des bactéries résistantes sur la vie humaine.

### 5.3- Dans l'environnement

L'environnement est un agent essentiel dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques. Les IRs ont été décrits dans différents écosystèmes terrestres et aquatiques aussi bien dans les effluents hospitalier (Stalder, 2012).Plusieurs études sur des sols agricoles non traités et les milieux aquatiques naturels a révélé une forte prévalence d'IR1(Gaze *et al.*, 2011). Elle a été aussi largement documentée dans les effluents hospitaliers où la plupart des cassettes de gène trouvées confèrent la résistance aux antibiotiques. Donc les intégrons présentent un exemple concret de l'interaction complexes qu'entretiennent les hommes avec le monde animal et l'environnement en terme d'antibiorésistance (concept OneHealth) (Sikkema et Koopmans, 2016)



# **Conclusion**

Notre compréhension sur l'impact remarquable des intégrons dans l'évolution du génome bactérien nous a ouvert les yeux sur leur rôle dans la propagation mondiale de la résistance aux antibiotiques. Ce mécanisme génétique met en évidence l'aptitude des bactéries à s'adapter et à survivre aux conditions de stress principalement la résistance aux antibiotiques.

Au fil des années, de nombreuses solutions ont été proposées par des experts compétents et des grandes organisations de santé mondiale tel que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le centre de contrôle des maladies (CDC), leur but essentiel est de réduire le plus maximum possible l'effet indésirable des antibiotiques en proposant plusieurs résolutions tel que ;des contrôles stricts sur l'utilisation des antibiotiques par les humains, exigeant des prescriptions précises et pas d'administration d'antibiotiques sans ordonnance médicale. Mais l'influence de l'homme sur l'écosystème naturel sera toujours une menace inquiétante à l'avenir. Cela signifie que les intégrons continueront fort probablement de jouer un rôle clé en conférant de nouveaux caractères qui profitent à leurs hôtes bactériens dans leurs niches écologiques. Si nous pouvons contrôler les intégrons et la formation des cassettes, nous pourrions utiliser les intégrons comme plate-forme pour la découverte d'enzymes et pour construire de nouvelles voies biochimiques dans la résistance aux antimicrobiens (Sabbagh *et al.*, 2021). Ainsi, la connaissance de la prévalence des intégrons et des cassettes de gène est utile pour le traitement et l'utilisation correcte des antibiotiques. Donc il faut approfondir de nombreuses questions en suspens dans ce domaine, y compris les mécanismes moléculaires qui contribuent à la formation de nouvelles cassettes.

Par ailleurs il serait très fructifiant d'exploiter le potentiel des intégrons *in vitro* pour la construction de mutants déficient par exemple. Leur utilisation entant que porteur de gènes en biotechnologique pour l'amélioration de l'agriculture durable et l'assainissement de l'environnement.

# **Références bibliographiques**

- Arakawa, Y., Murakami, M., Suzuki, K., Ito, H., Wacharotayankun, R., Ohsuka, S., Kato, N., & Ohta, M.** (1995). A novel integron-like element carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *39*(7), 1612- 1615. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.7.1612>
- Arzanlou, M., Chai, W. C., & Venter, H.** (2017). Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays in Biochemistry*, *61*(1), 49- 59. <https://doi.org/10.1042/EBC20160063>
- Averhoff, B., Kirchner, L., Pfefferle, K., & Yaman, D.** (2021). Natural transformation in Gram-negative bacteria thriving in extreme environments : From genes and genomes to proteins, structures and regulation. *Extremophiles*, *25*(5), 425- 436. <https://doi.org/10.1007/s00792-021-01242-z>
- Bag, S., Ghosh, T. S., Banerjee, S., Mehta, O., Verma, J., Dayal, M., Desigamani, A., Kumar, P., Saha, B., Kedia, S., Ahuja, V., Ramamurthy, T., & Das, B.** (2019). Molecular Insights into Antimicrobial Resistance Traits of Commensal Human Gut Microbiota. *Microbial Ecology*, *77*(2), 546- 557. <https://doi.org/10.1007/s00248-018-1228-7>
- Barker, A., Clark, C., & Manning, P.** (1994). Identification of VCR, a repeated sequence associated with a locus encoding a hemagglutinin in *Vibrio cholerae* O1. *Journal of Bacteriology*, *176*(17), 5450- 5458. <https://doi.org/10.1128/jb.176.17.5450-5458.1994>
- Barlow, R. S., & Gobius, K. S.** (2006). Diverse class 2 integrons in bacteria from beef cattle sources. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *58*(6), 1133- 1138. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl423>
- Barraud, O.** (2011). *Intégrons de résistance et pression de sélection antibiotique = Resistant integrons and antibiotic selective pressure* [Limoges]. <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-28303>
- Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E., & Larsson, D. G. J.** (2018). Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, *42*(1). <https://doi.org/10.1093/femsre/fux053>
- Bennett, P. M.** (1999). Integrons and gene cassettes : A genetic construction kit for bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *43*(1), 1- 4. <https://doi.org/10.1093/jac/43.1.1>
- Bennett, P. M.** (2008). Plasmid encoded antibiotic resistance : Acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *British Journal of Pharmacology*, *153*(Suppl 1), S347- S357. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707607>
- Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. V.** (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, *13*(1), 42- 51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>

- Boufligha, K., Kissoum, N., Menina, A., & Yousfi, K.** (2013). *Résistance bactérienne aux antibiotiques et aux métaux lourds* [Thesis, université de jijel]. <http://dspace.univ-jijel.dz:8080/xmlui/handle/123456789/5276>
- Bourque, G., Burns, K. H., Gehring, M., Gorbunova, V., Seluanov, A., Hammell, M., Imbeault, M., Izsvák, Z., Levin, H. L., Macfarlan, T. S., Mager, D. L., & Feschotte, C.** (2018). Ten things you should know about transposable elements. *Genome Biology*, *19*, 199. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1577-z>
- Bouvier, M., Demarre, G., & Mazel, D.** (2005). Integron cassette insertion : A recombination process involving a folded single strand substrate. *The EMBO Journal*, *24*(24), 4356-4367. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600898>
- Bush, K.** (2010). The coming of age of antibiotics : Discovery and therapeutic value. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1213*(1), 1-4. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05872.x>
- Cambray, G., Guerout, A.-M., & Mazel, D.** (2010a). Integrons. *Annual Review of Genetics*, *44*, 141-166. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-102209-163504>
- Cambray, G., Guerout, A.-M., & Mazel, D.** (2010b). Integrons. *Annual Review of Genetics*, *44*(1), 141-166. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-102209-163504>
- Cao, X., Xu, X., Zhang, Z., Shen, H., Chen, J., & Zhang, K.** (2014). Molecular characterization of clinical multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, *13*(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-13-16>
- Carattoli, A.** (2001). Importance of integrons in the diffusion of resistance. *Veterinary Research*, *32*(3-4), 243-259. <https://doi.org/10.1051/vetres:2001122>
- Carroll, A. C., & Wong, A.** (2018). Plasmid persistence : Costs, benefits, and the plasmid paradox. *Canadian Journal of Microbiology*, *64*(5), 293-304. <https://doi.org/10.1139/cjm-2017-0609>
- Chainier, D., Barraud, O., Masson, G., Couve-Deacon, E., François, B., Couquet, C.-Y., & Ploy, M.-C.** (2017). Integron Digestive Carriage in Human and Cattle : A “One Health” Cultivation-Independent Approach. *Frontiers in Microbiology*, *8*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.01891>
- Chiş, A. A., Rus, L. L., Morgovan, C., Arseniu, A. M., Frum, A., Vonica-Țincu, A. L., Gligor, F. G., Mureşan, M. L., & Dobrea, C. M.** (2022). Microbial Resistance to Antibiotics and Effective Antibiotherapy. *Biomedicines*, *10*(5), 1121. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051121>
- Clark, C. A., Purins, L., Kaewrakon, P., Focareta, T., & Manning, P. A.** (2000). The *Vibrio cholerae* O1 chromosomal integron. The GenBank accession numbers for the sequences determined in this work are AF025662, AF055586, X64097, AF179593 and AF179596. *Microbiology*, *146*(10), 2605-2612. <https://doi.org/10.1099/00221287-146-10-2605>

- Cohan, F. M., Roberts, M. S., & King, E. C.** (1991). THE POTENTIAL FOR GENETIC EXCHANGE BY TRANSFORMATION WITHIN A NATURAL POPULATION OF BACILLUS SUBTILIS. *Evolution*, 45(6), 1393-1421. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.1991.tb02644.x>
- Collis, C. M., & Hall, R. M.** (1992). Gene cassettes from the insert region of integrons are excised as covalently closed circles. *Molecular Microbiology*, 6(19), 2875-2885. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1992.tb01467.x>
- Collis, C. M., & Hall, R. M.** (2004). Comparison of the structure–activity relationships of the integron-associated recombination sites attI3 and attI1 reveals common features. *Microbiology*, 150(5), 1591-1601. <https://doi.org/10.1099/mic.0.26596-0>
- Collis, C. M., Kim, M.-J., Partridge, S. R., Stokes, H. W., & Hall, R. M.** (2002). Characterization of the Class 3 Integron and the Site-Specific Recombination System It Determines. *Journal of Bacteriology*, 184(11), 3017-3026. <https://doi.org/10.1128/JB.184.11.3017-3026.2002>
- Collis, C. M., Recchia, G. D., Kim, M.-J., Stokes, H., & Hall, R. M.** (2001). Efficiency of Recombination Reactions Catalyzed by Class 1 Integron Integrase IntI1. *Journal of Bacteriology*, 183(8), 2535-2542. <https://doi.org/10.1128/JB.183.8.2535-2542.2001>
- Correia, M., Boavida, F., Grosso, F., Salgado, M. J., Lito, L. M., Cristino, J. M., Mendo, S., & Duarte, A.** (2003). Molecular Characterization of a New Class 3 Integron in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(9), 2838-2843. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.9.2838-2843.2003>
- Costerton, J. W., Cheng, K. J., Geesey, G. G., Ladd, T. I., Nickel, J. C., Dasgupta, M., & Marrie, T. J.** (1987). Bacterial biofilms in nature and disease. *Annual Review of Microbiology*, 41, 435-464. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.41.100187.002251>
- Couve-Deacon, E.** (2017). *Epidémiologie et régulation des intégrons de classe 1 chez Acinetobacter Baumannii* [Phdthesis, Université de Limoges]. <https://theses.hal.science/tel-01955284>
- Cox, G., & Wright, G. D.** (2013). Intrinsic antibiotic resistance : Mechanisms, origins, challenges and solutions. *International Journal of Medical Microbiology*, 303(6), 287-292. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.009>
- Cury, J., Jové, T., Touchon, M., Néron, B., & Rocha, E. P.** (2016). Identification and analysis of integrons and cassette arrays in bacterial genomes. *Nucleic Acids Research*, 44(10), 4539-4550. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw319>
- Deng, Y., Bao, X., Ji, L., Chen, L., Liu, J., Miao, J., Chen, D., Bian, H., Li, Y., & Yu, G.** (2015). Resistance integrons : Class 1, 2 and 3 integrons. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 14(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12941-015-0100-6>
- Dubnau, D.** (1999). DNA uptake in bacteria. *Annual Review of Microbiology*, 53, 217-244. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.53.1.217>

- Escudero, J. A., Loot, C., & Mazel, D.** (2018). Integrons as Adaptive Devices. In P. H. Rampelotto (Éd.), *Molecular Mechanisms of Microbial Evolution* (p. 199-239). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-69078-0\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-69078-0_9)
- Escudero\*, J. A., Loot\*, C., Nivina, A., & Mazel, D.** (2015). The Integron : Adaptation On Demand. *Microbiology Spectrum*, 3(2), 3.2.10. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MDNA3-0019-2014>
- Etebu, E., & Arikekpar, I.** (s. d.). *Antibiotics : Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives.*
- Fatimazahra, S., Latifa, M., Laila, S., & Monsif, K.** (2023). Review of hospital effluents : Special emphasis on characterization, impact, and treatment of pollutants and antibiotic resistance. *Environmental Monitoring and Assessment*, 195(3), 393. <https://doi.org/10.1007/s10661-023-11002-5>
- Fluit, A. C., & Schmitz, F.-J.** (2004). Resistance integrons and super-integrons. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 10(4), 272-288. <https://doi.org/10.1111/j.1198-743X.2004.00858.x>
- Frank, U., & Tacconelli, E.** (2012). Classification of the Antibiotics. In U. Frank & E. Tacconelli (Éds.), *The Daschner Guide to In-Hospital Antibiotic Therapy* (p. 1-4). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-18402-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-18402-4_1)
- Gassama Sow, A.** (2004). *Etude du rôle des intégrons dans la multirésistance aux antibiotiques des bactéries entéropathogènes isolées en Afrique sub-saharienne = Role of integrons in antibiotic resistance in enteropathogens bacteria isolated in sub-saharan Africa* [Limoges]. <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-14659>
- Gaze, W. H., Zhang, L., Abdouislam, N. A., Hawkey, P. M., Calvo-Bado, L., Royle, J., Brown, H., Davis, S., Kay, P., Boxall, A. B. A., & Wellington, E. M. H.** (2011). Impacts of anthropogenic activity on the ecology of class 1 integrons and integron-associated genes in the environment. *The ISME Journal*, 5(8), 1253-1261. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.15>
- Ghaly, T. M., Geoghegan, J. L., Alroy, J., & Gillings, M. R.** (2019). High diversity and rapid spatial turnover of integron gene cassettes in soil. *Environmental Microbiology*, 21(5), 1567-1574. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.14551>
- Gillings, M. R.** (2017). Class 1 integrons as invasive species. *Current Opinion in Microbiology*, 38, 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.03.002>
- Gillings, M. R., Holley, M. P., & Stokes, H. W.** (2009). Evidence for dynamic exchange of qac gene cassettes between class 1 integrons and other integrons in freshwater biofilms. *FEMS Microbiology Letters*, 296(2), 282-288. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01646.x>

- Guerin, E., Cambray, G., Re, S. D., Mazel, D., & Ploy, M.-C.** (2010). Les antibiotiques induisent la capture de gènes de résistance par les bactéries. *médecine/sciences*, 26(1), Article 1. <https://doi.org/10.1051/medsci/201026128>
- Guerin, E., Cambray, G., Sanchez-Alberola, N., Campoy, S., Erill, I., Da Re, S., Gonzalez-Zorn, B., Barbé, J., Ploy, M.-C., & Mazel, D.** (2009). The SOS response controls integron recombination. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5930), 1034. <https://doi.org/10.1126/science.1172914>
- Hall, R. M., & Collis, C. M.** (1995). Mobile gene cassettes and integrons : Capture and spread of genes by site-specific recombination. *Molecular Microbiology*, 15(4), 593-600.
- Hall, R. M., & Collis, C. M.** (1998). Antibiotic resistance in gram-negative bacteria : The role of gene cassettes and integrons. *Drug Resistance Updates: Reviews and Commentaries in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy*, 1(2), 109-119. [https://doi.org/10.1016/s1368-7646\(98\)80026-5](https://doi.org/10.1016/s1368-7646(98)80026-5)
- Hansson, K., Sundström, L., Pelletier, A., & Roy, P. H.** (2002). IntI2 Integron Integrase in Tn7. *Journal of Bacteriology*, 184(6), 1712-1721. <https://doi.org/10.1128/JB.184.6.1712-1721.2002>
- Harmer, C. J., Hamidian, M., Ambrose, S. J., & Hall, R. M.** (2016). Destabilization of IncA and IncC plasmids by SG11 and SG12 type Salmonella genomic islands. *Plasmid*, 87-88, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2016.09.003>
- Harris, S., Morris, C., Morris, D., Cormican, M., & Cummins, E.** (2014). Antimicrobial resistant Escherichia coli in the municipal wastewater system : Effect of hospital effluent and environmental fate. *Science of The Total Environment*, 468-469, 1078-1085. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.09.017>
- Headd, B., & Bradford, S. A.** (2020). The Conjugation Window in an Escherichia coli K-12 Strain with an IncFII Plasmid. *Applied and Environmental Microbiology*, 86(17), e00948-20. <https://doi.org/10.1128/AEM.00948-20>
- Hiller, N. L., Ahmed, A., Powell, E., Martin, D. P., Eutsey, R., Earl, J., Janto, B., Boissy, R. J., Hogg, J., Barbadora, K., Sampath, R., Lonergan, S., Post, J. C., Hu, F. Z., & Ehrlich, G. D.** (2010). Generation of Genic Diversity among Streptococcus pneumoniae Strains via Horizontal Gene Transfer during a Chronic Polyclonal Pediatric Infection. *PLoS Pathogens*, 6(9), e1001108. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001108>
- Hocquet, D., Muller, A., & Bertrand, X.** (2016). What happens in hospitals does not stay in hospitals : Antibiotic-resistant bacteria in hospital wastewater systems. *Journal of Hospital Infection*, 93(4), 395-402. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.01.010>
- Iyer, A., Barbour, E., Azhar, E., Salabi, A. A. E., Hassan, H. M. A., Qadri, I., Chaudhary, A., Abuzenadah, A., Kumosani, T., Damanhour, G., Alawi, M., Na'was, T., Nour, A. M. A., & Harakeh, S.** (2013). *Transposable elements in Escherichia coli antimicrobial resistance*. 2013. <https://doi.org/10.4236/abb.2013.43A055>

- Jury, K., Vancov, T., Stuetz, R., & Khan, S.** (2010). Antibiotic resistance dissemination and sewage treatment plants. In *Current research, technology and education topics in applied microbiology and microbial biotechnology* (Vol. 2, p. 509-519).
- Kado, C. I.** (2014). Historical Events That Spawned the Field of Plasmid Biology. *Microbiology Spectrum*, 2(5). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.PLAS-0019-2013>
- Kasuga, I., Nagasawa, K., Suzuki, M., Kurisu, F., & Furumai, H.** (2022). High-Throughput Screening of Antimicrobial Resistance Genes and Their Association With Class 1 Integrons in Urban Rivers in Japan. *Frontiers in Environmental Science*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fenvs.2022.825372>
- Kaushik, M., Kumar, S., Kapoor, R. K., Viridi, J. S., & Gulati, P.** (2018). Integrons in Enterobacteriaceae : Diversity, distribution and epidemiology. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 51(2), 167-176. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.10.004>
- Kheiri, R., & Akhtari, L.** (2016). Antimicrobial resistance and integron gene cassette arrays in commensal Escherichia coli from human and animal sources in IRI. *Gut Pathogens*, 8(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0123-3>
- Kohanski, M. A., Dwyer, D. J., & Collins, J. J.** (2010). How antibiotics kill bacteria : From targets to networks. *Nature Reviews Microbiology*, 8(6), 423-435. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2333>
- Krir, a., Dhraief, S., Messadi, A. A., & Thabet, L.** (2019). Profil bactériologique et résistance aux antibiotiques des bactéries isolées dans un service de réanimation des brûlés durant sept ans. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 32(3), 197-202.
- Lacotte, Y.** (2016). *Intégrons de multirésistance : Coût biologique et dynamique d' évolution du promoteur des cassettes* [Phdthesis, Université de Limoges]. <https://theses.hal.science/tel-01657881>
- Lerminiaux, N. A., & Cameron, A. D. S.** (2019). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian Journal of Microbiology*, 65(1), 34-44. <https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0275>
- Lesueur, P.** (2014). *Antibiotiques : Modes d'action, mécanismes de la résistance* · [devsante.org](https://devsante.org). creative commons. <https://devsante.org/articles/antibiotiques-modes-d-action-mecanismes-de-la-resistance/>
- Loot, C., Nivina, A., Cury, J., Escudero, J. A., Ducos-Galand, M., Bikard, D., Rocha, E. P. C., & Mazel, D.** (2017). Differences in Integron Cassette Excision Dynamics Shape a Trade-Off between Evolvability and Genetic Capacitance. *mBio*, 8(2), e02296-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.02296-16>

- MacDonald, D., Demarre, G., Bouvier, M., Mazel, D., & Gopaul, D. N.** (2006). Structural basis for broad DNA-specificity in integron recombination. *Nature*, *440*(7088), Article 7088. <https://doi.org/10.1038/nature04643>
- Maciá, M. D., Borrell, N., Pérez, J. L., & Oliver, A.** (2004). Detection and Susceptibility Testing of Hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* Strains with the Etest and Disk Diffusion. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *48*(7), 2665-2672. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.7.2665-2672.2004>
- Madigan, M. T., Martinko, J. M., & Brock, T. D.** (2006). *Brock biology of microorganisms* (11th ed). Pearson Prentice Hall. <http://catdir.loc.gov/catdir/toc/ecip053/2004026995.html>
- Marin, M. A., & Vicente, A. C. P.** (2013). *Architecture of the superintegron in Vibrio cholerae : Identification of core and unique genes* (2:63). F1000Research. <https://doi.org/10.12688/f1000research.2-63.v1>
- Márquez, C., Labbate, M., Ingold, A. J., Chowdhury, P. R., Ramírez, M. S., Centrón, D., Borthagaray, G., & Stokes, H. W.** (2008). Recovery of a Functional Class 2 Integron from an *Escherichia coli* Strain Mediating a Urinary Tract Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *52*(11), 4153-4154. <https://doi.org/10.1128/aac.00710-08>
- Martinez-Freijo, P., Fluit, A. C., Schmitz, F. J., Verhoef, J., & Jones, M. E.** (1999). Many class I integrons comprise distinct stable structures occurring in different species of Enterobacteriaceae isolated from widespread geographic regions in Europe. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *43*(3), 686-689. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.3.686>
- Max, M.** (2018). Antibiotiques, antibiorésistance et environnement. *Encyclopédie de l'environnement*. <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/antibiotique-antibioresistance-environnement/>
- Mazel, D.** (2006). Integrons : Agents of bacterial evolution. *Nature Reviews Microbiology*, *4*(8), 608-620. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1462>
- Mazel, D., Dychinco, B., Webb, V. A., & Davies, J.** (1998). A distinctive class of integron in the *Vibrio cholerae* genome. *Science (New York, N.Y.)*, *280*(5363), 605-608. <https://doi.org/10.1126/science.280.5363.605>
- Meng, H., Zhang, Z., Chen, M., Su, Y., Li, L., Miyoshi, S., Yan, H., & Shi, L.** (2011). Characterization and horizontal transfer of class 1 integrons in *Salmonella* strains isolated from food products of animal origin. *International Journal of Food Microbiology*, *149*(3), 274-277. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.07.006>
- Messier, N., & Roy, P. H.** (2001). Integron integrases possess a unique additional domain necessary for activity. *Journal of Bacteriology*, *183*(22), 6699-6706. <https://doi.org/10.1128/JB.183.22.6699-6706.2001>

- Michaelis, C., & Grohmann, E.** (2023). Horizontal Gene Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Biofilms. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *12*(2), 328.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics12020328>
- Miller, J. H., Suthar, A., Tai, J., Yeung, A., Truong, C., & Stewart, J. L.** (1999). Direct Selection for Mutators in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, *181*(5), 1576-1584.
- Morrison, L., & Zembower, T. R.** (2020). Antimicrobial Resistance. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, *30*(4), 619-635. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2020.06.004>
- Nicolet, J., & Piguet, A. F.** (1999). [The situation concerning antibiotic resistance from the viewpoint of the bacteriologist]. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*, *141*(3), 99-102.
- Nijssen, S., Florijn, A., Top, J., Willems, R., Fluit, A., & Bonten, M.** (2005). Unnoticed spread of integron-carrying Enterobacteriaceae in intensive care units. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *41*(1), 1-9.  
<https://doi.org/10.1086/430711>
- O'Connell, L. M., Kelleher, P., van Rijswijck, I. M. H., de Waal, P., van Peij, N. N. M. E., Mahony, J., & van Sinderen, D.** (2022). Natural Transformation in Gram-Positive Bacteria and Its Biotechnological Relevance to Lactic Acid Bacteria. *Annual Review of Food Science and Technology*, *13*, 409-431. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-052720-011445>
- Ory, J.** (2017). *Effluents hospitaliers : Sources de pollution en antibiotiques et de résistances bactériennes potentiellement transmissibles via un biofilm ? : Microbiologie* [These de doctorat, Université Clermont Auvergne (2017-2020)]. <https://www.theses.fr/2017CLFAC111>
- Ory, J., Bricheux, G., Robin, F., Togola, A., Forestier, C., & Traore, O.** (2019). Biofilms in hospital effluents as a potential crossroads for carbapenemase-encoding strains. *The Science of the Total Environment*, *657*, 7-15. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.427>
- Pal, C., Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E., & Larsson, D. G. J.** (2016). The structure and diversity of human, animal and environmental resistomes. *Microbiome*, *4*(1), 54.  
<https://doi.org/10.1186/s40168-016-0199-5>
- Partridge, S. R., Kwong, S. M., Firth, N., & Jensen, S. O.** (2018). Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, *31*(4), e00088-17.  
<https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>
- Partridge, S. R., Recchia, G. D., Scaramuzzi, C., Collis, C. M., Stokes, H. W., & Hall, R. M.** (2000). Definition of the attI1 site of class 1 integrons. *Microbiology*, *146*(11), 2855-2864.  
<https://doi.org/10.1099/00221287-146-11-2855>
- Perry, J. J., Staley, J. T., & Lory, S.** (2004). *Microbiologie*. Dunod.  
<https://bibliotheque.utc.fr/Default/doc/SYRACUSE/194219/microbiologie>

- Ploy, M. C., & Denis, F.** (2002). *GENETIQUE BACTERIENNE IV* [Faculté de Médecine de Limoges]. <http://www.microbes-edu.org/etudiant/gene4.html>
- Ploy, M., Denis, F., & Lambert, T.** (2000). Les intégrons : Un système original de capture de gènes chez les bactéries. *médecine/sciences*, 16(2), 255. <https://doi.org/10.4267/10608/1631>
- Poirel, L., Rodríguez-Martínez, J.-M., Al Naiemi, N., Debets-Ossenkopp, Y. J., & Nordmann, P.** (2010). Characterization of DIM-1, an Integron-Encoded Metallo- $\beta$ -Lactamase from a *Pseudomonas stutzeri* Clinical Isolate in the Netherlands. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(6), 2420-2424. <https://doi.org/10.1128/AAC.01456-09>
- Ramírez, M. S., Piñeiro, S., & Centrón, D.** (2010). Novel Insights about Class 2 Integrons from Experimental and Genomic Epidemiology. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(2), 699-706. <https://doi.org/10.1128/AAC.01392-08>
- Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E.** (2010). Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resistance Updates*, 13(6), 151-171. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2010.08.003>
- Ravat, F., Jault, P., & Gabard, J.** (2015). Bactériophages et phagothérapie : Utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Annals of Burns and Fire Disasters*, 28(1), 13-20.
- Ravi, A., Avershina, E., Foley, S. L., Ludvigsen, J., Storrø, O., Øien, T., Johnsen, R., McCartney, A. L., L'Abée-Lund, T. M., & Rudi, K.** (2015). The commensal infant gut meta-mobilome as a potential reservoir for persistent multidrug resistance integrons. *Scientific Reports*, 5(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep15317>
- Ray, S., Das, S., & Suar, M.** (2017). Molecular Mechanism of Drug Resistance. *Drug Resistance in Bacteria, Fungi, Malaria, and Cancer*, 47-110. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-48683-3\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48683-3_3)
- Recchia, G. D., & Hall, R. M.** (1995). Gene cassettes : A new class of mobile element. *Microbiology*, 141(12), 3015-3027. <https://doi.org/10.1099/13500872-141-12-3015>
- Resistance through horizontal gene transfer. (s. d.). *FutureLearn*. Consulté 1 juin 2023, à l'adresse <https://www.futurelearn.com/info/blog>
- Revitt-Mills, S. A., & Robinson, A.** (2020). Antibiotic-Induced Mutagenesis : Under the Microscope. *Frontiers in Microbiology*, 11, 585175. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.585175>
- Rowe-Magnus, D. A., Guérout, A. M., & Mazel, D.** (1999). Super-integrons. *Research in Microbiology*, 150(9-10), 641-651. [https://doi.org/10.1016/s0923-2508\(99\)00127-8](https://doi.org/10.1016/s0923-2508(99)00127-8)
- Sabbagh, P., Rajabnia, M., Maali, A., & Ferdosi-Shahandashti, E.** (2021). Integron and its role in antimicrobial resistance : A literature review on some bacterial pathogens. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 24(2), 136. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.48905.11208>
- Schmieder, R., & Edwards, R.** (2012). Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches. *Future Microbiology*, 7(1), 73-89. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.135>

- Schmitz, F.-J., Martinez-Freijo, P., Theis, S., Fluit, A. C., Verhoef, J., Heinz, H.-P., & Jones, M. E.** (1999). Class I integrons : Prevalence and impact on antibiotic susceptibility in 278 consecutive unrelated Gram-negative blood isolates. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 5(8), 496-498. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.1999.tb00179.x>
- Schwalbe, R., Steele-Moore, L., & Goodwin, A. C.** (2007). *Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols*. CRC Press.
- Senda, K., Arakawa, Y., Ichiyama, S., Nakashima, K., Ito, H., Ohsuka, S., Shimokata, K., Kato, N., & Ohta, M.** (1996). PCR detection of metallo-beta-lactamase gene (bla<sub>IMP</sub>) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum beta-lactams. *Journal of Clinical Microbiology*, 34(12), 2909-2913. <https://doi.org/10.1128/jcm.34.12.2909-2913.1996>
- Sherratt, D. J.** (1974). Bacterial plasmids. *Cell*, 3(3), 189-195. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(74\)90130-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(74)90130-5)
- Shibata, N., Doi, Y., Yamane, K., Yagi, T., Kurokawa, H., Shibayama, K., Kato, H., Kai, K., & Arakawa, Y.** (2003). PCR Typing of Genetic Determinants for Metallo-β-Lactamases and Integrases Carried by Gram-Negative Bacteria Isolated in Japan, with Focus on the Class 3 Integron. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(12), 5407-5413. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.12.5407-5413.2003>
- Sikkema, R., & Koopmans, M.** (2016). One Health training and research activities in Western Europe. *Infection Ecology & Epidemiology*, 6, 33703. <https://doi.org/10.3402/iee.v6.33703>
- Simmons, L. A., Foti, J. J., Cohen, S. E., & Walker, G. C.** (2008). The SOS Regulatory Network. *EcoSal Plus, 2008*, 10.1128/ecosalplus.5.4.3. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.5.4.3>
- Simo Tchuente, P. L.** (2016). *Intégrons de classe 3 : Aspects mécanistiques et épidémiologiques* [These de doctorat, Limoges]. <https://www.theses.fr/2016LIMO0009>
- Singh, S. B., Young, K., & Silver, L. L.** (2017). What is an “ideal” antibiotic? Discovery challenges and path forward. *Biochemical Pharmacology*, 133, 63-73. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.01.003>
- Skurnik, D.** (2009). Les intégrons : Structure et épidémiologie. *Antibiotiques*, 11(2), 116-129. <https://doi.org/10.1016/j.antib.2009.01.005>
- Stalder, T.** (2012). Implication des effluents d’activités hospitalières et de la filière carnée sur la dissémination de l’antibiorésistance : Dynamique des intégrons de l’émission au rejet [Thesis, Limoges]. In [Http://www.theses.fr](http://www.theses.fr). <http://www.theses.fr/2012LIMO4031>
- Stalder, T., Barraud, O., Jové, T., Casellas, M., Gaschet, M., Dagot, C., & Ploy, M.-C.** (2014). Quantitative and qualitative impact of hospital effluent on dissemination of the integron pool. *The ISME Journal*, 8(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/ismej.2013.189>

- Stokes, H. W., & Hall, R. M.** (1989). A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions : Integrons. *Molecular Microbiology*, 3(12), 1669-1683. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1989.tb00153.x>
- Stokes, H. W., O’Gorman, D. B., Recchia, G. D., Parsekhian, M., & Hall, R. M.** (1997). Structure and function of 59-base element recombination sites associated with mobile gene cassettes. *Molecular Microbiology*, 26(4), 731-745. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1997.6091980.x>
- Sundström, L., Rådström, P., Swedberg, G., & Sköld, O.** (1988). Site-specific recombination promotes linkage between trimethoprim- and sulfonamide resistance genes. Sequence characterization of dhfrV and sull and a recombination active locus of Tn21. *Molecular & General Genetics: MGG*, 213(2-3), 191-201. <https://doi.org/10.1007/BF00339581>
- Tlili, L.** (2021). *Stress endogènes et acquisition de résistance aux antibiotiques par les intégrons en biofilm* [These de doctorat, Limoges]. <https://www.theses.fr/2021LIMO0067>
- Tuméo, E., Gbaguidi-Haore, H., Patry, I., Bertrand, X., Thouverez, M., & Talon, D.** (2008). Are antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitalised patients recovered in the hospital effluents? *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 211(1), 200-204. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.02.010>
- Urban-Chmiel, R., Marek, A., Stępień-Pyśniak, D., Wiczorek, K., Dec, M., Nowaczek, A., & Osek, J.** (2022). Antibiotic Resistance in Bacteria—A Review. *Antibiotics*, 11(8), 1079. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079>
- van Hoek, A., Mevius, D., Guerra, B., Mullany, P., Roberts, A., & Aarts, H.** (2011). Acquired Antibiotic Resistance Genes : An Overview. *Frontiers in Microbiology*, 2. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2011.00203>
- Veyssiere, A.** (2019). *La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019*. 106.
- Vong, O.** (2020). Place des intégrons dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques en clinique et dans l’environnement. *Société Française de Microbiologie*. <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/07/08/place-des-integrons-dans-la-dissemination-de-la-resistance-aux-antibiotiques-en-clinique-et-dans-lenvironnement/>
- Woodford, N., & Ellington, M. J.** (2007). The emergence of antibiotic resistance by mutation. *Clinical Microbiology and Infection*, 13(1), 5-18. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01492.x>
- Wright, G. D.** (2010). Q&A : Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biology*, 8, 123. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-8-123>
- Zaneveld, J. R., Nemergut, D. R., & Knight, R.** (2008). Are all horizontal gene transfers created equal? Prospects for mechanism-based studies of HGT patterns. *Microbiology*, 154(1), 1-15. <https://doi.org/10.1099/mic.0.2007/011833-0>

**Zhang, X.-X., Zhang, T., Zhang, M., Fang, H. H. P., & Cheng, S.-P.** (2009). Characterization and quantification of class 1 integrons and associated gene cassettes in sewage treatment plants. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *82*(6), 1169-1177. <https://doi.org/10.1007/s00253-009-1886-y>

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master en : Biologie Moléculaire  
des Microorganismes**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Biologie Moléculaire des Microorganismes**

## **Place des intégrons dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques en clinique et dans l'environnement.**

### **Résumé**

Les intégrons sont des éléments génétiques présentant un point pertinent de la complexité génomique, générant une diversité phénotypique et façonnant les réponses adaptatives. Ils sont capables d'acquérir et de réorganiser des ORFs intégrés dans des unités de cassettes de gène et de les convertir en gènes fonctionnels en assurant leur expression correcte, ils ont été identifiés à l'origine comme un mécanisme utilisé par les bactéries Gram-négatives pour collecter des gènes d'antibiorésistance. Plus récemment, leur rôle s'est élargi avec la découverte de structures d'intégrons chromosomiques dans les génomes de centaines d'espèces bactériennes.

Notre recherche bibliographique a porté sur la mise en évidence du rôle qu'occupe les intégrons dans la dissémination de la résistance bactérienne ; comment l'utilisation abusive et inadéquate d'antibiotiques a permis la sélection des intégrons particuliers, de sorte que des intégrons porteurs de gènes de résistance sont désormais présents dans la majorité des pathogènes existant en clinique et dans l'environnement.

**Mot clés :** Intégrons- antibiorésistance- antibiotique- cassettes -d'intégrons chromosomiques.

### **Membre du jury :**

Président du jury : **ARABET DALLEL (MCA)** (UFMC1)

Rapporteur : **ALATOU RADIA (Pr)** (UFMC1)

Examineurs : **GACI MERIEM (MCB)** (UFMC1)

**Présentée par :** CHERIBI OUMNIA

DEGHDAK RAOUANE

**Année universitaire : 2022 -2023**