



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 de frères Mentouri – Constantine  
Faculté des sciences de la nature et vie

جامعة الإخوة منتوري – قسنطينة  
كلية علم الطبيعة والحياة

**Département : Microbiologie** قسم: الميكروبيولوجيا

**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 micro-organismes

Intitule :

---

# L'importance Des Transferts Horizontaux Dans La Multirésistance Bactérienne

---

Présente par : BELAKROUM Djalel

Le : 12/06/2024

Jury d'évaluation :

**Présidente :** OULMI Lamia (MCB – U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrante :** ALATOU Radia (Pr – U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examinatrice :** ARABET Dallel (MCA - Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année Universitaire  
2023 - 2024**

## **Remerciement**

*Je remercie d'abord et avant tout Allah qui ma donnée la volonté et la force pour dépasser toutes les difficultés et la patience pour réaliser ce travail.*

*Un remerciement particulier à mon*

*Encadrante Professeur. **Alatou Radia** pour sa présence, ses précieux conseils et son aide durant toute la période du travail.*

*Je remercie également les membres de jury docteur. **Oulmi Lamia et docteur. Arabet Dallel** d'avoir accepté d'examiner mon travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

## *Dédicace*

*C'est avec joie que je dédie ce modeste travail:*

*A mes très chers parents*

*Pour tout l'amour par lequel vous m'avez entouré, pour tout ce que vous avez fait pour moi Je ferai de mon mieux pour rester une fierté à vos yeux avec l'espoir de ne jamais vous décevoir*

*A ma petite famille :*

*A mon épouse*

*A Mes fils : Anes & Yazen*



## Résumé

La résistance bactérienne est majoritairement associée à l'acquisition d'acide désoxyribonucléique (ADN) étranger via des supports génétiques mobiles, plus précisément les éléments transposables qui sont des séquences d'ADN mobiles, qui ont la capacité de changer de position dans le génome et de se déplacer d'un locus à un autre. Ces transposons peuvent porter et assurer la mobilité des intégrons de résistance (IR) qui sont des éléments génétiques qui contiennent un nombre de cassettes qui codent essentiellement des gènes de résistances aux antibiotiques. De ce fait, les IRs jouent un rôle majeur dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques. Plus récemment, leur rôle s'est élargi avec la découverte de structures d'intégrons chromosomiques dans les génomes de centaines d'espèces bactériennes. 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. L'implications des transposons dans la dissémination des gènes de résistance est redoutable par leur capacité de transférer ces gènes de résistance aux antibiotiques ou aux facteurs environnementaux d'une bactérie à une autre au sein de la même famille ou de familles différentes, entre les Gram positifs et les Gram négatifs, comme par exemple le cas du tn916 qui est transféré de *Streptococcus faecalis* à *Staphylococcus aureus* et d'*Enterococcus faecalis* DS16 à *Escherichia coli*.

**Mots clés :** Transfert horizontal, Transposons, Intégrons, Multi-résistante, Dissémination.

## Abstract

Bacterial resistance is mainly associated to the acquisition of foreign désoxyribonucléique acid (DNA) via mobile genetic carriers, more precisely transposable elements which are mobile DNA sequences with the ability to change position in the genome and move from one locus to another. These transposons can carry and ensure the mobility of resistance integrons (IR) which are genetic elements which contain a number of cassettes which essentially encode antibiotic resistance genes. Therefore, IRs play a major role in the dissemination of antibiotic resistance. More recently, their role has expanded with the discovery of chromosomal integrons structures in the genomes of hundreds of bacterial species. The overuse and inappropriate use of antibiotics has allowed the selection of particular integrons, such that integrons carrying resistance genes are now present in the majority of pathogens existing in the clinic and in the environment. The involvement of transposons in the dissemination of resistance genes is formidable due to their capacity to transfer these resistance genes to antibiotics or environmental factors from one bacterium to another within the same family or different families, between Gram-positive and Gram-negative bacteria, such as the case of tn916 which is transferred from *Streptococcus faecalis* to *Staphylococcus aureus* and from *Enterococcus faecalis* DS16 to *Escherichia coli*.

**Keywords:** Horizontal transfer, Transposons, Integrons, Multi-drug resistance, Dissemination

## ملخص

ترتبط المقاومة البكتيرية بشكل أساسي باكتساب الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين (ADN) الأجنبي عبر الناقلات الجينية المتنقلة، وبشكل أكثر دقة العناصر القابلة للنقل وهي تسلسلات الحمض النووي المتنقلة، والتي لديها القدرة على تغيير موضعها الجينومي والانتقال من موقع إلى آخر. يمكن لهذه الترانسبوزونات (الينقولات) أن تحمل وتضمن حركة الإنتجرونات (مدمجات) المقاومة (IR) وهي عناصر وراثية تحتوي على عدد من العليات التي تشفر بشكل أساسي جينات مقاومة المضادات الحيوية. ولذلك، تلعب الـ IRs دورًا رئيسيًا في نشر مقاومة المضادات الحيوية. وفي الآونة الأخيرة، توسع دورها مع اكتشاف هياكل كروموزومات الإنتجرونات في جينومات مئات الأنواع البكتيرية. إن الإفراط في استخدام المضادات الحيوية واستخدامها بشكل غير مناسب قد سمح بانتقاء إنتجرونات معينة، بحيث أصبحت الإنتجرونات التي تحمل جينات المقاومة موجودة الآن في غالبية البكتيريا المسببة للأمراض الموجودة في العيادات وفي البيئة. يعد تورط الترانسبوزونات في نشر جينات المقاومة أمرًا هائلًا نظرًا لقدرتها على نقل هذه الجينات المقاومة للمضادات الحيوية أو العوامل البيئية من بكتيريا إلى أخرى داخل نفس العائلة أو عائلات مختلفة، بين الجرام الموجب والسالب، مثل حالة 916tn والتي تنتقل من *Streptococcus faecalis* إلى *Staphylococcus aureus* ومن *Enterococcus faecalis* 16 إلى *Escherichia coli*

الكلمات المفتاحية: النقل الأفقي، الترانسبوزونات، الإنتجرون، المقاومة المتعددة، انتشار.

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Chronologie de la découverte des antibiotiques et des résistances aux antibiotiques .....	4
<b>Figure 2</b> : Mécanismes d'action des antibiotiques .....	5
<b>Figure 3</b> : Présentation des différents mécanismes moléculaires de la résistance aux antibiotiques .....	7
<b>Figure 4</b> : Présentation des principaux mécanismes de transfert de matériel génétique .....	10
<b>Figure 5</b> : Diversité des éléments génétiques mobiles .....	11
<b>Figure 6</b> : Contexte génétique d'un ICE .....	12
<b>Figure 7</b> : Cycle de vie d'un élément intégratif conjugatif (ICE) .....	12
<b>Figure 8</b> : Représentation schématique lors de l'intégration au site spécifique d'un ICE .....	13
<b>Figure 9</b> : Représentation simplifiée de la classification de ET .....	16
<b>Figure 10</b> : Structure type d'un ET de classe 2 .....	18
<b>Figure 11</b> : Mécanisme de transposition en « couper-coller » .....	18
<b>Figure 12</b> : Schéma d'une séquence d'insertion .....	19
<b>Figure 13</b> : Transposons non-composite et composite .....	20
<b>Figure 14</b> : Structure d'un intégrons .....	23
<b>Figure 15</b> : Schéma représentant les activités de recombinaison de l'intégrase INTI... ..	24
<b>Figure 16</b> : Structure du site de recombinaison spécifique attI1 .....	25
<b>Figure 17</b> : Mécanisme moléculaire de l'insertion d'une cassette de gène (Recombinaison attI1 x attC) .....	26
<b>Figure 18</b> : Mécanisme moléculaire de l'excision d'une cassette de gène (attC x attC) .....	29
<b>Figure 19</b> : Mécanisme moléculaire de recombinaison entre deux sites attI .....	30



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ADN** : Acide désoxyribonucléique  
**ADNdb** : Acide désoxyribonucléique double brin  
**ADNsb** : Acide désoxyribonucléique simple brin  
**ARN** : acide ribonucléique  
**ARNm** : acide ribonucléique messenger  
**CRP** : Camp receptor protein  
**DDE** : Aspartate, Aspartate, Glutamate  
**DR** : répétition directe  
**DTR** : DNA transfert and replication  
**EGM** : Éléments génétiques mobiles  
**ET** : Éléments transposables  
**GRA** : Gène de résistance aux antibiotiques  
**ICE** : Éléments intégratifs conjugatifs  
**IRs** : Intégrons de résistances  
**IS**: Séquence d'insertion  
**Kb**: kilobase  
**LINE**: long interspersed nuclear elements  
**LTR** : Longues terminales répétitions  
**MIC** : Mobile insertion cassette  
**MITE** : Miniature inverted transposable element  
**MPF** : Mating pair formation  
**ORF** : Open reading frame/cadre ouvert de lecture  
**ORIT** : Origine de transfert  
**ORIV** : origine de replication  
**PATE** : palindrome associated transposable elements  
**PB** : paire de base  
**PTU** : Plasmid taxonomic units/Unités taxonomiques des plasmides  
**RT** : Reverse transcription  
**Rtase**: Reverse Transcriptase  
**SINE**: Short interspread elements  
**SOS** : Save our souls  
**THG** : Transfert horizontal de gènes  
**TIR** : Terminal inverted répétitions  
**TN** : Transposon  
**TSD** : Target site duplication  
**VMs** : Vésicules membranaires  
**XIS** : Excisionase

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RESUMÉ</b> .....	<b>I</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>II</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>III</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 01: LA RÉSISTANCE ET LA MULTIRÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES</b>	
1. La résistance des bactéries aux antibiotiques .....	3
1.1. Les antibiotiques .....	3
1.1.1. Définition .....	3
1.1.2. Rappel historique .....	3
1.1.3. Mode d'action .....	3
1.2. Mécanismes de résistance aux antibiotiques .....	4
1.3. Support de la résistance .....	6
1.3.1. Résistance naturelle .....	7
1.3.2. Résistance acquise .....	8
1.3.2.1. Par mutation chromosomique .....	8
1.3.2.2. Par transfert de matériel génétique exogène .....	8
1.4. La dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques par transfert horizontal de gènes .....	8
2. Les éléments génétiques mobiles impliqués dans la dissémination des gènes de résistances aux antibiotiques .....	9
2.1. Les éléments intégratifs conjugatifs (ICE) .....	10
<b>CHAPITRE 02: LES ÉLÉMENTS TRANSPOSABLES</b>	
1. Définition .....	11
1.1. Classification et modes de transposition des ET .....	16
1.1.1. Les ET de classe 1 .....	16
1.1.2. Les ET de classe 2 .....	17

1.2. types de transposons .....	17
1.2.1 Les séquences d'insertions (IS) .....	19
1.2.2. Les transposons (Tn) .....	19
1.2.3. Les transposons non-composites .....	19
1.2.4. Les transposons composites .....	20

### **CHAPITRE 03: LES INTÉGRONS**

1. La plateforme fonctionnelle d'un intégron .....	20
1.1. L'intégrase IntI .....	23
1.2. Le site de recombinaison spécifique attI .....	24
1.3. Le promoteur des cassettes Pc .....	24
2. La partie variable d'un intégron : le réseau de cassettes .....	25
2.1. Structure et fonctions des cassettes de gène .....	26
2.2. Le site attC .....	26
3. Mouvement des gènes cassettes : recombinaison catalysée par IntI .....	26
3.1. Insertion d'une cassette .....	27
3.2. Excision d'une cassette : Recombinaison attC x attC .....	27
4. Les différents types d'intégrons .....	28
4.1. Les intégrons de résistances (IR) .....	31
4.1.1. Les intégrons de résistance de classe 1 (IR 1) .....	31
4.1.2. Les intégrons de résistance de classe 2 (IR 2) .....	31
4.1.3. Les intégrons de résistance de classe 3 (IR 3) .....	31
4.1.4. Les intégrons de résistance de classe 4 (IR 4), 5 (IR 5) et 6 (IR6) .....	31
5. Epidémiologie des intégrons de résistance .....	32
5.1. Chez l'homme .....	32
5.2. Chez l'animal .....	33
5.3. Dans l'environnement .....	33

<b>CHAPITRE 04: LA DISSEMINATION DES ÉLÉMENTS TRANSPOSABLES ET DES INTEGRONS ENTRE LES BACTERIES</b>	<b>37</b>
1. Dissémination des transposons isolé à l’origine des bactéries a gram positif .....	37
1.1. Tn916 chez <i>Enterococcus faecalis</i> .....	37
1.1.1. Définition .....	37
1.1.2. Le transposon Tn 916 .....	38
1.2. Tn 1207.3 chez <i>Streptococcus pyogenes</i> .....	38
1.3. Tn 5397chez <i>Clostridium difficile</i> .....	38
1.3.1. Le transposon Tn5397 .....	39
1.4. Tn 1545 chez <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	39
1.4.1. Le transposon Tn 1545 .....	40
2. Dissémination des transposons isolé à l’origine des bactéries a Gram négatif .....	40
2.1. SXT chez <i>Vibrio cholerae</i> .....	40
2.1.1. Transposon SXT .....	41
2.2. CTnDOT Chez <i>Bactéroïdes</i> .....	41
2.2.1. Le transposon CTnDOT .....	41
2.3. Tn 4555 chez <i>Bacteroïde vulgatus</i> .....	41
2.3.1. Transposon Tn4555 .....	41
2.3.2. Le rôle des gènes de Tn4555 .....	44
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>46</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	

# **INTRODUCTION**

L'émergence des bactéries multi-résistantes est devenue une préoccupation majeure dans le domaine de la santé publique. Ces bactéries sont capables de résister à plusieurs classes d'antibiotiques, ce qui limite considérablement les options thérapeutiques disponibles pour traiter les infections bactériennes. Cette situation pose un défi sérieux pour les professionnels de la santé et met en danger la santé des individus (Lipszyc *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 différents éléments génétiques très élaborés, dont les plasmides et les transposons font partie, ce sont des séquences d'ADN mobiles capables de se déplacer à travers le génome bactérien 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 transferts horizontaux dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques en clinique et dans l'environnement, que nous avons entrepris ce modeste travail de synthèse bibliographique qui est scindé en quatre partie : la première partie a porté sur les antibiotiques et l'antibiorésistance, la deuxième a porté sur les éléments transposables et leurs rôle dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques, la troisième partie a porté sur l'implication des intégrons dans cette dissémination et la quatrième partie à portée sur la dissémination de ces éléments transposables et de ces intégrons entre les bactéries.

**LA RÉSISTANCE ET LA  
MULTIRÉSISTANCE AUX  
ANTIBIOTIQUES**

### 1. La résistance des bactéries aux antibiotiques

L'antibiorésistance également appelée la résistance aux antibiotiques, désigne la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique (Nicolet et Piguet, 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).

Les bactéries exposées aux antibiotiques évoluent et développent des mécanismes de défense qui leur permettent d'échapper à leur action. Ce phénomène touche aussi bien les bactéries à l'origine des infections (bactéries pathogènes) que les bactéries généralement inoffensives qui sont naturellement présentes sur notre corps ( les bactéries commensales), chez les animaux (de compagnie ou de production de denrées) et dans l'environnement. Lorsque la résistance s'est développée chez l'une ou l'autre de ces espèces bactériennes, elle peut être transmise à d'autres espèces, et ainsi contribuer à l'expansion du phénomène et à sa diffusion. Les antibiotiques deviennent ainsi inefficaces et ne peuvent plus nous soigner contre des infections à bactéries résistantes (Ministère du travail et de la santé et des solidarités, 2024).

#### 1.1. Les antibiotiques

##### 1.1.1. Définition

Les antibiotiques sont des molécules chimiques ou naturelles produites par des microorganismes (bactéries, champignons) ou par synthèse (molécule analogue aux dérivés d'antibiotiques naturels). Elles ont un effet inhibiteur sur la prolifération des bactéries (effet bactériostatique), ou un effet annihilateur de façon ciblée (effet bactéricide) (Sadikalay, 2018).

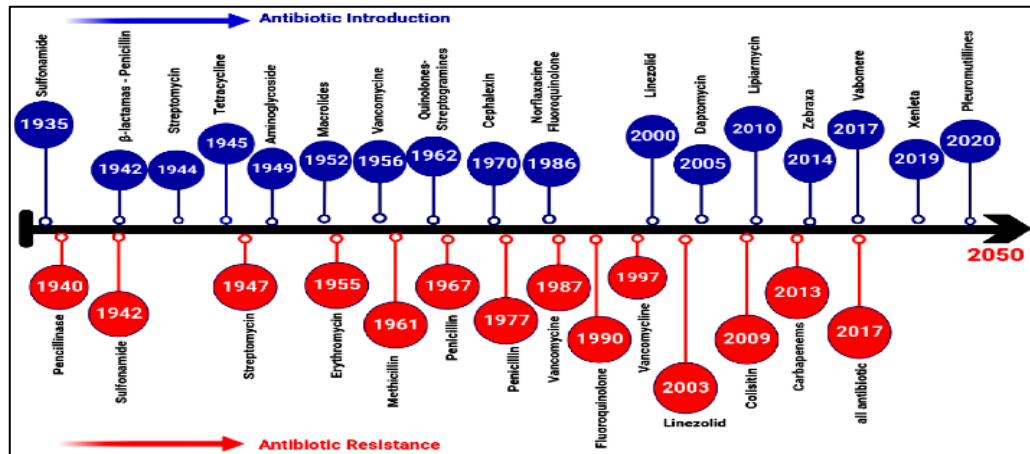
##### 1.1.2. Rappel historique

En 1928, le premier agent antimicrobien faisant partie de la famille des  $\beta$ -lactamines a été découvert par Alexander Fleming est connu sous le nom de pénicilline (Fleming, 1929). Son efficacité a été démontrée par son action inhibitrice sur la croissance bactérienne de *Staphylococcus* (Aminov, 2010).

L'Âge d'or des antibiotiques a été marqué entre les années 1940 et 1960. Durant cette période, il a été découvert plusieurs classes d'antibiotiques. Bien que l'ensemble de ces antibiotiques soient actuellement utilisés en clinique, leur efficacité a fortement diminué en raison de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques. En effet, lors de la découverte d'un antibiotique, les premières résistances peuvent avoir lieu les premières années suivant la mise



sur le marché de l'antibiotique (figure 1). Ce phénomène a été amplifié par, entre autres, une utilisation abusive et inadéquate des antibiotiques entraînant *in fine* une augmentation rapide de la résistance (Prescott, 2014).



**Figure 1** : Chronologie de la découverte des antibiotiques et des résistances aux antibiotiques. (Helmy *et al.*, 2023).  
 En bleu : année de la découverte de l'antibiotique. En bas et en rouge : année à laquelle la résistance à un antibiotique a été rapportée.

Une étude récente a permis d'estimer que la résistance aux antibiotiques était associée de 4,95 millions de décès dans le monde en 2019, dont 1,27 millions directement attribuables à la résistance (Murray *et al.*, 2022). Aujourd'hui, près de 80 % des antibiotiques proviennent du genre *Streptomyces* vivant dans le sol (Barka *et al.*, 2016).

### 1.1.3. Mode d'action

Les antibiotiques utilisés pour le traitement des infections bactériennes sont souvent classés en fonction de leur mécanisme d'action principal. Il existe six modes d'action principaux (figure2):

- Interférence avec la synthèse de la paroi cellulaire, comme les β-lactamines qui ciblent les enzymes de synthèse du peptidoglycane, entraînant la lyse de la bactérie (Džidić *et al.*, 2008; Kahne *et al.*, 2005; Reynolds, 1989).

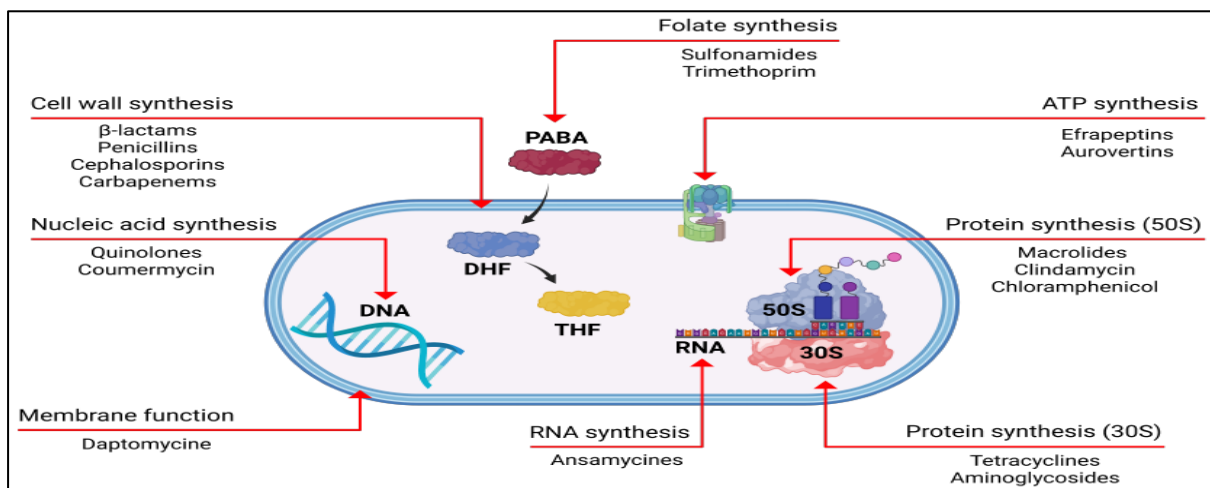
- Inhibition de la synthèse des protéines. La biosynthèse des protéines est catalysée par les ribosomes ainsi que d'autres facteurs cytoplasmiques. Le ribosome bactérien 70S est composé de deux sous-unités ribonucléoprotéiques, les sous-unités 30S et 50S (Yoneyama et Katsumata, 2006). Certains antibiotiques inhibent la biosynthèse des protéines en ciblant la sous-unité 30S (tétracyclines) ou 50S (chloramphenicol, macrolides) du ribosome (Johnston *et al.*, 2002 ; Vannuffel et Cocito, 1996 ; Yoneyama and Katsumata, 2006).

- Interférence avec la synthèse des acides nucléiques, comme les fluoroquinolones qui inhibent l'enzyme ADN gyrase qui est formée de deux sous-unités A et de deux sous-unités B. Le rôle de l'ADN gyrase est d'entailler l'ADN double brin et d'introduire des supercoils négatifs pour refermer ensuite les extrémités entaillées. Les fluoroquinolones se lient à la sous-unité A de la gyrase et interfèrent avec sa fonction de coupure et de recollage des brins. Chez les bactéries à Gram positif, les fluoroquinolones ciblent la topoisomérase IV qui coupe et sépare le brin d'ADN fille après la réplication de l'ADN (Higgins *et al.*, 2003 ; Wise, 1999; Yoneyama et Katsumata, 2006).

- Inhibition de la voie métabolique de l'acide folique : les sulfamides et le triméthoprime sont des inhibiteurs distincts dans le métabolisme de l'acide folique (Yoneyama et Katsumata, 2006). Dans cette voie métabolique, les sulfamides inhibent la dihydroptéroate synthase et le triméthoprime agit à un stade ultérieur de la synthèse de l'acide folique et inhibe l'enzyme dihydrofolate réductase.

- Inhibition de la fonction membranaire, comme la daptomycine qui crée une perturbation en se liant à la membrane cellulaire conduisant à une dépolarisation rapide du potentiel membranaire qui aboutit finalement à la mort de la bactérie (Heidary *et al.*, 2018 ; Taylor and Palmer, 2016).

- Inhibition de l'ATP Synthase, comme les antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire, les efrapeptines et aurovertines qui inhibent à la fois la synthèse et l'hydrolyse de l'ATP par l'ATP synthase (Abrahams *et al.*, 1996; van Raaij *et al.*, 1996).



**Figure 2** : Mécanisme d'action des antibiotiques. (Mammeri, 2013)

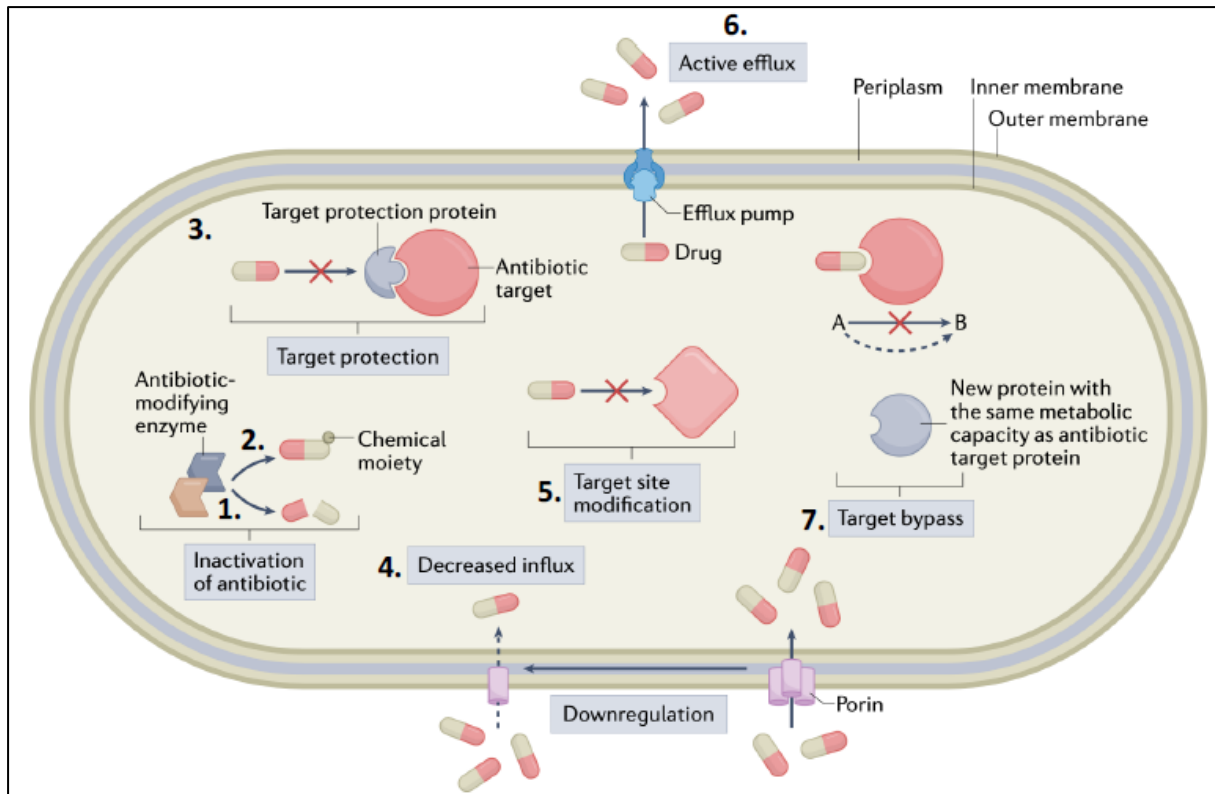
### 1.2. Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Afin de survivre en présence d'antibiotiques, les bactéries ont mis en place différents mécanismes de résistance par (figure 3) :

Néanmoins, il ne fait nul doute que les antibiotiques permettent de sauver d'un décès prématuré de nombreuses personnes ayant eu à lutter contre des infections bactériennes ; ils ont également permis de favoriser le développement économique (Cole, 2014). Cependant, le mésusage des antibiotiques engendre une résistance aux antibiotiques des agents pathogènes qui continuent d'émerger, de se transmettre rapidement et de se diversifier par la sélection de mutations spontanées. À titre d'illustration, le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a estimé qu'aux États-Unis, 20 % des infections résistantes aux antibiotiques du pays sont attribuables à l'utilisation de ces agents antimicrobiens dans les activités agricoles (CDC, 2013 ; Spellberg *et al.*, 2016). Ainsi, il en ressort que l'utilisation non appropriée des antibiotiques génère une pression sélective ayant pour conséquence directe de favoriser la survie des bactéries résistantes aux antibiotiques utilisés, et *in fine* leur dissémination (Laxminarayan *et al.*, 2013). Il est important de noter que la résistance aux antibiotiques n'est pas récente, il s'agit d'un phénomène naturel car de nombreux microorganismes du sol produisent des antibiotiques et se préservent eux-mêmes de leur production par des mécanismes de résistance.

L'augmentation de la résistance chez des espèces pathogènes sous l'effet de la pression sélective et des transmissions de résistances entre bactéries mais aussi entre individus (hommes, animaux) est extrêmement préoccupante (Levy et Marshall, 2004 ; O'Neill, 2014). Des études ont détecté aussi des bactéries résistantes ou gènes de résistance aux antibiotiques dans d'autres environnements tels que l'eau, le sol et l'air (Forsberg *et al.*, 2012 ; Li *et al.*, 2018 ; Zhang *et al.*, 2009).

Cette résistance aux antibiotiques est ainsi une problématique mondiale qui implique tous les écosystèmes et menace la santé humaine (OMS , 2014).



**Figure 3 :** Présentation des différents mécanismes moléculaires de la résistance aux antibiotiques (Adaptée de Darby *et al.*, 2023)

1. L'inactivation de l'antibiotique implique une enzyme capable d'hydrolyser le groupe fonctionnel de l'antibiotique.
2. Modification de l'antibiotique par l'ajout d'un groupement chimique (acétyle, phosphate...).
3. La protection de la cible implique l'association entre le site d'attaque de l'antibiotique et une protéine de protection.
4. La diminution de l'influx est médiée par des modifications de la structure membranaire en diminuant la perméabilité membranaire.
5. La modification de la cible comprend diverses altérations de la cible, telles que la méthylation de l'ARNr 23S ou de l'ARNr 16S, des altérations des précurseurs du peptidoglycane.
6. Les pompes d'efflux éliminent l'antibiotique de la cellule en utilisant l'énergie provenant de l'hydrolyse de l'ATP dans les pompes ABC.
7. Le contournement des cibles implique la création de cibles antibiotiques supplémentaires ou de sous-unités qui ne sont pas susceptibles de se lier à l'antibiotique.

### 1.3. Support de la résistance

Dès 1945, Alexander Flemming a lancé un avertissement sur l'utilisation des antibiotiques. Il a indiqué qu'une utilisation abusive des antibiotiques pourrait favoriser la résistance des microorganismes, qui serait transmise aux générations suivantes ; provoquant ainsi la mortalité de nombreux patients. Cette crainte est devenue réalité puisque, aujourd'hui, certaines souches bactériennes parviennent à résister à une grande partie, et plus rarement, à tous les antibiotiques connus (Sadikalay, 2018).

Les différents mécanismes de résistances aux antibiotiques peuvent être transférés de

deux manières : soit la résistance est portée par le chromosome et la transmission est verticale, soit cette résistance est portée par des éléments génétiques mobiles, dans ce cas, le transfert de gène est latéral.

### **1.3.1. Résistance naturelle**

Dans la résistance naturelle, la transmission est verticale. La résistance est transmise à la descendance lorsque la bactérie se divise (Ellabaan *et al.*, 2021). La résistance naturelle est une caractéristique présente chez toutes les souches appartenant à la même espèce bactérienne. Elle peut être due à l'inaccessibilité de la cible de l'antibiotique, par imperméabilité ou par destruction enzymatique de l'antibiotique par des enzymes naturellement produites dans cette espèce. La résistance naturelle est permanente et d'origine chromosomique, stable et transmise à la descendance (transmission verticale), et, généralement, non transférable d'une bactérie à l'autre.

### **1.3.2. Résistance acquise**

La résistance acquise est une caractéristique spécifique à certaines souches bactériennes d'un genre ou d'une espèce particulière, qui entraîne l'émergence et la diffusion de résistances au sein de populations de germes normalement sensibles (VIDAL, « La résistance aux antibiotiques », 2023).

#### **1.3.2.1. Par mutation chromosomique**

Des mutations spontanées peuvent conférer un avantage à la bactérie dans un environnement en présence d'antibiotiques (Binet and Maurelli, 2005; Wang *et al.*, 2001).

La résistance acquise par mutation chromosomique est un phénomène naturel qui touche, généralement, un seul antibiotique ou une seule famille d'antibiotiques. L'antibiotique révèle la mutation en sélectionnant les bactéries résistantes. Cette résistance est transmissible, permanente, et a, donc, un caractère héréditaire (transmission verticale de bactérie-mère à bactéries-filles). Les mutations ont pour conséquence la perte ou la modification d'une protéine structurale ou enzymatique (Sadikalay, 2018).

#### **1.3.2.2. Par transfert de matériel génétique exogène**

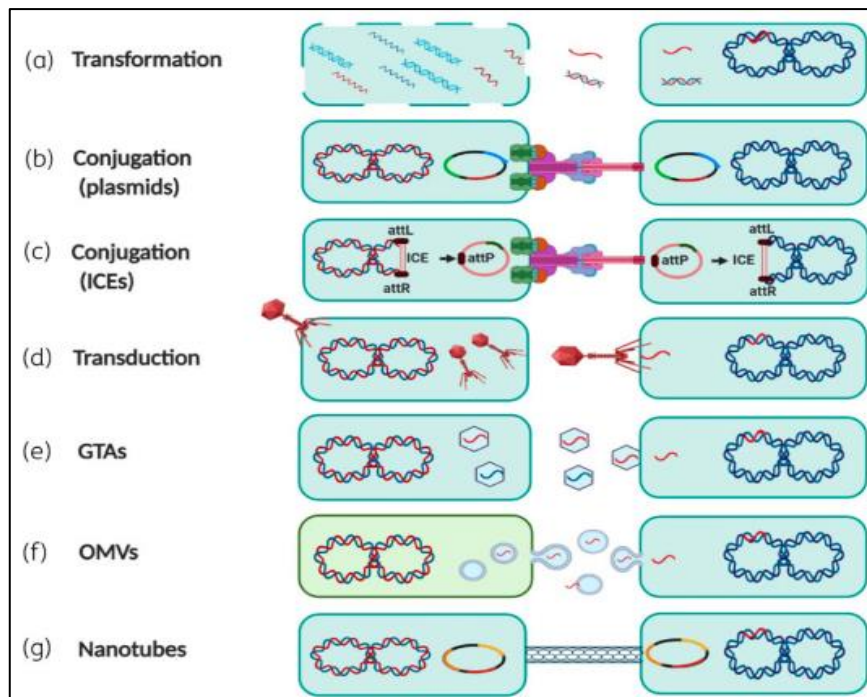
Cette résistance est portée par des éléments génétiques mobiles : Dans ce cas, le transfert de gène est latéral via le Transfert Horizontal de Gènes (THG) d'une bactérie à l'autre sans en être le descendant, par différents mécanismes comme la transformation, la transduction ou la

conjugaison (Stevenson *et al.*, 2017). La THG permet d'une part d'acquérir du matériel génétique supplémentaire, comme les gènes de résistance aux antibiotiques et d'autre part, il permet l'échange entre différentes espèces (Paquola *et al.*, 2018). Ce nouveau patrimoine génétique joue un rôle important dans l'acquisition, l'accumulation et la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques (Burruset et Waldor, 2004). La présence d'antibiotique peut avoir une incidence sur l'augmentation de la résistance aux antibiotiques en induisant davantage le THG (Headd Bradford, 2018 ; Prudhomme *et al.*, 2006).

### **1.2 La dissémination des gènes de résistances aux antibiotiques par transfert horizontal de gènes**

Le transfert horizontal de gènes (THG) est un processus qui permet à de l'ADN simple brin (ADNsb) ou double brin (ADNdb) d'être transféré d'une bactérie à une autre. L'ensemble des différents THG est présentée en figure 4 (Sun, 2018, 2016). Ces transferts de gènes ont joué un rôle majeur dans la plasticité des génomes bactériens, ainsi que dans leur évolution et leur adaptation, comme le transfert de gènes de virulence et de gènes de résistance aux antibiotiques (Lerminiaux et Cameron, 2019; Sobecky et Hazen, 2009).

Parmi les trois mécanismes canoniques du THG (Arnold *et al.*, 2022 ; Soucy *et al.*, 2015), les plus couramment étudiés et connus sont : La transformation avec de l'ADN libre, la transduction par des bactériophages, la conjugaison impliquant des plasmides et des éléments conjugatifs intégratifs. Plus récemment, un nouveau mécanisme de THG appelé « vésiduction » a été identifié, dans lequel le transfert de gène est médié par des vésicules membranaires (VMs) (Cai *et al.*, 2016; Domingues and Nielsen, 2017). (figure 4)

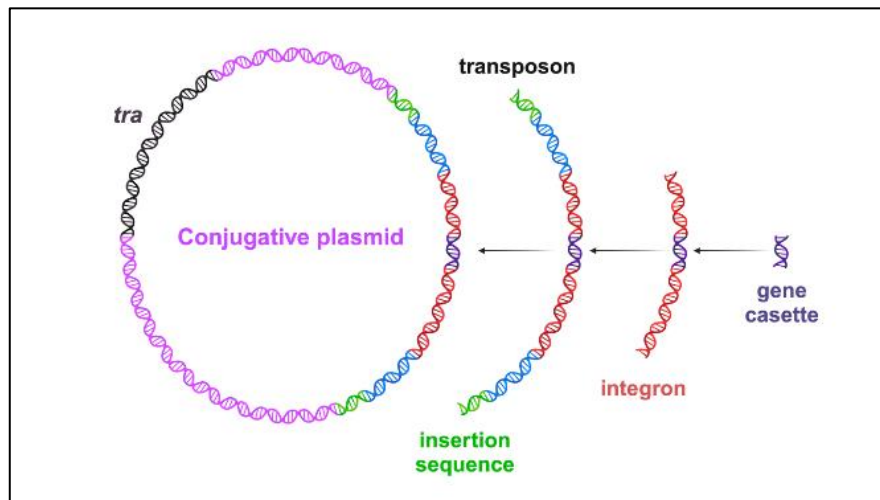


**Figure 4 :** Présentation des principaux mécanismes de transfert de matériel génétique (Liu *et al.*, 2022). (a) La transformation permet l'incorporation d'ADN dit « nu » qui est sous la forme simple ou double brin de l'environnement par une bactérie compétente. (b) La conjugaison des plasmides est médiée par le T4SS permettant un contact physique entre deux cellules et le transfert de celui-ci. (c) Les ICE sont présents sur le chromosome de la bactérie donneuse. Après son excision au niveau des sites d'attachement, attL et attR. Ils permettent le passage d'une forme linéaire à circulaire. Cette forme circulaire pourra être transférée en utilisant la conjugaison médiée par un T4SS. Dès la transmission à la cellule receveuse, l'ICE est recircularisé, puis il s'intègre dans le génome de ce nouvel hôte. (d) La transduction est le transfert de matériel génétique médié par des bactériophages. (e) Les agents de transfert de gènes (GTAs) sont des séquences dérivées de phages permettant l'encapsidation de l'ADN. Ainsi la transduction qui s'en suit permet le transfert du matériel génétique dans une autre bactérie. (f) La vésiduction permet la formation de vésicule membranaire pouvant encapsuler de l'ADN par une bactérie émettrice. Elle permet aussi le transfert de matériel génétique dans une bactérie réceptrice. (g) Les nanotubes sont des structures qui permettent le transfert de plasmides non conjugatifs entre bactéries.

## 2. Les éléments génétiques mobiles impliqués dans la dissémination des gènes de résistances aux antibiotiques

Afin de mieux comprendre cette partie, nous devons d'abord introduire la notion de mobilome. Le mobilome est défini par l'ensemble des éléments génétiques mobiles (EGM) tels que les plasmides, les transposons et les séquences d'insertion (figure 5) (Anani *et al.*, 2020). La circulation de gènes via ces EGM a lieu à deux niveaux, ce qui entraîne un impact important sur l'évolution bactérienne : soit de manière intra-génomique avec les transposons et les séquences d'insertion, soit de manière inter-génomique avec les plasmides, les bactériophages et les transposons/ICE. Les médiateurs de transferts intra-génomiques sont spécifiques (Gibson *et al.*, 2015 ; Hu *et al.*, 2016), contrairement aux médiateurs de transferts inter-génomiques qui

peuvent être impliqués dans une large gamme d'hôtes de transfert (Garcillán-Barcia *et al.*, 2011; Zrimec et Lapanje, 2018). Les EGM permettent l'augmentation de la diversité génétique, l'adaptation par l'acquisition ou la perte de gènes, ainsi que l'adaptation à des environnements spécifiques (Ghaly et Gillings, 2018 ; Lagier *et al.*, 2015). Les EGM peuvent être à l'origine de la propagation de nombreuses résistances aux antibiotiques chez les espèces bactériennes (Malachowa et DeLeo, 2010).



**Figure 5 :** Diversité des éléments génétiques mobiles. (Created with BioRender.com).

Les cassettes de gènes (violet) s'insèrent dans les intégrons (rouge) grâce à des sites spécifiques. Ensuite, les intégrons ont la possibilité d'être flanqués par des séquences d'insertions (vert) pour former des transposons. À leur tour, les transposons peuvent être insérés dans un plasmide conjugatif (rose) qui est transmissible. Ainsi, ces différents éléments s'imbriquent les uns dans les autres telles des « poupées russes ». Les gènes tra (noir) permettent une mobilité inter-génomique.

### 2.3. Les éléments intégratifs conjugatifs (ICE)

Les ICE sont caractérisés par deux facteurs déterminants (Alvarez-Martinez and Christie, 2009 ; Christie *et al.*, 2014 ; Trokter *et al.*, 2014) :

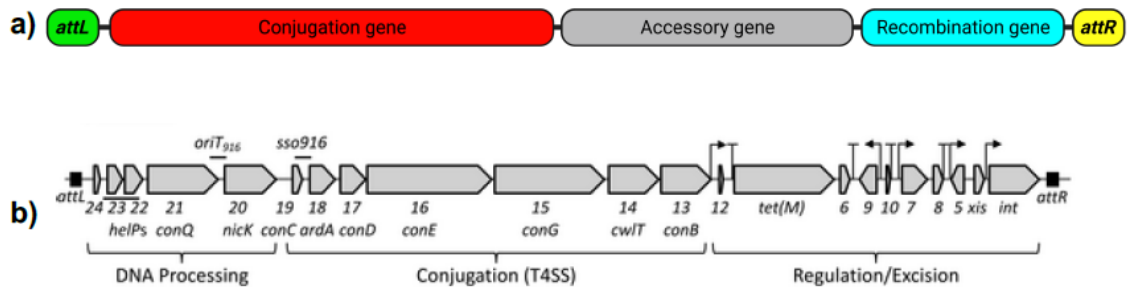
- Ils sont intégrés dans le génome de l'hôte.
- Ils codent un système de conjugaison opérationnel et fonctionnel ainsi qu'un système de sécrétion de type 4 assurant le transfert vers une cellule receveuse.

Initialement, les ICE étaient nommés « transposons conjugatifs » car il avait été démontré qu'ils étaient capables à la fois de transposer intra-cellulairement et de conjuguer inter-cellulairement (Clewell *et al.*, 1995). Ainsi ces éléments sont transmis, soit verticalement lorsqu'ils sont intégrés au génome hôte, soit horizontalement après excision et transfert à la cellule receveuse par conjugaison (Delavat *et al.*, 2017).



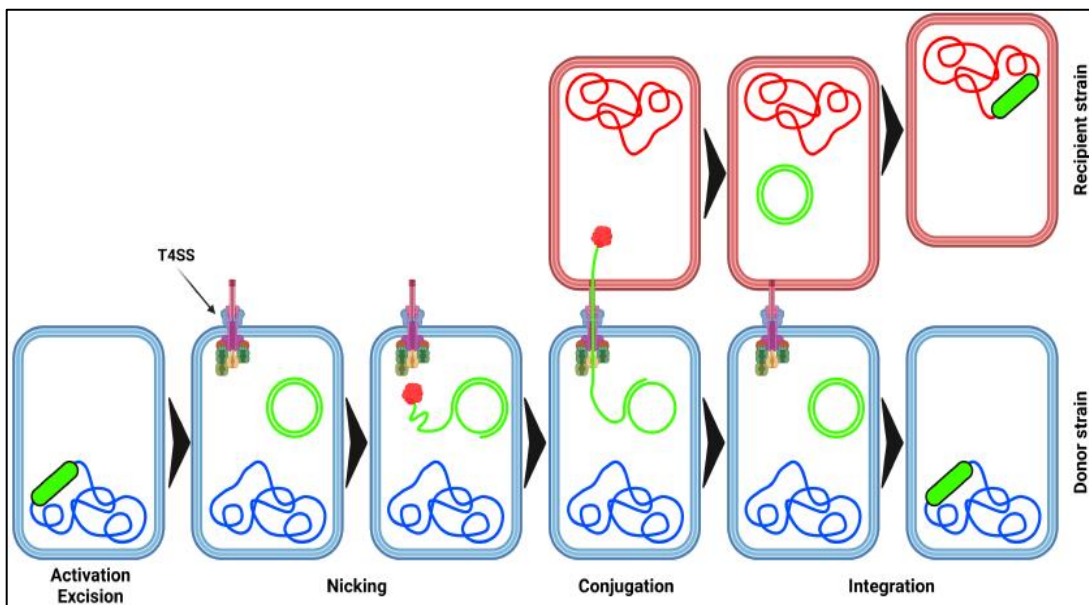
Les ICEs sont porteurs de divers gènes auxiliaires qui confèrent à leurs hôtes un éventail de fonctions supplémentaires (capacités métaboliques, colonisation, résistance aux antibiotiques ou aux métaux) (Johnson and Grossman, 2015). Les ICE ont une taille allant d'environ 20 kb (Tn916) à plus de 500 kb (ICEMISymR7A) (Osborn and Böltner, 2002; Ramsay *et al.*, 2006; Roberts *et al.*, 2001; Roberts et Mullany, 2009).

Le contexte génétique d'un ICE et le cycle de vie d'un ICE sont présentés en figure 6 et en figure 7, respectivement.



**Figure 6 :** Contexte génétique d'un ICE (Bean *et al.*, 2022).

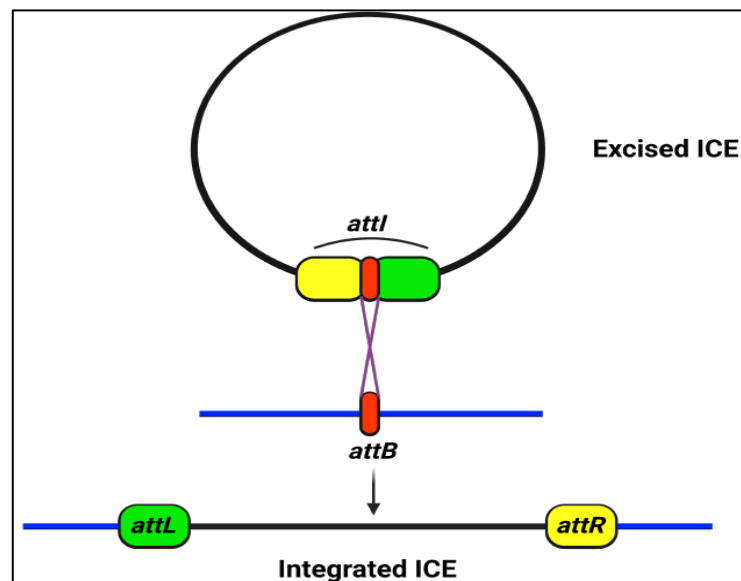
a) Représentation schématisée simplifiée des différentes régions d'un ICE, les sites attL (vert) et attR (jaune) permettent l'intégration ou l'excision de l'ICE du chromosome. Les gènes exprimant l'intégrase et les facteurs de régulation de l'excision et de l'intégration sont représentés en bleu. Les gènes exprimant le système de conjugaison sont représentés en rouge et les gènes accessoires codant des gènes de résistance ou de régulation sont représentés en gris. b) Présentation du contexte génétique du Tn916



**Figure 7 :** Cycle de vie d'un élément intégratif conjugatif (ICE) (BioRender.com).

La cellule donneuse et son chromosome sont représentés en bleu. La cellule receveuse et son chromosome sont en rouge. La forme intégrée de l'ICE est représentée par un rectangle vert alors que la forme excisée est représentée par des cercles verts. La boule rouge représente la relaxase.

Les ICEs s'intègrent et s'excisent du génome bactérien grâce à une intégrase qui assure la recombinaison spécifique (Grindley *et al.*, 2006). En temps normal, les ICEs sont présents sur le chromosome de la bactérie hôte et les gènes de conjugaison ne sont pas exprimés (Wozniak et Waldor, 2010). Ces gènes sont activés soit en réponse à des conditions cellulaires (phase de croissance) ou à des stimuli extra-cellulaires (tétracycline), soit de manière stochastique (Delavat *et al.*, 2017). Parmi ces gènes, le gène *int* code une intégrase qui catalyse l'excision de l'ICE permettant la formation d'un intermédiaire circulaire qui possède les caractéristiques d'un plasmide conjugatif (Johnson et Grossman, 2015). De plus, le gène *xis* code le facteur excisionase dont la fonction est de réguler l'activité de l'intégrase vers l'excision, en favorisant un appariement entre les sites *attL* et *attR* et en inhibant l'appariement entre les sites *attB* et *attI* (figure 8) (Fogg *et al.*, 2014 ; Groth and Calos, 2004 ; Lee *et al.*, 2007)



**Figure 8:** Représentation schématique lors de l'intégration au site spécifique d'un ICE. (BioRender.com).

Lors de l'intégration dans le chromosome hôte (trait bleu) au site spécifique *attB* (rouge), l'intégrase de l'ICE catalyse une recombinaison site spécifique entre les régions identiques du site *attI* de l'ICE (trait noir) et du site *attB* (rouge). Cela permet la co-intégration de l'ICE dans le chromosome de l'hôte et la formation des sites *attL* (vert) et *attR* (jaune).

Le transfert de l'ICE vers la cellule receveuse est dépendant de nombreux gènes dont une relaxase, qui est une endonucléase de la superfamille HUH (Burrus *et al.*, 2002b; Chandler *et al.*, 2013). De plus, le T4SS de conjugaison codée par les ICEs est homologue à celui codé par les plasmides conjugatifs (Alvarez-Martinez et Christie, 2009 ; Kado, 2014). La relaxase se lie à l'*oriT* de l'intermédiaire circulaire pour former le relaxosome. Cela permet le transfert de l'ICE d'une bactérie donneuse à une bactérie receveuse. Dès lors que l'intermédiaire circulaire est transféré dans la cellule receveuse, la relaxase catalyse la ligature des extrémités 5' et 3' de

l'ADN simple brin transféré permettant ainsi la formation d'un ADN simple brin fermé (Johnson et Grossman, 2015). Cet ADN est converti en ADN double brin par la synthèse du second brin. Ensuite, l'intégrase de l'ICE catalyse l'intégration de l'élément dans le chromosome de la receveuse. Chez le donneur, une fois l'ADN double brin de l'ICE reformé, il s'intègre à nouveau dans le chromosome de la cellule donneuse (Wozniak et Waldor, 2010). Bien que de nombreux ICEs ciblent un seul site attB dans le chromosome similaire au site attP de l'ICE, souvent localisé dans un gène d'ARNt, quelques-uns n'ont pas de spécificité de site comme le Tn916 (Johnson et Grossman, 2015 ; Roberts et Mullany, 2009).

**LES ELEMENTS  
TRANSPOSABLES**

## 1. Définition

Les éléments transposables (ET) sont des séquences d'ADN capables de se déplacer d'un endroit à un autre, d'un site donneur vers un site cible du même génome ou sur un autre réplicon. Contrairement à la recombinaison homologue, la transposition ne requiert pas d'identité de séquence entre l'élément mobile et l'ADN, elle utilise une enzyme particulière comme la transposase (Fauconnier, 2023).

### 1.1 Classification et modes de transposition des ET

Les ET ont été classés en deux grandes classes en fonction de la nature de l'acide nucléique intermédiaire de la transposition (Finnegan 1989). C'est cette méthode de classification qui est la plus couramment utilisée. Cette classification sépare d'une part, les ET de classe 1 qui transposent via un intermédiaire à ARN et d'autre part les ET de classe 2 qui transposent via un intermédiaire à ADN (Finnegan 1989) (Figure 9).

Ces deux classes ont été identifiées aussi bien chez des organismes eucaryotes que procaryotes (intron de groupe II pour la classe 1 et séquence d'insertion pour la classe 2) (Daboussi and Capy 2003 ; Feschotte and Pritham 2007b; Hua-Van, *et al.*, 2005 ; Lambowitz et Zimmerly 2010b; Leclercq, *et al.*, 2011; Siguier, *et al.* 2006a). A l'intérieur des classes 1 et 2, des regroupements ont été créés en fonction des domaines protéiques présents ou absents dans les ET et de leur similarité de séquence (Wicker, *et al.*, 2007). Cette classification en deux groupes a été affinée afin d'intégrer les ET non autonomes (ex : Miniature Inverted Transposable Element ou MITE et Short interspread nuclear element ou SINE) capables de transposer en utilisant la machinerie d'une autre copie fonctionnelle.

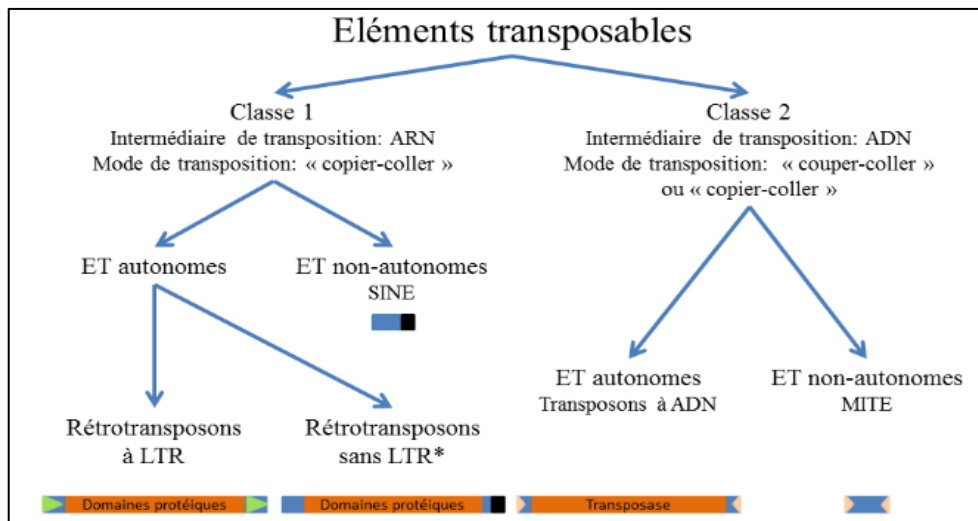


Figure 9 : Représentation simplifiée de la classification de ET.

*Pour chacun des types d'ET autonomes ou non, une représentation schématique de la structure a été réalisée. Les rectangles bleus représentent la séquence non codante de l'ET et les rectangles rouges la zone codant les domaines protéiques ou la transposase. Les triangles verts représentent les longues répétitions terminales (LTR) des rétrotransposons à LTR. Les triangles jaunes des éléments de classe 2 représentent les répétitions terminales inversées (TIR). Les rectangles noirs représentent la queue poly(A) des rétrotransposons sans LTR. \* Dans cette classification les introns de groupe II procaryotes peuvent être considérés comme des rétrotransposons sans LTR présente dans le génome (Wicker, et al. 2007). La différence majeure entre les ET de classes 1 et 2, en plus de la nature de l'intermédiaire de transposition, est le mécanisme de transposition (Figure 9). En effet, les ET de classe 1 transposent selon un mode répliatif en « copier-coller » alors que ceux de classe 2 transposent selon un mode conservatif en « couper-coller » (Finnegan 1989) ou répliatif en « copier-coller » (Curcio and Derbyshire 2003) en fonction des familles.*

### **1.1.1. Les ET de classe 1**

Les ET de classe 1 ou rétrotransposons possèdent différentes caractéristiques qui leur sont propres comme par exemple la transposition en « copier-coller » via un intermédiaire à ARN. Chaque cycle de transposition permet de générer une nouvelle copie. Du fait du passage par un intermédiaire à ARN, l'ensemble des ET de classe 1 partage une enzyme commune : la transcriptase inverse (RTase). Cette enzyme peut synthétiser un brin d'ADN à partir d'une matrice d'ARN (Eickbush et Jamburuthugoda 2008 ; Wicker, et al. 2007). Les ET de classe 1 sont subdivisés en différents groupes, basés sur leurs caractéristiques intrinsèques (Eickbush et Eickbush 2005; Wicker, et al. 2007). Ainsi on peut distinguer les éléments possédants ou non des LTR (Eickbush et Eickbush 2005) (Figure 9).

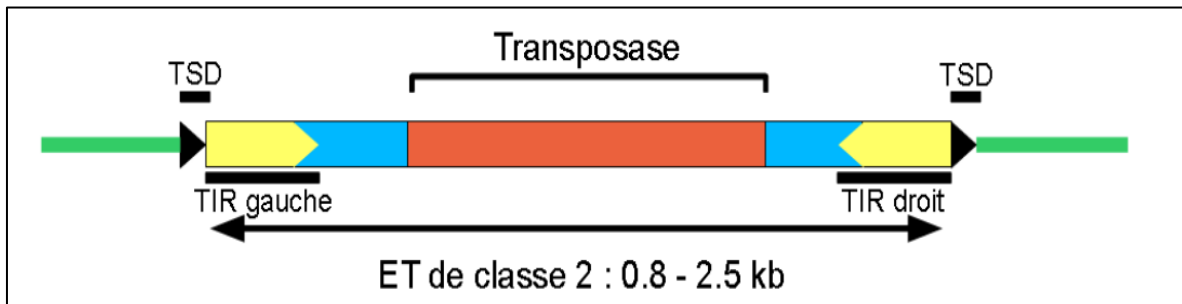
Dans la première étape du mode de transposition des ET de classe 1 nécessite un domaine protéique essentiel : la RTase qui permet de passer de la molécule d'ARN à celle d'ADN la suite de la rétrotransposition dépend de la famille considérée et de la structure de l'ET. Par exemple, les rétrotransposons à LTR catalysent leur insertion dans le génome avec une intégrase à domaine DDE (Eickbush et Malik 2002), les rétrotransposons de type DIRS pourraient utiliser une transposase à tyrosine (Curcio et Derbyshire 2003) et les rétrotransposons sans LTR utilisent les cassures déjà présentes dans l'ADN ou en génèrent de nouvelles via leur domaine endonucléase pour s'insérer (Feng, et al. 1996 ; Luan, et al. 1993).

### **1.1.2. Les ET de classe 2**

L'une des caractéristiques majeures des ET de classe 2 ou transposons à ADN est la transposition généralement en « couper-coller » via un intermédiaire à ADN le plus souvent double brin (Feschotte and Pritham 2007). Les ET de classe 2 bactériens les plus simples et les plus abondants, sont les séquences d'insertion (IS). Ils sont généralement composés d'un gène unique codant la protéine permettant leur déplacement, et peuvent être délimités par des répétitions terminales inversées (TIR) de taille variable (Chandler et Mahillon 2002 ; Feschotte and Pritham 2007b) (Figure 10). Les TIR sont les sites de reconnaissance et de liaison de la

## LES ELEMENTS TRANSPOSABLES

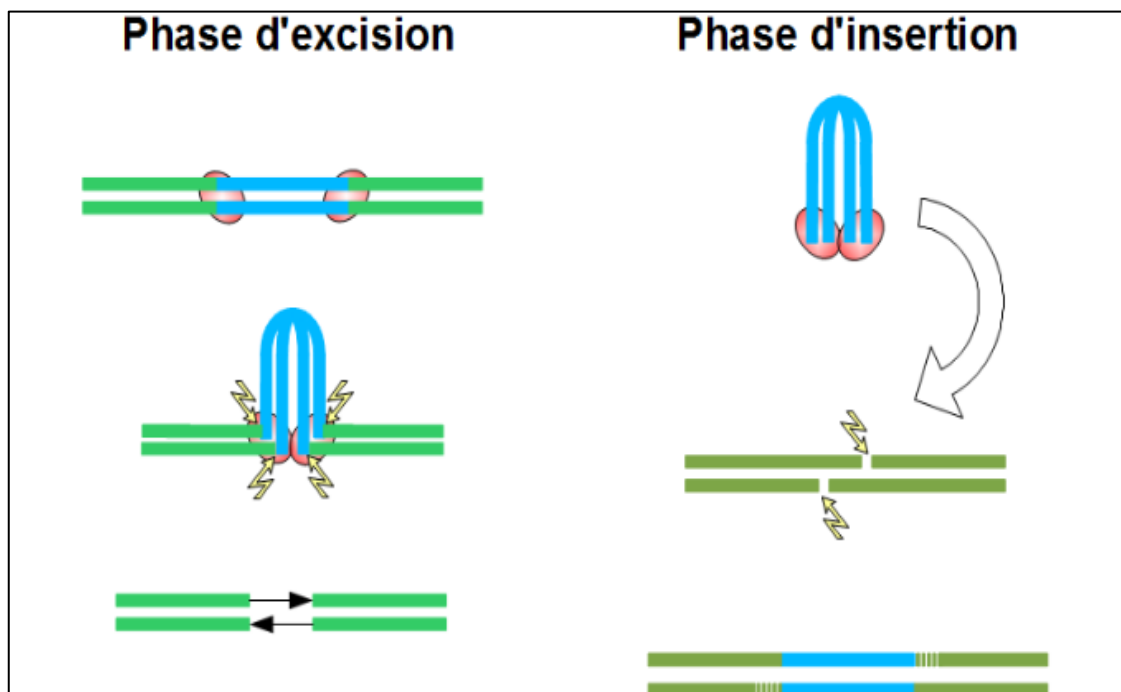
transposase. Pour certaines familles d'ET de classe 2, l'insertion d'une copie entraîne comme pour les ET de classe 1 la création de TSD (Figure 10).



**Figure 10** : Structure type d'un ET de classe 2.

L'ET de classe 2 est composé du gène codant la transposase (rouge) qui est entouré par des zones non codantes (en bleu) et les TIR en jaune pâle. L'ET de classe 2 est lui-même entouré de TSD en noir. La zone verte représente l'ADN du génome hôte.

La majorité des ET de classe 2 possède au moins un cadre ouvert de lecture (ORF) qui code une transposase ou une recombinase (Curcio and Derbyshire 2003 ; Wicker, *et al.* 2007) permettant des modes de transposition différents.



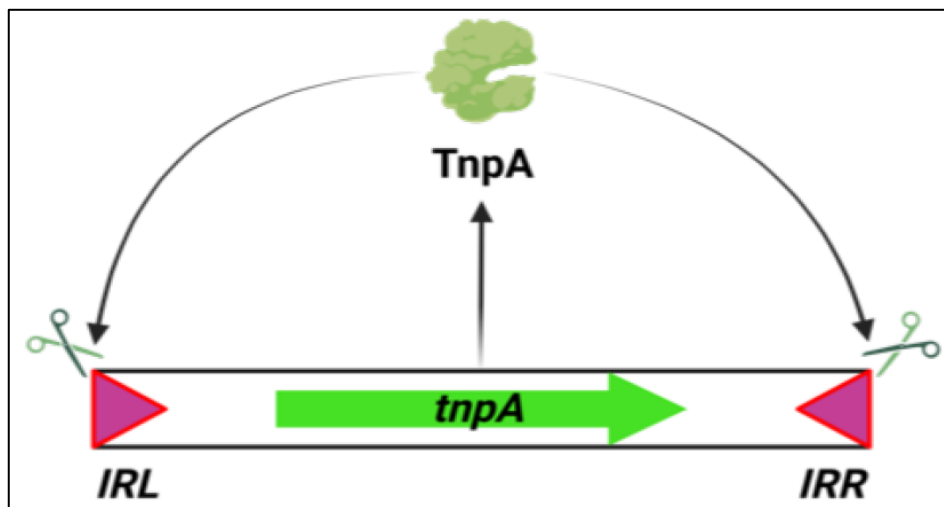
**Figure 11** : Mécanisme de transposition en « couper-coller ».

Les zones vertes représentent les régions génomiques et la zone bleue représente le transposon à ADN. Les ovales rouges représentent la transposase et les flèches jaunes représentent les sites de cassure de l'ADN catalysé par la transposase. Le mécanisme est décomposé en deux temps, d'abord la phase d'excision du locus donneur et la phase d'insertion au locus receveur.

## 1.2 types de transposons

### 1.2.1 Les séquences d'insertions (IS)

Les séquences d'insertion se déterminent comme les éléments transposables les plus simples avec une taille comprise entre 0,7 et 2,5 kb. Jusqu'à récemment, on définissait les séquences d'insertion comme des segments d'ADN contenant uniquement les informations génétiques nécessaires et suffisantes à leur transposition (Berg *et al.*, 1989 ; Craig *et al.*, 2002). Le gène *tnpA* code une transposase (TnpA) qui est une enzyme catalytique. La fonction de TnpA est de reconnaître des séquences répétées inversées (IRL, left et IRR, right) et de catalyser la réaction de transposition de l'élément (figure 12). Les séquences IR situées aux extrémités sont indispensables à la mobilité des IS. La taille de ces séquences IR varie d'environ 20-40 pb (Huisman *et al.*, 1989; Johnson et Reznikoff, 1983; Makris *et al.*, 1988; Mugnier *et al.*, 2009).



**Figure 12** : Schéma d'une séquence d'insertion. (BioRender.com).

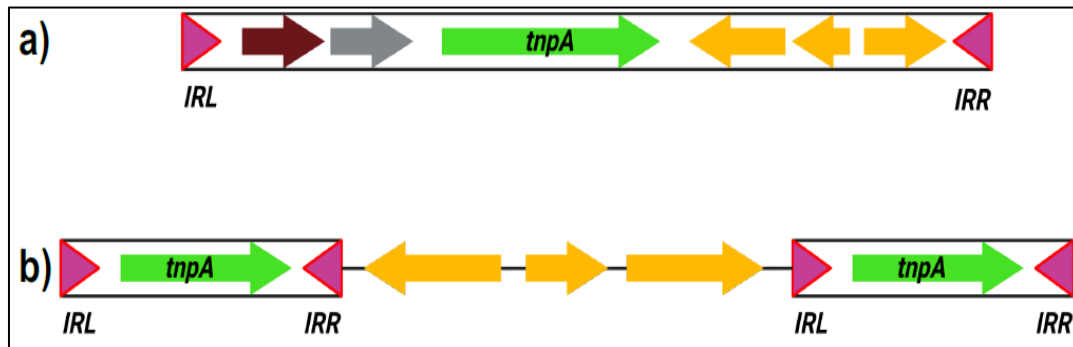
Chez la majorité des IS, le gène *tnpA* (flèche verte indiquant le sens de transcription) est flanqué de régions appelées répétitions inversées terminales (IR -L (left) / IR -R (right), triangle violet). Le gène *tnpA* permet de coder pour une transposase (TnpA). TnpA va reconnaître les extrémités IRL et IRR et les cliver pour permettre la mobilité de l'élément.

### 1.2.2. Les transposons (Tn)

Les Tn sont plus grands que les IS et contiennent un ou des gènes supplémentaires dont les fonctions ne sont pas impliquées dans le processus de transposition. Ces gènes sont considérés comme facultatifs et ils sont aussi appelés fonctions « auxiliaires » ou gènes « passagers ». Les Tn sont soit non composites, soit composites (figure 13) (Malachowa et DeLeo, 2010). De plus, certains transposons contiennent des promoteurs qui peuvent entraîner la transcription de gènes en aval, cela peut générer l'activation et l'expression de divers phénotypes auparavant silencieux (Szuplewska et Bartosik, 2009). Les Tn ont largement



participé à la propagation des multirésistances bactériennes aux antibiotiques par le fait qu'ils ont la possibilité d'être portés par des éléments transférables (Iyer *et al.*, 2013).



**Figure 13** : Transposons non-composite et composite (BioRender.com).

Les flèches représentent l'orientation des gènes, en vert le gène *tnpA*, en jaune les gènes de résistance aux antibiotiques, en marron les gènes de résistance aux métaux lourds et en gris les gènes de fonction inconnues. Les extrémités de l'IS sont représentées par des triangles violets indiquant les répétitions inversées terminales (IR -L (left) / IR -R (right)).

a) Représentation schématique d'un transposon non-composite où plusieurs gènes auxiliaires/facultatifs sont représentés entre l'IR-L et l'IR-R faisant partie intégrante de l'IS.

b) Représentation schématique d'un transposon composite où deux copies d'IS encadrent des gènes de résistance aux antibiotiques.

### 1.2.3. Les transposons non-composites

Les transposons non composites, appelés aussi transposons unitaires, sont bordés de séquences répétées inversées terminales, comme les IS. Néanmoins, ils possèdent leur propre gène de transposase, permettant leur transposition en intra-cellulaire. Ces transposons hébergent un gène *tnpA* qui code la transposase et un gène *tnpR* qui code la résolvasse. Ces transposons ont des tailles variables entre 4 kb et 20 kb et ils portent généralement un ou plusieurs gènes facultatifs, comme des gènes de résistance aux antibiotiques ou aux métaux lourds.

Le **Tn5563a** appartient à la famille du transposon Tn3 qui est le prototype de ce groupe de Tns unitaires. En effet, les transposons de la famille Tn3 sont principalement impliqués dans le transfert des gènes de résistance, induisant une résistance aux  $\beta$ -lactamines (Partridge, 2011; Partridge and Hall, 2005). Nous pouvons citer l'exemple de Tn1331 qui confère une résistance aux carbapénèmes chez *Klebsiella pneumoniae* (Rinkel *et al.*, 1994). Différents transposons non-composites portent des gènes de résistance aux antibiotiques (Partridge *et al.*, 2018).

### 1.2.4. Les transposons composites

Les Tns composites contiennent un gène ou un groupe de gènes flanqués de deux IS identiques, appelées IS-L (left) et IS-R (right) (Schaefer et Kahn, 1998). Ainsi, les deux IS sont suffisamment proches l'une de l'autre pour pouvoir interagir de concert dans la mobilisation du

segment d'ADN qu'elles encadrent.

La transposition d'un Tn composite est catalysée par la transposase codée par l'une ou les deux IS.

Ces IS peuvent être en orientation directe, c'est-à-dire dans la même orientation, ou inverse. En effet, seule l'une des deux IS du transposon composite code pour une transposase fonctionnelle, l'autre IS code soit une transposase mutée ayant perdu sa fonction, soit éventuellement un régulateur de la transposition.

Le segment d'ADN encadré par les IS n'intervient pas dans le mécanisme de transposition et peut coder pour n'importe quelle fonction, cela est le cas des gènes de résistance aux antibiotiques ou des gènes de dégradation des xénobiotiques (Bennett, 2008; Nojiri *et al.*, 2004; Schaefer et Kahn, 1998). Un même couple d'IS peut border des segments d'ADN d'origine différente formant alors différents transposons composites. L'existence de tels Tn composites indique que de nouveaux Tn continuent perpétuellement de se produire dans les cellules hôtes ayant des IS dans leur génome. Différents Tn sont porteurs de gènes de résistance aux antibiotiques (Partridge *et al.*, 2018). Par exemple, Tn5 est encadré par deux copies d'IS50, entourant trois gènes codant la résistance à la kanamycine, la bléomycine et la streptomycine, respectivement (Genilloud *et al.*, 1988; Goryshin *et al.*, 1998; Sasakawa *et al.*, 1982).

# LES INTEGRONS

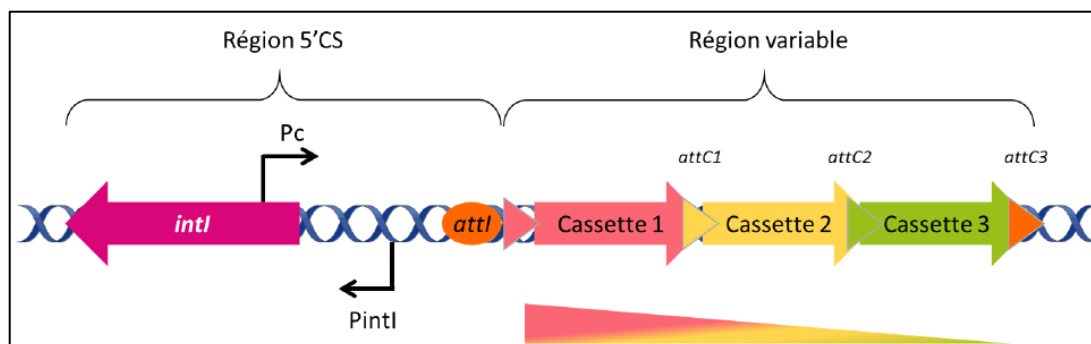
En 1989, les chercheurs australiens Hatch Stokes et Ruth Hall ont décrit des éléments génétiques permettant la capture et l'expression de gènes sous forme de cassettes qu'ils ont appelés « intégrons » (Stokes et Hall, 1989). Les intégrons ont historiquement été divisés en deux grandes familles :

- **Les intégrons de résistance (IR) ou intégrons mobiles**, qui sont portés par des plasmides ou des transposons qui assurent leur mobilité. Les IR contiennent un nombre limité de cassettes qui codent essentiellement des gènes de résistances aux antibiotiques. De ce fait, les IRs jouent un rôle majeur dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques.

- **Les intégrons sédentaires chromosomiques (ISC)** autrefois appelés super-intégrons (SI), sont retrouvés uniquement sur le chromosome bactérien. Ils peuvent porter plus de 200 cassettes dont la plupart codent des protéines de fonction inconnue. Les ISCs semblent constituer un réservoir de gènes permettant aux bactéries de s'adapter aux stress environnementaux (Mazel, 2006).

## 1. La plateforme fonctionnelle d'un intégron

Les intégrons se composent à minima de trois éléments clés situés dans une région communément appelée segment conservé 5' (5'CS) : un gène *intI* qui code pour une intégrase, un site spécifique de recombinaison *attI* et un promoteur de cassettes *Pc* permettant l'expression des cassettes de gène contenues dans la région variable (Figure 14). Une cassette de gène est composée d'un cadre ouvert de lecture et d'un site de recombinaison *attC* (Tlili, 2021).



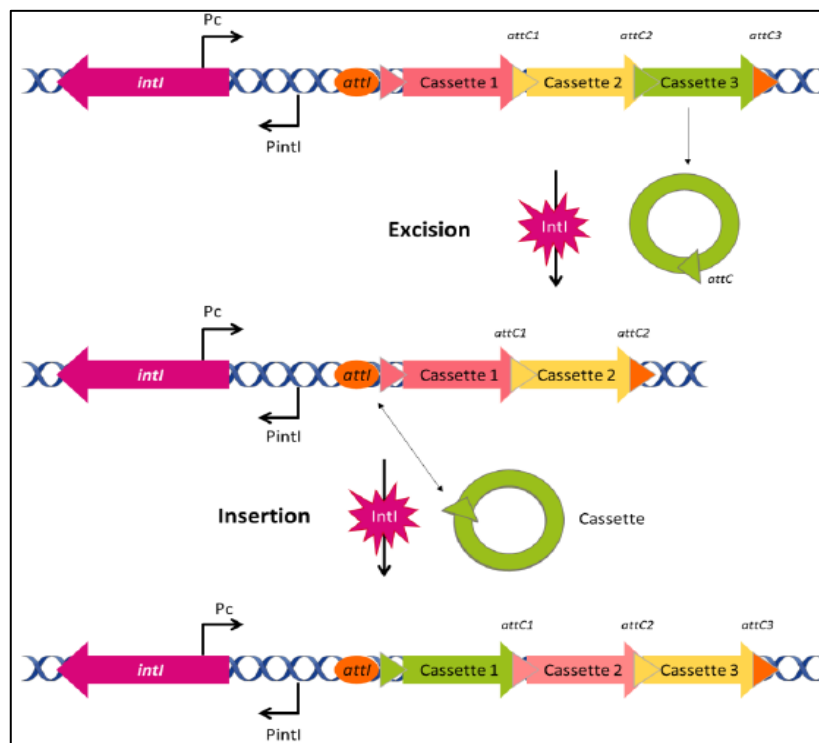
**Figure 14** : Structure d'un intégron (Fauconnier, 2023).

*Un intégron est constitué de deux parties : la région 5' conservée (5'CS) et la région variable. La région 5'CS est composée de trois éléments : le gène *intI*, un site spécifique de recombinaison *attI* et un promoteur de cassettes, *Pc*. La région variable contient l'ensemble des cassettes de gène. Une cassette de gène se définit par un cadre ouvert de lecture (orf) et d'un site de recombinaison spécifique *attC*. L'expression des cassettes de gène se fait à partir du promoteur *Pc*. Le niveau d'expression d'une cassette de gène dépend de sa position par*

rapport au promoteur *Pc* : plus la cassette est proche du *Pc*, plus son niveau d'expression est élevé (flèche en dessous des cassettes).

### 1.1. L'intégrase

L'intégrase *IntI* est l'élément clé de l'intégron. Elle catalyse l'insertion (recombinaison entre site *attI* et site *attC*) ou l'excision de cassettes de gène (recombinaison entre deux sites *attC*) (figure 15). Les intégrases d'intégrons sont capables de recombiner une molécule double brin (*attI*) avec une deuxième molécule simple brin (*attC*) en reconnaissant une structure secondaire très spécifique (Bouvier *et al.*, 2005). La séquence en acides aminés de l'intégrase a permis de définir différentes classes d'intégrons. Aujourd'hui, on compte 6 classes d'intégrons de résistances (Jove, 2021). Les intégrases d'intégrons de résistance présentent une très forte similitude de séquence protéique environ 40-60% (Collis *et al.*, 2002b; Hall *et al.*, 1999).

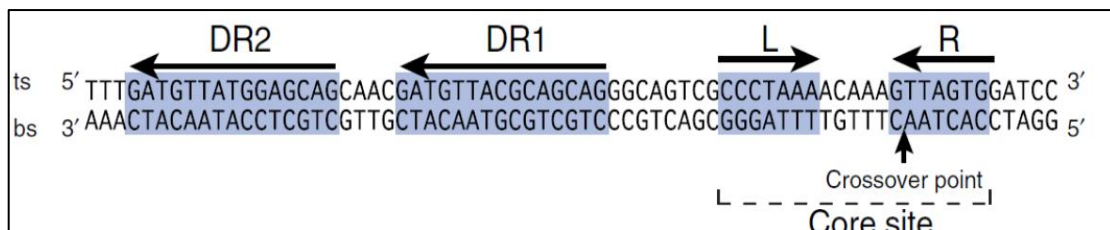


**Figure 15** : Schéma représentant les activités de recombinaison de l'intégrase *IntI* . Sont représentées les réactions d'excision : recombinaison entre deux sites *attC* conduisant à l'excision de la cassette de gène verte sous forme circulaire ; et la réaction d'intégration recombinaison entre le site *attI* et un site *attC*, conduisant à l'intégration de la cassette de gène verte en 1<sup>er</sup> position.

### 1.2. Le site de recombinaison spécifique *attI*

Le site *attI* est une séquence spécifique reconnue par l'intégrase *IntI*, il sert de

point d'intégration pour les nouvelles cassettes au sein de l'intégron. Il est composé au minimum de 63 paires de bases (pb) et sa séquence varie fortement d'une classe d'intégron à une autre (Hall et Collis, 1998). Les sites attI comportent deux sites de liaison à l'intégrase : une boîte R comportant un motif conservé de 7pb, GTTRRRY (R : purine, G : pyrimidine), et une boîte L avec une séquence variable ; les boîtes R et L constituent un site appelé « site simple » ou « site cœur » (Figure 16) (Collis et Hall, 2004). La recombinaison des cassettes s'opère au niveau du triplet hautement conservé 5'-GTT-3' se trouvant au sein de la boîte R, le clivage survient entre le C et le premier A du brin complémentaire (brin bas) (Figure 16) (Hall *et al.*, 1991 ; Martinez et De la Cruz, 1990). Le site attI1 comporte aussi deux séquences répétées directes imparfaites de liaison à l'intégrase, DR1 (site de fixation fort) et DR2 (site de fixation faible), localisées en amont du site cœur (Figure 16). Ces séquences sont non essentielles à l'activité de l'intégrase d'intégron de classe 1 (IntI1) mais elles augmentent son efficacité de recombinaison en la piégeant à proximité du site cœur (Gravel *et al.*, 1998 ; Partridge *et al.*, 2000). Il existe pour chaque gène d'intégrase d'intégron un site attI associé avec lequel elle recombine préférentiellement, mais elle est aussi capable de recombiner avec les autres sites attI mais avec une efficacité moindre ; par exemple IntI1 peut intégrer des cassettes au sein des sites attI2 ou attI3 (Collis *et al.*, 2002b).



**Figure 16** : Structure du site de recombinaison spécifique attI1. (Escudero *et al.*, 2016).

Le site attI1 comporte deux sites de liaison à l'intégrase : une boîte L et une boîte R. La recombinaison des cassettes s'opère au niveau du triplet hautement conservé 5'-GTT-3' se trouvant au sein de la boîte R. Les deux boîtes DR1 et DR2 sont également capables de lier l'intégrase IntI1, mais sont non essentielles à son activité, elles augmentent l'efficacité de recombinaison en la piégeant à proximité du site cœur. bs: brin du bas; ts: brin du haut ; DR: répétitions directes.

### 1.3. Le promoteur des cassettes Pc

La grande majorité des cassettes de gène ne possède pas de promoteur propre, leur expression se fait à partir du promoteur de cassettes Pc, localisé dans la 5'CS soit au sein de la séquence codante de l'intégrase pour les intégrons de classe 1 et 3 (Figure 14), soit au sein du site attI pour les intégrons de classe 2 (Collis et Hall, 1995

; Jové *et al.*, 2017). Il existe néanmoins des cassettes de gène possédant leur propre promoteur telles que *cmlA1*, *ere(A)*, *oxa10* et *qnrVC1* (Bissonnette *et al.*, 1991 ; Biskri et Mazel, 2003 ; Naas *et al.*, 2001 ; Da Fonseca et Vicente, 2012). Le niveau d'expression d'une cassette de gène dépend de sa position par rapport au promoteur *Pc* : plus la cassette est proche du promoteur plus son niveau d'expression est élevé et inversement (Figure 14) (Collis *et al.*, 2002a ; Collis et Hall, 1995).

La région promotrice permettant l'expression des cassettes chez les intégrons de résistance de classe 1 (IR 1) est la plus étudiée. Chez ces intégrons, le promoteur *Pc* se trouve dans la séquence codante du gène *intl1*, plus de 200 paires de base en amont de la première cassette.

Chez les intégrons de résistance de classe 2 (IR 2), deux promoteurs *Pc* (*Pc2A* et *Pc2B*) ont été identifiés. Ils se trouvent dans le site *attI2* et semblent contribuer de manière similaire à l'expression des cassettes de gène (Jové *et al.*, 2017). Chez les intégrons de résistances de classe 3 (IR 3), le promoteur *Pc* est localisé dans la séquence codante du gène *intl3* (Collis *et al.*, 2002a; Simo Tchuinte *et al.*, 2016).

## **2. La partie variable d'un intégron : le réseau de cassettes**

### **2.1. Structure et fonctions des cassettes de gène**

Les cassettes de gène sont composées d'un cadre ouvert de lecture (*orf*) et d'un site de recombinaison spécifique *attC* reconnu par l'intégrase (Recchia et Hall, 1995). Les cassettes de gène constituent la partie variable et mobile de l'intégron (Figure 14). De tailles relativement petites, entre 500 à 1000pb, les cassettes peuvent se trouver soit sous forme circulaire libres et non-replicatives, soit sous forme linéaire double brin intégrées au sein d'un intégron (Escudero *et al.*, 2015). L'ensemble des cassettes de gène contenues dans un intégron constitue ce que l'on appelle le réseau de cassettes. Chez les IR1 le réseau le plus long décrit à ce jour comporte 10 cassettes (GenBank : KC170993). Inversement, des intégrons de résistance ne portant aucune cassette ont été décrits et sont fréquemment retrouvés (Bissonnette and Roy, 1992 ; Stalder *et al.*, 2014). Les gènes contenus dans les cassettes des intégrons de résistance codent généralement des gènes de résistance aux antibiotiques. 174 cassettes de résistance ont été identifiées conférant la résistance à toutes les familles d'antibiotiques (<http://integrall.bio.ua.pt/>) (Moura *et al.*, 2009 ; Partridge *et al.*, 2009).

## 2.2. Le site attC

Le site attC fait partie intégrante des cassettes de gène, il est nécessaire à leur mobilité et il est spécifique à chaque cassette (chez les intégrons de résistance). Le site attC s'organise en deux régions inversées répétées imparfaites : R''L'' et R'L' (aussi dites 1R-1L et 2R-2L respectivement) séparées par une région variable en taille et en séquence, donnant ainsi des sites attC de taille variable allant de 57pb à 141pb. Malgré la variabilité de la séquence du site attC, on retrouve deux régions de 7 pb, habituellement complément inverse l'une de l'autre, dans les régions R'' (5'-RYYYYAAC-3') et R' (5'-GTTRRRY-3') (R : purine, Y : pyrimidine) appelées « site cœur » et « site cœur inverse » respectivement (Stokes *et al.*, 1997). La comparaison des différents sites attC a montré que la conservation de séquence concerne uniquement les deux triplets 5'-AAC-3' et 5'-GTT-3' contenu respectivement dans les régions R'' et R' ; les mêmes triplets sont présents dans le site attI (Stokes *et al.*, 1997). L'appariement entre les régions R''L'' et R'L' du brin bas du site attC aboutit à la formation des boîtes R et L et donne lieu à une structure secondaire cruciforme de type « tige boucle », substrat qui sera reconnu et recombinaison par l'intégrase. En effet, la reconnaissance du site attC n'est pas basée sur sa séquence primaire mais plutôt sur sa structure secondaire (Bouvier *et al.*, 2005 ; Francia *et al.*, 1999 ; Johansson *et al.*, 2004). La recombinaison du brin bas du site attC par l'intégrase est essentielle pour l'expression à partir du Pc, de la cassette de gène nouvellement insérée (Bouvier *et al.*, 2009).

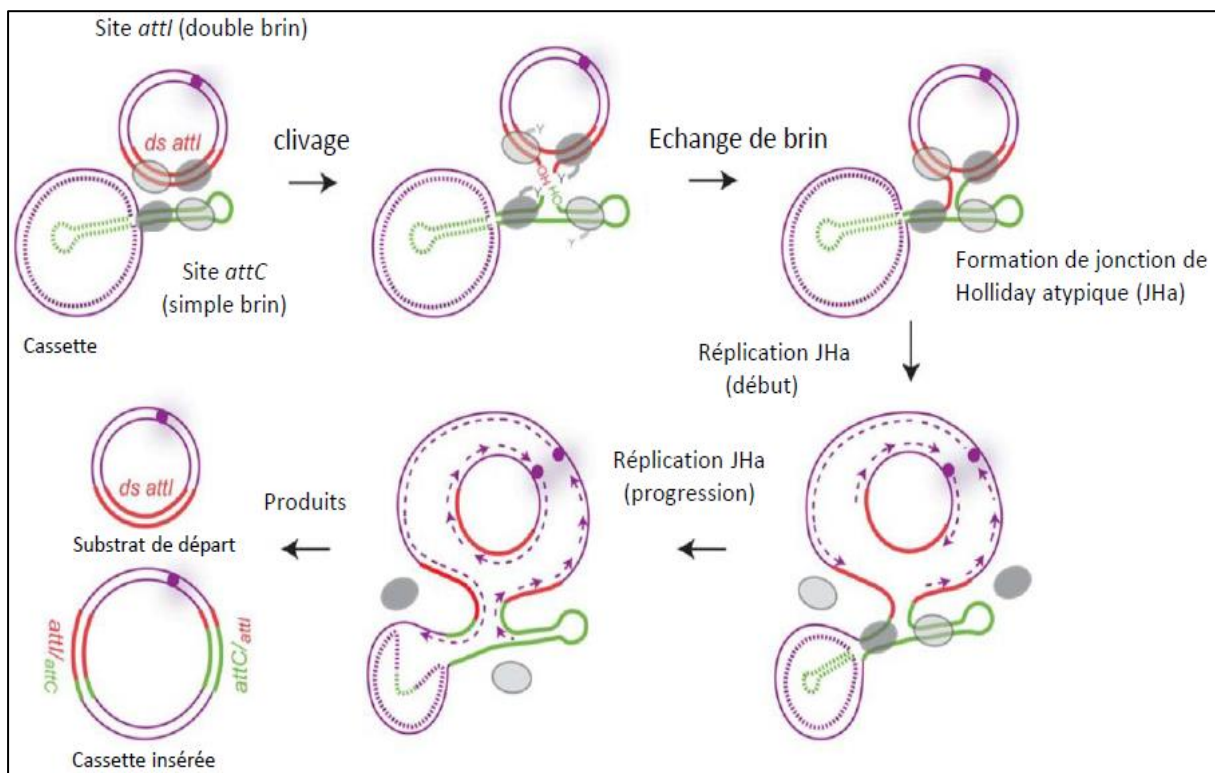
## 3. Mouvement des gènes cassettes : recombinaison catalysée par IntI

### 3.1. Insertion d'une cassette

L'intégrase catalyse la recombinaison entre les sites attI et attC aboutissant à l'insertion d'une cassette de gène au sein de l'intégron. La cassette nouvellement acquise est introduite au plus près du promoteur Pc pour être exprimée efficacement, les cassettes initialement présentes au sein de l'intégron se retrouvent alors à une distance plus importante de Pc diminuant ainsi leur niveau d'expression. Cette réaction fait de l'intégrase d'intégron une Y-recombinase unique du fait de sa capacité à recombiner deux sites d'architecture différente : le site attI (double brin) et le site attC (structure secondaire en tige-boucle et simple brin).



La recombinaison est initiée par le clivage des brins d'ADN par le biais de la tyrosine catalytique sur chacun des duplex au niveau des points de recombinaison entre le C et AA, la deuxième étape consiste à transférer un premier brin formant ainsi une jonction de Holliday atypique (Figure 17). En effet dans la boîte L du site attC, une base extra-héliocoïdale « T » semble éloigner la tyrosine catalytique d'un des monomères de l'intégrase évitant l'attaque nucléophile au sein de cette boîte L du site attC (MacDonald *et al.*, 2006). Il a été démontré que la résolution de cette jonction de Holliday atypique fait intervenir une étape de réplication de l'ADN, c'est un processus semi-conservatif qui aboutit à la formation de deux produits : le substrat initial et une molécule ayant inséré la cassette (Loot *et al.*, 2012).



**Figure 17** : Mécanisme moléculaire de l'insertion d'une cassette de gène (recombinaison attI x attC).

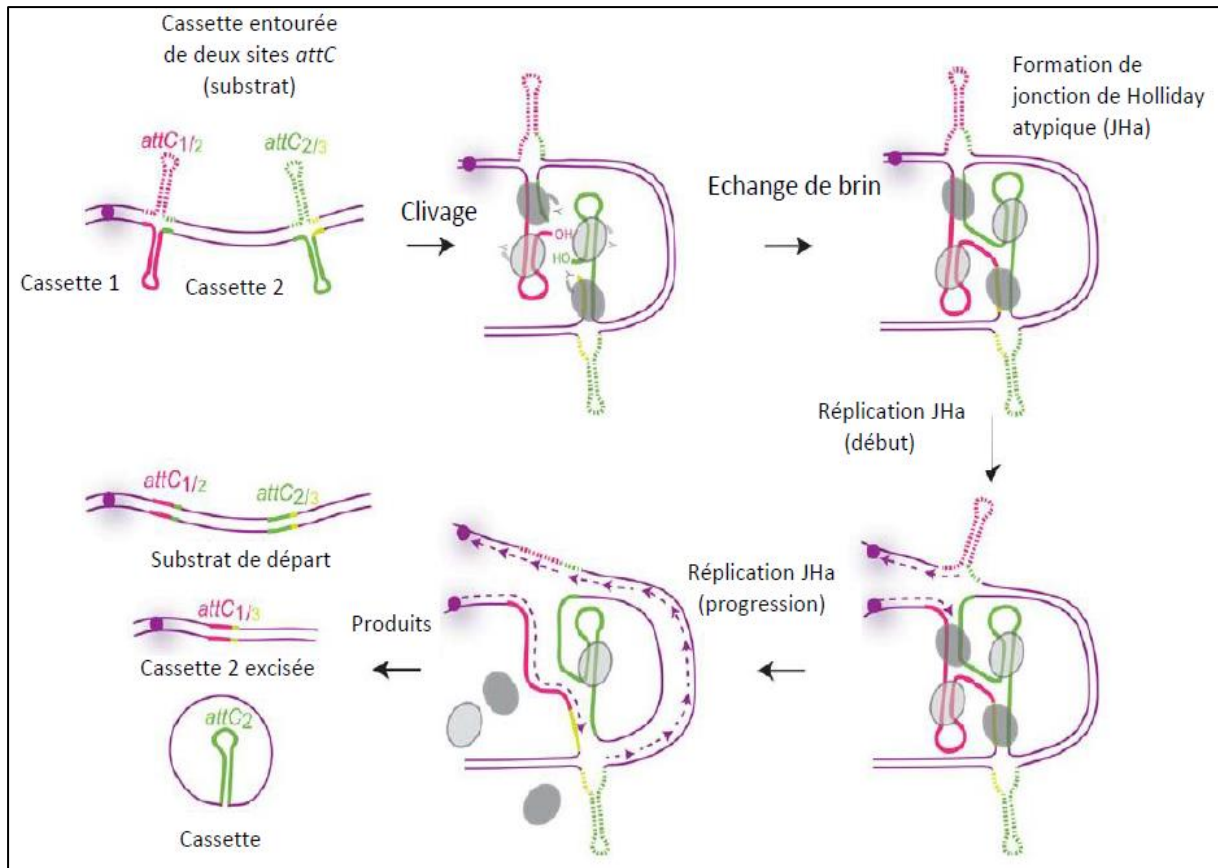
*L'insertion d'une cassette de gène dans un intégron se fait par recombinaison entre un site attI double brin (ligne rouge) et le brin bas d'un site attC (ligne verte continue). Le brin haut du site attC est aussi représenté (ligne verte en pointillés). La cassette est indiquée en violet.*

La réaction de recombinaison est catalysée par un tétramère de protéine IntI (chaque monomère est représenté au niveau de son site de liaison avec les sites attI et attC par des ovales gris, les deux monomères actifs sont en gris foncé). L'ADN est clivé au niveau du point de recombinaison entre le C et AA des sites attI et attC. Il y a ensuite un échange de brin entre les deux structures et la formation d'une jonction de

Holliday atypique (JHa) (double brin/ simple brin). La résolution de la JHa fait intervenir une étape de réplication de l'ADN. 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 et le substrat ayant inséré la nouvelle cassette. Suite à l'insertion de la nouvelle cassette, il y a formation d'un site attI/attC chimérique : les 6 dernières bases du site attI correspondent aux 6 dernières bases du site attC de la nouvelle cassette (Escudero *et al*, 2015).

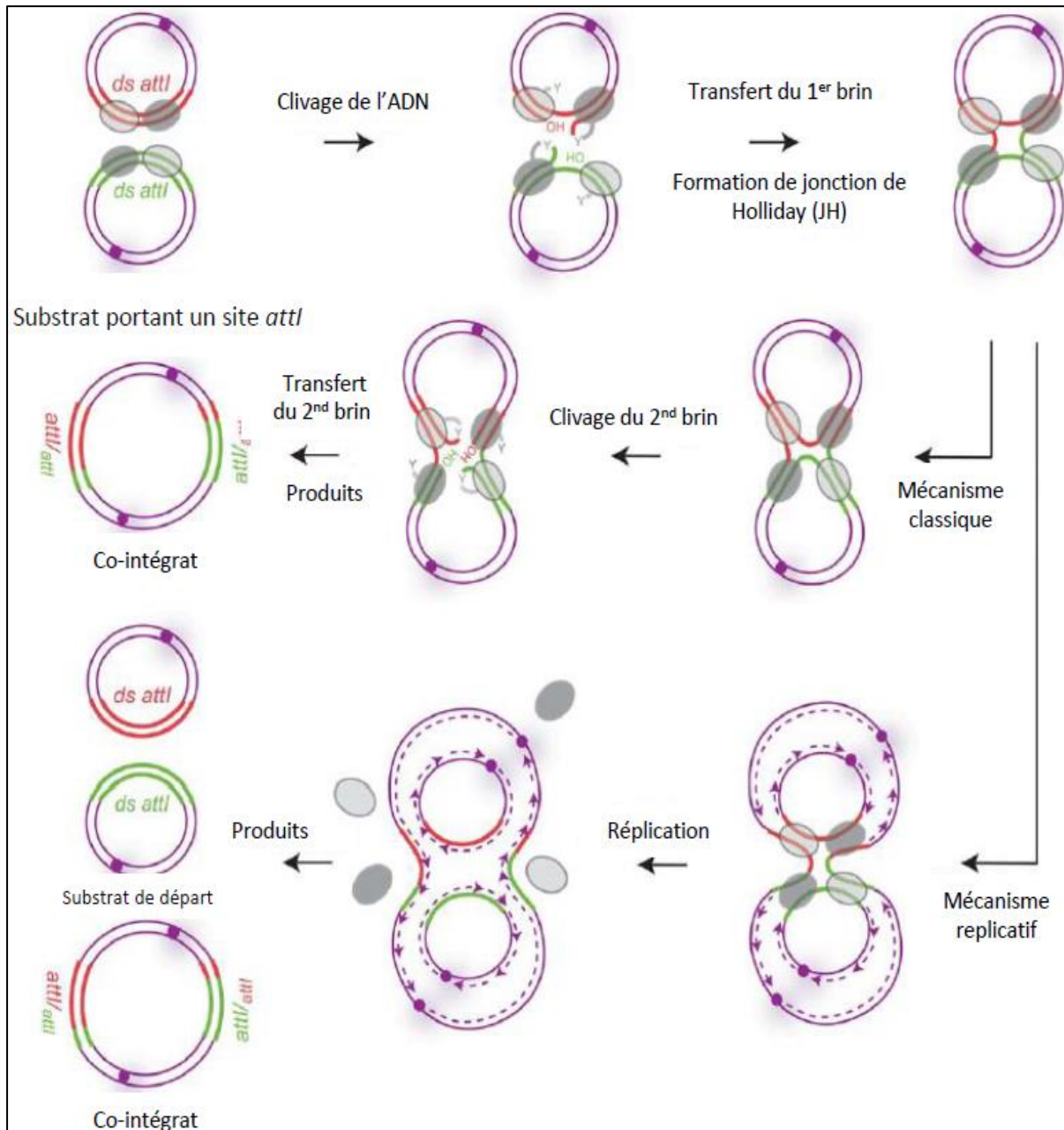
### **3.2. Excision d'une cassette : Recombinaison attC X attC**

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 processus semi-conservatif résulte en la formation de trois produits : la réplication du brin bas libèrera une cassette sous forme de molécule simple brin circulaire, fermée de manière covalente ainsi que la molécule d'ADN recombinée et excisée, et la réplication du brin haut donnera lieu au substrat initial (Figure 18). La cassette nouvellement excisée est sous forme simple brin donc prête à être recombinée par l'intégrase pour une nouvelle intégration. Cette réaction doit se faire rapidement faute de quoi la cassette sera perdue lors de la division cellulaire car elle est dépourvue d'origine de réplication (Escudero *et al.*, 2015).



**Figure 18** : Mécanisme moléculaire de l'excision d'une cassette de gène (Recombinaison attC x attC). (Escudero et al, 2015).

L'excision d'une cassette de gène à partir d'un intégron se fait par recombinaison entre deux sites attC (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 x 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.



**Figure 19 :** Mécanisme moléculaire de recombinaison entre deux sites *attI*. (Escudero et al, 2015).

La recombinaison entre deux sites *attI* (en vert et rouge) est représentée ici. La réaction de recombinaison est catalysée par un tétramère de la protéine *IntI* (chaque monomère est représenté au niveau de son site de liaison avec les sites *attC* par des ovals gris, les deux monomères actifs sont en gris foncé). La réaction débute par le clivage de l'ADN. Il y a ensuite un échange du premier brin entre les deux structures et la formation de la jonction de Holliday (JH). La résolution de la JH peut se faire par (i) un mécanisme classique (coupe et transfert du second brin) ou par (ii) un mécanisme réplcatif. 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, un co-intégrat dans lequel les deux substrats de départ ont fusionné.

## **6. Les différents types d'intégrons**

### **6.1. Les intégrons de résistances (IR)**

#### **6.1.1. Les intégrons de résistance de classe 1 (IR 1)**

Les IR1 jouent un rôle essentiel dans la dissémination de l'antibiorésistance, c'est la classe d'intégron la plus décrite en clinique et du fait de leur prévalence, les plus étudiés. La base de données « INTEGRALL » qui répertorie les intégrons et les annote, compte plus de 6000 séquences d'IR1 à ce jour (juin 2021 ; <http://integrall.bio.ua.pt>) (Moura *et al.*, 2009). Ils sont essentiellement trouvés chez les bactéries à Gram négatif (Leverstein-van Hall *et al.*, 2003; Martinez-Freijo *et al.*, 1998). Les IR1 sont souvent associés au transposon Tn402 lui-même souvent porté par une autre famille de transposon Tn3 (Tn21, Tn1696) assurant ainsi leur dissémination (Mazel, 2006). En aval du réseau de cassettes, les IR1 possèdent une région appelée segment conservé 3' (3'CS), elle est constituée d'un gène *qacE* conférant la résistance aux ammoniums quaternaires suivi d'un gène *sul1* codant la résistance aux sulfamides. 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. Les cassettes codant des gènes de résistance pour les aminoglycosides (*aad* et *aac*) et pour le triméthoprime (*dfr*) sont les plus retrouvées (<http://integrall.bio.ua.pt>).

#### **6.1.2. Les intégrons de résistance de classe 2 (IR 2)**

Les IR 2 sont souvent décrits en clinique mais leur prévalence reste beaucoup moins importante que celles des IR 1. Ils sont quasi exclusivement associés au transposon Tn7 et ses dérivés, leur assurant une mobilité importante (Hansson *et al.*, 2002). Le réseau de cassettes des IR2 est très stable et se compose en général des cassettes de gène : *dfrA1* (résistance au triméthoprime), *sat2* (résistance à la streptothricine), *aadA1* (résistance à la spectinomycine et à la streptomycine) et *orfX* aussi appelée *ybeA* (protéine de fonction inconnue) (Hansson *et al.*, 2002).

#### **6.1.3. Les intégrons de résistance de classe 3 (IR 3)**

Les IR3 sont très peu décrits dans la littérature. Ils sont essentiellement retrouvés dans des échantillons issus de l'environnement (Stalder *et al.*, 2014). Comme les IR1, ils sont souvent associés au transposon Tn402 (Collis *et al.*, 2002a; Xu *et al.*, 2007). La première description d'un IR3 remonte à 1995 au Japon chez une souche de

*Serratia marcescens*, son réseau de cassette était composé de deux cassettes de gène: blaIMP-1 et aac(6')-Ib conférant une résistance aux carbapénèmes et aux aminoglycosides respectivement (Arakawa *et al.*, 1995).

Les réseaux de cassettes des IR3 sont essentiellement composés de gènes codant une résistance aux beta-lactamines et aux aminosides (<http://integrall.bio.ua.pt>). Des études montrent que les IR3 sont particulièrement présents dans l'environnement (Jones-Dias *et al.*, 2016; Moura *et al.*, 2010; Stalder *et al.*, 2014; Valdezate *et al.*, 2015; Xu *et al.*, 2007). Ils semblent jouer un rôle dans la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques d'intérêt clinique, notamment des gènes d'oxcillinase, dans l'environnement (Simo Tchuinte *et al.*, 2016).

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

Le premier IR4 a été identifié chez *Vibrio cholerae*, localisé sur le chromosome au sein d'un élément intégratif et conjugatif (ICE). Son réseau de cassettes était composé d'une cassette de gène de type dfr conférant la résistance au triméthoprim et 4 cassettes de gène de fonction inconnue (Hochhut *et al.*, 2001). Depuis 8 autres IR4 ont été identifiés chez des souches de *V. cholerae* (<http://integrall.bio.ua.pt>) De même, le premier IR5 a été décrit chez une souche de *Vibrio salmonicida*, il était associé au plasmide pRSV1 et contenait une cassette de gène de type dfr (résistance au triméthoprim) (numéro d'accès Genbank : AJ277063.1). Deux autres IR5 sont répertoriés dans la base de données Integrall, un chez *Enterobacter hormaechei* et un chez *V. mimicus*. Au laboratoire, Thomas Jové (créateur de la base de données Integrall) a identifié dans le génome d'une souche clinique d'*E. coli* isolée au Pérou (Tamariz *et al.*, 2018) une nouvelle classe d'intégron fonctionnelle et qu'il a baptisé classe 6. Cet intégron contient 9 cassettes de gène dont 3 codant des résistances aux antibiotiques et 6 de fonction inconnue (Jové, 2021). Depuis, il a identifié 14 IR6 potentiels dans la GenBank.

## **7. Epidémiologie des intégrons de résistance**

Les IRs constituent aujourd'hui un acteur majeur de la dissémination de la résistance aux antibiotiques (Leverstein-van Hall *et al.*, 2003). Ils sont particulièrement retrouvés chez les bactéries à Gram négatifs (BGN), et sont un bon marqueur prédictif de résistance aux antibiotiques chez des patients atteints de septicémie à germes

Gram négatifs (Barraud *et al.*, 2014). Les IR1, les plus prévalents, sont identifiés dans 22% à 59% des isolats cliniques de BGN (Deng *et al.*, 2015). Les IR1 sont aussi la première classe impliquée dans la dissémination de gènes de résistance chez les *Enterobacteriaceae*. Ils ont été décrits dans tous les genres de cette famille, on les retrouve essentiellement chez des bactéries entériques incluant tous les pathogènes comme *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* et *Yersinia* (Kaushik *et al.*, 2018). Les IR2 sont communément décrits chez des souches de *Shigella* (Gassama Sow *et al.*, 2010; Kaushik *et al.*, 2018) ou encore des souches appartenant au genre *Proteae* (Barlow and Gobius, 2006; Mendes Moreira *et al.*, 2019; Wei *et al.*, 2014). Les IR3 ont rarement été identifiés chez des souches d'origine clinique : *Serratia*, *Klebsiella*, *E. coli*, et on les retrouve essentiellement chez des souches environnementales : *Delftia* et *Enterobacter* (Kaushik *et al.*, 2018; Simo Tchuinte *et al.*, 2016). De plus, les BGNs non fermentaires comme *Acinetobacter baumannii* (Pagano *et al.*, 2016) et *Pseudomonas aeruginosa* (Botelho *et al.*, 2019) sont des hôtes fréquents d'intégrons. Les IRs ont été rapportés aussi dans d'autres BGNs comme *Stenotrophomonas* (Barbolla *et al.*, 2004), *Vibrio* (Rajpara *et al.*, 2009), *Campylobacter* (Lee *et al.*, 2002) et *Aeromonas* (Barraud *et al.*, 2020).

Les IRs sont très peu décrits chez les bactéries à Gram positif (BGP). Ils ont été identifiés pour la première fois dans une souche de *Mycobacterium fortuitum* (Martin *et al.*, 1990), et ont ensuite été essentiellement retrouvés chez des BGP avec un pourcentage en GC élevé : *Corynebacterium* (Barraud *et al.*, 2011; Nesvera *et al.*, 1998), *Arthrobacter* (Agersø and Sandvang, 2005), *Arcanobacterium* (Liu *et al.*, 2009) et *Actinotignum* (Barraud *et al.*, 2016).

### 7.1. Chez l'homme

De nombreuses études ont décrit les IRs dans différents isolats bactériens provenant de différents types de prélèvements biologiques. De plus en plus d'études soulignent une forte prévalence des intégrons chez des bactéries commensales de la flore intestinale (Bailey *et al.*, 2010 ; Copur-Cicek *et al.*, 2014; Kheiri and 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). D'autres 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 *et al.*, 2018 ; Ravi *et al.*, 2015).

### 7.2. Chez l'animal

Les différentes classes d'intégrons, essentiellement IR1 et IR2 ont été rapportées chez des bactéries pathogènes ou commensales animales (Cocchi *et al.*, 2007; Kaushik *et al.*, 2018). De plus, une étude a montré une corrélation positive entre la prévalence d'IR1 chez les animaux et l'activité humaine (Skurnik *et al.*, 2006). Les IR1 et IR2 sont retrouvés particulièrement chez des animaux d'élevage (bovins, porcins, ovins, volailles, poissons), mais aussi chez des animaux de compagnies comme les chiens et les chats (Cocchi *et al.*, 2007; Goldstein *et al.*, 2001; Zhang *et al.*, 2009). Ils ont aussi été décrits chez des animaux sauvages tels que des chauves-souris et des manchots (Lundbäck *et al.*, 2021; McDougall *et al.*, 2019).

Les IRs chez ces différentes espèces animales sont souvent retrouvés dans des souches de *Salmonella* ou *E. coli* (Kaushik *et al.*, 2018), mais ils ont aussi été décrits chez des BGP (Agersø and Sandvang, 2005; Nandi *et al.*, 2004). De nombreuses études menées dans plusieurs pays ont aussi révélé la présence d'IRs dans de la viande destinée à la vente (Abdel-Rhman, 2020; Meng *et al.*, 2011; Miko *et al.*, 2005; Soufi *et al.*, 2009; White *et al.*, 2001). Cette observation est très inquiétante car elle sous-entend un réel risque de transfert de gènes de résistance de l'animal au consommateur. Il devient très urgent de rationaliser l'utilisation des antibiotiques chez les animaux et d'intensifier la surveillance des viandes mises sur le marché.

### 7.3. Dans l'environnement

L'environnement joue un rôle important dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques. Les IRs ont été décrits dans différents écosystèmes terrestres et aquatiques (lacs, rivières, estuaires) (Stalder *et al.*, 2012). La prévalence des intégrons dans les sols est quant à elle peu documentée ; une étude sur des sols agricoles non traités a révélé une prévalence d'IR1 de l'ordre de 0,0036%, avec une augmentation de celle-ci lorsque le sol était traité par des biocides (Gaze *et al.*, 2011). Une étude récente a analysé des échantillons de sols provenant d'Australie et d'Antarctique et a rapporté la présence de 4 000 à 18 000 cassettes de gène par 0,3 g de sol (Ghaly *et al.*, 2019).

La prévalence des IRs dans les milieux aquatiques naturels est estimée entre 1 % et 25 % selon les études (Dolejská *et al.*, 2009 ; Gillings *et al.*, 2008; Laroche *et al.*,



2009). Elle a été aussi largement documentée dans les effluents, où les IRs sont retrouvés plus particulièrement dans les effluents hospitaliers en comparaison aux effluents urbains (Buelow *et al.*, 2020 ; Stalder *et al.*, 2014). La plupart des cassettes de gène trouvées dans les effluents de l'hôpital confèrent une résistance aux antibiotiques fréquemment utilisés en milieu hospitalier, ce qui suggère que la pression de sélection antibiotiques aide à maintenir les bactéries portant des IRs dans les effluents (Buelow *et al.*, 2020 ; Stalder *et al.*, 2014).

Cependant, l'impact des effluents hospitaliers sur la dissémination des IRs dans l'environnement n'a pas encore été démontré. En effet, la prévalence des IRs dans l'eau des rivières après déchargement des effluents hospitaliers traités est relativement faible (Buelow *et al.*, 2020 ; Stalder *et al.*, 2012).

Tout comme chez l'animal, la prévalence des intégrons dans l'environnement a été corrélée avec l'activité humaine (Stalder *et al.*, 2012). Les IRs sont ainsi peu retrouvés dans des zones n'ayant pas eu de contact avec l'homme (Gaze *et al.*, 2005 ; Gillings *et al.*, 2008 ; Wright *et al.*, 2008). Dans ce contexte, il a été proposé d'utiliser le gène *int1* comme indicateur de pollution anthropique car ce gène est (i) relié à des gènes conférant la résistance aux antibiotiques et aux désinfectants, (ii) retrouvé dans une large variété de bactéries pathogènes et non pathogènes, (iii) son abondance peut changer rapidement en réponse aux pressions environnementales et (iv) sa séquence nucléotidique unique chez les différents hôtes permet de le détecter facilement (Gillings *et al.*, 2015).

**DISSEMINATION DES  
GENES DE RESISTANCE  
ENTRE LES BACTERIES**

## **1. Dissémination des transposons isolé à l'origine des bactéries à Gram positif**

### **1.1. Tn916 chez *Enterococcus faecalis***

#### **1.1.1. Définition**

Les *Enterococcus* spp sont des bactéries commensales qui habitent normalement dans les tractus gastro-intestinaux et peuvent parfois être associées à des infections des voies urinaires (Rice., 2006, Amyes., 2007). Au cours des dernières décennies, les entérocoques, notamment *Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis*, ont été de plus en plus identifiés comme des agents responsables d'infections nosocomiales chez l'homme, avec une augmentation parallèlement de la résistance aux antimicrobiens (Mundy *et al.*, 2000).

La présence de gènes de résistance aux antimicrobiens chez les espèces d'*Enterococcus*, en particulier ceux situés sur des éléments mobiles, est considérée comme une menace pour la santé humaine et animale. Les entérocoques porteurs de gènes de résistance aux antimicrobiens chez les volailles peuvent transférer ces gènes à d'autres bactéries potentiellement pathogènes dans l'intestin des poulets. De plus, lorsqu'ils sont transférés à des bactéries zoonotiques, ils peuvent représenter un danger pour la santé humaine. Ces entérocoques peuvent également être transmis directement ou indirectement à l'homme, où ils pourraient causer des maladies ou disséminer leurs gènes de résistance aux antimicrobiens au sein de la communauté bactérienne intestinale (Cauwerts *et al.*, 2007).

#### **1.1.2. Le transposon Tn-916**

Tn916 est un transposon conjugatif de 18 Kb qui a été initialement découvert dans le chromosome de *Enterococcus faecalis* DS16 une bactérie multi-résistante à l'hémolyse (Franke et Clewell., 1981, Flannagan *et al.*, 1994). La plupart des transposons conjugatifs connus de la famille Tn916 confèrent une résistance à la tétracycline grâce au gène tet(M), soit de manière isolée, soit associé à d'autres gènes de résistance, comme c'est le cas pour Tn1545 (Courvalin et carlier., 1986). Il est considéré comme le paradigme d'une grande famille d'éléments conjugatifs, présents dans un grand nombre de bactéries (Clewell *et al.*, 1995). Les éléments génétiques mobiles (EGM) tels que Tn916/Tn1545 sont capables de transfert intracellulaire entre

des sites à l'intérieur d'une même cellule, ou intercellulaire en utilisant leur propre appareil de conjugaison encodé. Il existe différentes familles de transposons conjugatifs, certains étant spécifiques à une espèce ou un genre particulier de bactéries (Robert et Mullany., 2011).

Le transposon conjugatif Tn 916 a été transféré à plusieurs bactéries Gram positif telles que de *Streptococcus faecalis* à *Staphylococcus aureus* et de *Streptococcus faecalis* à *Bacillus anthracis* et de *Bacillus anthracis* à une autre souche de *Bacillus anthracis* et *Bacillus subtilis* (Ivins *et al.*, 1988) et à des Gram négatif telles que *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens* et *Citrobactère freundii* (Poyart *et al.*, 1995).

### 1.2. Tn 1207.3 chez *Streptococcus pyogenes*

Les streptocoques sont un groupe de bactéries à Gram positif faisant partie de la famille des *Streptococcaceae*, ils sont responsables de nombreuses maladies (Lu *et al.*, 2019). *Streptococcus pyogenes* est la principale cause bactérienne de la pharyngite, de l'impétigo et d'autres maladies invasives. Cependant, l'émergence et la propagation de la résistance aux macrolides chez cet agent pathogène posent un défi important dans la gestion des infections streptococciques (Santagati *et al.*, 2003). La résistance aux macrolides chez *Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus pneumoniae* est généralement associée à la présence de gènes d'efflux de macrolides (*mef*). Ces gènes sont portés par trois éléments génétiques chromosomiques très conservés, ce qui permet leur transmission et leur propagation au sein de ces bactéries pathogènes (Pozzi *et al.*, 2004).

L'élément génétique Tn1207.3 est un transposon conjugatif de 52 Kb qui contient 58 ORFs et a été découvert chez *Streptococcus pyogenes*. Ce transposon porte les gènes de résistance aux macrolides, *mefA* et *matA*, et peut être transférée de *S. pyogenes* à *S. pneumoniae* par conjugaison, et de *S. pneumoniae transconjugant* MF2 à *S. pyogenes* et *S. gordonii* (Santagati *et al.*, 2003).

### 1.3. Tn 5397chez *Clostridium difficile*

*Clostridium difficile* est un microorganisme anaérobie Gram-positif, formant des spores et produisant des toxines (Lawson *et al.*, 2016). Il est considéré comme la principale cause de maladies liées aux antibiotiques, allant de la diarrhée spontanément résolutive à la colite pseudomembraneuse sévère (Gerding., 1997,

Huang *et al.*, 2009, Rupnik *et al.*, 2009).

### 1.3.1. Le transposon Tn5397

Le transposon Tn5397, code pour la résistance à la tétracycline (Tc), est un élément conjugatif d'une taille de 21 Kb (Robert *et al.*, 2001, Mullany *et al.*, 1990). Il a été initialement identifié dans *Clostridium difficile* (Wang *et al.*, 2000). Tn 5397 a été produit par un événement de recombinaison entre différents éléments génétiques mobiles. Dans ce processus, il y a eu un échange de modules de recombinaison, ce qui a permis à Tn5397 de conserver un système de conjugaison similaire à celui de Tn916, mais d'acquérir également un système d'intégration et d'excision médié par une résolvasse complètement différente. Ce processus a impliqué l'échange de modules de recombinaison (Wang *et al.*, 2000).

Le Tn5397 est capable d'être transféré entre différentes souches de *Clostridium difficile*, ainsi qu'entre *Bacillus subtilis* et *Enterococcus faecalis*. De plus, il a été détecté chez différentes espèces de *Streptococcus* et *Escherichia coli* (Mullany *et al.*, 2014).

### 1.4. Tn 1545 chez *Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae*, également connu sous le nom de pneumocoque ou streptocoque, est une bactérie à Gram positif (Santé public du Canada, 2012), elle est considérée comme le pathogène bactérien le plus important affectant les voies respiratoires chez les adultes et les enfants, pouvant causer des infections telles que la pneumonie, la bronchite et l'otite moyenne. Chez les jeunes enfants, elle est responsable d'une morbidité et d'une mortalité significative. La prévalence de souches de pneumocoques résistantes et multi-résistantes est en augmentation dans le monde, ce qui complique le traitement antimicrobien de cette bactérie (Thadchanamoorthy et Dayasiri, 2021). Des recherches phénotypiques et basées sur la séquence ont démontré que les streptocoques humains présents dans la bouche et le nasopharynx contiennent de nombreux gènes de résistance aux antibiotiques, qui sont souvent localisés sur des EGM appelés transposons conjugatifs de la famille Tn916/Tn1545. Ces EGM sont responsables de la propagation des gènes de résistance entre les streptocoques, ainsi qu'entre les streptocoques et d'autres bactéries (Santoro *et al.*, 2014).

### 1.4.1. Le transposon Tn 1545

Le Tn 1545 a été initialement détecté dans la souche multi-résistante BM4200 de *Streptococcus pneumoniae*, avec une taille signalée de 25,3 Kb (Courvaline et Carlier., 1986, Courvaline et Carlier 1987). Ce transposon contient les gènes de résistance à la tétracycline tet, erm (B) (antibiotiques macrolide, lincosamide et streptogramine B) et aphA-3 (kanamycine et aminoglycosides structurellement apparentés) (Caillaud *et al.*, 1987). Tn1545 était capable d'auto-transférer à une souche de *Streptococcus faecalis*, où il était capable de se transposer à plusieurs sites différents, de provoquer des mutations d'insertion et d'être correctement excisé.

De plus, cet élément a également été observé en train de se conjuguer et de se transposer vers le chromosome de différentes bactéries, telles que, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus diacetylactis*, *Streptococcus Cremoris*, *Streptococcus sanguis*, *Staphylococcus aureus* et *Listeria monocytogenes* (Courvaline & Carlier., 1986). Les caractéristiques du transposon conjugué tn1545 peuvent être responsables de l'apparition récente de gènes de bactéries Gram positifs dans des organismes Gram négatifs telle que *Escherichia coli* (Courvaline & Carlier., 1987).

## 2. Dissémination des transposons isolé à l'origine des bactéries a Gram négatif

### 2.1. SXT chez *Vibrio cholerae*

*Vibrio cholerae* est une bactérie à Gram négatif qui cause une maladie parfois diarrhéique grave, pouvant être mortelle, connue sous le nom de choléra (Cholera Working Group Bangladesh, *et al.* négatif. La propagation rapide de la résistance chez les espèces de *Vibrio cholerae* est principalement attribuée à la présence d'un nouvel élément de transposon conjugué appelé élément SXT (Waldor *et al.*, 1990).

#### 2.1.1. Transposon SXT

SXT a été initialement identifié dans MO10, l'un des premiers isolats cliniques de *Vibrio cholerae* O139 provenant de Madras, en Inde à la fin de 1992 (Cholera working group Bangladesh *et al.*, 1993) et rapidement répandu à travers toute l'Asie. Ce nouveau séro groupe de *Vibrio cholerae* O1 en tant que cause principale de choléra en Inde et au Bangladesh. (Burrus *et al.*, 2006).

L'élément SXT est un transposon conjugatif qui présente une taille d'environ 100 Kb et comprend 87 ORF (Beaber *et al.*, 2002), porte quatre gènes de résistance aux antibiotiques, notamment le sulfaméthoxazole, le triméthoprim, le chloramphénicol et la streptomycine (Waldor *et al.*, 1996). Il contient des gènes provenant de plasmides, de bactériophages et d'autres sources encore inconnues dans la plupart des cas (Institut national polytechnique de Lorraine, 2008) .

Le SXT est considéré comme le premier exemple d'un transposon conjugatif dans les protéobactéries (Huq *et al.*, 1980). Il est capable d'être transféré entre différentes souches de *Vibrio cholerae*, ainsi que vers d'autres espèces bactériennes à Gram négatif telle que *Vibrio fluvialis* (Woldor *et al.*, 1996). De plus, on a également détecté le SXT dans d'autres espèces variées telles que *Photobacterium damsela*, *Shewanella putrefaciens* et *Providencia alcalifaciens* (Woldor *et al.*, 1996).

### **2.2. CTnDOT Chez *Bactéroïdes***

Les bactéries du genre *Bactéroïdes*, qui sont des bactéries anaérobies obligatoires à Gram négatif, représentent environ 25 à 30 % de la population bactérienne présente dans le tractus intestinal humain (Moore *et al.*, 1978). Bien qu'elles remplissent plusieurs fonctions au sein de la microflore intestinale normale, certaines souches de *Bactéroïdes* peuvent également agir en tant que pathogènes opportunistes (Finegold., 1995). Il existe de nombreuses souches de *Bactéroïdes* qui portent des transposons conjugatifs (Shoemaker *et al.*, 1995)

#### **2.2.1. Le transposon CTnDOT**

CTnDOT est un transposon conjugatif de 65 Kb (Waters & Salyers., 2001), qui porte deux gènes de résistance aux antibiotiques pour la tétracycline (Tc) et pour érythromycine (*ermF*) (Shoemaker *et al.*, 1995, Waters & Salyers., 2001). Une région de CTnDOT de 18 Kb permet l'auto-transfert de *Bactéroïdes* vers *Escherichia coli* (Li *et al.*, 1995).

### **2.3. Tn 4555 chez *Bactéroïde vulgatus***

Les *Bactéroïdes* sont considéré comme une source de gènes de résistance aux antibiotiques et contribuer de manière significative à leur dissémination (Salyers *et al.*, 1995, Smith *et al.*, 1998, Vedantan *et al.*, 1999).

### 2.3.1. Transposon Tn4555

Le Tn4555, initialement identifié dans *Bactéroïdes vulgatus*, est une molécule de 12,2 Kb. Il contient le gène *cfxA*, qui code pour une  $\beta$ -lactamase à large spectre cliniquement importante, conférant une résistance hautement efficace à la  $\beta$ -lactamines et la céfoxitine (Parker & Smith., 1993). La mobilisation du Tn4555 est possible grâce à des transposons conjugatifs tels que CTn341 qui ont la capacité de transférer le transposon à une variété d'espèces bactériennes différentes. Après le transfert, le transposon s'insère dans des sites spécifiques préférés sur le chromosome de l'hôte bactérien telle que *Bactéroïdes* spp. et *Escherichia coli* (Basic *et al* 2006, Basic & Smith., 2005).

### 2.3.2. Le rôle des gènes de Tn4555

Le transposon Tn 4555 utilise un mécanisme de recombinaison impliquant plusieurs gènes pour sa transposition (Basic & Smith., 2005). Parmi ces gènes, le gène *mobA*, qui est nécessaire à la mobilisation du transposon et un gène d'intégrase de la famille lambda (*int*) et un gène d'excisionase (*tnpD*) (Pâques & grange, 2002). De plus, deux nouveaux gènes, *tnpA* et *tnpC*, ont été identifiés dans le processus de transposition (Trrible., 1998). Le produit du gène *int* est essentiel à l'insertion du Tn 4555 et peut permettre son intégration en l'absence d'autres gènes. Le gène *tnpA* est associé à l'insertion du transposon dans la cible, tandis que le produit du gène *tnpC* favorise l'insertion du transposon dans cette même cible, augmentant ainsi sa fréquence d'insertion. Cependant, le gène *tnpC* n'a pas d'effet sur la sélection du site cible. Le produit du gène *tnpD* n'est pas directement impliqué dans l'intégration de Tn 4555 (Trrible., 1998).



# **CONCLUSION**

Notre compréhension sur l'impact remarquable des transposons et 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 (Cheribi et Deghdak, 2023).

Au fil des années, de nombreuses solutions ont été proposées par des experts compétents et des grandes organisations de santé mondiale tel que l'OMS et le CDC, leur but essentiel est de réduire le 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 par un bon pronostic, pas d'administration d'antibiotiques sans prescription médicale et la prévention des infections liées aux soins.

Mais l'influence de l'homme sur l'écosystème naturel sera toujours une menace inquiétante à l'avenir. Cela signifie que les intégrons et les éléments transposables 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 (Cheribi et Deghdak, 2023).

Par ailleurs il serait très fructifiant d'exploiter l'utilisation des ET en biotechnologie et génie génétique pour la construction d'organismes génétiquement modifiés (OGM) dans le domaine de l'agronomie et le potentiel des intégrons *in vitro* pour la construction de mutants déficient. Leur utilisation entant que porteur de gènes en biotechnologie pour l'amélioration de l'agriculture durable et l'assainissement de l'environnement.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

« *La résistance aux antibiotiques* », VIDAL.

<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/resistance-antibiotiques.html>  
(consulté le 18 mai 2023)

A. de la santé publique du Canada, « Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Streptococcus pneumoniae* », 30 avril 2012. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agent-pathogenes-evaluation-risques/streptococcus-pneumoniae.html>.

Abdel-Rhman, S.H., 2020. Characterization of  $\beta$ -lactam resistance in *K. pneumoniae* associated with ready-to-eat processed meat in Egypt. *PloS One* 15, e0238747. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238747>

Abrahams, J.P., Buchanan, S.K., Van Raaij, M.J., Fearnley, I.M., Leslie, A.G., & Walker, J.E., 1996. The structure of bovine F1-ATPase complexed with the peptide antibiotic efrapeptin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 9420–9424.

Agersø, Y., & Sandvang, D., 2005. Class 1 integrons and tetracycline resistance genes in *alcaligenes*, *arthrobacter*, and *Pseudomonas* spp. isolated from pigsties and manured soil. *Appl. Environ. Microbiol.* 71, 7941–7947. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.12.7941-7947.2005>

Alvarez-Martinez, C.E., & Christie, P.J., 2009. Biological diversity of prokaryotic type IV secretion systems. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* MMBR 73, 775–808. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00023-09>

Alvarez-Martinez, C.E., & Christie, P.J., 2009. Biological diversity of prokaryotic type IV secretion systems. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* MMBR 73, 775–808. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00023-09>

Aminov, R.I., 2010. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 1, 134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>

Amyes, S.G.B., « *Enterococci and streptococci* », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 29, p. S43-S52, mai 2007, doi: 10.1016/S0924-8579(07)72177-5.

Anani, H., Zgheib, R., Hasni, I., Raoult, D., & Fournier, P.-E., 2020. Interest of bacterial pangenome analyses in clinical microbiology. *Microb. Pathog.* 149, 104275. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104275>

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. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 1612–1615. <https://doi.org/10.1128/aac.39.7.1612>

Arnold, B.J., Huang, I.-T., & Hanage, W.P., 2022. Horizontal gene transfer and adaptive evolution in bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* 20, 206–218. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00650-4>

Bacic, M.K., & Smith, C.J., « Analysis of chromosomal insertion sites for *Bacteroides* Tn4555 and the role of TnpA », *Gene*, vol. 353, no1, p. 80-88, juin 2005, doi: 10.1016/j.gene.2005.03.014.

Bacic, M.K., Jain, J.C., Parker, A.C. & Smith, C.J., « Analysis of the Zinc Finger Domain of TnpA, a DNA Targeting Protein Encoded by Mobilizable Transposon Tn4555 », *Plasmid*, vol.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

58, no1, p. 23-30, juill. 2007, doi: 10.1016/j.plasmid.2006.11.005.

Bailey, J.K., Pinyon, J.L., Anantham, S., & Hall, R.M., 2010. Commensal *Escherichia coli* of healthy humans: a reservoir for antibiotic-resistance determinants. *J. Med. Microbiol.* 59, 1331–1339. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.022475-0>

Barbolla, R., Catalano, M., Orman, B.E., Famiglietti, A., Vay, C., Smayevsky, J., Centrón, D., & Piñeiro, S.A., 2004. Class 1 integrons increase trimethoprim-sulfamethoxazole MICs against epidemiologically unrelated *Stenotrophomonas maltophilia* isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48, 666–669. <https://doi.org/10.1128/aac.48.2.666-669.2004>

Barka, E.A., Vatsa, P., Sanchez, L., Gaveau-Vaillant, N., Jacquard, C., Meier-Kolthoff, J.P., Klenk, H.-P., Clément, C., Ouhdouch, Y., & van Wezel, G.P., 2016. Taxonomy, Physiology, and Natural Products of Actinobacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev. MMBR* 80, 1–43. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00019-15>

Barlow, R.S., & Gobius, K.S., 2006. Diverse class 2 integrons in bacteria from beef cattlesources. *J. Antimicrob. Chemother.* 58, 1133–1138. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl423>

Barraud, O., Badell, E., Denis, F., Guiso, N., & Ploy, M.-C., 2011. Antimicrobial Drug Resistance in *Corynebacterium diphtheriae mitis*. *Emerg. Infect. Dis.* 17, 2078–2080. <https://doi.org/10.3201/eid1711.110282>

Barraud, O., François, B., Chainier, D., Vignaud, J., & Ploy, M.-C., 2014. Value of integron detection for predicting antibiotic resistance in patients with Gram-negative septicaemia. *Int. J. Antimicrob. Agents* 44, 351–353. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.06.008>

Barraud, O., Isnard, C., Lienhard, R., Guérin, F., Couvé-Deacon, E., Martin, C., Cattoir, V., & Ploy, M.C., 2016. Sulphonamide resistance associated with integron derivative Tn6326 in *Actinotignum schaalii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 71, 2670–2671. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw197>

Barraud, O., Peyre, M., Couvé-Deacon, E., Chainier, D., Bahans, C., Guignonis, V., Ploy, M.C., Bedu, A., & Garnier, F., 2018. Antibiotic Resistance Acquisition in the First Week of Life. *Front. Microbiol.* 9, 1467. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01467>

Barraud, O., Robert, A., Laval, L., Ruimy, R., Morquin, D., Boyer, L., & Lamy, B., 2020. It takes two to tango: two *Aeromonas* isolates combine virulence and multidrug resistance in flap infection following leech therapy. *Clin. Microbiol. Infect.* 26, 793–794. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.12.021>

Beaber, J.W., Hochhut, B., & Waldor, M.K., « Genomic and functional analyses of SXT, an integrating antibiotic resistance gene transfer element derived from *Vibrio cholerae* », *J. Bacteriol.*, vol. 184, no15, p. 4259-4269, août 2002, doi: 10.1128/JB.184.15.4259-4269.2002.

Bean, E.L., McLellan, L.K., & Grossman, A.D., 2022. Activation of the integrative and conjugative element Tn916 causes growth arrest and death of host bacteria. *PLoS Genet.* 18, e1010467. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010467>

Bennett, P.M., 2008. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br. J. Pharmacol.* 153 Suppl 1, S347-357. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707607>

Berg, D.E., Howe, M.M., & Ajioka, J.W., 1989. *Mobile DNA*: American Society for

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Microbiology Washington.

Binet, R., & Maurelli, A.T., 2005. Frequency of spontaneous mutations that confer antibiotic resistance in *Chlamydia* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 2865–2873. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2865-2873.2005>

Biskri, L., & Mazel, D., 2003. Erythromycin esterase gene *ere(A)* is located in a functional gene cassette in an unusual class 2 integron. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47, 3326–3331. <https://doi.org/10.1128/aac.47.10.3326-3331.2003>

Bissonnette, L., Champetier, S., Buisson, J.P., & Roy, P.H., 1991. Characterization of the nonenzymatic chloramphenicol resistance (*cmlA*) gene of the *In4* integron of Tn1696: similarity of the product to transmembrane transport proteins. *J. Bacteriol.* 173, 4493–4502. <https://doi.org/10.1128/jb.173.14.4493-4502.1991>

Botelho, J., Grosso, F., & Peixe, L., 2019. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* – Mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug Resist. Updat.* 44, 100640.1 <https://doi.org/10.1016/j.drug.2019.07.002>

Bouvier, M., Demarre, G., & Mazel, D., 2005. Integron cassette insertion: a recombination process involving a folded single strand substrate. *EMBO J.* 24, 4356–4367. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600898>

Bouvier, M., Ducos-Galand, M., Loot, C., Bikard, D., & Mazel, D., 2009. Structural features of single-stranded integron cassette *attC* sites and their role in strand selection. *PLoS Genet.* 5, e1000632. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000632>

Buelow, E., Rico, A., Gaschet, M., Lourenço, J., Kennedy, S.P., Wiest, L., Ploy, M.-C., & Dagot, C., 2020. Hospital discharges in urban sanitation systems: Long-term monitoring of wastewater resistome and microbiota in relationship to their eco-exposome. *Water Res. X* 7. <https://doi.org/10.1016/j.wroa.2020.100045>

Burrus, V., Marrero, J., & Waldor, M.K., « The current ICE age: biology and evolution of SXT-related integrating conjugative elements », *Plasmid*, vol. 55, no3, p. 173-183, mai 2006, doi: 10.1016/j.plasmid.2006.01.001.

Burrus, V., & Waldor, M.K., 2004. Shaping bacterial genomes with integrative and conjugative elements. *Res. Microbiol.* 155, 376–386. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2004.01.012>

Burrus, V., Pavlovic, G., Decaris, B., & Guédon, G., 2002a. Conjugative transposons: the tip of the iceberg. *Mol. Microbiol.* 46, 601–610. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.03191.x>

C. J. Smith, G. D. Tribble, & D. P. Bayley, « Genetic elements of *Bacteroides* species: a moving story », *Plasmid*, vol. 40, no 1, p. 12-29, juill. 1998, doi: 10.1006/plas.1998.1347.

C. M. Keeton *et al.*, « The Excision Proteins of CTnDOT Positively Regulate the Transfer Operon », *Plasmid*, vol. 69, no2, p. 172-179, mars 2013, doi: 10.1016/j.plasmid.2012.12.001.

C. Poyart, J. Celli, & P. Trieu-Cuot, « Conjugative transposition of Tn916-related elements from *Enterococcus faecalis* to *Escherichia coli* and *Pseudomonas fluorescens* », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 39, no 2, p. 500-506, févr. 1995, doi: 10.1128/AAC.39.2.500.

Cai, J., Wu, G., Jose, P.A., & Zeng, C., 2016. Functional transferred DNA within extracellular vesicles. *Exp. Cell Res.* 349, 179–183. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.10.012>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Caillaud, F., Carlier, C., & Courvalin, P., « Physical analysis of the conjugative shuttle transposon Tn1545 », *Plasmid*, vol. 17, no1, p. 58-60, janv. 1987, doi: 10.1016/0147-619x(87)90009-6.
- 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. *Front. Microbiol.* 8, 1891. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01891>
- Chandler M, & Mahillon J. 2002. Insertion Sequences Revisited. In: Craig NL, Craigie R, Gellert M, Lambowitz AM, editors. *Mobile DNA II*. Washington, D.C.: ASM Press. p. 305-366.
- Chandler, M., de la Cruz, F., Dyda, F., Hickman, A.B., Moncalian, G., & Ton-Hoang, B., 2013. Breaking and joining single-stranded DNA: the HUH endonuclease superfamily. *Nat. Rev. Microbiol.* 11, 525–538. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3067>
- Christie, P.J., Whitaker, N., & González-Rivera, C., 2014. Mechanism and structure of the bacterial type IV secretion systems. *Biochim. Biophys. Acta* 1843, 1578–1591. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2013.12.019>
- Ciric, L., Jasni, A., de Vries, L.E., Y. Agersø, Y., Mullany, P., & Roberts, A.P., « The Tn916/Tn1545 Family of Conjugative Transposons », in Madame Curie Bioscience Database [Internet], Landes Bioscience, 2013. Consulté le: 21 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63531/>
- Clewell, D.B., Flannagan, S.E., & Jaworski, D.D., 1995. Unconstrained bacterial promiscuity: the Tn916-Tn1545 family of conjugative transposons. *Trends Microbiol.* 3, 229–236. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(00\)88930-1](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(00)88930-1)
- Cocchi, S., Grasselli, E., Gutacker, M., Benagli, C., Convert, M., & Piffaretti, J.-C., 2007. Distribution and characterization of integrons in *Escherichia coli* strains of animal and human origin. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 50, 126–132. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00242.x>
- Collis, C.M., & Hall, R.M., 1992. Gene cassettes from the insert region of integrons are excised as covalently closed circles. *Mol. Microbiol.* 6, 2875–2885. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1992.tb01467.x>
- Collis, C.M., & Hall, R.M., 1995. Expression of antibiotic resistance genes in the integrated cassettes of integrons. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 155–162. <https://doi.org/10.1128/aac.39.1.155>
- 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. *Microbiol. Read. Engl.* 150, 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., 2002a. Characterization of the class 3 integron and the site-specific recombination system it determines. *J. Bacteriol.* 184, 3017–3026. <https://doi.org/10.1128/jb.184.11.3017-3026.2002>
- Collis, C.M., Kim, M.-J., Stokes, H.W., & Hall, R.M., 2002b. Integron-encoded IntI integrases preferentially recognize the adjacent cognate attI site in recombination with a 59-be site. *Mol. Microbiol.* 46, 1415–1427. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.03260.x>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Copur-Cicek, A., Ozgumus, O.B., Saral, A., & Sandalli, C., 2014. Antimicrobial resistance patterns and integron carriage of *Escherichia coli* isolates causing community-acquired infections in Turkey. *Ann. Lab. Med.* 34, 139–144. <https://doi.org/10.3343/alm.2014.34.2.139>
- Correia, S., Poeta, P., Hébraud, M., Capelo, J.L., & Igrejas, G., 2017. Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand? *J. Med. Microbiol.* 66, 551–559. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000475>
- Courvalin, P., & Carlier, C., « Tn1545: a conjugative shuttle transposon », *Mol. Gen. Genet. MGG*, vol. 206, no2, p. 259-264, févr. 1987, doi: 10.1007/BF00333582.
- Courvalin, P., & Carlier, C., « Transposable multiple antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* », *Mol. Gen. Genet. MGG*, vol. 205, no 2, p. 291-297, nov. 1986, doi: 10.1007/BF00430441.
- Craig, N.L., Craigie, R., Gellert, M., & Lambowitz, A.M., 2002. *Mobile DNA II*, American Society for Microbiology. Wash. DC 1204.
- Curcio MJ, & Derbyshire KM 2003. The outs and ins of transposition: from mu to kangaroo. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4: 865-877
- D. B. Clewell, S. E. Flanagan, & D. D. Jaworski, « Unconstrained bacterial promiscuity: the Tn916-Tn1545 family of conjugative transposons », *Trends Microbiol.*, vol. 3, no 6, p. 229-236, juin 1995, doi: 10.1016/s0966-842x(00)88930-1.
- D. Dufour, « Recherche de déterminants génétiques permettant l'adaptation d'une souche *Escherichia coli* à la mamelle bovine », PhD thesis, Institut National Polytechnique de Lorraine, 2008. Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01753050>.
- D. N. Gerding, « Is there a relationship between vancomycin-resistant enterococcal infection and *Clostridium difficile* infection? », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 25 Suppl 2, p. S206-210, sept. 1997, doi: 10.1086/516247.
- Da Fonseca, É.L., & Vicente, A.C.P., 2012. Functional characterization of a Cassette-specific promoter in the class 1 integron-associated qnrVC1 gene. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56,3392–3394. <https://doi.org/10.1128/AAC.00113-12>
- Daboussi MJ, & Capy P 2003. Transposable elements in filamentous fungi. *Annu Rev Microbiol* 57: 275-299
- Darby, E.M., Trampari, E., Siasat, P., Gaya, M.S., Alav, I., Webber, M.A., & Blair, J.M.A., 2023. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nat. Rev. Microbiol.* 21, 280–295. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00820-y>
- Delavat, F., Miyazaki, R., Carraro, N., Pradervand, N., & van der Meer, J.R., 2017. The hidden life of integrative and conjugative elements. *FEMS Microbiol. Rev.* 41, 512–537. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux008>
- 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. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 14, 45. <https://doi.org/10.1186/s12941-015-0100-6>
- Dolejská, M., Bierošová, B., Kohoutová, L., Literák, I., & Čížek, A., 2009. Antibiotic-resistant



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

*Salmonella* and *Escherichia coli* isolates with integrons and extended-spectrum beta-lactamases in surface water and sympatric black-headed gulls. *J. Appl. Microbiol.* 106, 1941–1950. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04155.x>

Domingues, S., & Nielsen, K.M., 2017. Membrane vesicles and horizontal gene transfer in prokaryotes. *Curr. Opin. Microbiol.* 38, 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.03.012>

Džidić, S., Šušković, J., & Kos, B., 2008. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects: Mehanizmi antibiotičke otpornosti bakterija: biokemijski i genetički aspekti. *Meh. Antibiot. Otpornosti Bakt. Biokem. Genet. Asp.* 46, 11–21.

Eickbush TH, & Jamburuthugoda VK 2008. The diversity of retrotransposons and the properties of their reverse transcriptases. *Virus Res* 134: 221-234.

Eickbush TH, & Malik HS. 2002. Origins and Evolution of Retrotransposons. In: Craig NL, Craigie R, Gellert M, Lambowitz AM, editors. *Mobile DNA II*. Washington, D.C.: ASM Press. p. 305-366.

Ellabaan, M.M.H., Munck, C., Porse, A., Imamovic, L., & Sommer, M.O.A., 2021. Forecasting the dissemination of antibiotic resistance genes across bacterial genomes. *Nat. Commun.* 12, 2435. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22757-1>

Escudero\*, J.A., Loot\*, C., Nivina, A., & Mazel, D., 2015. The Integron: Adaptation On Demand. *Microbiol.Spectr.*3.<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MDNA3-0019-2014>

Escudero, J.A., Loot, C., Parissi, V., Nivina, A., Bouchier, C., &

Fabrizio, P., « Caratterizzazione delle funzioni coniugative dell'elemento genetico Tn1207.3 integrato nel cromosoma di *Streptococcus pneumoniae* », 2004, Consulté le: 19 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.tesionline.it/tesi/farmacia/caratterizzazione-delle-funzioni-coniugative-dell-elemento-genetico-tn12073-integrato-nel-cromosoma-di-streptococcus-pneumoniae/12853>.

Fauconnier,A. (2023). Étude des modalités de transposition des séquences d'insertion bactérienne des familles IS91-ISCR. Thèse de doctorat : génomique et génétique moléculaire. ED652- biologie, chimie, santé (BCS) : université de Limoges 289P.

Feng Q, Moran JV, Kazazian HH, & Jr., Boeke JD 1996. Human L1 retrotransposon encodes a conserved endonuclease required for retrotransposition. *Cell* 87: 905-916.

Feschotte C, & Pritham EJ 2007b. DNA transposons and the evolution of eukaryotic genomes. *Annu Rev Genet* 41: 331-368.

Finegold, S.M., « Anaerobic infections in humans: an overview », *Anaerobe*, vol. 1, no1, p. 3-9, févr. 1995, doi: 10.1016/S1075-9964(95)80340-8.

Finnegan DJ 1989. Eukaryotic transposable elements and genome evolution. *Trends Genet* 5: 103-107.

Flanagan, S.E., Zitzow, L.A., Su, Y.A., & Clewell, D.B., « Nucleotide sequence of the 18-kb conjugative transposon Tn916 from *Enterococcus faecalis* », *Plasmid*, vol. 32, no 3, p. 350-354, nov. 1994, doi: 10.1006/plas.1994.1077.

Fleming, A., 1929. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br. J. Exp. Pathol.* 10, 226–236.
- Fogg, P.C.M., Colloms, S., Rosser, S., Stark, M., & Smith, M.C.M., 2014. New applications for phage integrases. *J. Mol. Biol.* 426, 2703–2716. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.05.014>
- Forsberg, K.J., Reyes, A., Wang, B., Selleck, E.M., Sommer, M.O.A., & Dantas, G., 2012. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science* 337, 1107–1111.
- Francia, M.V., Zabala, J.C., Cruz, F. de la, & Lobo, J.M.G., 1999. The IntI1 Integron Integrase Preferentially Binds Single-Stranded DNA of the attC Site. *J. Bacteriol.* 181, 6844–6849.
- Franke, A.E., & Clewell, D.B., « Evidence for a chromosome-borne resistance transposon (Tn916) in *Streptococcus faecalis* that is capable of “conjugal” transfer in the absence of a conjugative plasmid », *J. Bacteriol.*, vol. 145, no 1, p. 494-502, janv. 1981, doi: 10.1128/jb.145.1.494-502.1981.
- G. Pozzi, F. Iannelli, M. R. Oggioni, M. Santagati, & S. Stefani, « Genetic elements carrying macrolide efflux genes in streptococci », *Curr. Drug Targets Infect. Disord.*, vol. 4, no 3, p. 203-206, sept. 2004, doi: 10.2174/1568005043340641.
- Garcillán-Barcia, M.P., Alvarado, A., & de la Cruz, F., 2011. Identification of bacterial plasmids based on mobility and plasmid population biology. *FEMS Microbiol. Rev.* 35, 936–956. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00291.x>
- Gaze, W.H., Abdousslam, N., Hawkey, P.M., & Wellington, E.M.H., 2005. Incidence of class 1 integrons in a quaternary ammonium compound-polluted environment. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 1802–1807. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.5.1802-1807.2005>
- Gaze, W.H., Zhang, L., Abdousslam, 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. *ISME J.* 5, 1253–1261. <https://doi.org/10.1038/ismej.2011.15>
- Genilloud, O., Blázquez, J., Mazodier, P., & Moreno, F., 1988. A clinical isolate of transposon Tn5 expressing streptomycin resistance in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 170, 1275–1278. <https://doi.org/10.1128/jb.170.3.1275-1278.1988>
- Ghaly, T.M., & Gillings, M.R., 2018. Mobile DNAs as Ecologically and Evolutionarily Independent Units of Life. *Trends Microbiol.* 26, 904–912. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.05.008>
- Ghaly, T.M., Geoghegan, J.L., Alroy, J., & Gillings, M.R., 2019. High diversity and rapid spatial turnover of integron gene cassettes in soil. *Environ. Microbiol.* 21, 1567–1574. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.14551>
- Gibson, M.K., Forsberg, & K.J., Dantas, G., 2015. Improved annotation of antibiotic resistance determinants reveals microbial resistomes cluster by ecology. *ISME J.* 9, 207–216. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.106>
- Gillings, M., Boucher, Y., Labbate, M., Holmes, A., Krishnan, S., Holley, M., & Stokes, H.W., 2008. The evolution of class 1 integrons and the rise of antibiotic resistance. *J. Bacteriol.* 190, 5095–5100. <https://doi.org/10.1128/JB.00152-08>
- Gillings, M.R., Gaze, W.H., Pruden, A., Smalla, K., Tiedje, J.M., & Zhu, Y.-G., 2015. Using

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- the class 1 integron-integrase gene as a proxy for anthropogenic pollution. *ISME J.* 9, 1269–1279. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.226>
- Goldstein, C., Lee, M.D., Sanchez, S., Hudson, C., Phillips, B., Register, B., Grady, M., Liebert, C., Summers, A.O., White, D.G., & Maurer, J.J., 2001. Incidence of class 1 and 2 integrases in clinical and commensal bacteria from livestock, companion animals, and exotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 723–726. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.723-726.2001>
- Goryshin, I.Y., Miller, J.A., Kil, Y.V., Lanzov, V.A., & Reznikoff, W.S., 1998. Tn5/IS50 target recognition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 10716–10721. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.18.10716>
- Gravel, A., Fournier, B., & Roy, P.H., 1998. DNA complexes obtained with the integron integrase IntI1 at the attI1 site. *Nucleic Acids Res.* 26, 4347–4355. <https://doi.org/10.1093/nar/26.19.4347>
- Grindley, N.D.F., Whiteson, K.L., & Rice, P.A., 2006. Mechanisms of site-specific recombination. *Annu. Rev. Biochem.* 75, 567–605. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.73.011303.073908>
- Groth, A.C., & Calos, M.P., 2004. Phage integrases: biology and applications. *J. Mol. Biol.* 335, 667–678. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2003.09.082>
- Hall, R.M., & Collis, C.M., 1998. Antibiotic resistance in gram-negative bacteria: the role of gene cassettes and integrons. *Drug Resist. Updat.* 1, 109–119. [https://doi.org/10.1016/S1368-7646\(98\)80026-5](https://doi.org/10.1016/S1368-7646(98)80026-5)
- Hall, R.M., Brookes, D.E., & Stokes, H.W., 1991. Site-specific insertion of genes into integrons: role of the 59-base element and determination of the recombination cross-over point. *Mol. Microbiol.* 5, 1941–1959. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1991.tb00817.x>
- Hall, R.M., Collis, C.M., Kim, M.-J., Partridge, S.R., Recchia, G.D., & Stokes, H.W., 1999. Mobile Gene Cassettes and Integrons in Evolution. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 870, 68–80. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08866.x>
- Hansson, K., Sundström, L., Pelletier, A., & Roy, P.H., 2002. IntI2 integron integrase in Tn7. *J. Bacteriol.* 184, 1712–1721. <https://doi.org/10.1128/jb.184.6.1712-1721.2002>
- Headd, B., & Bradford, S.A., 2018. Physicochemical Factors That Favor Conjugation of an Antibiotic Resistant Plasmid in Non-growing Bacterial Cultures in the Absence and Presence of Antibiotics. *Front. Microbiol.* 9, 2122. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02122>
- Heidary, M., Khosravi, A.D., Khoshnood, S., Nasiri, M.J., Soleimani, S., & Goudarzi, M., 2018. Daptomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 1–11. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx349>
- Helmy, Y.A., Taha-Abdelaziz, K., Hawwas, H.A.E.-H., Ghosh, S., AlKafaas, S.S., Moawad, M.M.M., Saied, E.M., Kassem, I.I., & Mawad, A.M.M., 2023. Antimicrobial Resistance and Recent Alternatives to Antibiotics for the Control of Bacterial Pathogens with an Emphasis on Foodborne Pathogens. *Antibiot. Basel Switz.* 12, 274. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020274>
- Higgins, P.G., Fluit, A.C., & Schmitz, F.J., 2003. Fluoroquinolones: structure and target sites. *Curr. Drug Targets* 4, 181–190. <https://doi.org/10.2174/1389450033346920>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Hochhut, B., Lotfi, Y., Mazel, D., Faruque, S.M., Woodgate, R., & Waldor, M.K., 2001. Molecular analysis of antibiotic resistance gene clusters in vibrio cholerae O139 and O1 SXT constins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 2991–3000. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.11.2991-3000.2001>
- Hu, Y., Yang, X., Li, J., Lv, N., Liu, F., Wu, J., Lin, I.Y.C., Wu, N., Weimer, B.C., Gao, G.F., Liu, Y., & Zhu, B., 2016. The Bacterial Mobile Resistome Transfer Network Connecting the Animal and Human Microbiomes. *Appl. Environ. Microbiol.* 82, 6672–6681. <https://doi.org/10.1128/AEM.01802-16>
- Huang, H., Weintraub, A., Fang, H., & Nord, C.E., « Antimicrobial resistance in *Clostridium difficile* », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 34, no 6, p. 516-522, déc. 2009, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.09.012.
- Hua-Van A, Le Rouzic A, Maisonhaute C, & Capy P 2005. Abundance, distribution and dynamics of retrotransposable elements and transposons: similarities and differences. *Cytogenet Genome Res* 110: 426-440.
- Huisman, O., Errada, P.R., Signon, L., & Kleckner, N., 1989. Mutational analysis of IS10's outside end. *EMBO J.* 8, 2101–2109. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1989.tb03619.x>
- Huq, M.I., Alam, A.K., Brenner, D.J., & Morris, G K. « Isolation of Vibrio-like group, EF-6, from patients with diarrhea », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 11, no6, p. 621-624, juin 1980, doi: 10.1128/jcm.11.6.621-624.1980.
- I. C. for D. D. R. Cholera Working Group Bangladesh, *et al.*, « Large epidemic of cholera-like disease in Bangladesh caused by *Vibrio cholerae* 0139 synonym Bengal », *The Lancet*, vol. 342, no8868, p. 387-390, août 1993, doi: 10.1016/0140-6736(93)92811-7.
- Iannelli, F., Santagati, M., Santoro, F., Oggioni, M., Stefani, S., & Pozzi, G., « Nucleotide Sequence of Conjugative Prophage  $\Phi$ 1207.3 (formerly Tn1207.3) carrying the *mef(A)/msr(D)* genes for efflux resistance to macrolides in *Streptococcus pyogenes* », *Front. Microbiol.*, vol. 5, 2014, Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2014.00687>.
- Ivins, B.E., Welkos, S.L., Knudson, G.B., & Leblanc, D.J., « Transposon Tn916 mutagenesis in *Bacillus anthracis*. », *Infect. Immun.*, vol. 56, no 1, p. 176-181, janv. 1988.
- 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.mHarakeh, S., 2013. Transposable elements in *Escherichia coli* antimicrobial resistance. *Adv. Biosci. Biotechnol.* 4, 415–423. <https://doi.org/10.4236/abb.2013.43A055>
- Johansson, C., Kamali-Moghaddam, M., & Sundström, L., 2004. Integron integrase binds to bulged hairpin DNA. *Nucleic Acids Res.* 32, 4033–4043. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh730>
- Johnson, C.M., & Grossman, A.D., 2015. Integrative and Conjugative Elements (ICEs): What They Do and How They Work. *Annu. Rev. Genet.* 49, 577–601. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-112414-055018>
- Johnson, R.C., & Reznikoff, W.S., 1983. DNA sequences at the ends of transposon Tn5 required for transposition. *Nature* 304, 280–282. <https://doi.org/10.1038/304280a0>
- Jones-Dias, D., Manageiro, V., Ferreira, E., Barreiro, P., Vieira, L., Moura, I.B., & Caniça, M.,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

2016. Architecture of Class 1, 2, and 3 Integrons from Gram Negative Bacteria Recovered among Fruits and Vegetables. *Front. Microbiol.* 7, 1400. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01400>
- Jove, T., 2021. Functional Characterization of a Novel Class of Mobile Integrons.
- Jové, T., Da Re, S., Tabesse, A., Gassama-Sow, A., & Ploy, M.-C., 2017. Gene Expression in Class 2 Integrons Is SOS-Independent and Involves Two P<sub>c</sub> Promoters. *Front. Microbiol.* 8, 1499. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01499>
- 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).
- K. Cauwerts, A. Decostere, E. M. De Graef, F. Haesebrouck, & F. Pasmans, « High prevalence of tetracycline resistance in Enterococcus isolates from broilers carrying the erm(B) gene », *Avian Pathol. J. WVPA*, vol. 36, no 5, p. 395-399, oct. 2007, doi: 10.1080/03079450701589167.
- Kado, C.I., 2014. Historical account on gaining insights on the mechanism of crown gall tumorigenesis induced by *Agrobacterium tumefaciens*. *Front. Microbiol.* 5, 340. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00340>
- Kaushik, M., Kumar, S., Kapoor, R.K., Viridi, J.S., & Gulati, P., 2018. Integrons in Enterobacteriaceae: diversity, distribution and epidemiology. *Int. J. Antimicrob. Agents* 51, 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 Pathog.* 8, 40. <https://doi.org/10.1186/s13099-016-0123-3>
- Lagier, J.-C., Hugon, P., Khelaifia, S., Fournier, P.-E., La Scola, B., & Raoult, D., 2015. The rebirth of culture in microbiology through the example of culturomics to study human gut microbiota. *Clin. Microbiol. Rev.* 28, 237–264. <https://doi.org/10.1128/CMR.00014-14>
- Lambowitz AM, & Zimmerly S 2010a. Group II Introns: Mobile Ribozymes that Invade DNA. *Cold Spring Harb Perspect Biol*
- Lambowitz AM, & Zimmerly S 2010b. Group II Introns: Mobile Ribozymes that Invade DNA. *Annu Rev Genet* 38: 1-35.
- Laroche, E., Pawlak, B., Berthe, T., Skurnik, D., & Petit, F., 2009. Occurrence of antibiotic resistance and class 1, 2 and 3 integrons in *Escherichia coli* isolated from a densely populated estuary (Seine, France). *FEMS Microbiol. Ecol.* 68, 118–130. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2009.00655>.
- Lawson, P.A., Citron, D.M., Tyrrell, K.L., & S. & Finegold, M., « Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938 », *Anaerobe*, vol. 40, p. 95-99, août 2016, doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.06.008.
- Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A.K.M., Wertheim, H.F.L., Sumpradit, N., Vlieghe, E., Hara, G.L., Gould, I.M., Goossens, H., Greko, C., So, A.D., Bigdeli, M., Tomson, G., Woodhouse, W., Ombaka, E., Peralta, A.Q., Qamar, F.N., Mir, F., Kariuki, S., Bhutta, Z.A., Coates, A., Bergstrom, R., Wright, G.D., Brown, E.D., Cars, O., 2013. Antibiotic resistance-

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- the need for global solutions. *Lancet Infect. Dis.* 13, 1057–1098. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
- Leclercq S, & Cordaux R 2011. DO PHAGES EFFICIENTLY SHUTTLE TRANSPOSABLE ELEMENTS AMONG PROKARYOTES? *Evolution: no-no.*
- Leclercq S, Giraud I, & Cordaux R 2011. Remarkable abundance and evolution of mobile group II introns in *Wolbachia* bacterial endosymbionts. *Mol Biol Evol* 28: 685-697.
- Lee, C.A., Auchtung, J.M., Monson, R.E., & Grossman, A.D., 2007. Identification and characterization of *int* (integrase), *xis* (excisionase) and chromosomal attachment sites of the integrative and conjugative element ICEBs1 of *Bacillus subtilis*. *Mol. Microbiol.* 66, 1356–1369. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.06000.x>
- Lee, J., Jayaram, M., & Grainge, I., 1999. Wild-type Flp recombinase cleaves DNA in trans. *EMBO J.* 18, 784–791. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.3.784>
- Lerminiaux, N.A., & Cameron, A.D.S., 2019. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Can. J. Microbiol.* 65, 34–44. <https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0275>
- Leverstein-van Hall, M.A., M. Blok, H.E., T. Donders, A.R., Paauw, A., Fluit, A.C., & Verhoef, J., 2003. Multidrug Resistance among Enterobacteriaceae Is Strongly Associated with the Presence of Integrons and Is Independent of Species or Isolate Origin. *J. Infect. Dis.* 187, 251–259. <https://doi.org/10.1086/345880>
- Levy, S.B., & Marshall, B., 2004. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat. Med.* 10, S122-129. <https://doi.org/10.1038/nm1145>
- Li, J., Cao, J., Zhu, Y.-G., Chen, Q.-L., Shen, F., Wu, Y., Xu, S., Fan, H., Da, G., Huang, R.-J., Wang, J., de Jesus, A.L., Morawska, L., Chan, C.K., Peccia, J., & Yao, M., 2018. Global Survey of Antibiotic Resistance Genes in Air. *Environ. Sci. Technol.* 52, 10975–10984. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b02204> <https://doi.org/10.1126/science.1220761>
- Li, L.Y., Shoemaker, N.B., & Salyers, A.A., « Location and characteristics of the transfer region of a *Bacteroides* conjugative transposon and regulation of transfer genes. », *J. Bacteriol.*, vol. 177, no17, p. 4992-4999, sept. 1995.
- Liu, G., Thomsen, L.E., & Olsen, J.E., 2022. Antimicrobial-induced horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: a mini-review. *J. Antimicrob. Chemother.* 77, 556–567. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab450>
- Liu, M.-C., Wu, C.-M., Liu, Y.-C., Zhao, J.-C., Yang, Y.-L., & Shen, J.-Z., 2009. Identification, susceptibility, and detection of integron-gene cassettes of *Arcanobacterium pyogenes* in bovine endometritis. *J. Dairy Sci.* 92, 3659–3666. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1756>
- Loot, C., Ducos-Galand, M., Escudero, J.A., Bouvier, M., & Mazel, D., 2012. Replicative resolution of integron cassette insertion. *Nucleic Acids Res.* 40, 8361–8370. <https://doi.org/10.1093/nar/gks620>
- Lu, M., *et al.*, « Mobile Genetic Elements in Streptococci », *Curr. Issues Mol. Biol.*, vol. 32, p. 123-166, 2019, doi: 10.21775/cimb.032.123.
- Luan DD, Korman MH, Jakubczak JL, & Eickbush TH 1993. Reverse transcription of R2Bm RNA is primed by a nick at the chromosomal target site: a mechanism for non-LTR

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

retrotransposition. *Cell* 72: 595-605.

Lundbäck, I.C., McDougall, F.K., Dann, P., Slip, D.J., Gray, R., & Power, M.L., 2021. Into the sea: Antimicrobial resistance determinants in the microbiota of little penguins (*Eudyptula minor*). *Infect. Genet. Evol. J. Mol. Epidemiol. Evol. Genet. Infect. Dis.* 88, 104697. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104697>

MacDonald, D., Demarre, G., Bouvier, M., Mazel, D., & Gopaul, D.N., 2006. Structural basis for broad DNA-specificity in integron recombination. *Nature* 440, 1157–1162. <https://doi.org/10.1038/nature04643>

Makris, J.C., Nordmann, P.L., & Reznikoff, W.S., 1988. Mutational analysis of insertion sequence 50 (IS50) and transposon 5 (Tn5) ends. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 85, 2224–2228. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.7.2224>

Malachowa, N., & DeLeo, F.R., 2010. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* 67, 3057–3071. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0389-4>

Mammeri, H., 2013. Mode d'action des antibiotiques. *Serv. Bactériologie CHU Amiens P 2*

Markley, J.L., & Wencewicz, T.A., 2018. Tetracycline-Inactivating Enzymes. *Front. Microbiol.* 9, 1058. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01058>

Martin, C., Timm, J., Rauzier, J., Gomez-Lus, R., Davies, J., & Gicquel, B., 1990. Transposition of an antibiotic resistance element in mycobacteria. *Nature* 345, 739–743. <https://doi.org/10.1038/345739a0>

Martinez, E., & de la Cruz, F., 1990. Genetic elements involved in Tn21 site-specific integration, a novel mechanism for the dissemination of antibiotic resistance genes. *EMBO J.* 9, 1275–1281.

Mazel, D., 2006. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nat. Rev. Microbiol.* 4, 608–620. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1462>

Mazel, D., 2016. Unmasking the ancestral activity of integron integrases reveals a smooth evolutionary transition during functional innovation. *Nat. Commun.* 7, 10937. <https://doi.org/10.1038/ncomms10937>

McDougall, F., Boardman, W., Gillings, M., & Power, M., 2019. Bats as reservoirs of antibiotic resistance determinants: A survey of class 1 integrons in Grey-headed Flying Foxes (*Pteropus poliocephalus*). *Infect. Genet. Evol.* 70, 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.02.022>

Mendes Moreira, A., Couvé-Deacon, E., Bousquet, P., Chainier, D., Jové, T., Ploy, M.-C., & Barraud, O., 2019. Proteae: a reservoir of class 2 integrons? *J. Antimicrob. Chemother.* 74, 1560–1562. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz079>

Meng, H., Zhang, Z., Chen, M., Su, Y., Li, L., Miyoshi, S.-I., Yan, H., & Shi, L., 2011. Characterization and horizontal transfer of class 1 integrons in *Salmonella* strains isolated from food products of animal origin. *Int. J. Food Microbiol.* 149, 274–277. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.07.006>

Miko, A., Pries, K., Schroeter, & A., Helmuth, R., 2005. Molecular mechanisms of resistance in multidrug-resistant serovars of *Salmonella enterica* isolated from foods in Germany. *J. Antimicrob. Chemother.* 56, 1025–1033. <https://doi.org/10.1093/jac/dki365>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS. *L'antibiorésistance : pourquoi est-ce si grave ?* [En ligne]. (Page consultée le 20/02/2024). <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-antibiotiques-a-l-antibioresistance/article/l-antibioresistance-pourquoi-est-ce-si-grave>

Moore, W.E., Cato, E.P., & Holdeman, L.V., « Some current concepts in intestinal bacteriology », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 31, no10 Suppl, p. S33-42, oct. 1978, doi: 10.1093/ajcn/31.10.S33.

Moura, A., Henriques, I., Smalla, & K., Correia, A., 2010. Wastewater bacterial communities bring together broad-host range plasmids, integrons and a wide diversity of uncharacterized gene cassettes. *Res. Microbiol.* 161, 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2009.11.004>

Moura, A., Jové, T., Ploy, M.-C., Henriques, I., & Correia, A., 2012. Diversity of gene cassette promoters in class 1 integrons from wastewater environments. *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 5413–5416. <https://doi.org/10.1128/AEM.00042-12>

Moura, A., Soares, M., Pereira, C., Leitão, N., Henriques, I., & Correia, A., 2009. INTEGRALL: a database and search engine for integrons, integrases and gene cassettes. *Bioinforma. Oxf. Engl.* 25, 1096–1098. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp105>

Mugnier, P.D., Poirel, L., & Nordmann, P., 2009. Functional analysis of insertion sequence ISAbal, responsible for genomic plasticity of *Acinetobacter baumannii*. *J. Bacteriol.* 191, 2414–2418. <https://doi.org/10.1128/JB.01258-08>

Mullany, P., Allan, E., & Roberts, A.P. « Mobile genetic elements in *Clostridium difficile* and their role in genome function », *Res. Microbiol.*, vol. 166, no 4, p. 361-367, mai 2015, doi: 10.1016/j.resmic.2014.12.005.

Mullany, p., Wilks, M., Lamb, L., Clayton, C., Wren, B., & Tabaqchali, S., « Genetic analysis of a tetracycline resistance element from *Clostridium difficile* and its conjugal transfer to and from *Bacillus subtilis* », *J. Gen. Microbiol.*, vol. 136, no 7, p. 1343-1349, juill. 1990, doi: 10.1099/00221287-136-7-1343.

Mundy, L.M., Sahm, D.F., & Gilmore, M., « Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 13, no 4, p. 513-522, oct. 2000, doi: 10.1128/CMR.13.4.513.

Murray, C.J.L., *et al* 2022. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 399,629–655.[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

Naas, T., Mikami, Y., Imai, T., Poirel, L., & Nordmann, P., 2001. Characterization of In53, a class 1 plasmid- and composite transposon-located integron of *Escherichia coli* which carries an unusual array of gene cassettes. *J. Bacteriol.* 183, 235–249. <https://doi.org/10.1128/JB.183.1.235-249.2001>

Neher, S.B., Flynn, J.M., Sauer, R.T., & Baker, T.A., 2003. Latent ClpX-recognition signals ensure LexA destruction after DNA damage. *Genes Dev.* 17, 1084–1089. <https://doi.org/10.1101/gad.1078003>

Nesvera, J., Hochmannová, J., & Pátek, M., 1998. An integron of class 1 is present on the plasmid pCG4 from gram-positive bacterium *Corynebacterium glutamicum*. *FEMS Microbiol. Lett.* 169, 391–395. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1998.tb13345.x>



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Nikolich, M.P., Shoemaker, N.B., & Salyers, A.A., « A *Bacteroides* tetracycline resistance gene represents a new class of ribosome protection tetracycline resistance », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 36, no5, p. 1005-1012, mai 1992, doi: 10.1128/AAC.36.5.1005.
- Nojiri, H., Shintani, M., & Omori, T., 2004. Divergence of mobile genetic elements involved in the distribution of xenobiotic-catabolic capacity. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 64, 154–174. <https://doi.org/10.1007/s00253-003-1509-y>
- O’Neill, J., 2014. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations / the Review on Antimicrobial Resistance chaired by Jim O’Neill. [WWW Document]. Wellcome Collect. URL <https://wellcomecollection.org/works/rdpck35v> (accessed 10.11.23).
- Osborn, A.M., & Böltner, D., 2002. When phage, plasmids, and transposons collide: genomic islands, and conjugative-and mobilizable-transposons as a mosaic continuum. *Plasmid* 48, 202–212. [https://doi.org/10.1016/s0147-619x\(02\)00117-8](https://doi.org/10.1016/s0147-619x(02)00117-8)
- Pachori, P., Gothwal, R., & Gandhi, P., 2019. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes Dis.* 6, 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.04.001>
- Pagano, M., Martins, A.F., & Barth, A.L., 2016. Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Braz. J. Microbiol.* 47, 785–792. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.06.005>
- Pâques F., & Grange, T., « Architecture du noyau et régulation transcriptionnelle », *médecine/sciences*, vol. 18, no12, Art. no 12, déc. 2002, doi: 10.1051/medsci/200218121245.
- Paquola, A.C.M., Asif, H., Pereira, C.A. de B., Feltes, B.C., Bonatto, D., Lima, W.C., & Menck, C.F.M., 2018. Horizontal Gene Transfer Building Prokaryote Genomes: Genes Related to Exchange Between Cell and Environment are Frequently Transferred. *J. Mol. Evol.* 86, 190–203. <https://doi.org/10.1007/s00239-018-9836-x>
- Parker, A.C., & Smith, C.J., « Genetic and biochemical analysis of a novel Ambler class A beta-lactamase responsible for cefoxitin resistance in *Bacteroides* species », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 37, no5, p. 1028-1036, mai 1993, doi: 10.1128/AAC.37.5.1028.
- Partridge, S.R., & Hall, R.M., 2005. Evolution of transposons containing blaTEM genes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 1267–1268. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.3.1267-1268.2005>
- Partridge, S.R., 2011. Analysis of antibiotic resistance regions in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.* 35, 820–855. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00277.x>
- Partridge, S.R., Kwong, S.M., Firth, N., & Jensen, S.O., 2018. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 31, 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, 2855–2864. <https://doi.org/10.1099/00221287-146-11-2855>
- Partridge, S.R., Tsafnat, G., Coiera, E., & Iredell, J.R., 2009. Gene cassettes and cassette arrays in mobile resistance integrons. *FEMS Microbiol. Rev.* 33, 757–784. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00175.x>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- 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>
- Prescott, J.F., 2014. The resistance tsunami, antimicrobial stewardship, and the golden age of microbiology. *Vet. Microbiol.* 171, 273–278. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.02.035>
- Prudhomme M, Attaiech L, Sanchez G, Martin B, & Claverys JP. Antibiotic stress induces genetic transformability in the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *Science*. 2006 Jul 7;313(5783):89-92. doi:10.1126/science.1127912.
- Rajpara, N., Patel, A., Tiwari, N., Bahuguna, J., Antony, A., Choudhury, I., Ghosh, Anuradha, Jain, R., Ghosh, Amit, & Bhardwaj, A.K., 2009. Mechanism of drug resistance in a clinical isolate of *Vibrio fluvialis*: involvement of multiple plasmids and integrons. *Int. J. Antimicrob. Agents* 34, 220–225. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.03.020>
- Ramsay, J.P., Sullivan, J.T., Stuart, G.S., Lamont, I.L., & Ronson, C.W., 2006. Excision and transfer of the *Mesorhizobium loti* R7A symbiosis island requires an integrase IntS, a novel recombination directionality factor RdfS, and a putative relaxase RlxS. *Mol. Microbiol.* 62, 723–734. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05396.x>
- 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 metagenome as a potential reservoir for persistent multidrug resistance integrons. *Sci. Rep.* 5, 15317. <https://doi.org/10.1038/srep15317>
- Recchia, G.D., & Hall, R.M., 1995. Plasmid evolution by acquisition of mobile gene cassettes: plasmid pIE723 contains the aadB gene cassette precisely inserted at a secondary site in the IncQ plasmid RSF1010. *Mol. Microbiol.* 15, 179–187. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1995.tb02232.x>
- Rice, L.B., « *Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria* », *Am. J. Med.*, vol. 119, no 6 Suppl 1, p. S11-19; discussion S62-70, juin 2006, doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.012.
- Rinkel, M., Hubert, J.C., Roux, B., & Lett, M.C., 1994. Identification of a new transposon Tn5403 in a *Klebsiella pneumoniae* strain isolated from a polluted aquatic environment. *Curr. Microbiol.* 29, 249–254. <https://doi.org/10.1007/BF01577436>
- Roberts, A.P., & Mullany, P., « Tn916-like genetic elements: a diverse group of modular mobile elements conferring antibiotic resistance », *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 35, no 5, p. 856-871, sept. 2011, doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00283. x.
- Roberts, A.P., & Mullany, P., 2009. A modular master on the move: the Tn916 family of mobile genetic elements. *Trends Microbiol.* 17, 251–258. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2009.03.002>
- Roberts, A.P., Johanesen, P.A., Lyras, D., Mullany, P., et Rood, J.I., « Comparison of Tn5397 from *Clostridium difficile*, Tn916 from *Enterococcus faecalis* and the CW459tet(M) element from *Clostridium perfringens* shows that they have similar conjugation regions but different insertion and excision modules », *Microbiol. Read. Engl.*, vol. 147, no Pt 5, p. 1243-1251, mai 2001, doi: 10.1099/00221287-147-5-1243.
- Roberts, A.P., Johanesen, P.A., Lyras, D., Mullany, P., & Rood, J.I., 2001. Comparison of Tn5397 from *Clostridium difficile*, Tn916 from *Enterococcus faecalis* and the CW459tet(M) element from *Clostridium perfringens* shows that they have similar conjugation regions but different insertion and excision modules. *Microbiol. Read. Engl.* 147, 1243–1251.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

<https://doi.org/10.1099/00221287-147-5-1243>

Rupnik, M., Wilcox, M.H., & Gerding, D.N., « Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 7, no 7, p. 526-536, juill. 2009, doi: 10.1038/nrmicro2164

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>

Salyers, A.A & Shoemake, N.B « Resistance gene transfer in anaerobes: new insights, new problems », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 23 Suppl 1, p. S36-43, déc. 1996, doi: 10.1093/clinids/23.supplement\_1.s36.

Salyers, A.A., Shoemaker, N.B., Stevens, A.M., & Li, L.Y., « Conjugative transposons: an unusual and diverse set of integrated gene transfer elements. », *Microbiol. Rev.*, vol. 59, no 4, p. 579-590, déc. 1995.

Santagati, M., *et al.*, « The novel conjugative transposon tn1207.3 carries the macrolide efflux gene *mef* (A) in *Streptococcus pyogenes* », *Microb. Drug Resist. Larchmt. N*, vol. 9, no 3, p. 243-247, 2003, doi: 10.1089/107662903322286445.

Santagati, M., Iannelli, F., Oggioni, M.R., Stefani, S., & Pozzi, G., « Characterization of a Genetic Element Carrying the Macrolide Efflux Gene *mef* (A) in *Streptococcus pneumoniae* », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 44, no 9, p. 2585-2587, sept. 2000, doi: 10.1128/AAC.44.9.2585-2587.2000

Santoro, F., Vianna, M.E., & Roberts, A.P., « Variation on a theme; an overview of the Tn916/Tn1545 family of mobile genetic elements in the oral and nasopharyngeal streptococci », *Front. Microbiol.*, vol. 5, p. 535, oct. 2014, doi: 10.3389/fmicb.2014.00535.

Sasakawa, C., Lowe, J.B., McDivitt, L., & Berg, D.E., 1982. Control of transposon Tn5 transposition in *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 79, 7450–7454. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.23.7450>

Schaefer, M.R., & Kahn, K., 1998. Cyanobacterial transposons Tn5469 and Tn5541 represent a novel noncomposite transposon family. *J. Bacteriol.* 180, 6059–6063. <https://doi.org/10.1128/JB.180.22.6059-6063.1998>

Schlör, S., Riedl, S., Blass, J., & Reidl, J., 2000. Genetic rearrangements of the regions adjacent to genes encoding heat-labile enterotoxins (*eltAB*) of enterotoxigenic *Escherichia coli* strains. *Appl. Environ. Microbiol.* 66, 352–358. <https://doi.org/10.1128/AEM.66.1.352-358.2000>

Scott, J.R., Bringel, F., Marra, D., Van Alstine, G., & C. K. Rudy, C.K., « Conjugative transposition of Tn916: preferred targets and evidence for conjugative transfer of a single strand and for a double-stranded circular intermediate », *Mol. Microbiol.*, vol. 11, no 6.

Sharkey, L.K.R., Edwards, T.A., & O'Neill, A.J., 2016. ABC-F Proteins Mediate Antibiotic Resistance through Ribosomal Protection. *mBio* 7, e01975. <https://doi.org/10.1128/mBio.01975-15>

Shoemaker, N.B., Vlamakis, H., Hayes, K., & Salyers, A.A., « Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteroides* spp. and among *Bacteroides* and other genera in the human colon », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 67, no2, p. 561-568, févr. 2001, doi:

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

10.1128/AEM.67.2.561-568.2001.

Siguiet P, Filee J, & Chandler M 2006a. Insertion sequences in prokaryotic genomes. *Curr Opin Microbiol* 9: 526-531.

Simo Tchuinte, P.L., Stalder, T., Venditti, S., Ngandjio, A., Dagot, C., Ploy, M.-C., & Barraud, O., 2016. Characterisation of class 3 integrons with oxacillinase gene cassettes in hospital sewage and sludge samples from France and Luxembourg. *Int. J. Antimicrob. Agents* 48, 431–434. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.06.018>

Skurnik, D., Ruimy, R., Andreumont, A., Amorin, C., Rouquet, P., Picard, B., & Denamur, E., 2006. Effect of human vicinity on antimicrobial resistance and integrons in animal faeces *Escherichia coli*. *J. Antimicrob. Chemother.* 57, 1215–1219. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl122>

Sobecky, P.A., & Hazen, T.H., 2009. Horizontal gene transfer and mobile genetic elements in marine systems. *Methods Mol. Biol.* Clifton NJ 532, 435–453. [https://doi.org/10.1007/978-1-60327-853-9\\_25](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-853-9_25)

Soucy, S.M., Huang, J., & Gogarten, J.P., 2015. Horizontal gene transfer: building the web of life. *Nat. Rev. Genet.* 16, 472–482. <https://doi.org/10.1038/nrg3962>

Soufi, L., Abbassi, M.S., Sáenz, Y., Vinué, L., Somalo, S., Zarazaga, M., Abbas, A., Dbaya, R., Khanfir, L., Ben Hassen, A., Hammami, S., & Torres, C., 2009. Prevalence and diversity of integrons and associated resistance genes in *Escherichia coli* isolates from poultry meat in Tunisia. *Foodborne Pathog. Dis.* 6, 1067–1073. <https://doi.org/10.1089/fpd.2009.0284>

Spellberg, B., Hansen, G.R., Kar, A., Cordova, C.D., Price, L.B., & Johnson, J.R., 2016. Antibiotic Resistance in Humans and Animals. *NAM Perspect.* <https://doi.org/10.31478/201606d> CDC, 2013. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [WWW Document]. URL <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20705> (accessed 10.11.23)

Stalder, T., Barraud, O., Casellas, M., Dagot, C., & Ploy, M.-C., 2012. Integron Involvement in Environmental Spread of Antibiotic Resistance. *Front. Microbiol.* 3. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00119>

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. *ISME J.* 8, 768–777. <https://doi.org/10.1038/ismej.2013.189>

Stevenson, C., Hall, J.P., Harrison, E., Wood, A.J., & Brockhurst, M.A., 2017. Gene mobility promotes the spread of resistance in bacterial populations. *ISME J.* 11, 1930–1932. <https://doi.org/10.1038/ismej.2017.42>

Stokes, H.W., & Hall, R.M., 1989. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. *Mol. Microbiol.* 3, 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. *Mol. Microbiol.* 26, 731–745. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1997.6091980.x>

Sun, D., 2016. Two different routes for double-stranded DNA transfer in natural and artificial transformation of *Escherichia coli*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 471, 213–218.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.01.137>

Sun, D., 2018. Pull in and Push Out: Mechanisms of Horizontal Gene Transfer in Bacteria. *Front. Microbiol.* 9, 2154. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02154>

Szuplewska, M., & Bartosik, D., 2009. Identification of a mosaic transposable element of *Paracoccus marcusii* composed of insertion sequence ISPmar4 (ISAs1 family) and an IS1247a-driven transposable module (TMO). *FEMS Microbiol. Lett.* 292, 216–221. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01495.x>

Tamariz, J., Llanos, C., Seas, C., Montenegro, P., Lagos, J., Fernandes, M.R., Cerdeira, L., & Lincopan, N., 2018. Draft Genome Sequence of the First New Delhi Metallo- $\beta$ -Lactamase (NDM-1)-Producing *Escherichia coli* Strain Isolated in Peru. *Genome Announc.* 6, e00199-18. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00199-18>

Thadchanamoorthy, V., & Dayasiri, K., 2021 « Review on Pneumococcal Infection in Children », *Cureus*, vol. 13, no5, p. e14913, doi: 10.7759/cureus.14913.

Tlili, L. (2021). Stress endogènes et acquisition de résistance aux antibiotiques par les intégrons en biofilm. Thèse de doctorat ; immunologie, oncologie, inflammation et infectiologie. ED615. Sciences biologiques et santé (SBS) : Université de Limoges 423bp.

Toro N, Jimenez-Zurdo JI, & Garcia-Rodriguez FM 2007. Bacterial group II introns: not just splicing. *FEMS Microbiol Rev* 31: 342-358.

Trocter, M., Felisberto-Rodrigues, C., Christie, P.J., & Waksman, G., 2014. Recent advances in the structural and molecular biology of type IV secretion systems. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 27, 16–23. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2014.02.006>

Ur Rahman, S., Ali, T., Ali, I., Khan, N.A., Han, B., & Gao, J., 2018. The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases. *BioMed Res. Int.* 2018, 9519718. <https://doi.org/10.1155/2018/9519718>

Valdezate, S., Garrido, N., Carrasco, G., Villalón, P., Medina-Pascual, M.J., & Saéz-Nieto, J.A., 2015. Resistance gene pool to co-trimoxazole in non-susceptible *Nocardia* strains. *Front. Microbiol.* 6, 376. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00376>

Vedantam, G., Novicki, T.J., & Hecht, D.W., « *Bacteroides fragilis* Transfer Factor Tn5520: the Smallest Bacterial Mobilizable Transposon Containing Single Integrase and Mobilization Genes That Function in *Escherichia coli* », *J. Bacteriol.*, avr. 1999, doi: 10.1128/JB.181.8.2564-2571.1999.

Waldor, M.K., Tschäpe, H., & Mekalanos, J.J., « A new type of conjugative transposon encodes resistance to sulfamethoxazole, trimethoprim, and streptomycin in *Vibrio cholerae* O139 », *J. Bacteriol.*, vol. 178, no14, p. 4157-4165, juill. 1996, doi: 10.1128/jb.178.14.4157-4165.1996.

Wang, G., Wilson, T.J., Jiang, Q., & Taylor, D.E., 2001. Spontaneous mutations that confer antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45, 727–733. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.727-733.2001>

Wang, H., Roberts, A.P., Lyras, D., Rood, J.I., Wilks, M., & Mullany, P., « Characterization of the ends and target sites of the novel conjugative transposon Tn5397 from *Clostridium difficile*: excision and circularization is mediated by the large resolvase, TndX », *J. Bacteriol.*,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

vol. 182, no 13, p. 3775-3783, juill. 2000, doi: 10.1128/JB.182.13.3775-3783.2000.

Waters, J.L., & Salyers, A.A., « Regulation of CTnDOT Conjugative Transfer Is a Complex and Highly Coordinated Series of Events », *mBio*, vol. 4, no6, p. e00569-13, déc. 2013, doi: 10.1128/mBio.00569-13.

Waters, J.L., Wang, G.-R., & Salyers, A.A., « Tetracycline-Related Transcriptional Regulation of the CTnDOT Mobilization Region », *J. Bacteriol.*, vol. 195, no24, p. 5431-5438, déc. 2013, doi: 10.1128/JB.00691-13.

Wei, Q., Hu, Q., Li, S., Lu, H., Chen, G., Shen, B., Zhang, P., & Zhou, Y., 2014. A novel functional class 2 integron in clinical *Proteus mirabilis* isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* 69, 973–976. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt456>

White, D.G., Zhao, S., Sudler, R., Ayers, S., Friedman, S., Chen, S., McDermott, P.F., McDermott, S., Wagner, D.D., & Meng, J., 2001. The isolation of antibiotic-resistant salmonella from retail ground meats. *N. Engl. J. Med.* 345, 1147–1154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010315>

Whittle, G., Hund, B.D., Shoemaker, N.B., & Salyers, A.A., « Characterization of the 13-Kilobase ermF Region of the *Bacteroides* Conjugative Transposon CTnDOT », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 67, no8, p. 3488-3495, août 2001, doi: 10.1128/AEM.67.8.3488-3495.2001.

WHO, 2014. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [WWW Document]. URL <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241564748> (accessed 10.11.23).

Wicker T, Sabot F, Hua-Van A, Bennetzen JL, Capy P, Chalhoub B, Flavell A, Leroy P, Morgante M, Panaud O, Paux E, SanMiguel P, & Schulman AH 2007. A unified classification system for eukaryotic transposable elements. *Nat Rev Genet* 8: 973-982

Wood, M.M., & Gardner, J.M., « The Integration and Excision of CTnDOT », *Microbiol. Spectr.*, vol. 3, no 2, p. MDNA3-0020-2014, avr. 2015, doi: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0020-2014.

Wozniak, R.A.F., & Waldor, M.K., 2010. Integrative and conjugative elements: mosaic mobile genetic elements enabling dynamic lateral gene flow. *Nat. Rev. Microbiol.* 8, 552–563. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2382>

Wright, M.S., Baker-Austin, C., Lindell, A.H., Stepanauskas, R., Stokes, H.W., & McArthur, J.V., 2008. Influence of industrial contamination on mobile genetic elements: class 1 integron abundance and gene cassette structure in aquatic bacterial communities. *ISME J.* 2, 417–428. <https://doi.org/10.1038/ismej.2008.8>

Xu, H., Davies, J., & Miao, V., 2007. Molecular characterization of class 3 integrons from *Delftia* spp. *J. Bacteriol.* 189, 6276–6283. <https://doi.org/10.1128/JB.00348-07>

Yoneyama, H., & Katsumata, R., 2006. Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 70, 1060–1075. <https://doi.org/10.1271/bbb.70.1060>

Zapun, A., Contreras-Martel, C., & Vernet, T., 2008. Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance. *FEMS Microbiol. Rev.* 32, 361–385. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2007.00095.x>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Zhang, X.-X., Zhang, T., & Fang, H.H.P., 2009. Antibiotic resistance genes in water environment. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 82, 397–414. <https://doi.org/10.1007/s00253-008-1829-z>

Zhang, X.Y., Ding, L.J., & Yue, J., 2009. Occurrence and characteristics of class 1 and class 2 integrons in resistant *Escherichia coli* isolates from animals and farm workers in northeastern China. *Microb. Drug Resist. Larchmt.* N 15, 323–328. <https://doi.org/10.1089/mdr.2009.0020>

Zrimec, J., & Lapanje, A., 2018. DNA structure at the plasmid origin-of-transfer indicates its potential transfer range. *Sci. Rep.* 8, 1820. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20157-y>

Année universitaire : 2023-  
2024

Présenté par : BELAKROUM Djalel

## **L'importance Des Transferts Horizontaux Dans La Multirésistance Bactérienne**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en  
Biologie moléculaire des micro-organismes**

### **Résumé**

La résistance bactérienne est majoritairement associée à l'acquisition d'acide désoxyribonucléique (ADN) étranger via des supports génétiques mobiles, plus précisément les éléments transposables qui sont des séquences d'ADN mobiles, qui ont la capacité de changer de position dans le génome et de se déplacer d'un locus à un autre. Ces transposons peuvent porter et assurer la mobilité des intégrons de résistance (IR) qui sont des éléments génétiques qui contiennent un nombre de cassettes qui codent essentiellement des gènes de résistances aux antibiotiques. De ce fait, les IRs jouent un rôle majeur dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques. Plus récemment, leur rôle s'est élargi avec la découverte de structures d'intégrons chromosomiques dans les génomes de centaines d'espèces bactériennes. 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. L'implications des transposons dans la dissémination des gènes de résistance est redoutable par leur capacité de transférer ces gènes de résistance aux antibiotiques ou aux facteurs environnementaux d'une bactérie à une autre au sein de la même famille ou de familles différentes, entre les Gram positifs et les Gram négatifs, comme par exemple le cas du tn916 qui est transféré de *Streptococcus faecalis* à *Staphylococcus aureus* et d'*Enterococcus faecalis* DS16 à *Escherichia coli*.

**Mots-clefs :** Transfert horizontal, Transposons, Intégrons, Multi-résistante, Dissémination.

### **Jury d'évaluation :**

**Présidente :** OULMI Lamia (MCB – U Constantine 1 Frères Mentouri).  
**Encadrante :** ALATOU Radia (Pr – U Constantine 1 Frères Mentouri).  
**Examinatrice :** ARABET Dallel (MCA - Constantine 1 Frères Mentouri).



