

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Microbiologie

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم : الميكروبيولوجيا

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences Biologique

**Spécialité :** Microbiologie générale et biologie moléculaire des  
microorganismes

N°d'ordre :

N°de série :

Intitulé :

---

**Le rôle des éléments transposables dans  
l'émergence des bactéries multi-résistante**

---

**Présenté par :** Bouhali Yousra

**Le :** 20/06/2023

Harizi Malak

Laib Wafa

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** Mme. Oulmi L. (MCB - Université Constantine 1).

**Rapporteur :** Mme. Alatou R. (Pr - Université Constantine 1).

**Examineur :** Mme. Arabet D. (MCA - Université Constantine 1).

*Année universitaire*

*2022/2023*

# **Remerciement**

*Nous remercions d'abord et avant tout Allah qui nous a donné la volonté et la force pour survivre, ainsi pour dépasser toutes les difficultés et la patience pour réaliser ce travail.*

*Un remerciement particulier à notre*

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

*Nous remercions également les membres de jury*

*Mme. Oulmi Lamia et Mme. Arabet Dassel d'avoir accepté d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Sans oublier tous les enseignants qui ont contribué à notre formation durant notre vie universitaire particulièrement les enseignants de notre faculté.*

*Nous remercions toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire.*

*Merci à tous*



# Dédicace

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

*Je remercie dieu parce qu'il est toujours à mes côtés et toujours me donne des opportunités pour réussir et m'honorer*

*À mes très chers parents*

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

*À Mon cher frère : Rami*

*À Mon cher frère : Issam et sa femme kelthoum.*

*À ma petite princesse : Eline Mayassin*

*À Mes camarades Yousra et Wafa qui a partagent avec moi les moments difficiles de ce travail.*

*À mes copines Fatima et RIHEB*

*À tous mes collègues qui travaillent avec moi dans le laboratoire*

*À tous les membres de la famille Harizi et Bouarroudj sans citer les noms.*

*À tous les amies que je n'ai pas citées.*

*Nous tenons particulièrement à remercier notre promotrice et directrice de mémoire madame **Alatou Radia** pour avoir acceptée la charge de nous encadrer*



*Malak*



# Dédicace

**C'est avec joie que je dédie ce modeste travail :**  
*Je remercie dieu parce qu'il est toujours à mes côtés et toujours me  
donne des opportunités pour réussir et m'honorer*

*A ma chère mère*

*Ma douce et tendre maman. Quoique je fasse, je ne pourrais te rendre ce  
que tu as fait pour moi. Si je suis arrivée là, c'est bien grâce à toi. Que  
dieu te donne longue vie et te protège pour moi.*

*A mon cher père*

*Tes conseils m'ont suivi et m'ont permis d'atteindre le bout du chemin.  
Sois fier de moi aujourd'hui et vois à travers ce travail mon amour  
sincère et ma gratitude profonde. Que dieu te donne longue vie et te  
protège pour moi.*

*A mon cher oncle : Mohamed*

*Merci d'être toujours à mes côtés, je prie dieu le tout puissant pour qu'il  
vous donne bonheur et prospérité.*

*A ma tendre, gentille et adorable sœur Selma*

*A mes chers frères Aissa et Oussama et sa femme Amira*

*À Mes camarades Wafa et Malak Pour son soutien moral, sa patience et  
sa compréhension tout au long de ce mémoire et surtout pour notre  
amitié, merci.*

*Nous tenons particulièrement à remercier notre promotrice et directrice  
de mémoire madame **Alatou Radia** pour avoir acceptée la charge de  
nous encadrer*

**Yousra**





# Dédicace

*Je remercie dieu parce qu'il est toujours à mes côtés et toujours me donne des opportunités pour réussir et m'honorer*

*Je dédie ce travail à*

*A Mon Très Cher Père :*

*Pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour, pour son amour, Et ses encouragements. Que ce travail, soit pour vous, un faible témoignage de ma Profonde affection et tendresse. Qu'ALLAH le tout puissant te préserve, t'accorde Santé, bonheur et te protège de tout mal.*

*A ma très chère mère :*

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Qu'ALLAH te protège et te donne la santé, le bonheur et longue vie.*

*A mes frères : Ayoub, yakoub, Adem et aboubakar que j'aime tant Pour leurs petit mot et leurs soutiens*

*A Mes camarades Yousra et Malak qui a partagent avec moi les moments difficiles de ce travail.*

*Nous tenons particulièrement à remercier notre promotrice et directrice de mémoire madame **Alatou Radia** pour avoir acceptée la charge de nous encadrer*

*Wafa*



## Résumé

La résistance bactérienne est majoritairement associée à l'acquisition d'ADN étranger via des supports génétiques mobiles tels que 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 jouent un rôle incontournable dans la multi-résistance bactérienne grâce à leur organisation génétique qui laisse penser à un îlot de pathogénicité. Leur implication est redoutable par leur capacité de transférer des gènes de résistance aux antibiotiques ou aux facteurs environnementaux d'une bactérie 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*.

**Les mots clés :** Transposon, Multi-résistance, Emergence, Dissémination.

## Abstract

Bacterial resistance is mainly associated to the acquisition of foreign DNA like 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 play a key role in bacterial multidrug resistance, thanks to their genetic organization, which suggests an island of pathogenicity (PAIs). Their involvement is formidable due to their ability to transfer antibiotic or environmental resistance genes from one bacterium to another within the same or different families, between gram-positif and gram-negatif bacteria, as in the case of tn916, which is transferred from *Streptococcus faecalis* to *Staphylococcus aureus* and from *Enterococcus faecalis* DS16 to *Escherichia coli*.

**Key words:** Transposon, Multi-resistance, Emergence, Dissemination.

## الملخص

المقاومة البكتيرية ترتبط في الغالب باكتساب حمض نووي أجنبي من خلال عناصر وراثية متحركة مثل الجينات القافزة و هي عبارة عن تسلسلات متحركة من الحمض النووي، لها القدرة على تغيير موقعها في الجينوم والتنقل من موقع إلى آخر. تلعب هاته الجينات القافزة دورًا هامًا في المقاومة المتعددة للبكتيريا بفضل تنظيمها الوراثي الذي يشبه الجزر الأمراض. إن تأثيرها يكمن في قدرتها على نقل جينات المقاومة للمضادات الحيوية أو العوامل البيئية من بكتيريا إلى أخرى داخل نفس العائلة أو بين عائلات مختلفة، إيجابية أو سلبية الغرام، على سبيل المثال الجين 916 ينتق من *Streptococcus faecalis* إلى *Staphylococcus aureus* و من *Enterococcus faecalis* إلى *Escherichia coli* DS16

**الكلمات المفتاحية :** الجينات الناقلة، المقاومة المتعددة، ظهور، انتشار.



## LISTE DES FIGURES

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1.</b> Un mosaïcisme dans les couleurs des grains de maïs .....   | 6  |
| <b>Figure 2.</b> Schéma général du Tn.....  | 7  |
| <b>Figure 3.</b> Éléments transposable de classes I . .....   | 9  |
| <b>Figure 4.</b> Éléments transposable de classes II .....  | 11 |
| <b>Figure 5.</b> Structure de la séquence d'insertion .....   | 12 |
| <b>Figure 6.</b> Structure de transposon composite . .....  | 13 |
| <b>Figure 7.</b> Structure du transposon simple.....  | 14 |
| <b>Figure 8.</b> Transposition répllicative et non répllicative .....   | 17 |
| <b>Figure 9.</b> Schéma du Tn916 montrant les quatre modules fonctionnels :<br>conjugaison; régulation; recombinaison et le gène accessoire tet (M) ..... | 24 |
| <b>Figure 10.</b> Représentation schématique montrant les réactions de recombinaison<br>de l'excision et de l'insertion de Tn916.. .....                  | 26 |
| <b>Figure 11.</b> Schéma de structure du transposon Tn1207.3 .....  | 28 |
| <b>Figure 12.</b> Un schéma de CTnDOT . .....   | 31 |

## LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- AMPc** : Adénosine-monophosphate cyclique
- ARN** : Acide ribonucléique
- DS** : Dissociation
- DSB** : Double Strand Break
- Ets** : Les éléments transposables
- EGM** : Eléments génétique mobile
- ICE** : Integrative and Conjugative Elements
- IHF**: Integration Host Factor
- Int**: Intégrase
- IntDOT** : Gène code pour l'intégrase DOT
- IR** : Séquences inversement répétées
- IS** : Séquences d'insertion
- GlpFK** : Opéron glycerol-P, sn-glycerol 3-phosphate
- Kb**: Kilo base
- KDa**: Kilodaltons
- Mef** : Gènes d'efflux de Macrolides
- OGM** : Organismes Génétiquement Modifiés
- OMS** : L'Organisation mondiale de la santé
- ORF** : *Open Reading Frame*
- OriT** : Origine du transfert
- PAIs** : *Pathogenicity islands*
- Pb** : Paire de base
- PCR** : *Polymerase chain reaction*
- PLP** : La Protéine de liaison aux pénicillines
- Tet(M)** : Gène code pour la tetracéline
- Tc** : La tétracycline
- HGT** : *Horizontal Gene Transfer*
- TIR** : *Tandem invert repeat*
- Tn** : Transposon
- VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- Xis** : Excisionase

# TABLE DES MATIÈRES

|  |    |
|--|----|
| <b>Introduction</b> .....  | 1  |
| <b>CHAPITRE 1: LA RESISTANCE ET LA MULTIRESISTANCE BACTERIENNE</b> |    |
| <b>1. Définition de la résistance</b> .....                        | 2  |
| 1.1. Définition épidémiologie .....                                | 2  |
| 1.2. Définition clinique .....                                     | 2  |
| 1.3. Définition génétique .....                                    | 2  |
| <b>2. Mécanismes de la résistance</b> .....                        | 3  |
| 2.1. La résistance naturelle .....                                 | 3  |
| ➤ Exemples des bactéries résistance naturelle .....                | 3  |
| 2.2. La résistance acquise .....                                   | 3  |
| ➤ Exemples des bactéries à la résistance acquise .....             | 4  |
| 2.2. 1. Résistance par acquisition des gènes transférés .....      | 4  |
| a- La transformation.....  | 4  |
| b- La conjugaison.....   | 4  |
| c- La transduction .....   | 4  |
| d- Les transposons.....  | 5  |
| e- Les intégrons.....  | 5  |
| <b>3. La multi-résistance</b> .....                                | 5  |
| <b>CHAPITRE 2: LES ELEMENTS TRANSPOSABLES</b>                      |    |
| <b>1. Découverte des éléments transposables</b> .....              | 6  |
| 1.1. Historique .....  | 6  |
| 1.2. Définition des éléments transposables.....                    | 7  |
| <b>2. Régulation de l'expression des gènes</b> .....               | 8  |
| <b>2.1. Contrôle intrinsèque de la transposition</b> .....         | 8  |
| <b>3. La classification des éléments transposables</b> .....       | 8  |
| 3.1. La classe I.....  | 9  |
| 3.2. La classe II.....   | 10 |
| <b>4. Types des transposons</b> .....                              | 11 |
| 4.1. Séquences d'insertion (IS).....                               | 11 |
| 4.2. Transposons composite.....                                    | 12 |
| 4.3. Transposons non composite.....                                | 13 |
| 4.4. Transposons conjugatifs.....                                  | 14 |
| 4.5. Les transposons non autonomes .....                           | 14 |

|  |    |
|--|----|
| <b>5. Diversité des Ets</b> .....  | 15 |
| 5.1. Diversité des Ets dans le génome .....  | 15 |
| 5.2. Impacte des Ets sur le génome .....   | 15 |
| <b>6. Les mécanismes de transposition</b> .....  | 16 |
| 6.1. La transposition réplivative .....  | 16 |
| 6.2. La transposition non réplivative .....  | 16 |
| <b>7. Transmission des Ets</b> .....   | 18 |
| 7.1. Conjugaison .....   | 18 |
| <b>8. Le rôle des transposons dans la multi-résistance des bactéries</b> .....               | 19 |
| 8.1. La résistance aux antibiotiques.....  | 19 |
| A-Exemple de transposon Tn10 résistant aux antibiotiques.....                                | 19 |
| 8.2 La résistance aux facteurs environnementaux .....  | 19 |
| 8.2.1. La résistance à la chaleur.....   | 20 |
| 8.2.2 La résistance aux métaux lourds.....   | 20 |
| A- Exemple du transposon TnMERI1 .....   | 20 |
| B- Exemple du transposon Tn5053.....   | 20 |
| <b>CHAPITRE 3: DISSEMINATION DES GENES DE RESISTANCE ENTRE LES BACTRIES</b>                  |    |
| <b>1. Dissémination des transposons isolé à l'origine des bactéries à Gram positif</b> ..... | 23 |
| 1.1. Tn916 chez <i>Enterococcus faecalis</i> .....   | 23 |
| 1.1.1. Définition .....  | 23 |
| 1.1.2. Le transposon Tn 916.....   | 23 |
| 1.1.3. Organisation des gènes de Tn916 .....   | 24 |
| 1.1.4. Recombinaison de Tn916.....   | 24 |
| 1.2. Tn 1207.3 chez <i>Streptococcus pyogenes</i> .....                                      | 27 |
| 1.2.1. Le transposon Tn 1207.03.....   | 27 |
| 1.3. Tn 5397chez <i>Clostridium difficile</i> .....  | 28 |
| 1.3.1. Le transposon Tn5397.....   | 28 |
| 1.4. Tn 1545 chez <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....                                      | 29 |
| 1.4.1. Le transposon Tn 1545.....  | 29 |
| <b>2. Dissémination des transposons isolé à l'origine des bactéries a Gram négatif</b> ..... | 30 |
| 2.1. SXT chez <i>Vibrio cholerae</i> .....   | 30 |
| 2.1.1. Transposon SXT .....  | 30 |
| 2.2. CTnDOT Chez Bactéroïdes.....  | 30 |

|   |    |
|---|----|
| 2.2.1. Le transposon CTnDOT.....                    | 30 |
| 2.2.2. Organisation des gènes de CTnDOT .....       | 31 |
| 2.3. Tn 4555 chez <i>Bacteroides vulgatus</i> ..... | 31 |
| 2.3.1. Transposon Tn4555 .....                      | 31 |
| 2.3.2. Le rôle des gènes de Tn4555 .....            | 32 |
| <b>Conclusion</b> .....                             | 35 |
| <b>Référence bibliographique</b>                    |    |



# **Introduction**

### 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. Parmi les facteurs contribuant à l'émergence des bactéries multi-résistantes, les éléments transposables. Ces derniers, également connus sous le nom de '**Transposons**', sont des séquences d'ADN mobiles capables de se déplacer à travers le génome bactérien et de transporter des gènes de résistance aux antibiotiques ou facteurs environnementaux [135]. Quelle est le rôle des éléments transposables dans l'émergence des bactéries multi-résistante

Ce mémoire expose une synthèse bibliographique, nous examinerons en détail le rôle des éléments transposables dans l'émergence des bactéries multi-résistantes, nous discuterons également les différents types de transposons, leurs mécanismes de transfert des gènes de résistance et leur impact.



**CHAPITRE 1**

**LA RESISTANCE ET LA  
MULTIRESISTANCE BACTERIENNE**



## 1. Définition de la résistance

Il existe plusieurs définitions de la résistance :

### 1.1. Définition épidémiologie

Une souche est considérée résistante lorsqu'elle est capable de survivre à une concentration d'antibiotiques beaucoup plus élevée que celle qui est suffisante pour inhiber le développement de la plupart des autres souches de la même espèce [1]. En Europe, le centre européen de contrôle et de prévention des maladies évalué à 33000 le nombre de décès résultants de bactérie résistantes aux antibiotiques [2].

### 1.2. Définition clinique

Une bactérie est considérée comme « résistante » lorsqu'elle échappe aux effets des antibiotiques, ce qui peut se traduire par un échec clinique. Cela signifie que les antibiotiques prescrits ne parviennent pas à éliminer l'infection causée par cette bactérie, ce qui peut entraîner des complications et des conséquences graves pour la santé. La résistance aux antibiotiques est donc un problème majeur de santé publique qui nécessite une surveillance continue et des efforts pour prévenir son développement et sa propagation [3].

### 1.3. Définition génétique

Du côté génétique, la résistance aux antibiotiques se réfère à la présence de gènes de résistance dans le génome de la bactérie. Ces gènes peuvent être détectés par des techniques biophysiques ou génétiques, telles que la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) ou le séquençage du génome. La présence de ces gènes confère à la bactérie la capacité de résister aux antibiotiques, en modifiant par exemple la cible des médicaments, en produisant des enzymes qui inactivent les antibiotiques ou en réduisant l'entrée des antibiotiques dans la cellule bactérienne. La détection des gènes de résistance est donc un élément clé pour surveiller la propagation de la résistance aux antibiotiques et adapter les stratégies de traitement en conséquence [4].

## 2. Mécanismes de la résistance

Il existe deux types de résistance bactérienne : la résistance naturelle et la résistance acquise [5].

### 2.1. La résistance naturelle

La résistance naturelle, également appelée résistance intrinsèque, qui est considérée comme une propriété fonctionnelle ou structurelle qui confère une certaine tolérance, voire une insensibilité à l'égard d'une molécule particulière ou d'une classe d'antimicrobiens. La réduction ou l'absence de sensibilité à un antibiotique peut être causée par : un manque d'affinité du composé pour la cible bactérienne, une inaccessibilité de la molécule à la cellule bactérienne, une expulsion de l'antibiotique par des pompes à efflux chromosomiques, une inactivation enzymatique innée de l'antibiotique [6].

#### ➤ Exemples des bactéries résistance naturelle [7]

*Klebsiella spp* produit naturellement des bêta-lactamases. Cette enzyme est présente dans l'espace périplasmique de la bactérie et sert à la destruction d'antibiotiques comme les Pénicillines A, avant que ceux-ci ne puissent atteindre leur cible bactérienne.

Les bactéries anaérobies sont résistantes aux aminosides car le passage des aminosides à travers la membrane cytoplasmique nécessite un système de transport actif absent chez les anaérobies.

### 2.2. La 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 [8]. Il existe deux phénomènes majeurs à la base de l'acquisition de résistances par des modifications du génome bactérien : les mutations responsables des résistances endogènes et l'acquisition horizontale de matériel génétique étranger responsable des résistances exogènes. En outre, certaines résistances peuvent résulter de l'association d'une mutation et d'un transfert horizontal de gène [6].

➤ **Exemples des bactéries à la résistance acquise [9]**

Le *Streptococcus pneumoniae* a acquis une résistance aux pénicillines en modifiant une protéine membranaire spécifique, la Protéine de liaison aux pénicillines (PLP), qui se lie normalement aux pénicillines.

Les staphylocoques multi-résistants, ont également développé une résistance aux pénicillines en modifiant leur propre PLP, ainsi qu'en produisant une bêta-lactamase.

D'autres souches bactériennes telles que les gonocoques, *Haemophilus influenzae*, les anaérobies et les entérocoques ont développé une résistance en produisant une bêta-lactamase.

### **2.2. 1. Résistance par acquisition des gènes transférés**

Les résistances liées à l'acquisition d'ADN résultent d'un transfert horizontal d'éléments génétiques (THG) entre différentes espèces, même si elles sont éloignées phylogénétiquement [10]. Les bactéries utilisent trois principaux mécanismes pour effectuer ce transfert horizontal de gènes : la transformation naturelle, la transduction et la conjugaison [11]. Le transfert de ces gènes devient plus efficace lorsqu'ils sont incorporés dans des éléments mobiles tels que des plasmides, des transposons, des intégrons [12].

#### **a- La transformation**

Lors de la transformation, le procaryote absorbe de l'ADN nu présent dans son environnement et dérivé d'autres cellules qui se sont lysées à leur mort et ont libéré leur contenu [13].

#### **b- La conjugaison**

C'est un transfert de matériel génétique, nécessite un contact physique entre une cellule donneuse et une cellule receveuse via une pilus de conjugaison [14].

#### **c- La transduction**

La transduction correspond à un transfert d'ADN par l'intermédiaire d'un virus appelé phage ou bactériophage [15]. Chez une bactérie donneuse infectée par un phage, lors de l'encapsidation il peut y avoir incorporation d'ADN de l'hôte dans la capsid. Soit cette

encapsulation est aléatoire (transduction généralisée), soit elle concerne les régions d'ADN adjacente au virus qui s'excisent incorrectement (transduction spécialisée). Les phages libérés par lyse vont ensuite infecter d'autres bactéries, ces transferts sont donc dépendants de la gamme d'hôte des phages [16].

#### **d- Les transposons**

Les transposons ont été identifiés chez tous les procaryotes et eucaryotes, occupant une grande partie du génome de l'espèce. C'est le mouvement de fragment discret d'ADN d'un locus à un autre, sur le même chromosome ou d'un chromosome à un autre [17]. Les transposons seront détaillés dans le chapitre suivant

#### **e- Les intégrons**

Les intégrons sont des éléments génétiques bactériens capables de capter et d'exprimer des gènes de résistance aux antibiotiques sous forme de cassettes [18]. Tous les intégrons ont trois éléments fonctionnels de base. Le premier élément est l'intégrase codée par le gène *intI* [19]. Le deuxième élément est le site de recombinaison *attI* reconnu par l'intégrase [20], le troisième élément de la plateforme fonctionnelle de l'intégron [21].

### **3. La multi-résistance**

Le phénomène de multi-résistance aux antibiotiques chez les bactéries est apparu pour la première fois dans les années 1950, avec l'utilisation de ces médicaments [2]. La multi-résistance résulte de l'accumulation de plusieurs mécanismes de résistance, qu'ils soient naturels ou acquis [23].

La multi-résistance est un phénomène naturel inévitable qui constitue une grave menace pour la santé publique mondiale. Défini comme l'insensibilité ou la résistance des micro-organismes aux agents antimicrobiens administrés (structurellement non liés et avec des cibles moléculaires distinctes), bien qu'avec des sensibilités différentes [24].

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), des taux très élevés de résistance chez des bactéries telle que *Escherichia coli* ont été observés [25,26], ces gènes de résistance peuvent être facilement capturés, disséminés et échangés entre différentes bactéries [22].

## **CHAPITRE 2**

# **LES ELEMENTS TRANSPOSABLES**

## 1. Découverte des éléments transposables

### 1.1. Historique

Pendant longtemps, les éléments transposables étaient considérés comme n'ayant aucune fonction, mais ils sont maintenant considérés comme des acteurs majeurs dans l'évolution du génome [27].

En 1950, Barbara McClintock a découvert que certains gènes pouvaient se déplacer le long des chromosomes, ce qui a été mal accueilli par la communauté scientifique [28]. McClintock étudiait le mécanisme de rupture et de fusion des chromosomes chez le maïs et avait identifié un locus sur le chromosome 9 où la cassure se produisait toujours. Elle la nommée "Ds" pour "Dissociation". Elle a remarqué que DS pouvait changer de position dans le chromosome et activer ou désactiver l'expression des gènes de pigmentation, ce qui entraînait un mosaïcisme dans les couleurs des grains de maïs (**Figure 1**) [27]. Malheureusement, il y a 64 ans la proposition de McClintock n'a pas été bien accueillie par la communauté scientifique qui n'était pas prête à l'accepter [29].

La présence d'ADN mobile dans les bactéries a été reconnue à la fin des années 1960 [30], mais il faudra attendre une autre décennie et la découverte des éléments P chez la drosophile pour que les travaux de McClintock commencent à être reconnus par la communauté scientifique [31] et elle recevra finalement le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1983 [29].

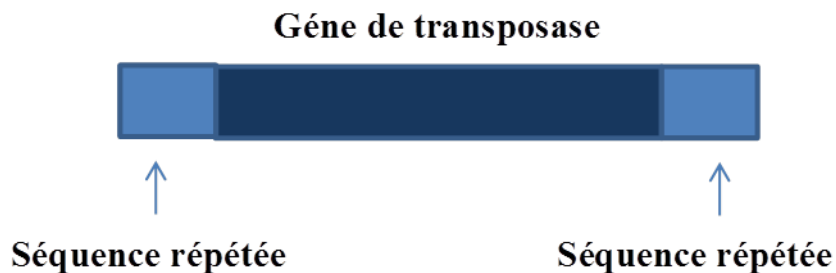


**Figure 1.** Un mosaïcisme dans les couleurs des grains de maïs [32].

## 1.2. Définition des éléments transposables

Les éléments transposables sont de petits fragments d'ADN capables de se déplacer d'un locus à un autre dans les génomes [33]. Ils sont également capables de se multiplier au sein d'une cellule, soit de manière autonome, en codant les protéines nécessaires à leur mobilisation (transposase), soit de manière non autonome [34 ,35], en raison d'un manque de gènes codant pour l'enzyme de la transposition (**Figure 2**) [36].

Les éléments transposables (Ets) sont des constituants majeurs des génomes et sont présents chez presque tous les organismes vivants, qu'ils soient eucaryotes ou procaryotes. Dans les génomes eucaryotes, leur présence peut varier de 3% à près de 20% chez les champignons (eumycètes) [37,38], de 3% à 52% chez les métazoaires (près de 25% chez la drosophile, environ 45% chez l'Homme [39] et jusqu'à plus de 90% dans les génomes des plantes) [40,41, 42]. Il y a un nombre important de chercheurs abordés le sujet du point de vue de l'évolution des génomes permet eux Bbhne et al [43] ; Capy et al [44] ; Kidwell et Lisch,[45] ; McDonald [46] ; Pritham [47]. Les éléments transposables, peuvent provoquer des réarrangements chromosomiques [48] tels que des duplications segmentales et des délétions via des recombinaisons illégitimes [49]. Ces séquences mobiles peuvent également provoquer des mutations lors de leur insertion dans le génome, modifiant par exemple l'expression de certains gènes en s'insérant dans leurs régions régulatrices [39].



**Figure 2.** Schéma général du Tn [50].

### - Définition de transposase

La transposase est une enzyme spécifique de chaque élément mobile, clive les deux brins de l'ADN de part et d'autre de l'élément, puis le fragment clivé est inséré dans un autre endroit du génome. [29]

## 2. Régulation de l'expression des gènes

Les bactéries ont développé des mécanismes pour limiter leur transposition et ainsi préserver l'intégrité de leur génome [51]. Les transposons peuvent causer une instabilité génomique lorsqu'ils sont très actifs, malgré leur capacité à contribuer à la variabilité génétique et à transporter des gènes bénéfiques [52]. De plus, les transposons ont une capacité d'autolimitation qui leur permet de survivre sans tuer leur hôte [53].

### 2.1. Contrôle intrinsèque de la transposition

La fréquence de transposition dans une cellule bactérienne dépend généralement de la quantité de protéine transposase produite. Pour cette raison, la régulation de l'expression de la transposase est un mécanisme clé pour contrôler la transposition [53]. Les promoteurs naturels des gènes de la transposase ont tendance à être faibles, ce qui limite leur transcription [54,55, 56]. De plus, ces promoteurs chevauchent souvent le site de liaison de la transposase dans la répétition inversée terminal de l'élément, ce qui permet une forme d'inhibition de la transposase où sa propre expression inhibe la transcription [55,57, 58]. La production de protéines transposases tronquées est également courante chez de nombreux éléments [51]. Pour l'élément IS50, un promoteur interne génère une transposase tronquée à l'extrémité N-terminale qui forme des hétérodimères de transposase non productifs et inhibe l'activité de la transposase [59]. Enfin, l'expression de la transposase est également régulée par un mécanisme post-transcriptionnel intrinsèque. Il pourrait être logique de penser que la transposition dans un gène actif augmenterait l'expression de la transposase par la transcription à partir des gènes adjacents [53].

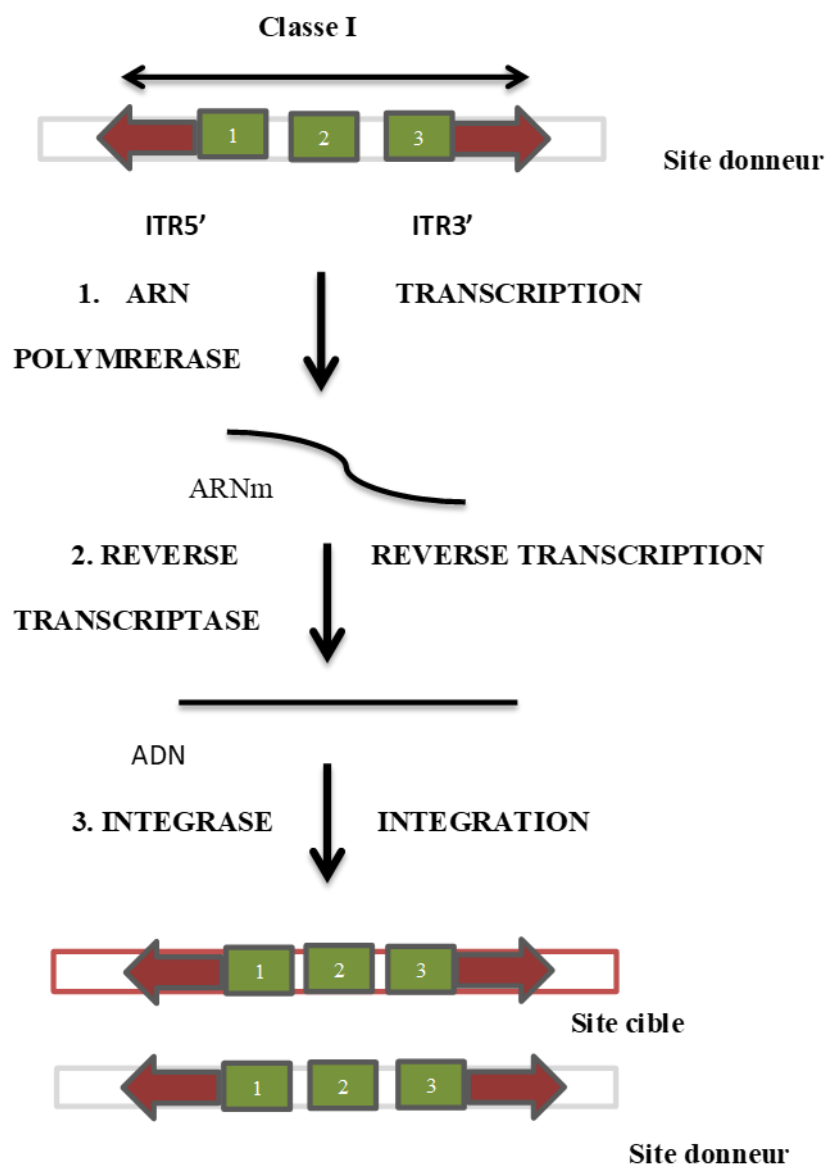
## 3. La classification des éléments transposables

La classification des Ets est actuellement basée sur plusieurs critères allant du mode de transposition à la phylogénie des séquences. Deux principales classes sont distinguées. D'une part, les éléments qui transposent en utilisant un intermédiaire ARN et une transcriptase inverse (système copier-coller), ils appartiennent à la Classe I. Les autres éléments utilisent un intermédiaire ADN (système couper-coller) et une transposase. Ils appartiennent à la Classe II [60].



### 3.1. La classe I

Les éléments de la classe I, également appelés rétro-éléments, ont la particularité de se copier et de s'insérer dans le génome via un intermédiaire ARN [61,62]. Ils fonctionnent en se répliquant de l'ADN vers l'ARN par transcription, puis en revenant à l'ADN par transcription inverse. La copie d'ADN résultante est ensuite insérée dans le génome à une position différente. L'enzyme responsable de la transcription inverse, souvent codée par l'élément transposable lui-même, est appelée reverse transcriptase (**Figure 3**). Les rétro-transposons se comportent de manière très similaire aux rétrovirus, tels que le VIH [63].



**Figure 3.** Éléments transposable de classes I [64].

### 3.2. La classe II

Les éléments de classe II, appelés transposons d'ADN, codent pour une enzyme « transposase » qui reconnaît l'extrémité de l'élément, l'excise et l'insère ailleurs dans le génome. Cette classe utilise le mécanisme « couper-coller » (**Figure 4**) [65].

Deux sous-classes ont été définies pour refléter les différentes stratégies de transposition utilisées [66].

- La sous-classe 1 des éléments de classe II utilise le mécanisme de "couper-coller" pour la transposition. L'élément transposable dans ce mécanisme est excisé d'un locus et inséré à un autre, il n'y a pas de changement dans le nombre de copies. Si la transposition se produit pendant la réplication de l'ADN, l'élément peut être copié et amplifié. Les répétitions terminales inversées (TIR) sont une caractéristique commune des éléments de classe II, sous-classe 1, et contiennent les sites de fixation de la transposase et de coupure [66].
- La sous-classe 2 des éléments de classe II présente la particularité que seul l'un des deux brins d'ADN est clivé pendant la transposition, et que seul le brin clivé est utilisé pour la transposition. Contrairement à la sous-classe 1, ces éléments utilisent un intermédiaire à ADN pour leur transposition, mais leur mode de fonctionnement reste du type « couper - coller » [66].

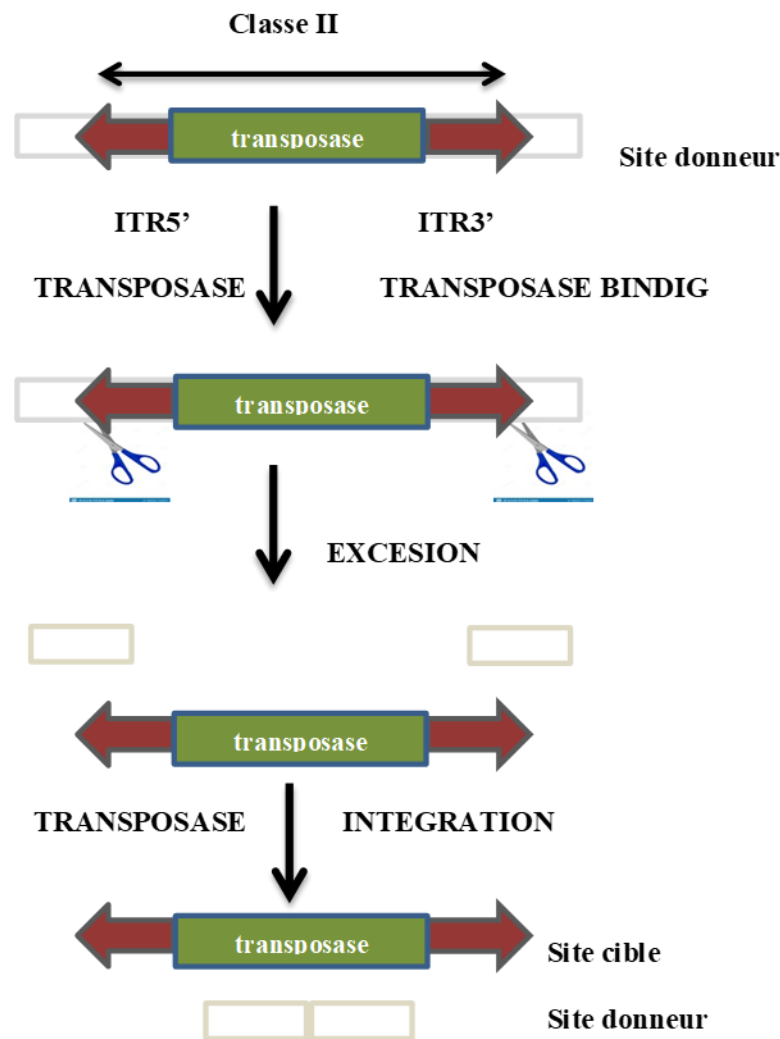
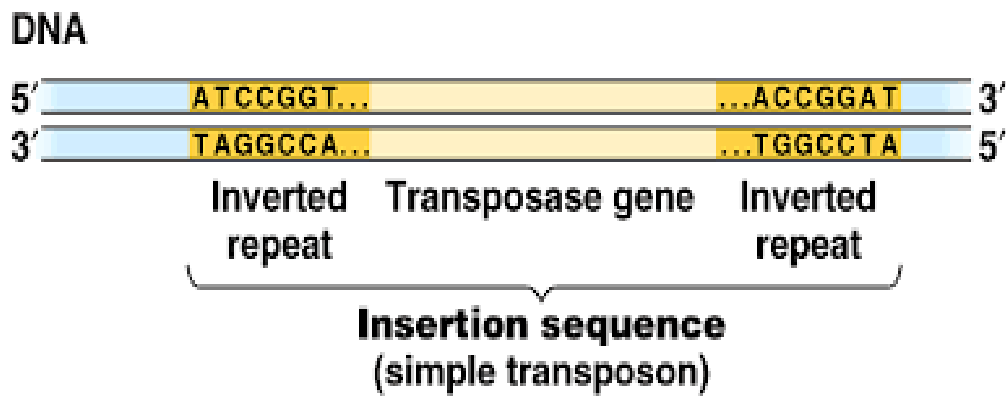


Figure 4. Éléments transposable de classes II [64].

## 4. Types des transposons

### 4.1. Séquences d'insertion (IS)

Il y a plus de 40 ans, plusieurs scientifiques ont observé l'insertion de séquences nucléotidiques dans de nombreux gènes, tels que dans l'opéron lactose, le prophage lambda [67] ou encore l'opéron galactose chez *Escherichia coli*, ce qui a conduit à la découverte de la première IS. [67,68]. Les IS sont les éléments transposables les plus simples et ne contiennent que les informations génétiques nécessaires à leur transposition. Elles sont considérées comme phénotypiquement cryptiques car leur présence n'a pas d'effet visible sur le phénotype de l'hôte. Elles sont de petite taille, généralement inférieure à 2 500 Pb, et sont bordées par des séquences inversement répétées (IR) de 20 à 40 Pb [69]. Ces séquences contiennent des sites de liaison à la transposase qui permettent le clivage médié par cette dernière pendant la transposition (**Figure 5**) [70,71].



**Figure 5.** Structure de la séquence d'insertion [74].

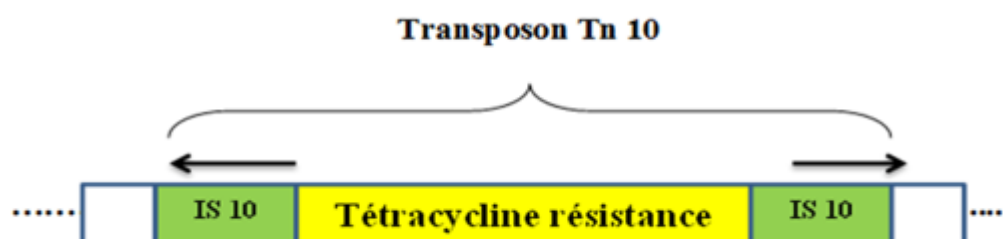
Les éléments IS commencent leur réaction de transposition par la liaison de la transposase aux extrémités de l'élément. Cela conduit à la formation de transposomes, qui sont des complexes nucléo-protéiques contenant généralement deux ou plusieurs monomères de transposase et parfois d'autres protéines accessoires telles que la protéine architecturale d'ADN Integration Host Factor (IHF) [72]. La formation de transposomes peut conduire à des changements conformationnels qui permettent la réaction de clivage de l'ADN et le transfert de brin [70,71]. La transposition d'éléments IS peut causer des résistances aux antibiotiques chez les bactéries en perturbant l'expression des gènes. Cette perturbation peut être due à l'insertion de l'élément IS dans un gène cible, entraînant une altération de sa fonction ou de son niveau d'expression. De plus, les éléments IS contiennent souvent des séquences promotrices qui peuvent être activées lors de l'insertion, augmentant ainsi l'expression de gènes de résistance. Par conséquent, la transposition d'éléments IS peut introduire de nouveaux promoteurs puissants ou hybrides, entraînant une expression accrue des gènes de résistance ou l'activation de gènes silencieux [73].

#### **4.2. Transposons composite**

Les transposons composites sont formés de deux éléments IS qui sont suffisamment proches pour agir ensemble et mobiliser le segment d'ADN qu'elles encadrent. Ces deux éléments IS peuvent être identiques ou similaires, et peuvent être orientés directement ou inversement par rapport l'un à l'autre. Dans la plupart des cas, seule l'une des deux IS du transposon code pour une transposase fonctionnelle, tandis que l'autre code souvent pour un régulateur de la transposition [69]. Le segment d'ADN entre les IS peut avoir différentes fonctions, mais il porte généralement des gènes d'adaptation bactérienne et des gènes de survie tels que ceux conférant la résistance aux antibiotiques et la dégradation de molécules

étrangères [75,76]. Par exemple, Tn10 (flanqué de IS10) et Tn554 contiennent respectivement des gènes de résistance à la tétracycline et des gènes de catabolisme du benzène (**Figure 6**) [77, 78].

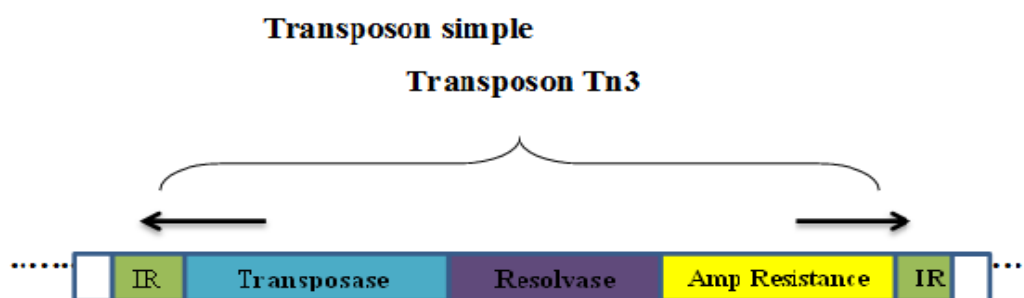
Les IS flanquant les transposons composites sont responsables de la machinerie de recombinaison telle que la transposase et les sites agissant en cis aux extrémités des IS. Avec les transposons composites, l'activité de transposition peut se produire de deux manières : soit une unité globale de transposon composite soit en tant qu'élément IS individuel excisé des transposons [76].



**Figure 6.** Structure de transposon composite [79].

#### 4.3. Transposons non composite

Les transposons non composites ne possèdent pas d'éléments IS à leurs extrémités, mais partagent une transposase commune [80] et des séquences terminales inversées de 35 à 48 Pb reconnues par la transposase (**Figure7**). Ces transposons ont des tailles variables allant jusqu'à 70 Kb, contiennent les informations nécessaires à leur transposition, ainsi que des informations supplémentaires telles que des gènes cataboliques (Tn4651) ou de résistance aux antibiotiques (Tn3, Tn1721) [81].



**Figure 7.** Structure du transposon simple [79].

#### 4.4. Transposons conjugatifs

Les éléments intégratifs et conjugatifs (ICE) sont des éléments génétiques présents dans le chromosome bactérien qui peuvent s'exciser et être transférés par conjugaison [82,83]. Contrairement aux plasmides, ils ne peuvent pas se répliquer de façon autonome et doivent s'intégrer dans le chromosome. Ces éléments contiennent des gènes nécessaires à la machinerie de conjugaison, qui leur permettent de se transmettre à d'autres cellules. Les ICE sont connus pour être des vecteurs importants de la dissémination de la résistance aux antibiotiques, comme c'est le cas pour l'ICE SXT chez *Vibrio cholerae*, qui porte des gènes de résistance au chloramphénicol, au triméthoprime, aux sulfonamides et à la streptomycine [84,85].

#### 4.5. Les transposons non autonomes

Les transposons non autonomes sont des éléments de petite taille, souvent inférieurs à 500 Pb, [86] qui sont classés dans la classe I des éléments transposables [87,88]. Contrairement aux éléments autonomes, ils ne possèdent pas les gènes codant les enzymes permettant la transposition [86]. Ils peuvent être répliqués par des protéines exprimés par des éléments autonomes présents ailleurs dans le génome [89]. Au cours de l'évolution, les transposons non autonomes ont perdu les gènes codant pour les enzymes de transposition [86].

## 5. Diversité des Ets

### 5.1. Diversité des Ets dans le génome

Les éléments transposables sont extrêmement répandus dans les génomes de tous les organismes vivants connus, qu'ils soient procaryotes ou eucaryotes, animaux, végétaux ou champignons [90]. La diversité des éléments transposables ne cesse d'augmenter depuis leur découverte, et leur présence et leur proportion varient considérablement entre les différents génomes [87,91]. Certaines super-familles d'éléments transposables peuvent être dominantes dans certains génomes, tandis que d'autres peuvent être prépondérantes dans d'autres génomes. Par exemple, les éléments de classe I semblent être prédominants dans les génomes végétaux et mammifères [92,93], tandis que les éléments de classe II sont plus fréquents chez les champignons et certains animaux tels que la chauve-souris *Myotis Lucifigus* [94, 95, 96, 97]. Ces variations de distribution ont des implications pour la diversité et la plasticité génomique, étant donné que les mécanismes d'insertion et les spécificités des différents éléments transposables peuvent varier considérablement [43,98, 99, 100].

### 5.2. Impacte des Ets sur le génome

Les éléments transposables jouent un rôle important dans l'évolution et la diversité biologique, en raison de leur capacité à se déplacer et à s'insérer dans le génome des organismes. Le fait qu'il s'agisse de séquences répétées capables de transposer en fait des facteurs de plasticité ayant un fort impact sur leurs génomes hôtes [101]. De nombreux cas d'insertions d'ET avec un impact bénéfique [102]. Par exemple chez les bactéries l'insertion d'un ET en amont de l'opéron glycerol-P, sn-glycerol 3-phosphate (glpFK) pouvait activer celui-ci sans le système de régulation habituel basé sur un intermédiaire à adénosine-monophosphate cyclique (AMPC) qui permet à la bactérie d'utiliser le glycérol comme substrat pour son développement [103].

Les génomes procaryotes sont très denses en séquences codantes [104] et que les régions intergéniques contiennent les structures de régulation des gènes, il est fortement probable que l'insertion d'un ET entraîne des effets délétères sur les génomes [105].

Les Ets peuvent influencer sur la structure du génome. L'insertion des Ets entraîne dans la plupart des cas de l'inactivation du gène [106] ou peuvent faire varier le niveau d'expression des gènes environnants [107,108].

## 6. Les mécanismes de transposition

Les transposons peuvent se déplacer de deux manières différentes lors de la transposition, comme l'indique l'une des deux modalités suivantes [109] :

### 6.1. La transposition réplivative

Le système de transposition utilisant le mode réplivative "copier-coller" permet une multiplication considérable du nombre de copies de ces éléments dans les génomes. Cela représente la majorité des éléments transposables [110, 111, 112].

La transposition réplivative implique l'insertion d'une copie de l'élément original dans un nouveau site, tandis que l'élément original reste en place. Cette transformation se caractérise par la formation d'un coïntégrat, une molécule qui relie la molécule donneuse à la molécule réceptrice par l'intermédiaire de deux copies du transposon (**Figure 8**) [109].

La transposition réplivative est caractérisée par l'absence de cassures double brin (DSB) aux extrémités du transposon, ce qui la distingue de la transposition non réplivative. Cette caractéristique est mécaniquement similaire à l'intégration rétrovirale, où l'ADN donneur est le produit linéaire à extrémités franches de la transcription inverse, et où l'intégrase retire deux nucléotides du brin viral transféré sans nécessiter de DSB [113].

### 6.2. La transposition non réplivative

La transposition non réplivative appelé aussi conservative est un processus au cours duquel le transposon est excisé de son site d'origine et inséré dans un nouveau site, sans augmentation du nombre total de copies dans la cellule [109]. La molécule donneuse peut être réparée par recombinaison homologue en utilisant une seconde copie du donneur comme matrice ou dégradée [114,115]. La clé pour libérer l'élément mobile de son site donneur est la génération de cassures double brin (DSB) à ses extrémités par les enzymes de transposases. Après une réaction d'hydrolyse initiale qui clive un brin, différentes transposases coupées-collées clivent le deuxième brin et génèrent un DSB de différentes manières reflétant également les variations structurelles des transposases (**Figure 8**) [116,117].



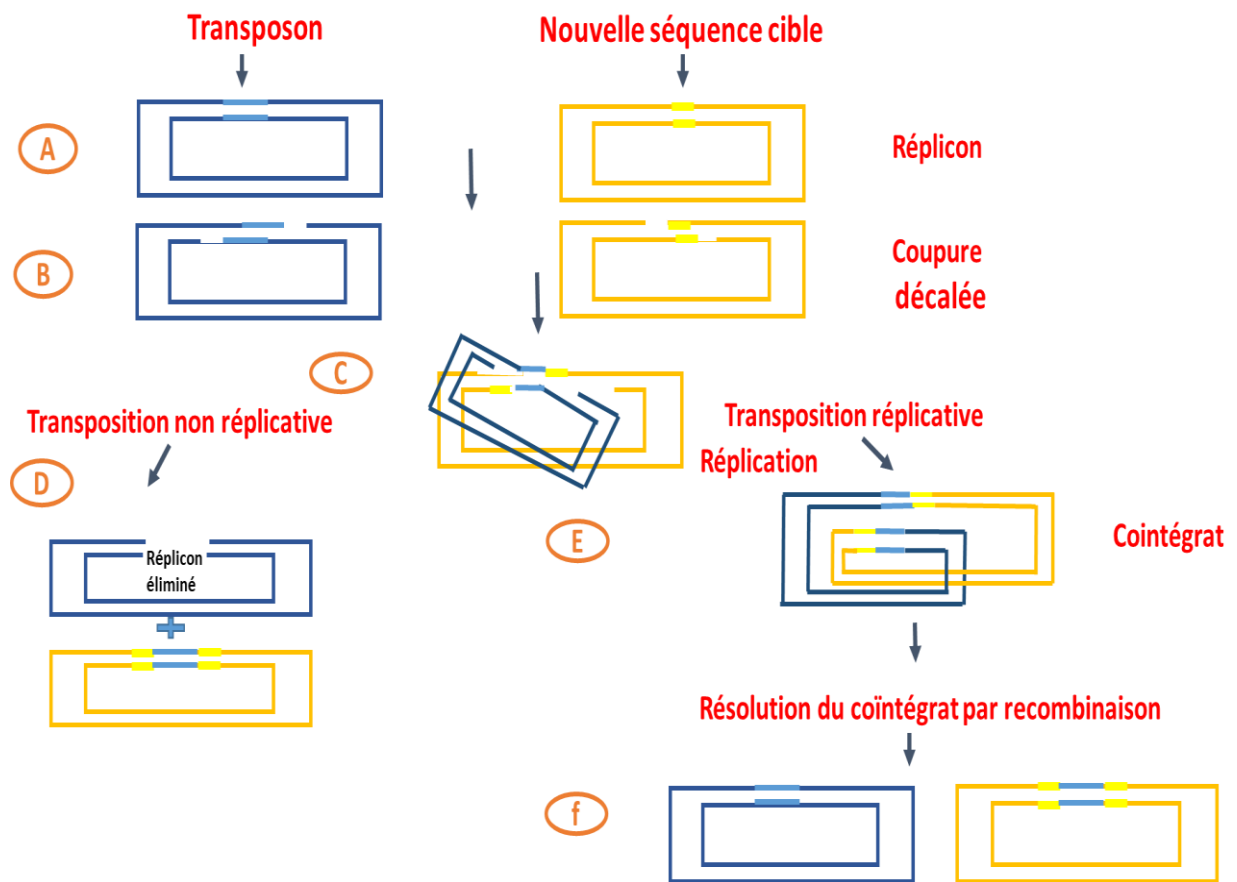


Figure 8. Transposition rélicative et non rélicative [118].

## 7. Transmission des Ets

La méthode traditionnelle de transmission des éléments transposables (Ets) est le transfert vertical, également appelé mendélien où les Ets sont transmis à la descendance par les lignées germinales [119,120]. Le transfert horizontal des Ets principalement par la conjugaison est également pris en compte dans l'évaluation des gains et des pertes d'Ets au sein des génomes [90].

Le transfert horizontal des gènes (HGT) chez les procaryotes, où le matériel génétique est introduit d'un organisme à un autre au sein de la même génération, est un moyen important d'introduire la diversité génétique. Elle permet même à des espèces apparentées de partager des gènes, ce qui influence leur phénotype. Le HGT est plus fréquente chez les procaryotes, mais seule une petite fraction du génome procaryote peut être substantiée par ce type de transfert à un moment donné [13].

### 7.1. Conjugaison

Les éléments transposables (Ets) se déplacent en "sautant" entre différentes molécules d'ADN et se propagent horizontalement en faisant généralement l'auto-stop sur d'autres éléments mobiles, notamment des plasmides [121].

Les étapes générales du transfert des transposons conjugatifs est suivant : [122]

- Excision du transposon conjugatif après clivage du double brin d'ADN.
- Circularisation du transposon.
- Formation d'un port d'accouplement entre la cellule donneuse et la cellule receveuse.
- Formation d'un relaxosome et incision d'un brin simple au niveau de l'oriT de l'intermédiaire circulaire.
- Transfert du brin simple à la cellule receveuse.
- Ligation et recircularisation de ce brin.
- Synthèse du brin complémentaire.
- Ciblage de la séquence d'insertion du transposon conjugatif dans la cellule receveuse et clivage de l'ADN cible où le transposon s'intègrera.
- Intégration du transposon conjugatif dans la séquence cible.

## 8. Le rôle des transposons dans la multi-résistance des bactéries

Le principal mécanisme d'apparition de nouvelles propriétés chez les bactéries est lié à l'acquisition d'ADN sous forme de transposons. La capacité d'adaptation du monde bactérien aux conditions environnementales met en évidence leur supériorité dans leur capacité à survivre dans des environnements changeants [123].

### 8.1. La résistance aux antibiotiques

L'usage connu d'agents antimicrobiens à large spectre représente un défi majeur pour les bactéries pathogènes chez l'homme, auxquelles elles ont répondu en acquérant et en propageant divers déterminants de résistance aux antimicrobiens. La résistance bactérienne peut éventuellement résulter de mutations de gènes cellulaires normaux, de l'acquisition de gènes de résistance étrangers (transposon), ou d'une combinaison de ces deux mécanismes [124, 125].

Les transposons responsables d'antibiorésistances sont composés d'un ou de plusieurs gènes de résistance, comme c'est le cas pour les transposons Tn4, Tn7, Tn21, Tn204, Tn232, Tn1696 [126].

#### A-Exemple de transposon Tn10 résistant aux antibiotiques

La séquence nucléotidique de Tn10, un élément génétique responsable de la résistance à la tétracycline [127] chez *Escherichia coli* [128], a été identifiée et elle est composée de 1530 paires de bases. Le début du gène présente des promoteurs bidirectionnels qui se chevauchent ainsi que deux séquences d'opérateur. Un terminateur de transcription, conforme à la séquence de terminaison typique, est situé à environ 1300 paires de bases en aval du promoteur et est porteur de codons de terminaison de traduction dans les trois cadres de lecture possibles [127].

### 8.2 La résistance aux facteurs environnementaux

L'activité des Ets pourrait constituer une stratégie adaptative du génome face aux stress environnementaux. C'est-à-dire les Ets peuvent être activés en réponse à des facteurs de stress environnementaux tels que des changements rapides de l'environnement [129].

### 8.2.1. La résistance à la chaleur

Un élément de 10 851 Pb, nommé Tn1546, a été délimité par 36 des 38 paires de bases imparfaites inversées. Une région en amont du gène vanR contenait deux cadres de lecture ouverts (ORF) transcrits dans des directions opposées.

Chez *Bacillus subtilis*, la résistance à la chaleur est attribuée à la présence d'un élément génétique mobile similaire à Tn1546, qui porte cinq opérons prédits. L'un de ces opérons contient des gènes codant pour des homologues de SpoVAC, SpoVAD et SpoVAEb, tandis que les quatre autres codent pour des protéines aux fonctions inconnues. Cet opéron, appelé spoVA2mob, confère aux spores une résistance élevée à la chaleur. Lorsque spoVA2mob est supprimé dans une souche de *Bacillus subtilis* portant Tn1546, les spores deviennent sensibles à la chaleur. En revanche, le transfert de spoVA2mob dans *Bacillus subtilis* 168 produit des spores extrêmement résistantes à la chaleur [130].

### 8.2.2 La résistance aux métaux lourds

Certains micro-organismes ont développé des réponses adaptatives à la puissance des métaux lourds au fil du temps, en devenant tolérants ou résistants à ces éléments. Cela leur permet de survivre dans des environnements fortement pollués [131].

Les déterminants génétiques responsables de ces mécanismes de résistance peuvent être présents dans le génome de la bactérie (résistance intrinsèque) [7]. Ou peuvent être acquise (résistance acquise) [132].

#### A- Exemple du transposon TnMERI1

TnMERI1 est le premier transposon de résistance au mercure identifié à partir de bactéries Gram-positives, et il a été isolé à partir de sédiments de la baie de Minamata dans une souche bactérienne appelée *Bacillus megaterium* MBI. TnMERI1 code pour un opéron mer qui comprend les gènes merR, merT, merP, merA et merB. Ces gènes sont respectivement responsables de la régulation, du transport, de la liaison extracellulaire des ions métalliques, de la réduction du mercure et de la lyse organomercurielle. Ces éléments génétiques apportent d'importantes ressources pour la bioremédiation des métaux lourds [134].

#### B- Exemple du transposon Tn5053

Tn5053 est un nouveau type de transposon de résistance au mercure qui a été identifié dans

le chromosome d'une souche de *Xanthomonas* résistant au mercure, isolé à partir d'une mine de mercure. Il a une taille de 8400 paires de bases est encadré par des répétitions inversées de 25 paires de bases [133].

## **CHAPITRE 3**

# **DISSEMINATION DES GENES DE RESISTANCE ENTRE LES BACTRIES**

Les transposons peuvent jouer un rôle majeur dans la dissémination des déterminants de la résistance aux antimicrobiens par les bactéries pathogènes, grâce à plusieurs mécanismes. Le premier et le plus évident de ces mécanismes est le transfert direct des déterminants de résistance codés par des gènes situés à l'intérieur des transposons eux-mêmes [136]. Un autre mécanisme est la mobilisation de plasmides ou d'autres transposons qui portent les gènes de résistance aux antimicrobiens [137].

## **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-intestinal et peuvent parfois être associées à des infections des voies urinaires [138,139]. 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 [140].

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 [141].

#### **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 [142, 143]. Il est considéré comme le paradigme d'une grande famille d'éléments conjugatifs, présents dans un grand nombre de bactéries [144].

Les éléments génétiques mobiles (EGM) tels que Tn916/Tn1545 sont capables de transfert

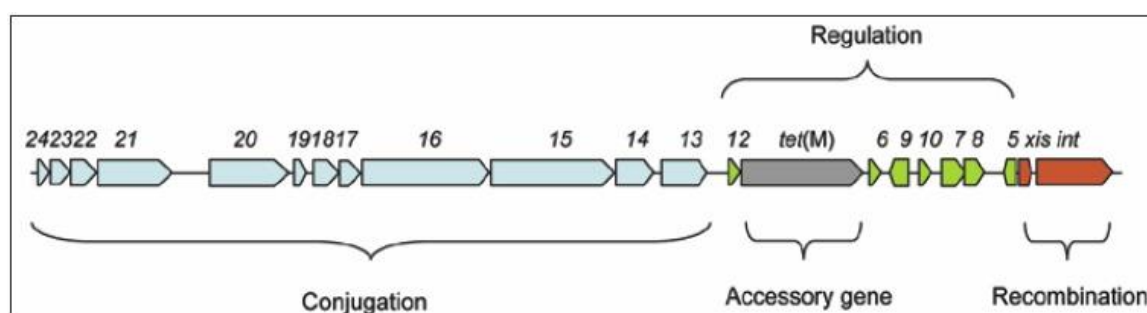
intracellulaire entre des sites à l'intérieur d'une même cellule, ou intercellulaire en utilisant leur propre appareil de conjugaison encodé. Il existe différentes familles de transposons conjugatifs, certains étant spécifiques à une espèce ou un genre particulier de bactéries [145].

Le transposon conjugatif Tn 916 a été transféré à plusieurs bactéries gram positifs 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* [146] et gram négatifs telles que *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens* et *Citrobactère freundii* [147].

### 1.1.3. Organisation des gènes de Tn916

Tn916 est composé de 24 cadres ouverts de lecture (ORFs) qui codent pour des protéines putatives, avec des masses moléculaires allant de 2,9 à 93,7 Kilodaltons (kDa) [144]. 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 [148].

La séquence génomique de Tn916 révèle plusieurs ORFs. Les ORFs orf2 et orf1 codent pour les protéines intégrase (Int) et excisionase (Xis), respectivement. Les ORFs orf11 et orf12 codent respectivement pour tet(M) et la région leader qui contrôle l'expression de tet(M). Enfin, orf23 présente une similitude de séquence avec le gène mbeA, qui code pour une protéine de mobilisation plasmidique, suggérant que orf23 pourrait coder pour une protéine de mobilisation impliquée dans le transfert conjugal de la forme circulaire du Tn916. (Figure 9) [149].



**Figure 9.** Schéma du Tn916 montrant les quatre modules fonctionnels : conjugaison; régulation; recombinaison et le gène accessoire tet (M) [150].

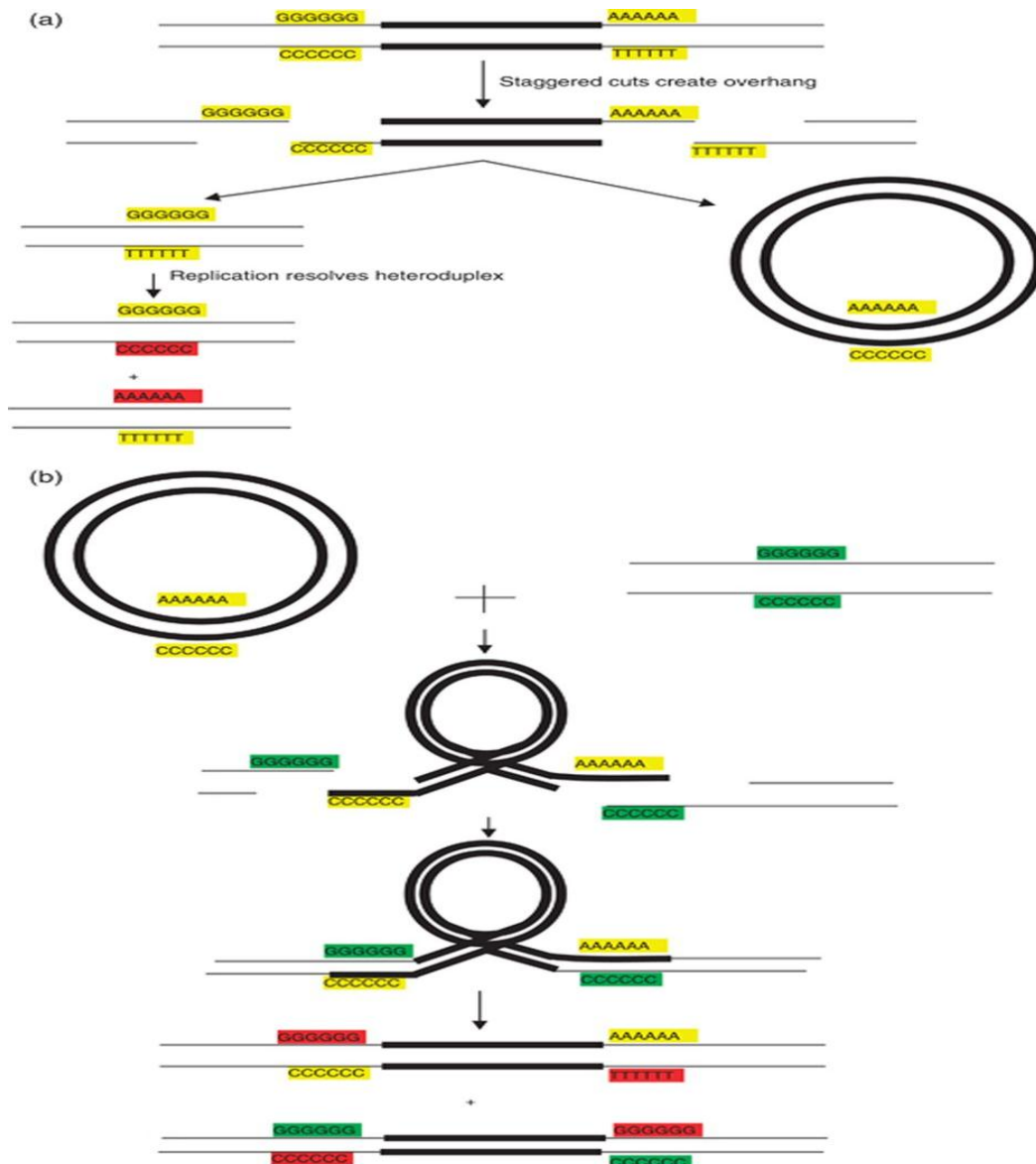
### 1.1.4. Recombinaison de Tn916

La première étape de la transposition conjugative de Tn916, implique des clivages



endonucléolytiques décalés aux extrémités du transposon qui génèrent des extrémités 5'-hydroxyle de six paires de bases, appelées séquences de couplage [151, 152, 153]. Les séquences non complémentaires sont ensuite jointes, formant une molécule intermédiaire circulaire avec un hétéroduplex au niveau du joint circulaire [154]. L'intégration de Tn916 dans un site cible peut être considérée comme une inversion du processus d'excision, avec une région riche en AT devenant le site cible préféré. (**Figure 10**) [144,157]

Des études postulent qu'une séquence conservée de sites cibles Tn916 dans les multiples mutants examinés est TTTTnnnnnnAAAAA, les 6 "N" pouvant être n'importe laquelle des quatre bases [151, 158]. Suite à cette étude, Cookson et al a montré que la séquence consensus TTTTTATATAAAAAA est utilisée par Tn916 pour l'intégration dans 123 sites d'insertion chez la souche *Butyrivibrio proteoclasticus B316T* [159]. Plus récemment, Mullany *et al* indiquent que Tn916 a inséré préférentiellement le génome des souches *C. difficile 630* et R20291 dans une région intergénique, avec une séquence consensus de 5'-TTTTTA[AT][AT][AT][AT]AAAAA [160]. L'intégration de Tn916 dans le site cible implique la formation de régions hétéroduplex de part et d'autre du transposon conjugatif. Les bases mal appariées générées lors du transfert du Tn916 sont résolues pendant la réplication de l'ADN ou corrigées par les mécanismes de réparation de l'ADN [161]. La capacité du Tn916 à se transposer à la fois à l'intérieur et entre les cellules est médiée par deux protéines codées par le transposon, à savoir l'intégrase (Int) et l'excisionase (Xis) [162, 163].



**Figure 10.** Représentation schématique montrant les réactions de recombinaison de l'excision et de l'insertion de Tn916. Les lignes épaisses représentent Tn 916 et les lignes fines sont l'ADN génomique flanking. Les nucléotides en jaune représentent ceux initialement associés à la copie insérée de Tn916. Les nucléotides en vert indiquent ceux associés au nouveau site cible. Les nucléotides en rouge indiquent ceux qui sont le produit de la réparation de l'ADN par réplication ou réparation des mésappariements. (a) Excision : un clivage échelonné au niveau de la séquence de couplage (représentée par un hexamère de nucléotides uniques) entraîne l'excision de Tn916 avec des surplombs non complémentaires, qui sont ligaturés ensemble pour former un hétéroduplex. L'hétéroduplex est résolu dans le site cible libéré par réplication de l'ADN. (b) Insertion: un clivage échelonné à l'extrémité 3' du nouveau site cible et l'hétéroduplex à l'articulation de l'intermédiaire circulaire génère des molécules qui sont ensuite ligaturées ensemble, ce qui donne un Tn 916 inséré avec des hétéroduplex à chaque extrémité. Encore une fois, ceux-ci sont résolus par la réplication de l'ADN résultant en deux copies, chacune flanquée de différentes séquences d'ADN [164].

## 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 [165]. *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 [166].

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 [167].

### 1.2.1. Le transposon Tn 1207.03

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*. Les résultats suggèrent que les ORFs 56 et 57 de Tn1207.3 sont impliqués à la fois dans le processus d'excision, et dans le processus d'intégration, (**Figure 11**) [168]. Cet élément inclure une copie complète de Tn1207.1, un transposon défectueux de 7 244 Pb précédemment identifié comme porteur de *mef(A)/msr(D)* contribuent à la résistance aux macrolides chez *S. pneumoniae* [169]. La séquence nucléotidique du Tn1207.3 est très similaire à celle de Tn1207.1, mais elle présente une nouvelle séquence à son extrémité droite [166,167]. Cette dernière peut être transférée de *S. pyogenes* à *S. pneumoniae* par conjugaison, et de *S. pneumoniae* transconjugant MF2 à *S. pyogenes* et *S. gordonii* [166].

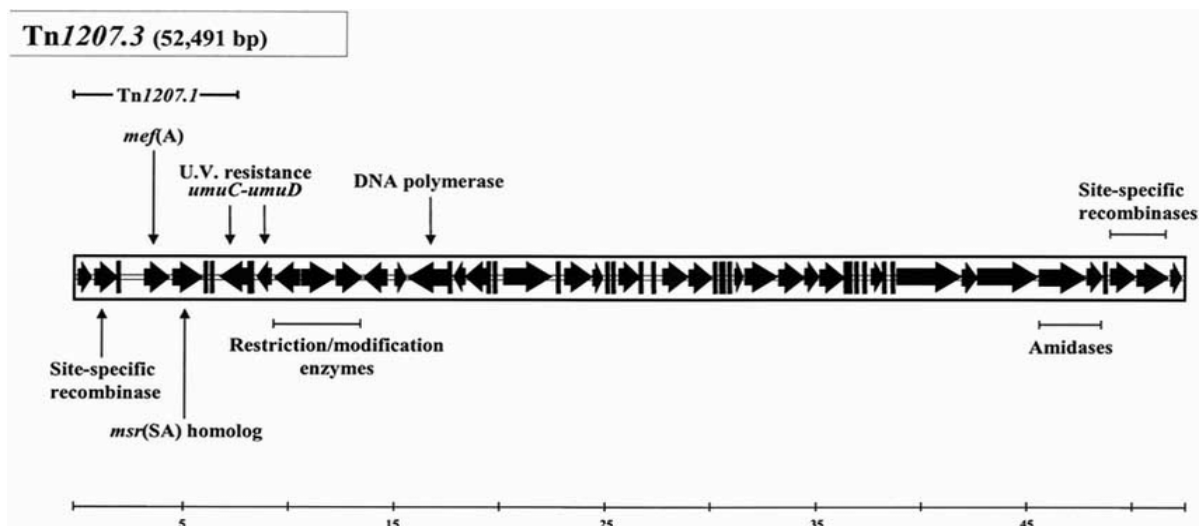


Figure 11. Schéma de structure du transposon Tn1207.3 [170].

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

*Clostridium difficile* est un microorganisme anaérobie Gram-positif, formant des spores et produisant des toxines [171]. Il est considéré comme la principale cause de maladies liées aux antibiotiques, allant de la diarrhée spontanément résolutive à la colite pseudomembraneuse sévère [172, 173, 174].

#### 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 [175, 176]. Il a été initialement identifié dans *Clostridium difficile* [177]. 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 [177].

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* [178].

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

*Streptococcus pneumoniae*, également connu sous le nom de pneumocoque ou streptocoque, est une bactérie à Gram positif [181], 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 [182]. 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 [183].

##### 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 [184, 185]. Ce transposon contient les gènes de résistance tet (M) (tétracycline), erm (B) (antibiotiques macrolide, lincosamide et streptogramine B) et aphA-3 (kanamycine et aminoglycosides structurellement apparentés) [186]. 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* [184]. 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* [185].

## **2. Dissémination des transposons isolé à l'origine des bactéries à 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 [189]. La propagation rapide de la résistance chez les espèces de *Vibrio cholerae* est principalement attribuée à la présence d'un nouveau élément de transposon conjugué appelé élément SXT [190].

#### **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 [189] et rapidement répandu à travers toute l'Asie. Ce nouveau sérotype de *Vibrio cholerae* O1 en tant que cause principale de choléra en Inde et au Bangladesh. [191]

L'élément SXT est un transposon conjugatif qui présente une taille d'environ 100 Kb et comprend 87 ORF [192], porte quatre gènes de résistance aux antibiotiques, notamment le sulfaméthoxazole, la triméthoprime, le chloramphénicol et la streptomycine [190]. Il contient des gènes provenant de plasmides, de bactériophages et d'autres sources encore inconnues dans la plupart des cas [193].

Le SXT est considéré comme le premier exemple d'un transposon conjugatif dans les protéobactéries [194]. 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* [190]. De plus, on a également détecté le SXT dans d'autres espèces variées telles que *Photobacterium damsela*, *Shewanella putrefaciens* et *Providencia alcalifaciens* [190].

### **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 [195]. 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 [196]. Il existe de nombreuses souches de Bactéroïdes qui portent des transposons conjugatifs [197].

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

CTnDOT est un transposon conjugatif de 65 Kb [198], qui porte deux gènes de résistance aux antibiotiques pour la tétracycline (Tc) et pour érythromycine (ermF) [197,198]. Une région de CTnDOT de 18 Kb permet l'auto-transfert de *Bacteroides* vers *Escherichia coli* [199].

### 2.2.2. Organisation des gènes de CTnDOT

CTnDOT contient les gènes nécessaires à son excision, à son transfert vers les cellules réceptrices par conjugaison et à son intégration dans le chromosome de la cellule réceptrice. **La Figure 12** représente les gènes importants impliqués dans l'intégration, l'excision et le transfert de CTnDOT. Le gène *intDOT* code pour l'intégrase (IntDOT), qui est essentielle à la fois pour l'intégration et l'excision de CTnDOT. L'opéron d'excision comprend les gènes *xis2c*, *xis2d*, *orf3* et *exc*. Les gènes présents dans cet opéron sont principalement impliqués dans l'excision de CTnDOT. Cependant, *xis2c* et *xis2d* ont également été identifiés comme des régulateurs positifs des gènes *tra*, qui codent pour les protéines impliquées dans la conjugaison [200]. De plus, *xis2d* et *exc* semblent également stimuler l'expression de l'opéron, qui code pour la relaxase et les protéines de couplage nécessaires à la mobilisation [201]. CTnDOT code également pour deux gènes de résistance aux antibiotiques, *tetQ* et *ermF* [202,203].

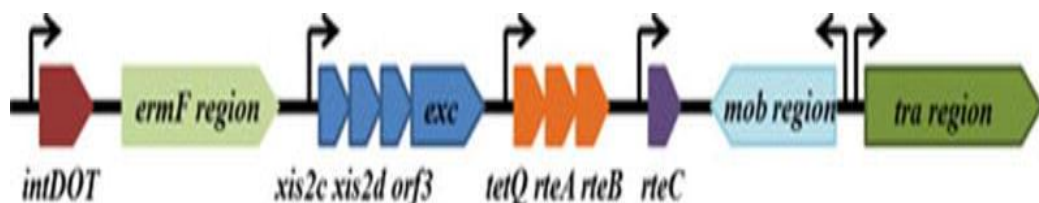


Figure 12. Un schéma de CTnDOT [204].

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

Les *Bacteroides* sont considérés comme une source de gènes de résistance aux antibiotiques et contribuent de manière significative à leur dissémination [205,155, 156].

#### 2.3.1. Transposon Tn4555

Le Tn4555, initialement identifié dans *Bacteroides 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  $\beta$ -lactamines et la céfoxitine [179].

La mobilisation du Tn 4555 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 *Bacteroides* spp. et *Escherichia coli* [180,187].

### 2.3.2. Le rôle des gènes de Tn4555

Le transposon Tn 4555 utilise un mécanisme de recombinaison impliquant plusieurs gènes pour sa transposition [187]. 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*) [188]. De plus, deux nouveaux gènes, *tnpA* et *tnpC*, ont été identifiés dans le processus de transposition [22].

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 [22].





Conclusion

### Conclusion

Les transposons sont des éléments génétiques mobiles qui contribuent à l'émergence de la multi-résistance bactérienne aux antibiotiques. Leur capacité à transporter des gènes de résistance et à les transférer à d'autres bactéries favorise la diffusion rapide de la résistance aux antibiotiques dans les populations bactériennes. Comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à cette propagation est essentiel pour développer des stratégies efficaces de lutte contre la résistance aux antibiotiques. Les approches basées sur la prévention, la surveillance et la régulation de l'utilisation des antibiotiques ainsi que la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques sont nécessaires pour prévenir la diffusion de la multi-résistance bactérienne aux antibiotiques. En fin de compte, la lutte contre la résistance aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique et nécessite une collaboration étroite entre les chercheurs, les cliniciens pour garantir des traitements efficaces pour les infections bactériennes dans le futur.

Par ailleurs, il serait très intéressant 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. Cette approche permettrait d'introduire des gènes de résistance pour lutter contre les insectes nuisibles. De plus, dans le domaine de l'alimentation, il serait possible de modifier la composition d'une plante afin d'améliorer sa qualité nutritionnelle. Dans le domaine de la santé des plantes, par exemple le tabac, le maïs ou la pomme de terre, ces plantes pourraient produire des molécules à usage thérapeutique ou des vaccins. L'un des grands avantages de la production de ces molécules est l'absence de risque de contamination par des virus pathogènes pour l'homme.



**Références  
bibliographiques**

### Référence bibliographique

- [1] « Résistance bactérienne aux antibiotiques! », PISTES.  
[https://www.pistes.fse.ulaval.ca/sae/?onglet=ressources&no\\_version=2055](https://www.pistes.fse.ulaval.ca/sae/?onglet=ressources&no_version=2055) (consulté le 17 mai 2023).
- [2] « Résistance aux antibiotiques », Institut Pasteur, 24 avril 2017. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques> (consulté le 18 mai 2023).
- [3] S. Ziani, S. I. Moumen, et S. (promotrice) Azrou, « Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques et conseils en antibiothérapie », Thesis, Univ. blida1, 2019. Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://di.univ-blida.dz/jspui/handle/123456789/18452>
- [4] J. F. Guillot, « Apparition et évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques », Ann. Rech. Vét., vol. 20, no 1, p. 3, 1989.
- [5] « Résistances aux antibiotiques - Qu'est-ce que la résistance aux antibiotiques ? », Figaro Santé.  
<https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/resistances-antibiotiques/quest-ce-que-resistance-antibiotiques> (consulté le 18 mai 2023).
- [6] P. F. McDermott, R. D. Walker, et D. G. White, « Antimicrobials: modes of action and mechanisms of resistance », Int. J. Toxicol., vol. 22, no 2, p. 135-143, 2003, doi: 10.1080/10915810305089.
- [7] R. G. W. Taber Kim Lewis, Abigail A. Salyers, Harry, Éd., Bacterial Resistance to Antimicrobials, 2e éd. Boca Raton: CRC Press, 2007. doi: 10.1201/9781420008753.
- [8] « La résistance aux antibiotiques », VIDAL.  
<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/resistance-antibiotiques.html> (consulté le 18 mai 2023).
- [9] M. Naima et M. Selma, « Mécanismes de la résistance aux antibiotiques », SNV.STU, Working Paper, juin 2014. Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://dspace.univ-guelma.dz/jspui/handle/123456789/1602>
- [10] B. Doublet, A. Bousquet-mélou, et J. Y. Madec, « Le concept « One Health » en antibiorésistance et les flux de gènes », Innov. Agron., vol. 24, p. 79, 2012.
- [11] C. Corbinais, « Etude des premières étapes de la transformation naturelle chez Helicobacter pylori », phdthesis, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01655503>
- [12] S. Faure, « Transfert d'un gène de résistance aux beta-lactamines blaCTX-M-9 entre Salmonella et les entérobactéries de la flore intestinale humaine : influence d'un traitement antibiotique », phdthesis, Université Rennes 1, 2009. Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00449376>
- [13] « 11.6 : Comment les procaryotes asexués atteignent la diversité génétique », Global, 1 novembre 2022.  
[https://query.libretexts.org/Francais/Microbiologie\\_\(OpenStax\)/11%3A\\_M%3%A9canismes\\_de\\_la\\_g%3A9n%C3%A9tique\\_microbienne/11.06%3A\\_Comment\\_les\\_procaryotes\\_asexu%C3%A9s\\_atteignent\\_la\\_diversit%C3%A9\\_g%3A9n%C3%A9tique](https://query.libretexts.org/Francais/Microbiologie_(OpenStax)/11%3A_M%3%A9canismes_de_la_g%3A9n%C3%A9tique_microbienne/11.06%3A_Comment_les_procaryotes_asexu%C3%A9s_atteignent_la_diversit%C3%A9_g%3A9n%C3%A9tique) (consulté le 18 mai 2023).
- [14] S. M. Soucy, J. Huang, et J. P. Gogarten, « Horizontal gene transfer: building the web of life », Nat. Rev. Genet., vol. 16, no 8, p. 472-482, août 2015, doi: 10.1038/nrg3962.

## Référence bibliographique

---

- [15] R. V. Miller, « Environmental bacteriophage-host interactions: factors contribution to natural transduction », *Antonie Van Leeuwenhoek*, vol. 79, no 2, p. 141-147, juin 2001, doi: 10.1023/a:1010278628468.
- [16] M. Faucher, « Le transfert horizontal de gènes chez les mycoplasmes : de l'acquisition de l'antibiorésistance à la dynamique des génomes. », phd, 2018. Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://oatao.univ-toulouse.fr/24001/>
- [17] H. Yassine, « Etude de la séquence d'insertion IS1294b et de son implication dans la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques chez les entérobactéries », phdthesis, Université de Bordeaux, 2015. Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01430312>
- [18] T. Stalder, O. Barraud, M. Casellas, C. Dagot, et M.-C. Ploy, « Integron Involvement in Environmental Spread of Antibiotic Resistance », *Front. Microbiol.*, vol. 3, 2012, Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2012.00119>
- [19] N. Messier et P. H. Roy, « Integron Integrases Possess a Unique Additional Domain Necessary for Activity », *J. Bacteriol.*, vol. 183, no 22, p. 6699-6706, nov. 2001, doi: 10.1128/JB.183.22.6699-6706.2001.
- [20] S. R. Partridge, G. D. Recchia, C. Scaramuzzi, C. M. Collis, H. W. Stokes, et R. M. Hall, « Definition of the attI1 site of class 1 integrons », *Microbiology*, vol. 146, no 11, p. 2855-2864, 2000, doi: 10.1099/00221287-146-11-2855.
- [21] C. M. Collis et R. M. Hall, « Expression of antibiotic resistance genes in the integrated cassettes of integrons », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 39, no 1, p. 155-162, janv. 1995, doi: 10.1128/AAC.39.1.155.
- [22] G. D. Tribble, « Development of a model of transposition for the Bacteroides mobilizable transposon Tn4555 », East Carolina University, 1998.
- [23] « BMR-R.pdf ». Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fmc-tourcoing.org/new/wp-content/uploads/2015/12/BMR-R.pdf>
- [24] E. A. Osagie et S. H. Olalekan, « Multiple Drug Resistance: A Fast-Growing Threat », *Biomed. J. Sci. Tech. Res.*, vol. 21, no 2, p. 15715-15726, sept. 2019, doi: 10.26717/BJSTR.2019.21.003572.
- [25] H. Nikaïdo, « Multidrug Resistance in Bacteria », *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 78, no 1, p. 119-146, 2009, doi: 10.1146/annurev.biochem.78.082907.145923.
- [26] World Health Organization, *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. World Health Organization, 2014. Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>
- [27] M. Walter, « Transposon regulation upon dynamic loss of DNA methylation », déc. 2015. Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Transposon-regulation-upon-dynamic-loss-of-DNA-Walter/1b10877288eaf382fe417c95df65a4d2cc8899f3>
- [28] B. McClintock, « The origin and behavior of mutable loci in maize », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 36, no 6, p. 344-355, juin 1950, doi: 10.1073/pnas.36.6.344.
- [29] C. D. Wilkes, « Ciblage & élimination des transposons et de leurs vestiges lors des réarrangements programmés du génome somatique de la paramécie », phdthesis, Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01396115>

## Référence bibliographique

---

- [30] J. A. Shapiro, « Mutations caused by the insertion of genetic material into the galactose operon of *Escherichia coli* », *J. Mol. Biol.*, vol. 40, no 1, p. 93-105, févr. 1969, doi: 10.1016/0022-2836(69)90298-8.
- [31] M. G. Kidwell, J. F. Kidwell, et J. A. Sved, « HYBRID DYSGENESIS IN *DROSOPHILA MELANOGASTER*: A SYNDROME OF ABERRANT TRAITS INCLUDING MUTATION, STERILITY AND MALE RECOMBINATION », *Genetics*, vol. 86, no 4, p. 813-833, août 1977, doi: 10.1093/genetics/86.4.813.
- [32] « Barbara McClintock, une généticienne qui a su s'imposer - Curiokids ». <https://curiokids.net/barbara-mcclintock-une-geneticienne-qui-a-su-simposer/> (consulté le 17 mai 2023).
- [33] N. Bouchet, « Mécanismes de transposition et de régulation de la transposase de l'élément marinier Mos1 », Thèse de doctorat, Tours, 2009. Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2009TOUR4019>
- [34] W. F. Doolittle et C. Sapienza, « Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution », *Nature*, vol. 284, no 5757, Art. no 5757, avr. 1980, doi: 10.1038/284601a0.
- [35] L. E. Orgel et F. H. C. Crick, « Selfish DNA: the ultimate parasite », *Nature*, vol. 284, no 5757, Art. no 5757, avr. 1980, doi: 10.1038/284604a0.
- [36] A. Lipszyc, M. Szuplewska, et D. Bartosik, « How Do Transposable Elements Activate Expression of Transcriptionally Silent Antibiotic Resistance Genes? », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no 15, Art. no 15, janv. 2022, doi: 10.3390/ijms23158063.
- [37] B. Dhillon, N. Gill, R. C. Hamelin, et S. B. Goodwin, « The landscape of transposable elements in the finished genome of the fungal wheat pathogen *Mycosphaerella graminicola* », *BMC Genomics*, vol. 15, no 1, p. 1132, déc. 2014, doi: 10.1186/1471-2164-15-1132.
- [38] J. M. Kim, S. Vanguri, J. D. Boeke, A. Gabriel, et D. F. Voytas, « Transposable Elements and Genome Organization: A Comprehensive Survey of Retrotransposons Revealed by the Complete *Saccharomyces cerevisiae* Genome Sequence », *Genome Res.*, vol. 8, no 5, p. 464-478, janv. 1998, doi: 10.1101/gr.8.5.464.
- [39] I. K. Jordan, I. B. Rogozin, G. V. Glazko, et E. V. Koonin, « Origin of a substantial fraction of human regulatory sequences from transposable elements », *Trends Genet.*, vol. 19, no 2, p. 68-72, févr. 2003, doi: 10.1016/S0168-9525(02)00006-9.
- [40] A. R. Leitch et I. J. Leitch, « Genomic plasticity and the diversity of polyploid plants », *Science*, vol. 320, no 5875, p. 481-483, avr. 2008, doi: 10.1126/science.1153585.
- [41] T. S. Mikkelsen et al., « Genome of the marsupial *Monodelphis domestica* reveals innovation in non-coding sequences », *Nature*, vol. 447, no 7141, Art. no 7141, mai 2007, doi: 10.1038/nature05805.
- [42] T. Wicker et B. Keller, « Genome-wide comparative analysis of copia retrotransposons in Triticeae, rice, and *Arabidopsis* reveals conserved ancient evolutionary lineages and distinct dynamics of individual copia families », *Genome Res.*, vol. 17, no 7, p. 1072-1081, janv. 2007, doi: 10.1101/gr.6214107.
- [43] A. Böhne, F. Brunet, D. Galiana-Arnoux, C. Schultheis, et J.-N. Volff, « Transposable elements as drivers of genomic and biological diversity in vertebrates », *Chromosome Res.*, vol. 16, no 1, p. 203-215, mars 2008, doi: 10.1007/s10577-007-1202-6.

## Référence bibliographique

---

- [44] P. Capy, D. Anxolabéhère, et T. Langin, « The strange phylogenies of transposable elements: are horizontal transfers the only explanation? », *Trends Genet.*, vol. 10, no 1, p. 7-12, janv. 1994, doi: 10.1016/0168-9525(94)90012-4.
- [45] M. G. Kidwell et D. R. Lisch, « Transposable elements and host genome evolution », *Trends Ecol. Evol.*, vol. 15, no 3, p. 95-99, mars 2000, doi: 10.1016/S0169-5347(99)01817-0.
- [46] J. F. McDonald, « Transposable elements: possible catalysts of organismic evolution », *Trends Ecol. Evol.*, vol. 10, no 3, p. 123-126, mars 1995, doi: 10.1016/S0169-5347(00)89012-6.
- [47] E. J. Pritham, « Transposable Elements and Factors Influencing their Success in Eukaryotes », *J. Hered.*, vol. 100, no 5, p. 648-655, sept. 2009, doi: 10.1093/jhered/esp065.
- [48] J. K. Lim et M. J. Simmons, « Gross chromosome rearrangements mediated by transposable elements in *Drosophila melanogaster* », *BioEssays*, vol. 16, no 4, p. 269-275, 1994, doi: 10.1002/bies.950160410.
- [49] K. M. Devos, J. K. M. Brown, et J. L. Bennetzen, « Genome Size Reduction through Illegitimate Recombination Counteracts Genome Expansion in *Arabidopsis* », *Genome Res.*, vol. 12, no 7, p. 1075-1079, janv. 2002, doi: 10.1101/gr.132102.
- [50] « Mécanismes évolutifs », *Microbio-insolites&extrêmes*. <http://microbio-insolites-extrêmes.kazeo.com/mecanismes-evolutifs-a122644598> (consulté le 19 mai 2023).
- [51] Z. Nagy et M. Chandler, « Regulation of transposition in bacteria », *Res. Microbiol.*, vol. 155, no 5, p. 387-398, juin 2004, doi: 10.1016/j.resmic.2004.01.008.
- [52] M. J. Curcio et K. M. Derbyshire, « The outs and ins of transposition: from Mu to Kangaroo », *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 4, no 11, Art. no 11, nov. 2003, doi: 10.1038/nrm1241.
- [53] M. Ellis, « Riboregulation of Bacterial Transposons », *Electron. Thesis Diss. Repos.*, déc. 2016, [En ligne]. Disponible sur: <https://ir.lib.uwo.ca/etd/4280>
- [54] B. Dalrymple et W. Arber, « Promotion of RNA transcription on the insertion element IS30 of *E. coli* K12. », *EMBO J.*, vol. 4, no 10, p. 2687-2693, oct. 1985, doi: 10.1002/j.1460-2075.1985.tb03988.x.
- [55] G. Duval-Valentin, C. Normand, V. Khemici, B. Marty, et M. Chandler, « Transient promoter formation: a new feedback mechanism for regulation of IS911 transposition », *EMBO J.*, vol. 20, no 20, p. 5802-5811, oct. 2001, doi: 10.1093/emboj/20.20.5802.
- [56] C. Reimann, R. Moore, S. Little, A. Savioz, N. S. Willetts, et D. Haas, « Genetic structure, function and regulation of the transposable element IS21 », *Mol. Gen. Genet. MGG*, vol. 215, no 3, p. 416-424, févr. 1989, doi: 10.1007/BF00427038.
- [57] S.-T. Hu, J.-H. Hwang, L.-C. Lee, C.-H. Lee, P.-L. Li, et Y.-C. Hsieh, « Functional Analysis of the 14 kDa Protein of Insertion Sequence 2 », *J. Mol. Biol.*, vol. 236, no 2, p. 503-513, févr. 1994, doi: 10.1006/jmbi.1994.1161.
- [58] D. Zerbib, P. Polard, J. M. Escoubas, D. Galas, et M. Chandler, « The regulatory role of the IS 1-encoded InsA protein in transposition », *Mol. Microbiol.*, vol. 4, no 3, p. 471-477, 1990, doi: 10.1111/j.1365-2958.1990.tb00613.x.

## Référence bibliographique

---

- [59] R. C. Johnson et W. S. Reznikoff, « Role of the IS50R proteins in the promotion and control of Tn5 transposition », *J. Mol. Biol.*, vol. 177, no 4, p. 645-661, août 1984, doi: 10.1016/0022-2836(84)90042-1.
- [60] P. Capy, « Structure et évolution des éléments transposables », *J. Société Biol.*, vol. 198, no 4, Art. no 4, 2004, doi: 10.1051/jbio/2004198040393.
- [61] P. Sanmiguel et J. L. Bennetzen, « Evidence that a Recent Increase in Maize Genome Size was Caused by the Massive Amplification of Intergene Retrotransposons », *Ann. Bot.*, vol. 82, no suppl\_1, p. 37-44, déc. 1998, doi: 10.1006/anbo.1998.0746.
- [62] « Evolutionary Genetics - Charles W. Fox; Jason B. Wolf - Oxford University Press ». <https://global.oup.com/ushe/product/evolutionary-genetics-9780195168181> (consulté le 18 mai 2023).
- [63] V. V. Kapitonov et J. Jurka, « A universal classification of eukaryotic transposable elements implemented in Repbase », *Nat. Rev. Genet.*, vol. 9, no 5, Art. no 5, mai 2008, doi: 10.1038/nrg2165-c1.
- [64] C. Bastie, F. Rouleux-Bonnin, C. Bastie, et F. Rouleux-Bonnin, « DNA Elements Tetris: A Strategy for Gene Correction », in *Modern Tools for Genetic Engineering*, IntechOpen, 2016. doi: 10.5772/62382.
- [65] H. H. Kazazian, « Mobile Elements: Drivers of Genome Evolution », *Science*, vol. 303, no 5664, p. 1626-1632, mars 2004, doi: 10.1126/science.1089670.
- [66] F. Mahé, « Phylogénie, éléments transposables et évolution de la taille des génomes chez les lupins », thèse, Université de Rennes 1, 2009. Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://agritrop.cirad.fr/587572/>
- [67] M. Fiandt, W. Szybalski, et M. H. Malamy, « Polar mutations in lac, gal and phage  $\lambda$  consist of a few IS-DNA sequences inserted with either orientation », *Mol. Gen. Genet. MGG*, vol. 119, no 3, p. 223-231, sept. 1972, doi: 10.1007/BF00333860.
- [68] H. J. Hirsch, H. Saedler, et P. Starlinger, « Insertion mutations in the control region of the galactose operon of *E. coli* », *Mol. Gen. Genet. MGG*, vol. 115, no 3, p. 266-276, sept. 1972, doi: 10.1007/BF00268890.
- [69] C. Merlin et A. Toussaint, « Les éléments transposables bactériens. », *MS Médecine Sci. Rev. Pap.* ISSN 0767-0974 1999 Vol 15 N° 8-9 PI-XIII, 1999, doi: 10.4267/10608/1491.
- [70] J. Mahillon et M. Chandler, « Insertion Sequences », *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, vol. 62, no 3, p. 725-774, sept. 1998, doi: 10.1128/MMBR.62.3.725-774.1998.
- [71] P. Siguier, E. Goubeyre, et M. Chandler, « Bacterial insertion sequences: their genomic impact and diversity », *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 38, no 5, p. 865-891, sept. 2014, doi: 10.1111/1574-6976.12067.
- [72] R. Chalmers, A. Guhathakurta, H. Benjamin, et N. Kleckner, « IHF Modulation of Tn10 Transposition: Sensory Transduction of Supercoiling Status via a Proposed Protein/DNA Molecular Spring », *Cell*, vol. 93, no 5, p. 897-908, mai 1998, doi: 10.1016/S0092-8674(00)81449-X.
- [73] F. Depardieu, I. Podglajen, R. Leclercq, E. Collatz, et P. Courvalin, « Modes and Modulations of Antibiotic Resistance Gene Expression », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 20, no 1, p. 79-114, janv. 2007, doi: 10.1128/CMR.00015-06.
- [74] G. Karki, « Transposable elements in Prokaryotes (Bacteria) », *Online Biology Notes*, 20 avril 2020. <https://www.onlinebiologynotes.com/transposable-elements-in-prokaryotes-bacteria/> (consulté le 19 mai 2023).



## Référence bibliographique

---

- [75] H. Nojiri, M. Shintani, et T. Omori, « Divergence of mobile genetic elements involved in the distribution of xenobiotic-catabolic capacity », *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 64, no 2, p. 154-174, avr. 2004, doi: 10.1007/s00253-003-1509-y.
- [76] P. M. Bennett, « Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 153, no S1, p. S347-S357, 2008, doi: 10.1038/sj.bjp.0707607.
- [77] T. J. Foster, M. A. Davis, D. E. Roberts, K. Takeshita, et N. Kleckner, « Genetic organization of transposon Tn10 », *Cell*, vol. 23, no 1, p. 201-213, janv. 1981, doi: 10.1016/0092-8674(81)90285-3.
- [78] K. P. Y. Fong, C. B. H. Goh, et H.-M. Tan, « The Genes for Benzene Catabolism in *Pseudomonas putida* ML2 Are Flanked by Two Copies of the Insertion Element IS1489, Forming a Class-I-Type Catabolic Transposon, Tn5542 », *Plasmid*, vol. 43, no 2, p. 103-110, mars 2000, doi: 10.1006/plas.1999.1442.
- [79] « TheDynamicGenome AGatewayofEvolution.pdf - See discussions stats and author profiles for this publication at: | Course Hero ». <https://www.coursehero.com/file/107668267/TheDynamicGenome-AGatewayofEvolutionpdf/> (consulté le 4 juin 2023).
- [80] O. Yurieva et V. Nikiforov, « Catalytic center quest: comparison of transposases belonging to the Tn3 family reveals an invariant triad of acidic amino acid residues », *Biochem. Mol. Biol. Int.*, vol. 38, no 1, p. 15-20, févr. 1996.
- [81] F. C. Neidhardt, Éd., *Escherichia coli and Salmonella: Cellular and Molecular Biology*, 2nd edition. Washington, D.C: ASM Press, 1996.
- [82] V. Burrus et M. K. Waldor, « Shaping bacterial genomes with integrative and conjugative elements », *Res. Microbiol.*, vol. 155, no 5, p. 376-386, juin 2004, doi: 10.1016/j.resmic.2004.01.012.
- [83] E. Darmon et D. R. F. Leach, « Bacterial Genome Instability », *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, vol. 78, no 1, p. 1-39, mars 2014, doi: 10.1128/MMBR.00035-13.
- [84] M. K. Waldor, H. Tschäpe, et J. J. Mekalanos, « A new type of conjugative transposon encodes resistance to sulfamethoxazole, trimethoprim, and streptomycin in *Vibrio cholerae* O139 », *J. Bacteriol.*, vol. 178, no 14, p. 4157-4165, juill. 1996, doi: 10.1128/jb.178.14.4157-4165.1996.
- [85] B. Hochhut, Y. Lotfi, D. Mazel, S. M. Faruque, R. Woodgate, et M. K. Waldor, « Molecular Analysis of Antibiotic Resistance Gene Clusters in *Vibrio cholerae* O139 and O1 SXT Constains », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 45, no 11, p. 2991-3000, nov. 2001, doi: 10.1128/aac.45.11.2991-3000.2001.
- [86] N. Okada, M. Hamada, I. Ogiwara, et K. Ohshima, « SINEs and LINEs share common 3' sequences: a review », *Gene*, vol. 205, n° 1-2, p. 229-243, déc. 1997, doi: 10.1016/s0378-1119(97)00409-5.
- [87] A. Hua-Van, A. Le Rouzic, C. Maisonhaute, et P. Capy, « Abundance, distribution and dynamics of retrotransposable elements and transposons: similarities and differences », *Cytogenet. Genome Res.*, vol. 110, n° 1-4, p. 426-440, 2005, doi: 10.1159/000084975.
- [88] T. Wicker *et al.*, « A unified classification system for eukaryotic transposable elements », *Nat. Rev. Genet.*, vol. 8, n° 12, p. 973-982, déc. 2007, doi: 10.1038/nrg2165.
- [89] « Articles en 2002 | Nature Avis Génétique ». <https://www.nature.com/nrg/articles?year=2002> (consulté le 17 mai 2023).

## Référence bibliographique

---

- [90] D. Hermann, « Caractérisation d'éléments transposables de type mariner chez les microalgues marines », mars 2011. Consulté le: 21 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Caract%C3%A9risation-d%E2%80%99%C3%A9ments-transposables-de-type-Hermann/5ab7fc184c1a8389f6a3a3ccba003dd1757b79a3>
- [91] C. Feschotte et E. J. Pritham, « DNA Transposons and the Evolution of Eukaryotic Genomes », *Annu. Rev. Genet.*, vol. 41, p. 331-368, 2007, doi: 10.1146/annurev.genet.40.110405.090448.
- [92] E. K. Kentner, M. L. Arnold, et S. R. Wessler, « Characterization of high-copy-number retrotransposons from the large genomes of the Louisiana iris species and their use as molecular markers », *Genetics*, vol. 164, n° 2, p. 685-697, juin 2003, doi: 10.1093/genetics/164.2.685.
- [93] C. Vitte, O. Panaud, et H. Quesneville, « LTR retrotransposons in rice (*Oryza sativa*, L.): recent burst amplifications followed by rapid DNA loss », *BMC Genomics*, vol. 8, n° 1, p. 218, juill. 2007, doi: 10.1186/1471-2164-8-218.
- [94] A. Hua-Van, J. M. Davière, F. Kaper, T. Langin, et M. J. Daboussi, « Genome organization in *Fusarium oxysporum*: clusters of class II transposons », *Curr. Genet.*, vol. 37, n° 5, p. 339-347, mai 2000, doi: 10.1007/s002940050537.
- [95] M.-J. Daboussi et P. Capy, « Transposable elements in filamentous fungi », *Annu. Rev. Microbiol.*, vol. 57, p. 275-299, 2003, doi: 10.1146/annurev.micro.57.030502.091029.
- [96] D. A. Ray *et al.*, « Multiple waves of recent DNA transposon activity in the bat, *Myotis lucifugus* », *Genome Res.*, vol. 18, n° 5, p. 717-728, mai 2008, doi: 10.1101/gr.071886.107.
- [97] J. K. Pace, C. Gilbert, M. S. Clark, et C. Feschotte, « Repeated horizontal transfer of a DNA transposon in mammals and other tetrapods », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 105, n° 44, p. 17023-17028, nov. 2008, doi: 10.1073/pnas.0806548105.
- [98] M. G. Kidwell et D. Lisch, « Transposable elements as sources of variation in animals and plants », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 94, n° 15, p. 7704-7711, juill. 1997, doi: 10.1073/pnas.94.15.7704.
- [99] S. Venner, C. Feschotte, et C. Biéumont, « Dynamics of transposable elements: towards a community ecology of the genome », *Trends Genet. TIG*, vol. 25, n° 7, p. 317-323, juill. 2009, doi: 10.1016/j.tig.2009.05.003.
- [100] M. I. Tenailon, J. D. Hollister, et B. S. Gaut, « A triptych of the evolution of plant transposable elements », *Trends Plant Sci.*, vol. 15, n° 8, p. 471-478, août 2010, doi: 10.1016/j.tplants.2010.05.003.
- [101] T. Donnart, « Etude d'un clade de rétrotransposons Copia : les GalEa, au sein des génomes eucaryotes », phdthesis, Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Consulté le: 21 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01132413>
- [102] Cerveau, « Dynamique évolutive des éléments transposables de type séquence d'insertion dans les génomes des bactéries endosymbiotiques *Wolbachia* », Thèse de doctorat, Poitiers, 2011. Consulté le: 21 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2011POIT2323>
- [103] « A Novel Mechanism of Transposon-Mediated Gene Activation | PLOS Genetics ». <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1000689> (consulté le 17 mai 2023).

- [104] J. G. Lawrence, R. W. Hendrix, et S. Casjens, « Where are the pseudogenes in bacterial genomes? », *Trends Microbiol.*, vol. 9, n° 11, p. 535-540, nov. 2001, doi: 10.1016/s0966-842x(01)02198-9.
- [105] D. A. Hickey, « Evolutionary dynamics of transposable elements in prokaryotes and eukaryotes », *Genetica*, vol. 86, n° 1-3, p. 269-274, 1992, doi: 10.1007/BF00133725.
- [106] V. P. Belancio, D. J. Hedges, et P. Deininger, « Mammalian non-LTR retrotransposons: for better or worse, in sickness and in health », *Genome Res.*, vol. 18, n° 3, p. 343-358, mars 2008, doi: 10.1101/gr.5558208.
- [107] D. Charlier, J. Piette, et N. Glansdorff, « IS3 can function as a mobile promoter in *E. coli*. », *Nucleic Acids Res.*, vol. 10, n° 19, p. 5935-5948, oct. 1982.
- [108] B. Jaurin et S. Normark, « Insertion of IS2 creates a novel ampC promoter in *Escherichia coli* », *Cell*, vol. 32, n° 3, p. 809-816, mars 1983, doi: 10.1016/0092-8674(83)90067-3.
- [109] benardfabien, « Approche Génétique chez les bactéries et leurs virus », 23 novembre 2005. [http://www.cetice.universite-paris-saclay.fr/2006/genetique/\\_lfrFR/co/a89355.html](http://www.cetice.universite-paris-saclay.fr/2006/genetique/_lfrFR/co/a89355.html) (consulté le 17 mai 2023).
- [110] G. J. Cost et J. D. Boeke, « Targeting of Human Retrotransposon Integration Is Directed by the Specificity of the L1 Endonuclease for Regions of Unusual DNA Structure », *Biochemistry*, vol. 37, n° 51, p. 18081-18093, déc. 1998, doi: 10.1021/bi981858s.
- [111] J. Jurka, « Sequence patterns indicate an enzymatic involvement in integration of mammalian retroposons », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 94, n° 5, p. 1872-1877, mars 1997, doi: 10.1073/pnas.94.5.1872.
- [112] J. Jurka, P. Klonowski, et E. N. Trifonov, « Mammalian Retroposons Integrate at Kinkable DNA Sites », *J. Biomol. Struct. Dyn.*, vol. 15, n° 4, p. 717-721, févr. 1998, doi: 10.1080/07391102.1998.10508987.
- [113] A. B. HICKMAN et F. DYDA, « Mechanisms of DNA Transposition », *Microbiol. Spectr.*, vol. 3, n° 2, p. MDNA3-0034-2014, avr. 2015, doi: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0034-2014.
- [114] J. Bender, J. Kuo, et N. Kleckner, « Genetic evidence against intramolecular rejoining of the donor DNA molecule following IS10 transposition », *Genetics*, vol. 128, n° 4, p. 687-694, août 1991, doi: 10.1093/genetics/128.4.687.
- [115] A. T. Hagemann et N. L. Craig, « Tn7 Transposition Creates a Hotspot for Homologous Recombination at the Transposon Donor Site », *Genetics*, vol. 133, n° 1, p. 9-16, janv. 1993.
- [116] C. Turlan et M. Chandler, « Playing second fiddle: second-strand processing and liberation of transposable elements from donor DNA », *Trends Microbiol.*, vol. 8, n° 6, p. 268-274, juin 2000, doi: 10.1016/s0966-842x(00)01757-1.
- [117] A. B. Hickman, M. Chandler, et F. Dyda, « Integrating prokaryotes and eukaryotes: DNA transposases in light of structure », *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, vol. 45, n° 1, p. 50-69, févr. 2010, doi: 10.3109/10409230903505596.
- [118] J. Dufourt, « Analyses des régulations épigénétiques des éléments transposables chez *Drosophila melanogaster* », These de doctorat, Clermont-Ferrand 1, 2012. Consulté le: 21 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2012CLF1MM03>
- [119] D. A. Lidholm, A. R. Lohe, et D. L. Hartl, « The Transposable Element Mariner Mediates Germline Transformation in *Drosophila Melanogaster* », *Genetics*, vol. 134, n° 3, p. 859-868, juill. 1993.

- [120] A. R. Lohe, E. N. Moriyama, D. A. Lidholm, et D. L. Hartl, « Horizontal transmission, vertical inactivation, and stochastic loss of mariner-like transposable elements », *Mol. Biol. Evol.*, vol. 12, n° 1, p. 62-72, janv. 1995, doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040191.
- [121] M. Acman, « Role of mobile genetic elements in the global network of bacterial horizontal gene transfer », Doctoral, UCL (University College London), 2022. Consulté le: 17 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10146035/>
- [122] X. Bellanger, « Transfert, accréation et mobilisation des éléments intégratifs conjugatifs et des îlots génomiques apparentés de “Streptococcus termophilus” : Un mécanisme clef de l'évolution bactérienne ? », 2009.
- [123] « Mécanismes évolutifs », *Microbio-insolites&extrêmes*. <http://microbio-insolites-extremes.kazeo.com/mecanismes-evolutifs-a122644598> (consulté le 17 mai 2023).
- [124] C. G. Dowson, T. J. Coffey, et B. G. Spratt, « Origin and molecular epidemiology of penicillin-binding-protein-mediated resistance to beta-lactam antibiotics », *Trends Microbiol.*, vol. 2, n° 10, p. 361-366, oct. 1994, doi: 10.1016/0966-842x(94)90612-2.
- [125] B. G. Spratt, Q. Y. Zhang, D. M. Jones, A. Hutchison, J. A. Brannigan, et C. G. Dowson, « Recruitment of a penicillin-binding protein gene from *Neisseria flavescens* during the emergence of penicillin resistance in *Neisseria meningitidis* », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 86, n° 22, p. 8988-8992, nov. 1989, doi: 10.1073/pnas.86.22.8988.
- [126] R. Lewin, « Do Jumping Genes Make Evolutionary Leaps? », *Science*, vol. 213, n° 4508, p. 634-636, août 1981, doi: 10.1126/science.7256261.
- [127] W. Hillen et K. Schollmeier, « Nucleotide sequence of the Tn10 encoded tetracycline resistance gene. », *Nucleic Acids Res.*, vol. 11, n° 2, p. 525-539, janv. 1983.
- [128] B. P. Nichols, O. Shafiq, et V. Meiners, « Sequence Analysis of Tn10 Insertion Sites in a Collection of *Escherichia coli* Strains Used for Genetic Mapping and Strain Construction », vol. 180, 1998.
- [129] S. R. Wessler, « Plant retrotransposons: Turned on by stress », *Curr. Biol.*, vol. 6, n° 8, p. 959-961, août 1996, doi: 10.1016/S0960-9822(02)00638-3.
- [130] M. Arthur, C. Molinas, F. Depardieu, et P. Courvalin, « Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147 », *J. Bacteriol.*, vol. 175, n° 1, p. 117-127, janv. 1993, doi: 10.1128/jb.175.1.117-127.1993.
- [131] G. M. Gadd, « Metals and microorganisms: A problem of definition », *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 100, n° 1-3, p. 197-203, déc. 1992, doi: 10.1111/j.1574-6968.1992.tb14040.x.
- [132] D. M. Livermore, « Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 36, n° Suppl 1, p. S11-23, janv. 2003, doi: 10.1086/344654.
- [133] G. Y. Kholodii, O. V. Yurieva, O. L. Lomovskaya, Z. Gorlenko, S. Z. Mindlin, et V. G. Nikiforov, « Tn5053, a mercury resistance transposon with integron's ends », *J. Mol. Biol.*, vol. 230, n° 4, p. 1103-1107, avr. 1993, doi: 10.1006/jmbi.1993.1228.

## Référence bibliographique

---

- [134] Chieh-Chen, Huang, Mei-Fang, Chien, Kuo-Hsing, et Lin, « Bacterial Mercury Resistance of Tn MERI 1 and Its Application in Bioremediation », 2010. Consulté le: 17 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Bacterial-Mercury-Resistance-of-Tn-MERI-1-and-Its-%E2%80%99-Chieh-Chen-Huang/bbae9608c1be6d15e6dbe2e76dd5dda7c7e2f9de>
- [135] A. Lipszyc, M. Szuplewska, et D. Bartosik, « How Do Transposable Elements Activate Expression of Transcriptionally Silent Antibiotic Resistance Genes? », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, n° 15, Art. n° 15, janv. 2022, doi: 10.3390/ijms23158063.
- [136] A. P. Roberts, I. J. Davis, L. Seville, A. Villedieu, et P. Mullany, « Characterization of the Ends and Target Site of a Novel Tetracycline Resistance-Encoding Conjugative Transposon from *Enterococcus faecium* 664.1H1 », *J. Bacteriol.*, vol. 188, n° 12, p. 4356-4361, juin 2006, doi: 10.1128/JB.00129-06.
- [137] A. A. Salyers et N. B. Shoemaker, « 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.
- [138] L. B. Rice, « Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria », *Am. J. Med.*, vol. 119, n° 6 Suppl 1, p. S11-19; discussion S62-70, juin 2006, doi: 10.1016/j.amjmed.2006.03.012.
- [139] S. G. B. Amyes, « Enterococci and streptococci », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 29, p. S43-S52, mai 2007, doi: 10.1016/S0924-8579(07)72177-5.
- [140] L. M. Mundy, D. F. Sahm, et M. Gilmore, « Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 13, n° 4, p. 513-522, oct. 2000, doi: 10.1128/CMR.13.4.513.
- [141] K. Cauwerts, A. Decostere, E. M. De Graef, F. Haesebrouck, et F. Pasmans, « High prevalence of tetracycline resistance in *Enterococcus* isolates from broilers carrying the erm(B) gene », *Avian Pathol. J. WVPA*, vol. 36, n° 5, p. 395-399, oct. 2007, doi: 10.1080/03079450701589167.
- [142] A. E. Franke et D. B. Clewell, « 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, n° 1, p. 494-502, janv. 1981, doi: 10.1128/jb.145.1.494-502.1981.
- [143] S. E. Flannagan, L. A. Zitzow, Y. A. Su, et D. B. Clewell, « Nucleotide sequence of the 18-kb conjugative transposon Tn916 from *Enterococcus faecalis* », *Plasmid*, vol. 32, n° 3, p. 350-354, nov. 1994, doi: 10.1006/plas.1994.1077.
- [144] D. B. Clewell, S. E. Flannagan, et D. D. Jaworski, « Unconstrained bacterial promiscuity: the Tn916-Tn1545 family of conjugative transposons », *Trends Microbiol.*, vol. 3, n° 6, p. 229-236, juin 1995, doi: 10.1016/s0966-842x(00)88930-1.
- [145] A. P. Roberts et P. Mullany, « Tn916-like genetic elements: a diverse group of modular mobile elements conferring antibiotic resistance », *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 35, n° 5, p. 856-871, sept. 2011, doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00283.x.
- [146] B. E. Ivins, S. L. Welkos, G. B. Knudson, et D. J. Leblanc, « Transposon Tn916 mutagenesis in *Bacillus anthracis*. », *Infect. Immun.*, vol. 56, n° 1, p. 176-181, janv. 1988.
- [147] C. Poyart, J. Celli, et P. Trieu-Cuot, « Conjugative transposition of Tn916-related elements from *Enterococcus faecalis* to *Escherichia coli* and *Pseudomonas fluorescens* », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 39, n° 2, p. 500-506, févr. 1995, doi: 10.1128/AAC.39.2.500.

## Référence bibliographique

---

- [148] P. Courvalin et C. Carlier, « Transposable multiple antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* », *Mol. Gen. Genet. MGG*, vol. 205, n° 2, p. 291-297, nov. 1986, doi: 10.1007/BF00430441.
- [149] A. A. Salyers, N. B. Shoemaker, A. M. Stevens, et L. Y. Li, « Conjugative transposons: an unusual and diverse set of integrated gene transfer elements. », *Microbiol. Rev.*, vol. 59, n° 4, p. 579-590, déc. 1995.
- [150] L. Ciric, A. Jasni, L. E. de Vries, Y. Agersø, P. Mullany, et A. P. Roberts, « 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/>
- [151] J. R. Scott, F. Bringel, D. Marra, G. Van Alstine, et C. K. Rudy, « 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, n° 6, p. 1099-1108, mars 1994, doi: 10.1111/j.1365-2958.1994.tb00386.x.
- [152] R. Manganelli, S. Ricci, et G. Pozzi, « Conjugative transposon Tn916: evidence for excision with formation of 5'-protruding termini. », *J. Bacteriol.*, vol. 178, n° 19, p. 5813-5816, oct. 1996.
- [153] D. Marra et J. R. Scott, « Regulation of excision of the conjugative transposon Tn916 », *Mol. Microbiol.*, vol. 31, n° 2, p. 609-621, 1999, doi: 10.1046/j.1365-2958.1999.01201.x.
- [154] M. G. Caparon et J. R. Scott, « Excision and insertion of the conjugative transposon Tn916 involves a novel recombination mechanism », *Cell*, vol. 59, n° 6, p. 1027-1034, déc. 1989, doi: 10.1016/0092-8674(89)90759-9.
- [155] C. J. Smith, G. D. Tribble, et D. P. Bayley, « Genetic elements of *Bacteroides* species: a moving story », *Plasmid*, vol. 40, n° 1, p. 12-29, juill. 1998, doi: 10.1006/plas.1998.1347.
- [156] G. Vedantam, T. J. Novicki, et D. W. Hecht, « *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.
- [157] F. Lu et G. Churchward, « Tn916 target DNA sequences bind the C-terminal domain of integrase protein with different affinities that correlate with transposon insertion frequency. », *J. Bacteriol.*, vol. 177, n° 8, p. 1938-1946, avr. 1995.
- [158] K. E. Nelson, D. L. Richardson, et B. A. Dougherty, « Tn916 transposition in *Haemophilus influenzae* Rd: preferential insertion into noncoding DNA », *Microb. Comp. Genomics*, vol. 2, n° 4, p. 313-321, 1997, doi: 10.1089/omi.1.1997.2.313.
- [159] A. L. Cookson *et al.*, « Transposition of Tn916 in the four replicons of the *Butyrivibrio proteoclasticus* B316(T) genome », *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 316, n° 2, p. 144-151, mars 2011, doi: 10.1111/j.1574-6968.2010.02204.x.
- [160] P. Mullany *et al.*, « Behavior and target site selection of conjugative transposon Tn916 in two different strains of toxigenic *Clostridium difficile* », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 78, n° 7, p. 2147-2153, avr. 2012, doi: 10.1128/AEM.06193-11.
- [161] R. Manganelli, S. Ricci, et G. Pozzi, « The joint of Tn916 circular intermediates is a homoduplex in *Enterococcus faecalis* », *Plasmid*, vol. 38, n° 2, p. 71-78, 1997, doi: 10.1006/plas.1997.1300.



## Référence bibliographique

---

- [162] D. D. Jaworski, S. E. Flannagan, et D. B. Clewell, « Analyses of traA, int-Tn, and xis-Tn mutations in the conjugative transposon Tn916 in *Enterococcus faecalis* », *Plasmid*, vol. 36, n° 3, p. 201-208, nov. 1996, doi: 10.1006/plas.1996.0047.
- [163] C. K. Rudy, J. R. Scott, et G. Churchward, « DNA binding by the Xis protein of the conjugative transposon Tn916. », *J. Bacteriol.*, vol. 179, n° 8, p. 2567-2572, avr. 1997.
- [164] M. G. Caparon et J. R. Scott, « Excision and insertion of the conjugative transposon Tn916 involves a novel recombination mechanism », *Cell*, vol. 59, n° 6, p. 1027-1034, déc. 1989, doi: 10.1016/0092-8674(89)90759-9.
- [165] M. Lu *et al.*, « Mobile Genetic Elements in Streptococci », *Curr. Issues Mol. Biol.*, vol. 32, p. 123-166, 2019, doi: 10.21775/cimb.032.123.
- [166] M. Santagati *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, n° 3, p. 243-247, 2003, doi: 10.1089/107662903322286445.
- [167] G. Pozzi, F. Iannelli, M. R. Oggioni, M. Santagati, et S. Stefani, « Genetic elements carrying macrolide efflux genes in streptococci », *Curr. Drug Targets Infect. Disord.*, vol. 4, n° 3, p. 203-206, sept. 2004, doi: 10.2174/1568005043340641.
- [168] P. Fabrizio, « 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>
- [169] M. Santagati, F. Iannelli, M. R. Oggioni, S. Stefani, et G. Pozzi, « Characterization of a Genetic Element Carrying the Macrolide Efflux Gene mef (A) in *Streptococcus pneumoniae* », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 44, n° 9, p. 2585-2587, sept. 2000, doi: 10.1128/AAC.44.9.2585-2587.2000
- [170] F. Iannelli, M. Santagati, F. Santoro, M. Oggioni, S. Stefani, et G. Pozzi, « Nucleotide Sequence of Conjugative Prophage Φ1207.3 (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>.
- [171] P. A. Lawson, D. M. Citron, K. L. Tyrrell, et S. M. Finegold, « 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.
- [172] 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.
- [173] H. Huang, A. Weintraub, H. Fang, et C. E. Nord, « Antimicrobial resistance in *Clostridium difficile* », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 34, n° 6, p. 516-522, déc. 2009, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.09.012.
- [174] M. Rupnik, M. H. Wilcox, et D. N. Gerding, « *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 7, n° 7, p. 526-536, juill. 2009, doi: 10.1038/nrmicro2164

## Référence bibliographique

---

- [175] A. P. Roberts, P. A. Johanesen, D. Lyras, P. Mullany, et J. I. Rood, « 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, n° Pt 5, p. 1243-1251, mai 2001, doi: 10.1099/00221287-147-5-1243.
- [176] P. Mullany, M. Wilks, I. Lamb, C. Clayton, B. Wren, et S. Tabaqchali, « Genetic analysis of a tetracycline resistance element from *Clostridium difficile* and its conjugal transfer to and from *Bacillus subtilis* », *J. Gen. Microbiol.*, vol. 136, n° 7, p. 1343-1349, juill. 1990, doi: 10.1099/00221287-136-7-1343.
- [177] H. Wang, A. P. Roberts, D. Lyras, J. I. Rood, M. Wilks, et P. Mullany, « 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.*, vol. 182, n° 13, p. 3775-3783, juill. 2000, doi: 10.1128/JB.182.13.3775-3783.2000.
- [178] P. Mullany, E. Allan, et A. P. Roberts, « Mobile genetic elements in *Clostridium difficile* and their role in genome function », *Res. Microbiol.*, vol. 166, n° 4, p. 361-367, mai 2015, doi: 10.1016/j.resmic.2014.12.005.
- [179] A. C. Parker et C. J. Smith, « Genetic and biochemical analysis of a novel Ambler class A beta-lactamase responsible for cefoxitin resistance in *Bacteroides* species », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 37, n° 5, p. 1028-1036, mai 1993, doi: 10.1128/AAC.37.5.1028.
- [180] M. K. Bacic, J. C. Jain, A. C. Parker, et C. J. Smith, « Analysis of the Zinc Finger Domain of TnpA, a DNA Targeting Protein Encoded by Mobilizable Transposon Tn4555 », *Plasmid*, vol. 58, n° 1, p. 23-30, juill. 2007, doi: 10.1016/j.plasmid.2006.11.005.
- [181] 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-agents-pathogenes-evaluation-risques/streptococcus-pneumoniae.html>.
- [182] V. Thadchanamoorthy et K. Dayasiri, « Review on Pneumococcal Infection in Children », *Cureus*, vol. 13, n° 5, p. e14913, doi: 10.7759/cureus.14913.
- [183] F. Santoro, M. E. Vianna, et A. P. Roberts, « 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.
- [184] P. Courvalin et C. Carlier, « Transposable multiple antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* », *Mol. Gen. Genet. MGG*, vol. 205, n° 2, p. 291-297, nov. 1986, doi: 10.1007/BF00430441.
- [185] P. Courvalin et C. Carlier, « Tn1545: a conjugative shuttle transposon », *Mol. Gen. Genet. MGG*, vol. 206, n° 2, p. 259-264, févr. 1987, doi: 10.1007/BF00333582.
- [186] F. Caillaud, C. Carlier, et P. Courvalin, « Physical analysis of the conjugative shuttle transposon Tn1545 », *Plasmid*, vol. 17, n° 1, p. 58-60, janv. 1987, doi: 10.1016/0147-619x(87)90009-6.
- [187] M. K. Bacic et C. J. Smith, « Analysis of chromosomal insertion sites for *Bacteroides* Tn4555 and the role of TnpA », *Gene*, vol. 353, n° 1, p. 80-88, juin 2005, doi: 10.1016/j.gene.2005.03.014.
- [188] F. Pâques et T. Grange, « Architecture du noyau et régulation transcriptionnelle », *médecine/sciences*, vol. 18, n° 12, Art. n° 12, déc. 2002, doi: 10.1051/medsci/200218121245.



[189] I. C. for D. D. R. Cholera Working Group Bangladesh, *et al.*, « Large epidemic of cholera-like disease in Bangladesh caused by *Vibrio cholerae* O139 synonym Bengal », *The Lancet*, vol. 342, n° 8868, p. 387-390, août 1993, doi: 10.1016/0140-6736(93)92811-7.

[190] M. K. Waldor, H. Tschäpe, et J. J. Mekalanos, « A new type of conjugative transposon encodes resistance to sulfamethoxazole, trimethoprim, and streptomycin in *Vibrio cholerae* O139 », *J. Bacteriol.*, vol. 178, n° 14, p. 4157-4165, juill. 1996, doi: 10.1128/jb.178.14.4157-4165.1996.

[191] V. Burrus, J. Marrero, et M. K. Waldor, « The current ICE age: biology and evolution of SXT-related integrating conjugative elements », *Plasmid*, vol. 55, n° 3, p. 173-183, mai 2006, doi: 10.1016/j.plasmid.2006.01.001.

[192] J. W. Beaber, B. Hochhut, et M. K. Waldor, « Genomic and functional analyses of SXT, an integrating antibiotic resistance gene transfer element derived from *Vibrio cholerae* », *J. Bacteriol.*, vol. 184, n° 15, p. 4259-4269, août 2002, doi: 10.1128/JB.184.15.4259-4269.2002.

[193] D. Dufour, « Recherche de déterminants génétiques permettant l'adaptation d'une souche *Escherichia coli* à la mamelle bovine », phdthesis, Institut National Polytechnique de Lorraine, 2008. Consulté le: 18 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01753050>.

[194] M. I. Huq, A. K. Alam, D. J. Brenner, et G. K. Morris, « Isolation of *Vibrio*-like group, EF-6, from patients with diarrhea », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 11, n° 6, p. 621-624, juin 1980, doi: 10.1128/jcm.11.6.621-624.1980.

[195] W. E. Moore, E. P. Cato, et L. V. Holdeman, « Some current concepts in intestinal bacteriology », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 31, n° 10 Suppl, p. S33-42, oct. 1978, doi: 10.1093/ajcn/31.10.S33.

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

[197] N. B. Shoemaker, H. Vlamakis, K. Hayes, et A. A. Salyers, « Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteroides* spp. and among *Bacteroides* and other genera in the human colon », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 67, n° 2, p. 561-568, févr. 2001, doi: 10.1128/AEM.67.2.561-568.2001.

[198] J. L. Waters et A. A. Salyers, « Regulation of CTnDOT Conjugative Transfer Is a Complex and Highly Coordinated Series of Events », *mBio*, vol. 4, n° 6, p. e00569-13, déc. 2013, doi: 10.1128/mBio.00569-13.

[199] L. Y. Li, N. B. Shoemaker, et A. A. Salyers, « Location and characteristics of the transfer region of a *Bacteroides* conjugative transposon and regulation of transfer genes. », *J. Bacteriol.*, vol. 177, n° 17, p. 4992-4999, sept. 1995.

[200] C. M. Keeton *et al.*, « The Excision Proteins of CTnDOT Positively Regulate the Transfer Operon », *Plasmid*, vol. 69, n° 2, p. 172-179, mars 2013, doi: 10.1016/j.plasmid.2012.12.001.

[201] J. L. Waters, G.-R. Wang, et A. A. Salyers, « Tetracycline-Related Transcriptional Regulation of the CTnDOT Mobilization Region », *J. Bacteriol.*, vol. 195, n° 24, p. 5431-5438, déc. 2013, doi: 10.1128/JB.00691-13.

[202] G. Whittle, B. D. Hund, N. B. Shoemaker, et A. A. Salyers, « Characterization of the 13-Kilobase *ermF* Region of the *Bacteroides* Conjugative Transposon CTnDOT », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 67, n° 8, p. 3488-3495, août 2001, doi: 10.1128/AEM.67.8.3488-3495.2001.

## Référence bibliographique

---

[203] M. P. Nikolich, N. B. Shoemaker, et A. A. Salyers, « A Bacteroides tetracycline resistance gene represents a new class of ribosome protection tetracycline resistance », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 36, n° 5, p. 1005-1012, mai 1992, doi: 10.1128/AAC.36.5.1005.

[204] M. M. Wood et J. F. Gardner, « The Integration and Excision of CTnDOT », *Microbiol. Spectr.*, vol. 3, n° 2, p. MDNA3-0020-2014, avr. 2015, doi: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0020-2014.

[205] A. A. Salyers, N. B. Shoemaker, A. M. Stevens, et L. Y. Li, « Conjugative transposons: an unusual and diverse set of integrated gene transfer elements. », *Microbiol. Rev.*, vol. 59, n° 4, p. 579-590, déc. 1995.

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

**Filière :** Sciences Biologique

**Spécialité :** Microbiologie générale et biologie moléculaire des microorganismes

### Le rôle des éléments transposables dans l'émergence des bactéries multi-résistante

#### Résumé

La résistance bactérienne est majoritairement associée à l'acquisition d'ADN étranger via des supports génétiques mobiles tels que 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 jouent un rôle incontournable dans la multi-résistance bactérienne grâce à leur organisation génétique qui laisse penser à un îlot de pathogénicité. Leur implication est redoutable par leur capacité de transférer des gènes de résistance aux antibiotiques ou aux facteurs environnementaux d'une bactérie au sein de la même famille ou de familles différentes, entre les gram positives et les gram négatives, comme par exemple le cas du *tn916* qui est transféré de *Streptococcus faecalis* à *Staphylococcus aureus* et d'*Enterococcus faecalis* *DS16* à *Escherichia coli*.

**Mot clés :** Transposon, Multi-résistance, Emergence, Dissémination

#### Membre du jury :

**Président du jury :** Mme. Oulmi L. (MCB - Université Constantine 1).

**Rapporteur :** Mme. Alatou R. (Pr - Université Constantine 1).

**Examineur :** Mme. Arabet D. (MCA - Université Constantine 1).

**Présentée par :** Bouhali Yousra

Harizi Malak

Laib Wafa

**Année universitaire :** 2022-2023