

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية الوطنية  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم والبحث العلمي  
MINISTER DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
جامعة عمار التليجي الاغواط  
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT  
كلية العلوم  
FACULTE DES SCIENCES  
قسم البيولوجيا  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



## Mémoire

*En vue de l'obtention du diplôme de Master*

*Filière : Science Biologiques*

*Option : Microbiologie appliquée*

### THEME

---

# Urobiome Humain

*- Etude bibliographique -*

---

*Présenté par :*

Mlle . Ikram Zebda.

Mme . Kamri Lamia.

Mlle . Messaoudene Hadjer

*Devant le jury :*

Président: Mr. Mohammed Amine Gacem M.C.B

Rapporteur: Mr. Krantar Kamel M.A.A

Examineur: Mr. Zerrouki Mohamed Hocine M.A.A

Université de Laghouat

Université de Laghouat

Université de Laghouat

Soutenu juin2024

## REMERCIEMENTS

*Ce mémoire a été rendu possible grâce à l'aide de nombreuses personnes, auxquelles je tiens à exprimer ma sincère gratitude.*

*Tout d'abord, je tiens à exprimer ma gratitude au directeur de cette thèse, Monsieur Kamal Krentar, pour sa patience, sa disponibilité et surtout pour ses conseils avisés qui ont permis de nourrir notre réflexion.*

*Je remercie particulièrement le jury qui nous a accompagnés dans notre parcours académique, Mr. Gacem et Mr. ZERROUKI.*

*Je tiens également à exprimer ma gratitude aux amis et collègues qui m'ont apporté un soutien moral et intellectuel tout au long de mes études.*

*Enfin, je tiens à exprimer ma gratitude au Mr. Krantar pour sa patience à notre égard tout au long de ces mois et pour sa confiance inestimable.*

## DEDICACE

قال الله عز و جل في كتابه الكريم

بسم الله الرحمن الرحيم

{يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ} [المجادلة: 11]،

ارجو من الله سبحانه و تعالى أن يكون هذا العمل خالصا لوجه الكريم و ان ينفع به كل طالب علم .

*À mes parents, notamment mon père, qui m'ont soutenu et m'ont encouragé à  
travailler dur*

*À mes professeurs qui m'ont guidé et soutenu par leur expérience et leurs  
connaissances*

*À mes sœurs*

*À ma tante et mon oncle Hicham*

*À ma sœur et son mari*

*À mes anges Rodina Sham et Suhailb Islam*

*À l'âme de mon oncle aissa et de ma soeur Kawthar mon grand-père harzallah*

*Zebda*

*À tous mes camarades de classe et amis du département de biologie*

*Ikram*

## DEDICACE

*Je dédie ce diplôme à*

*Au propriétaire du grand cœur, mon pilier, mon soutien et mon cher père, au cœur qui désire le plus ma grâce et le paradis de mon cœur, à ma mère, à celle qui m'a soutenu et qui a écarté tous mes problèmes de mon chemin, qui m'a ouvert la voie et qui m'a inculqué la confiance, la détermination et l'épaule sur laquelle je m'appuie toujours.*

*À mes frères Reza, Taher et Yassin.*

*À ma sœur, mon amante et mon modèle dans la vie, au petit groupe à la maison, à mes chers Anfal et Bashir*

*À mon cher mari Omar, qui me soutient, et à la bonne famille de mon mari, ma deuxième mère Asmaa et ma deuxième sœur Bushra.*

*À Hamadi, Osama et Abdul Razzaq, que Dieu leur fasse miséricorde.*

*À mes amis proches et à ma famille, du plus âgé au plus jeune.*

*À mes amis et compagnons de toujours, Heba Karima, Ikram, Masouda, Zulekha, Nisreen, à tous ceux dont le cœur se souvient, mais pas la plume.*

*Lamia*

## DEDICACE

*Je Dédie ce modeste travail*

*À ma mère, qui a été la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie. Sa présence et son soutien indéfectibles tout au long de mes années d'études ont été d'une valeur inestimable. Je suis profondément reconnaissant pour son sacrifice et son soutien, qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.*

*À l'homme qui occupe une place centrale dans ma vie, à mon exemple éternel, une source de joie et de bonheur. C'est celui qui a toujours fait des sacrifices pour me voir réussir. À toi, mon père.*

*À mes sœurs et mes frères*

*À enfants de ma sœur mes petits supporters, Mohamed el Habib, Tayeb surtout Fatima Zahraa*

*À tous ma famille*

*À mon amis Abir*

*À l'ensemble des enseignants et professeurs qui ont jalonné mon parcours académique, ainsi qu'à toutes les personnes qui m'ont soutenu, que ce soit de près ou de loin.*

*Hadjer*

## Résumé

Cette note fait le point sur le microbiome urinaire, les microbes présents dans les voies urinaires et les techniques de diagnostic utilisées pour l'étudier. Ces techniques sont basées sur l'analyse de l'ARN ribosomique à l'aide de techniques améliorées de culture de l'urine. Ces techniques ont démontré la présence de microbes vivants dans l'urine, réfutant ainsi la croyance selon laquelle l'urine est stérile. En outre, des techniques quantitatives élargies de culture d'urine sont utilisées dans les laboratoires cliniques, démontrant la présence de microbes en l'absence de symptômes cliniques interprétés et lorsque les résultats des cultures d'urine conventionnelles sont négatifs. Notre recherche vise à fournir une étude complète du microbiome urinaire et de sa relation avec les maladies urologiques, ainsi que de son rôle dans la santé et la maladie. Malgré le peu d'informations actuellement disponibles, le microbiome urinaire est un domaine biomédical émergent qui mérite d'être étudié. Cette revue facilite la compréhension de ce domaine et offre de nouvelles opportunités pour comprendre les causes des troubles urinaires et des maladies infectieuses, ainsi que les développements futurs dans ce domaine.

**Mots clés :** Microbiome urinaire; voies urinaires ; techniques; l'ARN; culture; urine ; stérile ; laboratoires cliniques ; maladies urologiques.

**Abstract:**

This note reviews the urinary microbiome, the microbes present in the urinary tract, and the diagnostic techniques used to study it. These techniques are based on ribosomal RNA analysis using improved urine culture techniques. These techniques have demonstrated the presence of live microbes in urine, refuting the belief that urine is sterile. In addition, expanded quantitative urine culture techniques are used in clinical laboratories, demonstrating the presence of microbes in the absence of interpreted clinical symptoms and when conventional urine culture results are negative. Our research aims to provide a comprehensive study of the urinary microbiome and its relationship to urological disease, as well as its role in health and disease. Despite the paucity of information currently available, the urinary microbiome is an emerging biomedical field worthy of investigation. This review facilitates understanding of this field and offers new opportunities for understanding the causes of urinary disorders and infectious diseases, as well as future developments in this area.

**Key words:** Urinary microbiome; urinary tract; techniques; RNA; culture; urine; sterile; clinical laboratories; urological diseases.

## ملخص :

تقدم مذكرتنا هذه تحديثاً عن الميكروبيوم البولي والميكروبات الموجودة في المسالك البولية وتقنيات التشخيص المستخدمة لدراسته. وتعتمد هذه التقنيات على تحليل الحمض النووي الريبوسومي باستخدام تقنيات محسنة لزراعة البول. وقد أثبتت هذه التقنيات وجود ميكروبات حية في البول، مما يبدد الاعتقاد بأن البول معقم. بالإضافة إلى ذلك، يتم استخدام تقنيات مزرعة البول الكمية الموسعة في المختبرات السريرية، مما يدل على وجود الميكروبات في غياب الأعراض السريرية المفسرة وعندما تكون نتائج مزرعة البول التقليدية سلبية. تهدف أبحاثنا إلى تقديم دراسة شاملة للميكروبيوم البولي وعلاقته بأمراض المسالك البولية، فضلاً عن دوره في الصحة والمرض. على الرغم من ندرة المعلومات المتاحة حالياً، فإن الميكروبيوم البولي هو مجال طبي حيوي ناشئ يستحق البحث. تُسهّل هذه المراجعة فهم هذا المجال وتوفر فرصاً جديدة لفهم أسباب الاضطرابات البولية والأمراض المعدية، فضلاً عن التطورات المستقبلية في هذا المجال...

**الكلمات المفتاحية:** الميكروبيوم البولي؛ المسالك البولية؛ تقنيات؛ الحمض النووي الريبي؛ مزرعة؛ البول؛ معقم؛ المختبرات السريرية؛

أمراض المسالك البولية.

## *Liste des abréviations*

NGS	Next-génération sequencing
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARNr	Acide ribonucléique ribosomique
EQUC	Enhanced quantitative urine culture
MALDI-TOF MS	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization time-of-flight mass spectrometry
CST	Selon type d'état communautaire
TH	Lymphocyte
UPEC	Uropathogenic Escherichia coli
IRTU	Infection récurrentes féminines des tractus urinaire
NF-K $\beta$	Nuclear factor-kappa B
Pi3k-akt-mto	Phosphoinositide 3 kinase
Akt-mto	Threonine-specific protein kinase- Mammalian Target of Rapamycin
ROS	Reactive Oxygen Species
Iur	Infections urinaires récurrentes
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
HMP	Human Microbiome Project
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
WGS	Whole-genome shotgun
OTU	Unité taxonomique opérationnelle
MUF	Microbiote urinaire féminin
MUM	Le microbiote urinaire masculin

CMU	Communautés microbiennes urinaires
IST	Infection sexuellement transmissible
HPV	Papillomavirus humains
PCR	Polymérase Chain Réaction
IMC	L'indice de masse corporelle
AGCC	Acides gras à chaîne courte
MEC	Matrice extracellulaire

## *Liste des figures*

Figure 01	Schéma illustrant la notion de microbiome	6
Figure 02	Comparaison des communautés bactériennes urinaires	7
Figure 03	Appareil urinaire supérieur	9
Figure 04	Anatomie de la vessie du bas appareil urinaire	11
Figure 05	Résumé des phylums microbiens	13
Figure 06	Gène bactérien détecté dans l'urine d'une femme saine	14
Figure 07	Bactéries trouvées dans des échantillons d'urine d'individus en bonne santé.	16
Figure 08	Analyse coordonnée principale du microbiote urinaire	17
Figure 09	La prévalence globale des classes individuelles de champignons d'individus en bonne santé	19
Figure 10	Archées trouvées dans les voies urinaires humaines d'individus en bonne santé	20
Figure 11	Rôle du microbiote dans les FTUr	26
Figure 12	Représentation générale des ribosomes et régions à séquence variable	34
Figure 13	Techniques couramment utilisées pour l'étude du microbiome	35
Figure 14	Méthodes de détection des microbes pour des échantillons d'urine	36
Figure 15	L'histoire de l'approche culturomique en microbiologie	37
Figure 16	La méthodologie de l'approche culturomique	38
Figure 17	Préparation de l'échantillon pour l'analyse en MALDI-TOF	40
Figure 18	Analyse MALDI-TOF	41

## *Liste des tableaux*

Tableau 1	Comparaison entre microbiote urinaire et microbiome urinaire	5
Tableau 2	Virus trouvés dans les voies urinaires humaines d'individus en bonne santé	18
Tableau 3	Les cinq types de colonisation vaginale, selon le (CTS)	23
Tableau 4	Comparaisons entre métagénomique et culturomique	44

# Sommaire

• Remerciements/ Dédicace	I
• Résumé / Abstract/ملخص	II
• Liste des abréviations	III
• Liste des figures	IV
• Liste des tableaux	V
• Introduction	1
Chapitre I : Microbiote Humain	
I.1 Généralités	3
I.1.1 Historique	3
I.1.2 Définitions	5
I.1.3 Origine de microbiote urinaire	7
Chapitre II: Urobiome chez l'Homme et la Femme	
II.1 Anatomique de système urinaire	8
II.1.1 Appareil urinaire supérieur	8
II.1.2 L'appareil urinaire inférieur	9
II.2 Le microbiote urinaire chez la femme saine	11
II.2.1 Caractéristiques du microbiote urinaire féminin	14
II.3 Le microbiote urinaire chez l'homme sain	15
II.3.1 Caractéristiques du microbiote urinaire masculin	16
II.4 Virome urinaire	17
II.5 Mycobrome urinaires	18
II.6 Archéome urinaire	19
II.7 Les facteurs influençant l'évolution du l'Urobiome	20
Chapitre III : Rôle Urobiome dans la Santé et la Maladie	
III.1 Rôle Urobiome dans la santé	22
III.1.1 Protection contre les infections	22
III.1.2 Maintien de l'homéostasie	22
III.1.3 Modulation de la réaction immunitaire	23
III.1.4 Métabolisme des médicaments	24

III.1.5	L' immunothérapie	24
III.2	Rôle de du l'Urobiome dans la maladie	24
III.2.1	Les infections urinaires	24
III.2.2	Cancer de la vessie	26
III.2.3	Production de métabolites carcinogènes	27
III.2.4	Troubles métaboliques	27
III.2.5	Cancer de prostate	28
III.3	Relation entre les microbiotes urinaires et microbiotes intestinales	29
III.3.1	Migration microbienne	29
III.3.2	Interaction avec le système immunitaire	30
III.3.3	Interactions métaboliques	30
	a) Production de métabolites	30
	b) Toxines urémiques	31
III.3.4	Utilisation d'antibiotiques	31
	a) Impact sur les deux microbiotes	31
	b) Compétition avec les agents pathogènes	31
III.3.5	Facteurs liés à l'alimentation et au mode de vie	31
	a) Influence du régime alimentaire	31
	b) Hydratation et pH urinaire	32
III.3.6	Maladies et infections courantes	32
	a) Les infections urinaires et la dysbiose intestinale	32
	b) Maladie rénale chronique	32
	c) Probiotiques et prébiotiques	32
	Chapitre IV: Techniques d'analyse du microbiote urinaire	
IV.1	Human Microbiome Project (HMP)	33
IV.2	Séquençage basé sur la méthode	33
IV.2.1	Le séquençage à haut débit ou NGS	33
IV.2.2	Séquençage basé sur la méthode	34
IV.2.3	Séquençage basées sur la culture	35
IV.3	Culturomique	37
IV.4	MALDI – TOF MS	38

	a) Principe et méthodologique du MALDI –TOF MS	39
	b) Avantages et inconvénients de la méthode MALDITOF MS	42
IV.5	Comparaison Culturomique et Métagénomique	43
	• Conclusion et Perspectives	45
	• Références bibliographiques	

# *Introduction*

### *Introduction*

Pendant des années, les chercheurs ont cru que l'urine était stérile et que la vessie était exempte de bactéries. En effet, dans des conditions normales, lorsqu'un échantillon d'urine est ajouté à un milieu de croissance et incubé dans des conditions appropriées, il ne produit pas de colonies importantes et florissantes si vous êtes en bonne santé. Les scientifiques ont utilisé la technique de la culture d'urine parce qu'elle est utile pour détecter un grand nombre de certains types de bactéries, comme *E. coli* et *Klebsiella*, qui peuvent contribuer aux infections de la vessie ou de l'urètre, mais elle peut aussi donner des résultats négatifs, ce qui ne signifie pas qu'il n'y a pas de bactéries dans le milieu de culture. S'il y a moins de mille colonies dans un millimètre d'urine, le résultat est négatif ; on a émis l'hypothèse que les germes qui sortent étaient prélevés à l'extérieur du corps afin d'éviter un résultat faussement positif ; en attendant, certaines colonies apparaissent dans ces cultures ; ce sont celles qui sont testées pour s'assurer qu'un petit pourcentage peut être mis en culture dans les laboratoires.

Les bactéries qui vivent et ne peuvent pas être cultivées sont celles qui atteignent un seuil. Il s'agit de trillions de micro-organismes à l'intérieur et à l'extérieur du corps et c'est ce que j'appelle le microbiome humain, qui varie d'un site à l'autre et diffère par le type d'organismes qui vivent dans chaque site particulier. La vessie en fait partie. Bien qu'elle n'ait pas été incluse dans le projet sur le microbiome humain, ce projet a analysé la composition des communautés bactériennes dans différents endroits, notamment la cavité buccale, la peau, le tractus gastro-intestinal et le vagin, ainsi que leur rôle dans la santé et la maladie.

L'hypothèse de la stérilité de l'urine a été modifiée par de nombreuses recherches et la découverte d'un groupe de bactéries non cultivées vivant dans l'urine de personnes saines, l'utilisation de cultures traditionnelles ne répondant pas aux conditions requises par ces bactéries, de nouvelles méthodes sont apparues, à savoir la méthode de séquençage à haut débit, également appelée NGS, qui a fait sensation dans le domaine de la biologie, une méthode visant à scanner des séquences d'ADN et à identifier les gènes spécifiques que l'on utilise pour classer les bactéries.

La détection et la confirmation de l'ARN urinaire ont été principalement facilitées par deux tests complémentaires - le séquençage du gène de l'ARN ribosomique (ARNr) 16S à haut débit qui a détecté des preuves d'ADN bactérien et des protocoles améliorés de culture d'urine (tels que la culture quantitative étendue d'urine (EQUC)) qui ont fourni la preuve que les microbes détectés par le séquençage de l'ARNr 16S et d'autres techniques indépendantes de la culture sont vivants. L'EQUC, décrite en 2014, est disponible pour une utilisation en laboratoire clinique et est recommandée lorsque la culture d'urine clinique standard est négative et que les symptômes urinaires persistent sans explication (Price TK et al.2016).

La spectrométrie de masse MALDI-TOF (laser-assisted ionisation/time-of-flight mass spectrometry) s'est avérée efficace pour identifier et diagnostiquer les microbes. Cette technique est utilisée pour analyser des échantillons de cellules vivantes ou des extraits cellulaires afin d'identifier les espèces microbiennes. D'autres applications sont en cours de développement, comme l'identification des toxines bactériennes et des mécanismes de résistance aux antibiotiques. Elle est utilisée en écologie pour comprendre la diversité de la communauté microbienne et identifier les espèces marines. Elle est également utilisée dans l'industrie alimentaire pour évaluer la qualité, la sécurité et la fiabilité des laboratoires de microbiologie alimentaire. Dans l'ensemble, la spectrométrie de masse MALDI-TOF est un outil prometteur pour l'identification et le diagnostic microbiens et constitue un complément précieux dans de nombreux domaines de l'industrie et de la recherche.

Ce travail présente une synthèse bibliographique actualisé sur la flore microbienne de l'appareil urinaire humain et son rôle dans la sante et la maladie.apres une introduction générale, ce mémoire comporte quatre chapitres,abordant le microbiote humain,le microbiome urinaire et les techniques d'analyse qui ont permit la dicouverte de l'urbiome humain. Enfin, une conclusion avec des perspectives expérimentales viennent conclure notre travail .

***Chapitre I***  
***Microbiote Humain***

## **I.1 Généralités**

### **I.1.1. Historique**

#### **L'intérêt de la communauté scientifique que l'urine soit stérile**

Depuis les années 1950, les voies urinaires sont considérées comme stériles dans des conditions normales. Cette approche a changé avec le lancement du projet « Human Microbiome Project », la première cartographie à grande échelle du microbiome humain utilisant des méthodes indépendantes de la culture. Les cultures d'urine standard détectent les bactéries aérobies et à croissance rapide, tandis que les micro-organismes anaérobies à croissance lente ou les bactéries qui nécessitent des conditions de croissance différentes ne sont pas détectés (Thomas-White, K. et al. 2016 ; Xu, R et al. 2021).

Alors que l'on pensait auparavant que l'urine était une substance stérile, de nouvelles recherches indiquent qu'elle contient une multitude de micro-organismes. Le microbiome urinaire a donc été relativement peu étudié, car il ne faisait pas partie du projet Human Microbiome, qui visait à identifier et à classer les microbiomes du corps humain chez les personnes en bonne santé (Bhide A, et al. 2020).

#### **Changement de paradigme**

En 2012, Wolfe et ses collègues ont rapporté avoir utilisé le séquençage du gène de l'ARN ribosomique 16S (ARNr) pour obtenir des preuves génétiques de la présence de bactéries dans des échantillons d'urine Trans urétrale négatifs provenant de femmes présentant ou non des symptômes des voies urinaires inférieures (Wolfe et al. 2012). Une méthode améliorée de culture de l'urine appelée culture quantitative étendue de l'urine (EQUC) a montré que ces bactéries étaient vivantes (Hilt et al. 2014), confirmant les résultats de Maskell. Les auteurs ont conclu que la vessie de la femme adulte possède une communauté résidente de microbes qu'ils ont appelé le microbiote vésical. En utilisant ces deux approches complémentaires, plusieurs études ont décrit le microbiote vésical et identifié des associations microbiennes avec certains troubles du bas appareil urinaire. Ce changement de paradigme nécessite une réévaluation de l'infection urinaire, car elle n'est peut-être pas uniquement due à l'invasion pathogène d'un environnement stérile comme on le croit généralement (Price, T.K et al. 2018).

Bien que ce processus soit largement supérieur aux méthodes de diagnostic urinaire standard, il souffre encore de plusieurs limitations en termes de précision (Gasiorek, M et al. 2016), en particulier, il est impossible de distinguer les espèces bactériennes étroitement liées, de confirmer la viabilité bactérienne et de lier avec précision la résistance génétique à un organisme particulier (Gasiorek M et al. 2016), en outre, l'abondance bactérienne peut être déterminée par le séquençage de l'ARNr 16S, mais pas avec précision (Gasiorek M et al. 2016).

### **Renaissance de la culture de l'urine**

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs avancées techniques importantes ont marqué la microbiologie clinique, notamment le séquençage du génome, le développement de nouvelles stratégies de culture et l'identification des isolats cliniques par spectrométrie de masse (MS) MALDI-TOF (Fournier et al. 2015). De plus, l'émergence de la métagénomique à haut débit (Marchesi, J.R et Ravel. 2015) a permis de décrypter le microbiote humain et de démontrer que les maladies peuvent ne pas résulter exclusivement de la présence d'un pathogène mais également d'un déséquilibre entre les membres du microbiote physiologique, un phénomène également appelé dysbiose (Karlsson et al. 2013). Cela a conduit la communauté scientifique à négliger les techniques de culture classiques, jugées fastidieuses et incapables d'isoler de nouveaux micro-organismes. Cependant, la métagénomique présente un certain nombre d'inconvénients, notamment l'ignorance des populations mineures, présentes à une concentration inférieure à 10<sup>5</sup> UFC/ml et la caractérisation taxonomique peu fiable des membres du microbiote au niveau de l'espèce (Lagier et al. 2012 ; Sankar SA et al. 2015). Ces inconvénients et la nécessité de caractériser pleinement les bactéries ont incité certains chercheurs à s'intéresser davantage à la culture en développant de nouvelles techniques visant à cultiver des bactéries auparavant incultes (Overmann et Garcia-Pichel. 2013 ; Overmann. 2015). Parmi ces méthodes, la « Culturomics », développée pour la première fois en 2012 et basée sur la diversification des conditions de culture pour imiter le plus fidèlement possible les environnements naturels dans lesquels vivent les bactéries, a permis d'isoler plus de 1000 espèces bactériennes de l'intestin humain au cours des cinq dernières années (Lagier et al. 2012, 2016).

**I.1.2. Définitions**

• **Microbiote**

Le terme « microbiote » désigne le groupe de micro-organismes associés à une niche biologique spécifique (Banerjee.S et Robertson. 2019). Le microbiote humain est composé de 500 à 1 000 espèces bactériennes, dont les génomes contiennent des milliers de gènes, ce qui offre une diversité et une polyvalence génétique bien plus importantes que le génome humain (Locey et Lennon. 2016). On a découvert qu'un grand nombre de micro-organismes, y compris des bactéries, des levures et des virus, coexistent dans différents sites du corps humain (intestin, peau, poumon, cavité buccale) (Ursell, L. K. et al. 2014).

• **Microbiome**

Le terme « microbiome » désigne la collecte des génomes de tous les microorganismes présents dans l'environnement, qui englobe non seulement la communauté des microorganismes, mais également les éléments structurels des microorganismes, les produits métaboliques et les conditions environnementales. Bien que « microbiote » et « microbiome » soient souvent synonymes, il existe certaines différences entre les deux termes. (Berg, G. et al. 2020).

• **Microbiote Urinaire**

Le microbiote urinaire fait référence à l'ensemble des microorganismes vivants (bactéries, virus, champignons, etc.) présents dans l'urine et les voies urinaires. Cela inclut les espèces qui sont temporairement ou de manière permanente résidentes. Ce tableau 1 montre une comparaison entre les termes microbiome urinaire et microbiote urinaire.

**Tableau 1 : Comparaison entre microbiote urinaire et microbiome urinaire**

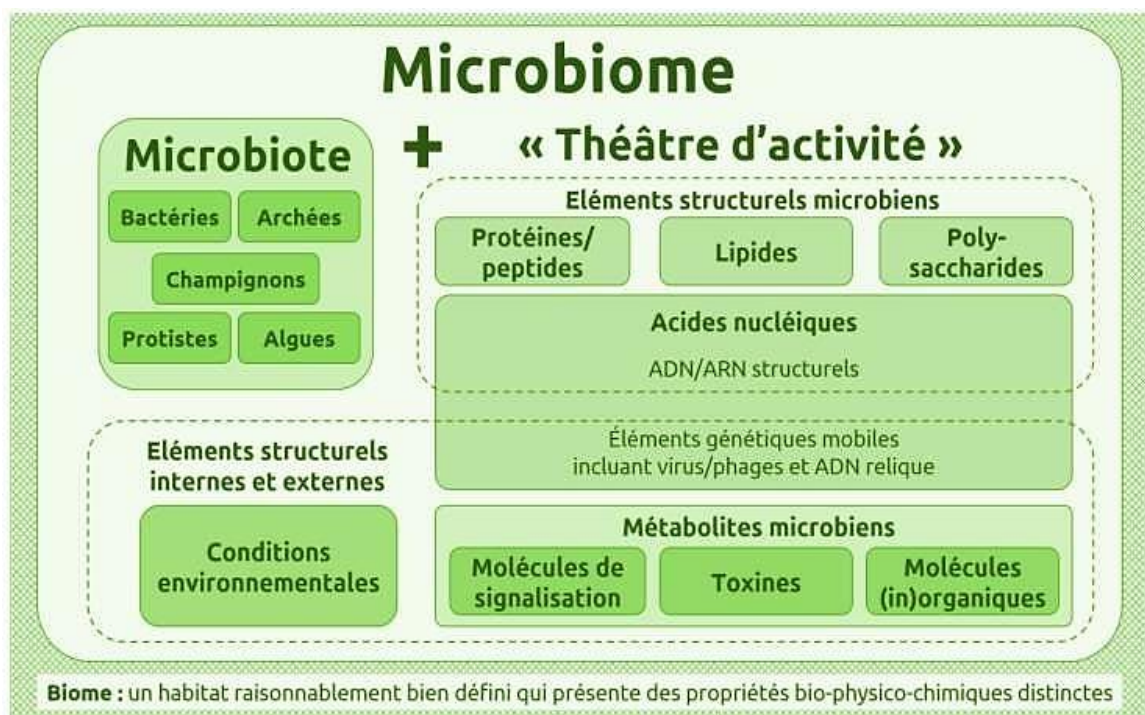
	<b>Microbiote Urinaire</b>	<b>Microbiome Urinaire</b>
<b>Eléments</b>	bactéries, virus, champignons	Organisme ; ADN ; ARN ; métabolites ; Interaction avec l'hôte
<b>Domain d'étude</b>	Ecologie microbiome	Génomique ; métabolique ; et interactions Fonctionnelles
<b>Application</b>	Identification des espèces, dynamique des populations	Études génétiques, analyse de la fonction microbienne, développement de futures thérapies ciblées

- **Microbiome Urinaire**

Le terme « microbiome urinaire » fait référence à la caractérisation des microbes et de leurs génomes dans les voies urinaires humaines (pour une revue, voir (Brubaker et al. 2021)), à leurs produits métaboliques (métabolites) et aux interactions entre eux et l'hôte humain.

Les micro-organismes qui composent le microbiome urinaire de l'appareil urinaire humain comprennent les substances vivantes produites par les micro-organismes, telles que les protéines, les acides nucléiques et les sucres. En outre, le microbiome urinaire comprend également les métabolites et les interactions liés à ces organismes qui affectent l'hôte humain. (Berg ,G. et al. 2020). Cette définition est importante pour l'étude de l'impact du microbiome urinaire sur la santé humaine. L'accent est mis sur la compréhension des interactions biologiques entre le microbiome urinaire et l'hôte humain, et sur la manière dont la santé urinaire peut être optimisée en intervenant sur ces interactions. Ces domaines font l'objet de recherches systématiques et de développements continus dans la compréhension du rôle du microbiome urinaire dans la santé et la maladie. (Figure 1).

**FIGURE 1 | Schéma illustrant la notion de microbiome, comprenant le microbiote et son « théâtre d'activité ». Adapté de Berg ,G. et al. (2020).**



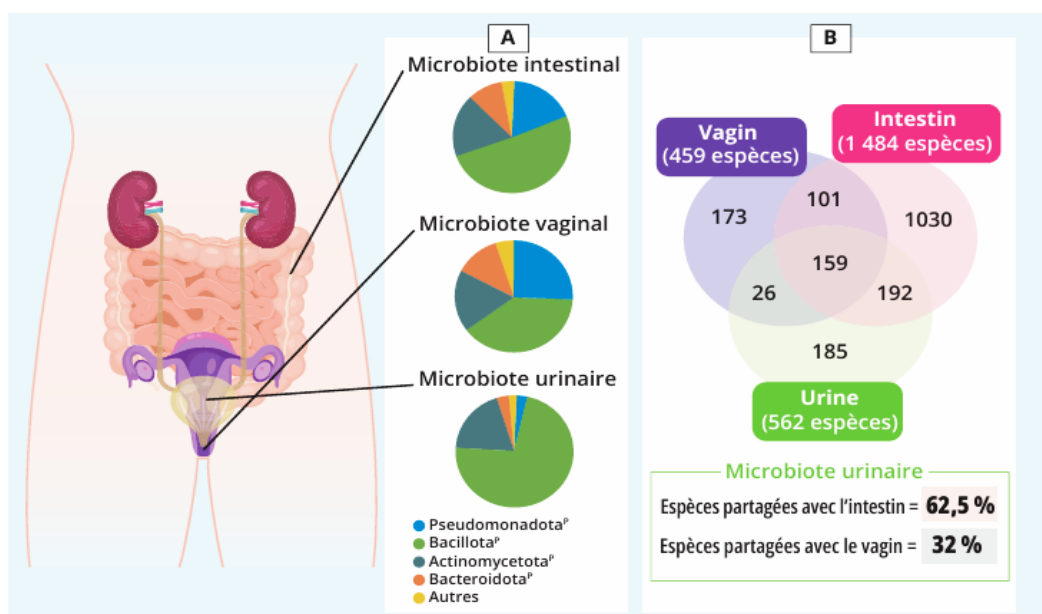
### I.1.2. Origine du microbiote urinaire

L'origine de la communauté microbienne urinaire n'est pas encore claire, mais une hypothèse a été avancée :

L'origine de la communauté microbienne urinaire n'a pas encore été entièrement déchiffrée, mais elle pourrait se trouver, au moins en partie, dans l'intestin. A l'appui de cette hypothèse, une étude a montré que la transplantation fécale réalisée sur des patients atteints de diarrhée à *C. difficile* et d'infections urinaires récurrentes réduisait également la fréquence des infections urinaires (Tariq R. et al. Fecal.2017). Un lien a également été démontré (Leue C, et al. 2017) entre diverses maladies de la vessie, la vessie hyperactive, la cystite interstitielle, la prostatite chronique, les douleurs pelviennes chroniques (chez les hommes et les femmes), le syndrome du côlon irritable ainsi que le stress chronique. Outre l'intestin, il existe un axe bidirectionnel complexe entre la vessie, l'intestin et le cerveau. L'un des mécanismes de l'interaction entre la vessie et l'intestin est le dérèglement de la production d'acides gras à chaîne courte en liaison avec la dysbiose intestinale (Yang HJ, et al. 2022).

Cependant, une étude récente suggère que l'origine du microbiote urinaire est l'intestin. Ces auteurs montrent que 64% des espèces identifiées dans les échantillons d'urine, en utilisant des méthodes basées sur la culture et le séquençage du gène de l'ARNr 16S, se recourent avec les espèces identifiées dans le microbiote intestinal, alors que seulement 31% se recourent avec les espèces isolées du vagin (Dubourg et al. 2020) (Figure2).

**FIGURE 2 | Comparaison des communautés bactériennes urinaires, vaginales et intestinales. (Morand et al. 2019)**



*Chapitre II*  
*Urobiome Chez l'Homme et la Femme*

## **II. 1 Anatomique de système urinaire**

Les femmes et les hommes diffèrent considérablement en termes d'anatomie globale et de physiologie des voies urinaires inférieures, et ces différences sont couramment évoquées dans la littérature médicale et scientifique. (Abelson, B. et al. 2018) il existe des différences anatomiques évidentes entre les tractus urinaires masculin et féminin mais aussi des différences physiologiques et histologiques qui peuvent intervenir dans la composition de l'urobiome. La principale différence anatomique se situe dans le bas appareil urinaire, au niveau de l'urètre. (Amar, J. et al. 2023).

L'appareil urinaire est partagé essentiellement en deux parties : le haut appareil urinaire qui comprend : les deux reins, et les deux uretères. Et le bas appareil urinaire qui constitue

: la vessie, l'urètre, et la prostate (uniquement chez l'homme). (Kami, N. et Kouache. 2020).

### **II.1.1 Appareil urinaire supérieur**

Bilatéral et symétrique, situé dans l'abdomen, en arrière de la cavité péritonéale composé des reins et des uretères. (Kami, N. et Kouache. 2020).

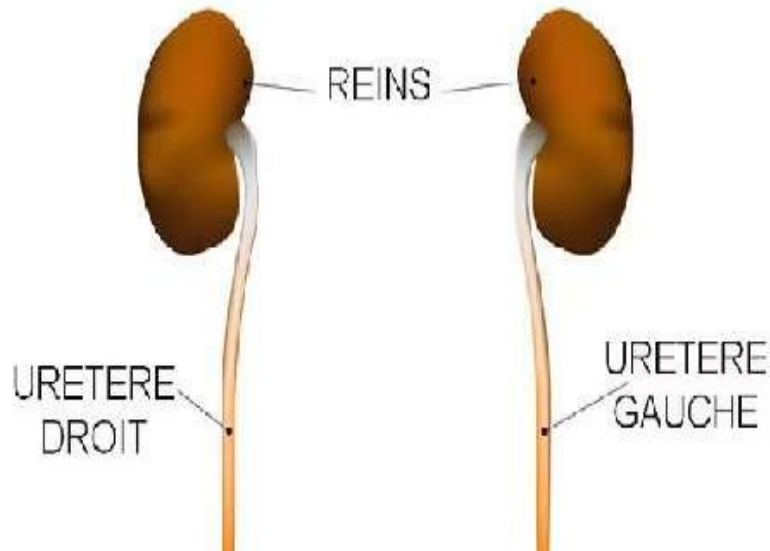
#### **➤ Les reins**

Les reins sont des organes vitaux, pairs et en forme de haricots d'environ 12 cm de long. Ils se situent de chaque côté de la colonne vertébrale. Les reins jouent un rôle d'épuration et de régulation du milieu intérieur. En contrôlant la quantité d'eau de l'organisme, la sécrétion d'urine et la pression sanguine. (Kami, N. et Kouache. 2020).

#### **➤ Les uretères**

Les uretères sont deux petits excréteurs d'urine, faisant suite au bassinot, il s'étend depuis le pôle inférieur de celui-ci jusqu'à la vessie. L'uretère sert comme conducteur d'urine dans la vessie, où elle est stockée jusqu'à la miction (Kami, N. et Kouache. 2020).

FIGURE 3 | Appareil urinaire supérieur (Duchemin, D. 2023).



### II.1.2 L'appareil urinaire inférieur

#### ➤ La vessie

C'est un réservoir musculo-membraneux de 6 cm de longueur, elle collecte l'urine qui s'accumule et séjourne entre les intervalles des mictions. Elle est située dans la cavité pelvienne. Elle est formée de 3 tuniques : séreuse, musculuse et muqueuse (Kami, N.et Kouache. 2020).

#### ➤ L'urètre

À ce niveau L'anatomie, la structure et le rôle de l'appareil urinaire diffèrent selon le sexe. La fonction de l'urètre masculin est double, urinaire et génitale . L'urètre chez l'homme sert à désemplir la vessie aussi que l'émission du liquide spermatique. Le rôle de l'urètre féminin est purement urinaire (l'écoulement de l'urine hors de la vessie) .( Kami, N.et Kouache. 2020).

L'urètre féminin mesure 3 à 4 cm contre 15 à 20 cm chez l'homme. Chez la femme, le méat urinaire débouche dans le vestibule à 1 ou 2 cm de l'orifice vaginal. Ce trajet court entre vestibule et vessie explique en partie la possibilité de contamination rétrograde de la vessie.

Chez l'homme, l'urètre se compose de trois parties :

- L'urètre prostatique qui débute au col vésical et traverse la prostate (2 à 3 cm). Cette portion comporte une dilatation, la vertu Montanus, dans lequel s'abouchent les orifices des canaux éjaculateurs.

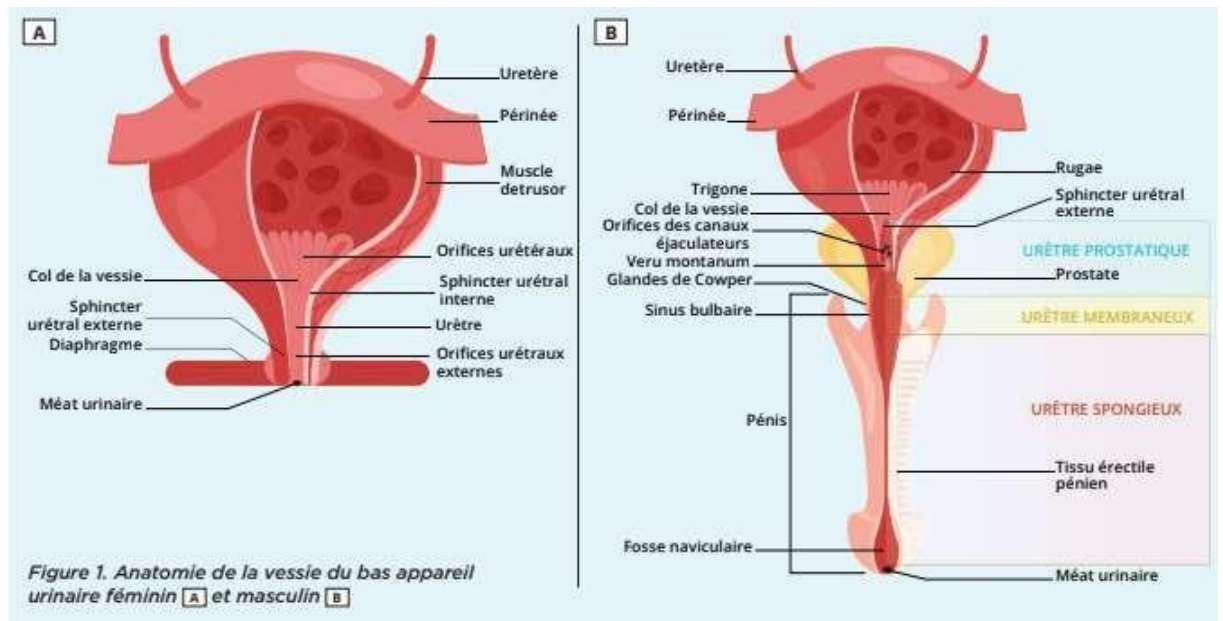
- L'urètre membraneux (1 à 2 cm) traverse le diaphragme uro-génital et est entouré du sphincter strié de l'urètre.

- L'urètre spongieux (10 à 12 cm) qui s'étend du sphincter strié jusqu'au méat urinaire. Il comporte 2 dilatations : le sinus bulbaire où s'abouchent les glandes de Cowper et la fosse naviculaire au niveau du gland de la verge (Fig. 04).

La proximité de nombreuses glandes génitales (prostate, glandes de Cowper, glandes urétrales, etc.) expose à une contamination des urines par des micro-organismes d'origine séminale, ce qui rend l'interprétation de l'urobiome complexe si on l'étudie à partir d'urines émises « naturellement ». (Amar, J. et al. 2023).

Les parois urétrales et vésicales contiennent des récepteurs hormonaux. Si dans les deux sexes on retrouve des récepteurs aux œstrogènes, progestérone et testostérone au niveau urétral, des études chez l'animal ont montré que, seules les souris femelles, présentaient des récepteurs aux œstrogènes dans la vessie. Il est probable que cette différence joue un rôle dans la composition du microbiote vésical puisque l'on sait, par exemple, que les lactobacilles sont très sensibles à la concentration en œstrogènes. (Amar, J. et al. 2023).

**FIGURE 4 | Anatomie de la vessie du bas appareil urinaire féminin(A) et masculin (B) (Amar, J.et al. 2023).**



## II. 2 Le microbiote urinaire chez la femme saine

La description du microbiote de l'appareil urinaire féminin est restée insuffisante, principalement parce qu'un statut "négatif en culture" a été assimilé au dogme selon lequel l'urine normale est stérile. (Hilt, Evann E., et al. 2014)

La grande majorité des recherches sur la santé urinaire ont été menées sans connaissance ou prise en compte du microbiote urinaire féminin (MUF), communautés de microbes présents dans les voies urinaires inférieures de la plupart des femmes adultes. Le MUF a été décrit pour la première fois en 2012 et confirmé ultérieurement par d'autres. Avant la découverte du MUF, les cliniciens se fiaient à l'hypothèse de la stérilité de la vessie et dépendaient de la culture d'urine standard comme étant le "gold-standard" pour la détection des organismes urinaires cliniquement pertinents. (Brubaker, L., et Wolfe, A. J. 2017).

Le concept du microbiome urinaire féminin est nouveau et a suscité l'intérêt de la recherche médicale. Le court laps de temps depuis sa découverte a donné lieu à une multitude de publications passionnantes par différents groupes d'étude, qui ont déjà changé notre façon de considérer la présence de bactéries dans le tractus urinaire et notre perception de la santé génito-urinaire ( Schneeweiss, Jennifer et al. 2016).

Les genres les plus prévalent isolés étaient *Lactobacillus*, suivi de *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Actinomyces* et *Staphylococcus*. D'autres genres couramment isolés comprennent *Aerococcus*, *Gardnerella*, *Bifidobacterium* et *Actinobaculum* (Hilt, Evann E., et al. 2014).

Toutes les études des échantillons d'urine féminine ont montré des profils bactériens complexes avec des variations considérables entre les individus, tant au niveau des espèces que de l'abondance des bactéries détectées, suggérant qu'il pourrait être difficile d'établir une seule communauté microbienne caractéristique pour l'urine féminine (Schneeweiss, Jennifer et al. 2016).

L'analyse du microbiote urinaire féminin a révélé la présence de onze phylums, avec une prédominance de *Firmicutes* (65 %), de *Bacteroidetes* (18 %) et *d'Actinobacteria* (12 %). Les *Fusobactéries* (3 %) et les *Protéobactéries* (2 %) sont également présentes. Les six autres phylums étaient représentés par moins de 1 % du total des lectures de séquençage. Seul le phylum Chloroflexi a été identifié à partir de l'ensemble de données de séquence V6 ; De même, les phyla *Spirochaetes*, *Synergistetes* et *Fibrobacteres* n'ont été identifiés qu'à partir de l'ensemble de données de séquence V1V2 (Figure 5A).

En examinant les deux ensembles de séquences séparément, un total de 22 ordres différents a été identifié. Les quatre ordres bactériens les plus abondants étaient les mêmes pour les deux régions séquencées : *Lactobacillales*, *Bacteroidales*, *Clostridiales* et *Bifidobacteriales*. De plus, 18 autres ordres ont été détectés dans les ensembles de données V1V2 et V6 (Figure 5B et 5C).

L'analyse des données au niveau du genre a révélé 45 genres différents. 88 % et 87 % des lectures dans les ensembles de données de séquençage V1V2 et V6, respectivement, ont été cartographiées sur *Lactobacillus*, *Prevotella* et *Gardnerella*. Les trois principaux genres trouvés dans l'urine humaine féminine appartiennent aux trois phylums les plus fréquemment découverts *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*. Sur les 45 genres différents, 17 étaient uniques aux lectures de séquence V1V2, alors qu'un total de seulement 10 genres avec des lectures de séquence V6 ont été trouvés (Figure 6). (Siddiqui, H et al. 2011).

L'analyse des données au niveau du genre a révélé 45 genres différents. 88 % et 87 % des lectures dans les ensembles de données de séquençage V1V2 et V6, respectivement, ont été cartographiées sur *Lactobacillus*, *Prevotella* et *Gardnerella*.

Les trois principaux genres trouvés dans l'urine humaine féminine appartiennent aux trois phylums les plus fréquemment découverts : *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*. Sur les 45 genres différents, 17 étaient uniques aux Lectures de séquence V1V2, alors qu'un total de seulement 10 genres avec des lectures de séquence V6 ont été trouvés (Figure 6). (Siddiqui, H et al. 2011).

**FIGURE 5 | Résumé des phylums microbiens et des ordres détectés dans l'urine féminine humaine. (Siddiqui, H et al. 2011).**

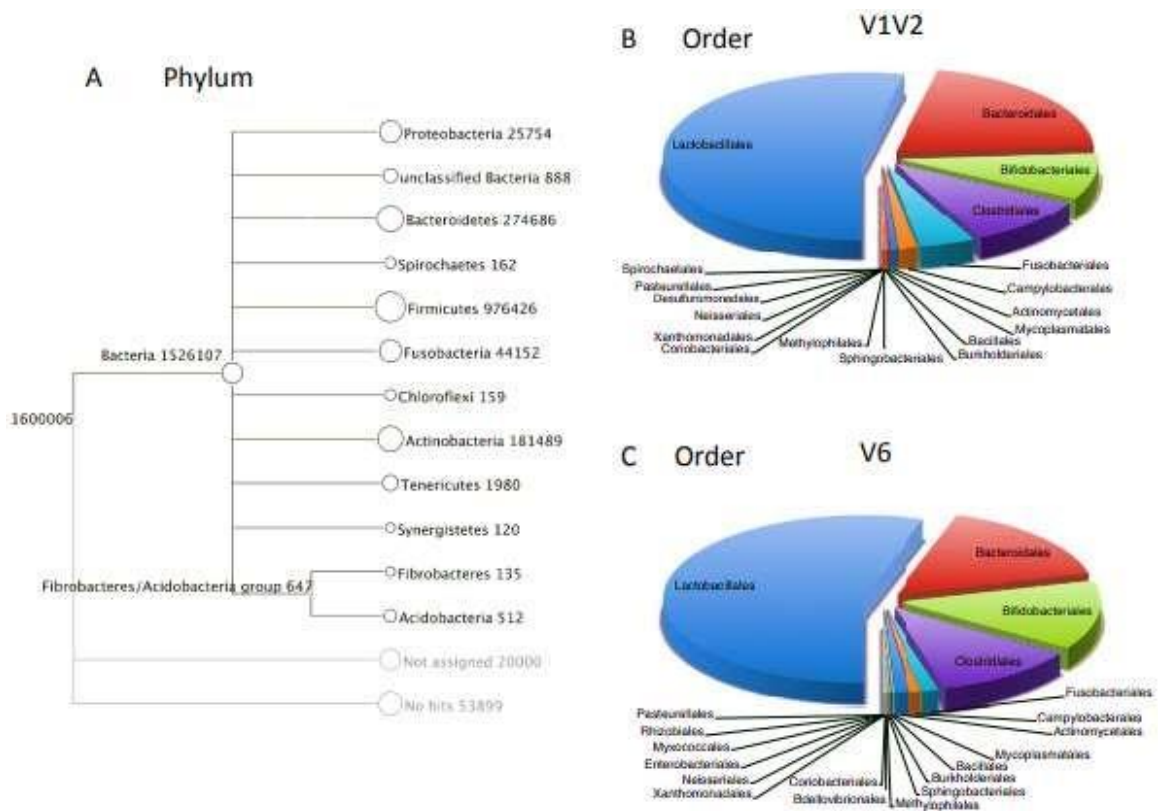
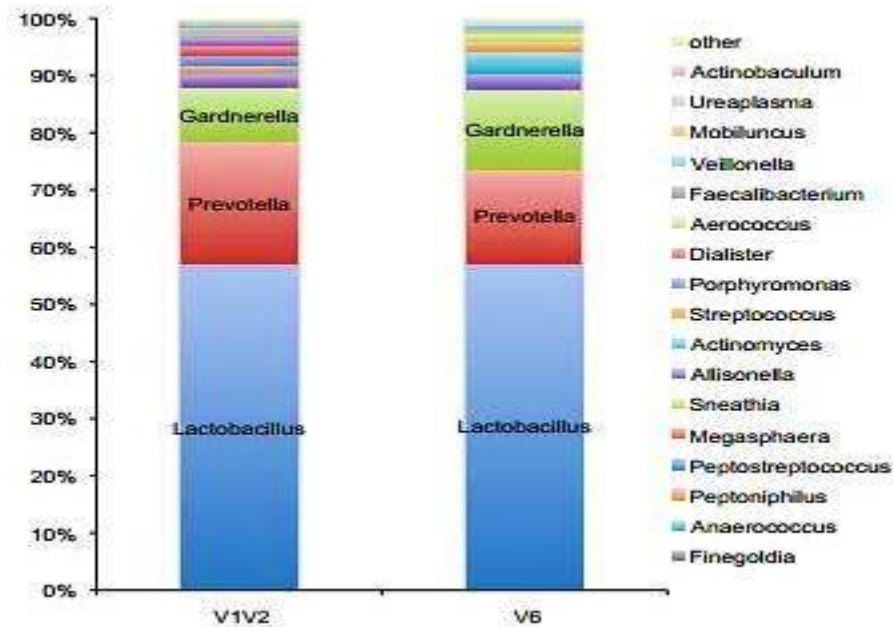


FIGURE 6 | Gène bactérien détecté dans l'urine d'une femme saine. (Siddiqui, H et al. 2011).



### II.2.1 Caractéristiques du microbiote urinaire féminin

Après avoir confirmé la présence de communautés microbiennes urinaires (UMC), la prochaine étape consiste à se plonger dans l'analyse de la composition. Nous pouvons maintenant nous lancer dans la description de ces communautés pour des échantillons d'urine où les CMU sont détectables. La diversité microbienne est généralement évaluée par la richesse (nombre total de taxons uniques) et l'homogénéité (répartition des taxons) - considérez cette analogie : un échantillon avec 5 microbes uniques est plus riche qu'un échantillon avec seulement 2 tandis qu'un échantillon ayant une répartition équitable parmi les microbes démontre plus d'équilibre par opposition à celui dominé par un seul microbe. Les données disponibles suggèrent que les CMU sont variables entre individus, bien qu'il existe des tendances distinctes. La plupart des échantillons étudiés ne sont pas riches et contiennent un ou deux microbes nettement plus abondants que les autres, classés en différents "urotypes". (Elizabeth R. Mueller et al. 2017).

Par exemple, le plus répandu est « l'urotype *Lactobacillus* », qui est lié à la défense contre les infections urinaires, la vaginose bactérienne et la vaginose sexuellement transmissible. En générale, une diminution des lactobacilles, bien qu'ils soient couramment observés chez les individus en bonne santé des deux sexes, semble augmenter la fréquence des infections urinaires. (Pérez Carrasco. 2023).

Parmi les autres urotypes courants figurent *Gardnerella*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* et *Staphylococcus*, toutes des bactéries à Gram positif, la diversité des CMU semble être associée au statut hormonal, à l'indice de masse corporelle et à certaines conditions cliniques. (Elizabeth R. Mueller et al. 2017).

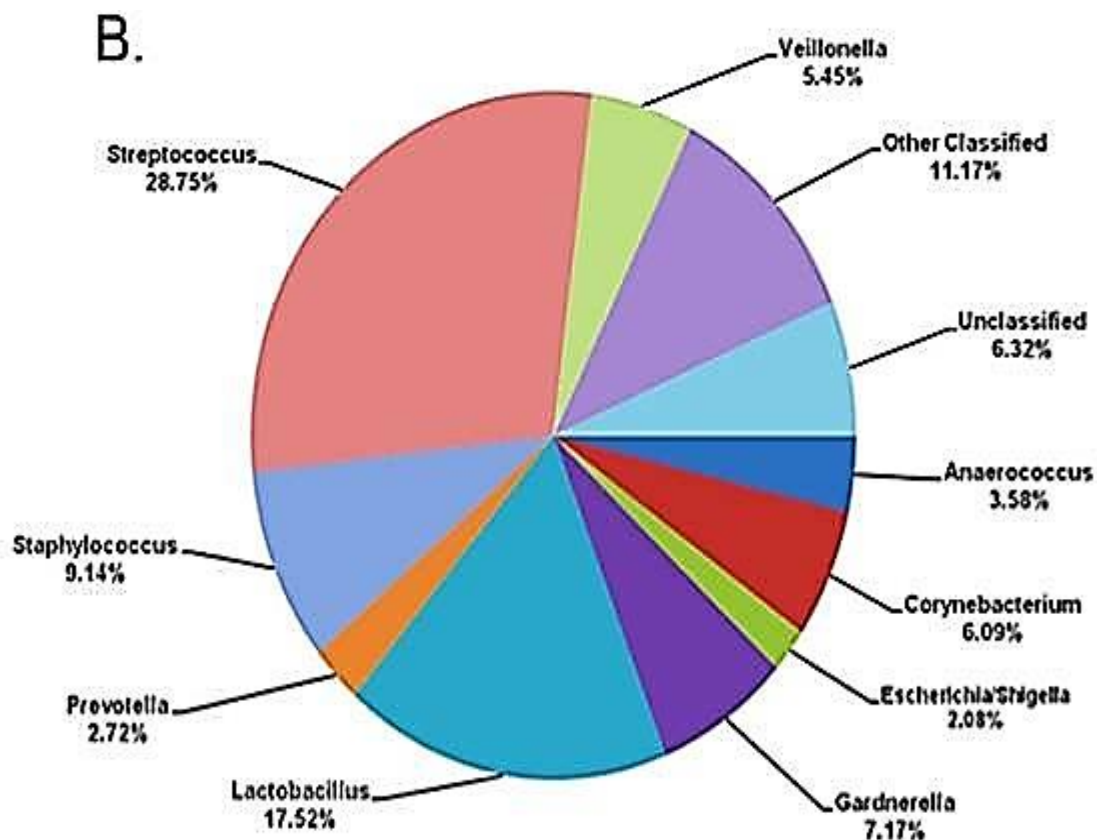
### II.3 Le microbiote urinaire chez l'homme sain

Le microbiote de l'appareil urogénital masculin est peu décrit, mais il a été suggéré que la colonisation bactérienne de l'urètre masculin pourrait influencer le risque d'infection sexuellement transmissible (IST). (Nelson, David E. et al. 2010)

Le nombre de rapports sur le microbiote urinaire masculin est significativement inférieur à celui du microbiote urinaire féminin, surtout en ce qui concerne les sujets en bonne santé. Le MUM sain se caractérise par des genres tels que *Streptococcus*, *Sneathia*, *Veillonella*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Lactobacillus* et *Ureaplasma*. (figure7) et ceux-ci sont également retrouvés sur des écouvillons urétraux. (Gottschick, C. et al. 2017).

La plupart des premières études sur l'urobiome se sont concentrées sur les femmes adultes ; Cependant, les premières études Microbomiques ont été réalisées sur l'urètre masculin. Des recherches plus récentes ont fourni des preuves que l'urobiome est pertinent pour les symptômes des voies urinaires inférieures chez les hommes. L'hypertrophie bénigne de la prostate, une découverte courante chez les hommes plus âgés, est fréquemment associée à des symptômes urinaires tels que la fréquence et l'urgence urinaires. Plusieurs petites études suggèrent que l'urobiome détecté dans les échantillons d'urine cathétérismes diffère entre les hommes affectés et non affectés. La recherche sur l'urobiome suscite l'espoir pour les hommes qui souffrent de prostatite chronique et/ou de syndrome de douleur pelvienne chronique ; ces conditions angoissantes ont été mal comprises et traitées de manière inefficace. Cependant, les différences dans la composition bactérienne et la diversité des espèces peuvent conduire les chercheurs à de nouvelles perspectives et à des thérapeutiques plus efficaces. (Brubaker, L. et al. 2021).

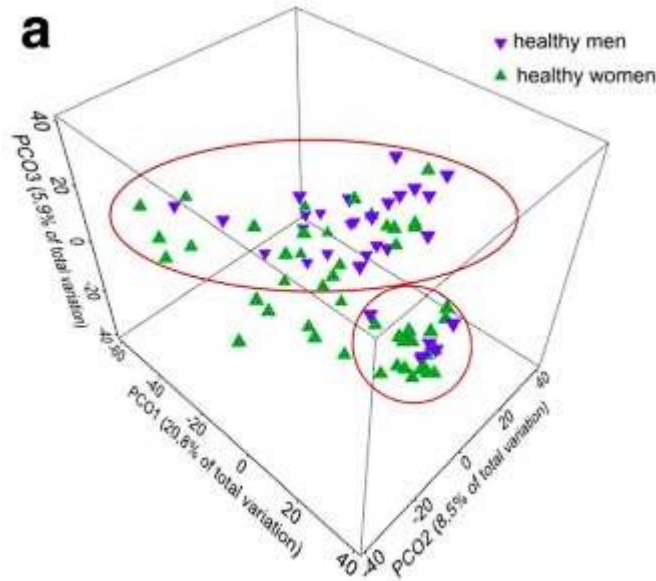
FIGURE 7 | Bactéries trouvées dans des échantillons d'urine d'individus en bonne santé Gottschick, C. et al. 2017.



### II.3.1 Caractéristiques du microbiote urinaire masculin

Le microbiote urinaire masculin s'est regroupé en partie avec le microbiote urinaire féminin, qui était différent en santé et en cas de vaginose bactérienne. Le microbiote urinaire masculin sain (MUM) s'est regroupé en deux parties distinctes du microbiote urinaire féminin sain (FUM) (Figure 8, cercles rouges). Ainsi, il n'était pas possible de différencier le MUM du FUM en se basant sur la composition du microbiote. Le FUM était en outre caractérisé par des communautés bactériennes qui ne pouvaient pas être retrouvées dans le MUM. (Gottschick, C. et al. 2017). Cette étude indique que le microbiote urinaire masculin formait un sous-groupe du microbiote urinaire féminin plutôt qu'un cluster distinct. (Gottschick, C. et al. 2017).

**FIGURE 8 | Analyse coordonnée principale du microbiote urinaire d'hommes et de Femmes en bonne santé. (Gottschick ,C. et al. 2017).**



## II.4 Virome urinaire

Des études récentes ont établi que l'urine humaine contient un microbiome complexe, y compris un Virome dont on sait peu de choses. (Rani, A. et al. 2016) il est maintenant clair que le microbiome urinaire contient non seulement des bactéries, mais aussi une variété de virus. Ce qui rend cette question plus complexe, c'est que les virus qui contribuent à l'urobiome représentent soit des virus eucaryotes, soit des bactériophages. (Wojciuk, B. et al. 2019) L'identification et la quantification des virus urinaires humains étaient limitées aux méthodes basées sur la PCR et la culture. La détection de virus dans l'urine humaine a longtemps été associée à la maladie, mais les progrès du séquençage de nouvelle génération ont montré qu'il abrite des communautés virales robustes. Les communautés virales urinaires humaines sont principalement composées de bactériophages et de papillomavirus humains (HPV) qui restent à caractériser en association avec la santé et divers états pathologiques urinaires. (Santiago-Rodriguez, T.M. 2018) on en sait moins sur l'existence de communautés virales dans des voies urinaires humaines saines. (Park, S et al. 2021) certains virus tels que les bactériophages jouent un rôle important dans la santé en éliminant les bactéries pathogènes et en aidant à renforcer l'immunité innée. Une réduction des virus ou des phages protecteurs peut entraîner une augmentation des bactéries. (Sigdel, T. K. et al. 2018). Tableau suivant 2 :

**Tableau 2: Virus trouvés dans les voies urinaires humaines d'individus en bonne santé (Park ,S.et al. 2021).**

État de santé de l'individu	Virus présents dans les voies urinaires
Sain (découvert par l'étude métagénomique Homoligus Virus Diversity Index (HVDI))	Herpes virus Polyomavirus Human papillomavirus Bacteriophage (lambda phage , <i>Staphylococcus</i> phage PH15 <i>E.Coli</i> phage phiV10, <i>Enterococcus</i> phage phiFL4A)

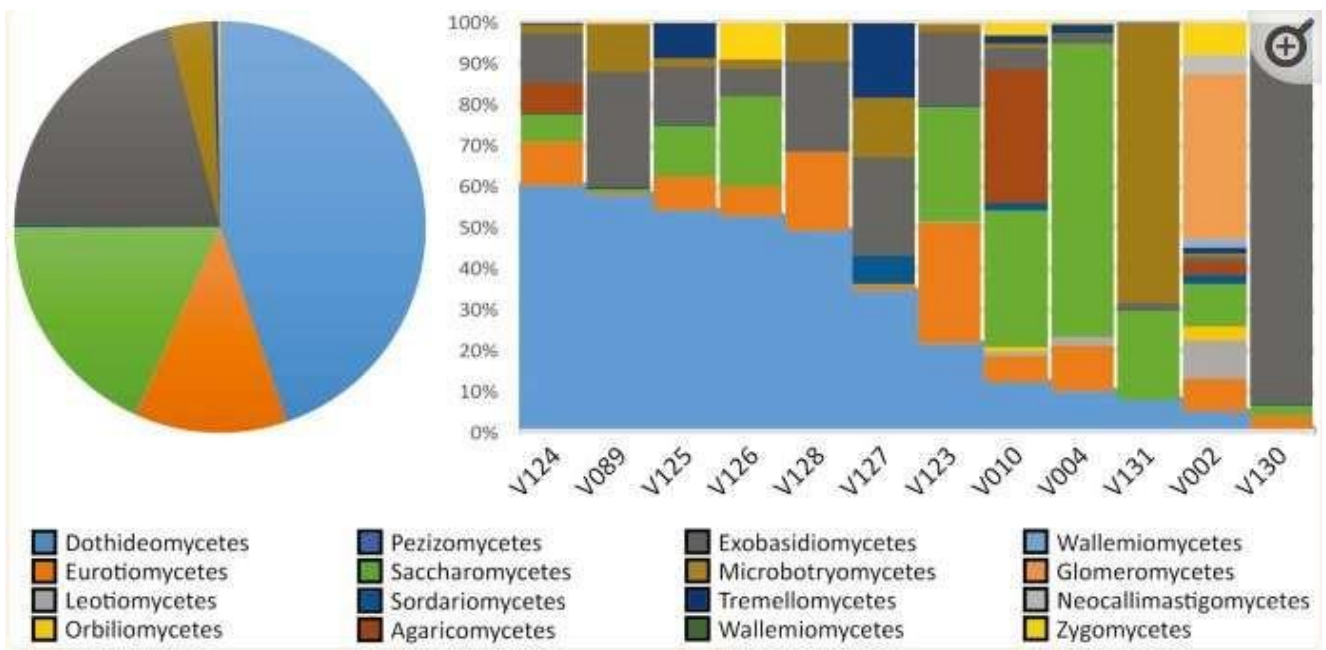
## II.5 Mycobiome urinaire

Le Mycobiome, défini comme le microbiote fongique dans un environnement hôte, est une composante importante mais peu étudiée de l'écosystème microbien humain. De nouvelles approches indépendantes de la culture pour déterminer la diversité microbienne, telles que les méthodes de séquençage de nouvelle génération, ont découvert des populations fongiques commensales spécifiques et caractéristiques présentes dans différents sites corporels. Alors que des altérations des communautés bactériennes urinaires ont été notées dans les états pathologiques, une description complète du Mycobiome urinaire fait défaut. (Ackerman, A. et al. 2017) On sait très peu de choses sur les composants de l'urobiome autres que le bactériome. (Wojciuk, B.et al. 2019) Les premières preuves suggèrent que le Mycobiome urinaire est une communauté diversifiée avec une forte variabilité intra-individuelle. Il y a plusieurs explications à l'inattention au rôle des champignons dans la physiologie de l'hôte, y compris un manque d'informations standardisées concernant le grand nombre d'espèces, un manque de réactifs et d'outils pour l'étude des populations fongiques, et une croyance (potentiellement) erronée que ces organismes ne sont pas aussi critiques que les bactéries dans les maladies humaines. Le potentiel pathogène de ces organismes est clair; bien que rares, les infections fongiques des voies urinaires peuvent mettre la vie en danger en raison des limites des méthodologies de culture, de la faible suspicion fréquente d'implication fongique et du manque d'options préventives et thérapeutiques. (Ackerman, A. et al. 2017).

Une hypothèse plausible suggère que parce que les bactéries sont numériquement plus abondantes que les champignons, les communautés bactériennes sont plus stables et robustes et sont moins influencées par les fluctuations environnementales. (Ackerman, A. et al. 2017).

Nous avons identifié une variété de champignons dans des échantillons d'urine. Comme détaillé dans la figure 9, les résultats indiquent que chaque individu présentait un répertoire fongique diversifié sans taxon dominant unique. Champignons appartenant à la classe des *Saccharomycètes*, qui comprend *Saccharomyces* et *Candida spp.* Ce sont les seuls champignons documentés à ce jour pouvant être détectés dans l'urine. Ceux-ci étaient couramment présents dans cette analyse mais n'étaient pas les plus courants. (Ackerman, A. et al. 2017).

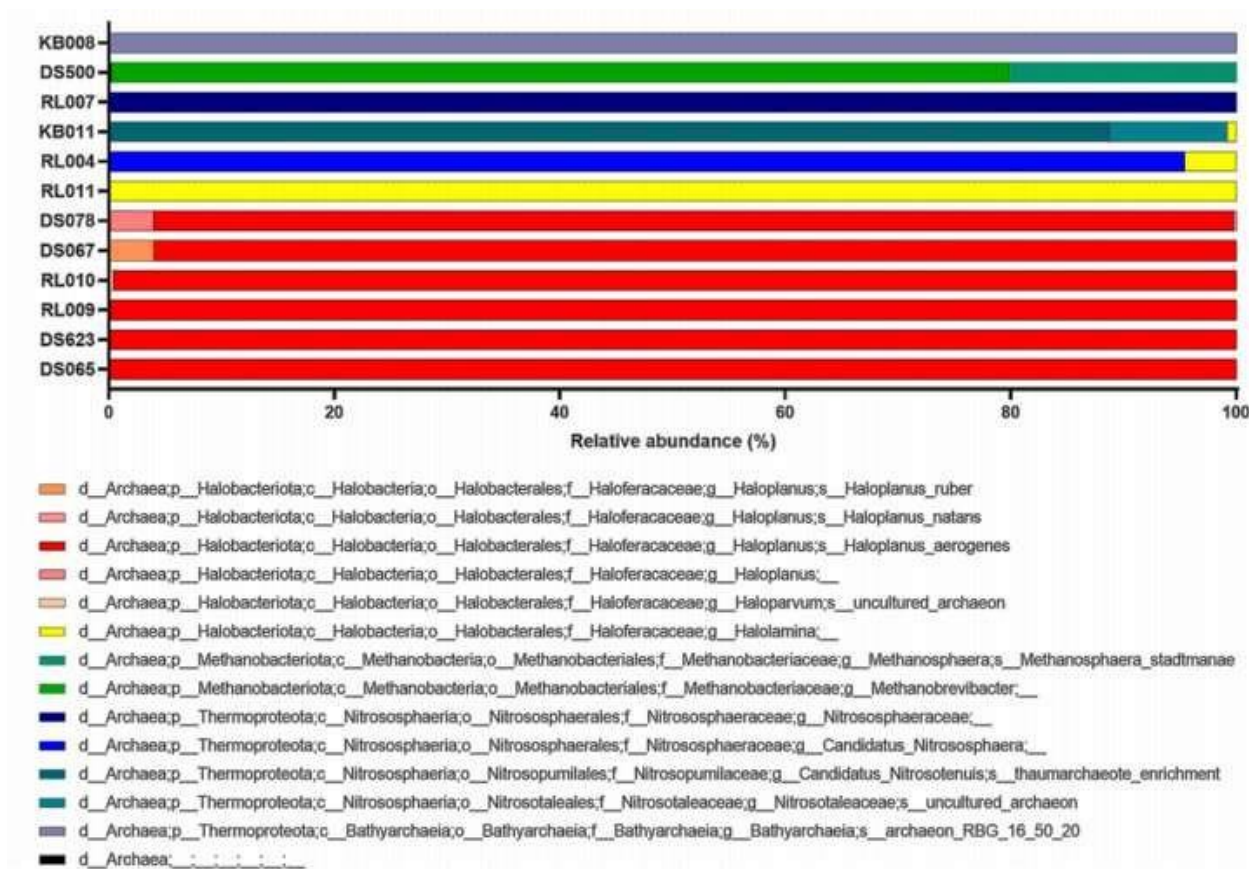
**FIGURE 9 | la prévalence globale des classes individuelles de champignons d'individus en bonne santé (Ackerman, A. et al. 2017).**



## II.6 L'archéome urinaire

Le microbiote génito-urinaire est un facteur clé potentiel dans la physiopathologie des infections urinaires et dans la protection de la santé des voies urinaires. On sait peu de choses sur les archées urinaires, même si plusieurs rapports indiquent que les traces trouvées dans diverses zones du corps humain sont liées à la santé. Malgré la faible abondance des archées urinaires, la présence de ces micro-organismes peut avoir un impact sur la santé humaine. Les archées peuvent être de petites collections du tractus urogénital chez les humains asymptomatiques et peuvent interagir avec la santé des voies urinaires. Figure 10 (Kim, Y. B., et al. 2023).

FIGURE 10 | Archées trouvés dans les voies urinaires humaines d'individus en bonne santé (Kim, Y. B., et al. 2023).



## II.7 Les facteurs influençant l'évolution du l'Urobiome

Comprendre l'évolution du microbiote urinaire tout au long de la vie revêt une importance capitale pour la recherche future sur ses effets et implications pour la santé. Les caractéristiques de forme des communautés microbiennes dans le corps sont influencées par divers facteurs tels que l'âge, le sexe, le statut hormonal, l'IMC (l'indice de masse corporelle), le régime alimentaire, l'environnement, la génétique de l'hôte et l'exposition microbienne précoce (Marand, A. J. B. et al. 2021) Par exemple, les hommes et les femmes présentent des différences dans la composition de leur microbiote urinaire, avec une abondance relative plus élevée de certaines bactéries chez chacun (Fouts, D. E., et al. 2012; Lewis, Debbie A., et al. 2013). De plus, La composition de l'urobiome humain peut être affectée par d'autres facteurs tels que le pH, la pression d'oxygène, l'osmolarité, les nutriments disponibles et les sites de fixation des bactéries. Le pH urinaire chez les personnes en bonne santé est souvent acide mais peut varier entre 5 et 8. La pression urinaire d'oxygène varie de 0,47 à 51,5 mm Hg.

Une étude a montré une relation entre la formation d'europium et la pression d'oxygène avec une fréquence accrue de troubles urinaires (fuites urinaires) en présence d'une faible pression d'oxygène. (Jacques; A et al. 2023).

En somme, la compréhension des influences et des changements du microbiote tout au long de la vie est cruciale pour maintenir la santé de l'hôte et pour identifier les implications pathologiques éventuelles.

***Chapitre III***  
***Rôle Urobiome dans la Santé et les Maladies***

### III.1 Rôle Urobiome dans la santé

#### III.1.1. Protection contre les infections

Le microbiome a également un impact sur l'intégrité des muqueuses, ce qui inhibe l'invasion des pathogènes. Les interactions entre les bactéries commensales et les cellules épithéliales de l'hôte affectent le renouvellement et la réparation des cellules, ainsi que la synthèse du mucus et des protéines de la jonction dentelée qui maintiennent la fonction de barrière (Guilloteau, P. et al. 2010; Ashida, H. et al. 2011). Les microbes contribuent au maintien de l'homéostasie dans le corps humain et agissent comme une barrière protectrice contre les infections en formant une barrière physique et en contribuant au développement du système immunitaire (Perez-Carrasco, V. Et al. 2021), les bactéries bénéfiques entrant en compétition avec les pathogènes pour les nutriments, réduisant ainsi le risque d'infection.

#### III.1.2. Maintien de l'homéostasie

Ces micro-organismes jouent un rôle crucial dans le maintien de la santé et la prévention des infections. Les chercheurs étudient l'utilisation d'interventions basées sur le microbiome, telles que les prébiotiques et les probiotiques, pour promouvoir un microbiome sain et renforcer les mécanismes de défense naturelle de l'organisme contre les agents pathogènes (Hitch, T. et al. 2022; Choy, A; Freedberg, D.E. 2020).

Les microbes urinaires tels que les organismes symbiotiques présents dans la vessie, notamment les *Lactobacillaceae*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* et *Gardnerella*, jouent un rôle dans le maintien d'un appareil urinaire sain et dans la réduction de l'incidence des infections, comme nous le verrons dans le tableau 3 suivant :

**Tableau3 : Les cinq types de colonisation vaginale, selon le type d'état communautaire (CTS). Les *Lactobacillus* spp. Qui colonisent le vagin immédiatement après la naissance, créant un environnement acide avec la production d'un biofilm protecteur pour la santé. (Life 2023).**

Fréquence des bactéries vaginales détectées	
Type d'État communautaire (CST)	Bactéries dominantes
CST I	<i>Lactobacillus crispatus</i> 25%
CST II	<i>Lactobacillus gasseri</i> 5%
CST III	<i>Lactobacillus iners</i> 35%
CST IV	Poor in species from <i>Lactobacillaceae</i> family, <i>Gardnerella</i> 30%
CST V	<i>Lactobacillus jensenii</i> 5%

### III.1.3. Modulation de la réaction immunitaire

L'immunité innée, les défenses innées, les barrières de défense et le système urobiologique sont essentiels pour protéger les voies urinaires contre les infections (Köves, B et al. 2016). La vessie et les voies urinaires contiennent un certain nombre de barrières physiques, chimiques et immunologiques qui limitent le risque d'infection. L'épithélium urogénital est métaboliquement très actif et produit régulièrement une urine acide qui inhibe la croissance bactérienne. En outre, la muqueuse des voies urinaires produit des acides organiques pour combattre les agents pathogènes. Contrairement à la réponse immunitaire typique à l'infection bactérienne, dominée par Th1, l'épithélium urinaire favorise une réponse de type Th2, qui permet une régénération plus rapide de l'épithélium endommagé, mais génère une réponse moins efficace contre les bactéries. Il est donc important de comprendre ces mécanismes de protection afin de développer des traitements efficaces contre les infections des voies urinaires (Wu, J. et al. 2020).

**III.1.4. Métabolisme des médicaments**

En outre, on a constaté que le microbiome avait un impact sur la réponse aux thérapies antivirales en influençant le métabolisme des médicaments, l'activation du système immunitaire, la résistance aux médicaments, l'inflammation et en offrant un potentiel pour les approches de médecine personnalisée (Lambring, C.B. et al. 2019- Yang, M. et al. 2021). Les personnes ayant une composition spécifique de bactéries intestinales peuvent avoir une plus grande probabilité de répondre positivement aux médicaments antiviraux contre l'hépatite B (Zeng, Y. et al. 2020 - Li, Y.-G. et al. 2022). De même, la composition du microbiome des voies respiratoires a été liée à la gravité et à la durée des infections virales respiratoires comme la grippe (GU, L. et al. 2019 ; Hanada, S. et al. 2018).

**III.1.5. l' immunothérapie**

En outre, l'impact du microbiome sur les résultats des traitements va au-delà des seules maladies infectieuses. Il affecte également d'autres domaines de la médecine, y compris la thérapie du cancer. Le microbiome a été impliqué dans la modulation des réponses à l'immunothérapie du cancer, influençant à la fois l'efficacité et la toxicité du traitement. Des bactéries intestinales spécifiques ont été associées à des réponses améliorées ou réduites aux médicaments d'immunothérapie, soulignant le potentiel de manipulation du microbiome pour améliorer les résultats des traitements chez les patients atteints de cancer (Spalinger, M.R. et al. 2023 ; Zhang, M. et al. 2023). Ce nouveau domaine de recherche, connu sous le nom d'oncologie microbienne, promet de révolutionner les stratégies de traitement du cancer et d'améliorer les résultats pour les patients (Cheng, W.Y. et al. 2020 ; Shahbaz, A. et al. 2023).

**III.2 . Rôle de de l'Urobiome dans la maladie****III.2.1. Les infections urinaires**

Un déséquilibre du microbiome urinaire peut entraîner une prolifération de bactéries pathogènes, affectant la susceptibilité à la maladie et la physiopathologie (Johnson, CL et al. 2012). La pathogenèse des infections urinaires est souvent expliquée par l'ascension des bactéries intestinales. Des études récentes ont signalé le rôle important des microbiotes vaginal, urinaire et intestinal dans la régulation de l'activité de la maladie (Flores-Mireles AL. et al. 2015). Les bactéries commensales peuvent surpasser les pathogènes et agir comme des barrières contre les pathogènes urinaires en libérant des molécules inhibitrices ou bactéricides. Une étude réalisée chez des patients porteurs de sondes urinaires à demeure suggère que la

diversité microbienne joue un rôle protecteur dans le développement des infections urinaires et que ces dernières peuvent être causées par un déséquilibre des bactéries commensales (Horwitz D. et al. 2015).

Les bactéries *Escherichia coli* uropathogènes (UPEC) sont responsables d'environ 80 % des infections. Bien que les caractéristiques de virulence telles que les fimbriae collantes jouent un rôle dans la pathogénèse des UPEC, les variantes prédisposant l'hôte jouent également un rôle dans les infections urinaires, en particulier chez les individus présentant des épisodes récurrents (Orndorff, P.E et Falkow, S. 1984). L'infection urinaire est définie comme une infection de la lumière urétrale suivie d'une infection des voies urinaires inférieures dans la vessie, entraînant respectivement une urétrite et une cystite (Hooton, T.M. 2012). Lorsque l'infection provoque une pyélonéphrite dans le rein, elle peut se propager à la circulation sanguine, entraînant une infection systémique (urétrite) (Roberts, J.A. 1999).

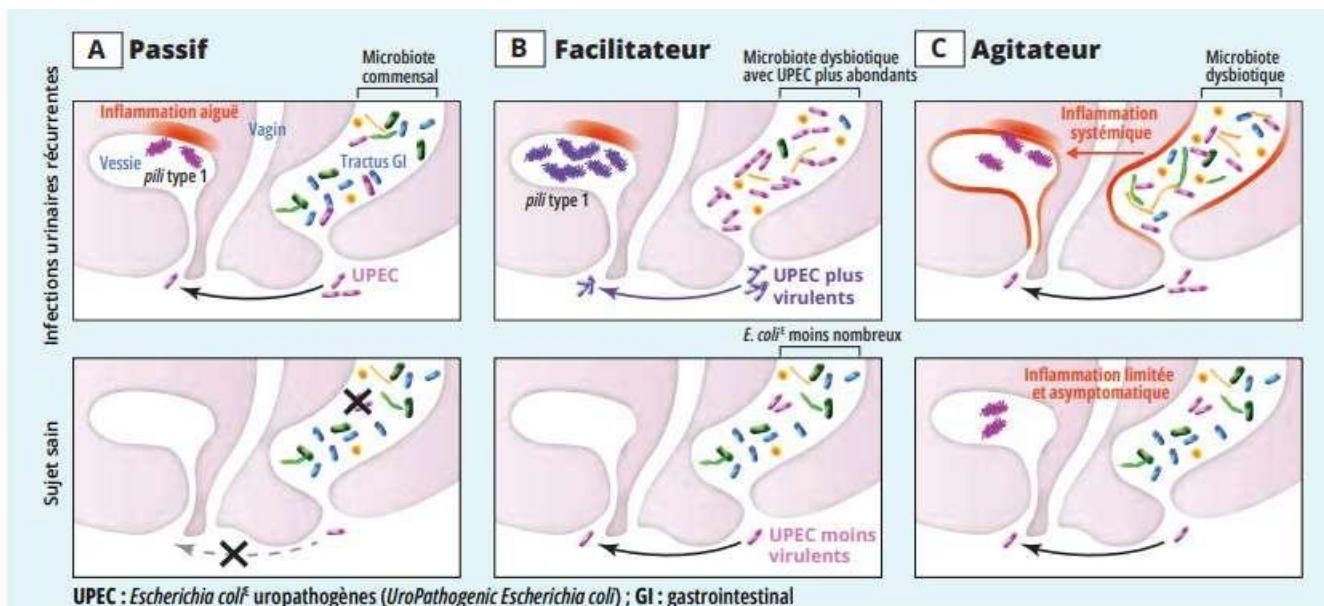
Le microbiote intestinal, réservoir naturel d'UPEC peut réensemencer la vessie selon trois mécanismes (Worby CJ, et al. 2022) (Fig. 11), néanmoins ces postulats n'ont pas été confirmés :

➤ *1er exemple* : rôle de passive. On observe un équilibre du microbiote intestinal (eubiose). Une infection urinaire est causée par une translocation bactérienne (UPEC) normale, mais en raison d'une inflammation vésicale, la colonisation par UPEC entraîne une infection urinaire.

➤ *2<sup>ème</sup> exemple* : rôle de facilitation. On observe une perturbation de la micro biométrie intestinale avec une augmentation de la concentration en UPEC, ce qui entraîne une colonisation anormale de la vessie.

➤ *Troisième cas* : rôle d'agitation. En raison d'une augmentation de la perméabilité intestinale, la dysbiose intestinale entraîne non seulement la translocation d'UPEC par voie périnéale, mais aussi la translocation bactérienne et de métabolites par voie systémique.

FIGURE 11 | Rôle du microbiote dans les infections récurrentes féminines du tractus urinaire (IRTU). D'après Worby CJ, et al. 2022.



1. **Passif** : Eubiose intestinale, mais passage passif d'UPEC vers la vessie avec risque d'irritation urinaire. Différents mécanismes restreignent ce transfert chez les femmes en bonne santé.
2. **La colonisation des UPEC** est facilitée par l'intestin dysbiotique chez les femmes qui sont exposées aux IRTU. Le risque d'infection de la vessie est accru lorsque les **E. coli** sont plus nombreux et/ou plus virulents (en violet) dans les intestins des femmes IRTU.
3. **La dysbiose** joue un rôle essentiel en deux directions : un transfert accru d'UPEC vers la vessie et une augmentation des phénomènes inflammatoires systémiques, avec une sévérité accrue des IRTU.

### III.2.2. Cancer de la vessie

Les bactéries modulent le risque de cancer en catabolisant les substances chimiques cancérigènes telles que les nitrosamines et l'acétaldéhyde. On ne sait toujours pas si le microbiome urinaire influence le développement ou la progression du cancer de la vessie, ou si le cancer de la vessie influence la composition, la diversité et l'abondance du microbiome urinaire. Certaines études ont suggéré que le microbiome de la vessie modifie la matrice extracellulaire (ECM), inhibant ou favorisant l'inflammation et la carcinogenèse dans les cellules urothéliales.

Les bactéries dans le microbiome urinaire peuvent jouer un rôle dans le risque de cancer de la vessie en métabolisant des substances cancérigènes et en modifiant la matrice

extracellulaire (ECM). Cependant, il n'est pas encore clair si le microbiome influence le développement du cancer ou si le cancer affecte la composition du microbiome. Les biofilms bactériens, des communautés de bactéries résistantes aux antibiotiques et aux réponses immunitaires, peuvent induire une inflammation chronique et augmenter la prolifération des tumeurs. Des études ont montré que les biofilms sont associés à un risque accru de cancer du sein et de la prostate. (Nadler N et al. 2021). En cas de rupture de la barrière urothéliales, des réponses inflammatoires favorisent l'invasion bactérienne et la formation de tumeurs. Ces découvertes soulignent l'importance d'étudier le rôle des bactéries dans le développement et la progression du cancer de la vessie. (Nadler N et al. 2021).

### **III.2.3. Production de métabolites carcinogènes**

Certains organismes présents dans les voies urinaires ont la capacité de produire des récepteurs cancérogènes. Tels que des composés nitreux ou des toxines, qui endommagent l'ADN des cellules urothéliales et favorisent leur transformation maligne.

Nous trouvons également dans ce paragraphe une explication simple :

Des modifications du microbiome et des défenses de l'hôte peuvent favoriser la translocation bactérienne et entraîner une augmentation de l'inflammation dans l'organisme. Les schémas moléculaires associés aux micro-organismes pathogènes qui activent les récepteurs Toll dans les cellules peuvent réguler l'inflammation et la maintenir. Ces voies associées à l'inflammation comprennent l'activation de Janus kinase, NF- $\kappa$ B et PI3K-Akt-mTOR. En outre, le microbiome peut affecter directement les gènes toxiques par la libération de toxines bactériennes. Au cours de ce processus inflammatoire, des molécules toxiques telles que les ROS, les espèces réactives de l'azote et le H<sub>2</sub>S peuvent être génotoxiques (Nadler, N et al. 2021). En outre, le métabolisme du microbiome peut affecter les génotoxines, le métabolisme hormonal et le métabolisme des acides biliaires, augmentant ainsi l'environnement inflammatoire dans la vessie et causant des dommages supplémentaires. En fin de compte, la carcinogénèse, la génotoxicité et l'inflammation coexistent (Balkwill, F et Mantovani, A. 2001 ; Mantovani, A et al. 2008). Par exemple, E. coli peut jouer un rôle dans le développement du cancer de la vessie en activant la voie NF- $\kappa$ B et la mort cellulaire dans l'organisme

### **III.2.4. Troubles métaboliques**

Il est essentiel d'étudier l'impact du microbiome sur le métabolisme de l'hôte et les troubles métaboliques, car le microbiome joue un rôle crucial dans la modulation du métabolisme de l'hôte, avec des implications potentielles pour les maladies métaboliques telles

que le diabète, l'obésité et les maladies cardiovasculaires. En outre, il est essentiel d'étudier l'impact du microbiome sur les interactions neuro-immunes et les troubles neurologiques, car le microbiome est impliqué dans l'influence des réponses neuro-immunes, de la neuroinflammation et des conditions neurologiques telles que les maladies neurologiques neurodégénératives et les troubles psychiatriques (Sharma, V.K.et al. 2021).

### III.2.5. Cancer de la prostate

De nombreux micro-organismes pathogènes sont connus pour infecter la prostate et induire des réponses inflammatoires symptomatiques et asymptomatiques, notamment des entérobactéries endogènes opportunistes, comme *Escherichia coli* et *Pseudomonas spp*, et des organismes sexuellement transmissibles (par exemple, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* et *Trichomonas vaginalis*) (Caini S.et al. 2014 ; Yoon BI.et al. 2012). L'inflammation de la prostate joue un rôle important dans la formation du cancer de la prostate, et des cytokines telles que l'interleukine (IL)-6 et l'IL-8 ont été signalées comme étant impliquées dans le cancer de la prostate (Puhr M.et al. 2016). Certains rapports ont également suggéré que des antécédents de maladies sexuellement transmissibles augmentent la probabilité de cancer de la prostate (Hayes RB.et al. 2000- Dong Q.et al. 2011).

Dans le microbiote intestinal de patients atteints de cancer de la prostate, le niveau de *Bacteroides massiliensis* s'est avéré élevé et ceux de *Faecalibacterium prausnitzii* et d'*Eubacterium rectale* ont été réduits dans le microbiote intestinal, par rapport aux niveaux des témoins sains (Golombos DM.et al. 2018). Les espèces *Bacteroides* possèdent des gènes de  $\beta$ -glucuronidase qui éliminent les sucres lorsque le substrat glyqué dans le foie atteint le gros intestin. L'augmentation des niveaux circulants de **xénobiotiques** sans sucre ou de mutagènes est considérée comme une cause de cancer de la prostate (Gill CI.et al. 2002). En outre, *F. prausnitzii* et *E. rectale* produisent du butyrate en utilisant de l'acétate. Il s'agit de l'un des acides gras à chaîne courte les plus abondants dans le côlon et il possède des propriétés anti-inflammatoires, ce qui suggère qu'il s'agit de l'une des voies de prévention du cancer de la prostate (Golombos DM.et al. 2018). Liss et al (Liss MA.et al. 2018) ont rapporté que les bactéries associées au métabolisme des glucides sont abondantes et que celles qui produisent des vitamines B sont absentes chez les patients atteints du cancer de la prostate, ce qui suggère que les micronutriments pourraient jouer un rôle dans la prévention de ce type de cancer.

### III.3. Relation entre les microbiotes urinaires et microbiotes intestinales

Il est courant de considérer le microbiome urinaire comme une infection ascendante de l'intestin. On a constaté que le microbiome urinaire était similaire à 62,5 % au microbiome intestinal et à 32 % au microbiome vaginal ; ils sont donc étroitement liés l'un à l'autre (Perez-Carrasco V. et al. 2021; Modena BD. et al. 2017- Morand A. et al. 2019).

#### III.3.1. Migration microbienne

Il est prouvé que certains micro-organismes peuvent passer de l'intestin aux voies urinaires. Cela peut se produire via la circulation sanguine ou le système lymphatique, en particulier en cas de déséquilibre ou de perturbation du microbiote intestinal, comme dans les cas de syndrome de l'intestin perméable. Il existe des études qui soutiennent les preuves que les microbiomes intestinaux influencent la santé des sites corporels distants. De même, il existe des preuves indiquant la relation entre les microbiomes intestinaux et les reins, aidant ainsi l'axe intestin-rein. (Evenepoel P. et al. 2017) Toute dysbiose du microbiome intestinal affecte la santé des voies urinaires, contribuant ainsi aux maladies rénales chroniques, aux infections des voies urinaires, aux calculs urinaires. (Lee JA, Stern JM. 2019).

Les étapes initiales de la pathogenèse de l'infection urinaire comprennent la contamination et la colonisation de l'espace péri urétral et de l'urètre par les microbiomes intestinaux, et enfin l'ascension vers la vessie. (Flores-Mireles. et al. 2015) Quatre-vingt pour cent des infections urinaires acquises dans la communauté sont causées par des *E. coli* uropathogènes (UPEC), tandis que les infections urinaires associées aux soins de santé sont causées par des *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus* et *Entérobactérie*. (Flores-Mireles AL. et al. 2015 ; Foxman B. 2014) Les souches UPEC à l'origine des infections urinaires sont similaires à celles que l'on trouve dans l'intestin, ce qui prouve leur origine, mais elles diffèrent des *E. Coli* commensaux par la présence de certains facteurs de virulence tels que les polysaccharides de surface, les adhésines et les toxines (Magruder M. et al. 2019). Une étude réalisée par Thänert et al. A révélé une dissémination fréquente des uropathogènes de l'intestin vers les voies urinaires chez les patients souffrant d'infections urinaires récurrentes (IUr). (Thänert R. et al. 2019).

### III.3.2. Interaction avec le système immunitaire

Le microbiote intestinal influence le système immunitaire de l'hôte, qui à son tour affecte le microbiote urinaire. Un microbiome intestinal sain peut favoriser une réponse immunitaire équilibrée, réduisant ainsi le risque d'infections des voies urinaires.

- **Effet des Probiotiques sur les Infections Urinaires**

L'identification du microbiome urinaire et de son impact sur les maladies s'est avérée importante pour le développement de nouveaux traitements des affections urologiques. La résurgence des communautés de *Lactobacillus lucidus* joue un rôle partiel dans le développement de ces nouvelles approches thérapeutiques. Les probiotiques tels que *Lactobacillus lucidus* agissent en acidifiant la surface des muqueuses, en inhibant l'adhésion des pathogènes, en produisant des substances telles que des vitamines et des niveaux d'immunité, et en synergie avec le système immunitaire du corps. (Iannitti T, Palmieri B. 2010) Il est scientifiquement reconnu que les communautés du microbiome urinaire composées d'espèces saines de *Lactobacillus* ont un effet inhibiteur sur *E. Coli* (Beerepoot MA et al. 2013). En outre, les lactobacilles contribuent à la production d'interféron de type I par les cellules urothéliales, ce qui permet de contrôler l'immunité innée dans la vessie et de créer un microenvironnement qui protège l'hôte contre les maladies (Song CH et al. 2022).

- **Régulation épigénétique**

Le microbiome influence la régulation épigénétique de l'hôte, en modifiant les schémas d'expression des gènes sans altérer la séquence de l'ADN. Les métabolites et les composants microbiens affectent les enzymes impliquées dans la méthylation de l'ADN et la modification des histones, altérant les profils d'expression des gènes dans les cellules de l'hôte (El-Sayed, A. et al. 2021 ; D'Aquila, P. et al. 2020- El-Sayed, A. et al. 2023). Ces changements épigénétiques modifient les réponses immunitaires, l'inflammation et la sensibilité aux maladies infectieuses.

### III.3.3. Interactions métaboliques

#### a. Production de métabolites

Le microbiote intestinal produit divers métabolites, tels que les acides gras à chaîne courte (AGCC), qui peuvent pénétrer dans la circulation sanguine et affecter d'autres sites de l'organisme, y compris les voies urinaires. Ces métabolites peuvent influencer l'environnement local du microbiote urinaire.

**b. Toxines urémiques**

En cas de dysfonctionnement rénal, l'accumulation de toxines urémiques produites par les bactéries intestinales peut altérer le microbiote urinaire et entraîner des infections urinaires ou d'autres complications.

**III.3.4. Utilisation d'antibiotiques****a. Impact sur les deux microbiotes**

Le traitement antibiotique, tout en ciblant les infections, perturbe souvent l'équilibre des microbiotes intestinal et urinaire. Cette perturbation peut entraîner une dysbiose (un déséquilibre des communautés microbiennes) dans les deux écosystèmes, augmentant la sensibilité aux infections et à d'autres problèmes de santé.

**b. Compétition avec les agents pathogènes**

Le microbiome a un impact significatif sur la transmission et la propagation des agents infectieux et des gènes de résistance aux antibiotiques en influençant la compétition avec les pathogènes, en modulant les réponses immunitaires, en améliorant la fonction de barrière immunitaire, le métabolisme des nutriments et en entraînant le système immunitaire (Sommer, M.O.A.et al. 2010- Zheng, D.et al. 2020) Les agents pathogènes peuvent utiliser la communauté microbienne comme réservoir et vecteur de transmission. Par exemple, certaines bactéries peuvent former des biofilms dans les microbes, ce qui leur confère une protection et leur permet de se propager à d'autres individus. En outre, le transfert de gènes de résistance aux antibiotiques peut se produire entre des bactéries et des agents pathogènes coexistant, contribuant ainsi à la propagation d'infections résistantes aux médicaments (Barzegari, A.et al. 2020, Miller, A.L.et al. 2021). La compréhension des mécanismes de transmission nous permet de concevoir des moyens efficaces de contrôler les maladies infectieuses et de prévenir leur propagation future.

**III.3.5. Facteurs liés à l'alimentation et au mode de vie****a. Influence du régime alimentaire**

Le régime alimentaire influence considérablement la composition du microbiote intestinal et, par extension, peut affecter le microbiote urinaire. Une alimentation riche en fibres favorise un microbiome intestinal sain, ce qui peut indirectement favoriser la santé des voies urinaires en maintenant l'équilibre immunitaire et en réduisant l'inflammation.

**b. Hydratation et pH urinaire**

Une bonne hydratation affecte le pH et la dilution de l'urine, ce qui a un impact sur le microbiote urinaire. Les métabolites du microbiote intestinal qui pénètrent dans le système urinaire peuvent également affecter le pH de l'urine, influençant les types de bactéries qui peuvent s'y développer.

**III.3.6. Maladies et infections courantes****a. Les infections urinaires et la dysbiose intestinale**

Les personnes souffrant de dysbiose intestinale présentent un risque plus élevé d'infections urinaires. Les bactéries pathogènes de l'intestin, comme certaines souches d'*Escherichia coli*, peuvent migrer vers les voies urinaires et provoquer des infections.

**b. Maladie rénale chronique**

Les patients souffrant d'une maladie rénale chronique ont souvent un microbiote intestinal altéré, qui peut affecter le microbiote urinaire par le biais de changements dans les profils métaboliques et la modulation immunitaire.

**c. Probiotiques et prébiotiques****• Usage thérapeutique**

Les probiotiques et les prébiotiques conçus pour améliorer la santé intestinale peuvent également avoir des effets bénéfiques sur les voies urinaires en favorisant une réponse immunitaire équilibrée et en réduisant la translocation des bactéries pathogènes.

*Chapitre IV*  
*Techniques d'analyse du microbiote urinaire*

## **IV.1. Human Microbiome Project (HMP)**

La mise en place du Human Microbiome Project (HMP) a permis de mieux comprendre le rôle des microbes dans la santé et les maladies humaines (Human Microbiome Project Consortium. 2012). En raison de la croyance, aujourd'hui dépassée, selon laquelle les tractus urinaires sont un environnement stérile, il n'a pas été inclus dans le HMP en tant que site corporel à caractériser (Hilt et al. 2014). Les méthodes standard de culture de l'urine présentent des limites importantes en termes de capacité à isoler les bactéries, mais les technologies optimisées de culture et de séquençage de l'ADN indépendant de la culture ont révélé la communauté microbienne à faible biomasse du tractus urinaire (Wolfe et Brubaker. 2015).

## **IV.2. Techniques d'analyse du microbiote**

### **IV.2.1. Le séquençage à haut débit ou NGS**

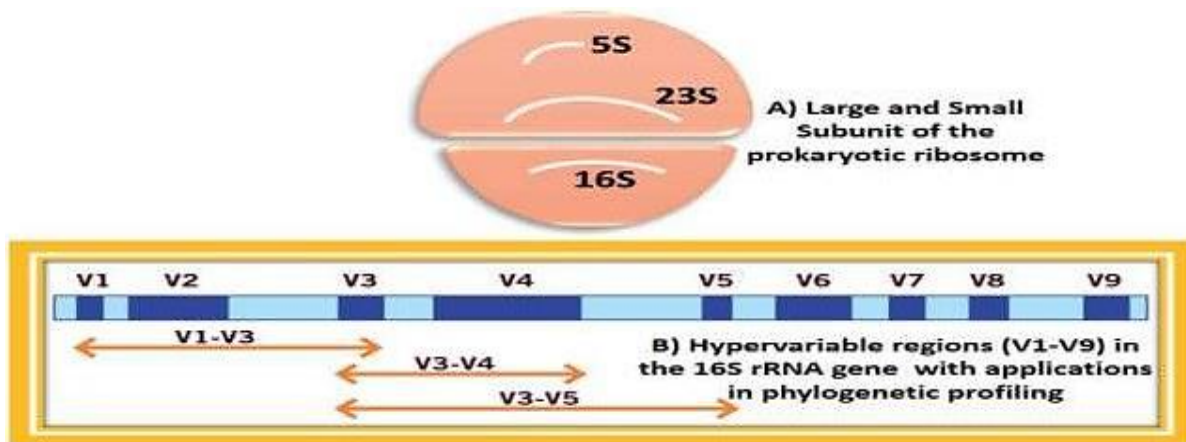
Le microbiote a été principalement décrit par des techniques de séquençage haut débit. Ces techniques sont limitées par les biais liés aux techniques d'extraction de l'ADN, aux amorces utilisées pour amplifier l'ADN, mais aussi par le biais de profondeur car seuls les génomes les plus abondants dans l'échantillon peuvent être détectés. Enfin les techniques de méta génomiques ne permettent pas de déterminer si l'organisme était vivant au moment et au lieu où il a été trouvé et ne permettent pas d'isoler les microorganismes identifiés afin d'effectuer des analyses in vitro ou in vivo (Lagier JC et al. 2012).

L'analyse métagénomique utilisant le séquençage de nouvelle génération (NGS) a facilité la caractérisation quantitative des microbiomes, en fournissant des informations sur les populations microbiennes et en aidant à découvrir des microbes non cultivés (Wolfe et Brubaker. 2015 ; Ishihara et al. 2020). En ce qui concerne les techniques NGS, deux approches peuvent être adoptées :

### IV.2.2. Séquençage basé sur la méthode

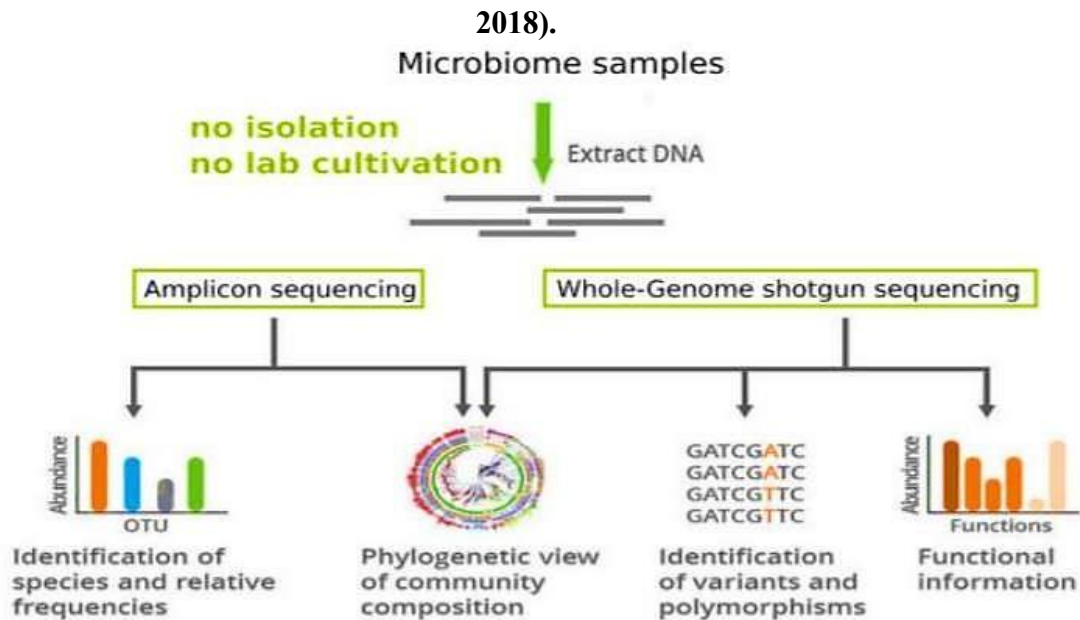
La première consiste en une analyse basée sur la PCR axée sur des gènes marqueurs, tels que la sous-unité de l'ARNr 16S, avec neuf régions hypervariables (V1-V9) déterminant la distance évolutive entre différentes espèces bactériennes et des séquences interrégionales hautement conservées pour la conception d'amorces (Wolfe et Brubaker. 2015 ; Aguilera-Arreola et al. 2016). (Figure 12 et 13)

**FIGURE 12 | Représentation générale des ribosomes et régions à séquence variable. (Nazir, A. (2016))**



La métagénomique basée sur la méthode shotgun (WGS) permet le séquençage aléatoire de l'ensemble du métagénome d'un échantillon sans amorces spécifiques, réduisant ainsi les biais dans la sélection des amorces. Cette démarche a ajouté des informations à la composition des gènes et la capacité fonctionnelle qui nous indique quels gènes sont codés avec les génomes des bactéries dans nos échantillons. (Nazir, A. 2016; B. Gao et al. 2021)

**FIGURE 13 | Techniques couramment utilisées pour l'étude du microbiome. (Caboche, S. 2018).**



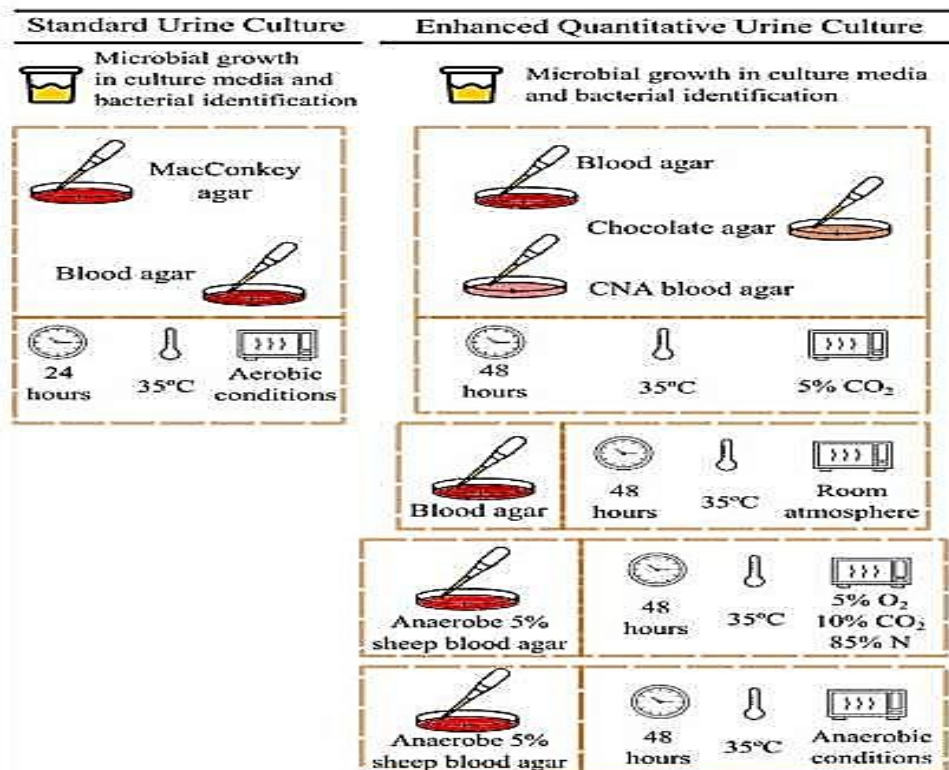
### IV.2.3. Séquençage basées sur la culture

La culture traditionnelle de l'urine utilise une gélose au sang de mouton à 5 % et une gélose MacConkey, incubées en aérobie à 35 ° C (Hilt et al. 2014). Lors du diagnostic des infections urinaires, ces techniques de culture sont limitées dans leurs capacités de détection, car elles favorisent la croissance d'uropathogènes Gram négatif aérobies et fastidieux (Wolfe et al. 2012). Le « gold-standard » diagnostique repose sur un seuil quantitatif de  $\geq 105$  UFC/ml pour un diagnostic adéquat de la bactériurie causant des infections urinaires (Nicolle.L.E et al. 2005). Cependant, la validité de ces méthodes de détection est discutable, car un taux de faux négatifs estimé à 90 % a été rapporté pour les cultures d'urine standard (Hilt et al. 2014).

La culture quantitative améliorée de l'urine (EQUC) pourrait améliorer la détection des microbes urinaires cliniquement pertinents, tout en faisant progresser notre compréhension des microorganismes commensaux et pathogènes au sein de l'urobiome (Price et al. 2016). Alors que le protocole EQUC à spectre élargi implique l'ensemencement de volumes d'urine plus importants et de milieux de croissance supplémentaires avec différentes atmosphères enrichies en oxygène ou en dioxyde de carbone, une adaptation simplifiée pourrait fournir suffisamment d'informations aux cliniciens lorsqu'ils évaluent les besoins de traitement des uropathogènes (Hilt et al. 2014 ;

Pearce M.M et al. 2014 ; Price et al. 2016). La gélose au sang, la gélose à l'acide colistine-nalidixique et la gélose MacConkey sont utilisées dans le protocole EQUIC simplifié et incubées à 5 % de CO<sub>2</sub>, ce qui permet de diversifier la détection des urotypes, les taxons dominants dans les échantillons d'urine (Price et al. 2016). Les urotypes décrivent des profils de communautés au sein de l'urobiome, typiquement dominés en abondance relative par un organisme (Gottschick et al. 2017). D'autres avancées dans le séquençage de l'ADN ont permis d'améliorer l'identification des urotypes sur la base de l'abondance relative des unités taxonomiques opérationnelles (OTU) dans l'analyse des clusters (Pearce M.M et al. 2015 ; Ammitzbøll et al. 2021). Seuls 33 % des uropathogènes connus ont été détectés avec une culture d'urine standard, tandis que le protocole EQUIC simplifié en a identifié 84 % (Price et al. 2016). Contrastant avec le seuil  $\geq 10^5$  UFC/ml, la méthode EQUIC peut généralement détecter entre  $10^2$  - $10^5$  UFC/ml d'urine, ce qui est utile dans le contexte d'une communauté à faible biomasse, comme le microbiote des voies urinaires (Mueller et al. 2017) (figure 14).

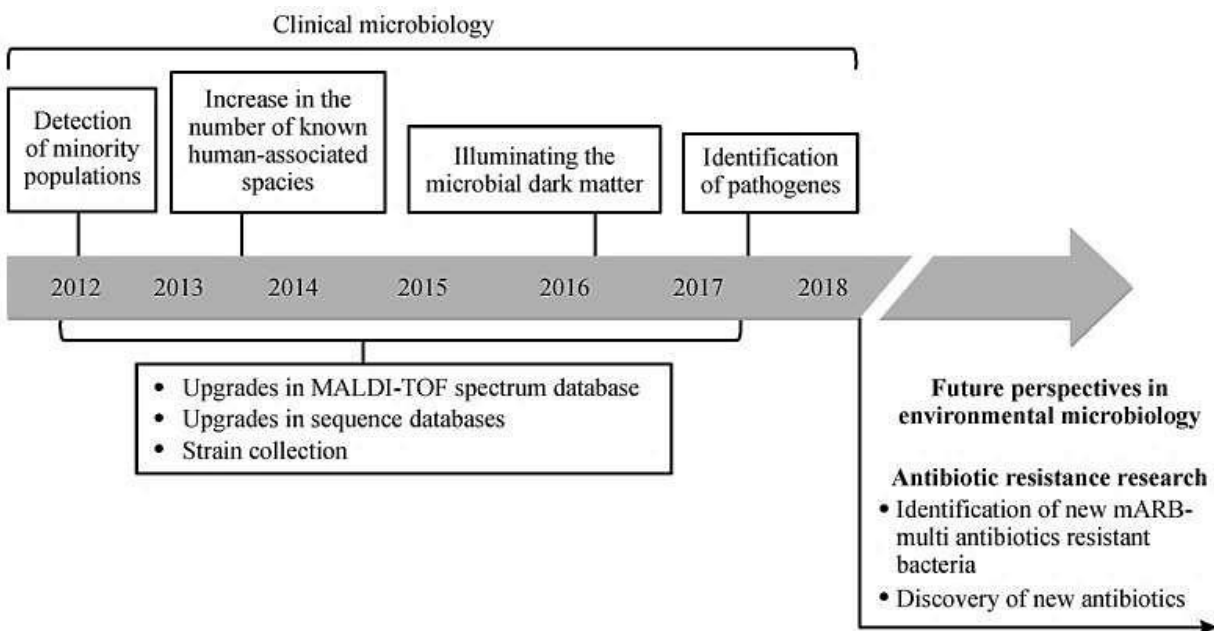
**FIGURE 14 | Méthodes de détection des microbes pour des échantillons d'urine. (Perez-Carrasco Front Cell Infect Mi. 2021).**



### IV.3 Culturomique

Sur la base de ces approches, une nouvelle approche connue sous le nom de Culturomics a été développée. La culturomique a été introduite pour la première fois en 2012 par le groupe de recherche du professeur Raoult pour étudier le microbiote intestinal humain à l'aide d'approches taxonomiques (Lagier et al. 2012 ; Lagier et al. 2015). Kambouris et al. (2017) ont déclaré que la science de la culture était la nouvelle venue dans le domaine de la microbiologie et ont décrit sa relation avec d'autres approches microbiologiques. La figure 15 présente l'historique de la culture en microbiologie clinique et les futures applications potentielles en microbiologie environnementale. La technique a été développée pour pallier les insuffisances de la métagénomique, qui étudie le matériel génétique à partir d'échantillons naturels. La métagénomique a révolutionné la recherche en écologie microbienne, mais l'une de ses faiblesses est la production d'un grand nombre de séquences qui ne peuvent être attribuées à des micro-organismes connus. Pour de nombreux scientifiques, les limites des approches métagénomiques, qui correspondent à des séquences non spécifiques pouvant être attribuées à un microbe spécifique, sont de plus en plus problématiques.

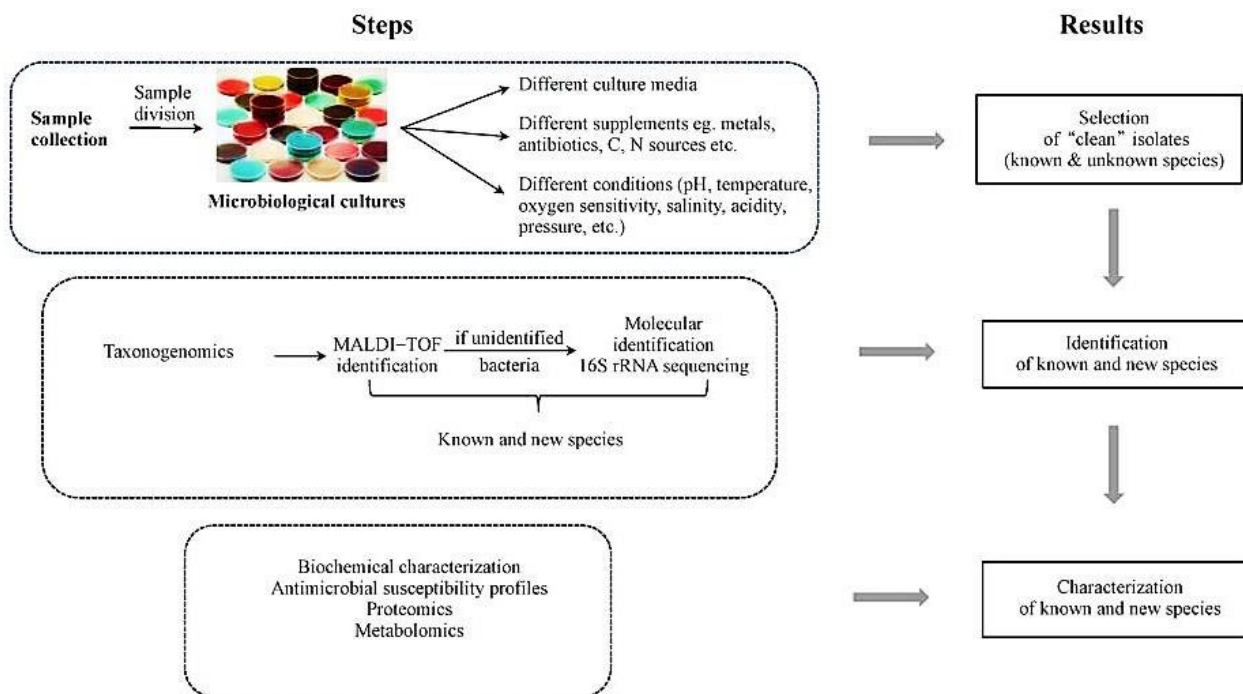
**FIGURE 15 | L'histoire de l'approche culturomique en microbiologie clinique et ses applications possibles en microbiologie environnementale (d'après Lagier et al. (2018)).**



IV.4 MALDI – TOF MS

L'application de la spectrométrie de masse à temps de vol par désorption laser assistée par matrice (MALDI TOF MS) a amélioré les études dépendant de la culture en permettant une identification rapide et fiable des taxons bactériens de manière rentable (Seng , P et al. 2009, Lagier et al. 2012). Même si la culturomique a progressé, l'approche comporte toujours certains biais basés sur les types de microbes qui peuvent être facilement cultivés (par exemple, les microbes aérobies sont beaucoup plus faciles à cultiver que les anaérobies dans la plupart des cas), ainsi que sur la sélection de ceux qui se développent plus rapidement et surpassent les autres dans un échantillon (Allaband et al. 2019). Ainsi, il est impératif de combler l'écart entre la richesse microbienne observée dans la nature et ce qui est cultivable en laboratoire afin de mieux comprendre le fonctionnement microbien in vivo au sein d'un microbiome (Sarhan ,M. S et al. 2019).(Figure 16)

FIGURE 16 | La méthodologie de l'approche culturomique.( Front. Environ . 2019)



**a Principe et méthodologique du MALDI –TOF MS**

Une étude protéomique MALDI-TOF a été réalisée sur de l'urine humaine afin d'étudier l'effet de différentes variables (collecte de l'échantillon, stockage, préparation et dépôt sur la plaque cible) sur les protéines/peptides observés dans les spectres MS (Calvano, C.D. 2010). À partir de là, nous apprendrons comment fonctionne ce processus.

Un spectromètre de masse se compose de 4 parties:

- ❖ Système d'introduction qui l'échantillon.
- ❖ Chambre d'ionisations qui produits des phases gazeuse.
- ❖ Analyseur qui sépare les ions en fonction de leur rapport masse/ charge ( $m/z$ ).
- ❖ Détecteur qui convertit le courant ionique en courant électrique.

Pour comprendre cette méthode d'étude de l'échantillon d'urine et comment nous obtenons le résultat final, suivez les étapes ci-dessous :

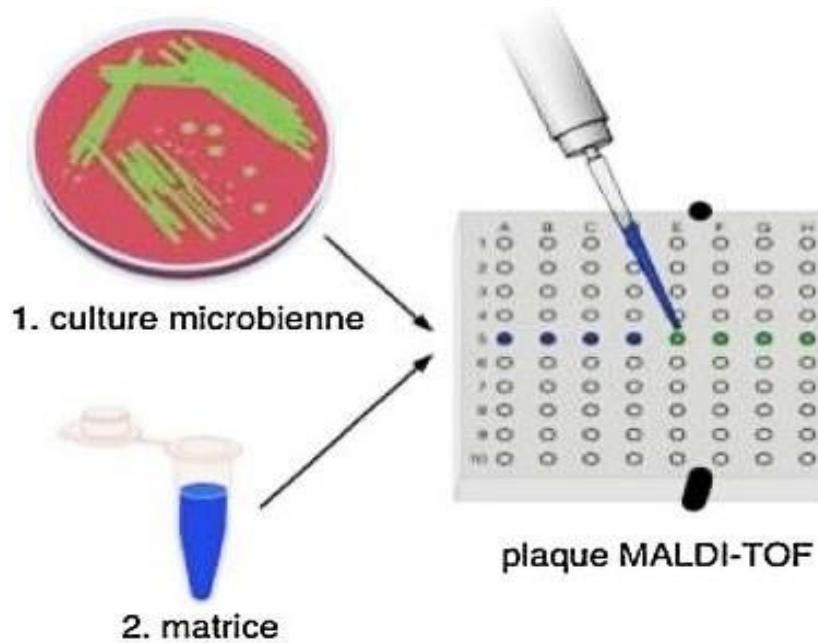
**➤ Préparation des échantillons**

L'échantillon d'urine extrait par centrifugation différentielle est préparé en le combinant avec une matrice chimique spéciale, puis en ajoutant à l'échantillon une solution saturée d'un composé organique de faible masse, appelé matrice, qui favorise la formation de cristaux lorsqu'il est exposé à un laser.

**➤ Ionisation**

Un laser UV (longueur d'onde 337nm) est pulsé de l'azote ( $N_2$ ) vers la cible. La matrice, qui réagit fortement à la lumière UV, absorbe l'énergie du laser, protégeant ainsi les molécules de protéines de la dégradation. L'énergie du laser, protégeant ainsi les molécules de protéines de la dégradation. L'énergie Dans un premier temps, la matrice se vaporise, libérant les peptides (adsorption). (Les peptides sont alors adsorbés et transfèrent leurs protons à l'analyte, qui est alors ionisé (Figure 17) (Leblanc, B. 2016).

FIGURE 17 | Préparation de l'échantillon pour l'analyse en MALDI-TOF. (Clark AE. 2013).



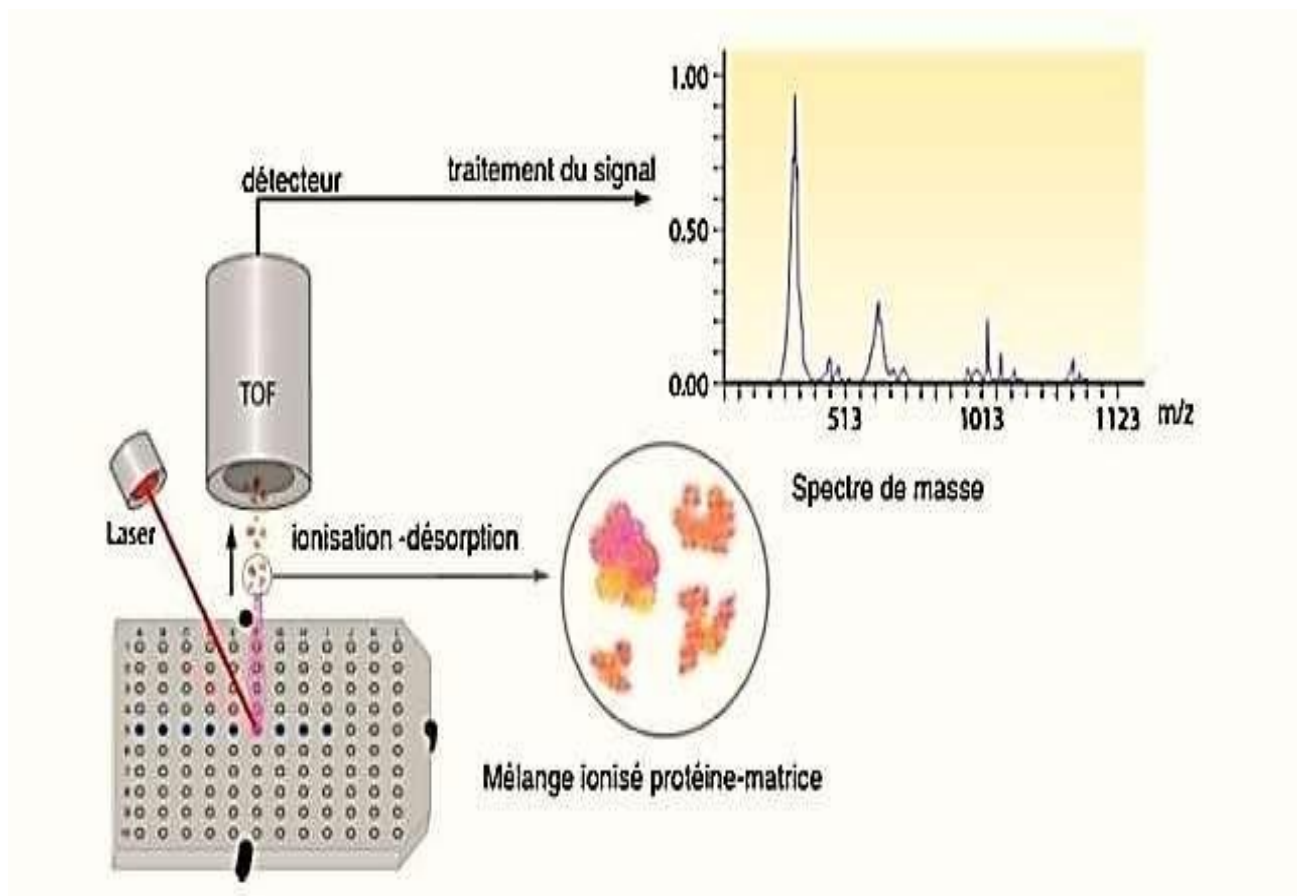
### ➤ La spectrométrie à temps de vol (TOF)

La spectrométrie à temps de vol est une technique séparant les substances ionisées en fonction de leur charge et de leur poids moléculaire. La séparation se fait entre une anode et une cathode dirigeant ainsi les molécules ionisées vers l'électrode portant la charge inverse des ions à analyser. Les ions passent ensuite à travers un champ électrique de force connue accélérant leur progression. Le spectromètre mesure le temps que mettent les différents ions à atteindre le détecteur. Les grosses molécules mettent plus de temps à atteindre le détecteur que les petites molécules. Elles sont ainsi séparées en fonction de leur rapport masse/charge (Leblanc, B. 2016).

➤ **Identification les spectres**

Un laser UV (longueur d'onde 337nm) est pulsé de l'azote ( $N_2$ ) vers la cible. La matrice, qui réagit fortement à la lumière UV, absorbe l'énergie du laser, protégeant ainsi les molécules de protéines de la dégradation. L'énergie du laser, protégeant ainsi les molécules de protéines de la dégradation. Dans un premier temps, la matrice se vaporise, libérant les peptides (adsorption). (Les peptides sont alors adsorbés et transfèrent leurs protons à l'analyse, qui est alors ionisé (Leblanc, B. 2016).figure 18.

**FIGURE 18 | Analyse MALDI-TOF. Le mélange échantillon/matrice Co-cristallisé est bombardé par un faisceau laser, permettant ainsi l'ionisation et la désorption des molécules du mélange matrice/échantillon. (Clark AE. 2013)**



**b Avantages et inconvénients de la méthode MALDI-TOF MS**

Les approches MALDI-TOF permettent de détecter efficacement les virus dans un large éventail d'échantillons biologiques, et le taux de concordance entre MALDI-TOF et d'autres méthodes standard est élevé (P. Pomastowski et al. 2019). Les méthodes d'identification basées sur la PCR présentent certaines restrictions, telles qu'un délai d'exécution beaucoup plus long que celui de la SM, des coûts de réactifs et de main-d'œuvre, ainsi que certains problèmes pratiques (T. C. Pinto et al. 2017). D'autre part, la technologie moderne MALDI-TOF peut également être appliquée pour reconnaître les infections dans les tests de co-infection. Ces approches peuvent synchroniser la découverte de plusieurs agents pathogènes dans un seul essai. Elles peuvent alors empêcher les erreurs de diagnostic et les retards de traitement sans augmenter les coûts ou ajouter une nouvelle action à la procédure (E. Khodadadi et al. 2020).

Les procédures de RT-PCR peuvent présenter des fragments répressifs et des problèmes de contamination ; par conséquent, une préparation différente des échantillons, une amplification et une analyse sont nécessaires (H. Kajiwara et R. Murakami. 2017). En outre, les méthodes basées sur les acides nucléiques sont coûteuses et longues et semblent dans de nombreux cas beaucoup moins pratiques que la SM pour la reconnaissance régulière en laboratoire (E. Khodadadi et al. 2021; A. C. Ruiz-Gaitan et al. 2018). Les approches MALDI-TOF MS répondent aux problèmes de fragmentation et de contamination dans les procédures PCR, permettant des études de recherche à grande échelle sur des échantillons frais et d'archives, malgré leur coût, leur temps et leur manque de praticité.

L'une des principales faiblesses du MALDI-TOF est que la base de données limite l'identification (N. Singhal et al. 2016). Le profil de masse est utilisé comme un spectre de masse pour comparer des micro-organismes bien caractérisés dans une base de données (D. Oros, M. et al. 2020). ) La gamme est généralement constituée de pics spécifiques, de sorte qu'avec une vaste collection de spectres, l'identification peut être effectuée en appliquant la bio-informatique (C. Liebana-Martos. 2018).

## **IV.5 Comparaison Culturomique et Métagénomique**

Au cours des décennies qui se sont écoulées dans le domaine de la recherche scientifique dans l'étude des microbes qui sont associés à l'homme dans la santé et la maladie, il s'est appuyé sur l'étude de la culture, qui a été utilisé comme une étude préliminaire pour identifier certains micro-organismes, mais comme nous l'avons souligné qu'il a des inconvénients spécifiques dans l'identification d'un petit nombre de micro-organismes, avec le développement de la recherche, les méthodes de biologie moléculaire ont été utilisées, qui sont l'étude de l'ARN et de l'ADN qui relèvent de la technique d'étude de séquençage à haut débit, où il a dominé les méthodes de culture traditionnelles. Bien que les études métagénomiques aient pris une grande résonance dans l'étude du microbiome humain, elles présentent l'inconvénient de ne pas pouvoir cultiver les bactéries associées à l'homme à l'aide de ces techniques. Cependant, elles ont ravivé l'intérêt pour la culture comme moyen d'étudier les communautés microbiennes en raison de sa capacité à détecter les bactéries présentes en petites quantités. La culturomique s'est imposée comme une méthode permettant une étude évaluative complète de la composition microbienne au moyen de cultures à haut débit (tableau 4).

Tableau 4 : Comparaison entre métagénomique et culturomique (Clinical Microbiology and Infection. 2012)

	<b>Métagénomique</b>	<b>Culturomique</b>
<b>Définition</b>	Procédé permettant la description de la composition microbienne par séquençage à haut débit	Procédé permettant la description de la composition microbienne par séquençage à haut débit
<b>Méthodologie</b>	Pyroséquençage d'amplicon d'ARNr 16S et/ou métagénomique directe sans étape d'amplification	Utilisation de diverses conditions de culture sélective et/ou d'enrichissement couplées à l'identification MALDI-TOF MS
<b>Limitations</b>	Ne fournit pas de contrainte pour d'autres études	Manque les micro-organismes dits « non cultivables »
	Manque la population minoritaire (biais de profondeur)	Ne fournit pas directement d'informations sur les capacités enzymatiques
	Ne détecte que l'eubactérie	Charge de travail importante
<b>Avantages</b>	Détecte les micro-organismes « non cultivables »	Détecter les populations minoritaires
		Approche ouverte
		Ne détecte que les bactéries viables
<b>Taux de réussite</b>	Environ 200 espèces bactériennes/échantillon	Environ 100 espèces bactériennes/échantillon
<b>Développements futurs possibles</b>	Augmentation de la profondeur du séquençage grâce à une nouvelle technologie Couplage du pyroséquençage avec la métagénomique directe	Détection automatisée de la croissance microbienne Identification automatisée Miniaturisation Autres conditions de culture innovantes

*CONCLUSION et  
Perspectives*

## **Conclusion et perspectives**

Dans cette synthèse bibliographique, nous avons mis en lumière le concept d'Urobiome, son origine, son impact sur la santé humaine et le fait que l'urine n'est pas stérile et que les personnes en bonne santé contiennent des germes dans leur urine. Ceci a été découvert par la technique de séquençage à haut débit qui a contribué à l'identification d'microorganismes qui n'avaient pas été identifiés par la méthode traditionnelle, mais elle a la limitation de ne pas pouvoir identifier les microorganismes vivants et morts et d'autres inconvénients sont le manque de procédures standardisées de collecte d'échantillons et de protocoles d'isolation de l'ADN qui affectent de manière significative les résultats de l'approche scientifique rapidement couverte par la culturomique qui inclut MALDI TOF MS.

Nous avons souligné le rôle de l'Urobiome dans la pathogenèse des maladies infectieuses et leur potentiel en tant que cible pour des stratégies thérapeutiques innovantes, car des études ont indiqué que la bactérie est affectée par des facteurs tels que l'âge, l'obésité, les médicaments, les hormones. Ils contribuent à des changements dans la biosynthèse du microbiome qui peuvent contribuer à des maladies de gravité variable, modifier la réponse immunitaire, affecter l'efficacité des antibiotiques et contribuer à la résistance aux antibiotiques, rendant le risque de cancer de la vessie plus probable.

Il est essentiel de comprendre ces interactions pour mettre au point des approches thérapeutiques efficaces comme perspectives. L'étude du rôle de l'Urobiome biosynthétique dans la recherche sur les maladies infectieuses pourrait permettre de mieux comprendre ces maladies et d'élaborer des stratégies de traitement.

L'Urobiome peut être ciblé dans le développement de nouvelles thérapies qui rééquilibrent et optimisent les réponses immunitaires et améliorent les résultats pour les patients. Les chercheurs, les cliniciens et les décideurs politiques doivent reconnaître l'importance de la microbiologie dans leur travail de lutte contre les maladies infectieuses et d'amélioration de la santé mondiale.

*Références*

*Bibliographiques*

*A*

- Amar, J., Bohbot, J.-M., Burley des Varannes, S., Gérard, P., Héry-Arnaud, G., Hoarau, C., Mosca, A., & Pot, B. (2023, octobre). *La Revue des Microbiotes*.
- Ackerman, A. L., & Underhill, D. M. (2017). The mycobiome of the human urinary tract: potential roles for fungi in urology. *Annals of transnationale médecine*, 5(2).
- Abelson, B., Sun, D., Que, L., Nebel, R. A., Baker, D., Popiel, P. & Damaser, M. S. (2018). Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. *Biol Sex Differ* 9: 45.
- Ashida, H.; Ogawa, M.; Kim, M.; Mimuro, H.; Sasakawa, C. Bacteria and host interactions in the gut epithelial barrier. *Nat. Chem. Biol.* 2011, 8, 36–45. [CrossRef] [PubMed].
- Acharya, C., Sahingur, S. E., & Bajaj, J. S. (2017). Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. *JCI Insight*, 2(19), e94416. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.94416>.
- Aguilera-Arreola M. G., Martínez-Peña M. D., and Hernández-Martínez F. (2016). Cultivation-Independent Approach for the Direct Detection of Bacteria in Human Clinical Specimens as a Tool for Analyzing Culture-Negative Samples: A Prospective Study. *Springerplus* 5, 332. doi: 10.1186/s40064-016-1949-3.
- Ammitzbøll, N., Bau, B.P.J., Bundgaard-Nielsen, C., Villadsen, A.B., Jensen, A.M., Leutscher, P.D.C., Glavind, K., Hagstrøm, S., Arenholt, L.T.S., Sørensen, S., 2021. Pre- and postmenopausal women have different core urinary microbiota. *Sci. Rep.* 11 (1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81790-8>.
- Allaband, C., McDonald, D., Vázquez-Baeza, Y., Minich, J. J., Tripathi, A., Brenner, D. A., Loomba, R., Smarr, L., Sandborn, W. J., Schnabl, B., Dorrestein, P., Zarrinpar, A., & Knight, R. (2019). Microbiome 101: Studying, Analyzing, and Interpreting Gut Microbiome Data for Clinicians. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(2), 218–230. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.017>.

**B**

- Bhide A, Tailor V, Khullar V. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome and recurrent urinary tract infection and the potential role of the urinary microbiome. *Post Reprod Health* 2020; 26:87-90.
- Banerjee S. and Robertson E. S. (2019). "Chapter 17. Future Perspectives: Microbiome, Cancer and Therapeutic Promise," in *Microbiome and Cancer*. Ed. E. S. Robertson (Switzerland: Humana Press), 363–389.
- Berg, G. et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 8, 103 (2020).
- Brubaker, L., Gourdine, J.-P. F., Siddiqui, N. Y., Holland, A., Halverson, T., Limeria, R., Pride, D., Ackerman, L., Forster, C. S., Jacobs, K. M., Thomas-White, K. J., Putonti, C., Dong, Q., Weinstein, M., Lukacz, E. S., Karstens, L., & Wolfe, A. J. (2021). Forming Consensus To Advance Urobiome Research. *M-Systems*, 6(4), e0137120. <https://doi.org/10.1128/mSystems.01371-20>.
- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M.-C. C., Charles, T., Chen, X., Cocolin, L., Eversole, K., Corral, G. H., Kazou, M., Kinkel, L., Lange, L., Lima, N., Loy, A., Macklin, J. A., Maguin, E., Mauchline, T., McClure, R., ... Schloter, M. (2020). Microbiome definition re-visited : Old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>.
- Brubaker, L., & Wolfe, A. J. (2017). The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Annals of transnationale Medicine*, 5(2).
- Balkwill, F.; Mantovani, A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet* 2001, 357, 539–545. [CrossRef].
- Barzegari, A.; Kheyrolahzadeh, K.; Hosseiniyan Khatibi, S.M.; Sharifi, S.; Memar, M.Y.; Zununi Vahed, S. The Battle of Probiotics and Their Derivatives Against Biofilms. *Infect. Drug Resist.* 2020, 13, 659–672. [CrossRef] [PubMed].
- B. Gao et al. « An Introduction to Next Generation Sequencing Bioinformatics Analysis in Gut Microbiome Studies », *Biomolecules*, vol. 11, no 4, p. 530, avr. 2021, doi: 10.3390/biom11040530.
- Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013;190:1981-9.

C

- Choy, A.; Freedberg D.E. Impact of microbiome-based interventions on gastrointestinal pathogen colonization in the intensive care unit. *There. Adv. Gastroentérologue*. 2020,13 1756284820939447. [CrossRef] [PubMed].
- Cheng, W.Y.; Wu, C.-Y.; Yu, J. The role of gut microbiota in cancer treatment: Friend or foe *Gut* 2020, 69, 1867–1876. [CrossRef].
- Caboche, S. (2018, 05 et 06 décembre). Cycle de formation NGS Module 5 : Métagénomique Partie 1 : Métagénomique ciblée [DIAPOSITIF].
- Calvano, C.D.; Aresta, A.; Iacovone, M.; De Benedetto, G.E.; Zambonin, C.G.; Battaglia, M.; Ditunno, P.; Rutigliano, M.; Bettocchi, C. Optimization of analytical and pre-analytical conditions for MALDI-TOF-MS human urine protein profiles. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2010, 51, 907–914. [CrossRef] [PubMed].
- Clark AE, Kaleta EJ, Arora A, Wolk DM. Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry: à fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26(3):547–603 [PubMed PMID: 23824373. PubMed Central PMCID: PMC3719498. Epub 2013/07/05. Eng].
- C. Liebana-Martos, “Indications, interpretation of results advantages, disadvantages, and limitations of MALDI-TOF,” 4e *Use of Mass Spectrometry Technology (MALDI-TOF) in Clinical Microbiology*, Elsevier, Amsterdam, Netherland, pp. 75–86, 2018. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 18 Number 12, December 2012.
- C. Ruiz-Gaitan, J. Fernandez-Pereira, E. Valentin et al., “Molecular identification of *Candida auris* by PCR amplification of species-specific GPI protein-encoding genes *International Journal of Medical Microbiology*, vol. 308, no. 7, pp. 812–818, 2018.
- Caini S, Gandini S, Dudas M, Bremer V, Severi E, Gherasim A. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk : a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2014; 38:329-38.

**D**

- Duchemin, D. (2023, mars 9). Reins : anatomie, rôle, taille, douleur, maladies, examens.
- Dubourg G., Morand A., Mekhalif F., Godefroy R., Corthier A., Yacouba A., et al. (2020). Deciphering the Urinary Microbiota Repertoire by Culturomics Reveals Mostly Anaerobic Bacteria From the Gut. *Front. Microbiol.* 11, 513305. doi: 10.3389/fmicb.2020.513305.
- D'Aquila, P.; Carelli, L.L.; de Rango, F.; Passarino, G.; Bellizzi, D. Gut Microbiota as Important Mediator Between Diet and DNA Methylation and Histone Modifications in the Host. *Nutrients* 2020, 12, 597. [CrossRef] [PubMed].
- D. Oros, M. Ceprnja, J. Zucko et al. "Identification of pathogens from native urine samples by MALDI-TOF/TOF tandem mass spectrometry," *Clinical Proteomics*, vol. 17, no. 1, pp. 1–9, 2020.
- Dong Q, Nelson DE, Toh E, Diao L, Gao X, Fortenberry JD, et al. The microbial communities in male first catch urine are highly similar to those in paired urethral swab specimens. *PLoS One* 2011; 6:e19709.

**E**

- Elizabeth R. Mueller, MD1, Alan J. Wolfe, PhD2, and Linda Brubaker, MD1 *Curr Opin Urol.* 2017 May; 27(3): 282–286. The Female Urinary Microbiota.
- El-Sayed, A.; Aleya, L.; Kamel, M. Microbiota and epigenetics: Promising therapeutic approaches *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2021, 28, 49343–49361. [CrossRef] [PubMed].
- El-Sayed, A.; Aleya, L.; Kamel, M. Epigenetics and the role of nutraceuticals in health and disease. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2023, 30, 28480–28505. [CrossRe] .
- Evenepoel P, Poesen R, Meijers B. The gut–kidney axis. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(11):2005-14. Doi: 10.1007/s00467-016-3527-x, PMID 27848096.
- E. Khodadadi, E. Zeinalzadeh, S. Taghizadeh et al., "Proteomic applications in antimicrobial resistance and clinical microbiology studies," *Infection and Drug Resistance*, vol. Volume 13, pp. 1785–1806, 2020.
- E. Khodadadi, L. Fahmideh, E. Khodadadi et al., "Current advances in DNA methylation analysis methods," *BioMed Research International*, vol. 2021, Article ID 8827516, 9 pages, 2021.

*F*

- Fouts, D. E., Pieper, R., Szpakowski, S., Pohl, H., Knoblach, S., Suh, M. J. & Groah, S. L. (2012). Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and met proteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *Journal of transnationale Medicine*, 10, 1-17..
- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin Norah Am.* 2014;28(1):1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003, PMID 24484571.
- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13:269- 84. *Front. Environ. Sci. Eng.* 2019, 13(3): 40.
- Fournier P-E, Lagier J-C, Dubourg G, Raoult D. From culturomics to taxonomogenomics: A need to change the taxonomy of prokaryotes in clinical microbiology. *Anaerobe.* 2015;36:73–8.

*G*

- Gottschick, C., Deng, Z. L., Vital, M., Maser, C., Abeles, C., Pieper, D. H., & Wagner-Dobler, I. (2017). The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome*, 5, 1-15.
- Gasiorek M, Hsieh MH, Forster CS. Utility of DNA next-generation sequencing and expanded quantitative urine culture in diagnosis and management of chronic or persistent lower urinary tract symptoms. *J Clin Microbiol* 2019; 58:e00204-19.
- Guilloteau, P.; Martin, L.; Eckhart, V.; Ductile, R.; Zabielski, R.; van Immerseel, F. From the gut to the peripheral tissues: The multiple effects of butyrate. *Nutr. Res. Rev.* 2010, 23, 366–384. [CrossRef] [PubMed] 58.
- Gu, L.; Deng, H.; Ren, Z.; Zhao, Y.; Yu, S.; Guo, Y.; Dai, J.; Chen, X.; Li, K.; Li, R.; et al. Dynamic Changes in the Microbiome and Mucosal Immune Microenvironment of the Lower Respiratory Tract by Influenza Virus Infection. *Front. Microbiol.* 2019, 10, 2491. [CrossRef].
- Golombos DM, Ayangbesan A, O'Malley P, Lewicki P, Barlow L, Barbieri CE, et al. The role of gut microbiome in the patho genesis of prostate cancer: a prospective, pilot study. *Urology* 2018; 111:122-8.
- Gill CI, Rowland IR. Diet and cancer: assessing the risk (Alimentation et cancer: évaluation du risque). *Br J Nutr* 2002; 88 Suppl 1:S73-87.

*H*

- Hilt, E. E., McKinley, K., Pearce, M. M., Rosenfeld, A. B., Zilliox, M. J., Mueller, E. R., ... & Schreckenberger, P. C. (2014). Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *Journal of clinical microbiology*, 52(3), 871-876.
- Hitch, T.; Hall, L.; Walsh, S.K.; Leventhal, G.; Slack, E.; de Wouters, T.; Walter, J.; Clavel, T. Microbiome-based interventions to modulate gut ecology and the immune system. *Mucosal Immunol.* 2022, 15, 1095–1113. [CrossRef] [PubMed].
- Hanada, S.; Pirzadeh, M.; Carver, K.Y.; Deng, J.C. Respiratory Viral Infection- Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Front. Immunol.* 2018, 9, 2640. [CrossRef].
- Hooton, T.M. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *N. Engl. J. Med.* 2012, 366, 1028–1037. [CrossRef].
- Human Microbiome Project Consortium, 2012. A framework for human microbiome research. *Nature* 486 (7402), 215–221. <https://doi.org/10.1038/nature11209>.
- H. Kajiwara and R. Murakami, “Application of RT-PCR and MALDI-TOF MS for the detection of RNA luteovirus,” *Analytical Biochemistry*, vol. 539, pp. 45–47, 2017.
- Horwitz D, McCue T, Mapes AC, Ajami NJ, Petrosino JF, Ramig RF, et al. Decreased microbiota diversity associated with urinary tract infection in a trial of bacterial interference. *J Infect* 2015; 71:358-67.
- Hayes RB, Pottern LM, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swan son GM, et al. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer* 2000; 82:718-25.

*I*

- Ishihara T., Watanabe N., Inoue S., Aoki H., Tsuji T., Yamamoto B., et al. (2020). Usefulness of Next-Generation DNA Sequencing for the Diagnosis of Urinary Tract Infection. *Drug Discov. There.* 14 (1), 42–49. doi: 10.5582/ddt.2020.01000.

*J*

- Johnson, C.L.; Versalovic, J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pédiatriques* 2012, 129, 950–960. [CrossRef].

*K*

- Kim, Y. B., Whon, T. W., Kim, J. Y., Kim, J., Kim, Y., Lee, S. H., ... & Roh, S. W. (2023). In-depth met taxonomic investigation reveals low richness, high intervariability and diverse phylotypes candidates of archaea in the human urogenital tract. *Scientific Reports*, 13(1), 11746.
- Kami, N.& KOUACHE, H. (2020, juin 30). Le profil clinique et bactériologique de l'infection urinaire (Mémoire fin d'étude). [Profil clinique and bactériologique of urinary infection (Thesis)].
- Köves, B.; Wullt, B. The Roles of the Host and the Pathogens in Urinary Tract Infections. *Eur. Urol. Suppl.* 2016, 15, 88–94. [CrossRef].
- Karlsson, F.H., Tremaroli, V., Nookaew, I., Bergstrom, G., Behre, C.J., Fagerberg, B., Nielsen, J., and Backhed, F. (2013). Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 498, 99–103.

*L*

- Lewis, D. A., Brown, R., Williams, J., White, P., Jacobson, S. K., Marchesi, J. R., & Drake, M. J. (2013). The human urinary microbiome; bacterial DNA in voided urine of asymptomatic adults. *Frontier in cellular and infection Microbiology*, 3, 41.
- Locey K. J. and Lennon J. T. (2016). Scaling Laws Predict Global Microbial Diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 113 (21), 5970–5975. doi: 10.1073/pnas.1521291113.
- Li, Y.-G.; Yu, Z.-J.; Li, A.; Ren, Z.-G. Gut microbiota alteration and modulation in hepatitis B virus-related fibrosis and complications: Molecular mechanisms and therapeutic inventions. *World J. Gastro-entérologie.* 2022, 28, 3555–3572. [CrossRef] [PubMed].
- Lambring, C.B.; Sire, S.; Patel, K.; Sankpal, U.T.; Mathew, S.; Basha, R. Impact of the Microbiome on the Immune System. *Crit. Rev. Immunol.* 2019, 39, 313–328. [CrossRef].
- Lee JA, Stern JM. Understanding the link between gut microbiome and urinary stone disease. *Curr Urol Rep.* 2019;20(5):19. doi: 10.1007/s11934-019-0882-8, PMID 30903295.
- Lagier JC, Armougom F, Million M, Hugon P, Pagnier I, Robert C, et al. Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Dec;18(12):1185–93.
- Lagier J C, Hugon P, Khelaifia S, Fournier P E, La Scola B, Raoult D (2015). The rebirth of culture in microbiology through the example of culturomics to study human gut microbiota. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(1): 237–264.

- Lagier J C, Khelaifia S, Alou M T, Ndongo S, Dione N, Hugon P, Caputo A, Cadoret F, Traore S I, Seck E H, Dubourg G, Durand G, Mourembou G, Guilhot E, Togo A, Bellali S, Bachar D, Cassir N, Bittar F, Delerce J, Mailhe M, Ricaboni D, Bilen M, Dangui Nieko N P, Dia Badiane N M, Valles C, Mouelhi D, Diop K, Million M, Musso D, Abrahão J, Azhar E I, Bibi F, Yasir M, Diallo A, Sokhna C, Djossou F, Vitton V, Robert C, Rolain J M, La Scola B, Fournier P E, Levasseur A, Raoult D (2016). Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics. *Nature Microbiology*, 1(2): 16203.
- Lagier J C, Dubourg G, Million M, Cadoret F, Bilen M, Fenollar F, Levasseur A, Rolain J M, Fournier P E, Raoult D (2018). Culturing the Human microbiota and culturomics. *Nature Reviews. Microbiology*, 16(9): 540–550.
- Iannitti T, Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formula tions in clinical practice. *Clin Nutr* 2010;29:701-25.
- Leblanc, B. (15 juillet 2011). Université de Sherbrooke [Page Web]. Accès : <http://pages.usherbrooke.ca/bcm-514-bl/6a.html> (page consultée le 10 Avril 2016).
- Liss MA, White JR, Goros M, Gelfond J, Leach R, Johnson Pais T, et al. Metabolic biosynthesis pathways identified from fecal microbiome associated with prostate cancer. *Eur Urol* 2018; 74:575-82.
- Leue C, et al. Functional urological disorders: A sensitized defense response in the bladder-gut-brain axis. *Nat Rev Urol*. 2017; 14:153–63.

## *M*

- Matijašić, M., Meštrović, T., Čipčić Paljetak, H., Perić, M., Barešić, A., & Verbanac, D. (2020). Gut microbiota beyond bacteria—mycobiome, virome, archaeome, and eukaryotic parasites in IBD. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 2668.
- Marand, A. J. B., Van Koeveringe, G. A., Janssen, D. A., Vahed, N., Vögeli, T. A., Heesakkers, J. P., ... & Rahnama'i, M. S. (2021). Urinary microbiome and its correlation with disorders of the genitourinary system.
- Miller, A.L.; Bessho, S.; Grando, K.; Tükel, Ç. Microbiome or Infections: Amyloid-Containing Biofilms as a Trigger for Complex Human Diseases. *Front. Immunol.* 2021, 12, 638867. [CrossRef] [PubMed].

- Modena BD, Milam R, Harrison F, Cheeseman JA, Abecassis MM, Friedewald JJ, et al. Changes in urinary microbiome populations correlate in kidney transplants with interstitial fibrosis and tubular atrophy documented in early surveillance biopsies. *Am J Transplant* 2017;17:712-23.
- Morand A, Cornu F, Dufour JC, Tsimaratos M, Lagier JC, Raoult D. Human bacterial repertoire of the urinary tract: a potential paradigm shift. *J Clin Microbiol.* 2019;57(3):675. doi: 10.1128/JCM.00675-18, PMID 30404941.
- Magruder M, Sholi AN, Gong C, Zhang L, Edusei E, Huang J, et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat Commun.* 2019;10(1):5521. doi: 10.1038/s41467-019-13467-w, PMID 31797927.
- Mueller, E.R., Wolfe, A.J., Brubaker, L., Opim, C., Author, U., 2017. The female urinary microbiota. *Curr. Opin. Urol.* 27 (3), 282–286. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000396>.The.
- MANTOVANI R, SARTORI A., MEZZADRI M., LENARDUZZI M. 2008.Genetics of maternal traits in a new synthetic rabbit line under selection. 9th WRC –June 10- 13, Italy, 169-174.
- Marchesi J.R., Ravel J., 2015. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*, 3, 31.

## *N*

- Nelson, D. E., Van Der Pol, B., Dong, Q., Revanna, K. V., Fan, B., Easwaran, S., & Fortenberry, J. D. (2010). Characteristic male urine microbiomes associate with asymptomatic sexually transmitted infection. *PloS one*, 5(11), e14116.
- Nelson, D. E., Dong, Q., Van Der Pol, B., Toh, E., Fan, B., Katz, B. P., ... & Fortenberry, J. D. (2012). Bacterial communities of the coronal sulcus and distal urethra of adolescent males. *PloS one*, 7(5), e36298.
- Nadler, N.; Kvich, L.; Bjarnsholt, T.; Jensen, J.B.; Gögenur, I.; Azawi, N. The discovery of bacterial biofilm in patients with muscle invasive bladder cancer. *APMIS* 2021, 129, 265–270. [CrossRef] [PubMed].
- Nazir,A. (2016). Review on Metagenomics and its Applications. *Imperial Journal of Interdisciplinary Research (IJIR)*,2 (3): 2454-1362.
- Nicolle, L.E., Bradley, S., Colgan, R., Rice, J.C., Schaeffer, A., Hooton, T.M., 2005. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin. Infect. Dis.* 40 (10), 1556. <https://doi.org/10.1086/430607>.

N. Singhal, M. Kumar, and J. S. Viridi, “MALDI-TOF MS in clinical parasitology: applications, constraints and prospects,” *Parasitology*, vol. 143, no. 12, pp. 1491–1500, 2016.

## O

Orndorff, P.E.; Falkow, S. Organization and expression of genes responsible for type 1 piliation in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 1984, 159, 736–744. [CrossRef] [PubMed].

Overmann J, Garcia-Pichel F (2013) the Phototrophic Way of Life. The Prokaryotes. Springer, Heidelberg, pp 203–257.

Overmann J (2015) Green sulfur bacteria. Wiley, Chi Chester.

## P

Perez-Carrasco, V., Soriano-Lerma, A., Soriano, M., Gutiérrez-Fernández, J., & Garcia-Salcedo, J. A. (2021). Urinary microbiome: yin and yang of the urinary tract. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 617002.

Price, T.K.; Hilt, E.E.; Dune, T.J.; Mueller, E.R.; Wolfe, A.J.; Brubaker, L. Urine Trouble: Should We Think Differently about UTI? *Int. Urogynecol. J.* 2018, 29, 205–210. [CrossRef] [PubMed].

Pearce, M.M., Zilliox, M.J., Rosenfeld, A.B., Thomas-White, K.J., Richter, H.E., Nager, C. W., Visco, A.G., Nygaard, I.E., Barber, M.D., Schaffer, J., Moalli, P., Sung, V.W., Smith, A.L., Rogers, R., Nolen, T.L., Wallace, D., Meikle, S.F., Gai, X., Wolfe, A.J., Brubaker, L., 2015. The female urinary microbiome in urgency urinary incontinence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 213 (3), 347.e1–347.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.009>.

Pearce, M.M., Hilt, E.E., Rosenfeld, A.B., Zilliox, M.J., Thomas-White, K., Fok, C., Kliethermes, S., Schreckenberger, P.C., Brubaker, L., Gai, X., Wolfe, A.J., 2014. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *MBio* 5 (4), 1–12. <https://doi.org/10.1128/mBio.01283-14>.

Park, S., Kim, E. T., & Huh, J. S. (2021). Virus in the urine of healthy people and patients with infectious diseases. *Urogenital Tract Infection*, 16(2), 44-48.

Price, T.K., Dune, T., Hilt, E.E., Thomas-White, K.J., Kliethermes, S., Brincat, C., Brubaker, L., Wolfe, A.J., Mueller, E.R., Schreckenberger, P.C., 2016. The clinical urine culture: enhanced techniques improve detection of clinically relevant microorganisms. *J. Clin. Microbiol.* 54 (5), 1216–1222. <https://doi.org/10.1128/JCM.00044-16>.

P. Pomastowski, M. Złoch, A. Rodzik, M. Ligor, M. Kostrzewa, and B. Buszewski, “Analysis of bacteria associated with honeys of different geographical and botanical origin using two different identification approaches: MALDI-TOF MS and 16S rDNA PCR technique,” *PloS One*, vol. 14, no. 5, Article ID e0217078, 2019.

Puhr M, De Marzo A, Isaacs W, Lucia MS, Sfanos K, Yegna Subramanian S, et al. Inflammation, microbiota, and prostate cancer. *Eur Urol Focus* 2016; 2:374-82.

### *R*

Rani, A., Ranjan, R., McGee, H. S., Metwally, A., Hajjiri, Z., Brennan, D. C., ... & Perkins, D. L. (2016). A diverse virome in kidney transplant patients contains multiple viral subtypes with distinct polymorphisms. *Scientific reports*, 6(1), 33327.

Roberts, J.A. Management of pyelonephritis and upper urinary tract infections. *Urol. Clin. N. Am.* 1999, 26, 753–763. [CrossRef].

### *S*

Schneeweiss, J., Koch, M., & Umek, W. (2016). The human urinary microbiome and how it relates to urogynecology. *International urogynecology journal*, 27, 1307-1312.

Siddiqui, H., Nederbragt, A. J., Lagesen, K., Jeansson, S. L., & Jakobsen, K. S. (2011). Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC microbiology*, 11, 1-12.

Santiago-Rodriguez, T. M. (2018). Identification and quantification of DNA viral populations in human urine using next-generation sequencing approaches. *The Human Virome: Methods and Protocols*, 191-200.

Sigdel, T. K., Mercer, N., Nandoe, S., Nicora, C. D., Burnum-Johnson, K., Qian, W. J., & Sarwal, M. M. (2018). Urinary virome perturbations in kidney transplantation. *Frontiers in Medicine*, 5, 72.

Spalinger, M.R.; Scharl, M. Microbiota Manipulation as an Emerging Concept in Cancer Therapy. *Visc. Med.* 2023, 40, 2–11. [CrossRef] [PubMed].

Shahbaz, A.; Mahmood, T.; Javed, M.U.; Abbasi, B.H. Current advances in microbial-based cancer therapies. *Med. Oncol.* 2023, 40, 207. [CrossRef] [PubMed].

- Sharma, V.K.; Singh, T.G.; Garg, N.; Dhiman, S.; Gupta, S.; Rahman, M.H.; Najda, A.; Walasek-Janusz, M.; Kamel, M.; Albadrani, G.M.; et al. Dysbiosis and Alzheimer's disease: A Role for Chronic Stress? *Biomolecules* 2021, 11, 678. [CrossRef].
- Sommer, M.O.A.; Church, G.M.; Dantas, G. The human microbiome harbors a diverse reservoir of antibiotic resistance genes. *Virulence* 2010, 1, 299–303. [CrossRef].
- Seng, P., Drancourt, M., Gouriet, F., la Scola, B., Fournier, P.-E., Rolain, J. M., & Raoult, D. (2009). Ongoing Revolution in Bacteriology: Routine Identification of Bacteria by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Clinical Infectious Diseases*, 49(4), 543–551. <https://doi.org/10.1086/600885>.
- Song CH, Kim YH, Naskar M, Hayes BW, Abraham MA, Noh JH, et al. *Lactobacillus crispatus* limits bladder uropathogenic *E. coli* infection by triggering a host type I interferon response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022;119:e2117904119.
- Sarhan, M. S., Hamza, M. A., Youssef, H. H., Patz, S., Becker, M., ElSawey, H., Nemr, R., Daanaa, H.-S. A., Mourad, E. F., Morsi, A. T., Abdelfadeel, M. R., Abbas, M. T., Fayez, M., Ruppel, S., & Hegazi, N. A. (2019). Culturomics of the plant prokaryotic microbiome and the dawn of plant-based culture media – A review. *Journal of Advanced Research*, 19, 15–27. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.04.002>.
- Siddiqui, H., Nederbragt, A. J., Lagesen, K., Jeansson, S. L., & Jakobsen, K. S. (2011). Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC microbiology*, 11, 1-12.
- Sankar SA, Lagier J-C, Pontarotti P et al (2015) The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. *Syst Appl Microbiol* 38:276–286. doi:10.1016/j.syapm.2015.03.004.

### *T*

- Thomas-White KJ, Hilt EE, Fok C, Pearce MM, Mueller ER, Kliethermes S, and et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J* 2016; 27:723-33.
- Thänert R, Reske KA, Hink T, Wallace MA, Wang B, Schwartz DJ, et al. Comparative genomics of antibiotic resistant uropathogens implicates three routes for recurrence of urinary tract infections. *MBio*. 2019;10(4):e01977-19. doi: 10.1128/mBio.01977-19, PMID 31455657.
- T. C. Pinto, N. S. Costa, L. F. Castro et al., “Potential of MALDI-TOF MS as an alternative approach for capsular typing *Streptococcus pneumoniae* isolates,” *Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, pp. 1–5, 2017.

Tariq R., Pardi D. S., Tosh P. K., Walker R. C., Razonable R. R., and Khanna S. (2017). Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridium Difficile Infection Reduces Recurrent Urinary Tract Infection Frequency. *Clin. Infect. Dis.* 65 (10), 1745–1747. doi: 10.1093/cid/cix618.

*U*

Ursell, L. K. et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology* 146, 1470–1476 (2014).

*W*

Wojciuk, B., Salabura, A., Grygorcewicz, B., Kędzierska, K., Ciechanowski, K., & Dołęgowska, B. (2019). Urobiome: in sickness and in health. *Microorganisms*, 7(11), 548.

Wu, J.; Hayes, B.W.; Phoenix, C.; Macias, G.S.; Miao, Y.; Choi, H.W.; Hughes Jr., F.M.; Purves, J.T.; Reinhardt, R.L.; Abraham, S.N. A highly polarized TH2 bladder response to infection promotes epithelial repair at the expense of preventing new infections. *Nat. Immunol.* 2020, 21, 671–683. [CrossRef] [PubMed].

Worby CJ, et al. establishing the role of the gut microbiota in susceptibility to recurrent urinary tract infections. *J Clin Invest.* 2022;132:e158497.

Wolfe, A.J., Brubaker, L., 2015. Sterile urine and the presence of bacteria. *Eur. Urol.* 68 (2), 173–174. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.02.041>.

Wolfe, A.J., Toh, E., Shibata, N., Rong, R., Kenton, K., FitzGerald, M.P., Mueller, E.R., Schreckenberger, P., Dong, Q., Nelson, D.E., Brubaker, L., 2012. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J. Clin. Microbiol.* 50 (4), 1376–1383. <https://doi.org/10.1128/JCM.05852-11>.

*X*

Xu, R.; Deebel, N.; Casals, R.; Dutta, R.; Mirzazadeh, M. A new gold rush: A review of current and developing diagnostic tools for urinary tract infections. *Diagnostics* 2021, 11, 479. [CrossRef] [PubMed].

*Y*

Yoon BI, Kim S, Han DS, Ha US, Lee SJ, Kim HW, et al. Acute bacterial prostatitis : how to prevent and manage chronic infection *J Infect Chemother* 2012 ; 18:444-50.

Yang HJ, et al. The Effects of Short-Chain Fatty Acids in Urological Diseases. *Urogenit. Tract Infect.* 2022; 17:8–13.

**Z**

- Zeng, Y.; Chen, S.; Fu, Y.; Wu, W.; Chen, T.; Chen, J.; Yang, B.; Ou, Q. Gut microbiota Dysbiosis in patients with hepatitis B virus-induced chronic liver disease covering chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J. Viral Hepat.* 2020, 27, 143–155. [CrossRef] [PubMed].
- Zhang, M.; Liu, J.; Xia, Q. Role of gut microbiome in cancer immunotherapy: From predictive biomarker to therapeutic target. *Exp. Hematol. Oncol.* 2023, 12, 84. [CrossRef] [PubMed].
- Zheng, D.; Liwinski, T.; Elinav, E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020, 30, 492–506. [CrossRef].