

université  
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE  
PHARMACIE

UE 3A Sciences biologiques 1  
Bactériologie générale

**Cours 1 - Introduction**

Pr Claire Janoir ([claire.janoir-jouveshomme@universite-paris-saclay.fr](mailto:claire.janoir-jouveshomme@universite-paris-saclay.fr))

Pr Séverine Péchiné ([severine.pechine@universite-paris-saclay.fr](mailto:severine.pechine@universite-paris-saclay.fr))

<https://ecampus.paris-saclay.fr/course/index.php?categoryid=8104>

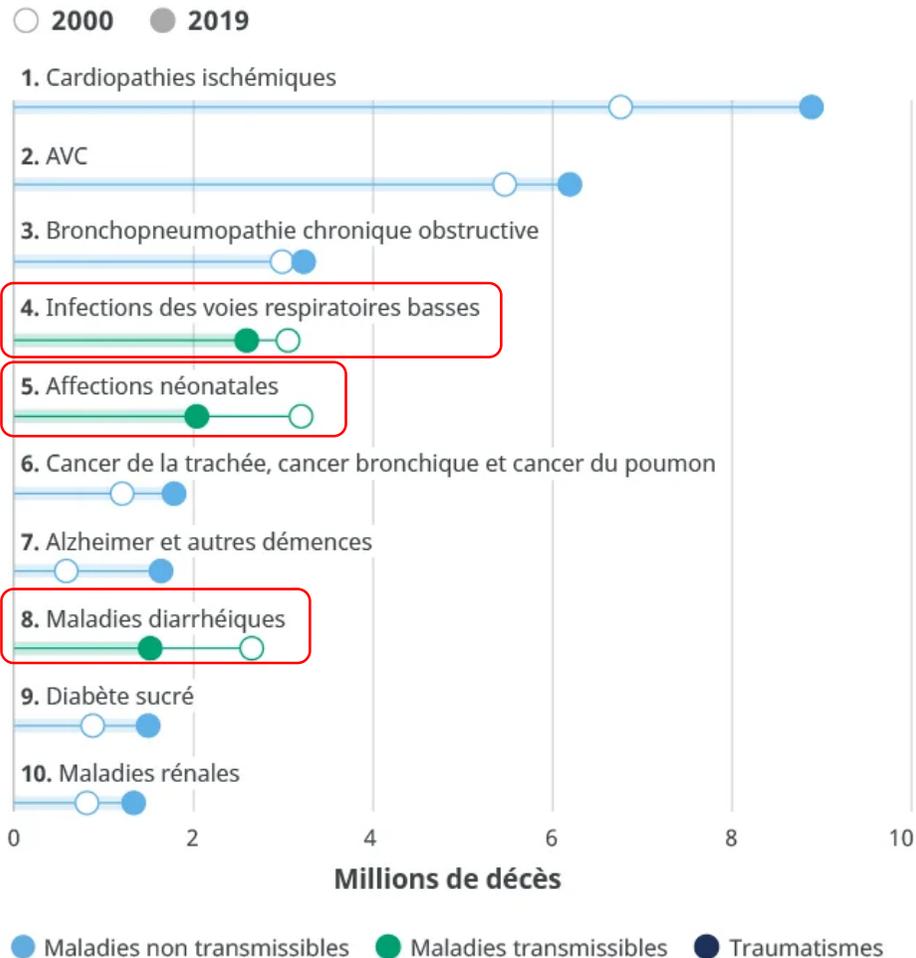


# Organisation de l'UE 3A

- Bactériologie (Claire Janoir, Séverine Péchiné)
- Virologie (Audrey Esclatine)
  
- Examen final : note sur 28 points
  
- Contrôle continu sur 12 points
  - 4 pts : TP gestes de base (JC. Marvaud)
  - 4 pts : ED de Virologie (A. Esclatine)
  - 4 pts : **évaluations sur eCampus, le 24 novembre matin**

# Poids des maladies infectieuses dans le monde

## Les 10 principales causes de mortalité dans le monde en 2000 et 2019 (OMS, données publiées en décembre 2020)

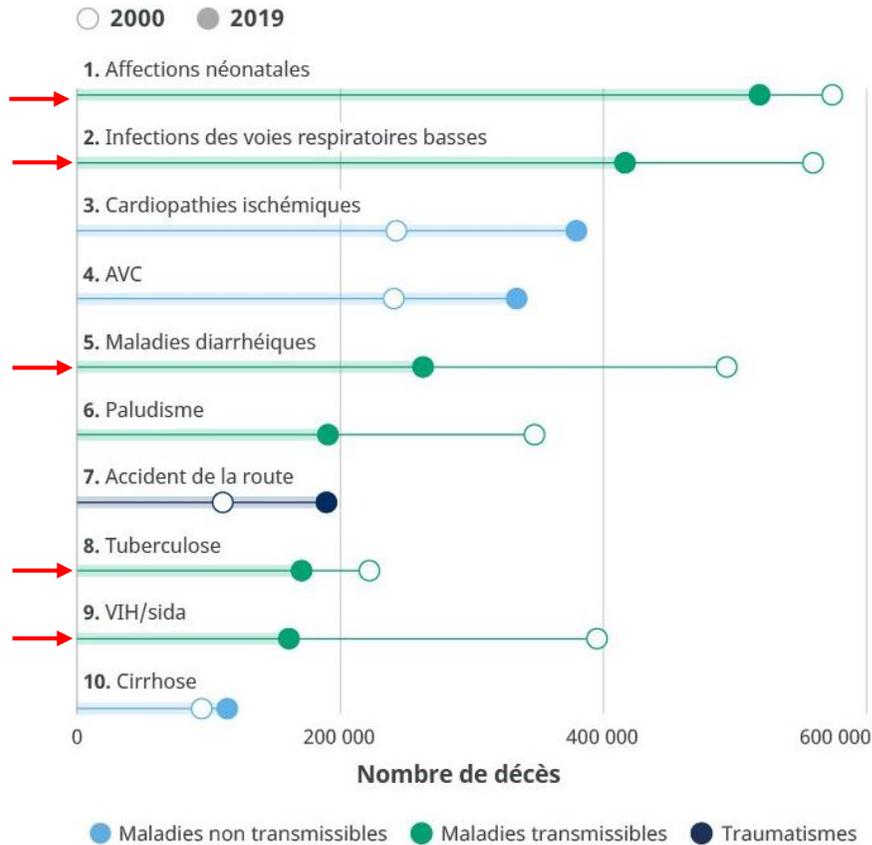


- En 2019, ¼ des décès humains sur la planète est lié à une maladie infectieuse (en nette diminution)
- Principales maladies transmissibles « tueuses » en 2019
  - Les infections respiratoires
  - Les infections néonatales
  - Les diarrhées infectieuses
- Certaines en net recul ces dernières années (SIDA), mais certaines sont à risque de progression...

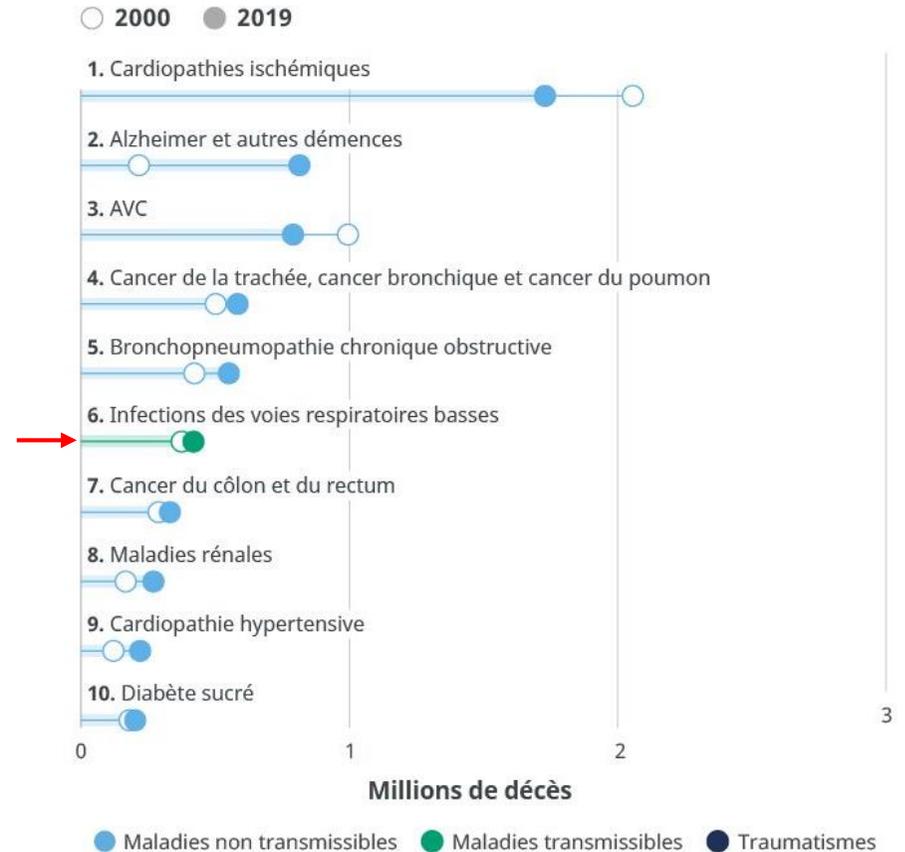
**COVID ≈ 7 millions de décès** (avril 2023)

# Mais nous ne sommes pas tous égaux devant les maladies infectieuses...

Les principales causes de mortalité dans les pays à faible revenu



Les principales causes de mortalité dans les pays à revenu élevé



# Organisation de l'enseignement de Bactériologie

## □ Cours

- **Cours 1** : Introduction (C. Janoir)
- **Cours 2** : Croissance et métabolisme bactériens / Principes du diagnostic d'une infection bactérienne (C. Janoir)
- **Cours 3** : Génétique bactérienne (S. Péchiné)
- **Cours 4** : Relation hôte-pathogène / Processus infectieux et facteurs de virulence bactériens (C. Janoir)

Supports de cours  
à disposition  
(eCAMPUS)

## □ Apprentissage personnel (ressources disponibles sur eCAMPUS)

- Petit lexique de **définitions**
- **Polycopié rédigé complet** sur les **Structures bactériennes**
- **Fiches de Systématique bactérienne** (description de quelques bactéries d'intérêt médical)
- **QCS/M** d'autoévaluation pour chaque chapitre

# Organisation de l'enseignement de Bactériologie

## □ Cours obligatoires

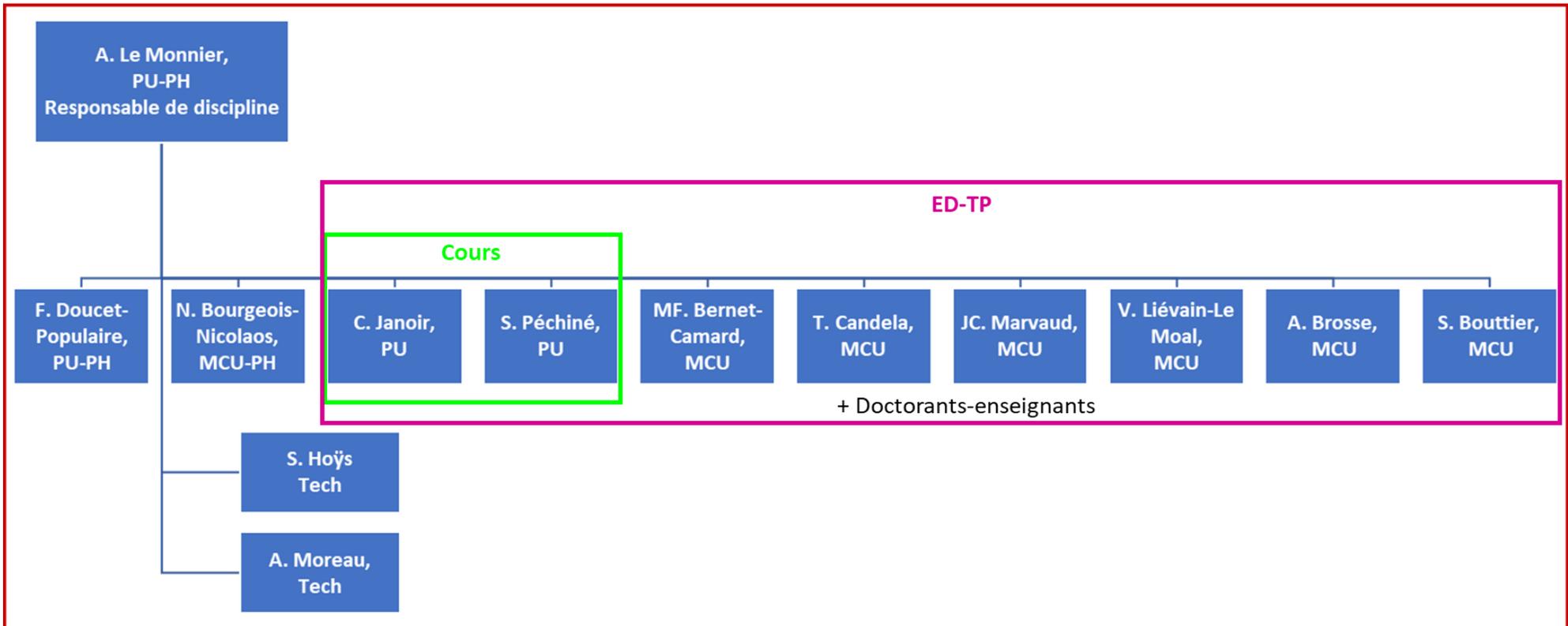
## □ Enseignements dirigés

- Obligatoires
- **ED1** : Paroi bactérienne / Génétique bactérienne
- **ED2** : ED de synthèse sur la totalité du cours

## □ Travaux Pratiques Gestes de base (note de contrôle continu)

- Obligatoires
- Enseignement partagé avec la parasitologie
- **2 séances** : ensemencements (bactérie, levure), observations microscopiques, détermination de la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique

# Equipe pédagogique de bactériologie



## Mon parcours...

- Docteur en pharmacie (UPSud), option industrie
- Thèse d'Université sur la résistance aux antibiotiques
- MCU en 1999 ; Professeur en 2013
- Responsable de l'équipe « Bactéries pathogènes et Santé » (Institut Micalis) depuis 2015
- Co-responsable du Master de microbiologie de la faculté (MBVP)

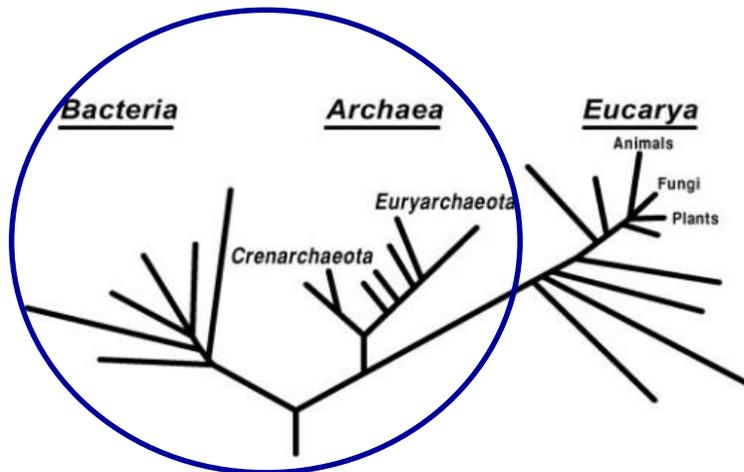
# Objectifs de l'enseignement de Bactériologie générale

- ❑ **Donner les éléments nécessaires à la compréhension des processus infectieux, sur :**
  - **La structure des bactéries, leurs principaux facteurs de virulence et les cibles des antibiotiques**
  - **Les principaux mécanismes à l'origine de l'évolution des bactéries**
  - **Les principes de l'identification des bactéries**
- ❑ **Décrire quelques grandes bactéries pathogènes**

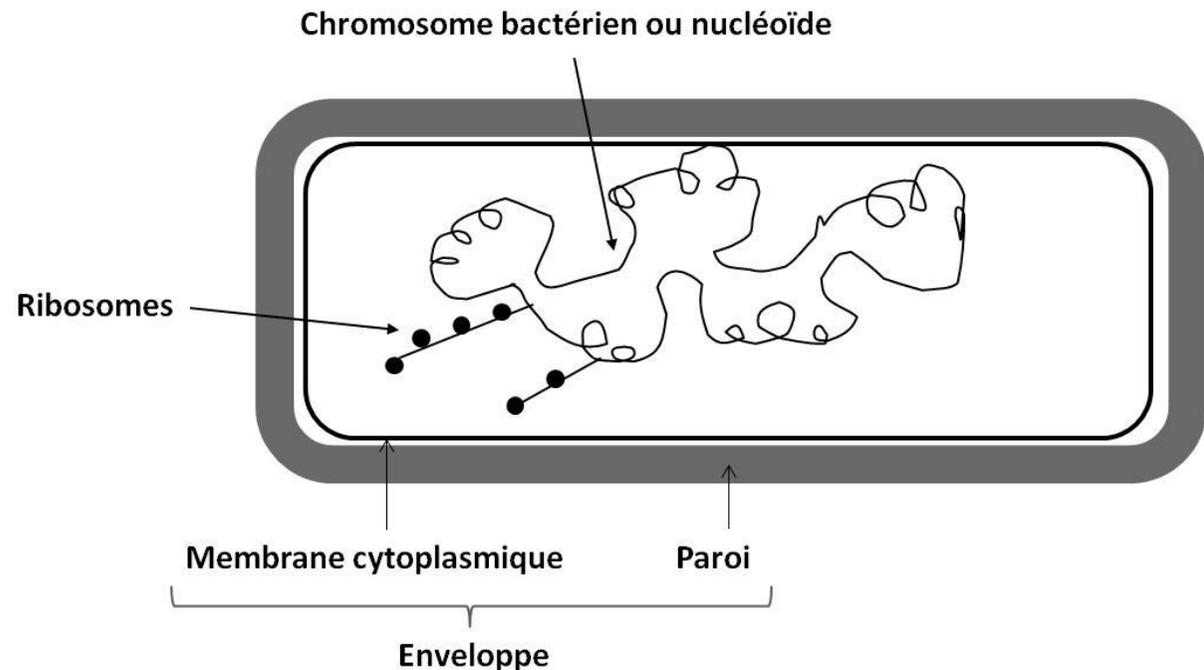
# Généralités sur les bactéries

# Définition

Les bactéries sont des **micro-organismes unicellulaires** (0,1-2  $\mu\text{m}$  de diamètre et 0,5-5  $\mu\text{m}$  de long), dont le matériel génétique est **constitué d'ADN**, et **ne possédant pas de noyau** : elles appartiennent au **règne des procaryotes**.



*Arbre phylogénétique universel  
(comparaison des séquences de  
l'ARN 16S, Woese, PNAS, 2000)*



# Pourquoi s'intéresser aux bactéries ?

## □ Elles sont partout !

- Dans l'environnement
- Chez les animaux et les végétaux



## □ Des bactéries « amies »

- Rôle bénéfique des bactéries des microbiotes
- Rôle industriel de certaines bactéries

## □ Des bactéries « ennemies »



”Si rien n'est fait, les infections dues à des résistances aux antibiotiques provoqueront davantage de morts que le cancer ou les maladies cardiovasculaires en 2050”.

*Stewart COLE, DG Institut Pasteur, juin 2022*

**Biodiversité bactérienne : 100 à 1000 milliards d'espèces !** *(Locey, PNAS, 2016)*

- Seules 10 millions ont été décrites

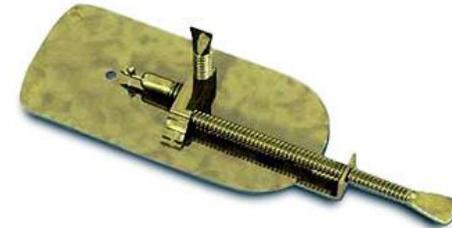
# Quelques mots d'histoire...

## ❑ Maladies infectieuses bactériennes

- Très anciennes : tuberculose, peste, lèpre, syphilis,...
- Notion de transmissibilité, de contamination

## ❑ Quelques grands noms de la bactériologie

- **Antoni Van Leeuwenhoek** : première observation visuelle des bactéries en 1676
- **Essor de la bactériologie moderne au 19ème siècle :**
  - **Louis Pasteur** (1822-1895) : travaux sur l'hygiène et la vaccination
  - **Robert Koch** (1843-1910) : Identification de bactéries pathogènes (*Mycobacterium tuberculosis*)
  - **Joachim Gram** (1853-1938) : mise au point de la coloration de Gram



**Le domaine des bactéries est constitué d'un nombre considérable d'espèces extrêmement variées, qui diffèrent par la composition de leur génome et par leurs propriétés structurales, métaboliques et de virulence.**

**En ce qui concerne les structures bactériennes, certaines sont communes à toutes les bactéries (structures constantes) et certaines sont inconstantes. Elles confèrent alors aux bactéries qui leur possèdent des propriétés particulières**

**Seules quelques centaines d'espèces sont impliquées en pathologie humaine**

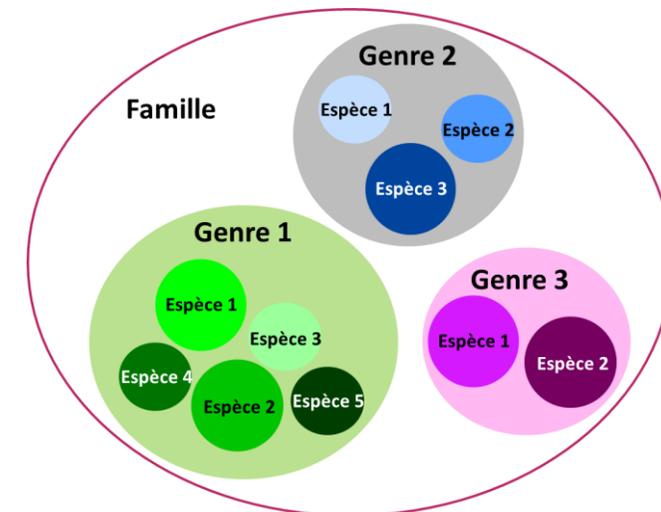
## ❑ Qu'est-ce qu'une espèce bactérienne ?

- L'espèce est la plus petite entité taxonomique, c'est la dire le plus petit ensemble regroupant des bactéries partageant des caractères communs.
- Taxonomie = science de la classification

## ❑ Code international de nomenclature

Domaine	<i>Bacteria</i>	<i>Bacteria</i>
Phylum (embranchement)	<i>Proteobacteria</i>	<i>Firmicutes</i>
Classe	<i>γ-Proteobacteria</i>	<i>Bacilli</i>
Ordre	<i>Enterobacteriales</i>	<i>Bacillales</i>
Famille	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Streptococcaceae</i>
Genre	<i>Escherichia</i>	<i>Streptococcus</i>
Espèce	<i>coli</i>	<i>pyogenes</i>

Noms utilisés en routine



# **Les bactéries dans leur environnement : les microbiotes**

# Généralités

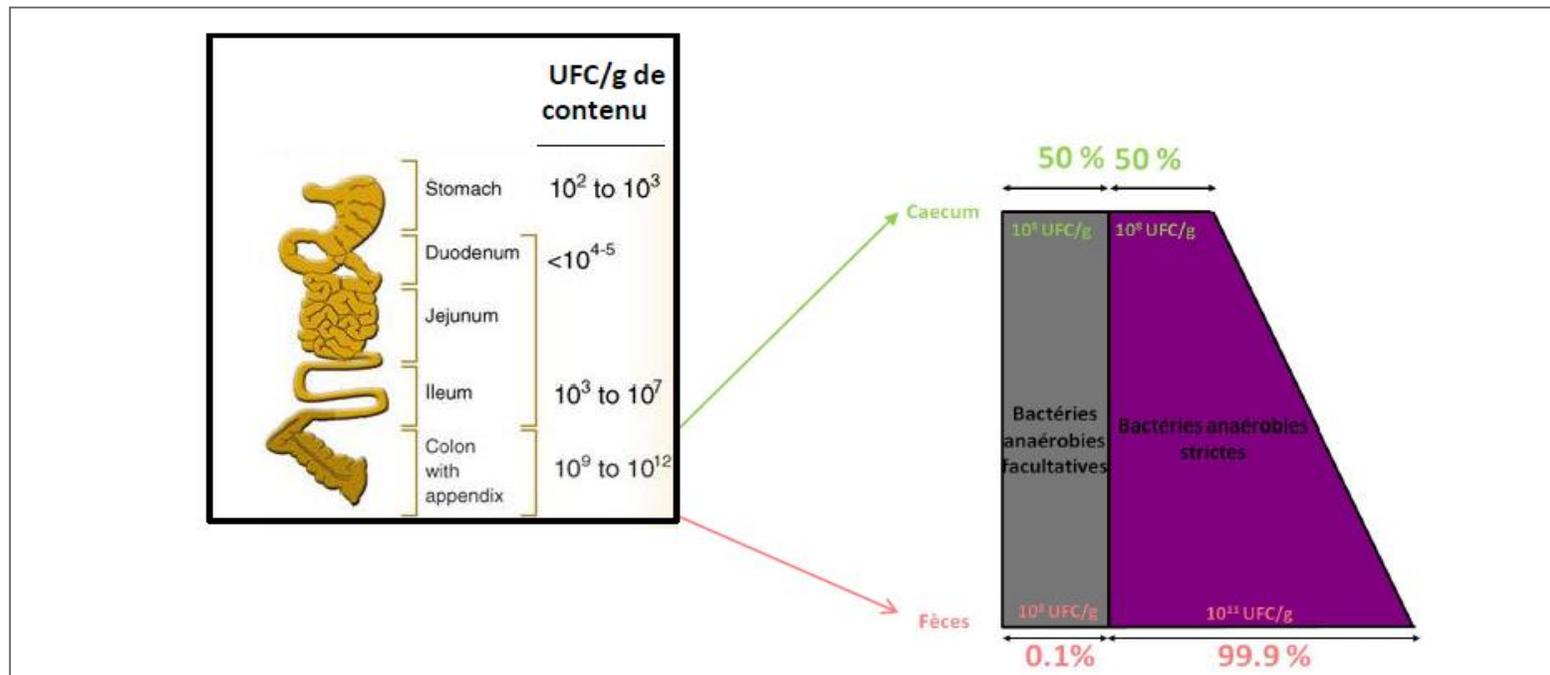
- ❑ **Microbiote** : ensemble des micro-organismes vivant dans un environnement spécifique (écosystème), en accord avec cet environnement
  - Le terme de microbiome désigne le microbiote et son environnement
  - Le terme de métagénome désigne le génome total du microbiote et des micro-organismes qui le compose
- ❑ Les microbiotes de l'environnement : sols, océans,...
- ❑ Les microbiotes humains : **intestinal**, rhino-pharyngé, vaginal, cutané, pulmonaire

L'homme est un écosystème pour les bactéries qu'il héberge

# Composition du microbiote intestinal (1)

## □ Composition qualitative

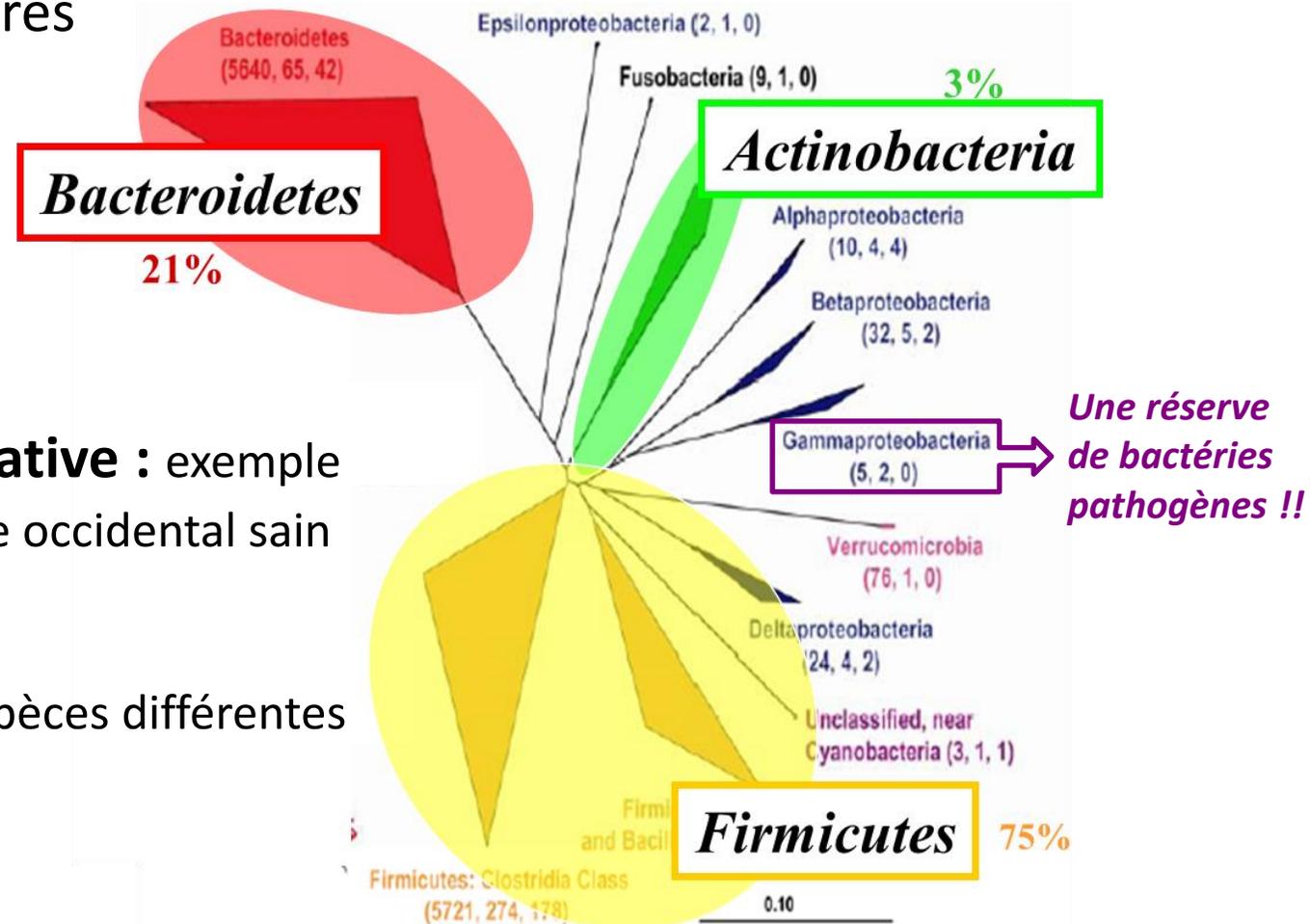
- Le microbiote intestinal est composé de bactéries mais également de virus (phages), d'archées et d'eucaryotes (levures)
- $\approx 10^{13}$  (10 000 milliards) de bactéries



# Composition du microbiote intestinal (2)

- Des bactéries principalement non cultivables, identifiées par des techniques moléculaires

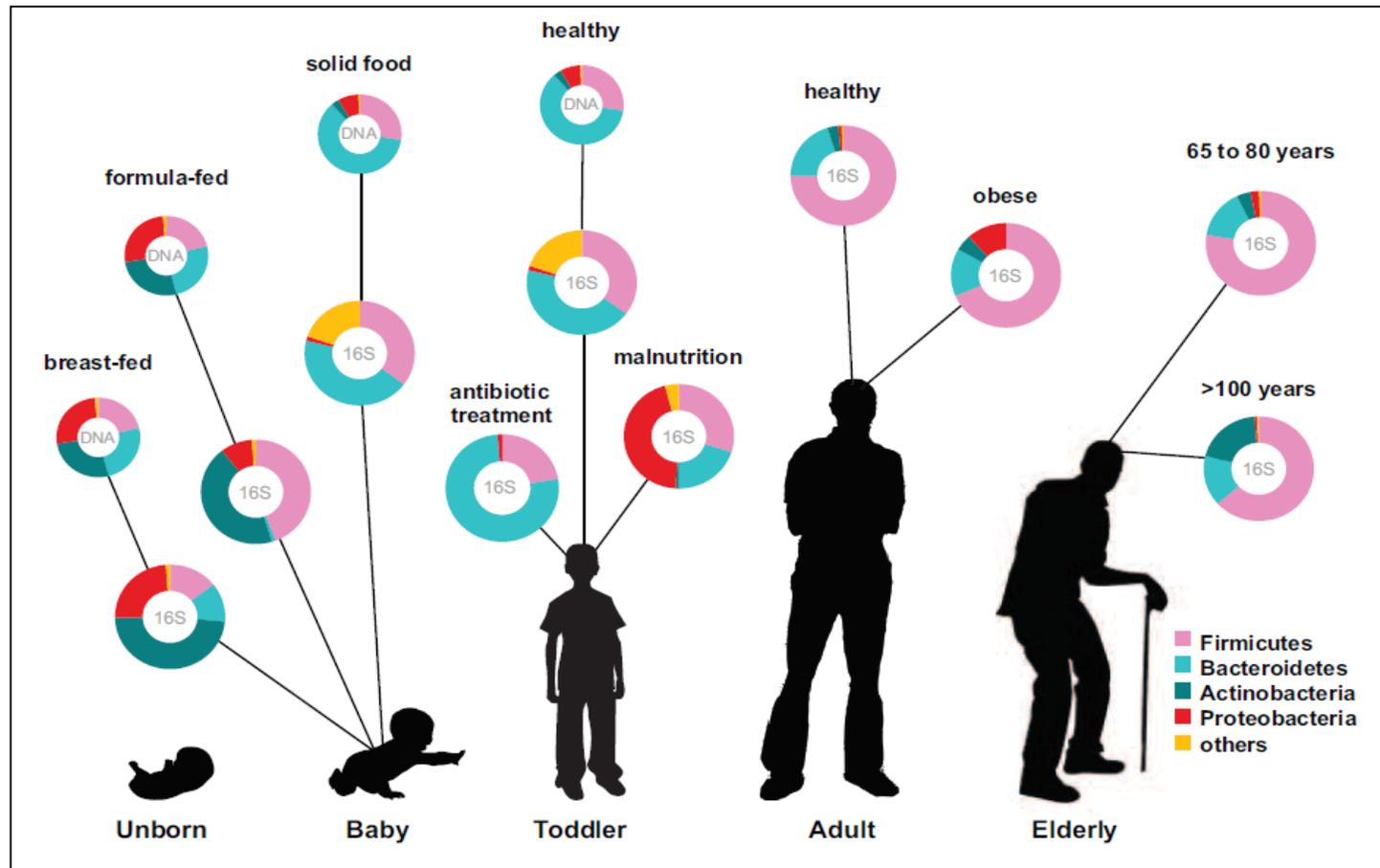
- Composition quantitative** : exemple du microbiote d'un adulte occidental sain
  - 3 phylas majoritaires
  - 200 à 300 espèces différentes



# Composition du microbiote intestinal (3)

- ❑ **Des variations physiologiques entre individus :**
  - Des différences de composition en espèces mais des fonctions conservées
  - Un socle commun d'espèces ( $\approx$  15-20)
  
- ❑ **Deux notions importantes pour analyser le microbiote**
  - La **diversité** mesure le nombre d'espèces différentes présentes au sein du microbiote. Globalement, la diversité du microbiote intestinal est un des indicateurs de bonne santé.
  - La **richesse** mesure la quantité globale de micro-organismes présents.

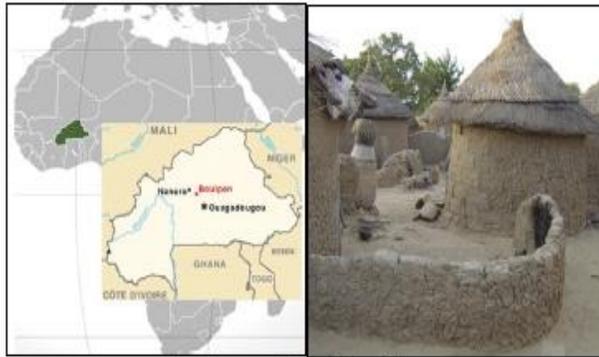
# Évolution du microbiote intestinal



**Facteurs environnementaux (alimentation, hygiène)**

Facteurs génétiques

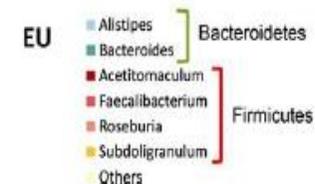
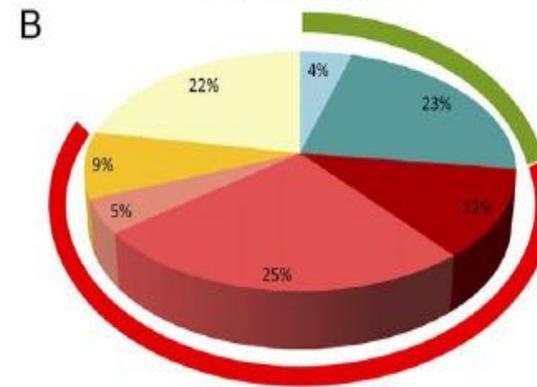
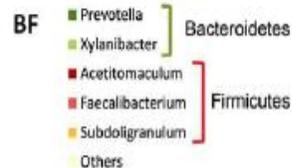
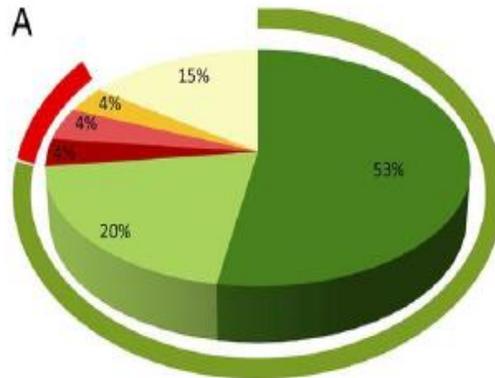
# Modulation du microbiote intestinal par l'alimentation



Boulpon, Burkina Faso



Florence, Italie



De Filippo, PNAS, 2010

# Exemples de fonctions du microbiote intestinal

- ❑ **Dans la physiologie intestinale**
  - Maturation de l'épithélium intestinal
  - Accélération du transit, ↑ vascularisation et sécrétion de mucus
- ❑ **Fonctions métaboliques**
  - Fermentation de substrats non digestibles, production d'AGCC (butyrate ++), métabolisation des acides biliaires
  - Synthèse de vitamines (B12,K)
  - Dégradation de xénobiotiques
- ❑ **Homéostasie du système immunitaire**
- ❑ **Participation au dialogue intestin/cerveau**
- ❑ **Effet barrière : lutte contre les bactéries entéropathogènes**

# La dysbiose et ses conséquences

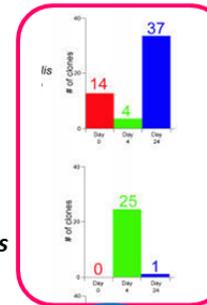
❑ **Dysbiose** : état où l'équilibre du microbiote est perturbé avec un risque d'altération de ses fonctions physiologiques

❑ **Exemples de facteurs extérieurs modifiant le microbiote :**

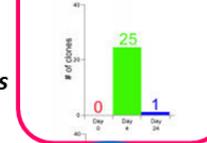
- Modification des habitudes alimentaires
- Médicaments : **antibiotiques ++**, mais pas seulement !

**Exemple** : effet de l'amoxicilline-acide clavulanique sur la composition du microbiote intestinal

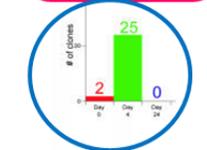
Groupe *B. fragilis*



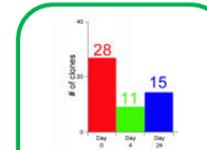
Groupe *B. distasonis*



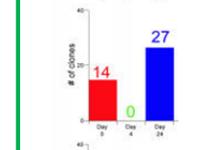
*Enterobactériaceae*



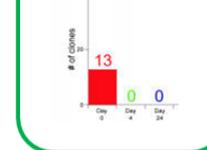
Groupe Clostridies cluster IV



Groupe Clostridies cluster XIVa



*Bifidobacteria*



■ Day 0 (pre-antibiotic, 84 clones)  
■ Day 4 (on antibiotic, 74 clones)  
■ Day 24 (post-antibiotic, 84 clones)

**Changements dans le phylum des Bacteroidetes**

**Augmentation des entérobactéries**

**Diminution de nombreux groupes des phyla Firmicutes et Actinobacteria**

# Exemples de pathologies corrélées à des dysbioses du microbiote intestinal

## ❑ Maladies inflammatoires

- Maladie de Crohn : ↓ de la quantité de bactéries présentant des propriétés anti-inflammatoires, ↑ de la quantité de bactéries présentant pro-inflammatoires

## ❑ Maladies métaboliques : obésité, diabète, ...

## ❑ Infections par altération de l'effet barrière : infections intestinales à *Clostridiodes difficile* (diarrhées)

## ❑ Troubles neuropsychiatriques

- Autisme
- Schizophrénie, troubles bipolaires, dépression ?
- Aggravation de maladies neurodégénératives ?

# Des structures bactériennes fondamentales : paroi & génome

*Cf.* polycopié détaillé et ED 1

# Comment utiliser le polycopié ?

The image shows five pages from a scientific document detailing the synthesis of peptidoglycan. The pages contain various diagrams and text blocks. Two pages have purple boxes highlighting key information, with arrows pointing to a summary at the bottom.

**Page 1 (Left):** Discusses the role of NAM and NAG in peptidoglycan synthesis. It includes a diagram of the peptidoglycan structure and a list of amino acids.

**Page 2:** Discusses the role of NAM and NAG in peptidoglycan synthesis. It includes a diagram of the peptidoglycan structure and a list of amino acids.

**Page 3 (Middle):** Discusses the role of NAM and NAG in peptidoglycan synthesis. It includes a diagram of the peptidoglycan structure and a list of amino acids.

**Page 4 (Right):** Discusses the role of NAM and NAG in peptidoglycan synthesis. It includes a diagram of the peptidoglycan structure and a list of amino acids.

**Page 5 (Far Right):** Discusses the role of NAM and NAG in peptidoglycan synthesis. It includes a diagram of the peptidoglycan structure and a list of amino acids.

**Highlighted Boxes:**

- Box 1 (Page 3):** Contains text about the role of NAM and NAG in peptidoglycan synthesis, specifically mentioning the role of NAM in the synthesis of NAM and NAG.
- Box 2 (Page 5):** Contains text about the role of NAM and NAG in peptidoglycan synthesis, specifically mentioning the role of NAM in the synthesis of NAM and NAG.

**Arrows:** Two purple arrows point from the highlighted boxes to the summary text at the bottom of the page.

Des encadrés « pour en savoir plus »

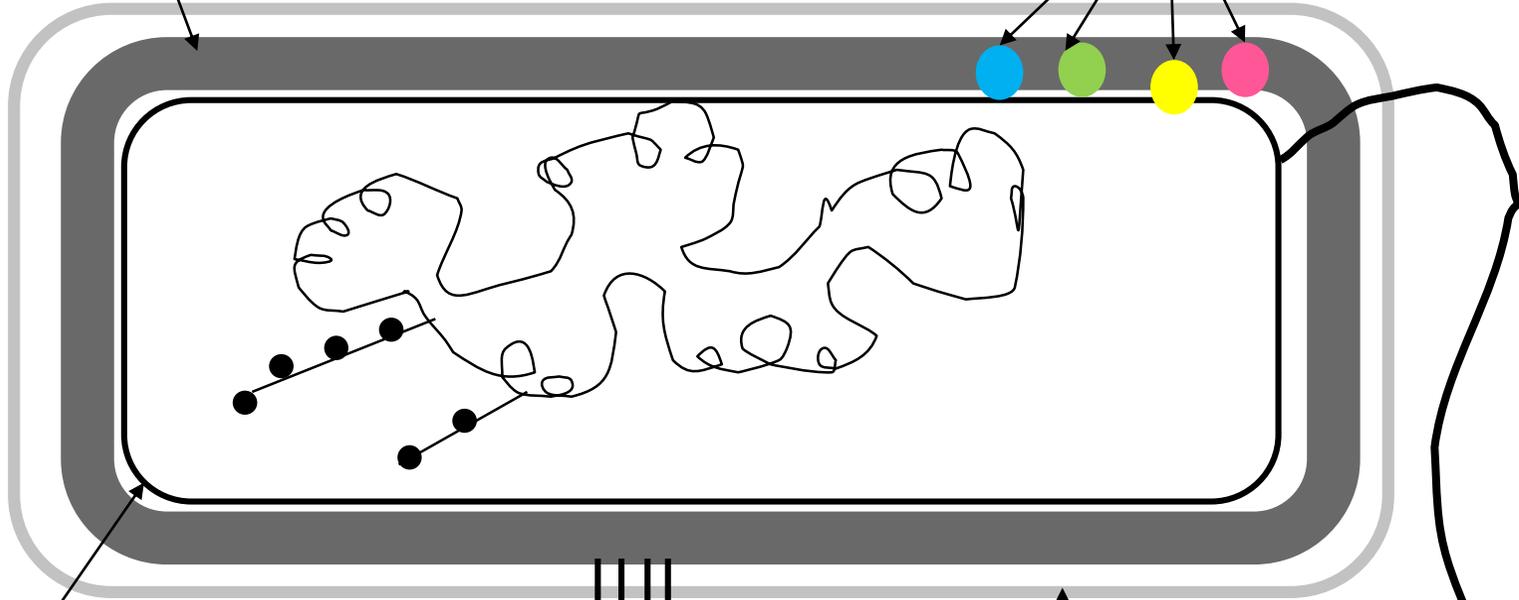
Des encadrés qui reprennent les points clés

Le polycopié correspond à une description détaillée des éléments présentés rapidement en cours aujourd'hui

Polycopié remanié par rapport à l'année précédente

**Paroi : rigidité,  
morphologie,  
échanges**

**Protéines de  
surface**



**Membrane cytoplasmique :  
échanges, métabolisme  
énergétique**

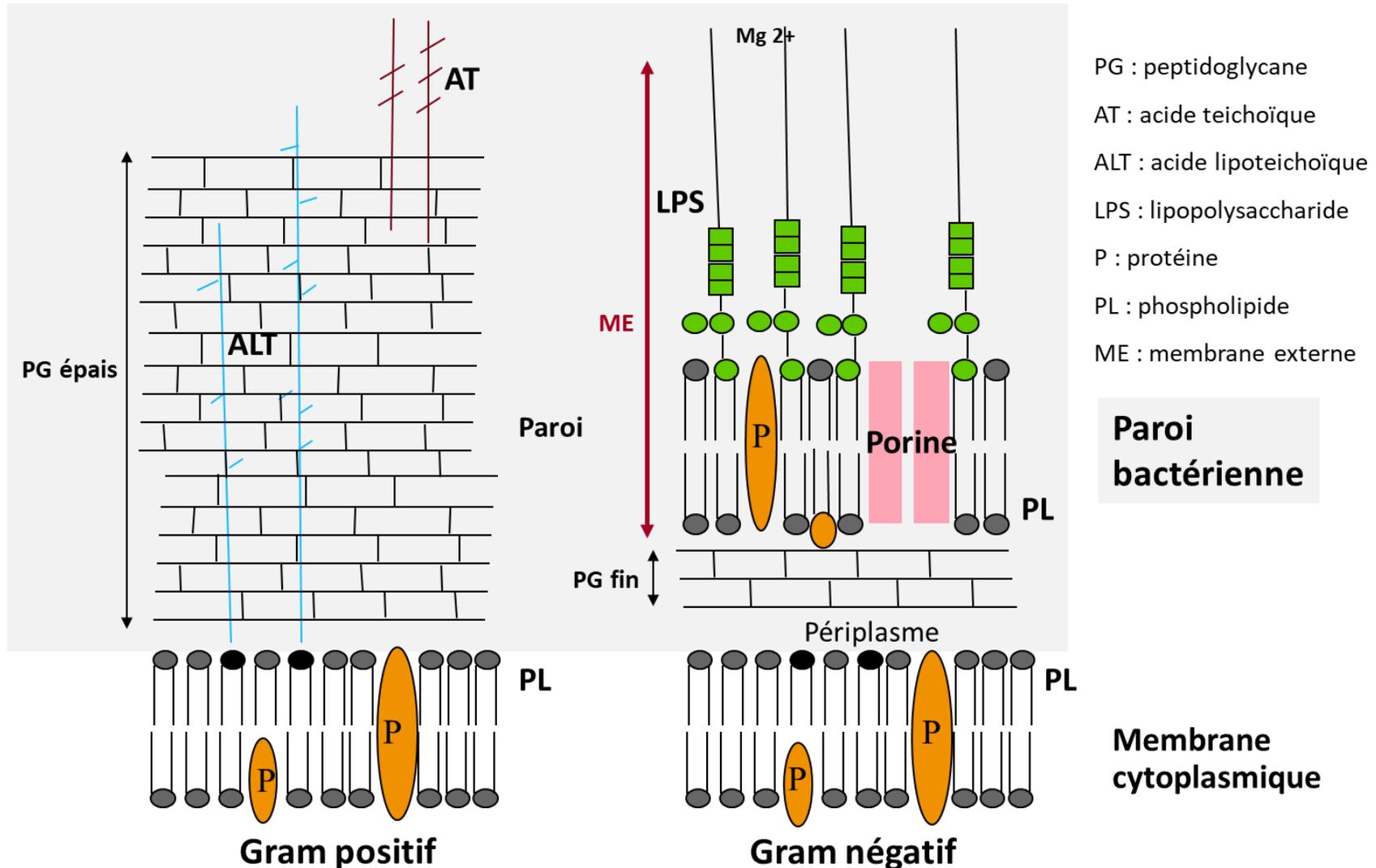
**Fimbriae : adhésion**

**Capsule : rôle anti-  
phagocytaire**

**Flagelle :  
mobilité**

# Schéma des enveloppes bactériennes

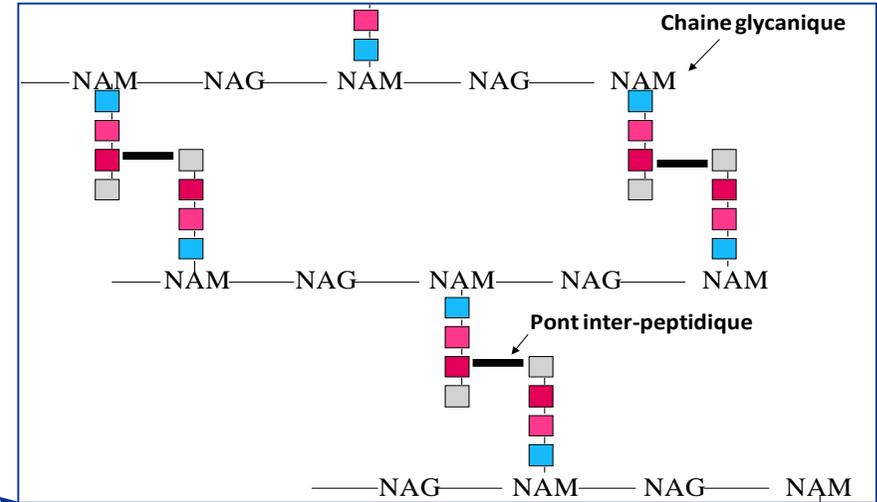
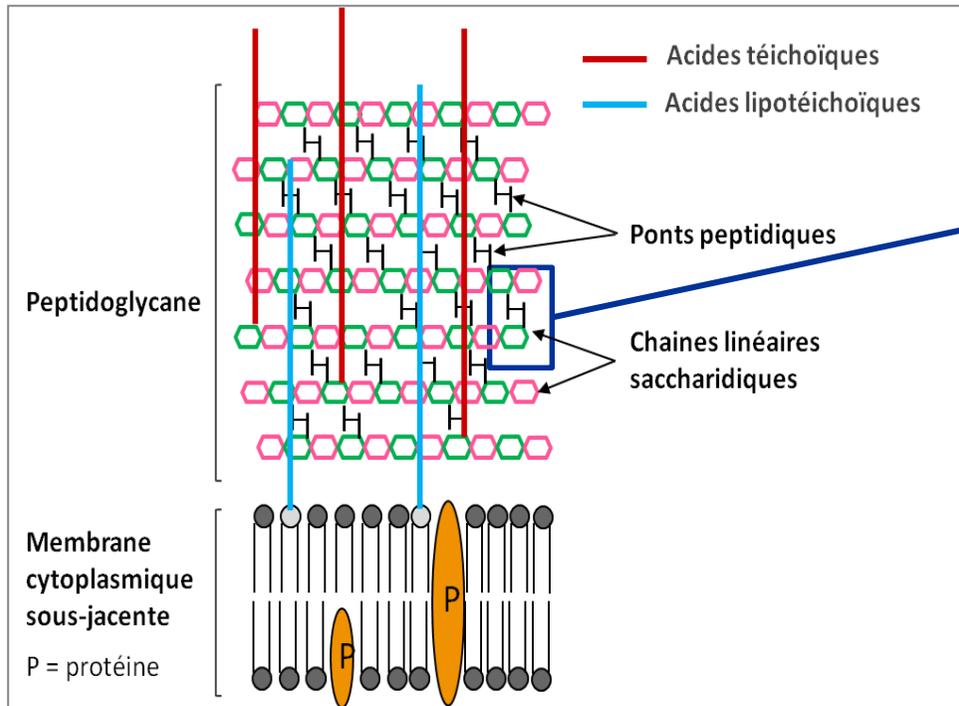
Enveloppe bactérienne = paroi + membrane cytoplasmique (+/- exopolymère de surface)



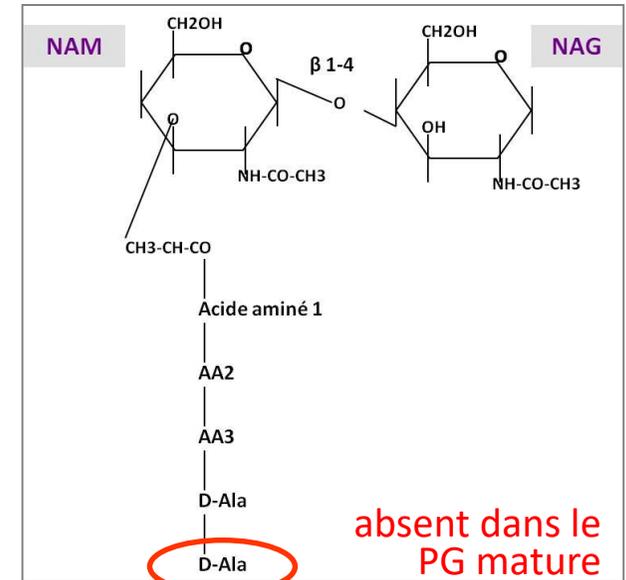
# Structure du peptidoglycane

## □ Structure en réseau

### Exemple d'une bactérie à Gram positif



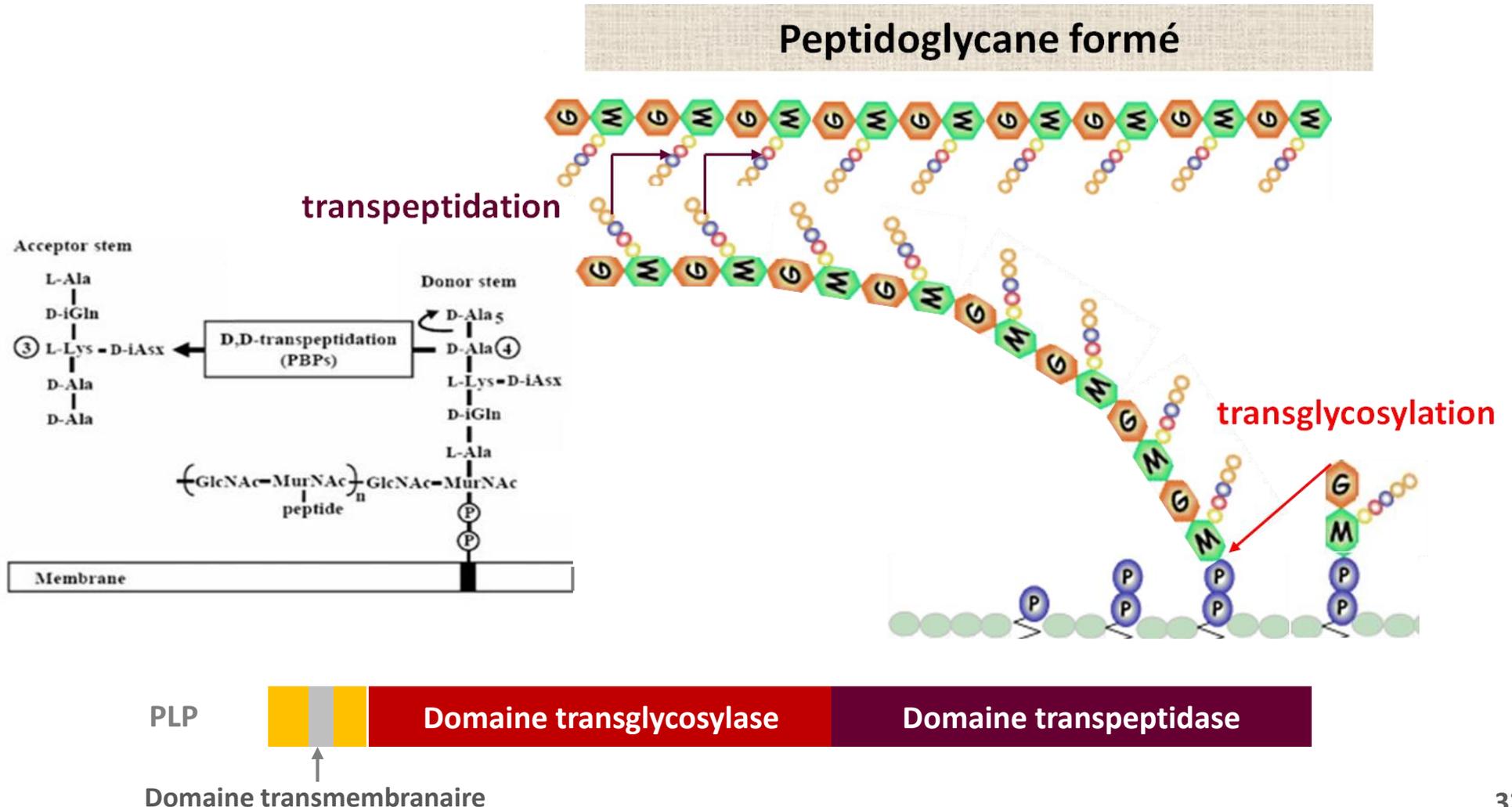
### Sous unité du PG : dioside élémentaire + pentapeptide





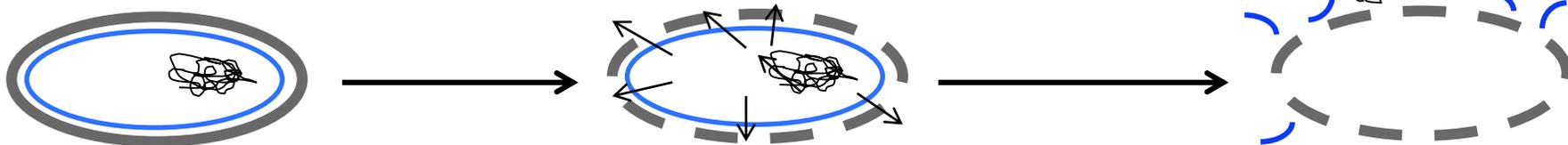
# Synthèse du peptidoglycane (2)

- Étapes périplasmiques : polymérisation du PG



# Propriétés et rôles du peptidoglycane

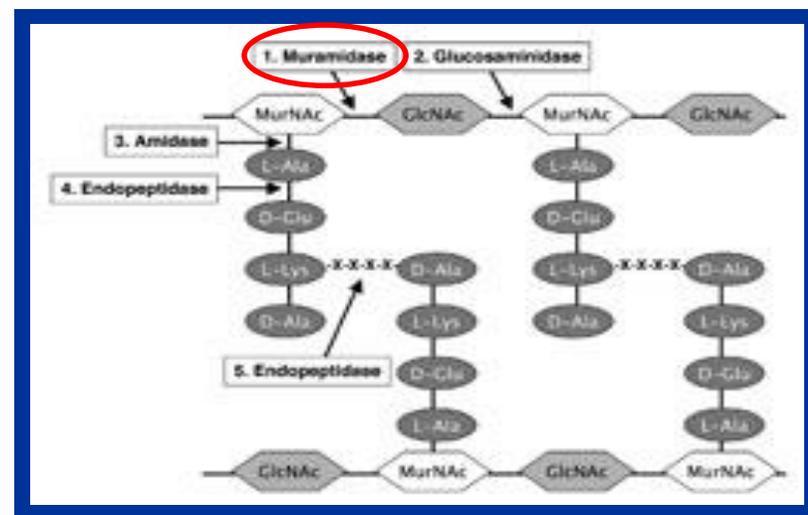
- **Composant essentiel et spécifique de la paroi bactérienne**
  - **Structure solide** mais qui reste flexible (permet la division bactérienne)
  - **Perméable** : passage de grosses molécules (protéines)
  
- **Principaux rôles physiologiques**
  - **Résistance aux très fortes pressions osmotiques internes** (= turgescence)
  - **Maintien de la morphologie bactérienne**
  
- **Structure dynamique soumise à un renouvellement constant**
  - **Équilibre** entre l'apport de nouveaux précurseurs à la surface interne de la paroi (synthèse) et l'hydrolyse partielle du PG à sa surface externe (dégradation)
  - **En cas de déséquilibre : lyse bactérienne**



# Le PG, cible anti-infectieuse

## ❑ Cible des défenses naturelles de l'hôte

- Lysozyme (NAMuramidase) : produit par de nombreuses cellules eucaryotes
- Première ligne de défense de l'organisme vis-à-vis des bactéries



- ## ❑ Cible de plusieurs antibiotiques, dont les bêta-lactamines : analogues structuraux du D-ALa-D-Ala, substrats suicides des transpeptidases



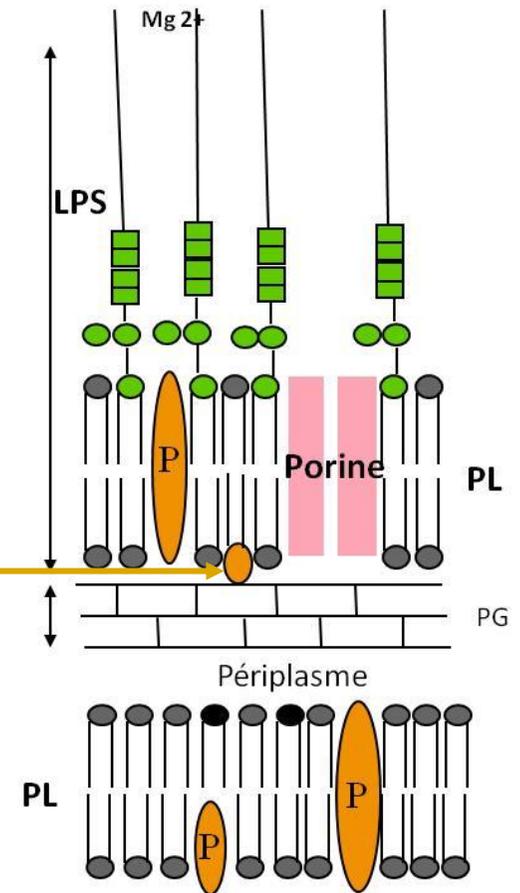
# La membrane externe des bactéries à Gram -

## □ Structure

- Double couche phospholipidique **asymétrique**
  - Phospholipides
  - **Lipopolysaccharide (LPS)** ou endotoxine (3 parties)
- Protéines
  - Protéines à rôle structural (lipoprotéine de Braun)
  - **Protéines à rôle de transport** : porines, systèmes d'efflux actif

## □ Rôles physiologiques du LPS

- Rôle structural
- Rôle pro-inflammatoire du LPS : liaison aux TLR4
- **L'absence de LPS doit être vérifiée dans tout médicament injectable**



# Le génome bactérien

*Cf.* polycopié détaillé

# Généralités

- ❑ **Le génome est le support de l'information génétique**
  
- ❑ **Constitué par**
  - **Le chromosome bactérien, toujours présent** (également appelé nucléoïde)
  - Parfois un ou plusieurs **plasmides** (génome accessoire)

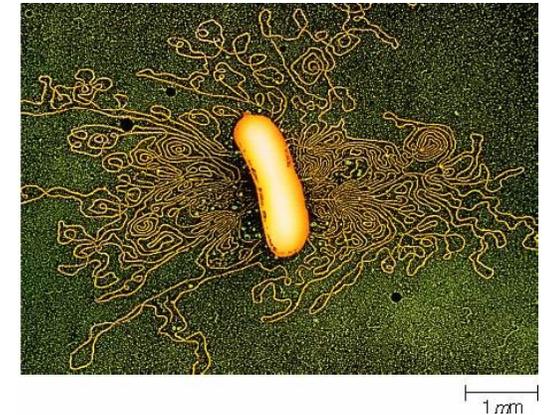
# Le chromosome bactérien

## ❑ Porte une partie de l'information génétique des bactéries

- Tous les gènes codant pour les fonctions essentielles
- Des gènes codant pour des fonctions accessoires

## ❑ Structure

- Structure fibrillaire, **sans membrane nucléaire**
- Chromosome circulaire double brin, très compacté
- **Associé** aux ribosomes et aux protéines : transcription et traduction simultanée



## ❑ Réplication semi-conservative

## ❑ Cible d'antibiotiques

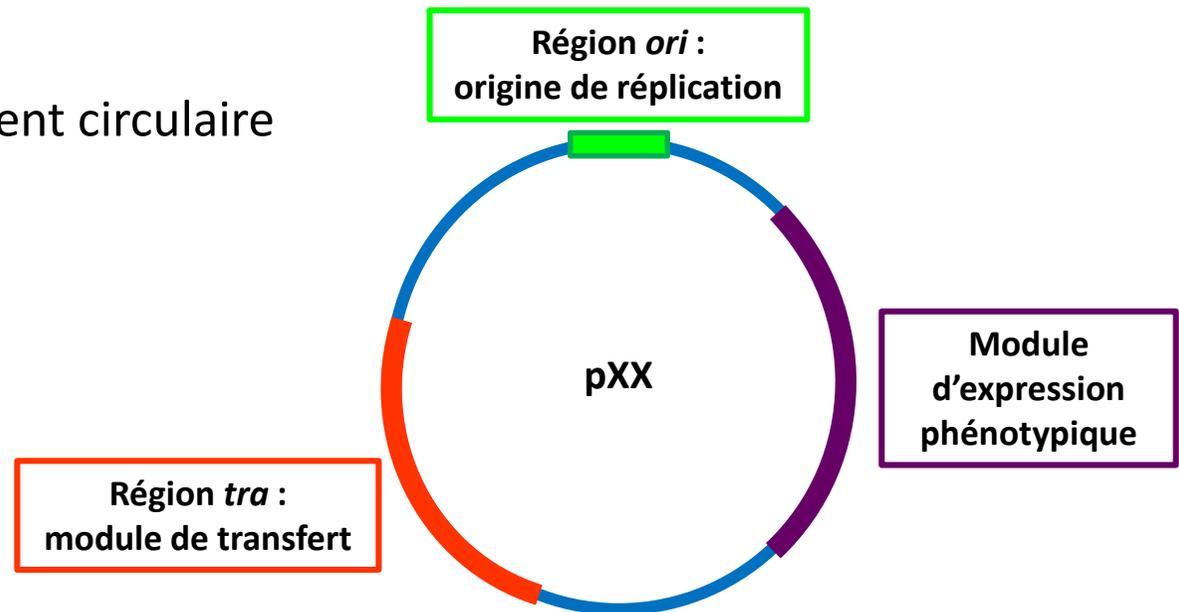
# Les plasmides (1)

## □ Définition

Un plasmide est **un élément génétique** constitué d'ADN, distinct du chromosome bactérien, capable de **réplication autonome**

## □ Structure

- ADN bicaténaire généralement circulaire
- Organisation modulaire



- Plusieurs milliers de plasmides ont été identifiés ; ils sont présents dans la plupart des bactéries

# Les plasmides (2)

## □ Propriétés des plasmides

- Nombre de copies variables
- Certains plasmides sont intégratifs et peuvent s'intégrer dans le chromosome ; cette forme, appelée épisome, se réplique alors en même temps que le chromosome

## □ Fonctions des plasmides

- **L'ADN plasmidique présents sur les modules d'expression phénotypique code pour des caractères non essentiels, mais souvent avantageux pour la bactérie :**
  - Fonctions **métaboliques** → adaptation à un environnement
  - Fonctions de **résistance** (antibiotiques, métaux lourds, substances organiques,...)  
→ survie bactérienne en présence de ces toxiques
  - Fonctions de **virulence** ; par exemple pour *Yersinia pestis*
  - Fonctions de **transfert** : plasmides conjugatifs