

La microbiologie

Une micro introduction

Mathieu.Brochet@unige.ch

Structure et supports du cours :

Cours 1 : Survol de la microbiologie et de son histoire

Cours 2 : Bactériologie et virologie

Cours 3 : Parasitologie et mycologie

Forum : Lieu d'échange multidirectionnel

Répétitoire : Réponses à questions ouvertes et du forum
Questions types / révision sur Pingo

Mes notes et diapos
sur Moodle



Bien comprendre le principe

Objectifs généraux du cours :

- Distinguer les grandes classes de microorganismes et connaître leurs spécificités
- Comprendre les étapes générales du cycle infectieux
- Décrire les différents moyens de lutte contre les agents infectieux

Examen :

1 question par 2h de cours, basée sur l'information donnée pendant le cours en rapport aux diapositives

Introduction générale et historique à la microbiologie

1. Une vue générale des microorganismes
2. La diversité des microorganismes
3. La découverte et l'observation des microorganismes
4. Les microorganismes et les maladies
5. La lutte contre les microorganismes
6. Les microorganismes, pas si mauvais

1. Une vue d'ensemble

Microbiologie = étude des microorganismes

Du Grec ancien μῖκρος 'petit', βίος 'vie', and -λογία 'étude' est l'étude des microorganismes unicellulaires (libres ou en colonie) ou acellulaires



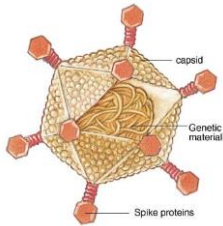
1 millimètre = 1 mm = 10^{-3} m
1 micromètre = 1 μm = 10^{-6} m
1 nanomètre = 1 nm = 10^{-9} m

La bactérie *Escherichia coli*
mesure environ 1 μm en longueur

Différents « microbes » et plusieurs ordres de grandeur



Virus



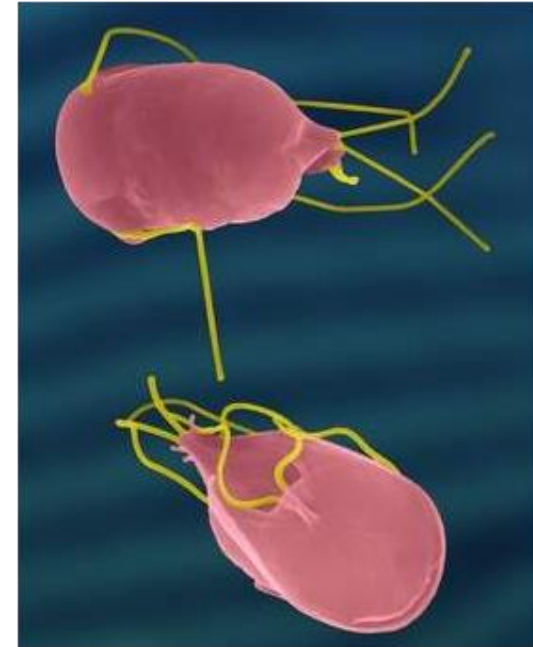
20 nm à 1 μ m
Virus

Procaryotes



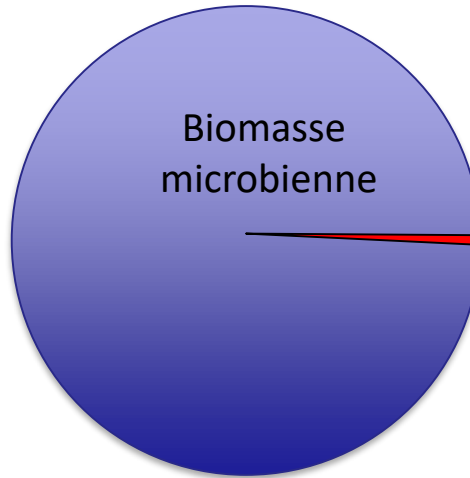
100 nm à 5 μ m
Bactéries

Eucaryotes



5 μ m à 0,5 mm
Unicellulaires

Les microbes sont essentiels à la vie sur notre planète



Les microbes nous aident

- Protection contre des pathogènes
- Stimulation du système immunitaire
- Production de substances importantes
- Biotechnologies
- Bioremédiation

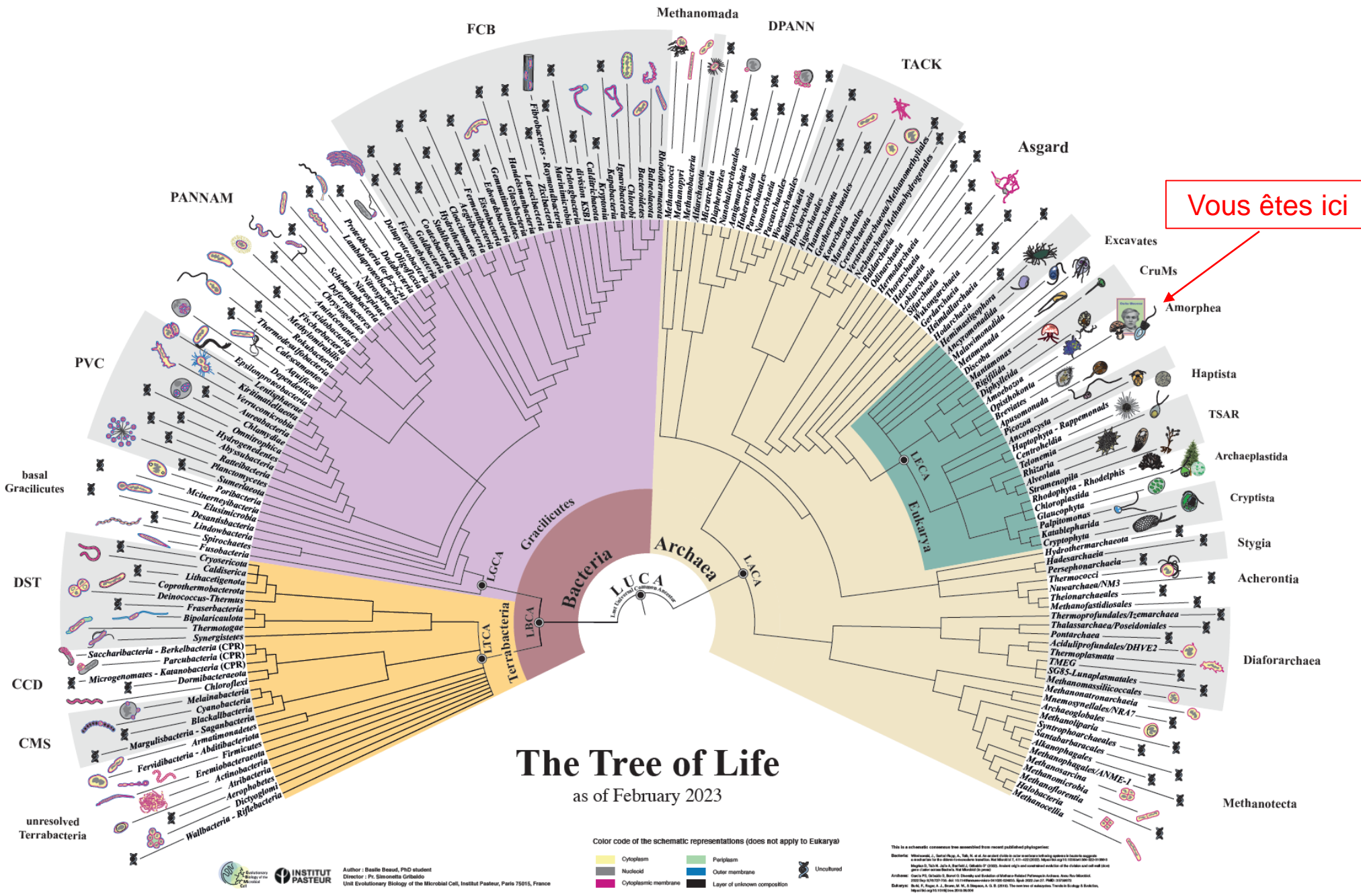
etc.

Une infime minorité des microbes pathogènes nous menace

- Effet direct de la réplication
- Production de substances toxiques
- Dérégulations du système immunitaire

On estime le nombre de bactéries sur terre à 10^{30}

et encore plus nombreux, les virus !



Vous êtes ici



Amorpha



CruMs



Excavates



Haptista



TSAR



Archaeplastida



Cryptista



Stygia



Acherontia



Diaforarchaea



Methanotecta



Methanotecta



Methanotecta



Methanotecta

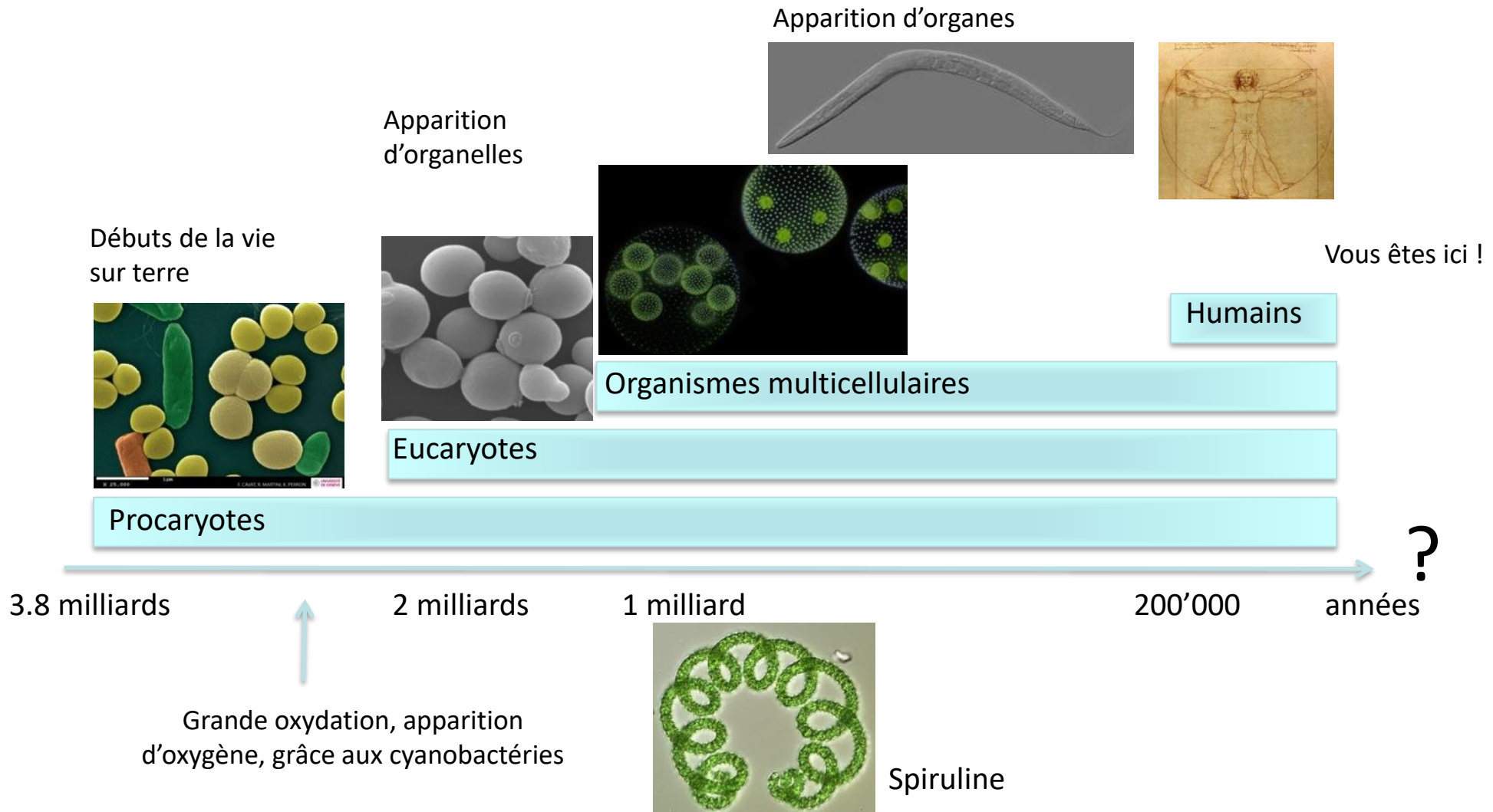


Methanotecta

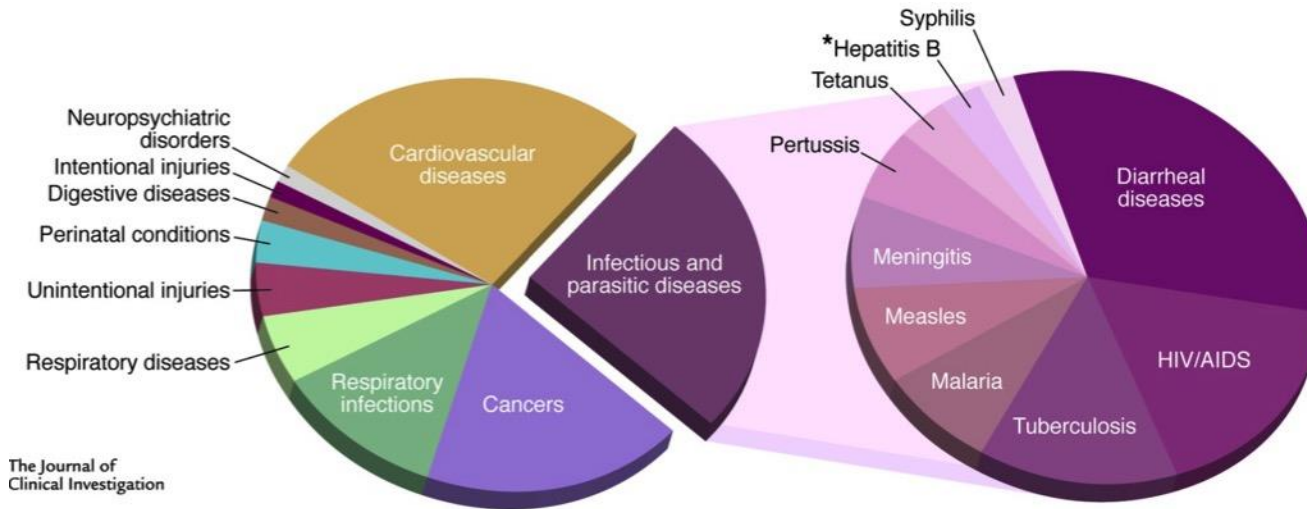


Methanotecta

Nous avons évolué dans un monde rendu habitable par les microorganismes



Principales causes de décès dans le monde



Environ 15 millions des 57 millions de décès annuels (>25%) sont dus directement à des maladies infectieuses

The Journal of
Clinical Investigation

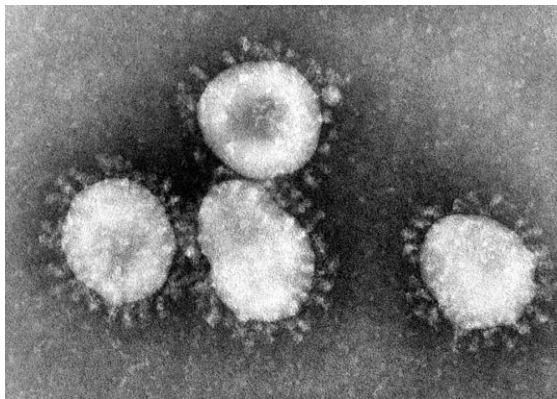
J Clin Invest. 2009;119(9):2452-2454. doi:10.1172/JCI40662.

- Certains **cancers provoqués par des microorganismes** ne sont pas inclus ici
 - HPV (human papilloma virus) – un virus**
 - Helicobacter pylori* – une bactérie**
- Ceci ne tient pas compte de **l'influence de notre microbiote** (microorganismes qui nous habitent) sur notre santé générale
 - Obésité, diabète**

Trois maladies importantes



Le COVID-19



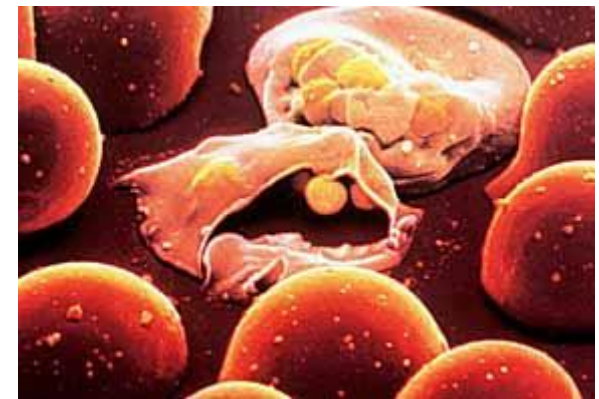
SARS-CoV-2

La tuberculose



Mycobacterium tuberculosis

Le paludisme



Plasmodium falciparum

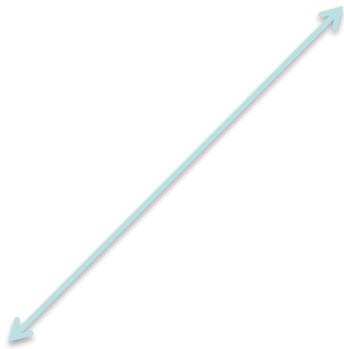
~7,0 millions de morts
778 millions de cas confirmés
depuis 2020

1,25 millions de morts (2023)
10,8 millions d'infections (2023)

597 000 morts (2023)
263 millions de cas (2023)

Le triangle de notre santé

Microbes



Génétique



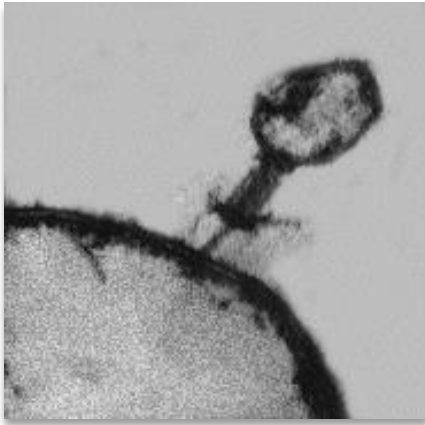
Environnement

2. Une idée de la diversité des microorganismes

La microbiologie traite des « microbes »



Les virus

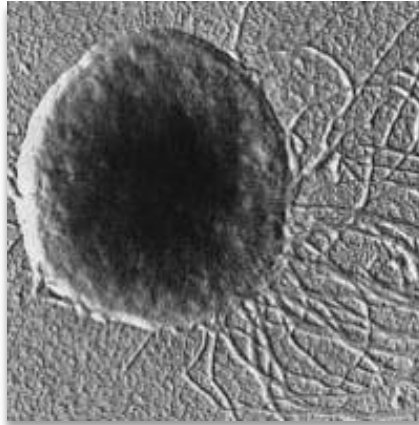


Acellulaires

Acides nucléiques
+ coque protéique

Viroses

Les archées

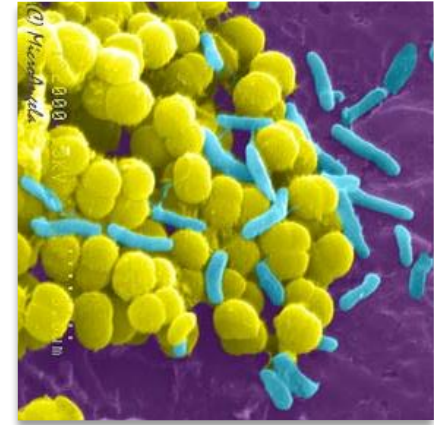


Unicellulaires

Procaryotes

Pas pathogènes

Les bactéries



Unicellulaires

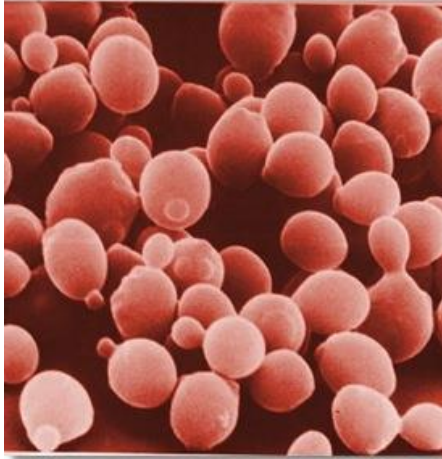
Procaryotes

Bactérioses
Intoxications

La microbiologie traite des « microbes »



Mycètes

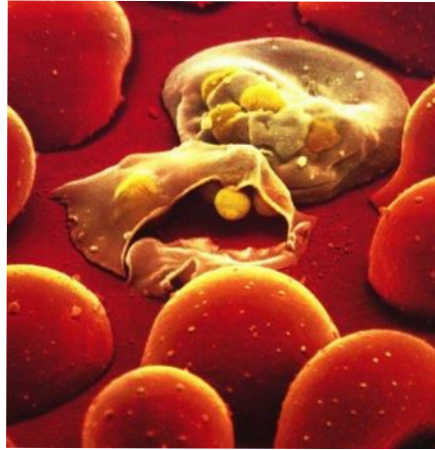


Eucaryotes

Unicellulaires ou
pluricellulaires

Mycoses
Intoxications

Les protistes

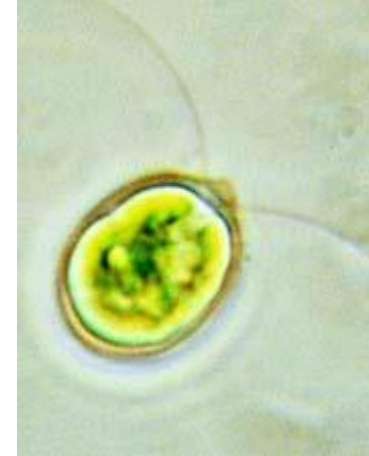


Eucaryotes

Unicellulaires

Parasitoses

Les algues



Eucaryotes

Unicellulaires ou
pluricellulaires

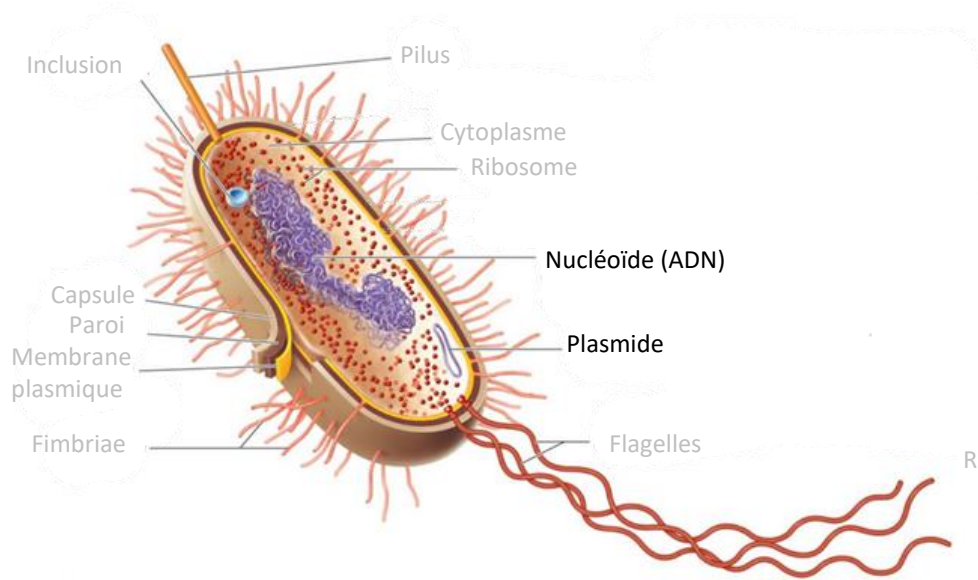
Peu d'infections
Intoxications

Certaines cellules possèdent un noyau et des organelles



Procaryotes

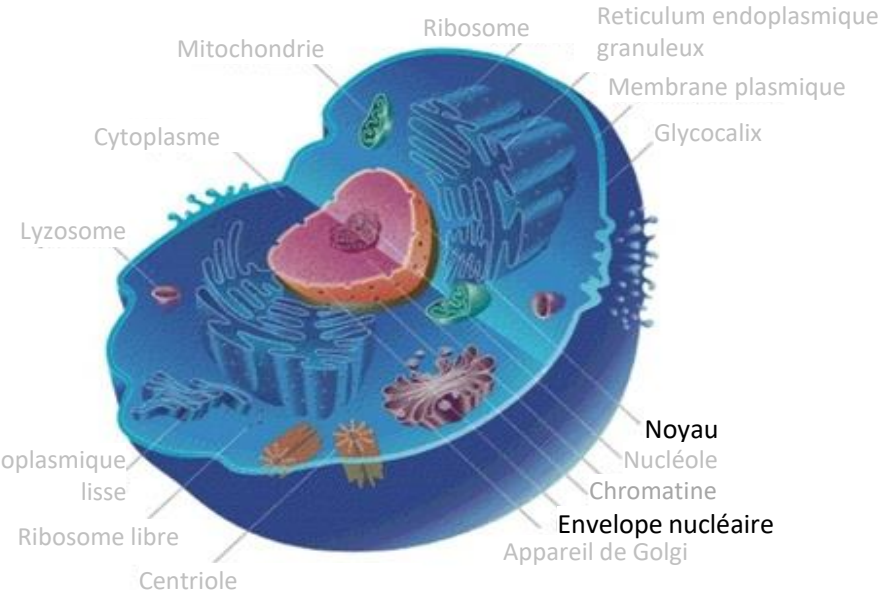
Bactéries et archées



Les organismes **sans** noyau

L'ADN est dans le cytoplasme

Eucaryotes

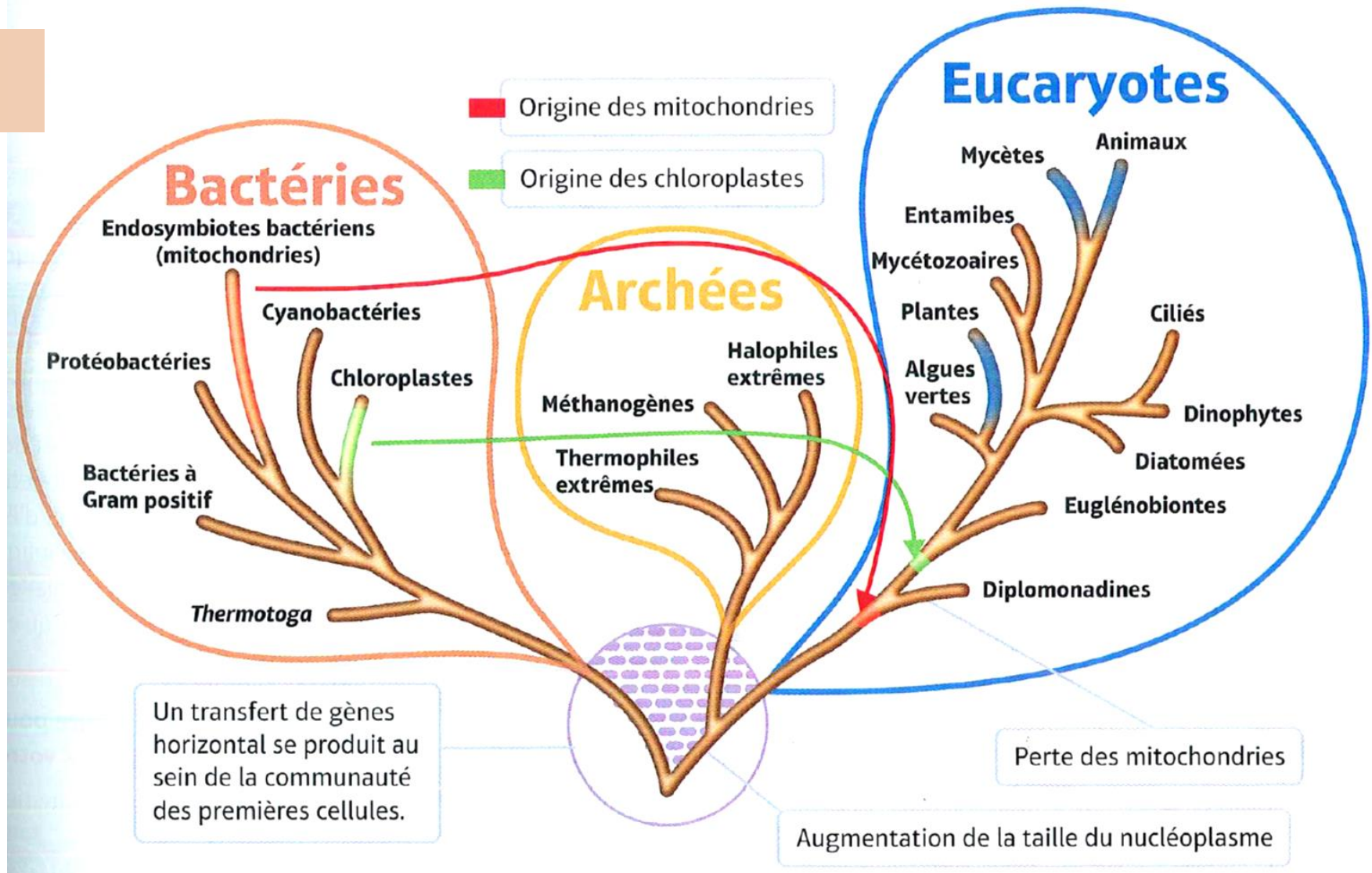


Les organismes **avec un noyau**

L'ADN est contenu dans un noyau

Les organelles (**mitochondries, chloroplastes etc**) sont entourées de membranes

Classification des êtres vivants selon le système des 3 domaines



1977: Un troisième domaine de vie

Carl Woese a séquencé les gènes codant pour l'ARN ribosomal et a trouvé que les procaryotes étaient fondamentalement divisés en deux.

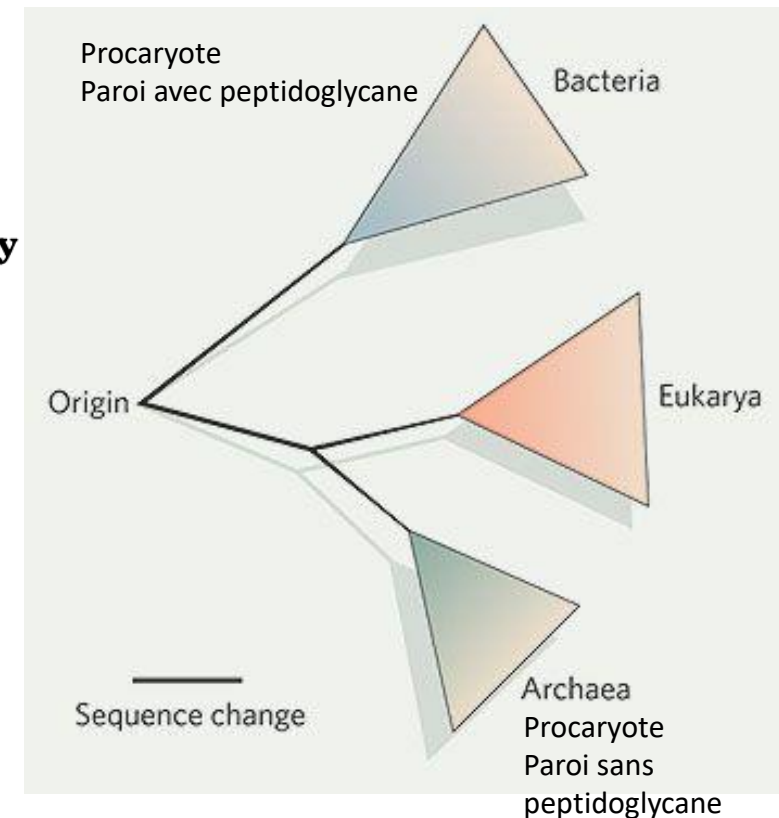
Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 74, No. 11, pp. 5088-5090, November 1977
Evolution

Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The primary kingdoms

(archaebacteria/eubacteria/urkaryote/16S ribosomal RNA/molecular phylogeny)

CARL R. WOESE AND GEORGE E. FOX*

Aujourd'hui on sait que les archées ne possèdent pas de noyau, mais leur information génétique est plus proche de celle des eucaryotes

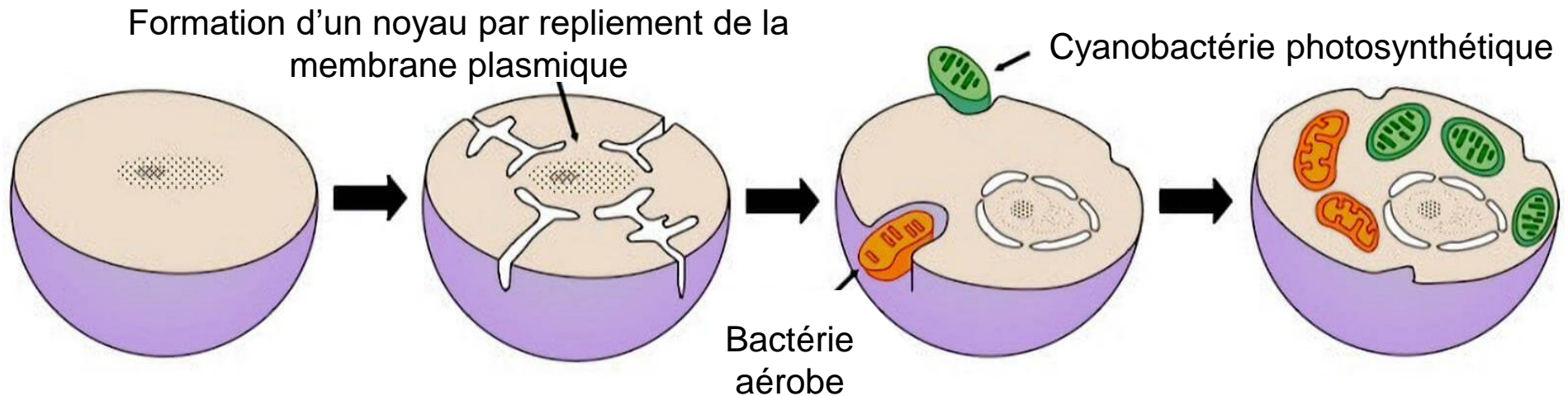


Des procaryotes aux eucaryotes



Les mitochondries et les chloroplastes: Organelles eucaryotes d'origine procaryote

Les mitochondries possèdent un système d'expression de gènes similaire aux bactéries
=> la traduction mitochondriale est sensible aux antibiotiques qui inhibent la traduction chez les bactéries !



On pense que les **mitochondries** descendent de bactéries similaires aux Rickettsies (des intracellulaires obligatoires) alors que les **chloroplastes** seraient dérivés des cyanobactéries qui font de la photosynthèse.

3. La découverte et l'observation des microorganismes

1546 - Hieronymus Fracastoro et le concept de l'épidémiologie

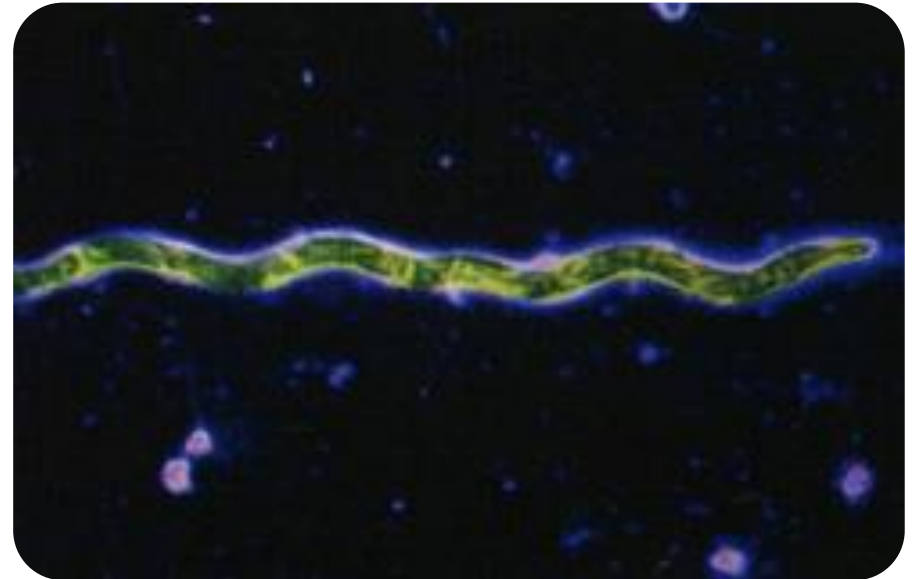
Médecin et poète italien qui s'est intéressé à la syphilis

Origine de la maladie: organismes invisibles et transmissibles, *les Seminarina contigionis* qu'on pourrait traduire par les semences

Propose trois modes de transmission :

- Contact direct
- Transmission indirecte, ex par l'air ou objets
- Attirance du mal par le corps

Une bactérie
Treponema pallidum

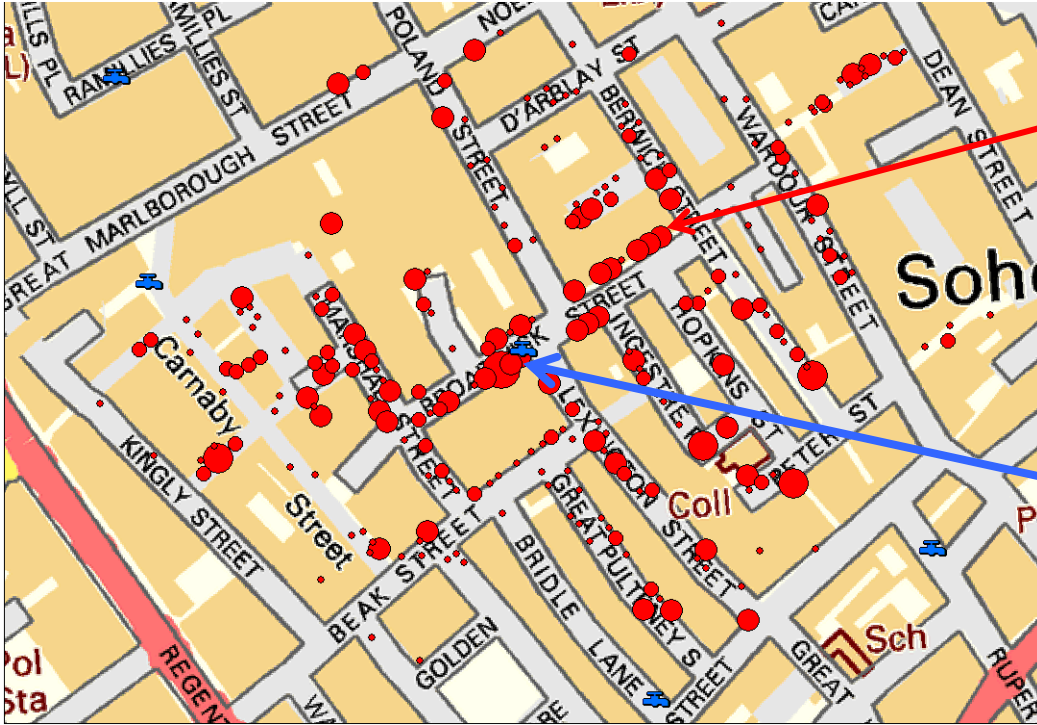


<http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/fracastor.html>

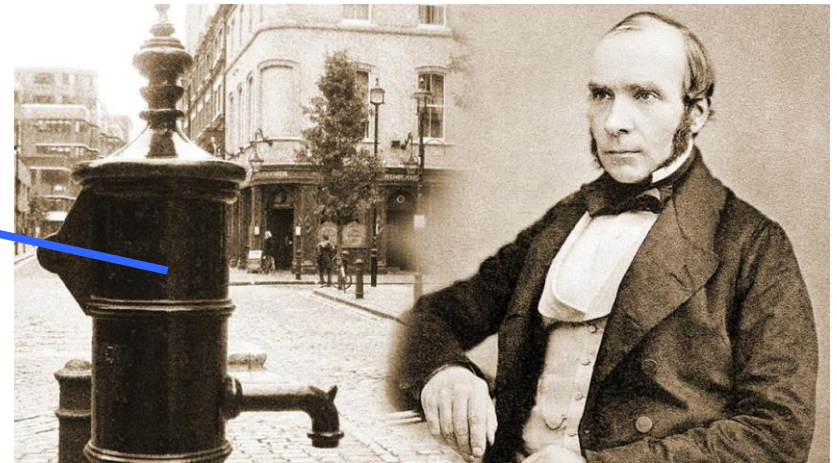


1854 - John Snow, « le père de l'épidémiologie »

A Londres, les cas de choléra étaient tous situés autour de la même pompe à eau



Maisons avec des personnes mortes du choléra



<http://blog.rtwilson.com/john-snows-famous-cholera-analysis-data-in-modern-gis-formats/>

Sans connaître l'origine **bactérienne du choléra**, il détermine la source du malheur.
30 ans avant la découverte de la bactérie *Vibrio cholerae* par Robert Koch en 1884 !

1858 - Florence Nightingale, « la mère de l'épidémiologie »

10 fois plus de soldats mourraient du typhus, du choléra et de la dysenterie qu'au combat !

⇒ Lien statistique entre conditions sanitaires déplorables et ces maladies

⇒ Réorganisation entière de l'armée britannique !



Am J Public Health. 2010 September; 100(9): 1591.

L'épidémiologie



Science qui étudie la **transmission**, l'**incidence** (nombre de nouveaux cas pour une période donnée) et la **prévalence** (nombre total des cas dans une population sur une période donnée) des maladies

Exemple [ici](#), de maladies infectieuses et agents pathogènes à déclaration obligatoire à l'Office fédéral de la Santé Publique (OFSP)

Epidémie : augmentation de cas en rapport au temps, l'endroit, et le nombre.
Exemple: épidémies de choléra (une bactérie), ébola (un virus)

Pandémie : distribution large d'une épidémie, qui peut atteindre plusieurs continents.
Exemple: pandémies de la grippe, du COVID-19 (des virus)...

Endémie : présence habituelle d'une maladie dans une région ou une population
Exemple : paludisme (un parasite) et tuberculose (une bactérie)

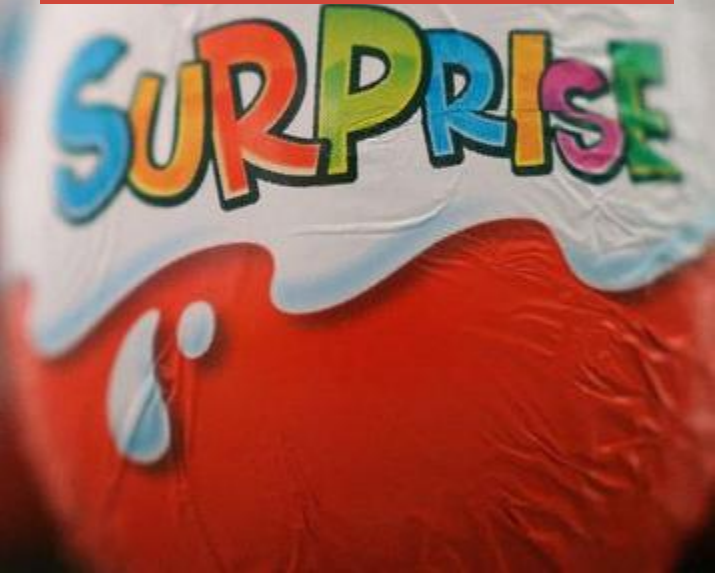
Pour en savoir plus

D'autres exemples plus récents

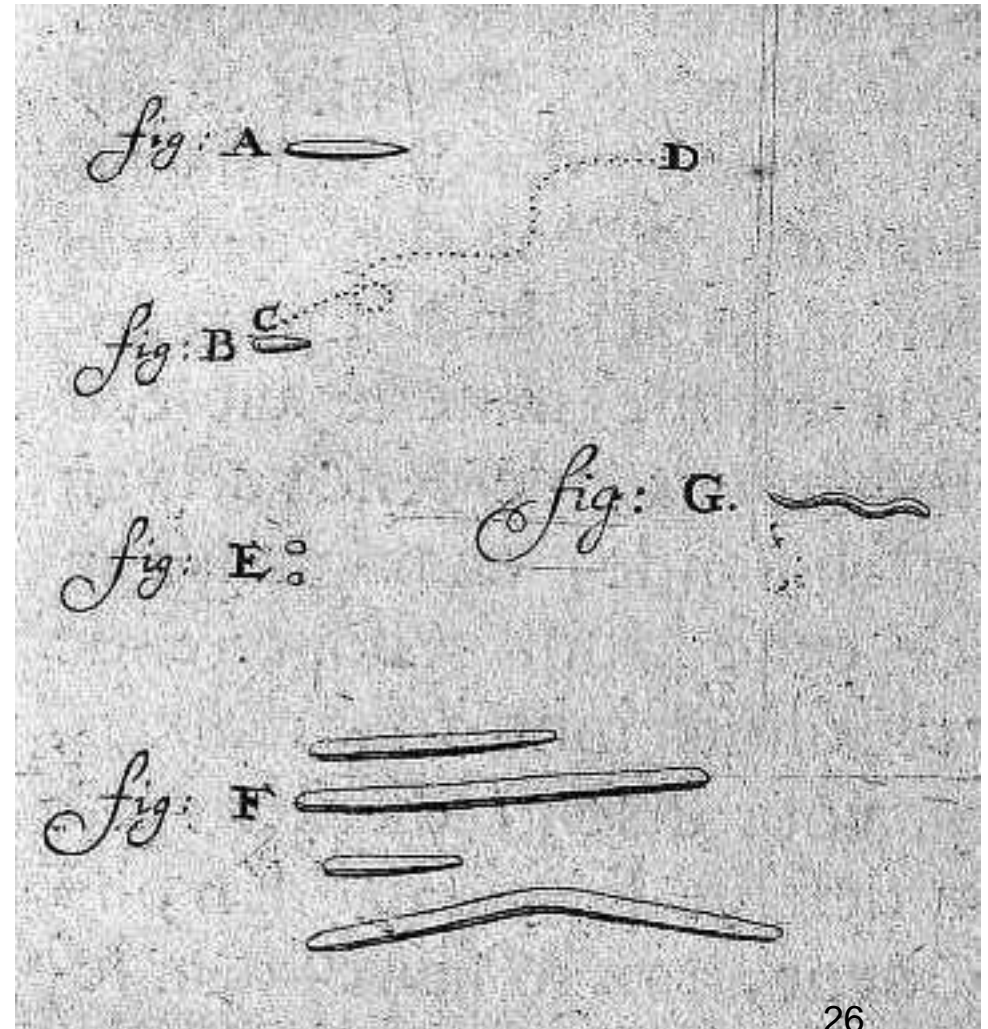
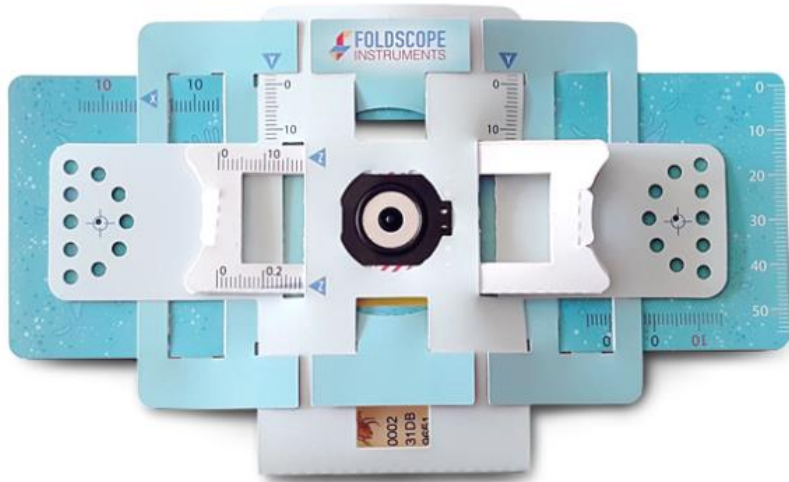
Aux Escherichia coli
entérohémorragiques



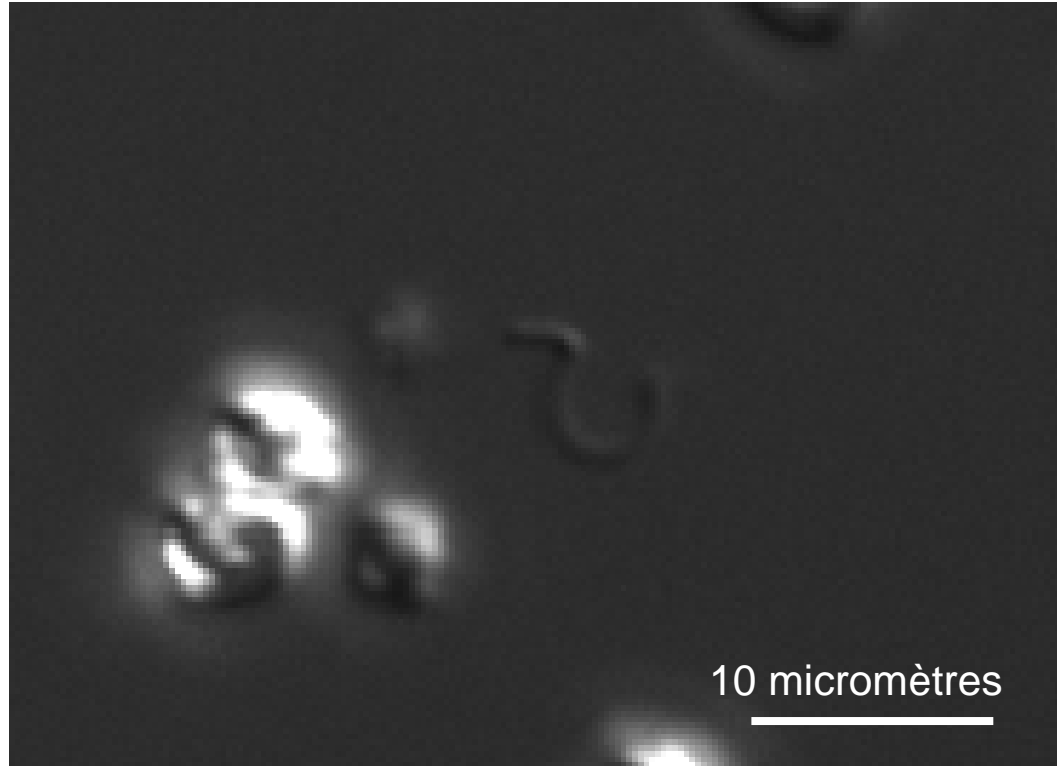
Surprise...
Je t'ai caché quelques
Salmonella enterica
Serovar typhimurium



1676 - Antoine van Leeuwenhoek et le premier microscope



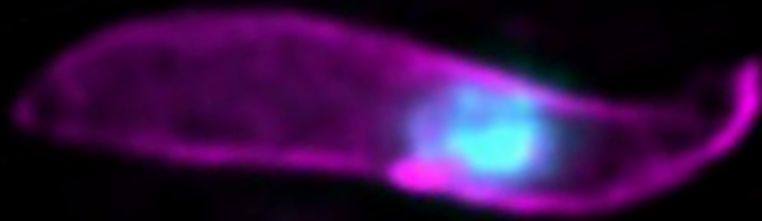
Les microscopes simples aujourd'hui



Gamète du parasite du paludisme

Les microscopes à fluorescence à super résolution

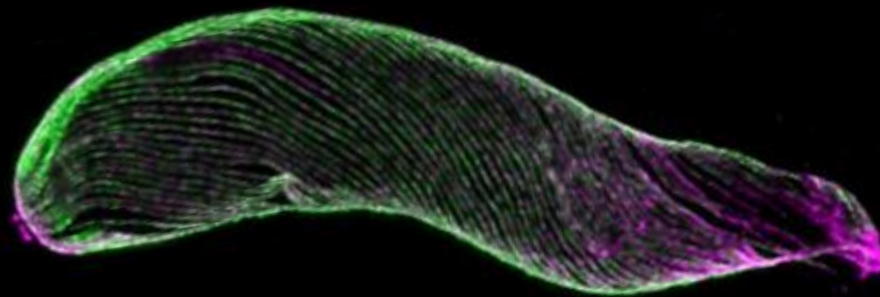
Avant



Tubuline

ADN

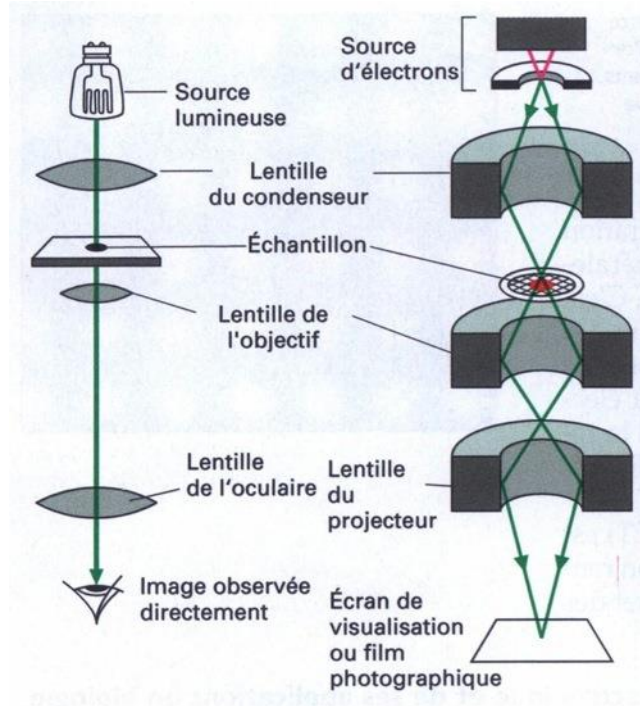
Après



Résolution ~50 nanomètres



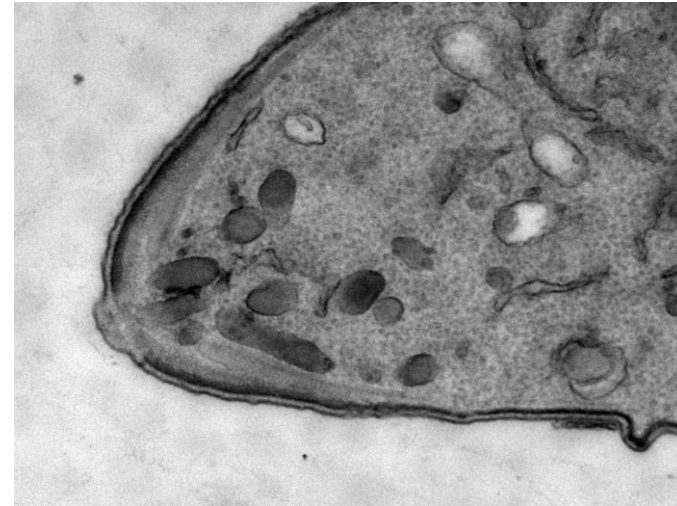
La microscopie électronique



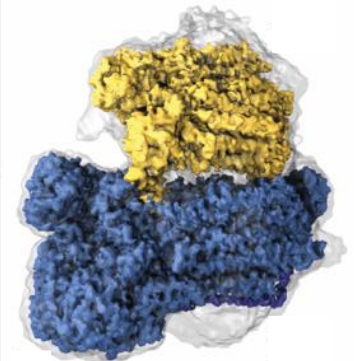
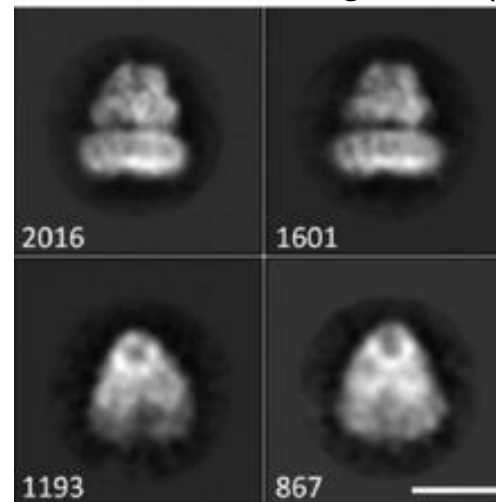
Les photons sont remplacés par des électrons

Le matériel n'est plus vivant

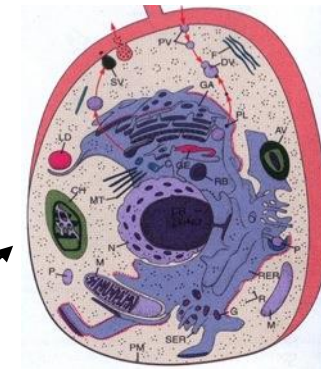
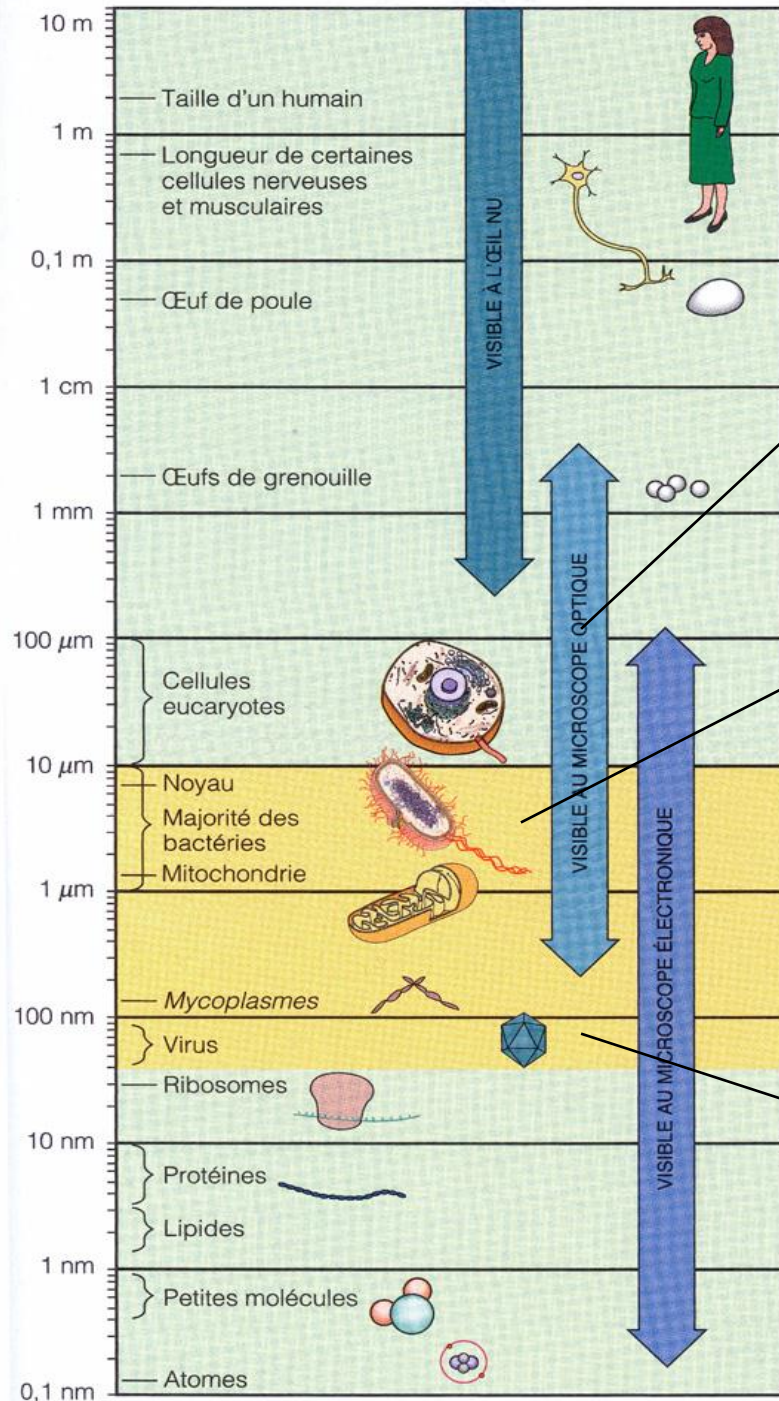
Résolution de l'ordre du nanomètre



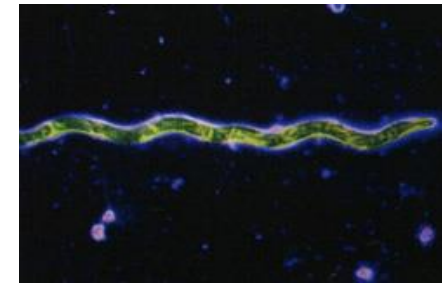
Avec traitement des images, résolution de l'ordre de l'angström (10^{-10} m)



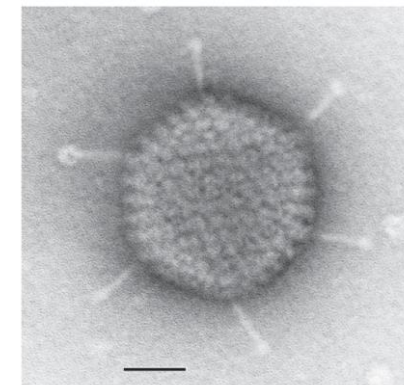
Les tailles



Cellule eucaryote



Une bactérie, *Treponema pallidum*
Microscopie optique à fluorescence



Un adenovirus

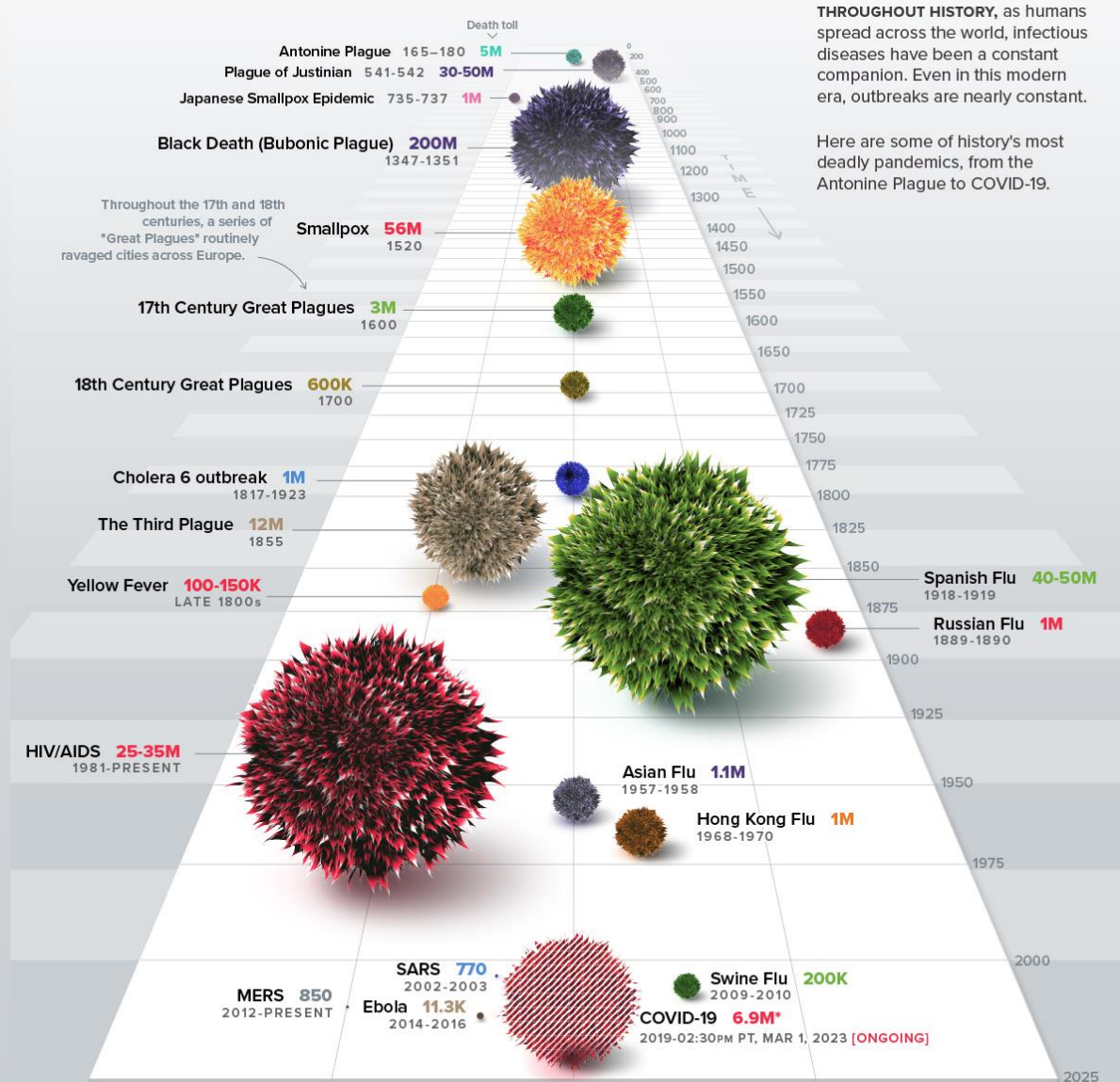


Les méthodes de classification et d'identification des microorganismes

- Caractères morphologiques => forme par microscopie
- Caractères tinctoriaux => couleur par microscopie optique après coloration
- Les épreuves sérologiques => les conséquences sur l'hôte (détection d'anticorps)
- Bases nucléotidiques, protéines etc => La composition (antigène, ADN)
- Les épreuves biochimiques => les métabolites que produit un microorganisme
- ...
- La combinaison de plusieurs méthodes

4. Les microorganismes et les maladies

Les épidémies/pandémies à travers les âges



THROUGHOUT HISTORY, as humans spread across the world, infectious diseases have been a constant companion. Even in this modern era, outbreaks are nearly constant.

Here are some of history's most deadly pandemics, from the Antonine Plague to COVID-19.

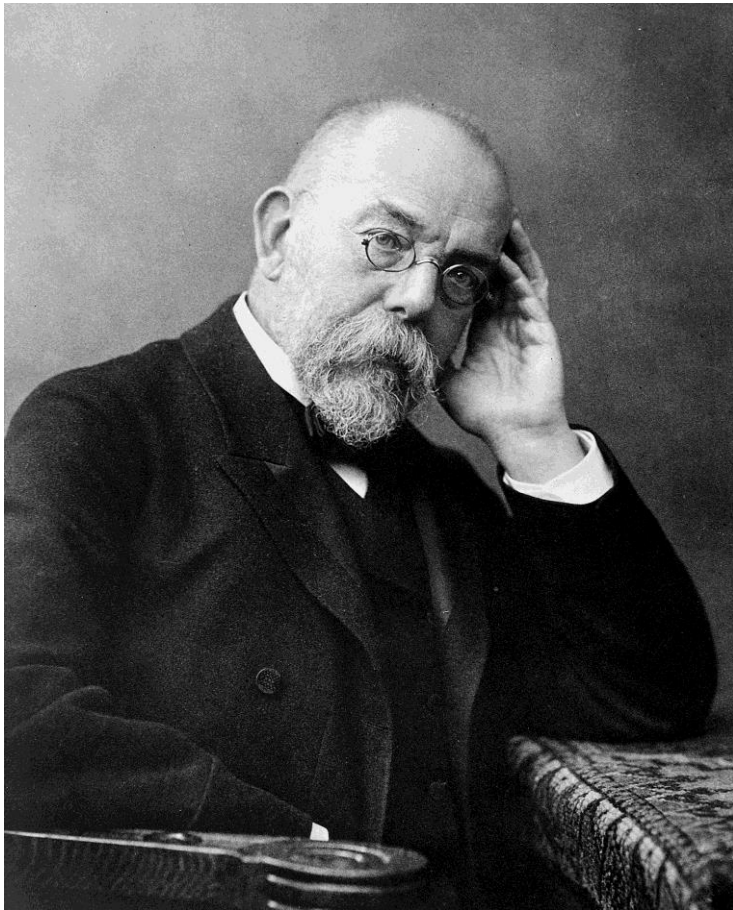
+ endémies
paludisme
tuberculose

...

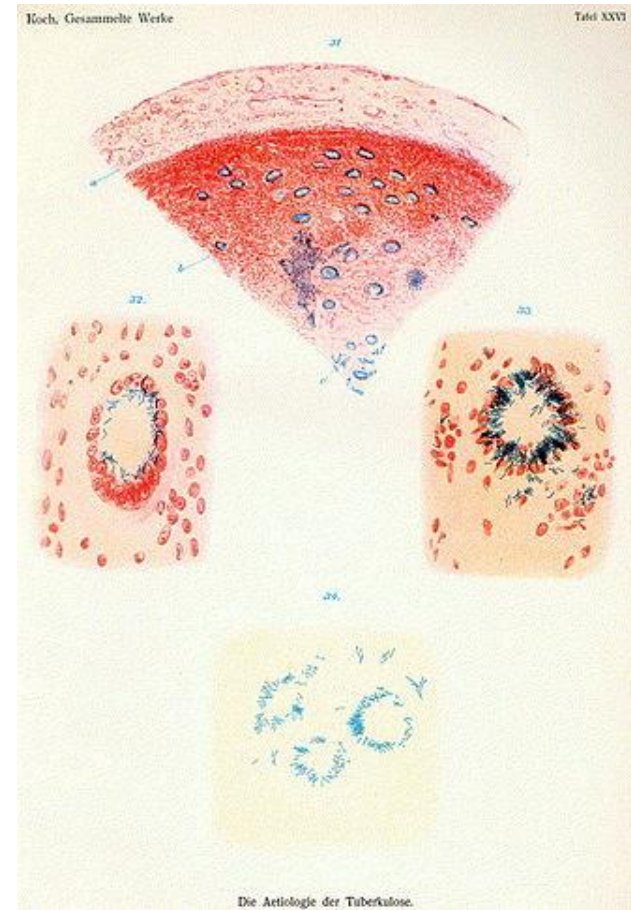
+ "pandémies
silencieuses"
Maladies nosocomiales
Bactéries résistantes

Les maladies infectieuses: purification et culture du pathogène

Etude de la tuberculose
(*Mycobacterium tuberculosis*, Bacille de Koch)

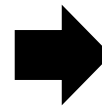


Robert Koch
(1843-1910)



Les maladies infectieuses: isolement du pathogène

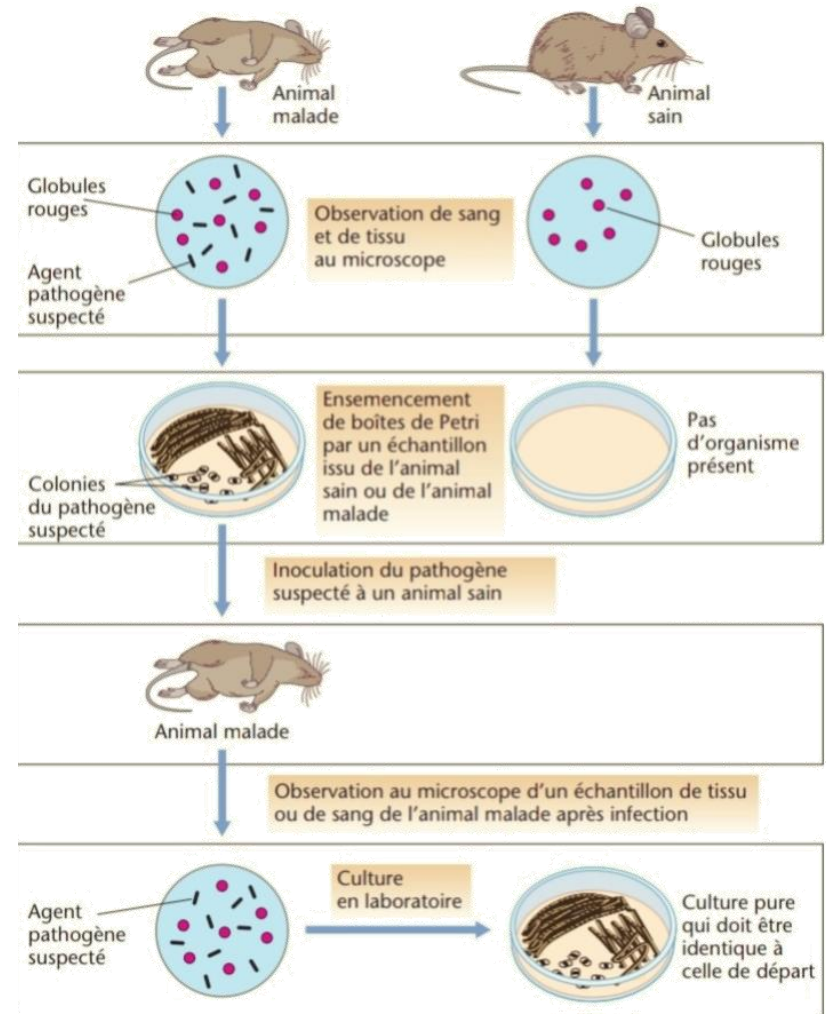
Du bouillon liquide à la gélose solide



Fanny Hesse – la mère des
cultures bactériennes sur gélose
(1850-1934)

Les maladies infectieuses: les postulats de Koch (1884)

1. Un même agent pathogène doit être présent chez chacun des individus atteints de la maladie et absent d'individus sains
2. On doit pouvoir isoler l'agent pathogène chez l'hôte malade ou mort et en obtenir une culture pure
3. L'agent pathogène extrait de la culture pure doit provoquer la même maladie si on l'injecte à un hôte sain et réceptif
4. On doit pouvoir isoler en culture pure l'agent pathogène de l'animal inoculé et démontrer qu'il s'agit du même pathogène



D'après vos connaissances empiriques, est-ce que cette règle s'applique aux microbes ou aux maladies infectieuses suivantes ?

Une pneumonie

Streptocoque du groupe A (une bactérie)

Le paludisme (maladie causée par un parasite)

La variole (maladie causée par un virus)



<https://pingo.coactum.de/989780>

Toute règle a ses exceptions !



1. Des microorganismes différents peuvent causer les mêmes types de symptômes
Pneumonie, méningites, péritonites...
2. Un même microorganisme peut causer différents états pathologiques
Mycobacterium tuberculosis, *Streptococcus pyogenes*...
3. Certains microorganismes ne peuvent pas être cultivés en culture pure
Virus, parasites, certaines bactéries...
4. Problème de considération éthique pour les microorganismes n'infectant que l'humain
5. Il existe des porteurs sains
pathogènes opportunistes par exemple

Les commensaux et les opportunistes



Les **commensaux** « habitent » sur/dans un hôte et en profitent, sans lui faire du mal

Les **opportunistes** sont des microorganismes de la flore normale (souvent présents). Ils causent des maladies (parfois graves) quand l'hôte « montre une faiblesse ».

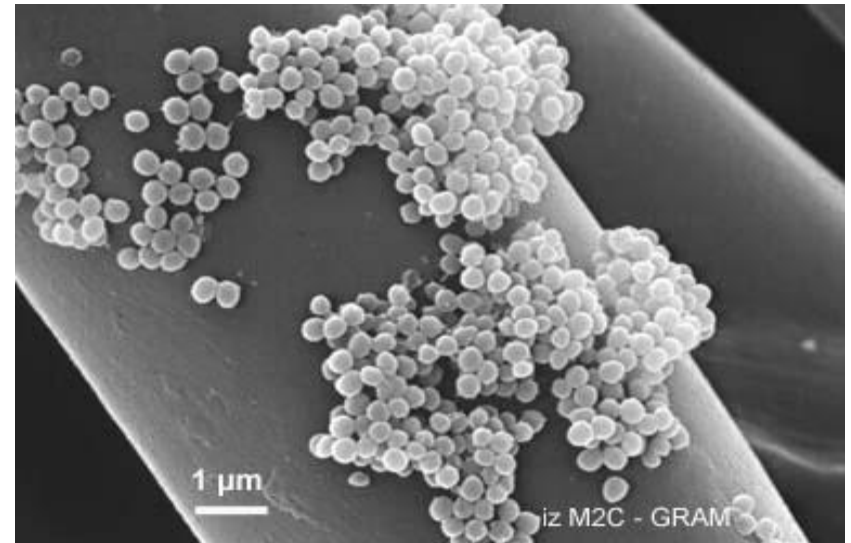
Staphylococcus aureus - Le staphylocoque doré

Portage nasal asymptomatique

20% à 30% de la population

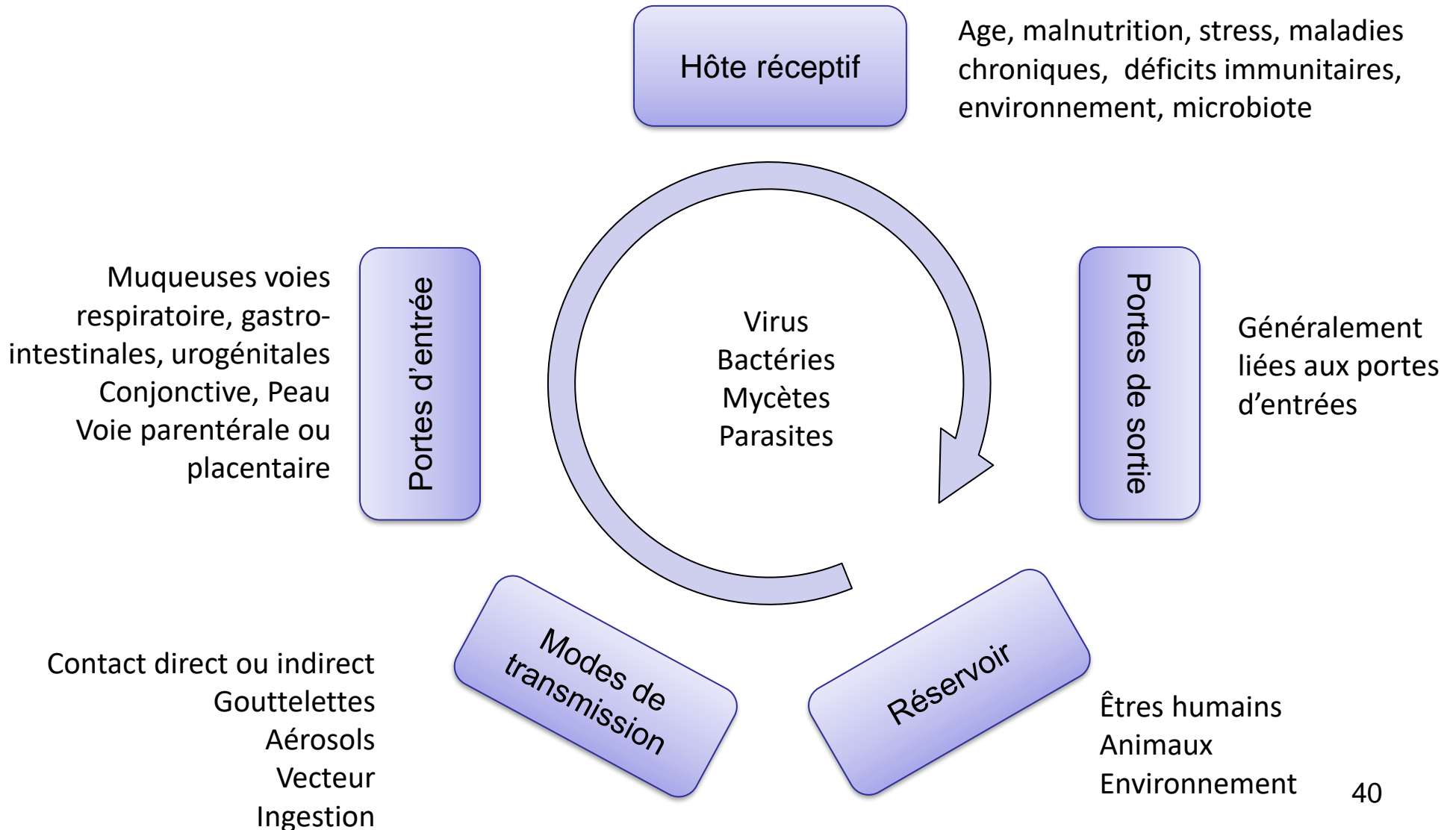
Un opportuniste redouté à l'hôpital :

Risque d'infection prothétique de 3,2% à 5,7%
avec un taux de mortalité de 30% à 80% dans
les 5 ans après l'opération



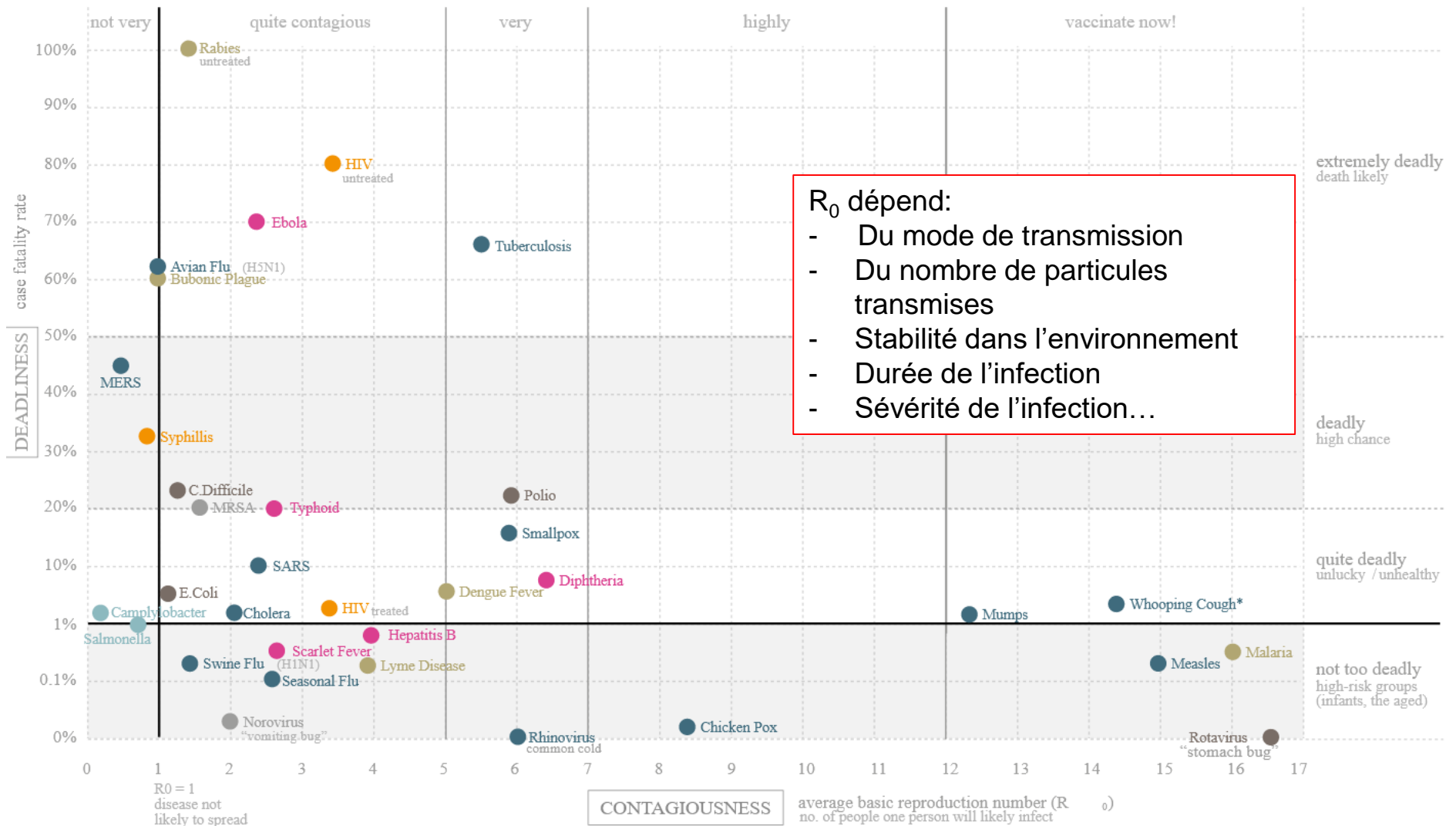
La présence du microorganisme opportuniste **ne** signifie **pas** une infection 39

Une vision plus générale – les maillons du cycle infectieux



Contagiosité (R_0) et mortalité

PRIMARY TRANSMISSION METHOD: airborne, bites, body fluids, fecal-oral, food, sexual contact, surfaces



R_0 dépend:

- Du mode de transmission
- Du nombre de particules transmises
- Stabilité dans l'environnement
- Durée de l'infection
- Sévérité de l'infection...

5. La lutte contre les microorganismes

Question Pingo

Vous êtes maire de Londres et une épidémie de choléra se développe à travers toute la ville, quelles mesures pouvez-vous prendre ?

Retirer les manivelles de toutes les pompes à eau

Promouvoir le lavage des mains en distribuant du gel hydroalcoolique

Distribuer des bouteilles d'eau à la population

Vérifier le fonctionnement du système de traitement des eaux usées

Vérifier vos stocks d'antibiotiques actifs contre *Vibrio cholerae*

Considérer l'utilisation d'un vaccin qui est disponible mais à l'efficacité limitée

Imposer le port du masque FFP2

Vérifier vos stocks en sels de réhydratation

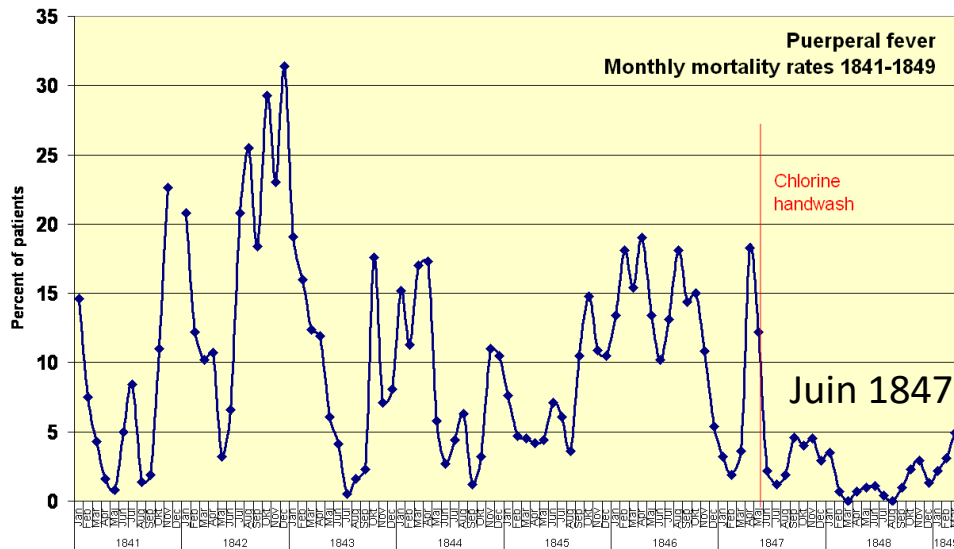


<https://pingo.coactum.de/989780>

L'hygiène des mains : Ignaz Philipp Semmelweis



La **fièvre puerpérale** (du latin : *puer, enfant*) est causée par des streptocoques (bactéries) qui survient après un accouchement ou une fausse couche



Ceci est devenu une pratique indispensable dans nos hôpitaux



La démonstration de l'efficacité:

A- sans désinfection

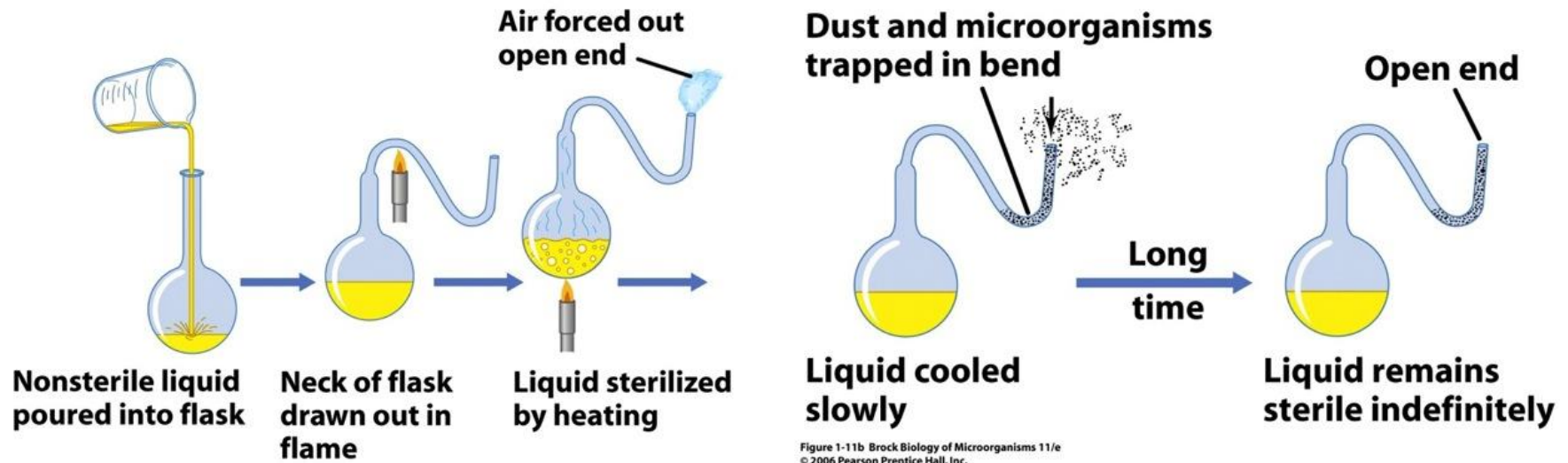
B- lavage au savon

C- après désinfection avec de l'alcool

1865 - Pasteur réfutation de la génération spontanée et la stérilisation



Pas de formation d'un organisme à partir de matière organique



Destruction ou élimination de toutes formes d'organismes et de virus d'un milieu

Stérilisation : Elimination totale de tous les microorganismes, par la chaleur, vapeur, irradiation, produit chimiques etc.

Pasteurisation : Réchauffement à 68-88° C pour une courte période déterminée, suivie d'un rafraichissement rapide pour sauvegarder les valeurs alimentaires. Permet de **réduire** (pas éliminer) la charge bactérienne jusqu'à 100'000 fois.

Le lait pasteurisé a permis de réduire en Suisse à zéro les cas de tuberculose dues à *Mycobacterium bovis* !

Pour en savoir plus:

Feuille d'explication de Office fédéral de la santé publique OFSP de 2013 sur *M. bovis*

<https://www.blv.admin.ch/blv/fr/home/tiere/tierseuchen/uebersicht-seuchen/alle-tierseuchen/tb.html>

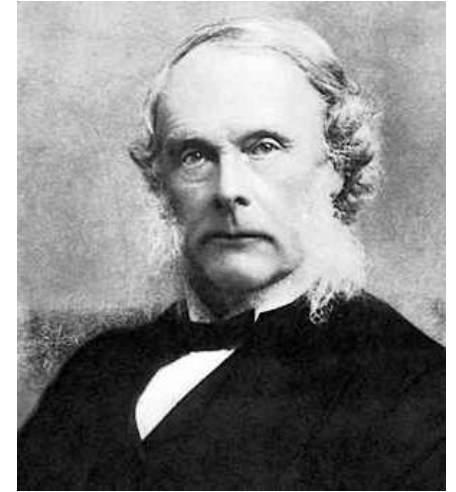


L'incroyable retour de la bactérie, 50 ans plus tard
Tuberculose bovine
| Samedi, 10. août 2013

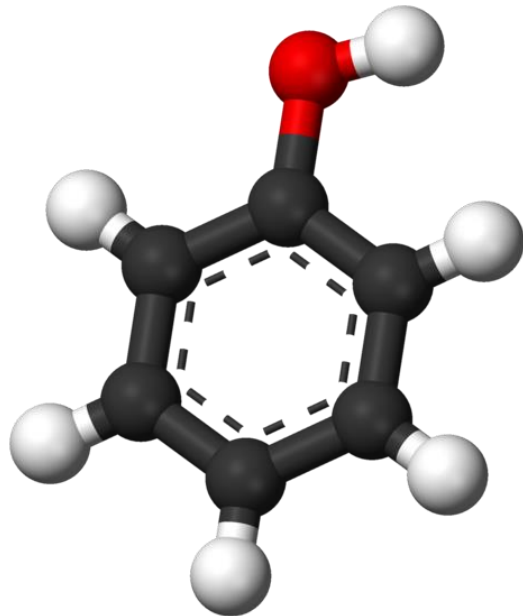


Pas d'inquiétude, tout est sous contrôle !

1880 - Joseph Lister, l'asepsie et l'antisepsie



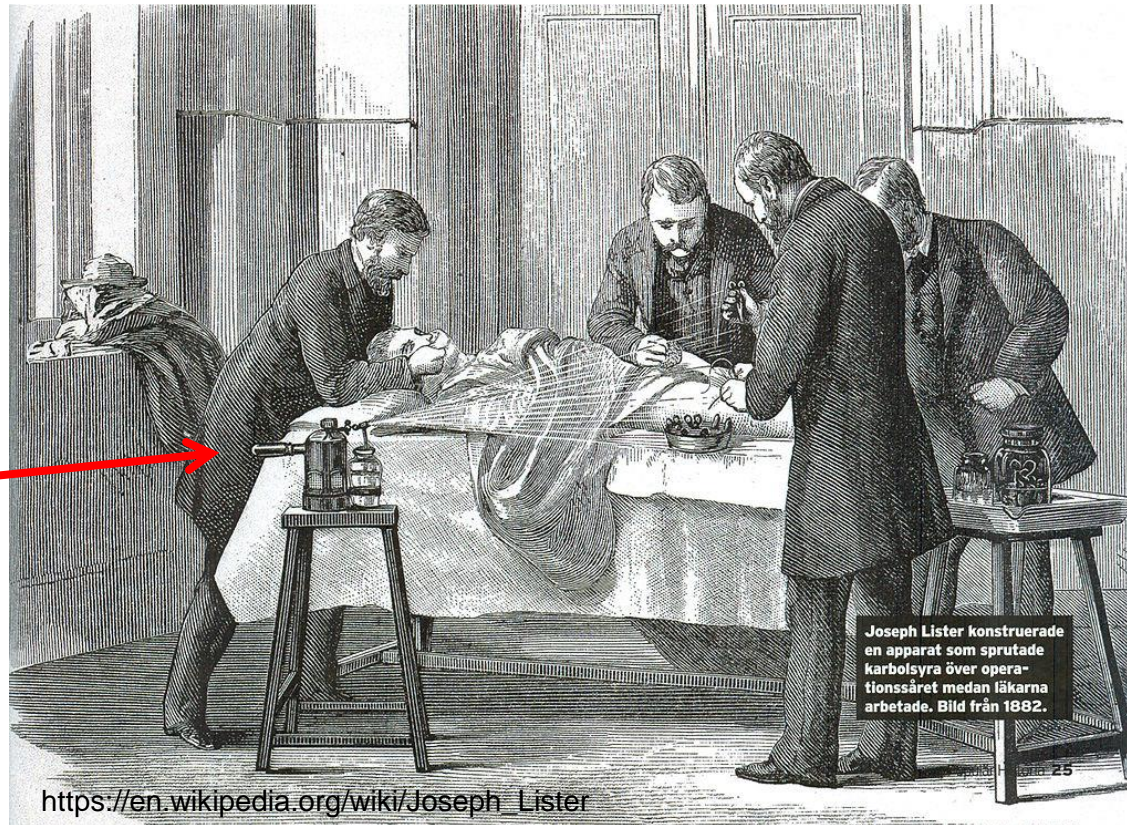
Asepsie : Ensemble des mesures de contrôle antimicrobiens destinées à empêcher tout apport de microorganismes exogènes



Traitement des instruments de chirurgie avec du phénol

Un spray de phénol était même utilisé sur les patients !

Antisepsie : Opération destinée à détruire ou à inactiver des microorganismes sur des tissus vivants.



Le phénol est fortement corrosif pour les organismes vivants. Une solution aqueuse à 1 % suffit à provoquer des irritations sévères. Les brûlures au phénol sont très douloureuses et longues à guérir. De plus, elles peuvent être suivies de complications graves pouvant mener à la mort de par la toxicité de ce composé et sa capacité à pénétrer dans l'organisme en traversant la peau.

1796 – Jenner et le vaccin contre la variole



Maladie **virale**

Variole, transmission humain-humain

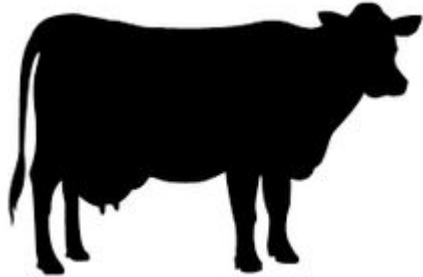
Cowpox, virus similaire chez les bovins mais transmission

Maladie éradiquée depuis 1977 grâce à un programme de vaccination de l'OMS

Le 14 mai 1796, en Angleterre, un médecin de campagne, Edward Jenner, pratique sur un enfant la première vaccination.

Concept de la protection croisée

Vaccine - cowpox



animal

Réservoir du virus

humain

Variole - smallpox



<https://en.wikipedia.org/wiki/Cowpox>



<https://en.wikipedia.org/wiki/Smallpox>



Pasteur et les vaccins atténués



1880 : méthode de l'atténuation de la virulence des microbes

1881 : les vaccinations par des agents atténués

le choléra des poules, *Pasteurella*

le charbon (anthrax), vaccination de moutons

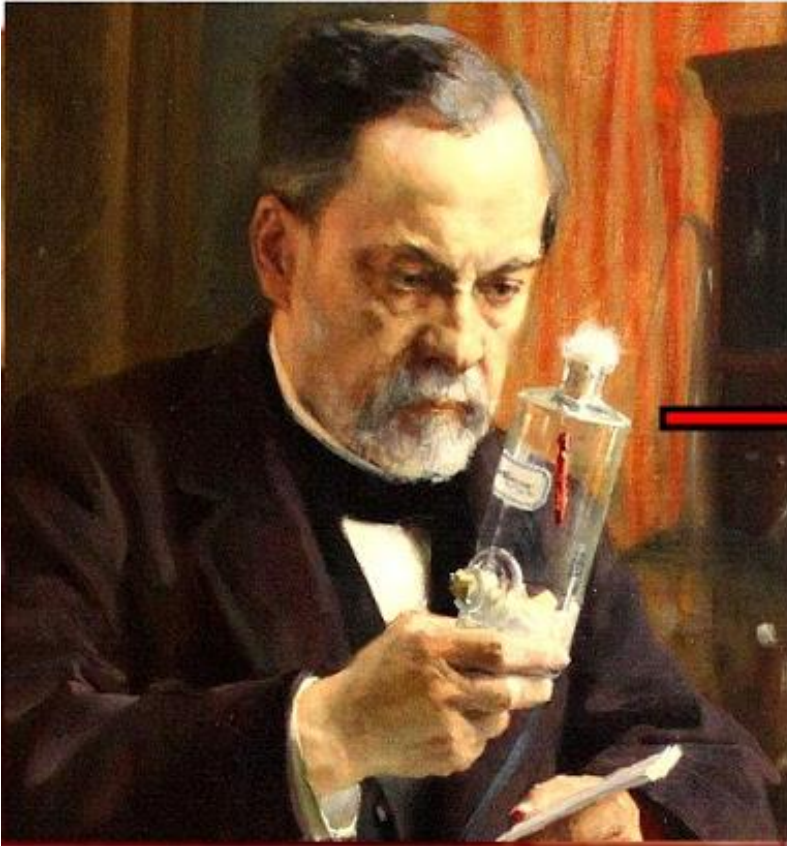
1880-1885 : la rage

Il applique le 6 juillet 1885, à Joseph Meister un vaccin obtenu par atténuation en cultivant le virus à répétition dans la moelle



Atténuation obtenue par passages successifs dans des cultures de cellules ou embryons
-> l'agent pathogène se réplique mieux, mais accumule des mutations dans des gènes de virulence qui ne sont pas «utiles» *ex vivo*

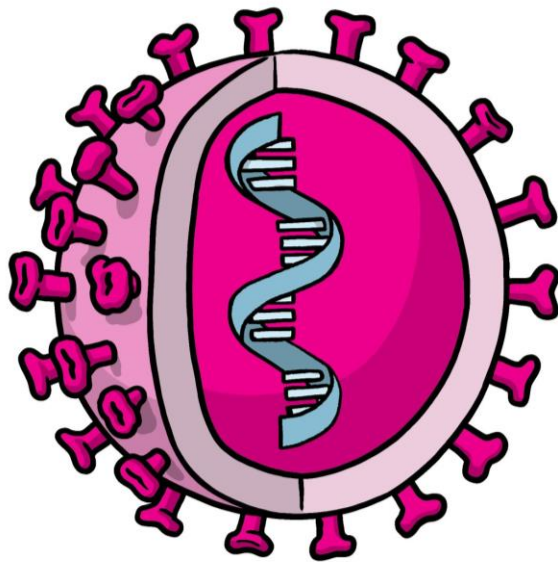
Le dessous de la préparation antigénique...



Bouteille avec moelle épinière de lapin pour cultiver le virus de la rage

Il existe trois principes généraux pour développer un vaccin

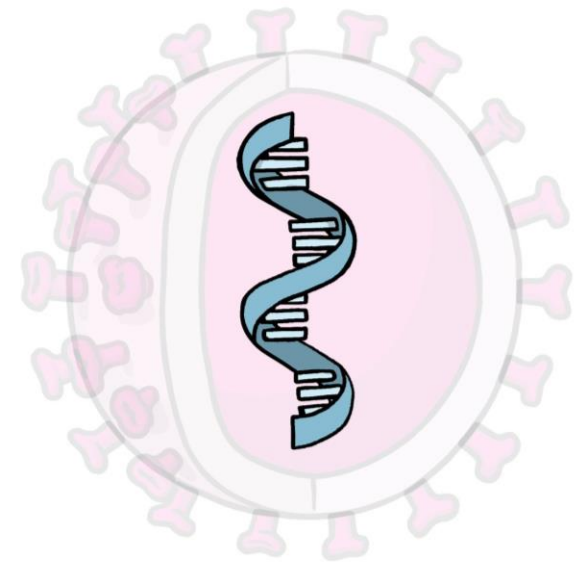
Une préparation antigénique provoquant une réponse immunitaire dirigée contre un agent pathogène spécifique



Utilisation d'un microbe en entier



Exposition d'antigènes (protéines, sucres etc) qui activent le système immunitaire

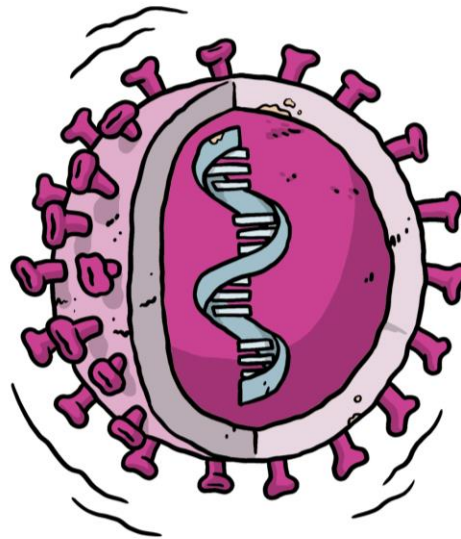


Uniquement une partie du matériel génétique qui code pour des antigènes

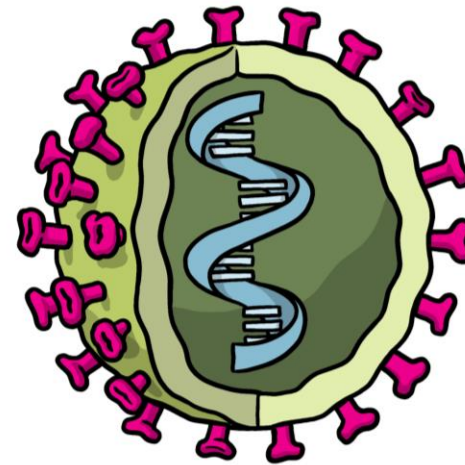
Il existe différentes approches pour les microbes entiers



Vaccin inactivé



Vaccin vivant atténué
ou à protection croisée



Vaccin à vecteur viral

Peut-on éradiquer une maladie ?



Le réservoir infectieux est un paramètre important pour **l'éradication d'une maladie**.

Il a été possible d'éradiquer la variole et il sera possible d'éradiquer la poliomyélite, parce que le réservoir de ces virus est l'humain uniquement.

Est-ce que c'est possible?

pour la grippe?

Réservoir animal !

pour le choléra?

Réservoir environnemental !

pour la syphilis?

Réservoir humain !

pour le VIH?

Réservoir humain !

pour le paludisme?

Réservoir humain !



Jeune fille atteinte de variole en 1973

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Variole>



Un enfant atteint de poliomyélite

<http://www.polioeradication.org/>

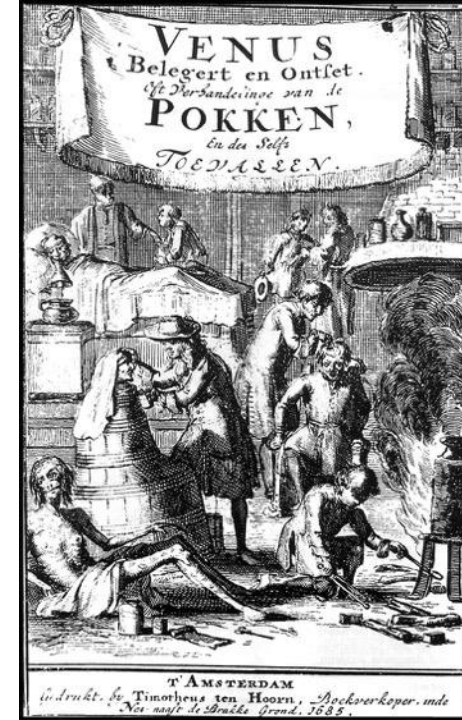
1854 – 1915, Paul Ehrlich et la chimiothérapie



Paul Ehrlich cherchait une substance chimique qui tuait selectivement les pathogènes.

- En 1904 il découvre le Trypan, active contre certains trypanosomes (parasite) responsables de la maladie du sommeil
- En 1910 est commercialisé le salvarsan pour le traitement de la Syphilis (causée par une bactérie, *Treponema*)

Le principe:
cibler le pathogène
... plutôt que
d'intoxiquer
le patient



Title page illustration from *Venus Belegert en Ontset...* (1685) by the Dutch physician, Steven Blanckaert (1650-1702). Physicians are pictured using a variety of methods to expose syphilitic patients to the healing effects of mercury.

Sir Alexander Fleming et la pénicilline - 1928

Producteur d'antibiotiques:
Penicillium notatum – un champignon



Thanks to PENICILLIN
...He Will Come Home!

**FROM ORDINARY MOLD—
the Greatest Healing Agent of this War!**

On the penicil, green-and-yellow mold above, called *Penicillium notatum* in the laboratory, grows the antibiotic substance first discovered by Professor Alexander Fleming in 1928. Named penicillin by its discoverer, it is the most powerful weapon ever developed against many of the deadliest infections known to man. Because research on molds was already a part of Schenley's emergency, Schenley Laboratories were well able to meet the position of large-scale production of penicillin, when the great need for it came.

When the tremendous burden of this war have subsided to pages of silent grief in a history book, the greatest news event of World War II may well be the discovery and development — not of some vicious secret weapon that destroys — but of a weapon that saves lives. That weapon, of course, is penicillin.

Every day, penicillin is performing some unbelievable act of healing on some far battlefield. Thousands of men will never know who otherwise would not have had a chance. Better still, more and more of this precious drug is now available for civilian use ... to save the lives of patients of every age.

A year ago, production of penicillin was difficult, costly, tedious, due to specially-devised methods of mass production, in use by Schenley Laboratories, Inc. and the 20 other firms designated by the government to make penicillin. It is available in ever-increasing quantity, at progressively lower cost.

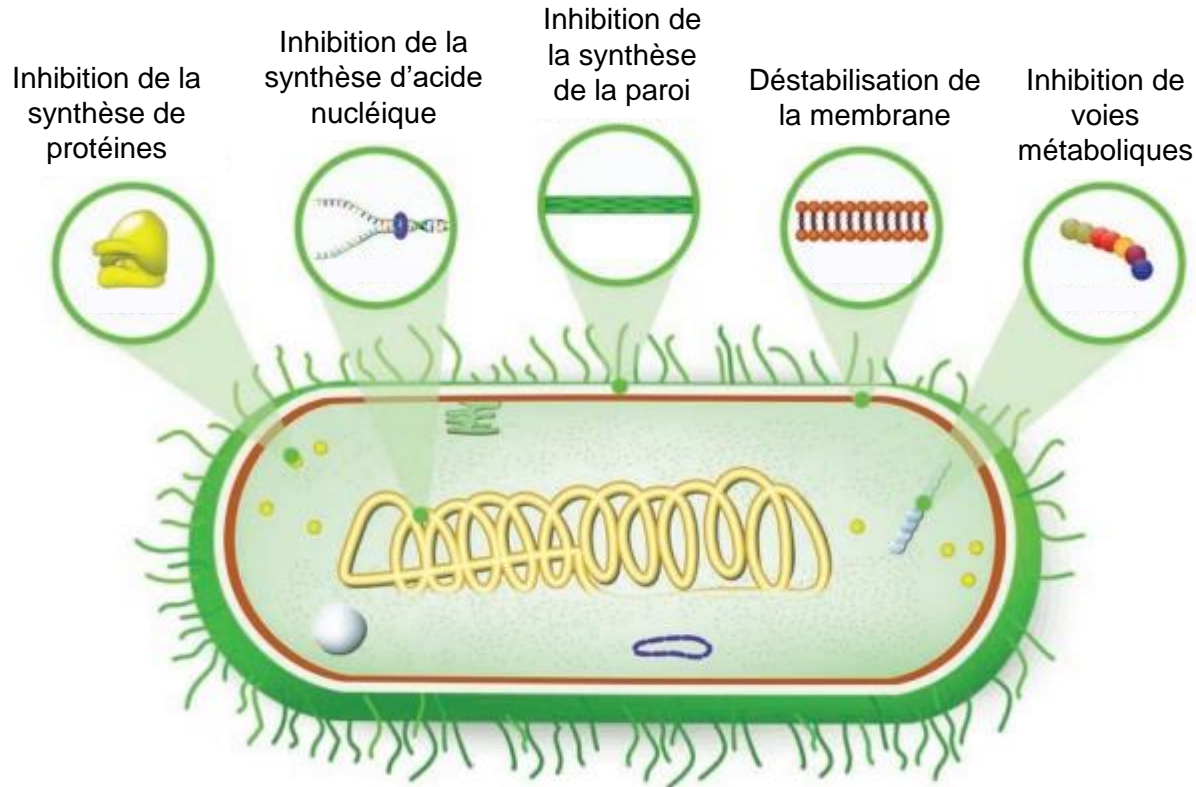
Shown in "THE DOCTOR VISITS" stories BYRONIC MASON. Reading material. U.S.A. has your paper for this and others.

SCHENLEY LABORATORIES, INC.
Producers of PENICILLIN-Schenley

Il y a aussi des bactéries productrices d'antibiotiques

Les mécanismes d'action des antibiotiques

Cibent des processus biologiques de la bactérie qui sont suffisamment différents de l'hôte pour n'affecter que la bactérie



Les antibiotiques ciblent les bactéries mais le principe de spécificité reste le même pour les anti-viraux, les anti-parasitaires et les anti-fongiques

Nous verrons les détails dans les cours suivants

Mais tout n'est pas si rose...

- Problème de toxicité de certains antibiotiques, antiviraux, antifongiques ou antiparasitaires
- Apparitions de résistances et multirésistances aux molécules
- Echappement vaccinal
- Peu de vaccins contre les parasites
- Maladies émergentes ou ré-émergentes

5. Les microorganismes, pas forcément mauvais...

Le microbiote

C'est l'ensemble des microorganismes vivant dans un environnement spécifique

Par exemple, le microbiote intestinal normal peut être inoffensif ou bénéfique:

- Empêche la prolifération d'organismes nuisibles
- Produit des substances utiles (vitamines)
- Participe au développement du système immunitaire
- Facilite la digestion

Mais tout déséquilibre peut entraîner des maladies

Pasteur (1854-57) : la fermentation

Fermentation : métabolisme de sucres **en absence d'oxygène**

Fermentation éthylique (levure) :

Glucose -> éthanol et énergie (ATP)



Fermentation lactique (lactobacille) :

Glucose -> acide lactique et énergie (ATP)



Les microorganismes et le “bien être” des humains



- Traitement des eaux usées
- Biorestauration
- Lutttes contre des nuisibles en agriculture
- Biotechnologies :
 - Production de substances (vaccins, insuline...)
 - Thérapie génique (dystrophie musculaire de Duchenne...)
 - Cas9 (voir prochain cours)

Objectifs d'apprentissage de ce cours

A la fin de ce cours, vous devrez être capable de discuter :

- L'histoire de la microbiologie et des maladies infectieuses
- La classification et la description des microorganismes
- Les maladies ou les bienfaits associés aux microbes
- Les moyens de lutte contre les maladies infectieuses en général

Merci!



<https://pingo.coactum.de/989780>