

## Avis de Soutenance

Madame Huynh Ngoc Tram VO

RECHERCHES BIOMEDICALES Maladies infectieuses et microbiote

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

*Mécanismes d'acquisition des gènes de résistance aux antimicrobiens chez les bactéries*

dirigés par Monsieur Jean-Marc ROLAIN et Madame Vicky MERHEJ

Soutenance prévue le **lundi 24 novembre 2025** à 10h30

Lieu : IHU Méditerranée Infection. 19-21 Boulevard Jean Moulin, 13005, MARSEILLE

Salle : Amphithéâtre

### Composition du jury proposé

M. Jean-Marc ROLAIN	Aix-Marseille Université	Directeur de thèse
Mme Vicky MERHEJ	Aix-Marseille Université	Co-directrice de thèse
Mme Matthieu MILLION	Aix-Marseille Université	Président
Mme Hélène MARCHANDIN	Université de Montpellier	Rapporteuse
M. Xavier BELLANGER	Université de Lorraine, Villers-lès-Nancy	Rapporteur
M. Tu-Anh TRAN	Université de Montpellier	Examineur
M. Pierre PONTAROTTI	Aix-Marseille Université	Invité

**Mots-clés :** Éléments génétiques mobiles, Transfert horizontal de gènes, Intégration chromosomique, Tn7722, One Health, PharmacoMicrobioResistance.

### Résumé :

La résistance aux antimicrobiens constitue aujourd'hui un défi majeur de santé publique à l'échelle mondiale. La dissémination des gènes de résistance est fortement liée à la présence d'éléments génétiques mobiles (MGEs), tels que les plasmides et les transposons. Ces vecteurs génétiques favorisent le transfert horizontal des gènes de résistance, même entre des bactéries phylogénétiquement très divergentes et leur propagation dans divers environnements, contribuant ainsi à l'expansion globale du phénomène. L'objectif de cette thèse était d'étudier les mécanismes d'acquisition, de dissémination et de stabilisation des gènes de résistance, en mettant particulièrement l'accent sur le rôle des MGEs chez les bactéries. L'approche consiste en une analyse *in silico* à grande échelle des génomes bactériens, combinant l'annotation fonctionnelle, la détection des gènes de résistance et des MGEs, ainsi que la génomique comparative. Dans un premier temps, nous avons effectué une revue de la littérature sur les connaissances actuelles concernant les MGEs impliqués dans la résistance à la vancomycine, en soulignant le rôle central des plasmides et des transposons dans la propagation mondiale des opérons *van*. Ensuite, nous avons étudié l'acquisition de l'opéron *vanA* chez *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus* spp., démontrant que l'intégration chromosomique de l'opéron *vanA*, médiée par la recombinaison homologue ou par des éléments d'insertion, correspond à un événement fréquemment observé et conservé au cours de l'évolution. L'analyse de la résistance chez les bactéries Gram négatives a permis l'identification d'un nouveau

transposon composite, le Tn7722, porteur du gène blaNDM-1 ainsi que d'autres gènes de résistance. Ce transposon illustre l'aptitude de ces MGEs à former des structures génétiques intrinsèquement hautement mobiles, surpassant les plasmides en matière de mobilité horizontale et de stabilité s'ils s'intègrent dans le chromosome. Enfin, la caractérisation des gènes mfmAB suggère que les bactéries seraient impliquées dans la dégradation de la metformine, un médicament largement utilisé en thérapie antidiabétique. La localisation de ces gènes au sein d'éléments transposables, pouvant être impliqués dans la résistance aux antibiotiques, met en évidence la convergence entre la résistance antimicrobienne et le métabolisme de polluants pharmaceutiques, soutenant ainsi la proposition du concept de "PharmacoMicroBioResistance". Dans l'ensemble, ces travaux montrent que les MGEs sont des vecteurs de transfert essentiels pouvant assurer la stabilité des gènes de résistance aux antimicrobiens dans les populations bactériennes. Ils facilitent la propagation des gènes de résistance dans les hôpitaux, chez les animaux et dans les environnements naturels, soulignant, dans une perspective One Health, l'importance d'étudier et de surveiller les MGEs et leurs réservoirs environnementaux pour contrôler la diffusion des résistances. Nous avons montré que les MGEs peuvent favoriser simultanément la résistance aux antibiotiques et la tolérance aux polluants pharmaceutiques, soulignant l'importance de considérer toutes les pressions sélectives, y compris non antibiotiques, pour gérer efficacement le résistome.

LE DOYEN  
Georges LIONETTI