



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique Et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم : ميكروبيولوجيا

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Science biologique

Spécialité : Biologie Moléculaire Des Micro-Organisme

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

# Le microbiome humain et le cancer de la prostate

---

Présenté par : ☐ BELAACHET Aya.

Le : 25/06/2025

☐ ATALLAH Rayenne.

Jury d'évaluation :

Président : Dr. BOULAHROUF Khaled (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : Dr. MEZIANI Meriem (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur : Dr. DERABLI Besma (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire  
2024 - 2025

## ***Remerciements***

*En premier lieu nous tenons à dire « **El-Hamdouli Allah** »,  
Merci à Dieu de nous avoir donné la santé, le courage, la force et la volonté  
de terminer ce travail.*

*Nos sincères remerciements à notre encadrante madame **Meziani Meriem**,  
docteur à l'université des Frères Mentouri Constantine, pour ses encouragements,  
ses conseils précieux, et sa patience qui ont donné vie à ce travail.*

*Nous remercions également les membres du jury :*

***Dr. Boulahrouf Khaled** et **Dr. Derabli Besma***

*d'avoir accepté de juger ce modeste travail.*

*Nous remercions ... Responsable des Masters ; le chef de département*

***Dr. Abdelaziz Wided.** et son adjoint **Dr. Meghnous Ouissem.***

*Un grand remerciement à tous nos enseignants de la Faculté des Sciences de la Nature  
et de la Vie à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1, et particulièrement nos  
enseignants de la spécialité, Biologie Moléculaire Des Microorganismes.*

*Enfin, nos remerciements vont à toutes les personnes qui ont contribué de près  
ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.*



## *Dédicaces*

*À Allah* Qui m'a donné la santé, la volonté et la force pour continuer et réussir dans mes études. Qui m'a guidé sur le droit chemin.

*Je dédie ce travail*

*À ma chère mère* merci pour ton amour inconditionnel, ton courage et ta patience. Tu es le pilier qui m'a soutenue dans chaque étape de ce parcours. Que Dieu te protège et t'accorde-le bonheur, la santé et la longue vie.

*À mon cher Père*

Ton absence a laissé un vide immense, mais ton amour, tes sacrifices et ton souvenir restent une source de force et de motivation, et continuent de me guider. Ce travail te revient, avec tout mon amour et ma gratitude.

*À mes frères, Ahmed et Mouhamed*

Je vous remercie tous les deux pour vos encouragements et pour tout ce que vous avez accompli pour moi, je vous aime.

*À ma collègue Rayenne* merci pour la collaboration sérieuse, ta belle énergie qui ont rendu ce travail plus fluide et agréable.

*Tous les membres de la grande famille Belaachet et Bouacha*

*Mes sincères sentiments d'estime et de respect.*

*À ma tante Khadija*

Ta générosité, ton aide précieuse et ton soutien moral m'ont été d'une grande force, je te remercie de tout cœur.

*Ma chère amie et sœur Sarah Hadj azzam*

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent.

*Mon cher ami Salah*

Ta bienveillance, ton écoute et ton soutien m'ont beaucoup aidée, merci pour les encouragements, tu as toujours trouvé les mots qui conviennent pour me remonter le moral dans les moments pénibles.



*Aya* 



## Dédicaces

*À mon Dieu tout puissant merci de m'avoir accordé la force la patience et la détermination pour atteindre ce qui je suis aujourd'hui.*

*À la plus chère des personnes « ma mère ma lumière « allah yarhamha », qui a quitté ce monde bien avant ce jour, mais dont l'amour, les prières et les sacrifices continuent de m'accompagner dans chaque étape de ma vie ; Maman, tu as été ma première source de force, mon guide silencieux, Même dans ton absence Ton amour continue de me guider à chaque pas. Tu es la personne qui a toujours cru en moi, Ce travail est aussi le tien, car sans ton dévouement, ton éducation, ton amour inconditionnel et tes nuits d'inquiétude, je ne serais pas là aujourd'hui.*

*Qu'Allah, dans Sa miséricorde infinie, t'accorde le plus haut degré du Paradis.*

*« A mon cher Père » Qui n'a jamais cessé de prier pour moi, de m'encourager, de me soutenir dans les moments difficiles, et qui a su m'entourer de tout son amour et de toute son affection. Il m'a accordé toute son attention et ne m'a jamais rien refusé, que dieu le garde en bonne santé.*

*À ma première amie ma première source de soutien celle qui a contribué à forger ma personnalité celle qui a été mon pilier et ma force merci d'avoir été mon refuge et pour être la sœur idéale, Mon trésor « Nour el houda ».*

*À mon binôme « Aya » merci à ta patience ton soutien et la douceur de ta compagnie ce travail porte fièrement ta touche.*

*À mon amie d'enfance, ma plus proche amie jusqu'à présent, la sœur que ma mère n'a pas mise au monde, Ta présence dans ma vie est un cadeau inestimable, Merci d'être là, hier, aujourd'hui et pour toujours. « Dalia Yasmine »*

*« A TOUTE MA FAMILLE » Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements.*

*Je le dédie aussi à tous les enseignants de notre faculté qui m'ont toujours guidé tout*

*Au long de mon parcours éducatif.*

*« A mes amis » ceux qui ont cru en moi, qui m'ont toujours encouragé, et avec qui j'ai passé des années inoubliables.*

*Et maintenant à moi-même pour n'avoir jamais bondonné.*



Rayenne





# Table des matières

## Liste des figures

## Liste des tableaux

## Liste des abréviations

## Résumer

## INTRODUCTION .....1

## CHAPITRE 1 CANCER DE LA PROSTATE

1. Exploration de l'appareil reproducteur masculin.....	3
1.1 Les organes génitaux externes.....	3
1.1.1 Les testicules .....	3
1.1.2 Le scrotum.....	3
1.1.3 Le pénis .....	4
1.2 Les organes génitaux internes .....	4
1.2.1 Les épидидymes .....	4
1.2.2 Le canal déférent.....	4
1.2.3 L'urètre.....	4
1.2.4 La prostate .....	5
1.2.5 Les vésicules séminales.....	5
2. Anatomie de la prostate .....	5
2.1 Anatomie descriptive.....	5
2.2 Anatomie Zonale de la Prostate.....	6
2.2.1 Zone de Périphérique .....	7
2.2.2 Zone Centrale .....	7
2.2.3 Zone de Transition.....	7
2.2.4 La Zone Glandulaire Périurétrale .....	7
2.2.5 La zone Fibromusculaire Antérieure .....	7
2.3 Histologique normale de la prostate .....	8
2.4 Fonction de la prostate .....	9
3. Pathologie de la prostate .....	10
3.1 Hypertrophie Bénigne de la Prostate (HBP) .....	10
3.2 Prostatite.....	10

4. Cancer de la prostate .....	13
4.1 Définition .....	13
4.2 Histoire de cancer de prostate .....	15
5. Mécanismes du cancer de la prostate .....	16
6. Classification du Cancer de la Prostate .....	17
6.1 Classification TNM .....	17
6.2 Le Score De Gleason .....	19
6.3 Classification de d'Amico.....	20
7. Épidémiologie et facteurs de risque .....	21
7.1 Incidence et prévalence du cancer de la prostate.....	21
7.1.1 Dans le monde .....	21
7.1.2 En Algérie .....	22
7.2 La mortalité .....	22
7.3 Les facteurs de risque .....	23
7.3.1 Les facteurs de risque avérés .....	23
7.3.2 Les facteurs de risque suspectés .....	23
7.4 Les symptômes .....	25
7.4.1 Le cas d'évolution intra-prostatique de la tumeur .....	25
7.4.2 Le cas de métastases .....	26
8. Diagnostic et dépistage .....	26
8.1 Diagnostic clinique .....	26
8.2 Diagnostic biologique .....	27
8.3 Diagnostic anatomopathologique .....	29
9. Traitement et prévention .....	30
9.1 Nouveautés dans le traitement des cancers prostatiques localise .....	30
9.2 Nouveautés dans Traitement des cancers prostatiques métastasés.....	31

## **CHAPITRE 2 MICROBIOME HUMAIN ET CANCER DE LA PROSTATE**

1. Généralité sur le microbiome humain .....	33
2. Microbiome, inflammation et cancer de la prostate .....	34
2.1 Microbiome prostatique et le cancer de la prostate .....	37
2.2 Microbiome urinaire et cancer de la prostate (microbiome direct) .....	38

2.2.1 Définition et composition de microbiote urinaire masculin normal.....	38
2.2.2 Méthodes d'identification des bactéries urinaires.....	39
2.2.3 Histoire de la découverte.....	42
2.2.4 Caractérisation du microbiome urinaire et prostatique dans le risque de cancer de la prostate.....	44
2.2.5 Classification des nouvelles bactéries urinaire identifiées reliées au cancer de la prostate .....	48
2.3 Microbiome intestinal et cancer de la prostate (microbiome indirect).....	50
2.3.1 Des études récentes sur la variation de microbiome intestinal dans le cancer de la prostate .....	52
3. Mécanismes microbiologiques associés au cancer de la prostate .....	55
3.1 Réponse inflammatoire et microenvironnement chronique .....	55
3.2 Régulation du microenvironnement immunitaire.....	56
3.3 Métabolite et régulation hormonale.....	57
3.4 Génotoxicité et régulation épigénétique .....	58
4. Utilisation du microbiome pour le diagnostic du cancer de la prostate .....	59
5. Le microbiome urinaire et intestinal dans la carcinogenèse et le traitement du cancer de la prostate .....	60
6. Analyse comparative des recherches récentes sur le microbiome urinaire et intestinal dans le cancer de la prostate .....	63
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>65</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>64</b>



## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Schéma des organes reproducteurs masculins .....	3
<b>Figure 2:</b> Anatomie chirurgicale de la prostate .....	6
<b>Figure 3:</b> schéma des zones de la prostate. ....	6
<b>Figure 4:</b> Anatomie zonale de la prostate selon McNeal en coupe transverse (A), coronale (B), axiale oblique (médiane) (C) et sagittale (D) (d'après l'EMC) .....	8
<b>Figure 5:</b> Histologie normale de la glande prostatique.....	9
<b>Figure 6:</b> Images endoscopiques de l'urètre pénien, de l'urètre Prostatique obstrué et sphinctérien .....	10
<b>Figure 7:</b> Test de Meares-Stamey ou test des quatre verres .....	13
<b>Figure 8:</b> Massage prostatique avec expression de la sécrétion prostatique (EPS) - Test des quatre verres.....	13
<b>Figure 9:</b> Schéma de localisation d'une tumeur cancéreuse.....	14
<b>Figure 10:</b> Comparaison entre la division cellulaire normale et les anomalies de division cellulaire dans le cancer.....	16
<b>Figure 11:</b> Classification et stadification du cancer de la prostate. (a) Le système de classification de Gleason. (b) Le système de stadification tumorale .....	20
<b>Figure 12:</b> Les 5 cancers masculins les plus fréquents en Algérie – 2017 .....	22
<b>Figure 13:</b> Vue latérale d'un appareil génital masculin lors d'un toucher rectal.....	27
<b>Figure 14:</b> Biopsies écho-guidées par voie transrectale .....	30
<b>Figure 15:</b> Mode de fonctionnement et activités anticancéreuses de la vitamine D .....	32
<b>Figure 16:</b> Ingénierie du microbiome humain (approches et technologies émergentes).....	33
<b>Figure 17:</b> Stade de développement de L'inflammation et du cancer de la prostate .....	36
<b>Figure 18:</b> Schéma explicatif pour L'analyse du microbiote par séquençage de l'ADN bactérien.....	41
<b>Figure 19:</b> Schéma explicatif de la culturomique et de son intérêt. MALDI-TOF : désorption laser-ionisation-temps de vol assisté par matrice .....	42
<b>Figure 20:</b> Arbre phylogénétique Des anaérobies exigeants cultivés .....	46
<b>Figure 21:</b> un aperçu du rôle du microbiote intestinal (GM) dans le cancer de la prostate dans l'axe intestin-prostate, qui régule l'abondance du GM dans la prostate via deux processus distincts, (la dysbiose et l'eubiose).....	51
<b>Figure 22:</b> Implication du microbiote intestinal dans la progression tumorale du cancer de la prostate via l'axe LPS–IL-6–STAT3 .....	56

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Classification des syndromes prostatiques selon Le NIDDK/NIH.....	11
<b>Tableau 2:</b> Diagnostic de la Prostatite Bactérienne - Symptômes Cliniques et Examens clinique et biologiques uro-génitaux. ....	12
<b>Tableau 3:</b> La classification TNM du cancer de la prostate selon American Joint Committee on Cancer (AJCC) .....	18
<b>Tableau 4:</b> Nouvelles espèces de bactéries.....	47

## **Liste des abréviations**

**ABBS** : Ensemble de Biomarqueurs Bactériens Anaérobies

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AGCC** : Les acides gras à chaîne courte

**AICR** : Institut Américain pour la Recherche sur le Cancer

**AJCC** : Comité Américain Conjoint sur le Cancer

**ALA** : Acide Alpha-Linolénique

**ARN** : Acide ribonucléique

**ARNm** : Acide Ribonucléique Messenger

**ARNr 16S** : Acide Ribonucléique ribosomique 16S

**BKV** : virus BK

**CPRCm** : Cancer de la Prostate Résistant à la Castration avec métastases

**CRP** : C-Réactive Protéine

**CRPC** : cancer de la prostate résistant à la castration

**Cap** : Cancer de la Prostate

**DHT** : la dihydrotestostérone

**ECBU** : L'Examen Cyto-Bactériologique des Urines

**EPCA-2** : Antigène Précoce du Cancer de la Prostate 2

**ERO** : Espèces Réactives de l'Oxygène

**GM** : microbiote intestinal

**HBP** : Hypertrophie Bénigne de la Prostate

**HG-PIN** : Néoplasie intraépithéliale prostatique de haut grade

**HPG** : hypothalamo-hypophyso-gonadique

**HPV** : Papillomavirus humain

**HR** : Rapport de risque

**HRR** : Réparation par Recombinaison Homologue

**ICP** : L'inflammation chronique de la prostate

**IL6** : Interleukine 6

**INCa** : Institut National du Cancer

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**ISUP** : Société Internationale de Pathologie Urologique

**IVU** : infections des voies urinaires

**KLK3** : Kallikréine 3

**LPS** : Lipopolysaccharides

**MALDI-TOF**: Matrix Assisted Laser Desorption Ionization/Time of Flight

**NF- $\kappa$ B** : Facteur nucléaire kappa B des lymphocytes B activés

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**NIDDK/NIH** : Institut National du Diabète et des Maladies Digestives et Rénales / Instituts Nationaux de la Santé

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OTU** : Unité Taxonomique Opérationnelle

**PARP** : Poly (ADP-ribose) Polymerase

**PC/DPC** : prostatites chroniques/douleurs pelviennes chroniques

**PCA3** : L'antigène du cancer de la prostate 3

**PD-1** : Protéine de mort cellulaire programmée 1

**PD-L1** : Ligand 1 de la mort cellulaire programmée

**PIA** : atrophie inflammatoire proliférative

**PIN** : Néoplasie intra-épithéliale prostatique

**PSA** : le dosage du PSA

**PTEN** : Homologue de la phosphatase et tensine

**QPCR** : Réaction de polymérisation en chaîne quantitative

**RA** : Récepteur Androgénique

**STAT3** : Transducteur de signal et activateur de la transcription 3

**TA** : une thérapie antiandrogénique

**TAMs** : Macrophages Associés à la Tumeur

**TLR** : Récepteur de type Toll

**TNM** : Tumeur / Nœud / Métastase

**TR** : toucher rectal

**TSM** : Taux Standardisé sur la population Mondiale

**Treg** : les cellules T régulatrices

**UEA** : l'Université d'East Anglia

**WCRF** : Fonds Mondial de Recherche contre le Cancer

**WGS** : Séquençage complet du génome

**ZC** : La zone centrale

**ZP** : La Zone Périphérique

**ZT** : Zone de Transition

## Résumé

Le cancer de la prostate est l'un des cancers les plus fréquents chez l'homme, particulièrement après 50 ans. Son diagnostic repose sur le dosage du PSA, le toucher rectal et la biopsie, tandis que les approches thérapeutiques évoluent vers des traitements plus ciblés, incluant, les thérapies hormonales, Radiothérapie avancée, Combinaison vitamine D et chimiothérapie, Immunothérapie et vaccins. Récemment, l'implication du microbiome humain en particulier intestinal et urinaire dans la genèse, la progression de ce cancer a suscité un intérêt scientifique croissant. Notre travail repose sur l'objectif d'étudier le rôle potentiel du microbiome dans le développement du cancer de la prostate ainsi que dans la réponse thérapeutique, en s'appuyant sur les études scientifiques les plus récentes. Ces dernières montrent que certaines bactéries urinaires et intestinales sont associées à un état inflammatoire chronique favorable à la carcinogenèse, et que des dysbioses pourraient également influencer l'efficacité des traitements, notamment l'hormonothérapie. Par ailleurs, le microbiome pourrait constituer un biomarqueur de dépistage ou même une cible thérapeutique innovante. En conclusion, les résultats disponibles sont prometteurs et ouvrent la voie à de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques, telles que la modulation ciblée du microbiome à l'aide de probiotiques, ou encore la transplantation de microbiote fécal. Toutefois, des études complémentaires restent nécessaires afin de mieux élucider les mécanismes impliqués et de valider l'utilisation du microbiome comme biomarqueur ou comme cible thérapeutique dans la prise en charge du cancer de la prostate.

**Mots clés :** cancer, prostate, microbiome humain, urinaire, intestinal, dysbioses.

## **Abstract**

Prostate cancer is one of the most common cancers in men, particularly after the age of 50. Its diagnosis relies on PSA testing, digital rectal examination, and biopsy, while therapeutic approaches are evolving toward more targeted treatments, including hormonal therapies, advanced radiotherapy, vitamin D and chemotherapy combinations, immunotherapy, and vaccines. Recently, the involvement of the human microbiome, especially the intestinal and urinary microbiome, in the genesis and progression of this cancer has attracted increasing scientific interest. Our work aims to study the potential role of the microbiome in the development of prostate cancer as well as in therapeutic response, based on the most recent scientific studies. These studies show that certain urinary and intestinal bacteria are associated with a chronic inflammatory state that favors carcinogenesis, and that dysbiosis could also influence the effectiveness of treatments, particularly hormone therapy. Furthermore, the microbiome could serve as a screening biomarker or even an innovative therapeutic target. In conclusion, the available results are promising and pave the way for new diagnostic and therapeutic approaches, such as targeted modulation of the microbiome using probiotics or even fecal microbiota transplantation. However, further studies are needed to better elucidate the mechanisms involved and to validate the use of the microbiome as a biomarker or therapeutic target in the management of prostate cancer.

**Key words:** cancer, prostate, human microbiome, urinary, intestinal, dysbiosis

## ملخص

سرطان البروستات هو واحد من أكثر أنواع السرطان شيوعاً لدى الرجال، خاصة بعد سن الخمسين. يعتمد تشخيصه على قياس مستوى مستضد البروستات النوعي (PSA)، والفحص الرقمي عبر المستقيم، والخزعة، في حين تتطور الأساليب العلاجية نحو علاجات أكثر استهدافاً تشمل العلاجات الهرمونية، والعلاج الإشعاعي المتقدم، والمزيج بين فيتامين د والعلاج الكيميائي، والعلاج المناعي واللقاحات. مؤخراً، أثار دور الميكروبيوم البشري، وخاصة المعوي والبولي، في نشأة وتطور هذا السرطان اهتماماً علمياً متزايداً. يركز عملنا على دراسة الدور المحتمل للميكروبيوم في تطور سرطان البروستات وكذلك في الاستجابة للعلاج، بالاعتماد على أحدث الدراسات العلمية. تظهر هذه الدراسات أن بعض البكتيريا البولية والمعوية مرتبطة بحالة التهابية مزمنة تهيئ لحدوث السرطان، وأن اختلال التوازن الميكروبي قد يؤثر أيضاً على فعالية العلاجات، خاصة العلاج الهرموني. علاوة على ذلك، قد يشكل الميكروبيوم علامة حيوية للكشف المبكر أو حتى هدفاً علاجياً مبتكراً. في الختام، النتائج المتوفرة واعدة وتفتح أفقاً جديدة لأساليب تشخيصية وعلاجية مثل تعديل الميكروبيوم بشكل مستهدف باستخدام البروبيوتيك، أو حتى زراعة الميكروبيوم البرازي. ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة إلى دراسات إضافية لتوضيح الآليات المعنية بشكل أفضل ولتأكيد استخدام الميكروبيوم كعلامة حيوية أو هدف علاجي في إدارة سرطان البروستات.

**الكلمات المفتاحية:** السرطان، البروستات، الميكروبيوم البشري، البولّي، المعوي، اختلال التوازن الميكروبي.





# INTRODUCTION

### Introduction

Avec le vieillissement démographique mondial, le cancer de la prostate s'impose comme un enjeu majeur de santé publique, constituant le second néoplasie la plus fréquente chez l'homme selon l'Organisation mondiale de la santé. En 2020, plus de 1,4 million de nouveaux cas ont été diagnostiqués et plus de 375 000 décès ont été recensés à l'échelle internationale, témoignant d'une incidence et d'une mortalité en constante augmentation [1,2]. Cette croissance est attribuable non seulement à l'allongement de l'espérance de vie, mais également à l'amélioration des méthodes de dépistage, notamment grâce au dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA). L'âge médian au se situe juste avant 70 ans, tandis que l'âge médian au décès dépasse 80 ans, soulignant l'impact prédominant de cette pathologie sur la population masculine âgée [3].

Autrefois, l'urine était considérée comme un milieu stérile, une idée qui a conduit les urologues et les chercheurs à négliger le rôle potentiel du microbiome dans le contexte du cancer de la prostate. Cependant, l'intérêt scientifique pour l'interaction entre le microbiome et cette pathologie c'est accru, notamment à la suite de la publication en 2020 dans la revue Science d'une étude révélant la présence d'un microbiome intratumoral [2].

Des études récentes ont démontré qu'il y a une corrélation entre le microbiome et l'apparition ainsi que l'évolution du cancer de la prostate. Le microbiome urinaire et intestinal suscite un intérêt croissant en raison de son implication potentielle dans divers processus pathologiques, notamment dans le développement et la progression des cancers, en particulier le cancer de la prostate [2].

Pour approfondir le rôle du microbiome dans la progression, les métastases et la résistance du cancer de la prostate, il est essentiel d'élargir les sources d'analyse du microbiote. La métagénomique, qui permet d'étudier directement le microbiome dans son environnement naturel, offre une couverture taxonomique étendue ainsi qu'un profilage fonctionnel précis. Récemment, les données métagénomiques ont été combinées avec celles issues du séquençage de l'ARNr 16S dans certaines études, ce qui a permis d'obtenir des résultats prometteurs dans la caractérisation du microbiome associé au cancer prostatique [2].

Dans ce contexte, Le cancer de la prostate est l'un des cancers les plus fréquents chez l'homme, caractérisé par une évolution souvent silencieuse et multifactorielle. Il résulte de l'interaction complexe entre des facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux et, plus récemment, microbiens. L'objectif de notre travail vise à démontrer l'implication potentielle du microbiome

urinaire et intestinal dans la pathogenèse du cancer de la prostate, Ces microbiomes attirent de plus en plus l'attention en raison de leur rôle potentiel dans la régulation de l'inflammation, de la réponse immunitaire locale et systémique, ainsi que dans le métabolisme des hormones. À travers cette étude, nous cherchons à approfondir la compréhension de cette corrélation en nous appuyant sur des analyses métagénomiques, dans le but de contribuer à l'identification de biomarqueurs microbiens pertinents pour le diagnostic précoce, le pronostic ou le développement de stratégies thérapeutiques ciblées.

Notre mémoire se répartit donc en deux grands chapitres :

Le premier chapitre est consacré à la présentation des informations fondamentales sur le cancer de la prostate. Il aborde l'explication des informations de base sur le cancer de la prostate et Une attention particulière est également portée aux approches thérapeutiques classiques et aux nouvelles stratégies de traitement, notamment les thérapies ciblées, l'immunothérapie et vaccins, Combinaison vitamine D et chimiothérapie...

Le deuxième chapitre s'intéresse au rôle émergent du microbiome, en particulier intestinal et urinaire, dans le développement et l'évolution du cancer de la prostate. Il met en lumière les résultats des études récentes utilisant des approches métagénomiques, et discute du potentiel de ces microbiomes comme biomarqueurs ou cibles thérapeutiques dans une perspective de médecine, et aussi contient une analyse comparative entre les deux études du microbiome urinaire et intestinale.

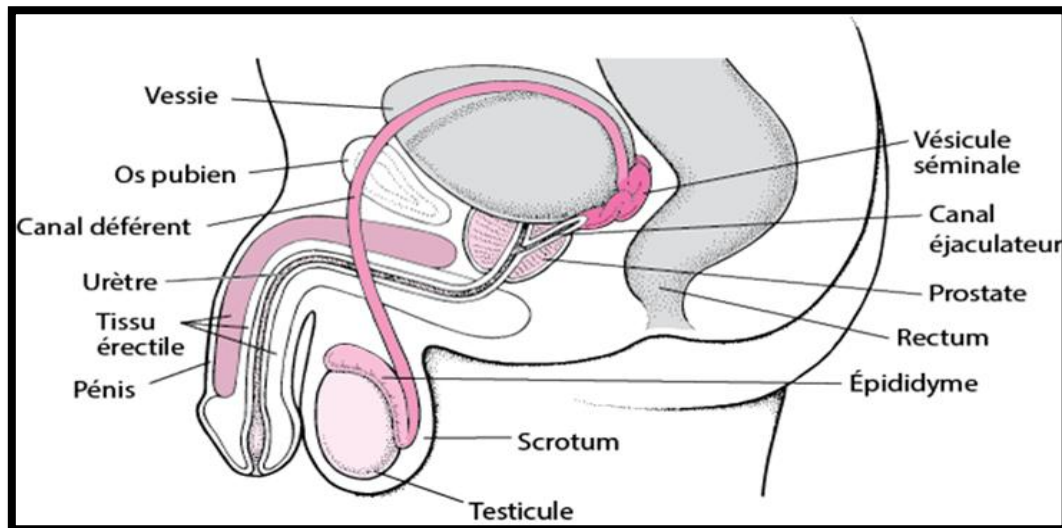


# Chapitre 1

## Cancer de la Prostate

## 1. Exploration de l'appareil reproducteur masculin

Le système reproducteur masculin est constitué d'un ensemble d'organes internes et externes fonctionne grâce à l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HPG), qui joue un rôle essentiel dans la synthèse de testostérone et la formation de spermatogenèse au niveau des testicules, Après leur production, les spermatozoïdes mûrissent dans l'épididyme, puis sont transportés via le canal déférent pour être expulsés au moment de l'éjaculation (figure 1) [4,5].



**Figure 1:** Schéma des organes reproducteurs masculins [5].

### 1.1 Les organes génitaux externes

#### 1.1.1 Les testicules

présentent une forme ovale, avec une longueur moyenne allant de 4 à 7 cm, et volume moyen se situe entre 20 et 25 ml. Elles contenues dans les bourses, sont deux glandes responsables de la production des spermatozoïdes, les gamètes mâles, et dans la libération des hormones sexuelles masculines [5,6].

#### 1.1.2 Le scrotum

C'est également appelé bourse et il est essentiel pour positionner les testicules à l'extérieur du corps humain. C'est un sac de peau épais qui enveloppe et protège les testicules, il sert également à contrôler leur température, qui doivent rester plus froides que le corps pour permettre une production normale de spermatozoïdes, les muscles crémastrs du scrotum se contractent pour rapprocher les testicules du corps et les réchauffer, ou se relâchent pour les éloigner et les refroidir, assurant ainsi une température idéale [7,5].

### **1.1.3 Le pénis**

C'est connu sous le nom de verge, est un organe qui remplit à la fois des fonctions reproductrices et urinaires chez l'homme. Il est constitué de la racine, des corps caverneux et du gland, avec l'ouverture de l'urètre à son extrémité, chez les hommes non circoncis, le gland est recouvert par le prépuce, il est composé de trois structures cylindriques remplies de sang, qui se gonflent pour provoquer une érection [8,5].

## **1.2 Les organes génitaux internes**

### **1.2.1 Les épидидymes**

Il se présente sous la forme d'un canal microscopique unique enroulé, mesurant environ 6 mètres de longueur totale. C'est une partie importante du système reproducteur masculin, il s'agit d'une structure tubulaire fine et allongée, en forme de virgule, situé derrière les testicules, jouant un rôle vital dans le stockage et la maturation des spermatozoïdes ; avant leur passage dans le canal déférent [5,7].

### **1.2.2 Le canal déférent**

sont constitués de deux conduits mesurant entre 30 et 45 cm de longueur, composés principalement de tissus fibreux et musculaires, chaque canal déférent est associé à des fibres musculaires, des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques et des nerfs, formant le cordon spermatique, il est pris naissance au niveau des testicules, dans le prolongement de l'épididyme, ils permettent le transport des spermatozoïdes depuis l'épididyme jusqu'aux vésicules séminales. Puis les spermatozoïdes sont transportés vers la prostate [9,10].

### **1.2.3 L'urètre**

L'urètre des hommes mesure entre 15 et 22 cm, il est divisé en quatre parties :

- L'urètre intra mural (pré prostatique) : relie la vessie au col vésical.
- L'urètre prostatique : est essentiel pour le mélange des sécrétions reproductives pour former le sperme.
- Urètre Membraneux : Traversant le diaphragme urogénital, et est enveloppé par le sphincter externe strié, jouant un rôle vital dans la régulation volontaire de la mictio
- Urètre Spongieux : se compose de deux sections ; l'urètre périnéal et l'urètre pénien, avec le méat urétral servant de point d'évacuation commun pour l'urine et le sperme [11].

Chez les hommes, l'urètre remplit deux fonctions importantes ; d'une part, il est responsable du transport de l'urine depuis la vessie vers l'extérieur du corps, d'autre part il est également une partie essentielle de l'appareil reproducteur ; car il permet l'éjaculation du sperme lors de l'acte sexuel [5].

#### **1.2.4 La prostate**

Positionnée juste en dessous de la vessie et entourant l'urètre, elle a une dimension similaire à celle d'une noix chez les jeunes hommes. Leur rôle dans la production du sperme est important. Elle est composée de deux zones principales :

- ✓ La zone centrale, qui peut s'hypertrophier avec l'âge.
- ✓ La zone périphérique : plus susceptible de développer un cancer [5,12].

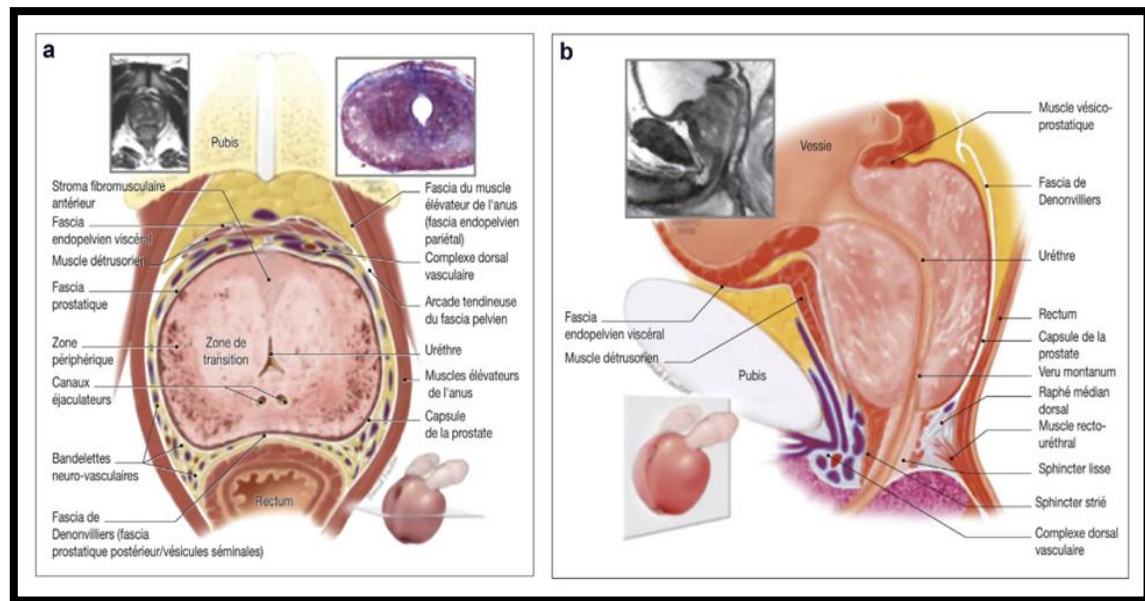
#### **1.2.5 Les vésicules séminales**

positionnées au-dessus de la prostate, se connectent aux canaux déférents pour former les canaux éjaculateurs qui traversent la prostate, la prostate et les vésicules séminales produisent un liquide riche en nutriments qui représente la majorité du volume du sperme, fournissant un environnement favorable aux spermatozoïdes, les canaux déférents et les glandes de Cowper qui situées dans l'urètre contribuent également, mais en moindre quantité [5].

## **2. Anatomie de la prostate**

### **2.1 Anatomie descriptive**

La prostate est une glande accessoire du système reproducteur de l'homme, se localisant dans la cavité prostatique sous le péritoine pelvien, au-dessus du diaphragme urogénital et en dessous de la vessie. Il se représente sous la forme d'un cône aplati dans l'aspect antéro-postérieur, avec la base orientée vers le haut (en direction de la vessie) et l'apex tournant vers le bas. Il est parcouru par la section initiale de l'urètre (urètre prostatique). La partie frontale est en lien avec la symphyse pubienne, tandis que la partie dorsale est reliée au rectum. Les côtés sont en liaison avec les muscles élévateurs de l'anus. Chez un adulte, la prostate a normalement un poids de 25 à 30 g et mesure approximativement 4 cm de long, 3,5 cm de large et 2,5 cm de haut (figure 2) [13,14].



**Figure 2:** Anatomie chirurgicale de la prostate [14].

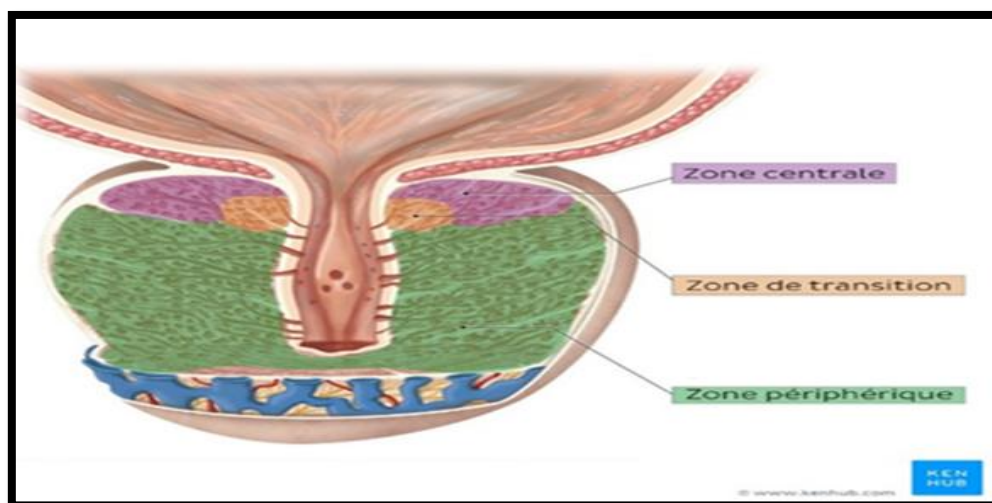
## 2.2 Anatomie Zonale de la Prostate

La prostate peut être divisée en trois zones principales : (figure 3) [15]

- ✓ La Zone Centrale.
- ✓ La Zone de Transition.
- ✓ La Zone Périphérique.

Et deux autres zones :

- ✓ Zone glandulaire périurétrale.
- ✓ Zone fibromusculaire antérieure.



**Figure 3:** schéma des zones de la prostate [15].



**2.2.1 Zone de Périphérique (ZP)**

C'est la plus importante en taille, Représente environ 70 % de la masse glandulaire totale de la prostate chez un jeune adulte, recouvre la surface postérieure et entoure l'urètre postérieur, occupant principalement l'apex prostatique mais une faible portion de la base et également délimitée des zones centrales et de transition par une couche fibreuse, c'est la région où la plupart des cancers de la prostate se développent [16].

**2.2.2 Zone Centrale (ZC)**

C'est la majeure partie de la base de la prostate et représente environ 25% de la masse glandulaire, est située en arrière de la zone de transition et entoure les canaux éjaculateurs et leurs canaux s'abouchent dans l'urètre prostatique distal à proximité du veru montanum [17].

**2.2.3 Zone de Transition (ZT)**

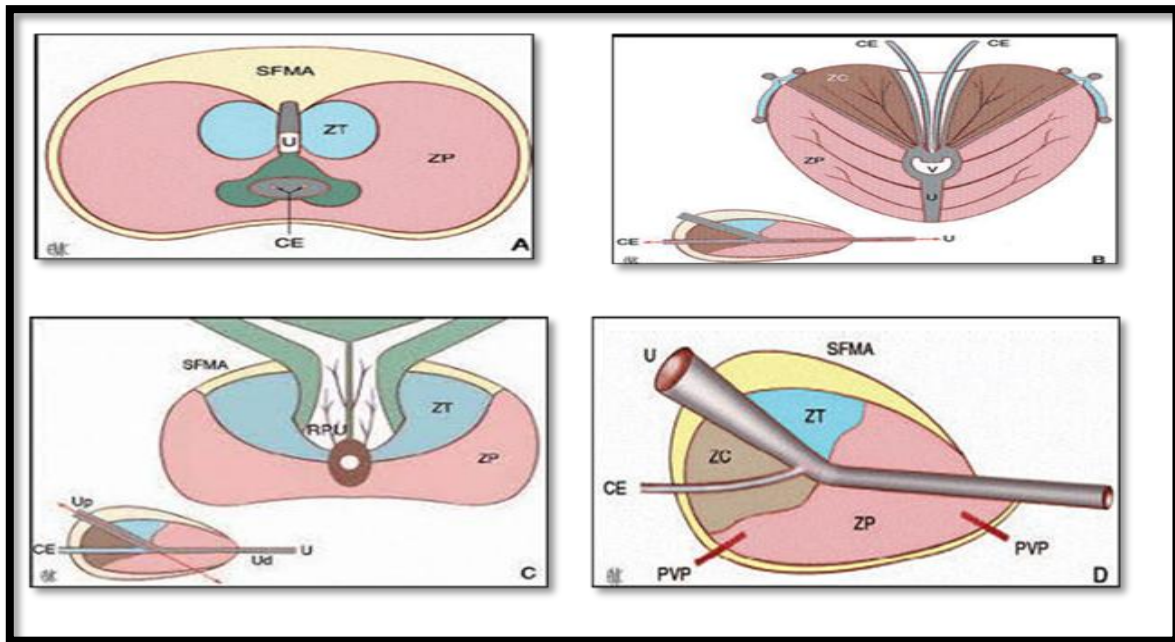
entourant l'urètre prostatique proximal, est composée de deux lobes représentant 5 % de la masse glandulaire prostatique, avec une localisation prédominante antéro-latérale par rapport à celui-ci, cette zone est associée à l'hypertrophie bénigne de la prostate et est à l'origine d'environ 20 % des cancers prostatiques. Les travaux de McNeal ont montré que l'adénome prostatique, également connu sous le nom d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), se développe principalement dans la zone de transition [17].

**2.2.4 La Zone Glandulaire Périurétrale**

entoure l'urètre prostatique proximal, représente moins de 1 % de la masse glandulaire prostatique et est constituée de glandes tubulo-alvéolaires drainant directement dans l'urètre proximal et associée au stroma fibromusculaire antérieur, dépourvu de tissu glandulaire. Elle peut subir une hyperplasie nodulaire, formant le « lobe médian ». Elle est Rarement impliquée dans les cancers prostatiques, qui prédominent dans la zone périphérique [17].

**2.2.5 La zone Fibromusculaire Antérieure**

La dernière zone, le stroma Fibromusculaire Antérieur, est développée à partir du col vésical en proximal et du sphincter strié en distal. Situé en avant de l'urètre prostatique, il est constitué de fibres musculaires lisses et striées, sans tissu glandulaire (Figure 4) [17].



**Figure 4:** Anatomie zonale de la prostate selon McNeal en coupe transverse (A), coronale (B), axiale oblique (médiane) (C) et sagittale (D) (d'après l'EMC) [17].

### 2.3 Histologie normale de la prostate

La prostate est formée de 30 à 40 lobules qui se regroupent pour former une zone centrale autour de l'urètre, s'ouvrant à travers des canaux excréteurs, les lobules sont formés d'alvéoles glandulaires, également appelées acinus, qui sont entourées d'un stroma important (figure 5) [18].

- **L'épithélium glandulaire**

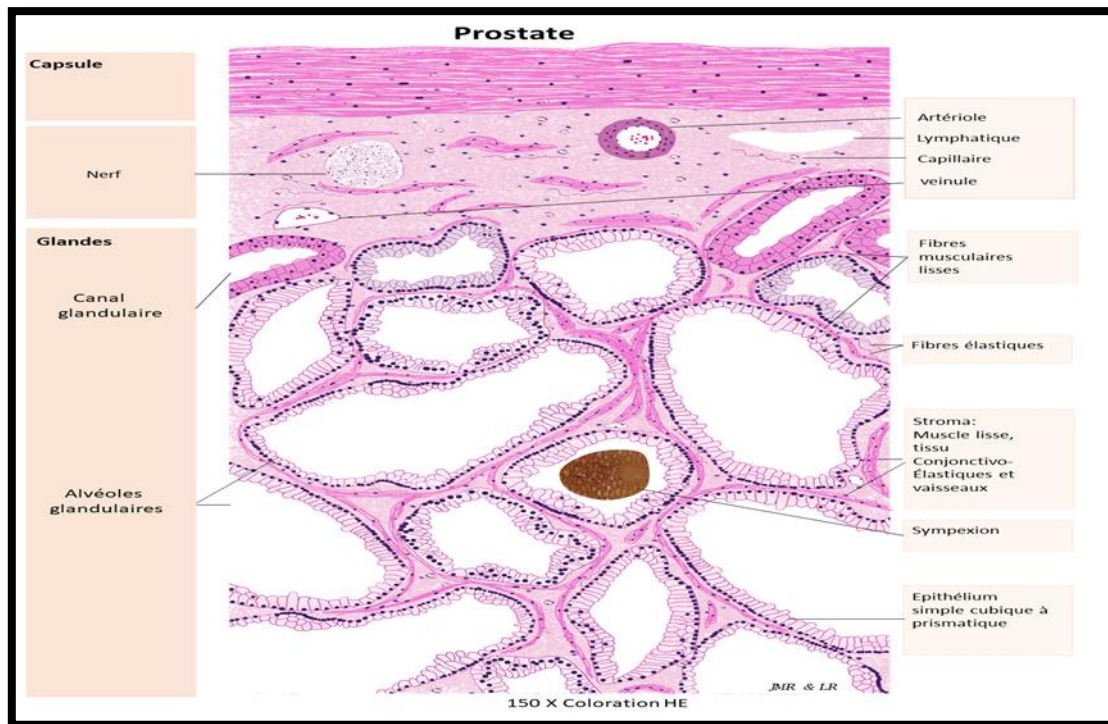
C'est constitué d'une couche de cellules cubiques ou prismatiques reposant sur une lame basale, ces cellules sont disposées en festons de tailles variables qui bordent les alvéoles, on y trouve aussi quelques cellules basales assurant le renouvellement cellulaire. Les cavités glandulaires peuvent contenir des concrétions arrondies ; des sympexions absentes avant l'âge de 25 ans [18].

- **Le stroma prostatique**

très développé, délimite les lobules par des cloisons et est composé de fibres conjonctives et élastiques, de fibres musculaires lisses ainsi que de plexus veineux [18].

- **Les canaux excréteurs**

caractérisés par une section irrégulière, leur coloration plus intense par rapport aux alvéoles, ce qui permet de les différencier [18].



**Figure 5:** Histologie normale de la glande prostatique [18].

## 2.4 Fonction de la prostate

C'est une glande masculine essentielle qui joue un certain nombre de rôles essentiels dans la santé reproductive et urinaire de l'homme.

- ✓ La prostate est fondamentale dans la fabrication du sperme ; celui-ci se compose de spermatozoïdes générés par les testicules et de fluide séminal produit par la prostate et les vésicules séminales.
- ✓ Les sécrétions de la prostate composent environ 20 % du volume global du liquide séminal, le reste étant fourni par les vésicules séminales, qui produisent aussi le fructose, une source d'énergie pour les spermatozoïdes.
- ✓ Ces sécrétions contribuent à la préservation et au mouvement des spermatozoïdes, tout en leur offrant la capacité de résister à l'acidité du vagin.
- ✓ La prostate joue un rôle dans l'éjaculation en fermant l'urètre, ce qui empêche l'accumulation de l'urine et du sperme.
- ✓ Cette glande, grâce à ses fibres musculaires lisses, protège aussi le retour de l'urine vers les vésicules séminales pendant la miction.
- ✓ La prostate joue aussi un rôle hormonal en convertissant près de 5 % de la testostérone en dihydrotestostérone, un produit plus actif [19].

### 3. Pathologie de la prostate

La prostate d'un homme peut être affectée par diverses maladies tout au long de sa vie, les trois principales étant l'hypertrophie bénigne, la prostatite et le cancer de la prostate.

#### 3.1 Hypertrophie Bénigne de la Prostate (HBP)

C'est un processus physiologique plutôt qu'une maladie, elle est caractérisée par une hyperplasie fibro-myo-glandulaire située dans la partie péri-urétrale de la prostate où se forment des nodules macroscopiques appelés adénomes, on estime que 50 % des hommes de 50 ans présentent une HBP macroscopique, et ce chiffre monte à 80 % à 80 ans mais Seuls 20 % développeront des symptômes, les causes exactes ne sont pas bien comprises ; mais des altérations hormonales, notamment une diminution de la testostérone libre et une augmentation de la dihydrotestostérone et de l'œstradiol avec l'âge, jouent un rôle [20].

Le fibro-adénome comprime et étire l'urètre prostatique, entraînent une augmentation significative de la résistance à l'écoulement urinaire, empêchant une vidange complète de la vessie (Figure 6) [20].



**Figure 6:** Images endoscopiques de l'urètre pénien, de l'urètre Prostatique obstrué et sphinctérien [20].

#### 3.2 Prostatite

La prostatite est caractérisée par une douleur associée à un gonflement, une inflammation, ou les deux, de la glande prostatique. Elle affecte environ 1% des hommes à un moment de leur vie, ce qui en fait une affection relativement rare, le diagnostic est basé sur des critères cliniques et confirmé par une analyse des urines, en présence de symptômes mictionnels, il est important de

vérifier s'il existe une origine bactérienne, le traitement est symptomatique et peut être associé à une antibiothérapie selon les cas [21,22].

La prostatite se divise en quatre types principaux :

- ✓ Syndrome de la douleur chronique pelvienne.
- ✓ Prostatite bactérienne aiguë.
- ✓ Prostatite bactérienne chronique.
- ✓ Prostatite non bactérienne ou prostatite asymptomatique [22].

Le NIDDK/NIH a établi un système de classification des prostatites en 1995, qui est devenu une norme mondiale depuis 1999 (Tableau 1) [23].

**Tableau 1:** Classification des syndromes prostatiques selon Le NIDDK/NIH [23].

Les catégories	Les caractéristiques
<b>Catégorie 1 :</b> prostatites aiguës bactériennes	Symptomatologie sévère avec infection urinaire.
<b>Catégorie 2 :</b> prostatites chroniques bactériennes	Infection bactérienne asymptomatique de la prostate avec épisodes infectieux récidivants liés aux même pathogènes.
<b>Catégorie 3 :</b> prostatites chroniques/douleurs pelviennes chroniques (PC/DPC)	Caractérisées par des douleurs pelviennes chroniques, troubles urinaires ou sexuels en l'absence d'infection urinaire.
<b>Catégorie 4 :</b> prostatites inflammatoires asymptomatiques	Inflammation prostatique sur les pièces anatomiques ou biopsie en l'absence de trouble génito-urinaire.

Les prostatites peuvent être classées en deux catégories principales : bactériennes et non bactériennes ; bien que la majorité des prostatites soient non bactériennes, Dans les cas chroniques, il est souvent difficile de déterminer si la cause est bactérienne ou non [24].

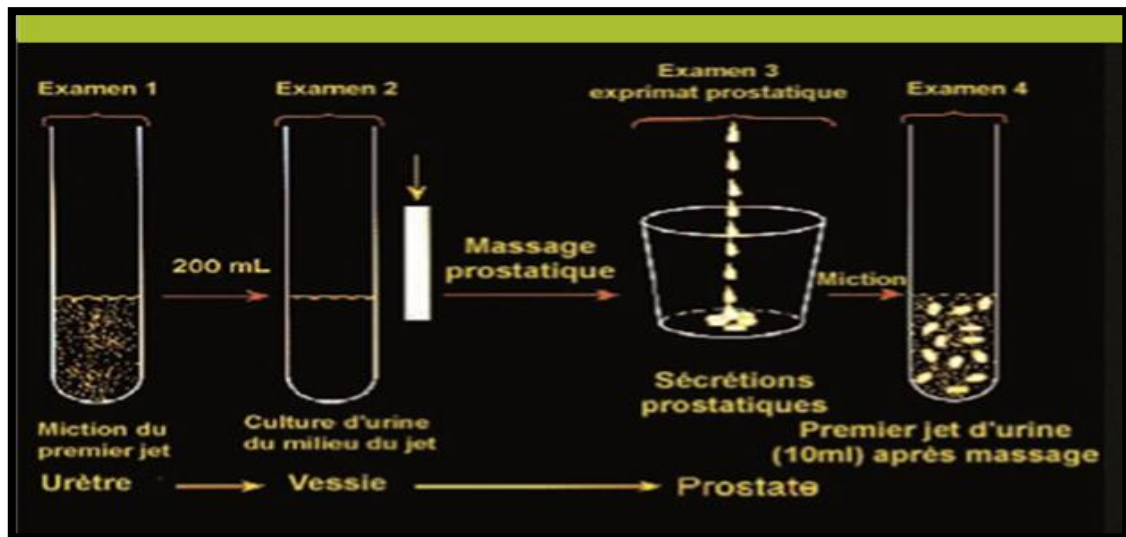
Les prostatites bactériennes peuvent se présenter sous forme aiguë ou chronique, Principalement causées par des micro-organismes urinaires tels que *Klebsiella*, *Proteus*, *Escherichia coli*, ainsi que par *Chlamydia* dans certains cas, malgré ces connaissances, le mécanisme précis de pénétration et d'infection de la prostate par ces micro-organismes reste n'est pas encore bien compris. Les infections chroniques peuvent résulter de bactéries qui se cachent dans la glande et résistent aux traitements antibiotiques [24].

Les prostatites non bactériennes peuvent être soit inflammatoires, soit non inflammatoires, elles sont souvent déclenchées par une mauvaise relaxation du sphincter urinaire ou une dyssynergie entre la vessie et l'urètre, cela peut entraîner un reflux urinaire dans les canaux prostatiques, provoquant une inflammation, ou une réaction exagérée du système pelvien, entraînant des douleurs chroniques sans inflammation (Tableau 2) [24].

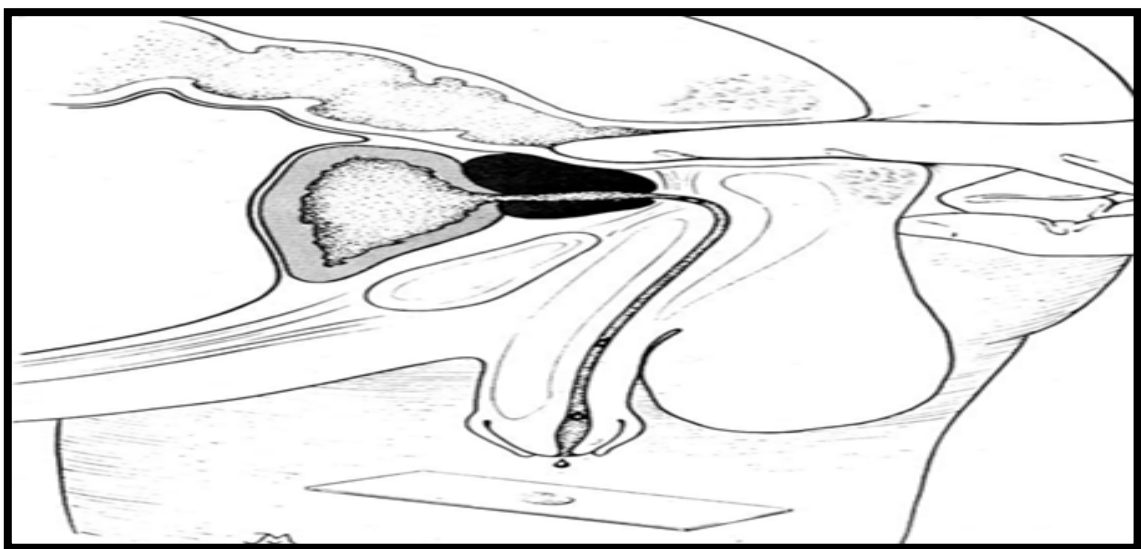
**Tableau 2:** Diagnostic de la Prostatite Bactérienne - Symptômes Cliniques et Examens clinique et biologiques uro-génitaux.

<b>Diagnostic de la prostatite bactérienne</b>		
<b>Prostatite aiguë/ chronique</b>	<b>Symptômes clinique</b>	<b>Examens clinique et biologiques uro-génitaux</b>
Prostatite aiguë bactérienne	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fièvre (température <math>\geq 38</math> °C et souvent à 40 °C) avec des frissons, une sensation de malaise, des myalgies.</li> <li>✓ Symptômes urinaires avec des brûlures mictionnelles, une Pollakiurie, une impériosité mictionnelle, une dysurie</li> <li>✓ Douleurs pelviennes, périnéales, urétrales, pénienues, Parfois rectales.</li> <li>✓ Prostate douloureuse au toucher rectal [25].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Effectuer un toucher rectal pour évaluer la prostate.</li> <li>✓ Confirmation bactériologique du diagnostic par un ECBU (<math>\pm</math> hémoculture), Bactéries à Gram négatif (<i>Escherichia Coli</i> 80% des cas)</li> <li>✓ Confirmation de l'inflammation et de l'infection biologique en cas de doute diagnostique clinique (NFS, CRP, <math>\pm</math> hémoculture).</li> <li>✓ Recherche de facteurs de complications associés (glycémie à jeun, clairance de la créatinine).</li> <li>✓ Une étape radiologique [25].</li> </ul>
Prostatite chronique bactérienne	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Prostatite bactérienne chronique ne présentent généralement pas de signes.</li> <li>✓ Signes généraux généralement absent (sans fièvre)</li> <li>✓ Ont des infections urinaires répétitives.</li> <li>✓ Ressentir des douleurs dans diverses parties du corps, comme les testicules ou le dos.</li> <li>✓ L'examen rectal peut montrer une prostate normale, sensible ou molle [26]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ L'examen rectal</li> <li>✓ ECBU avec antibiogramme</li> </ul> <p>Si positif → diagnostic de prostatite chronique bactérienne</p> <p>Si négatif → test de Meares et Stamey analyse de sécrétions prostatiques après massage prostatique) (Figure 7-8).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Analyse de prélèvements de sperme. [19,22,26]</li> </ul>





**Figure 7:** Test de Meares-Stamey ou test des quatre verres [19].



**Figure 8:** Massage prostatique avec expression de la sécrétion prostatique (EPS)  
- Test des quatre verres [19].

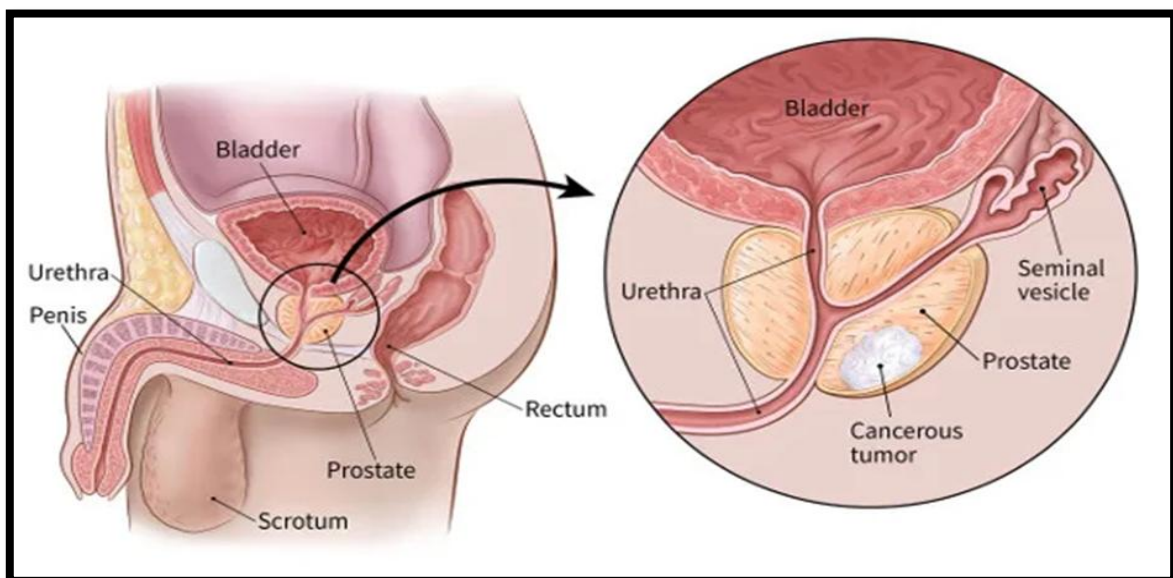
## 4. Cancer de la prostate

### 4.1 Définition

Le corps humain est constitué de milliards de cellules qui se divisent et se renouvellent continuellement tout au long de la vie. Il arrive cependant que certaines cellules nouvellement formées présentent des anomalies et commencent à se multiplier de manière incontrôlée, conduisant à une accumulation de cellules anormales et malignes : c'est ce que l'on appelle le cancer [27].

Le cancer de la prostate est le type de cancer le plus fréquent chez les hommes de plus de 50 ans dans le monde entier. On compte plus de 670 000 nouveaux cas enregistrés annuellement. Il s'agit de la troisième cause de mortalité liée au cancer, juste derrière les cancers du poumon et colorectal. Dans la grande majorité des cas, les cancers de la prostate sont des adénocarcinomes, issus des cellules épithéliales qui tapissent la surface de la prostate. Le néoplasie intra-épithélial prostatique (PIN) est perçu comme une lésion antécédente au cancer de la prostate. Elle se distingue par des modifications nucléo-cytoplasmiques confinées à une seule couche cellulaire au sein des glandes et des tubules de la prostate. Trois niveaux de dysplasie ont été établis, allant de la dysplasie légère, qui peut parfois être indiscernable de l'épithélium normal, jusqu'à la dysplasie sévère (PIN de haut grade) [28,27,29].

Comme cela a été indiqué également, le CaP dépend de la glande prostatique, où l'adénome est localisé dans la zone périphérique, riche en petites glandes et propice au développement des cancers. Environ 75 % des CaP sont détectés dans la zone périphérique, 20 % dans la zone de transition et 5 % dans la zone centrale, ce qui entraîne des perturbations urinaires imminentes. Les cancers de la prostate qui demeurent à l'intérieur de la capsule prostatique sont décrits comme étant localisés, alors que ceux dont les cellules cancéreuses ont dépassé cette barrière sont classés comme localement avancés ou même métastatiques [29].



**Figure 9:** Schéma de localisation d'une tumeur cancéreuse [30].



## 4.2 Histoire de cancer de prostate

Peu identifié au 19<sup>ème</sup> siècle, où des cas de cancer de la prostate (CaP) étaient exposés lors de conférences médicales comme étant un événement exceptionnel, il s'agit désormais du cancer le plus répandu chez les hommes. Effectivement, le CaP est le plus fréquent chez les hommes en France, avec plus de 62 000 nouveaux cas chaque année, surpassant ainsi le cancer du poumon (24 000 nouveaux cas). Il se classe également au deuxième rang des causes de mortalité par cancer chez les hommes dans les pays occidentaux, juste après le cancer bronchique, qui entraîne environ 10 000 décès annuels (comparativement à près de 27 000 pour le cancer bronchique). Par conséquent, le CaP constitue un enjeu crucial de santé publique [29].

Après des années de croissance lente mais constante, on a observé une augmentation notable de l'incidence du cancer de la prostate entre 1989 et 1993. Entre 1995 et 2000, le nombre de cas a progressé en moyenne de 9 % par an, et cette augmentation est estimée à environ 15 % par an depuis 2000. Cette progression s'explique essentiellement par le vieillissement de la population (au cours du 19<sup>ème</sup> siècle, la durée de vie des hommes était inférieure à 50 ans, comparativement à 73 ans actuellement), mais aussi par les progrès des méthodes de dépistage, notamment l'introduction du dosage du PSA comme outil de diagnostic précoce. Ainsi, un grand nombre de cancers de la prostate qui étaient précédemment non détectés sont désormais identifiés. Par ailleurs, il est fréquent que des hommes décèdent en étant porteurs d'un cancer de la prostate, sans que celui-ci soit la cause de leur décès. Entre 2000 et 2004, l'âge moyen au moment du diagnostic de ce cancer était de 68 ans [29].

Le pronostic du cancer de la prostate est généralement préféré par rapport à d'autres types de cancer. La survie des patients s'est considérablement améliorée au fil du temps, en particulier grâce aux méthodes de diagnostic et à la détection précoce, en particulier en raison des méthodes de diagnostic basées sur le dosage du PSA. Cela vous permet de reconnaître plus de cancers à un stade légèrement développé. Ceci est lié à de meilleures prévisions et contribue à une augmentation de la survie moyenne [29].

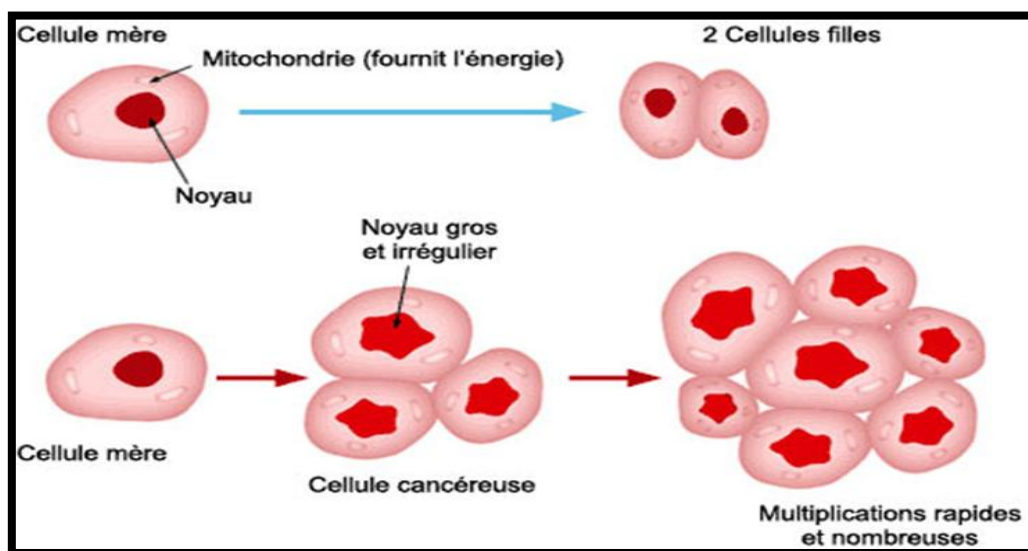
Cependant, il reste difficile de distinguer cet effet de la progression du diagnostic de l'amélioration thérapeutique. La gravité du cancer dépend essentiellement de l'étendue de la tumeur, de la pénétration des tissus adjacents, de s'elle a été localisée ou s'elle a formé des métastases à distance, et du type et de l'étendue de la tumeur maligne des cellules cancéreuses. De plus, le cancer de la prostate reste souvent confiné aux glandes, avec peu d'effet sur l'état de santé général du patient [29].

## 5. Mécanismes du cancer de la prostate

- Anomalies de la division cellulaire

Le cancer de la prostate commence son développement à travers les cellules prostatiques qui enveloppent les petites glandes présentes dans la prostate. Généralement, les cellules se développent et se divisent en fonction d'un processus déterminé par les infos présentes dans le noyau cellulaire. Lorsque ce processus de développement ne respecte plus les règles du programme cellulaire, la division se réalise de manière défavorable et incontrôlée, conduisant à la formation d'une tumeur. Cette tumeur peut être classée comme bénigne n'entraînant pas de risque significatif pour la santé, ou maligne, ce qui indique qu'elle appartient à un cancer [31].

La tumeur cancéreuse a la capacité de détruire d'autres cellules et de se propager à distance vers d'autres régions du corps. On désigne cela par le terme de métastases. Elle a également la possibilité de récupérer après le traitement [31].



**Figure 10:** Comparaison entre la division cellulaire normale et les anomalies de division cellulaire dans le cancer [31].

- Fonction des hormones androgènes

L'évolution et l'avancement du cancer de la prostate sont grandement guidés par les androgènes, en particulier la testostérone et son récepteur, le récepteur androgénique (RA). Le cancer primaire est généralement androgéno-dépendant. Sous pression thérapeutique, certaines cellules tumorales passent à un état indépendant ou résistant aux hormones, ce qui leur permet de se multiplier sans stimulation androgénique externe, en raison de mutations dans le récepteur androgénique [32].

- **Génétiques et cellulaires**

Le cancer évolue généralement à partir de lésions précoces nommées PIN (néoplasie intra-épithéliale prostatique), dans lesquelles la membrane basale est affectée, indiquant une progression vers un cancer infiltratif. La carcinogenèse est associée à des mutations dans des oncogènes, tels que BCL-2, ainsi que dans des gènes suppresseurs de tumeur (anti-oncogènes) comme p53. Ces modifications facilitent la survie et l'expansion des cellules cancéreuses en empêchant l'apoptose et en perturbant la régulation du cycle cellulaire [33].

## **6. Classification du Cancer de la Prostate**

Parmi les systèmes de classification du cancer de la prostate, on retrouve le score de Gleason qui mesure l'agressivité des cellules, la classification TNM qui détermine l'extension anatomique de la tumeur et les catégories de risque de D'Amico qui anticipent la possibilité d'une récurrence.

### **6.1 Classification TNM**

Le système de classification TNM sert à analyser les propriétés d'un cancer en fonction des critères de dissémination anatomique locale, régionale et métastatique. Elle est notamment adoptée par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Au début des années 50, c'est le Professeur Denoix de l'Institut Gustave-Roussy qui a initialement employé cette classification internationale. S'appuie sur une combinaison d'indicateurs de classement, représentés par les lettres T (taille et degré d'extension de la tumeur initiale), N (nombre et position des ganglions lymphatiques régionaux touchés) et M (niveau d'avancement des métastases). La méthode propose un langage partagé pour l'évaluation des cancers, facilitant ainsi le transfert d'informations sur leur sujet, la codification de leurs protocoles de traitement et fournissant une indication de leur niveau de gravité (de 1 à 4) grâce à la combinaison du classement des stades TNM (Tableaux 3) [34,35].

**Tableau 3:** La classification TNM du cancer de la prostate selon American Joint Committee on Cancer (AJCC) [35].

Classification TNM	
<b>T</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tx : Tumeur non évaluée</li> <li>• To : Tumeur non retrouvée</li> <li>• T1 : Tumeur non palpable ni visible en imagerie               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T1a : &lt; 5 % du tissu réséqué</li> <li>○ T1b : &gt; 5 % du tissu réséqué</li> <li>○ T1c : Tumeur découverte après augment</li> </ul> </li> <li>• T2 : Tumeur limitée à la prostate               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T2a : Jusqu'à la moitié d'un lobe</li> <li>○ T2b : &gt; la moitié d'un lobe</li> <li>• T2c : 2 Lobes touchés</li> </ul> </li> <li>• T3 : Extension au-delà de la capsule               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T3a : Extracapsulaire</li> <li>○ T3b : Vésicule séminale</li> </ul> </li> <li>• T4 : Extension aux autres structures</li> </ul>
<b>N</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N0 : Pas d'atteinte ganglionnaire</li> <li>• N1 : Atteinte ganglionnaire pelvienne</li> <li>• Nx Statut ganglionnaire inconnu</li> </ul>
<b>M</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M0 : Pas d'atteinte métastatique</li> <li>• M1 : Atteinte métastatique               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ M1a : Atteinte ganglionnaire extra-pelvienne</li> <li>○ M1b : Atteinte osseuse</li> <li>○ M1c : Atteinte métastatique d'autres organes</li> </ul> </li> <li>• Mx : Statut métastatique inconnu</li> </ul>

• **Stadification proposée par l'Institut National du Cancer**

Il existe également d'autres systèmes de classification TNM

• **STADE 1** : Cancer de la prostate localisé

T1-N0-M0 ou T2-N0-M0

• **STADE 2** : Cancer de la prostate localement avancé

T3-N0-M0 ou T4-N0-M0

La tumeur a dépassé la capsule prostatique, mais il n'y a aucune atteinte des ganglions lymphatiques ni de métastases à distance.

• **STADE 3** : Cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne

Tout T-N1-M0

La tumeur c'est propagée vers les ganglions lymphatiques, mais sans provoquer de métastases dans d'autres organes.

- **STADE 4** : Cancer de la prostate métastatique

Tout T-tout N-M1 [34].

## 6.2 Le Score De Gleason

Le système de Gleason constitue actuellement la méthode histologique la plus utilisée à l'échelle nationale et internationale pour évaluer l'adénocarcinome de la prostate. Cette classification repose exclusivement sur l'analyse de l'architecture tumorale prostatique. Le barème de notation des modèles de Gleason a été actualisé depuis sa version originale. La version la plus récente intègre des ajustements issus de la réunion de consensus de l'International Society of Urological Pathology (ISUP) en 2014, publiés en 2016, et a été validée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [36].

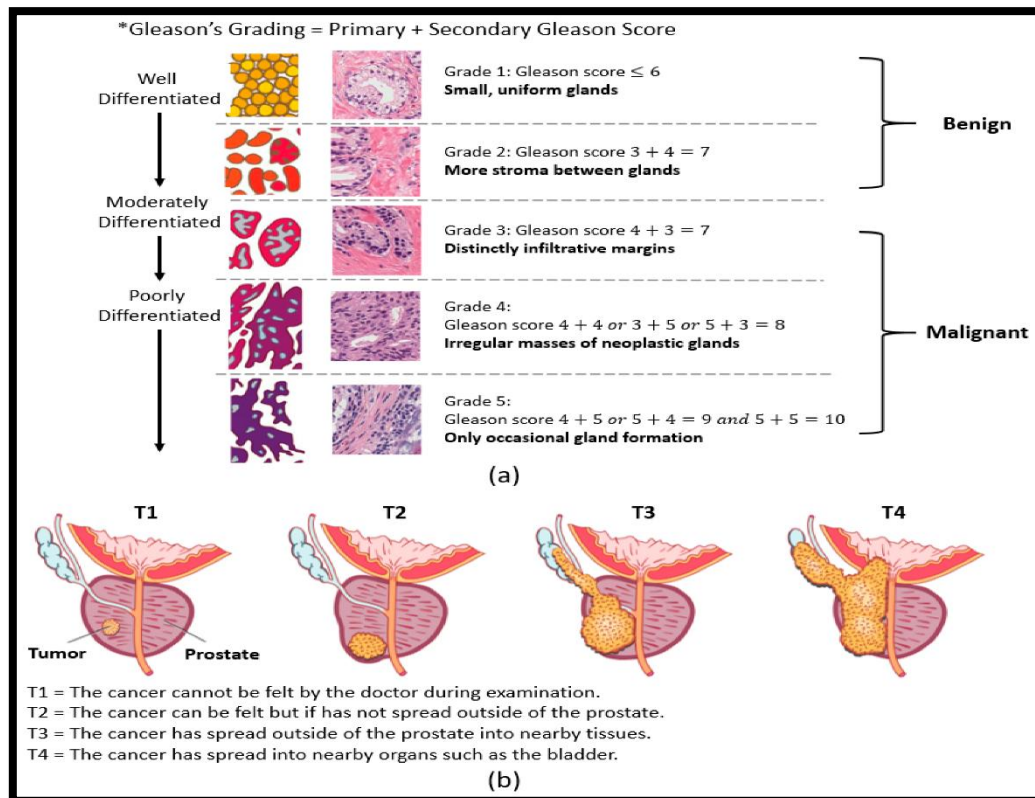
Le score histopronostique de Gleason évalue l'agressivité de la tumeur en se basant sur deux critères principaux :

- ✓ Le degré de différenciation des cellules tumorales.
- ✓ Le rythme mitotique, qui indique la multiplication cellulaire.

Chaque groupe cellulaire est classé selon un grade allant de 1 (cellules bien différenciées) à 5 (cellules indifférenciées).

Le score de Gleason correspond à la somme des grades des deux populations cellulaires les plus abondantes observées dans les biopsies. Un score élevé indique un pronostic plus défavorable.

- Score 2 à 6 : tumeur bien différenciée, pronostic favorable.
- Score 7 : tumeur moyennement différenciée.
- Score 8 à 10 : tumeur peu différenciée ou indifférenciée, pronostic défavorable (figure 11) [37,38].



**Figure 11:** Classification et stadification du cancer de la prostate.

(a) Le système de classification de Gleason.

(b) Le système de stadification tumorale [38].

### 6.3 Classification de d'Amico

#### • Le dosage du PSA

L'analyse du PSA via une analyse sanguine est essentielle pour la détection du cancer de la prostate et détecter d'éventuelles anomalies, il est également utilisé pour surveiller la progression de la maladie pendant tout le parcours thérapeutique. Il arrive que le taux de PSA soit normal même en présence d'une masse tumorale naissante, c'est pourquoi ce test ne suffit pas pour confirmer un cancer de la prostate, et il est nécessaire de procéder à d'autres analyses [39].

Certaines mesures Toutefois peuvent être comprises dans le contexte d'un cancer de la prostate :

- PSA compris entre 4 et 10 ng/ml : présence éventuelle d'un cancer de prostate localisé ;
- PSA > 30 ng/ml : présence d'une tumeur localement avancée avec présence probable envahissement ganglionnaire ;

- PSA > 100 ng/ml : présence d'un cancer de prostate avancé au niveau local et à distance, avec une forte probabilité de métastases osseuses ou viscérales.

La classification de D'Amico souligne le risque tumoral en associant les résultats du score de Gleason, du stade clinique et du niveau de PSA.

- Les tumeurs de bas risque (Stade T1c ou T2a, PSA < 10 ng/mL et Gleason 6).
- Les tumeurs de risque intermédiaire (Stade T2b ou T2c, PSA compris entre 10 et 20 ng/mL et Gleason 7).
- Les tumeurs à haut risque (Stade T3, PSA > 20 ng/mL et Gleason > 7) [39].

## 7. Épidémiologie et facteurs de risque

Le cancer de la prostate représente un problème majeur de santé publique, dans les pays développés. En France et dans la plupart des pays industrialisés, il s'agit du cancer le plus courant chez les hommes âgés de plus de 50 ans [40].

### 7.1 Incidence et prévalence du cancer de la prostate

#### 7.1.1 Dans le monde

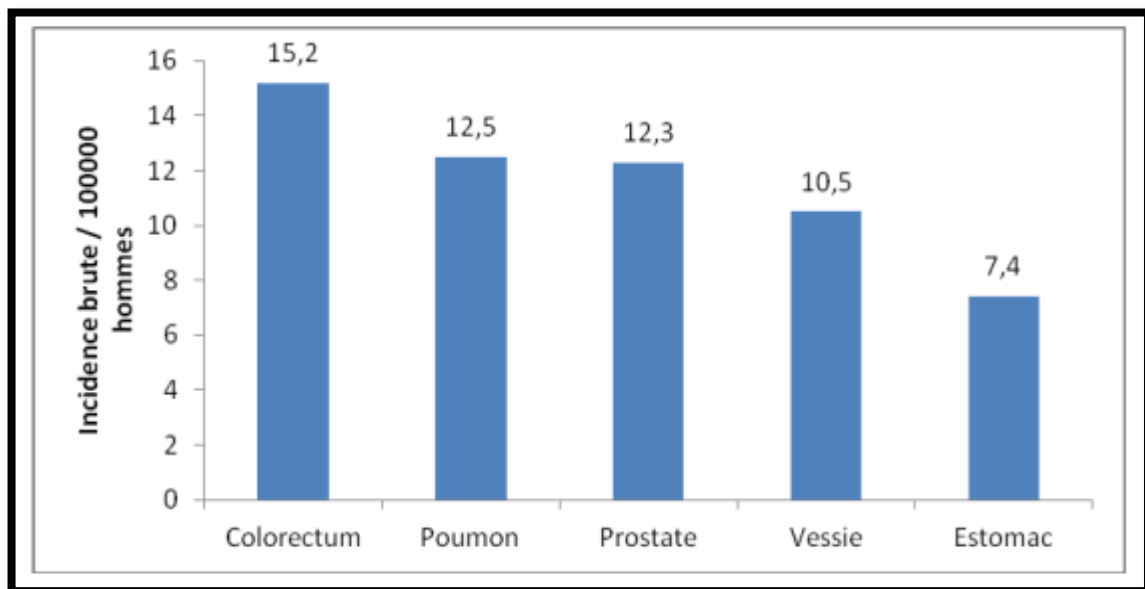
Il est le cancer le plus souvent observé chez les hommes en France, avec 53 917 nouveaux cas identifiés en 2011. Ce phénomène se retrouve également en Europe où il occupe également la position de premier cancer le plus courant. Sur le plan mondial, il occupe la deuxième place, juste après le cancer du poumon. Le diagnostic survient généralement à l'âge moyen de 69 ans, période où le taux d'incidence atteint son pic [40].

En France, le cancer de la prostate est le plus rapporté dans les diagnostics de cancer : il représente 16% des cancers diagnostiqués et 28% des diagnostics chez les hommes. En 2018, on estimait à 50 400 nouveaux cas diagnostiqués cette année-ci d'après les "Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018" (publiée par le réseau FRANCIM et accessible sur le site de l'INCA). En 2017, la prévalence était estimée à 643 156 personnes. L'examen des tendances entre 1990 et 2018 indique que le taux d'incidence (TSM) chez les hommes est relativement constant. Le taux a connu une légère tendance haussière avec une moyenne d'augmentation de 0,1% par an, atteignant 402.1 cas pour 100 000 en 2005, avant de se stabiliser, dans 2018, à 330,2 cas pour 100 000. Au cours de la période du milieu de 2010 à 2018, le taux d'incidence a connu une période de déclin, à une moyenne de 1,4% par ans [41].

Aux Pays-Bas, les données récentes ressemblent à ce qu'on observe en France, avec une hausse de l'incidence. De la même façon, aux États-Unis, les cas ont recommencé à augmenter depuis 2014 [42].

### 7.1.2 En Algérie

En 2017, le cancer de la prostate était le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes en Algérie, avec une incidence brute de 12,3 nouveaux cas pour 100 000 hommes. Il est légèrement moins fréquent que le cancer colorectal (15,2 pour 100 000) et le cancer du poumon (12,5 pour 100 000), mais il touche davantage d'hommes que le cancer de la vessie (10,5 pour 100 000) et celui de l'estomac (7,4 pour 100 000). Il s'agit d'une incidence modérée, indiquant que la prostate est un organe présentant un risque de cancer important chez les hommes algériens (figure 12) [43].



**Figure 12:** Les 5 cancers masculins les plus fréquents en Algérie – 2017 [43].

## 7.2 La mortalité

En 2012, le cancer de la prostate était la cinquième cause de décès chez les hommes dans le monde, (307 481 cas). En France, il est aujourd'hui la troisième cause de mortalité, avec 8 893 décès en 2011, soit 7,5 % de l'ensemble des décès par cancer. Cette même tendance se retrouve en Europe. Le taux de mortalité estimé en 2018 était de 8115 décès en France métropolitaine ; il est en baisse constante depuis 1990 [40,35].



### 7.3 Les facteurs de risque

Selon la rousse, un facteur est « un agent, un élément qui concourt à un résultat », pour d'autre part la notion de facture de risque a été défini par l'OMS comme « tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme» [44].

L'existence d'un ou plusieurs facteurs de risque n'entraîne pas toujours le développement d'une maladie qui est le cancer. À l'inverse, un cancer peut se développer sans aucune information connue ou supposée de facteurs de risque [44].

Pour le cancer de la prostate les facteurs de risque connus sont les suivants :

#### 7.3.1 Les facteurs de risque avérés

- **L'âge**

Le risque augmente avec l'âge, bien que plus de 90 % des décès par cancer de la prostate surviennent chez les hommes plus de 65 ans. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 71 ans, tandis que l'âge moyen au décès était de 78 ans. Un homme de 50 ans a une probabilité de 42 % de développer des signes histologiques de cancer de la prostate, avec un 9,5 % de développer une maladie cliniquement significative et 2,9 % de mourir d'un cancer de la prostate [45].

- **Origine ethnique**

Les populations chinoises et japonaises ont les taux d'incidence les plus bas, tandis que les populations antillaises ont des taux d'incidence plus élevés que la métropole, et elle est une des populations les plus à risque au monde [46].

- **Antécédents familiaux**

Les antécédents familiaux de cancer de la prostate sont également un facteur de risque reconnu de ce cancer. Les hommes dont l'un ou les deux parents sont atteints d'un cancer de la prostate ont un risque accru de développer eux- mêmes la maladie. De plus, le risque de cancer de la prostate augmente avec le nombre de parents auquel ils ont été diagnostiqués [45].

#### 7.3.2 Les facteurs de risque suspectés

- **L'obésité**

Le lien épidémiologique entre l'obésité et le cancer agressif de la prostate est particulièrement pertinent étant donné la prévalence des deux affections et le grand nombre d'hommes touchés. Au-

delà de l'âge, de l'origine ethnique et des antécédents familiaux, il n'existe pas beaucoup de facteurs de risque connus pour le cancer de la prostate [47].

L'identification de l'obésité comme facteur de risque supplémentaire de cancer agressif de la prostate a des implications importantes pour la santé publique, car elle est modifiable [47].

Selon l'actualisation 2018 de la WCRF/AICR, il existe une corrélation entre le statut pondéral (déterminé par l'IMC) et un risque accru de cancer de la prostate à des stades avancés (WCRF, 2018). De plus, les données montrent que l'obésité abdominale (mesurée par un tour de taille ou un rapport tour de taille/tour de hanches) est un prédicteur du risque de cancer de la prostate [48].

- **L'alimentation**

La viande rouge a été mise en cause, notamment en cas de cuisson à haute température. Le principal facteur d'augmentation du risque lié à une alimentation riche en céréales est l'acide alpha-linolénique (ALA), selon divers mécanismes : augmentation des taux d'hormones sexuelles, de la réponse immunitaire, de la composition des membranes cellulaires à base de phospholipides, de la formation de radicaux libres et diminution des taux de vitamine D. De plus, un risque accru de cancer est lié à la consommation de calcium et de produits laitiers. Une alimentation contenant une quantité élevée de graisses est le facteur de risque le plus fréquemment cité pour la progression de la maladie [49,45].

- **Le diabète et L'hyperglycémie**

De nombreux cancers, notamment les cancers colorectal, pancréatique et du sein, ont été positivement liés à l'hyperglycémie. Cependant, il existe une relation contradictoire concernant sa relation avec le cancer de la prostate. Plusieurs études ont mis en évidence un risque plus élevé de (CaP) chez les hommes présentant des taux de glucose anormaux, tandis que d'autres études n'ont trouvé aucune association significative. À l'inverse, un certain nombre d'autres études ont signalé un effet protecteur contre le diabète de type II ou l'hyperglycémie chez les personnes atteintes de CaP avancé [50,51].

- **Les hormones sexuelles**

Un vaste ensemble de données historiques et contemporaines appuie l'idée que les androgènes jouent un rôle dans la genèse et l'évolution du cancer de la prostate, aussi appelé « hypothèse des androgènes ». En 1941, Huggins et Hodges ont proposé que les androgènes favorisent la

progression du cancer de la prostate, suite à l'observation des avantages de la castration chez les patients diagnostiqués avec ce type de cancer [50].

Certaines études ont montré que les patients atteints d'un cancer de la prostate présentaient de faibles taux de testostérone et de dihydrotestostérone (DHT), ce qui suggère que les hormones non androgènes, telles que les œstrogènes, l'insuline et la vitamine D, pourraient être impliquées dans le cancer de la prostate. De nombreuses études ont montré que les androgènes, y compris l'hormone naturelle E2, provoquent diverses lésions génétiques, notamment des anomalies chromosomiques, des lésions de l'ADN, des mutations génétiques. Cela suggère fortement que les androgènes pourraient jouer un rôle cancérigène dans le développement du cancer de la prostate [50].

- **L'alcool et le tabac**

La majorité des recherches indiquent que la consommation d'alcool n'augmente pas le risque de développer un cancer de la prostate, ni celui d'un cancer agressif. La plupart des recherches épidémiologiques n'ont pas établi de lien entre la consommation de tabac et le risque général du cancer de la prostate. Toutefois, des recherches ont indiqué que le tabac pourrait accroître la probabilité de cancers plus virulents. Des recherches examinant la relation entre le tabagisme et la mortalité par cancer de la prostate ont montré que les fumeurs ont un risque deux fois plus élevé de mourir que les non-fumeurs [50].

## **7.4 Les symptômes**

Le cancer de la prostate ne présente généralement aucun symptôme, ce qui signifie qu'il n'y a aucun signe évident de la maladie dans les formes localisés et précoces. La plupart du temps, une infection ou une hypertrophie de la prostate (HBP) est la cause des symptômes. Lorsque des symptômes de cancer de la prostate apparaissent, cela indique généralement que la maladie a progressé [35].

### **7.4.1 Le cas d'évolution intra-prostatique de la tumeur**

Peut provoquer les symptômes suivants, qui sont principalement urinaires :

- Une pollakiurie ou une dysurie
- Une rétention aigue d'urine
- Une incontinence
- Une hématurie
- Une insuffisance rénale obstructive [35].

### 7.4.2 Le cas de métastases

Divers symptômes peuvent être présents :

- Douleurs osseuses
- Signes neurologiques en lien avec une compression médullaire par des métastases rachidiennes
- Altération de l'état général [35].

## 8. Diagnostic et dépistage

Dans le cadre du dépistage du cancer de la prostate, l'intention première devrait être d'identifier rapidement un cancer cliniquement pertinent chez les hommes en bonne santé, tout en minimisant la détection et la prise en charge des cancers de faible gravité [52].

Le diagnostic préliminaire d'un cancer de la prostate suspecté peut se fonder sur :

- Des taux élevés de PSA (prostate-specific antigen)
- Un toucher rectal suspect
- Des analyses d'imagerie additionnelles

Toutefois, une confirmation histopathologique est nécessaire pour établir un diagnostic final. Plusieurs facteurs doivent être considérés lors de la planification d'une biopsie, notamment l'âge du patient, les comorbidités et les conséquences thérapeutiques potentielles. Le PSA est le facteur le plus significatif pour déterminer la possibilité d'un cancer de la prostate [52].

### 8.1 Diagnostic clinique

#### ➤ Le toucher rectal

Le toucher rectal est l'une des méthodes les plus répandues pour le diagnostic précoce du cancer de la prostate. C'était l'unique outil de dépistage avant l'arrivée du PSA. Cette méthode, abordable et simple, permet aux opérateurs d'obtenir des informations intuitives sur la taille, la consistance et la symétrie de la prostate [53].

Le toucher rectal repose principalement sur l'évaluation clinique subjective et l'expérience de l'opérateur mais il reste un examen indispensable dans le dépistage précoce du cancer de la prostate. En effet, environ 35 % des patients présentant un taux de PSA dans les limites normales sont porteurs d'un cancer de la prostate, tandis que la sensibilité du toucher rectal isolé est estimée à 81 %. Par conséquent, toute anomalie détectée lors de cet examen, même en présence d'un PSA normal, nécessite une investigation complémentaire spécialisée [53].

Par ailleurs, la combinaison du dosage du PSA avec un seuil de 4,0 ng/mL et du toucher rectal optimise les performances diagnostiques, en augmentant la sensibilité et la spécificité du dépistage (figure 13) [53,54].



**Figure 13:** Vue latérale d'un appareil génital masculin lors d'un toucher rectal [54].

## 8.2 Diagnostic biologique

### ➤ L'antigène prostatique spécifique (PSA)

La prostate produit une enzyme appelée antigène prostatique spécifique (PSA), qui codée par le gène KLK3 (Kallikréine 3). Cette enzyme décompose les protéines séminales gélifiantes pour libérer les spermatozoïdes mobiles. Lorsque le tissu épithélial prostatique est affecté par une tumeur, des niveaux plus élevés de PSA sont sécrétés dans le système circulatoire. L'élévation des niveaux de PSA peut également être causée par une prostatite, une infection, une hyperplasie bénigne de la prostate, un âge avancé ou une expansion du volume prostatique. Il existe une association entre un indice de masse corporelle élevé et des taux de PSA plus bas, cependant les processus sous-jacents demeurent vagues. Par conséquent, des niveaux bas de PSA ne peuvent pas

complètement écarter la possibilité d'un cancer de la prostate, et une hausse du PSA n'est pas un indicateur suffisant pour poser un diagnostic définitif [55].

Même si le test PSA contribue à la diminution des décès liés au cancer de la prostate, il est estimé qu'entre 20% et 60 % des cancers identifiés par cette méthode sont des sur diagnostics. En outre, le risque à long terme de cancer de la prostate mortel demeure faible, surtout chez les hommes ayant un taux de PSA inférieur à la médiane spécifique à leur âge [55].

### ➤ **L'antigène du cancer de la prostate 3 (PCA3)**

Le PCA3 est un marqueur de biologie moléculaire et qui est un gène d'ARN non codant qui ne s'exprime que dans la prostate et dont l'expression augmente en cas de cancer de la prostate. Le gène PCA3 a été isolé en 1999 en raison de son expression différentielle dans le tissu prostatique cancéreux et non cancéreux. Il est mesuré à partir d'un échantillon d'urine obtenu après toucher rectal. Nous estimons le ratio du transcrit PCA3 versus le transcrit de PSA. Le résultat est un score qui estime la probabilité d'une biopsie positive : si le score est supérieur à 35, la probabilité d'avoir une biopsie positive est deux fois et demi plus élevée que si ce score est inférieur à 35 [57].

La surexpression de PCA3 dans le cancer de la prostate est de 66 à 140 fois plus forte que dans le tissu prostatique normale, que ce soit en phase d'hyperplasie ou non. Plusieurs études ont démontré un taux élevé de PCA3 avant une série de biopsies positives. Il semble également que le score d'obtention du PCA3 soit un marqueur temporel relativement stable. Cependant, ce test est cher, en plus de nécessiter une amplification de l'ARN [56].

### ➤ **Nouveaux marqueurs spécifiques au cancer prostatique**

L'identification de nouveaux indicateurs se concentre sur des marqueurs spécifiques du cancer pour un diagnostic précoce, ou même un dépistage sous n'importe quelle forme, et sur des marqueurs prédictifs de l'agressivité. L'exploration de la chaîne traditionnelle du génome au métabolome est effectuée.

Les marqueurs d'intérêt en cours d'examen comprennent :

- Du point de vue génomique : l'hyperméthylation des gènes
- Du point de vue transcriptomique : les gènes de fusion
- Du point de vue protéique : l'analyse d'autres kallikréines en plus du PSA, l'EPCA2, L'annexine A3
- Du point de vue métabolomique : la sarcosine. [57].

### 8.3 Diagnostic anatomopathologique

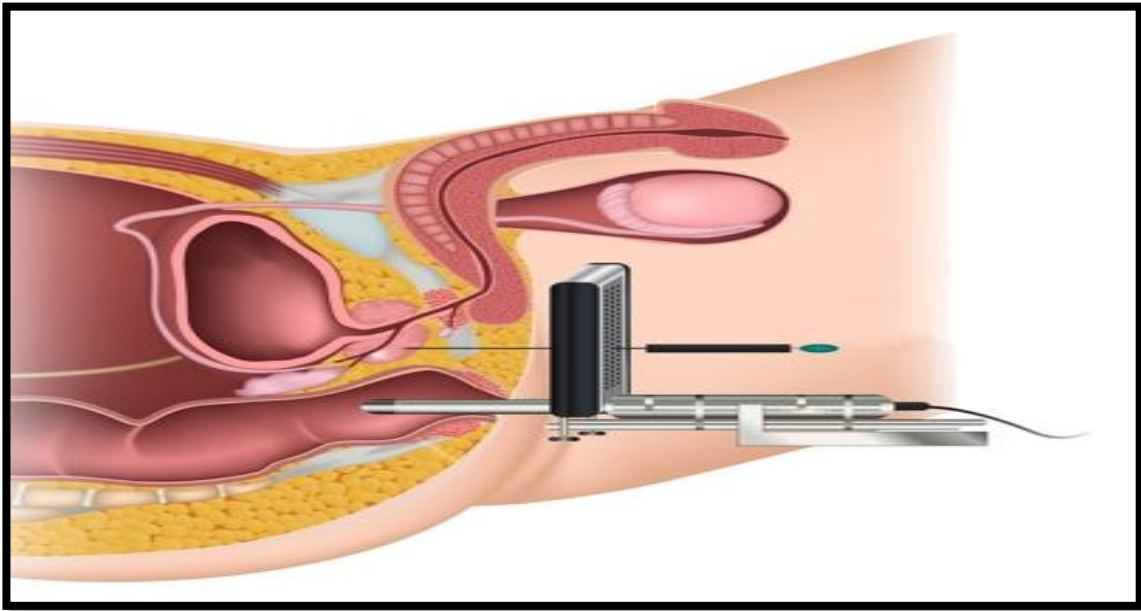
Le diagnostic du cancer de la prostate est basé sur l'anatomie pathologique : il est donc impératif de réaliser des biopsies de la prostate. Elles sont recommandées si un toucher rectal anormal est détecté ou si le niveau de PSA augmente.

#### La biopsie de la prostate écho-guidée

La biopsie de prostate écho-guidée est essentielle pour diagnostiquer un cancer de la prostate présumé en cas d'augmentation du taux de PSA dans le sérum et/ou lors de la détection d'une anomalie lors du toucher rectal.

- Elle permet de :
  - ✓ Diagnostiquer le cancer en identifiant des cellules malignes
  - ✓ La détermination de l'agressivité de la tumeur à l'aide du score de Gleason
  - ✓ Fournir des renseignements concernant l'extension du cancer à l'intérieur de la prostate : le nombre de biopsies positives par rapport au total des biopsies effectuées, ainsi que la longueur de la propagation du cancer sur les biopsies. [35]

Ce diagnostic est réalisé par 12 biopsies : 2 à la base, 2 au centre, et 2 à l'apex dans chacun des deux lobes de la prostate. Ces interventions se font en consultation par voie transrectale, avec une orientation échographique et sous anesthésie locale. Avant l'intervention, une antibioprophylaxie et un lavement rectal doivent être effectués. Il est nécessaire de compléter les 12 biopsies par des biopsies ciblées sur une lésion observable en IRM. Ces derniers peuvent entraîner des complications telles que : des douleurs pelviennes, une rétention d'urine, une rectorragie, une hémospérme, une hématurie (surtout si le patient est sous anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire), et une prostatite aiguë (2% des cas de biopsies) qui pourrait mener à une septicémie et éventuellement à un décès (figure 14) [35,59].



**Figure 14:** Biopsies écho-guidées par voie transrectale [59].

## 9. Traitement et prévention

Le traitement du cancer de la prostate implique plusieurs stratégies, qui comprennent la chirurgie, la radiothérapie et l'hormonothérapie, tandis que les récentes avancées thérapeutiques incluent des options telles que la radiothérapie de précision et les thérapies ciblées plus prometteuses pour les patients et la combinaison vit D et chimiothérapie.

### 9.1 Nouveautés dans le traitement des cancers prostatiques localise

En ce qui concerne le cancer de la prostate localisé, les thérapies conventionnelles demeurent la chirurgie (prostatectomie radicale) et la radiothérapie, Cryothérapie, Curiethérapie. Généralement associées ou non à une hormonothérapie en fonction du risque intermédiaire favorable ou défavorable. Cependant, d'importants avancements ont été accomplis [60].

#### ❖ Thérapies ciblées

Des molécules récemment développées ciblent de manière plus efficace les récepteurs hormonaux, y comprenant ceux qui sont endommagés, et empêcher leur dégradation ou mutation. Ces thérapies novatrices diminuent la mortalité de 31 % et l'extension des métastases de 70 %, tout en étant plus douces que la chimiothérapie ou la radiothérapie traditionnelle [60].



❖ Radiothérapie avancée :

Le développement de la radiochirurgie permet d'éliminer certaines récurrences locales même après un premier traitement de radiothérapie, offrant ainsi une option supplémentaire pour les patients avec récurrence locale [60].

## 9.2 Nouveautés dans Traitement des cancers prostatiques métastasés

Pour les stades plus avancés, notamment le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), plusieurs progrès significatifs ont été indiqués.

❖ Thérapie combinée comme le talazoparib – L'enzalutamide

Ce traitement bloque une enzyme essentielle à la réparation de l'ADN (PARP), ce qui empêche la capacité des cellules cancéreuses à se réparer et entraîne leur destruction. L'enzalutamide fonctionne de manière distincte, en bloquant l'action des hormones qui favorisent le développement tumoral (ce qui peut se produire à un certain niveau, même dans le cas du cancer de la prostate résistant à la castration). Le talazoparib, en association avec l'enzalutamide augmente de manière significative la survie globale des patients sans aggravation du cancer chez ceux présentant des mutations HRR. [61].

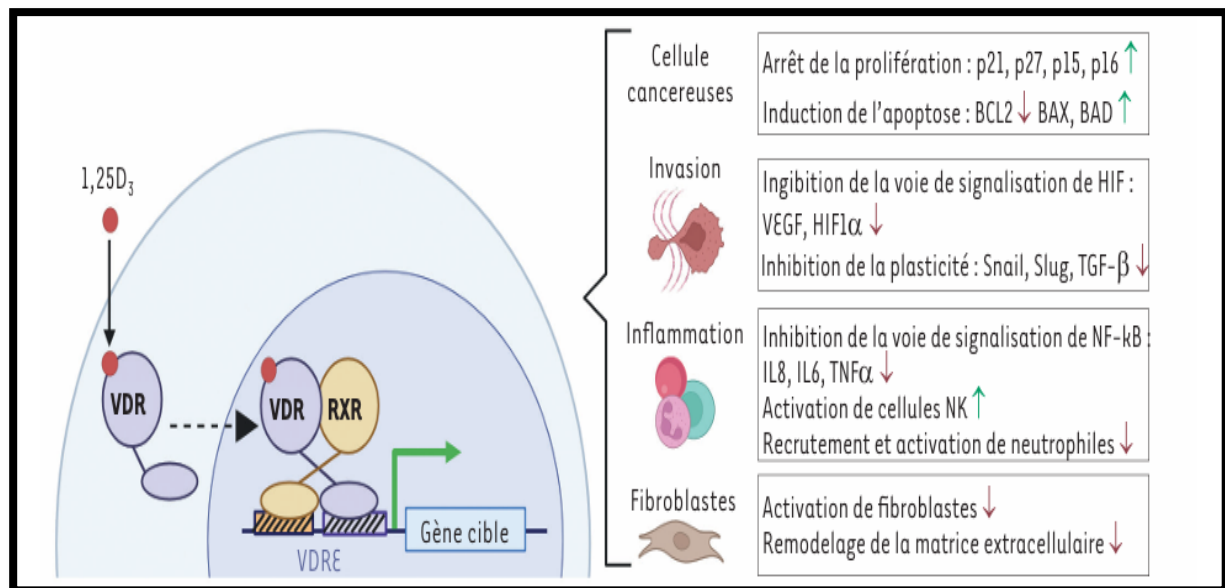
❖ Combinaison vitamine D et chimiothérapie

Des approches thérapeutiques innovantes font appel à la vitamine D ou à ses dérivés, associées à des agents tels que le docétaxel. Ces associations démontrent une efficacité supérieure, notamment une diminution notable du niveau d'antigène prostatique spécifique (PSA), et ont la capacité de renverser certaines résistances à la chimiothérapie (figure 15) [62].

❖ Immunothérapie et vaccins

L'immunothérapie a été employée dans le traitement du cancer de la prostate en raison de ses effets antitumoraux déclenchés par la réaction immunitaire. Elle a ouvert de nouvelles perspectives dans le domaine de l'immunothérapie. Les vaccins anticancéreux exploitent des antigènes liés aux cellules cancéreuses pour susciter une réponse immunitaire ciblée, persistante et forte contre la tumeur. Dans le cadre de l'immunothérapie, les vaccins destinés à traiter le cancer de la prostate offrent des bénéfices distincts et considérables. On peut notamment citer les vaccins à base de monocytes et de cellules dendritiques, les vaccins antiviraux, les vaccins peptidiques ainsi que les vaccins à ADN/ARNm. Le vaccin Sipuleucel-

T parmi les traitements clés contribuant à l'avancement de l'immunothérapie pour le cancer de la prostate [63].



**Figure 15:** Mode de fonctionnement et activités anticancéreuses de la vitamine D [62].



## Chapitre 2

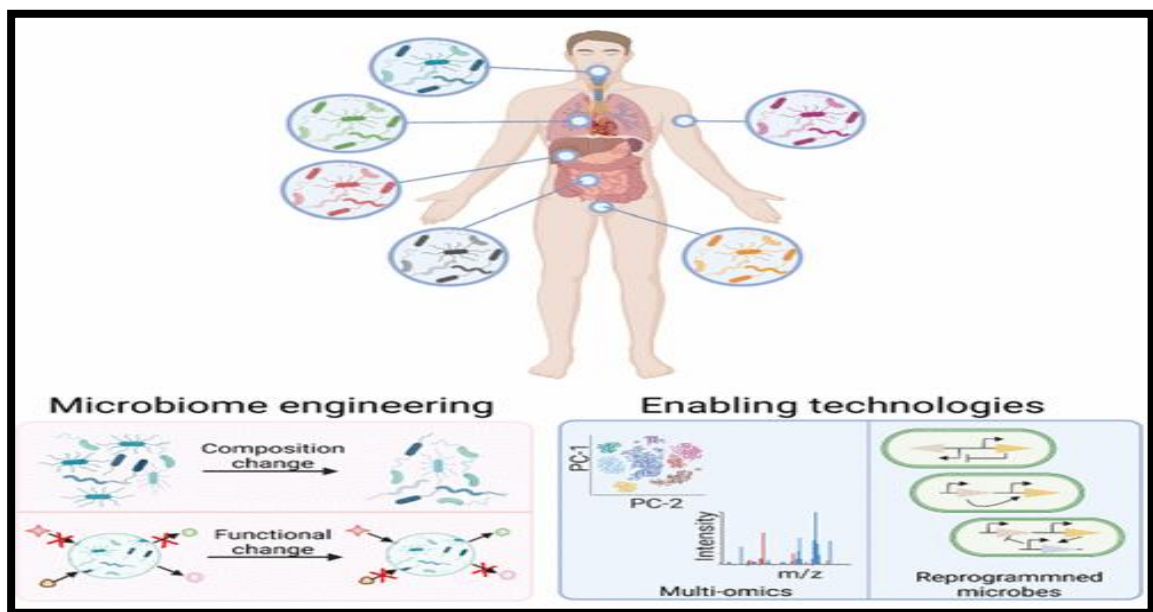
### microbiome humain et cancer de la prostate

## 1. Généralité sur le microbiome humain

Le microbiome humain se compose d'un ensemble de communautés microbiennes en constante évolution. L'expression scientifique « microbiome » fait référence à la totalité des gènes de tous les micro-organismes qui se trouvent presque partout dans le corps humain. On considère donc le microbiome comme un second génome qui entretient une relation symbiotique avec l'hôte. Cette relation peut être bénéfique ou pathogène ou encore neutre, les interactions du microbiome sont donc essentielles pour la santé humaine [64].

Le microbiote englobe tous les organismes vivants qui constituent le microbiome, incluant les bactéries, archées, champignons, algues et divers protistes. Le microbiome inclut également les virus, les phages et les éléments génétiques mobiles, qui sont parmi les ajouts les plus discutés dans la définition du microbiome. Toutefois, une définition plus précise du microbiome a été établie. Il ne désigne pas seulement la collectivité des micro-organismes, mais englobe aussi toutes les molécules générées par ces micro-organismes, y compris leurs composants structuraux, leurs métabolites et les molécules créées par l'hôte qui vit en symbiose avec eux [64].

En général, le microbiome humain s'épanouit dans des conditions de croissance idéales, selon l'environnement naturel de l'hôte. Quand cet habitat subit des modifications, la composition et la diversité des micro-organismes se transforment afin de s'ajuster à cette modification de l'environnement, pouvant provoquer ainsi des maladies (figure16) [64].



**Figure 16:** Ingénierie du microbiome humain (approches et technologies émergentes) [64].

## 2. Microbiome, inflammation et cancer de la prostate

Les infections microbiennes, les expositions chimiques, l'apport alimentaire, l'obésité et les agressions physiques peuvent tous entraîner une inflammation chronique. La dysbiose intra prostatique et génito-urinaire, définie comme un changement pathologique du profil microbien, pourrait déclencher directement ou indirectement un environnement inflammatoire qui favorise la dégradation de l'intégrité de la barrière épithéliale. La lésion de l'épithélium induit une réponse immunitaire par le recrutement de cellules inflammatoires, une augmentation du stress oxydatif et des dommages à l'ADN. Cela provoque une croissance épithéliale compensatoire, établissant un mécanisme de rétroaction favorisant le néoplasie intraépithélial prostatique [65].

Le microbiome de la prostate et les infections bactériennes pourraient être des déclencheurs d'un microenvironnement inflammatoire dans la prostate qui favorise le développement du cancer. Plusieurs espèces bactériennes sont impliquées dans l'infection de la prostate et peuvent entraîner une prostatite bactérienne, une inflammation ou infection de la glande prostatique. Parmi ces agents infectieux, *Escherichia coli* et d'autres entérobactéries sont fréquemment identifiés comme les principales causes de cette inflammation [65].

L'inflammation chronique de la prostate (ICP) est un problème de santé touchant les adultes, pour lequel la sensibilisation augmente et qui pourrait avoir des implications dans le développement du cancer de la prostate (PCa). Des infiltrats inflammatoires chroniques sont couramment rencontrés lors d'examens histopathologiques de tissus prostatiques (obtenus chez des patients atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate [HBP] ou de malignité) et de l'ADN ou de l'ARN de bactéries, virus, champignons et parasites ont été identifiés dans ces tissus [65].

Ces résultats révèlent que le microenvironnement prostatique est fréquemment caractérisé par des processus immunitaires et inflammatoires, qui pourraient également être induits par une dysbiose microbienne locale. Aucun pathogène unique n'a été définitivement impliqué dans le PCa, mais la dysbiose semble être cruciale pour maintenir l'inflammation et pourrait éventuellement ouvrir la voie de maladies bénignes telles que l'HBP ainsi qu'à la progression du PCa et au résultat du traitement [65].

Des recherches analysant les traces microbiennes dans les tissus prostatiques, qu'ils soient bénins ou malins, ont décelé des preuves soutenant l'association entre le microbiote spécifique du cancer de la prostate et les réactions inflammatoires. Banerjee et ses collaborateurs ont défini une empreinte du microbiome liée au PCa, anticipant que les séquences *cagA* d'*Helicobacter* intégrées dans des chromosomes particuliers des cellules cancéreuses de la prostate pourraient influencer l'expression de divers gènes cellulaires liés à des mécanismes oncogènes. Selon Cavarretta *et al*, la prostate pathologique est habitée par des populations microbiennes spécifiques. Ils ont noté que le *Propionibacterium spp*, (qui est maintenant classé comme *Cutibacterium acnes*) y était particulièrement dominant, tandis que *Staphylococcus spp*, Était plus présent dans les tissus tumoraux [65].

Le microbiome est capable d'affecter chaque étape de la cancérogenèse, soit directement, soit en altérant la réaction du système immunitaire et les impacts du traitement. La production constante de cytokines et de chimiokines liée à l'inflammation microbienne peut avoir un impact sur divers processus biologiques, y compris :

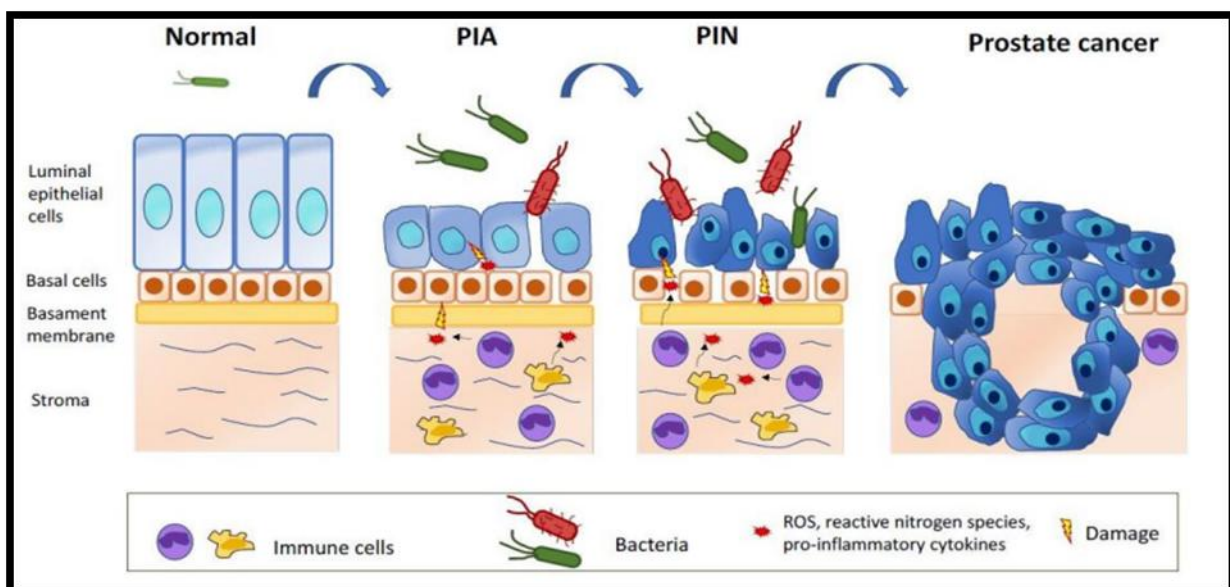
- L'infiltration et l'activation/désactivation des cellules immunitaires
- L'angiogenèse
- La multiplication des cellules cancéreuses et Leur survie
- Les métastases
- La résistance aux traitements [65].

Le tissu Pca renfermait diverses espèces microbiennes, susceptibles d'être associées à l'inflammation de la prostate et au processus de carcinogenèse. Il est couramment reconnu que le tissu prostatique en bonne santé semble peu enclin à posséder un microbiote commensal, un fluide prostatique riche en zinc et protéines immunitaires antimicrobiennes, ou des cellules épithéliales prostatiques exprimant des récepteurs de reconnaissance de motifs pathogènes tels que le récepteur Toll-like 4 (TLR), qui entravent l'invasion et la colonisation du microbiote au sein du tissu prostatique. À l'état pathologique, la barrière des cellules épithéliales de la prostate est perturbée, et une diminution des éléments antibactériens dans le fluide prostatique peut favoriser une invasion microbienne ainsi que la progression du cancer de la prostate [65].

Le stress oxydatif, qui correspond à un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les défenses antioxydantes de l'organisme, peut entraîner des dommages importants aux cellules de la prostate, allant jusqu'à leur mort. En réaction à ces agressions, certaines cellules épithéliales (cellules

luminales atrophiées) commencent à proliférer, formant des zones appelées atrophie inflammatoire proliférative (PIA). Ces régions se caractérisent par une atrophie des glandes prostatiques (les glandes prostatiques deviennent plus petites et dégénérées), une prolifération cellulaire active et une inflammation chronique [66].

La PIA est une lésion régénérative marquée par une expression élevée de la protéine Bcl-2, qui empêche les cellules de mourir (baisse du taux d'apoptose). Cela permet à des cellules potentiellement endommagées de survivre et de continuer à se multiplier, augmentant ainsi le risque de transformation maligne (lésions précancéreuses appelées néoplasies intraépithéliales de haut grade PIN) voire directement vers un adénocarcinome de la prostate, la forme la plus courante de cancer prostatique (figure17) [66].



**Figure 17:** Stade de développement de L'inflammation et du cancer de la prostate [66].

Salachan *et al*, à travers une étude approfondie du transcriptome, ont noté une diminution de la diversité microbienne dans les tissus cancéreux de la prostate. Ils ont constaté une réduction importante du *Staphylococcus saprophyticus* et du *Vibrio parahaemolyticus*, ainsi qu'une on observe une prédominance marquée de *Shewanella* par rapport aux tissus bénins. Les chercheurs ont suggéré que cette augmentation serait liée à une inhibition des gènes de la voie TLR, entraînant également une baisse de l'activation des cellules dendritiques. Cette altération de la signalisation TLR dans les tissus tumoraux riches en cette bactérie pourrait refléter un affaiblissement de la réponse immunitaire de l'hôte face à l'infection. Par ailleurs, ces tissus cancéreux présentaient une forte concentration de macrophages M1 et M2, témoignant d'une inflammation persistante et désordonnée. Bien qu'une



prévalence notable de *Microbacterium sp.*, a été notée dans les situations de cancer de la prostate au stade avancé [65].

L'inflammation de la prostate et des modifications du microenvironnement prostatique peuvent être des facteurs contribuant aux changements génotypiques qui entraînent une prostatite intraépithéliale et la progression du cancer de la prostate. Cependant, la relation entre l'inflammation, le microbiome et le cancer de la prostate reste à élucider [65].

## 2.1 Microbiome prostatique et le cancer de la prostate

Le terme « microbiome prostatique » correspond aux bactéries existantes dans une prostate. Pendant toutes ces années, cette zone était considérée comme stérile en raison de la faible biomasse bactérienne et du risque de contamination. Récemment, certaines études utilisant des techniques telle que le séquençage ADN (séquençage du gène ARNr 16s) ont trouvé l'existence de certaines espèces de bactéries en dehors du cadre de l'infection ou de l'inflammation [67].

Dans la prostate saine le microbiome est principalement dominé par les genres *Cutibacterium* (par exemple : *Cutibacterium acnes*), *Escherichia*, *Pseudomonas* et *Staphylococcus*, formant ainsi sa communauté microbienne principale. Le genre *Cutibacterium*, malgré son association avec l'inflammation, peut contribuer au maintien de l'homéostasie micro environnementale relative en cas de bonne santé. La diversité microbienne de la prostate est moins importante que celle de la vessie et de l'urètre, et elle est plus sensible au statut immunitaire locale, plus qu'il y a une similitude anatomique entre la flore urinaire des hommes en bonne santé (comme *Corynebacterium*, *Streptococcus*) et la microbiome prostatique, toutefois, la flore prostatique est plus spécifique des tissus [67].

Feng et ses collaborateurs ont employé l'analyse métagénomique pour étudier le contenu microbien des tissus tumoraux de la prostate provenant de diverses régions. On a noté une hausse notable de l' $\alpha$ -diversité (indice écologique mesure la richesse et la diversité des espèces ou des types de micro-organismes) dans le groupe africain par rapport au groupe d'origine européenne ( $P = 0,004$ ), et les tissus Pca à haut risque en Afrique abritaient une prolifération de bactéries anaérobies. Dans une autre recherche, Feng *et al.*, Ont étudié le contenu microbien du tissu prostatique postopératoire de 65 patients chinois atteints de Pca. Ils ont découvert que le microbiome prédominant comprenait *Escherichia*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter* et *Pseudomonas*, qui constituent le centre du tissu prostatique. Une telle recherche pourrait être la première à analyser le lien entre le Pca et le microbiote prostatique dans une population chinoise [68].



## 2.2 Microbiome urinaire et cancer de la prostate (microbiome direct)

### 2.2.1 Définition et composition de microbiote urinaire masculin normal

Le microbiote urinaire est une population de micro-organismes commensaux (bactéries, levures, virus) vivant dans les voies urinaires, en faible biomasse en l'absence d'infection, avec une diversité bactérienne propre à chaque individu, un peu comme une empreinte digitale [69].

On a longtemps pensé que l'urine des individus en bonne santé était stérile et que les bactéries potentielles pourraient être la cause d'infections locales. Cette notion était renforcée par l'emploi de méthodes de culture bactérienne qui n'autorisaient la prolifération que d'un nombre restreint de micro-organismes. Mais les études récentes ont prouvé que l'urine n'est pas stérile. Des avancées telles que la génomique, le lancement du Projet sur le Microbiome Humain ou l'émergence de nouvelles technologies de séquençage génétique à grande échelle ont révolutionné notre compréhension : elles ont démontré l'existence d'une vaste communauté microbienne même au sein des voies urinaires d'individus en bonne santé [70].

Le principe de « l'urine stérile », basé sur les méthodes classiques de détection des bactéries par culture, est sujet à controverse. L'émergence de technologies innovantes pour l'analyse globale du microbiome, comme le séquençage de l'ARNr 16S et la métagénomique, nous permet de mieux appréhender la composition du microbiote urinaire et son association avec la santé. Un nombre croissant d'éléments ont démontré que l'irrégularité du microbiote urinaire pourrait être associé à des manifestations des voies urinaires inférieures, telles que l'incontinence urinaire, la cystite interstitielle, l'hyperactivité vésicale et le cancer de la vessie. Elle pourrait également être liée à d'autres affections complexes comme la vaginose bactérienne, le diabète sucré de type 2 et le cancer de la prostate [71].

On utilise souvent le terme « urobiome » pour désigner la communauté microbienne qui se trouve dans l'urine de la vessie, et il est fréquemment assimilé au « microbiote urinaire ». Le microbiome urinaire comprend les gènes, les génomes et les métabolites du microbiote ainsi que de l'environnement de l'hôte. On peut décrire les variations du microbiome urinaire en utilisant la diversité  $\alpha$  (diversité au sein d'un échantillon) et la diversité  $\beta$  (variations de population entre les différents échantillons). Il est courant que le microbiote présent dans l'urine soit moins riche et moins varié que celui d'autres zones corporelles, comme l'intestin. Il est à indiquer que le microbiome de l'urine chez les hommes et les femmes présente une grande similitude, avec seulement quelques différences. Les études concernant le microbiome urinaire des hommes en bonne santé sont encore

peu nombreuses par rapport à celles portant sur les femmes. Le microbiote urinaire est dominé par des genres tels que *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* (En moindre quantité que chez la femme), *Prevotella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylocoques* à coagulase négative et *Eubacterium*. Ces bactéries composent un écosystème équilibré qui contribue à la santé urogénitale masculine [72].

La composition exacte du microbiote urinaire chez l'homme varie également en fonction de la technique de collecte, une recommandation récente Favoris l'utilisation d'échantillons d'urine par cathétérisme afin d'éviter toute contamination et de mieux définir ce microbiote qui ont un rôle de protection, en particulier l'invasion par des agents infectieux, tout en contribuant à la maturation des barrières épithéliales et à l'activation des défenses immunitaires locales. Un microbiote masculin sain est marqué par une diversité bactérienne incluant principalement *Corynebacterium* et *Streptococcus*, avec une présence notable de *Lactobacillus* et d'autres genres commensaux qui contribuent à la stabilité et à la protection de l'appareil urinaire masculin [73].

### 2.2.2 Méthodes d'identification des bactéries urinaires

L'examen du microbiote urinaire, c'est-à-dire la totalité des micro-organismes commensaux localisés dans les voies urinaires, utilise des techniques distinctes de celles mises en œuvre pour identifier les infections urinaires traditionnelles. Cette diversité du microorganisme varie selon l'âge, le sexe, et l'état de santé, avec une diminution notable de la diversité bactérienne avec l'âge. La culture d'urine est considérée comme la méthode de référence pour le diagnostic des infections des voies urinaires (IVU) [74].

L'échantillon pour la culture d'urine est généralement prélevé en milieu de jet, Il est conseillé de recueillir l'urine à mi-flux, en particulier pour les hommes, afin d'éviter une contamination de l'urètre. Les premiers 10 mL et les 50 mL suivants d'urine correspondent respectivement à l'urètre et à la vessie. D'après cette proposition, il est recommandé de procéder à une collecte d'urine en deux phases pour l'examen des voies urinaires chez les hommes [74].

➤ **La culture standard ECBU**

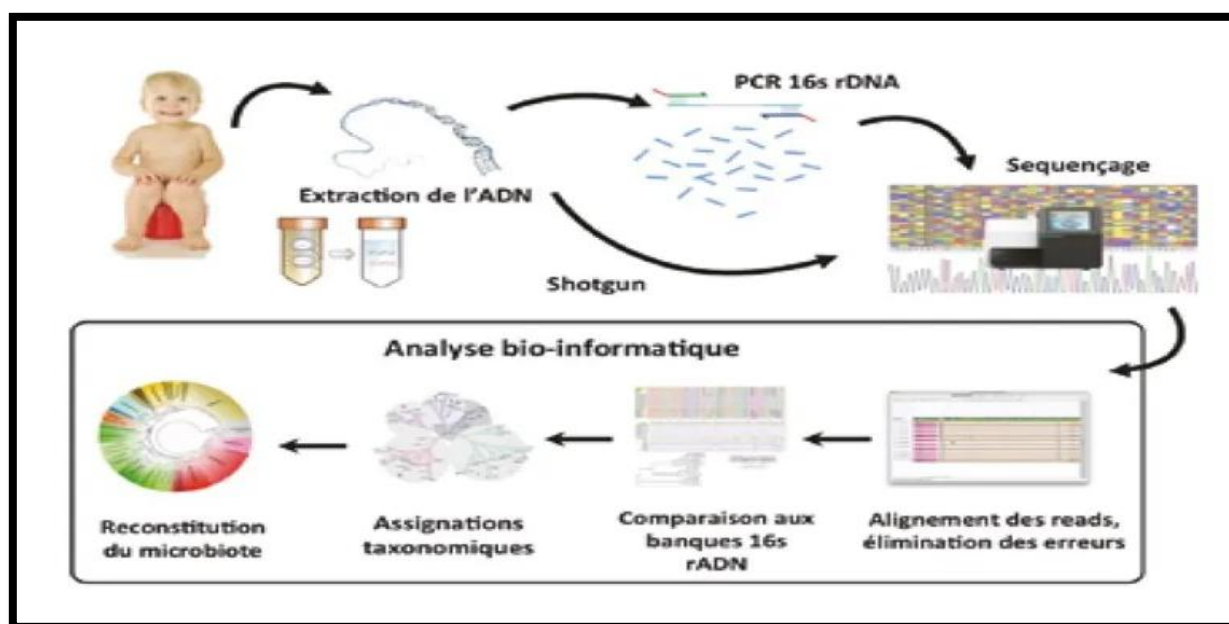
L'Examen Cyto-Bactériologique des Urines (ECBU) est une évaluation scientifique qui examine la composition des urines, notamment la détection de bactéries et de cellules (globules blancs, globules rouges), dans le but d'identifier une infection urinaire ou d'autres irrégularités. L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) constitue un outil fondamental pour détecter une éventuelle infection des voies uro-génitales. Il est fréquemment prescrit par le médecin dans le cadre du diagnostic de pathologies telles que la prostatite (inflammation de la prostate), la pyélonéphrite (infection rénale) ou la cystite. En présence de symptômes évocateurs d'infection urinaire, comme la fièvre, des brûlures lors de la miction ou des douleurs dorsales, cet examen est indispensable pour confirmer l'infection et orienter le choix du traitement adapté. Chez un individu en bonne santé, l'urine ne contient ni bactéries ni autres micro-organismes détectables par une analyse standard ECBU [75].

➤ **Séquençage de l'ARNr 16S**

Cette technique de métagénomique facilite la détection de l'ADN bactérien, même en présence de quantités infimes, ce qui est crucial pour l'étude du microbiote urinaire, généralement peu dense. Elle offre une évaluation relative de la diversité bactérienne et autorise l'identification d'une multitude de taxons bactériens présents dans l'urine, y compris ceux qui ne peuvent être cultivés par les techniques traditionnelles. Le séquençage 16S présente une sensibilité élevée et a réussi à identifier des bactéries dans plus de 90 % des échantillons urinaires jugés stériles selon la culture classique [69].

➤ **Séquençage métagénomique shotgun (WGS)**

Cette méthode séquence tout l'ADN contenu dans l'échantillon, offrant une caractérisation exhaustive et précise du microbiote, avec bactéries, virus et champignons. Elle nécessite un travail intensif de bioinformatique pour traiter les données et supprimer les contaminations. Elle donne un profil taxonomique détaillé du microbiote présent dans l'urine (figure 18) [69,76].



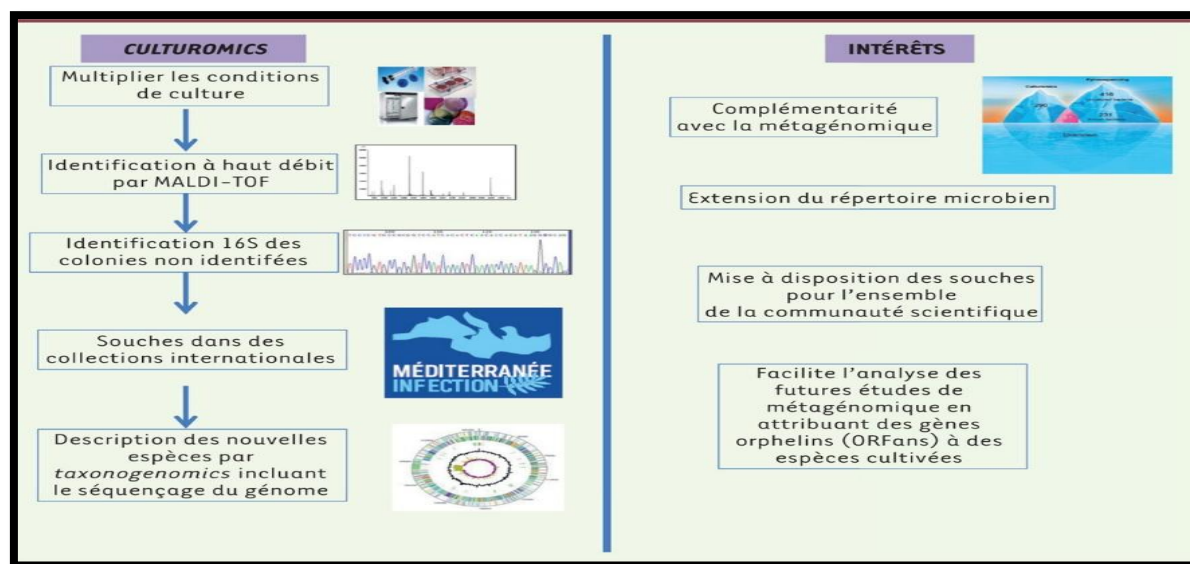
**Figure 18:** Schéma explicatif pour L'analyse du microbiote par séquençage de l'ADN bactérien [76].

### ➤ Culturomique

Ce procédé implique l'utilisation d'une vaste gamme de milieux nutritifs et de conditions d'incubation afin de cultiver le plus grand nombre possible d'espèces bactériennes, y compris celles qui sont compliquées à cultiver par les techniques traditionnelles, l'analyse culturologique a permis de repérer près de 67 % des bactéries uropathogènes non identifiées par les méthodes de culture standards, ainsi que 88 % des bactéries autres qu'*E. coli*, mettant en évidence une variété bactérienne beaucoup plus étendue que ce que révèlent les techniques de culture traditionnelles, elle complète les techniques moléculaires en livrant des isolats vivants pour des recherches fonctionnelles. Lors des cinq dernières années, la culture microbienne en microbiologie humaine a progressé de manière significative grâce à l'émergence et à la diffusion d'une technique d'identification rapide et économique par spectrométrie de masse MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization/Time of Flight), qui permet notamment de repérer des espèces bactériennes pathogènes peu communes. ) [69,77].

Cette méthode, de plus en plus considérée comme la référence pour l'identification bactérienne dans les laboratoires de microbiologie clinique, a également conduit à l'élaboration d'un nouveau concept d'examen des microbiotes humains connu sous le nom de « culturomics microbien ». Cette méthode repose sur la multiplication des conditions de culture, l'application d'une partie des

paramètres qui entraînent le développement des espèces exigeantes et, par ailleurs, l'usage d'inhibiteurs de croissance pour les espèces dominantes, qui permet de mettre en avant les espèces rares afin de les identifier (figure19) [69,77].



**Figure 19:** Schéma explicatif de la culturomique et de son intérêt. MALDI-TOF : désorption laser-ionisation-temps de vol assisté par matrice [77].

### 2.2.3 Histoire de la découverte

Des chercheurs ont identifié des bactéries associées au cancer prostatique agressif, dans le cadre de travaux qualifiés de révolutionnaires pour la prévention et le traitement de la variante la plus mortelle de cette maladie. Sous la direction de l'Université d'East Anglia, une équipe de chercheurs a réalisé des études génétiques avancées sur l'urine et le tissu prostatique de plus de 600 hommes, qu'ils soient atteints ou non du cancer de la prostate. Ils ont ainsi identifié cinq types de bactéries associées à une évolution rapide de la maladie [78].

Le Dr Jeremy Clark, directeur du projet et membre de la faculté de médecine de Norwich à l'Université d'East Anglia (UEA), a expliqué qu'il existe déjà des liens bien établis entre certaines infections et le cancer. Il a notamment cité la bactérie *Helicobacter pylori*, présente dans le tube digestif, qui peut entraîner des ulcères d'estomac et est associée au cancer de l'estomac, ainsi que certains types de virus HPV responsables du cancer du col de l'utérus [78].

L'objectif de l'étude était d'examiner si certaines bactéries pouvaient également être impliquées dans le développement et la propagation du cancer de la prostate. Ainsi, un autre chercheur de la faculté de médecine de l'université d'East Anglia (UEA) a souligné que bien que le cancer de la prostate soit l'une des causes de décès par cancer les plus répandues chez les hommes, il s'agit dans la plupart des cas d'une maladie à progression lente dont les patients meurent rarement. Les causes de l'agressivité de certaines formes de ce cancer restent encore mal comprises. L'étude apporte désormais des preuves que certaines bactéries pourraient jouer un rôle dans ce phénomène et constitueraient un élément important du puzzle [78].

Sous la direction de l'Université d'East Anglia, une équipe de chercheurs a réalisé des études génétiques avancées sur l'urine et le tissu prostatique de plus de 600 hommes, qu'ils soient atteints ou non du cancer de la prostate. Ils ont ainsi identifié cinq types de bactéries associées à une évolution rapide de la maladie [78].

La chercheuse, qui est à la fois première auteure de l'étude et membre du corps professoral de médecine à l'Université d'East Anglia (UEA) à Norwich, a précisé que différentes techniques ont été mises en œuvre pour identifier les bactéries, y compris le séquençage intégral du génome des spécimens tissulaires ; une approche de plus en plus répandue dans le domaine de la médecine génomique. Cette procédure permet de réaliser le séquençage non seulement de l'ADN tumoral, mais aussi de tout agent infectieux présent, ce qui facilite ainsi l'identification des bactéries. L'analyse a révélé plusieurs variétés de bactéries liées aux formes virulentes du cancer de la prostate, dont certaines représentent de nouvelles espèces jusque-là inconnues [78].

Deux des nouvelles espèces bactériennes identifiées par l'équipe ont été nommées en hommage à des financeurs de l'étude : *Porphyromonas bobii*, en référence au Bob Champion Cancer Trust, et *Varibaculum prostatecancerukia*, en l'honneur de Prostate Cancer UK. L'équipe a également détecté des bactéries appartenant aux genres *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Porphyromonas*, *Fenollaria* et *Fusobacterium*. Ces bactéries sont toutes anaérobies, c'est-à-dire qu'elles se développent en l'absence d'oxygène. Le Dr Hurst a précisé que la présence de certaines de ces bactéries anaérobies spécifiques dans les échantillons des patients était associée à des cancers de la prostate de grade plus élevé et à une progression plus rapide vers une forme agressive de la maladie [78].

### 2.2.4 Caractérisation du microbiome urinaire et prostatique dans le risque de cancer de la prostate

Une revue publiée en 2019 discute de l'association du microbiome avec les pathologies prostatiques, soulignant cependant qu'il existe de grandes difficultés dans la collecte d'échantillons et la contamination, l'obtention de tissus de contrôle efficace, et la gestion de la classification de nouvelles bactéries souvent impliquées. Pour résoudre ces problèmes, plusieurs changements ont été apportés. Tout d'abord, des procédures particulières ont été suivies pour réduire la contamination lors de la génération des données OTU. Deuxièmement, la préservation de conditions anaérobies strictes pour la culture de nouvelles bactéries a permis leur détection ultérieure par qPCR dans les urines et les tissus prostatiques [79].

De plus, des approches de séquençage ADN à lecture courte et à lecture longue ont été utilisées pour obtenir les génomes complets de trois nouvelles bactéries. Dans l'ensemble, ces résultats représentent une caractérisation améliorée des microbiomes urinaires et prostatiques et, par conséquent, une meilleure base pour enquêter sur la relation entre la présence de bactéries spécifiques et les résultats cliniques. Cette recherche propose une caractérisation approfondie des microbiomes prostatique et urinaire, mettant en évidence que certains genres spécifiques de bactéries anaérobies pourraient constituer des marqueurs pronostiques pertinents. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour mieux comprendre le rôle du microbiote dans la progression du cancer de la prostate et pour développer des outils diagnostiques non invasifs basés sur la détection bactérienne [79].

#### ➤ Collecte d'échantillons

Les patients ont été classés en groupes cliniques et les cancers de la prostate stratifiés selon le risque D'Amico. Entre 2012 et 2015, des échantillons d'urine ont été prélevés avant biopsie après un massage prostatique, chez des patients évalués pour cancer ou hématurie à l'hôpital de Norfolk et Norwich. Les échantillons ont été traités en conditions stériles, avec préparation des sédiments urinaires et des vésicules extracellulaires, incluant une détection bactérienne par microscopie. Entre 2017 et 2020, des sécrétions prostatiques ont également été collectées après prostatectomie, rapidement traitées, congelées et stockées à  $-80^{\circ}\text{C}$  [79].



➤ **Techniques avancées pour l'étude du microbiote prostatique et urinaire dans le cancer de la prostate**

Dans cette recherche, plusieurs techniques complémentaires ont été employées afin de détecter et caractériser les bactéries présentes dans l'urine post-toucher rectal (TR) et dans les tissus cancéreux de la prostate. La microscopie à fluorescence a permis une visualisation précise des bactéries, tandis que la culture anaérobie a favorisé l'isolement d'espèces anaérobies difficiles à cultiver. Le séquençage d'amplicons ribosomiques 16S a servi à identifier la diversité bactérienne, et les séquençages d'ARN messager ainsi que du génome entier ont fourni des informations détaillées sur la composition et les fonctions microbiennes [79].

Une approche non biaisée basée sur la méthodologie de « l'arbre de vie » a été utilisée pour isoler et classifier de nouvelles espèces bactériennes. Par ailleurs, des analyses statistiques ont été menées pour explorer les associations entre la présence de bactéries spécifiques et les groupes de risque du cancer de la prostate, permettant ainsi d'évaluer leur potentiel pronostique [79].

➤ **Détection bactérienne dans les sédiments urinaires**

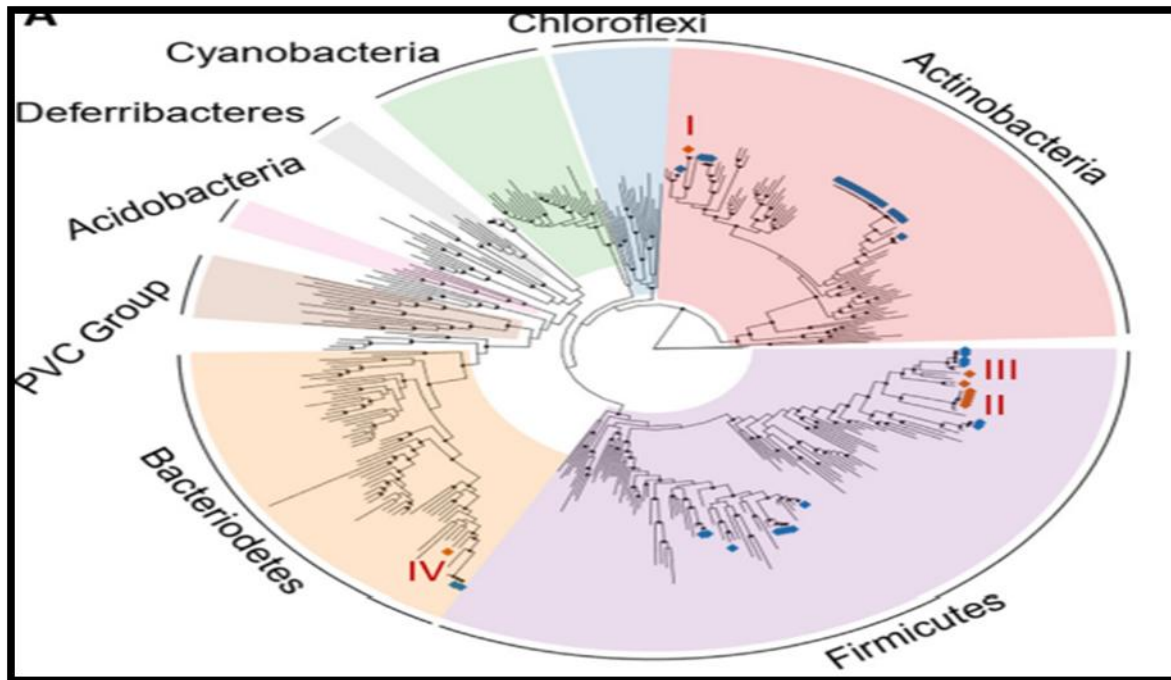
L'examen des sédiments urinaires après un toucher rectal (TR) a mis en évidence une couleur bactérienne de l'ADN dans 50% des prélèvements, confirmé par la microscopie électronique et l'identification du gène 16S. L'analyse portant sur 318 hommes (300 examinés pour un cancer de la prostate, 18 pour une hématurie) a démontré une augmentation de la présence de bactéries chez les patients classés à risque intermédiaire/élevé selon D'Amico et ceux atteints d'un cancer avancé. Un lien significatif ( $p < 0,001$ ) a été noté entre la présence de bactéries et le risque de cancer, validé via des cohortes de découverte ( $n=215$ ) et de validation ( $n=103$ ). Cette relation demeure avec les indicateurs cliniques (PSA, score de Gleason, stade tumoral). De plus, des agrégats bactériens dans l'urine ( $p=0,006$ ) et leur localisation intracellulaire dans certains cas ont été identifiés, renforçant l'hypothèse d'un lien microbiome-pathologie prostatique [79].

➤ **Analyse 16S des sédiments urinaires**

Un séquençage 16S a été réalisé sur les sédiments urinaires de 46 hommes, dont 24 atteints de cancer de la prostate, révélant 1614 unités taxonomiques opérationnelles (OTU) sans lien significatif avec le risque de cancer. De nombreuses OTU n'étaient pas identifiées à un niveau précis, suggérant la présence de nouvelles espèces bactériennes dans l'urine post-touché rectal (TR). Pour les cultiver, un protocole anaérobie strict a permis d'isoler 39 bactéries des sédiments urinaires et 8 des sécrétions prostatiques. La majorité provenait des *Firmicutes*, avec une diversité génétique notable chez *Propionimicrobium lymphophilum*. Les sécrétions prostatiques contenaient



des genres variés comme *Porphyromonas* et *Staphylococcus*. Une analyse phylogénétique approfondie a conduit à la découverte de quatre nouvelles espèces bactériennes appartenant aux embranchements *Firmicutes*, *Actinobacteria* et *Bacteroidetes* (figure 20) [79].



**Figure 20:** Arbre phylogénétique Des anaérobies exigeants cultivés [79].

➤ Validation par qPCR des nouvelles espèces bactériennes

La présence des quatre nouvelles espèces bactériennes a été confirmée dans des échantillons de sédiments urinaires par qPCR, détectées dans 6 à 65 % des cas. Deux d'entre elles (*Peptoniphilus* sp. nov. et *Varibaculum* sp. nov.) ont également été identifiées dans le tissu prostatique (2,8 à 8,6 %), tandis que les quatre espèces ont été retrouvées dans les sécrétions prostatiques (2,8 à 17 %). Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un reflux entre la prostate et l'urine, favorisant un échange bactérien entre ces deux milieux (tableau 05) [79].

**Tableau 4:** Nouvelles espèces de bactéries [79].

Nouvelle espèce isolée, identification des bactéries	Nouvelles espèces appartenant à des embranchements	Nouvelle espèce appartenant à la classe	Nouvelle espèce appartenant au genre	ID de la nouvelle souche de référence
<i>Fenollaria</i> sp. nov.	<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridies</i>	<i>Fenollaria</i>	<i>F. sporofastidiosus</i> sp. nov. (EMRHCC_24)
<i>Peptoniphilus</i> sp. nov.	<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridies</i>	<i>Peptoniphilus</i>	<i>P. rachelemmaiella</i> sp. nov. (EMRHCC_23)
<i>Varibaculum</i> sp. nov.	<i>Actinobactéries</i>	<i>Actinobactéries</i>	<i>Varibaculum</i>	<i>V. prostatecancerukia</i> sp. nov. (EMRHCC_39)
<i>Porphyromonas</i> sp. nov.	<i>Bactéroïdes</i>	<i>Bactéroïdie</i>	<i>Porphyromonas</i>	<i>P. bobii</i> sp. nov. (EMRHCC_6C)

➤ **Regroupement des OTU 16S et identification des genres bactériens associés à la métastase**

Après identification de nouvelles espèces putatives, l'étude c'est concentré sur les OTU 16S. Le regroupement des OTU au niveau familial a été réalisé chez 46 hommes, en utilisant la méthode k-means appliquée à une analyse en coordonnées principales basée sur l'abondance relative des OTU. Huit genres bactériens présentant une abondance relative significativement accrue dans le groupe métastatique ont été identifiés. Parmi ceux-ci, quatre genres d'anaérobies stricts *Fenollaria/Ezakiella*, *Peptoniphilus*, *Porphyromonas* et *Anaerococcus* ; ont été retenus pour une caractérisation fonctionnelle approfondie, en raison de leur enrichissement statistiquement significatif et de leur pertinence biologique. *Fusobacterium*, un autre anaérobie strict détecté par séquençage ciblé de l'ARN 16S, a également été inclus en raison de son implication documentée dans la progression tumorale et la métastase dans divers types de cancers [79].

Les analyses de cooccurrence microbienne ont montré que ces anaérobies stricts cohabitent fréquemment dans les microenvironnements tumoraux associés à des stades avancés et métastatiques de la maladie. Ces cinq genres bactériens constituent un ensemble de biomarqueurs bactériens anaérobies (ABBS), comprenant notamment trois isolats nouvellement décrits, susceptibles de jouer un rôle clé dans la modulation du microenvironnement tumoral et la promotion de la progression métastatique [79].

### ➤ Biomarqueurs bactériens anaérobies et progression tumorale

Cette étude présente une analyse de la survie sans progression basée sur la détection d'un ensemble spécifique de biomarqueurs bactériens anaérobies (ABBS) issus de la boucle de reflux prostatique-urine. Ces biomarqueurs regroupent cinq genres bactériens : *Fenollaria* (incluant *Ezakiella* en raison de leur proximité génétique au niveau du gène 16S), *Peptoniphilus*, *Porphyromonas*, *Anaerococcus* et *Fusobacterium*. La présence de ces biomarqueurs permet de classer les échantillons en groupes positifs (ABBS+) ou négatifs (ABBS-) [79].

Trois types de données ont été exploités pour évaluer la survie sans progression, le séquençage 16S du sédiment cellulaire urinaire, avec 14 événements de progression dont 13 dans le groupe ABBS+, le séquençage ARN des vésicules extracellulaires urinaires, avec 13 événements dont 11 dans ABBS+, et le séquençage du génome entier (WGS) des tissus tumoraux prostatiques, avec 42 événements dont 12 dans ABBS+. La comparaison de la survie sans progression entre les groupes ABBS+ et ABBS- a été réalisée par le test du log-rank et illustrée par des courbes de Kaplan-Meier. Ces analyses ont été enrichies par des modèles univariés de risques proportionnels de Cox, permettant d'estimer les rapports de risque (HR) et de souligner l'impact pronostique de la présence des biomarqueurs ABBS dans la progression tumorale [79].

Cette étude met en évidence que la présence de certains genres bactériens anaérobies dans la boucle de reflux prostatique-urine est un biomarqueur pronostique pertinent, associé à une progression plus rapide du cancer de la prostate. L'intégration de données multi-omiques (16S, ARN-seq, WGS) renforce la robustesse de cette association. Ces bactéries pourraient jouer un rôle dans la dynamique tumorale, soit par des interactions directes avec les cellules cancéreuses, soit via la modulation de l'inflammation ou du microenvironnement prostatique [79].

Ces résultats établissent l'importance des bactéries présentes dans l'urine et la prostate en tant que marqueurs pronostiques potentiels. Lorsqu'ils sont considérés en regard des données issues d'autres études, ils constituent un point de départ solide pour orienter les recherches futures sur le rôle des bactéries dans la pathogenèse et l'évolution du cancer de la prostate [79].

### 2.2.5 Classification des nouvelles bactéries urinaire identifiées reliées au cancer de la prostate

Des études récentes ont identifié plusieurs nouvelles espèces de bactéries anaérobies dans l'urine et les tissus prostatiques de patients atteints de cancer de la prostate, en particulier dans les formes agressives de la maladie. Ces découvertes ouvrent la voie à de nouveaux outils de diagnostic et de pronostic, et pourraient à terme influencer les stratégies thérapeutiques.

Les chercheurs ont mis en évidence cinq genres de bactéries anaérobies (*Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Porphyromonas*, *Fenollaria* et *Fusobacterium*.), parmi ces genres quatre espèces ont été nommées : *Porphyromonas bobii*, *Varibaculum prostatecancerukia*, *Peptoniphilus sp. nov*, *Fenollaria sp. nov* ( dont les noms restent à préciser ).

➤ ***Porphyromonas bobii* (nouvelle espèce) [80].**

<b>Domaine</b>	<i>Eubactéries</i>
<b>Embranchement</b>	<i>Bacteroidota</i>
<b>Classe</b>	<i>Bactéroïdes</i>
<b>Ordre</b>	<i>Bacteroidales</i>
<b>Famille</b>	<i>Porphyromonadacées</i>
<b>Genre</b>	<i>Porphyromonas</i>
<b>Espèce</b>	<i>Porphyromonas bobii</i>

➤ ***Varibaculum prostatecancerukia* (nouvelle espèce) [81].**

<b>Domaine</b>	<i>Eubactéries</i>
<b>Embranchement</b>	<i>Actinomycétotes</i>
<b>Classe</b>	<i>Actinomycètes</i>
<b>Ordre</b>	<i>Actinomycétales</i>
<b>Famille</b>	<i>Actinomycetaceae</i>
<b>Genre</b>	<i>Varibaculum</i>
<b>Espèce</b>	<i>Varibaculum prostatecancerukia</i>

### 2.3 Microbiome intestinal et cancer de la prostate (microbiome indirect)

Les intestins hébergent de  $10^{13}$  à  $10^{14}$  micro-organismes, et ces derniers fournissent les acides aminés essentiels et les vitamines, des substances indispensables à l'être humain qui ne peuvent être synthétisées par lui-même. Les bactéries intestinales fermentent les aliments riches en fibres et génèrent des monosaccharides et des AGCC, comme le butyrate, l'acétate, le propionate et l'isopropionate. Dans les cellules épithéliales intestinales, les AGCC constituent des sources primordiales d'énergie. Les êtres humains exploitent l'acétate et le propionate absorbés en tant que substrats pour la production de métabolites lipidiques, de glucose et de cholestérol [82].

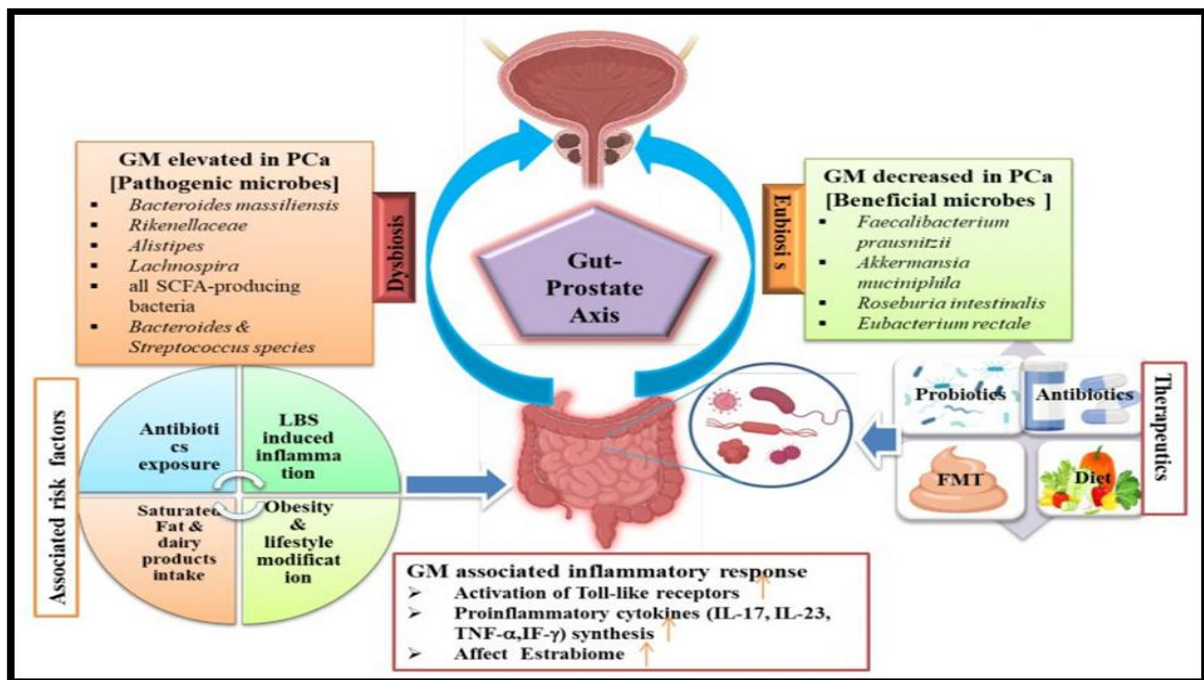
Le microbiome intestinal se construit progressivement tout au long de la vie, depuis la période néonatale. Le contenu du liquide amniotique, le régime alimentaire et le style de vie de la mère, ainsi que son exposition aux antibiotiques influencent le microbiome intestinal des bébés encore *in utero*. Le mode de naissance (accouchement naturel ou césarienne), l'allaitement maternel ou le biberon, et l'exposition aux antibiotiques influencent également après la naissance. Durant la phase de croissance, divers éléments influencent le microbiome intestinal, dont le poids corporel, l'activité physique, l'hérédité génétique, le genre, l'appartenance ethnique et la localisation géographique. Divers éléments influencent la formation du microbiome intestinal, et chaque personne possède un microbiome intestinal propre à elle [82].

La dysbiose intestinal causée par divers facteurs de risque qui dérégulent les mécanismes associés au microbiome intestinal, augmentent l'abondance de microbes pathogènes et améliorent la pathogenèse du cancer de la prostate et qui affecte l'intégrité de la muqueuse intestinale, ce qui accroît la perméabilité intestinale et entraîne un état « d'intestin perméable ». Un intestin perméable conduit à la migration de métabolites intestinaux ou d'éléments bactériens, comme les LPS, dans le système circulatoire. D'un autre côté, dans l'eubiose, l'abondance de microbes bénéfiques dans la prostate est modulée par des thérapies associées au microbiome, ce qui contribue à la prévention ou à l'inhibition de la progression de la maladie dans le cancer de la prostate (figure 21) [83].

Les acides gras à chaîne courte (AGCC), qui sont des métabolites importants produits par les microbes de l'intestin, ont un rôle dans la fonction de barrière intestinale et l'immunorégulation. Les individus obèses présentent une concentration plus importante d'AGCC dans leurs excréments

comparativement aux personnes minces, tandis que le ratio entre *Firmicutes* et *Bacteroidetes* est réduit chez les sujets en surpoids. *Bifidobacterium*, reconnu pour renforcer la barrière muqueuse de l'intestin et diminuer les niveaux de lipopolysaccharides (LPS) intestinal, est moins présent dans les excréments des individus en surpoids [82].

L'analyse du microbiome intestinal de 152 hommes japonais ayant subi une biopsie de la prostate a révélé que les *Rikenellaceae*, *Alistipes* et *Lachnospira*, toutes des bactéries productrices d'AGCC, étaient significativement augmentées chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate à indice de Gleason élevé. De plus, le profil du microbiote intestinal, incluant 18 bactéries intestinales, permettait de détecter les hommes atteints d'un cancer de la prostate à indice de Gleason élevé avec plus de précision que le test PSA. La présence de métastases n'affectait pas les taxons bactériens élevés dans le cancer de la prostate à haut risque. Cela pourrait suggérer que la modification du microbiote intestinal dans le cancer de la prostate à haut risque est la cause du cancer de la prostate, mais pas sa conséquence [82].



**Figure 21:** un aperçu du rôle du microbiote intestinal (GM) dans le cancer de la prostate dans l'axe intestin-prostate, qui régule l'abondance du GM dans la prostate via deux processus distincts, (la dysbiose et l'eubiose) [83].

### 2.3.1 Des études récentes sur la variation de microbiome intestinal dans le cancer de la prostate

Des plusieurs recherches ont exploré le lien entre le microbiome intestinal et le développement du cancer de la prostate, Toutefois, seules quelques études se sont spécifiquement basées sur les différences entre les microbiotes de patients atteints de cette maladie et ceux de personnes en bonne santé [84].

Selon Liss *et al.* (2018), les espèces de *Bacteroides* et de *Streptococcus* étaient plus fréquentes chez les patients atteints d'un cancer de la prostate par rapport aux individus en bonne santé ; ils ont procédé à des prélèvements rectaux avant la biopsie prostatique. Golombos *et al.* (2018) ont signalé que les espèces de *Bacteroides* étaient plus courantes, en se basant sur des échantillons de selles prélevés avant la biopsie de la prostate. Tandis que l'on observait une présence plus importante des espèces de *Faecalibacterium prausnitzii* et d'*Eubacterium*. Étaient plus courants chez les patients qui n'avaient pas de cancer de la prostate. Selon Alanee *et al.* (2019), il est courant de trouver des *Bacteroides spp* [84].

Chez les patients diagnostiqués avec un cancer de la prostate. En 2021, Matsushita et ses collègues ont signalé une hausse notable de la présence de *Rikenellaceae*, *Alistipes* et *Lachnospira spp*. Chez les patients souffrant d'un cancer de la prostate particulièrement agressif. Cette recherche, effectuée dans un modèle préclinique, a démontré que les acides gras à chaîne courte (AGCC) ainsi que les métabolites issus des bactéries intestinales stimulent la progression du cancer de la prostate via la signalisation du facteur de croissance de l'insuline-1. Les AGCC sont des métabolites générés par les bactéries intestinales à travers la fermentation des fibres alimentaires. Ils contrôlent le système immunitaire et ont des propriétés anti-inflammatoires, ce qui pourrait suggérer leur rôle dans la prévention du cancer de la prostate [84].

- **Techniques et découvertes sur le microbiome intestinale associé au cancer de la prostate :**

Dans les études de Liss *et al.* (2018), Golombos *et al.* (2018), Alanee *et al.* (2019) et Matsushita *et al.* (2021), différentes techniques microbiologiques ont été mises en œuvre afin d'explorer la composition et le rôle du microbiome intestinal ou rectal dans le cancer de la prostate. Toutes ces études ont commencé par le recueil d'échantillons biologiques (écouvillonnages rectaux dans les études de Liss, Alanee et Matsushita, et selles fraîches dans celle de Golombos) réalisés avant toute biopsie ou traitement, puis conservés à -80 °C pour préserver l'intégrité du matériel microbien [84].

L'extraction de l'ADN bactérien a été réalisée à l'aide de kits commerciaux spécialisés, généralement basés sur une lyse mécanique (par billes) combinée à une lyse enzymatique



(lysozyme, protéinase K), permettant de libérer l'ADN de bactéries Gram-positives et Gram-négatives. [84]

Dans les études de Liss, Alanee et Matsushita, l'ADN extrait a été soumis à une amplification ciblée du gène ribosomal 16S, un marqueur universel de la taxonomie bactérienne. Les régions hypervariables V3–V4 ou V4–V5 ont été amplifiées par PCR à l'aide d'amorces spécifiques, suivies d'une étape de purification et d'indexation, avant séquençage sur plateforme Illumina MiSeq avec des lectures paires (2 × 250 ou 2 × 300 pb). Les données brutes ont ensuite été analysées à l'aide de pipelines bioinformatiques comme QIIME, avec filtrage qualité, détection et élimination des chimeras, puis regroupement des séquences en unités taxonomiques opérationnelles (OTU) ou en variantes exactes (ASV). L'annotation taxonomique a été réalisée à l'aide de bases de données de référence telles que SILVA ou Greengenes. Dans l'étude de Golombos, une approche différente a été employée : le séquençage métagénomique shotgun, qui ne cible pas un gène unique mais séquence l'ensemble du matériel génétique microbien [84].

Cette méthode, plus précise et plus riche en information, a permis une identification fine des espèces bactériennes grâce au logiciel MetaPhlAn2, ainsi qu'une analyse fonctionnelle approfondie par HUMAnN2, reliant les gènes microbiens aux voies métaboliques telles que celles de la biosynthèse des stéroïdes, des acides gras ou encore de la réponse inflammatoire. Les autres études ont également cherché à prédire les fonctions microbiennes à partir des données 16S grâce à l'outil PICRUSt, qui projette les capacités métaboliques supposées à partir des profils taxonomiques [84].

Enfin, toutes les études ont évalué la diversité microbienne intra-individuelle (alpha-diversité: indices de Shannon, Simpson) et inter-individuelle (bêta-diversité : distances de Bray-Curtis, UniFrac), en plus de comparer les abondances relatives de certains taxons entre patients et témoins à l'aide de tests statistiques adaptés (Kruskal-Wallis, Wilcoxon, ANOVA, ou encore LEfSe pour l'analyse discriminante). Ces approches intégrées alliant prélèvement rigoureux, biologie moléculaire ciblée ou globale, séquençage haut débit et analyse bioinformatique avancée permettent de dresser un portrait précis du microbiote prostatique et intestinal et de mieux comprendre son implication potentielle dans la carcinogenèse [84].

Bien que toutes les études aient pour objectif commun l'analyse du microbiome en lien avec le cancer de la prostate, elles présentent des différences notables dans leurs approches microbiologiques.

Sur le plan du type d'échantillon, Liss, Alanee et Matsushita ont utilisé des écouvillonnages rectaux, jugés représentatifs du microbiote local de la prostate, tandis que Golombos a opté pour des échantillons de selles, reflétant davantage le microbiome intestinal global. Concernant les



stratégies de séquençage, trois études (Liss, Alanee, Matsushita) se sont appuyées sur le séquençage ciblé du gène 16S rRNA, qui permet une identification taxonomique fiable mais limitée en résolution fonctionnelle. À l'inverse, l'étude de Golombos a utilisé une approche métagénomique shotgun, plus complexe mais capable d'identifier les espèces microbiennes avec précision et de caractériser directement leurs fonctions métaboliques.

Au niveau de l'analyse bioinformatique, les études 16S ont utilisé des outils comme QIIME pour le traitement des données et PICRUST pour prédire les fonctions bactériennes à partir des profils taxonomiques. En revanche, Golombos a directement utilisé MetaPhlAn2 et HUMAnN2, permettant une description simultanée des espèces et de leurs voies métaboliques réelles. Sur le plan fonctionnel, toutes les études ont révélé des altérations microbiennes associées au cancer de la prostate, mais les taxons identifiés varient en fonction des méthodes utilisées : *Bacteroides* et *Streptococcus* chez Liss, *Clostridium* et des bactéries productrices de butyrate chez Golombos, *Faecalibacterium* chez Alanee, et *Alistipes*, *Lachnospira* chez Matsushita.

En termes de diversité microbienne, les quatre études convergent vers une baisse de la diversité chez les patients atteints, bien que les indices utilisés (Shannon, UniFrac, Bray-Curtis) diffèrent légèrement. Enfin, seule l'étude de Matsushita va plus loin dans l'application clinique en développant un indice prédictif basé sur la composition microbienne (FMPI). Ainsi, ces travaux illustrent une complémentarité méthodologique : les approches ciblées (16S) permettent une vue rapide et économique de la composition bactérienne, tandis que les méthodes shotgun offrent une vision fonctionnelle plus fine, mais plus coûteuse. Cette diversité d'approches renforce la solidité des conclusions sur le rôle du microbiome dans la carcinogenèse prostatique.

Ces quatre études illustrent de manière complémentaire l'importance du microbiome dans la progression du cancer de la prostate. Malgré des approches différentes que ce soit dans le type d'échantillon (selles et écouvillonnage rectal), dans la profondeur du séquençage (16S ciblé vs. shotgun métagénomique) ou dans les outils d'analyse bioinformatique toutes convergent vers l'idée qu'une dysbiose microbienne est associée à l'apparition ou à l'aggravation du cancer prostatique. Les bactéries identifiées varient selon la méthode, mais plusieurs genres reviennent fréquemment, tels que *Bacteroides*, *Clostridium* ou *Alistipes*, souvent liés à des fonctions inflammatoires, métaboliques ou hormonales. La richesse et la diversité microbienne sont globalement réduites chez les patients atteints, un indicateur classique de déséquilibre écologique. Enfin, l'étude de Matsushita se distingue par une tentative de traduction clinique de ces résultats avec la création d'un index prédictif établi sur le microbiote. Ces recherches soulignent l'intérêt croissant d'inclure le microbiome comme biomarqueur potentiel, voire comme cible thérapeutique

dans le cancer de la prostate, ouvrant la voie à des approches de médecine personnalisée basées sur la modulation du microbiote.

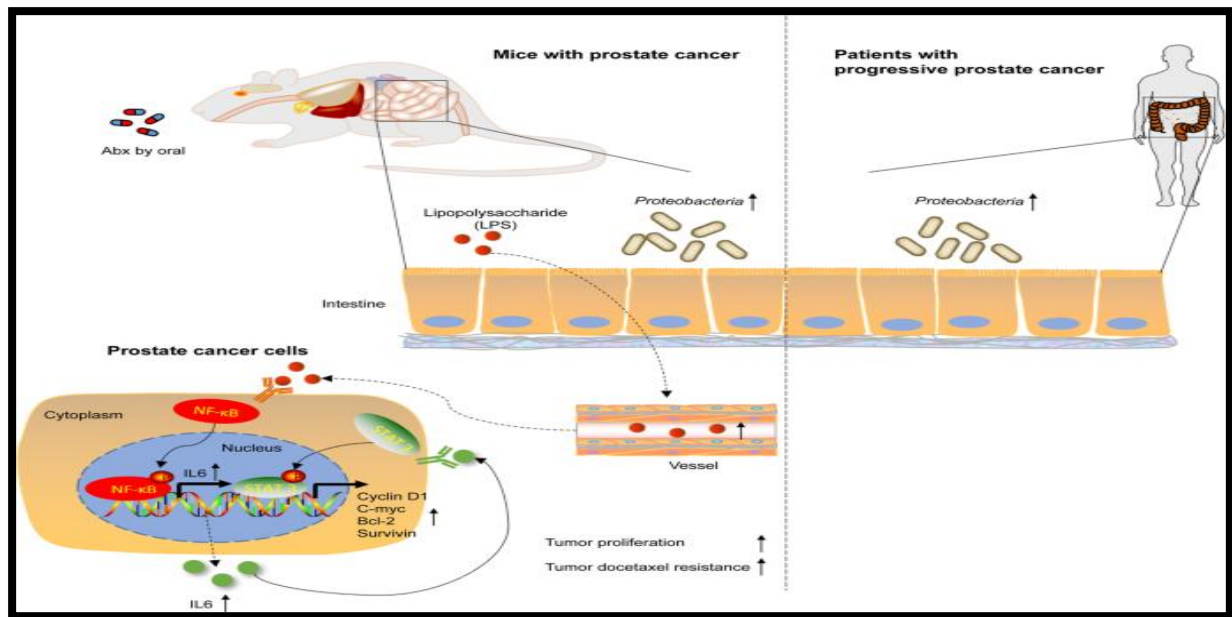
### 3. Mécanismes microbiologiques associés au cancer de la prostate

#### 3.1 Réponse inflammatoire et microenvironnement chronique

Le microbiome est essentiel pour activer les voies de signalisation pro- inflammatoires, en particulier NF- $\kappa$ B et STAT3, à travers des métabolites bactériens tels que le lipopolysaccharide (LPS). Cette activation constante provoque une inflammation durable et du stress oxydatif, entraînant des lésions de l'ADN dans les cellules prostatiques, ce qui participe au processus de la carcinogenèse. Par exemple, l'infection de la prostate par des micro- organismes comme *Escherichia coli* entraîne une prostatite chronique, marquée par une altération de la barrière épithéliale, le rassemblement de cellules inflammatoires et la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ces occurrences entraînent une prolifération inflammatoire atrophique et un néoplasie intraépithélial de la prostate, reconnues comme des éléments précurseurs du cancer de la prostate. [67].

De plus, des bactéries telles que *Pseudomonas* stimule l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) en déclenchant la voie NF- $\kappa$ B, ce qui rehausse indirectement le danger de développer un cancer. De plus, la flore intestinale peut générer le LPS qui a la possibilité d'augmenter la pérennité des cellules cancéreuses de la prostate et leur potentiel métastatique, grâce à l'activation de la voie NF- $\kappa$ B via le récepteur Toll-like 4 (TLR4) [67].

L'enrichissement en *protéobactéries*, causé par l'exposition aux antibiotiques et caractéristique de la dysbiose intestinale, a provoqué une hausse de la perméabilité intestinale et des LPS intratumoraux, ce qui favorise l'évolution du cancer de la prostate par le biais de l'axe NF- $\kappa$ B-IL6-STAT3 chez les souris. Par ailleurs, les *protéobactéries* pourraient servir de biomarqueur intestinal pour le cancer de la prostate en progression, selon les résultats observés chez les patients (figure22) [85].



**Figure 22:** Implication du microbiote intestinal dans la progression tumorale du cancer de la prostate via l'axe LPS–IL-6–STAT3 [85].

### 3.2 Régulation du microenvironnement immunitaire

Le microbiome a une importance capitale dans l'évolution du cancer de la prostate, car il agit sur les cellules immunitaires au sein de la tumeur et altère le microenvironnement immunitaire, soit l'ensemble des cellules et molécules qui entourent et interagissent avec les cellules cancéreuses [67].

#### ➤ Déséquilibre des sous-populations de cellules T :

Dans un modèle expérimental de prostatite (prostate enflammée), l'infection due à *Propionibacterium acnes* peut entraîner un déséquilibre entre deux catégories de cellules T : les cellules T régulatrices (Treg), qui atténuent l'inflammation, et les cellules Th17, qui stimulent l'inflammation. Une surabondance de cellules Th17 par rapport aux Treg génère un climat immunitaire pro-inflammatoire durable, favorable à l'apparition du cancer de la prostate. Cet état inflammatoire persistant peut nuire aux tissus de la prostate, encourager les mutations génétiques et établir un environnement propice à la carcinogenèse [67].

#### ➤ Modulation du point de contrôle immunitaire

Certaines bactéries présentes dans l'intestin ont un impact sur la réaction du système immunitaire aux thérapies immunologiques, notamment les bloqueurs de PD-1/PD-L1, qui sont

employés pour « désinhiber » les cellules T face aux cellules tumorales. Par exemple, des espèces telles que le *Bifidobacterium bifidum* peuvent optimiser l'efficacité de ces thérapies en activant les fonctions des cellules immunitaires. Par ailleurs, on observe une concentration supérieure d'*Akkermansia muciniphila*, une bactérie bénéfique de la muqueuse intestinale, chez certains patients souffrant d'un cancer de la prostate résistant à la désmoplasie (fibrose tumorale). Elle pourrait optimiser la réponse au traitement en diminuant l'immunosuppression sur place et en renforçant l'aptitude des cellules immunitaires à cibler la tumeur [67].

### ➤ Polarisation des macrophages

Un microbiome déséquilibré (ou dysbiotique) peut aussi affecter le comportement des macrophages liés aux tumeurs (TAMs). En général, les macrophages ont la capacité de jouer un rôle anti-tumoral (type M1), cependant, lorsqu'ils sont exposés à un microbiote altéré, ils se convertissent principalement en macrophages de type M2. Ces derniers encouragent la progression tumorale, le développement des vaisseaux sanguins (angiogenèse) et inhibent les réponses immunitaires efficaces. Cette transformation engendre un microenvironnement qui défend la tumeur plutôt que de la combattre [67].

## 3.3 Métabolite et régulation hormonale

Les métabolites produits par les microbes de l'intestin et de la prostate peuvent aussi avoir un impact sur l'équilibre hormonal et le métabolisme tumoral, comme par exemple :

### ➤ Métabolisme des androgènes

Des androgènes tels que la dihydrotestostérone (DHT) ont un rôle crucial dans le développement et l'évolution du cancer de la prostate. Quelques bactéries présentes dans l'intestin régulent l'action de la 5 $\alpha$ -réductase, une enzyme cruciale qui transforme la testostérone en DHT, sa forme plus active. De cette manière, le microbiome a la capacité d'accroître localement les taux de DHT, stimulant ainsi la multiplication des cellules cancéreuses de la prostate. Suite à une thérapie antiandrogénique (TA), destinée à diminuer les impacts des androgènes afin de contrôler la progression tumorale, certaines bactéries intestinales, y compris des membres de la famille *Ruminococcaceae*, sont capables de transformer des précurseurs hormonaux en androgènes. Ce phénomène participe à la résistance au traitement hormonal, ce qui complique la maîtrise du cancer. Des recherches menées sur des animaux ont démontré que l'élimination du microbiote intestinal retarde le développement tumoral et diffère l'apparition de cette résistance. À l'inverse,

la transplantation fécale de microbiotes provenant de patients résistants stimule la progression tumorale [67].

➤ **Acides gras à chaîne courte (AGCC)**

Des métabolites comme l'acide butyrique, connus sous le nom d'AGCC, sont générés par la fermentation des fibres alimentaires effectuée par certaines bactéries probiotiques. Ces substances possèdent des qualités anti-inflammatoires et sont capables d'influencer la réaction immunitaire, un facteur généralement défensif contre le cancer. Toutefois, dans certaines circonstances, les AGCC peuvent également affecter l'évolution ou le déclin du cancer de la prostate par des processus épigénétiques. Ils ont la capacité de modifier l'expression des gènes en stimulant l'activation d'oncogènes ou en bloquant des gènes qui suppriment les tumeurs, influençant par conséquent la dynamique tumorale. Ces changements épigénétiques peuvent favoriser l'expansion tumorale ou, au contraire, son inhibition en fonction du microenvironnement [67].

➤ **Polyamines et acides biliaires**

Les polyamines, telles que la putrescine, sont des petites molécules organiques générées en partie par le microbiote intestinal. Elles ont un rôle dans la multiplication des cellules et la stabilisation de l'ADN. Un excès de production de polyamines microbiennes peut stimuler la prolifération des cellules prostatiques et provoquer des lésions à l'ADN, ce qui amplifie le danger de mutations oncogéniques. De même, les acides biliaires secondaires, comme l'acide désoxycholique, résultent de la transformation des acides biliaires primaires par les bactéries intestinales. Ces acides biliaires secondaires ont la capacité de créer un stress oxydatif et d'endommager l'ADN au sein des cellules prostatiques, ce qui contribue à la carcinogenèse. Des recherches indiquent que ces métabolites stimulent la multiplication tumorale et l'évolution du cancer de la prostate [67].

### 3.4 Génotoxicité et régulation épigénétique

Des bactéries spécifiques, à l'image de *Escherichia coli*, génèrent des métabolites génotoxiques tels que la colibactine. Cette toxine a la capacité de provoquer des ruptures double brin dans l'ADN des cellules hôtes. Ces ruptures sont des dommages sérieux qui entraînent une instabilité chromosomique, favorisent l'accumulation de mutations génétiques et peuvent conduire à la malignité des cellules prostatiques [67].

Des recherches *in vitro* ont démontré que les souches *d'E. coli* qui produisent de la colibactine entraînent une élévation significative des indicateurs de dommages à l'ADN, tels que la phosphorylation de l'histone H2AX (YH2AX), ainsi que des ruptures identifiées par des tests dédiés (test comète). Ce processus a été validé *in vivo* dans des modèles animaux, démontrant que

l'existence de ces bactéries stimule la formation de lésions précancéreuses et tumorales. Ce mécanisme génotoxique est un élément direct dans le développement du cancer de la prostate, car il nuit à l'intégrité génomique des cellules [67].

➤ **Régulation épigénétique par les micro-organismes**

Outre les atteintes directes à l'ADN, les micro-organismes ont la capacité de réguler l'expression de gènes essentiels liés au cancer de la prostate grâce à des processus épigénétiques. Ils ont la capacité de produire des microARN (miARN) ou d'influencer la régulation des miARN de l'hôte, comme miR-21 et miR-155, qui sont reconnues pour stimuler la multiplication cellulaire et la résistance à l'apoptose [67].

Ces altérations épigénétiques troublent l'équilibre normal des gènes qui suppriment les tumeurs tels que PTEN et ceux qui sont oncogènes comme MYC, ce qui accélère la progression de la tumeur. Ainsi, une surexpression de c-MYC associée à une perte de fonction de PTEN représente un modèle reconnu dans la stimulation de la tumorigenèse prostatique. Ainsi, les microARN influencés par le microbiote contribuent à la reprogrammation génétique des cellules de la prostate en un phénotype cancéreux [67].

➤ **Intégration virale et activation oncogénique**

Des virus spécifiques, tels que les *polyomavirus* comme le virus BK (BKV), ont la capacité d'infecter les cellules prostatiques et d'incorporer leur génome à l'ADN de ces dernières. Cette intégration virale peut stimuler des voies de signalisation cancéreuses, comme la voie NF- $\kappa$ B, qui soutiennent la survie, la multiplication et le déplacement des cellules tumorales. Des recherches ont démontré une fréquence supérieure du virus BK dans les tissus de la prostate des patients atteints de cancer, en comparaison avec ceux souffrant d'hyperplasie bénigne. Un autre procédé par lequel des agents microbiens participent à la carcinogenèse prostatique est le biais créé par une infection virale, modifiant directement les voies de signalisation cellulaires et le programme génétique [67].

#### **4. Utilisation du microbiome pour le diagnostic du cancer de la prostate**

L'analyse scientifique du microbiome urinaire et intestinal constitue une approche innovante et prometteuse pour le diagnostic précoce, le suivi et la prise en charge personnalisée du cancer de la prostate (PCa).

Le microbiome urinaire reflète directement l'état inflammatoire et infectieux de la prostate, avec la présence et l'abondance de bactéries spécifiques récemment identifiées, qui pourraient servir de biomarqueurs non invasifs complémentaires au PSA, notamment dans les cas où les biopsies sont négatives ou peu concluantes. Ces bactéries urinaires sont détectables avec une grande sensibilité grâce au séquençage de l'ARNr 16S, permettant ainsi un diagnostic précoce et une évaluation de l'agressivité tumorale [86].

Par ailleurs, le microbiome intestinal influence la progression tumorale et la réponse aux traitements à travers des mécanismes systémiques complexes, notamment via des modifications des métabolites fécaux tels que les acides gras à chaîne courte produits par des bactéries comme *Rikenellaceae*, *Alistipes* et *Lachnospira*. Ces altérations sont détectables de manière non invasive et permettent de distinguer avec précision les patients atteints de PCa des sujets sains, faisant du microbiome intestinal un biomarqueur prometteur pour le diagnostic et la stratification du cancer prostatique [83].

Ces avancées ouvrent la voie à des tests microbiens non invasifs, plus précis et personnalisés, ainsi qu'à des stratégies thérapeutiques ciblant le microbiote, améliorant ainsi la détection, le pronostic et la gestion thérapeutique globale du cancer de la prostate, en surmontant les limites des méthodes conventionnelles telles que le toucher rectal, la biopsie et le dosage du PSA [83].

## **5. Le microbiome urinaire et intestinal dans la carcinogenèse et le traitement du cancer de la prostate**

### **➤ Le microbiome urinaire**

Le microbiome urinaire pourrait contribuer au développement du cancer de la prostate en favorisant une inflammation chronique causée par certaines bactéries pro-inflammatoires. Cette inflammation peut entraîner des lésions précancéreuses, suggérant un lien possible entre la composition du microbiote urinaire et la carcinogenèse prostatique. Cependant, les recherches actuelles sont limitées par des difficultés techniques (comme la culture de certaines bactéries), la complexité des interactions hôte-microbiote, et le manque d'études longitudinales. Les résultats restent variables, indiquant que ce serait plutôt un déséquilibre global du microbiote (dysbiose) qu'une espèce bactérienne spécifique qui jouerait un rôle clé [84].

Face aux limites des méthodes actuelles de diagnostic (PSA, IRM), le microbiome urinaire pourrait devenir un biomarqueur utile pour détecter précocement le cancer de la prostate, évaluer son agressivité ou estimer le risque à long terme. Toutefois, des facteurs comme le mode de vie ou la contamination des échantillons pourraient fausser les résultats. Certaines études récentes



renforcent l'hypothèse d'un rôle métabolique actif du microbiome urinaire dans la progression tumorale. Certains microbes urinaires seraient capables de métaboliser les glucocorticoïdes en produisant des androgènes, stimulant ainsi la prolifération des cellules prostatiques cancéreuses. Ces données ouvrent de nouvelles perspectives pour la recherche, notamment sur les fonctions métaboliques spécifiques des bactéries urinaires impliquées dans le cancer [84].

### ➤ Le microbiome intestinal

L'interaction entre le microbiote intestinal et le traitement du cancer de la prostate constitue un champ de recherche en forte expansion, mettant en lumière des mécanismes complexes qui affectent à la fois la progression des tumeurs et la réponse aux traitements. Le microbiote intestinal joue un rôle crucial dans l'efficacité de l'hormonothérapie, qui est le traitement standard pour les formes avancées de ce cancer, en influençant la production d'androgènes, tant au niveau local que systémique [67].

Certaines bactéries intestinales, notamment celles du genre *Ruminococcus*, possèdent des enzymes capables de transformer des précurseurs stéroïdiens en androgènes actifs, contournant ainsi l'effet de la suppression hormonale systémique provoquée par les traitements anti-androgènes. Cette production d'androgènes par le microbiote contribue à maintenir l'activation des récepteurs aux androgènes dans les cellules tumorales, ce qui favorise la survie et la prolifération des cellules cancéreuses même en présence d'hormonothérapie, entraînant ainsi le développement du cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC), une forme particulièrement agressive et difficile à traiter [67].

De plus, des recherches précliniques menées sur des modèles murins ont démontré que l'élimination du microbiote intestinal, que ce soit par des antibiotiques ou dans des conditions stériles, ralentit significativement la progression des tumeurs et retarde l'apparition de la résistance à l'hormonothérapie. À l'inverse, la transplantation fécale de microbiotes issus de patients atteints de CRPC accélère la croissance tumorale chez des souris initialement sensibles, prouvant ainsi l'impact direct et causal du microbiote sur la résistance aux traitements. Par ailleurs, le microbiote influence également le microenvironnement tumoral en modulant l'inflammation locale et la réponse immunitaire [84].

Certains métabolites bactériens pro-inflammatoires favorisent un état d'inflammation chronique qui soutient la progression des tumeurs et peut diminuer l'efficacité des traitements. En revanche, la présence de certaines bactéries, comme *Prevotella stercorea*, est associée à un meilleur



pronostic clinique et pourrait accroître la sensibilité aux traitements, potentiellement par une modulation positive du système immunitaire et une réduction de l'inflammation [84].

Ces découvertes ouvrent des avenues thérapeutiques novatrices, où la modulation ciblée du microbiote intestinal pourrait devenir un adjuvant essentiel dans le traitement du cancer de la prostate. Des stratégies telles que l'administration de probiotiques spécifiques, la transplantation fécale de microbiotes qualifiés de « sains », ou des interventions nutritionnelles riches en oméga-3, ont montré, dans des modèles expérimentaux, leur capacité à restaurer un microbiote équilibré, à réduire la production d'androgènes par les bactéries et à améliorer la réponse aux traitements hormonaux. De plus, une caractérisation approfondie du microbiote intestinal chez les patients pourrait permettre d'identifier des signatures bactériennes prédictives de résistance ou de sensibilité aux thérapies, constituant ainsi un outil de médecine personnalisée pour adapter les stratégies thérapeutiques [87].

En résumé, le microbiote intestinal émerge comme une cible thérapeutique prometteuse et un biomarqueur potentiel, dont l'intégration dans la gestion clinique pourrait transformer le traitement du cancer de la prostate, en améliorant l'efficacité des traitements, en ralentissant la progression tumorale et en diminuant les risques de rechute [87] .

## 6. Analyse comparative des recherches récentes sur le microbiome urinaire et intestinal dans le cancer de la prostate

### ➤ La comparaison

Afin de mieux comprendre les interactions potentielles entre le microbiome humain et le cancer de la prostate, il est pertinent de comparer les deux principales sources microbiennes étudiées dans ce contexte : le microbiome intestinal et le microbiome urinaire. Bien qu'ils diffèrent par leur localisation, leur composition et leurs mécanismes d'action, ces deux microbiomes semblent jouer un rôle complémentaire dans la carcinogenèse prostatique et offrent des perspectives distinctes sur le plan diagnostique et thérapeutique.

Le microbiome urinaire, bien que moins étudié, attire l'attention pour sa proximité anatomique directe avec la prostate. Il pourrait jouer un rôle local dans l'inflammation chronique ou les infections de bas grade, contribuant potentiellement au développement tumoral, notamment le microbiome intestinal, riche et diversifié, est plus largement étudié, pour son rôle dans la régulation hormonale (testostérone), l'immunité systémique et l'inflammation chronique, qui sont des facteurs clés dans la carcinogenèse prostatique.

Concernant, la technique de prélèvement le microbiome urinaire son analyse reste plus délicate, en raison des risques de contamination lors du prélèvement urinaire, par contre le microbiome intestinal peut être facilement prélevé via les selles, ce qui facilite les analyses et les suivis longitudinaux.

Sur le plan diagnostique, le microbiome urinaire, accessible via les urines, pourrait servir de biomarqueur non invasif pour le dépistage et le suivi du cancer de la prostate, tandis que plusieurs études sur le microbiome intestinal ont démontré qu'il peut moduler la réponse aux traitements tels que l'hormonothérapie, la radiothérapie ou encore l'immunothérapie, influençant ainsi directement l'efficacité thérapeutique.

Ces deux approches ne sont pas concurrentes car l'intégration des analyses des microbiomes urinaire et intestinal pourrait offrir une vision plus globale et précise du cancer de la prostate.

### ➤ Limites des études

Les études sur le microbiome urinaire et intestinal dans le cancer de la prostate présentent plusieurs limites. Elles se concentrent principalement sur les différences entre patients atteints ou non de la maladie, mais les résultats sur les micro-organismes impliqués sont souvent contradictoires, en raison de méthodologies variables, notamment dans la collecte et le traitement

des échantillons. Le lien de causalité entre microbiome urinaire et cancer reste incertain, notamment à cause de l'écart temporel entre les infections urinaires et l'apparition du cancer. Concernant le microbiome intestinal, bien que certaines recherches suggèrent un rôle dans la régulation des taux de testostérone influençant potentiellement la réponse au traitement, les mécanismes causaux restent à préciser.



# CONCLUSION

## Conclusion

Dans ce travail, nous sommes intéressés à l'étude du microbiome urinaire et intestinal qui suscite un intérêt croissant dans la recherche sur le cancer de la prostate en raison de la complexité des interactions entre ces microbiotes, le système immunitaire, hormonal et métabolique, ainsi que du besoin d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques et thérapeutiques. Une dysbiose, ont été observés chez les patients atteints, avec une surreprésentation de bactéries pro-inflammatoires. Les résultats obtenus ont montré qu'à présence de bactéries spécifiques dans les sédiments urinaires, notamment *Porphyromonas bobii*, *Varibaculum prostatecancerukia*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Porphyromonas*, *Fenollaria* et *Fusobacterium*, est associée à un risque élevé et à une progression rapide vers un cancer prostatique agressif, faisant de ces bactéries des biomarqueurs potentiels pour une meilleure stratification des risques. Sur le plan intestinal, certaines bactéries comme *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium*, *Rikenellaceae*, *Alistipes* et *Lachnospira spp* favorisent la progression tumorale et la résistance à l'hormonothérapie en produisant des androgènes à partir de précurseurs. Des modèles animaux ont montré que la transplantation fécale de patients résistants accélère la croissance tumorale, tandis que la suppression du microbiote intestinal ralentit la progression et retarde la résistance aux traitements. Ces données confirment le rôle central du microbiome intestinal dans la physiopathologie du cancer de la prostate et ouvrent la voie à des stratégies thérapeutiques innovantes basées sur la modulation ciblée du microbiote pour améliorer la prise en charge clinique de cette maladie. Les recherches sur le microbiome lié au cancer de la prostate ouvrent des perspectives prometteuses, notamment pour le dépistage précoce, le suivi précis et la personnalisation des traitements selon le profil microbien individuel. Des interventions visant à corriger les déséquilibres microbiens, telles que les probiotiques ou la transplantation fécale, pourraient freiner la progression tumorale. Pour approfondir ces approches, des études larges sont nécessaires afin de mieux comprendre les interactions entre bactéries et cellules prostatiques, ainsi que le rôle du microbiote dans la résistance aux traitements. L'intégration d'approches multi-omiques (métagénomique, transcriptomique, métabolomique) et d'analyses comparatives géographiques et les habitudes de vie permettra une meilleure compréhension des mécanismes complexes entre hôte et microbiote et leur impact sur l'évolution du cancer de la prostate dans l'objectif de minimiser autant que possible les cas récents et les mortalités liées aux cancers de la prostate.



# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] : Chai K., Xu C., Man J., Deng Y., and Yang L. (2025). Evolving paradigms in prostate cancer screening : a decade of bibliometric insights and technological advancements. *Frontiers in Oncology*, 15, P :1-15
- [2] : Ye G., Peng H., Xiang J., Miao L., Liu C., Wang S., and Xia Q. (2025). Comprehensive analysis of the interaction microbiome and prostate cancer : an initial exploration from multi-cohort metagenome and GWAS studies. *Journal of Translational Medicine*, 23(1),1-12
- [3] : Van Blarigan E. L., McKinley M. A., Washington S. L., Cooperberg M. R., Kenfield S. A., Cheng I., and Gomez S. L. (2025). Trends in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Jama Network Open*, 8(1), P :1-12
- [4] : Scribner R. T.,and Tadros N. N. (2021). Manual of Sperm Retrieval and Preparation in Human Assisted Reproduction : Anatomy and Physiology of the Male Reproductive System. Cambridge University Press eBooks : Agarwal A., Majzoub A., Esteves S. C, P : 1-8.
- [5] : Hirsch I.H., et Msd M. Structure du système reproducteur masculin. Manuels MSD Pour le Grand Public [en ligne]. (Page Consulté le15-02-2025).
- [6]: ARCAGY-GINECO B.P. (2021). Le testicule [en ligne]. (Page Consulté le 15-02-2025).
- [7] : Karen S. Scrotum (Bourse) [en ligne]. (Page consulté le 15/02/2025).
- [8] : Redon O. (2023). Anatomie du pénis : définition, composition, schéma [en ligne]. (Page consulté le 15-02-2025).
- [9] : Etienne I. (2024). Canaal déférent : quel est son rôle dans la reproduction masculine ? [en ligne]. (Page Consulté le 15-02-2025).
- [10] : Zanzu, mon corps en mots et en images (2025). Organes génitaux internes de l'homme [en ligne]. (Page Consulté le 17-02-2025).
- [11] : Messas A. (2023). La prostatectomie assistée du Robot Da Vinci. Cabinet D'urologie du Pr Messas Aurel [en ligne]. (Page Consulté le 17-02-2025).
- [12] : Milcent S. Quels sont les organes urologiques [en ligne]. (Page Consulté le 17-02-2025).
- [13] : Niță, G., and Petrișor G. (2016). Chapter 1 - Endoscopic Aspects of Prostate Anatomy. Dans Endoscopic Diagnosis and Treatment in Prostate Pathology. Petrișor A G. Lieu d'édition : San Diego : Academic Press, P :1-7.

- [14] : Salomon L., Rozet F., et Soulié M. (2015). La chirurgie du cancer de la prostate : principes techniques et complications péri-opératoires. *Progrès en Urologie*, 25(15), P : 966-998
- [15] : Sadeq A. (2023) Prostate [en ligne]. (Page Consulté le 017-04-2025).
- [16] : Hanh L., et Maingard J. (2013). Prostate. *Radiopaedia.org*.
- [17] : Seisen T., Rouprêt, M., Faix A., et Droupy S. (2012). La prostate : une glande au carrefour uro-génital. *Progrès en Urologie*, 22, p : 2- 6
- [18] : Montpellier J. R. Histologie et pathologie des organes. Université de Montpellier. [en ligne]. (Page Consulté le 25-02-2025).
- [19] : A quoi sert la prostate ? - Service urologie - CHU de Bordeaux. (2014). Service Urologie - CHU de Bordeaux [en ligne]. (Page Consulté le 25-02-2025).
- [20] : Andrianne R., et Sempels, M. (2011). L'hypertrophie bénigne de la prostate. Dans : Opsomer R. J., De leval J. Incontinences urinaires de l'homme. Springer-Verlag France, Paris , P : 149-158.
- [21] : Andriole G. L (2022). Prostatite. Manuels MSD Pour le Grand Public [en ligne]. (Page Consulté le 27-02-2025).
- [22] : Charline D. (2025). Prostatite : Définition, symptômes, diagnostic et traitements. Santé Sur le Net, L'information Médicale Au Cœur de Votre Santé [en ligne]. (Page Consulté le 3-03-2025).
- [23] : Lobel B. (2006). La prostatite aiguë et chronique, quelle prise en charge ? Perspectives pour les dix prochaines années. *Revue Médicale Suisse*, 2(90), P :2785-2792
- [24] : Lerner L. (2025). Prostatite. Édition Professionnelle du Manuel MSD [en ligne]. (Page Consulté le 03-03-2025).
- [25] : Bruyère F., Cariou G., Boiteux J., Hoznek A., Mignard J., Escaravage L., Bernard L., Sotto A., Soussy C., et Coloby, P. (2008) . Prostatites aiguës. *Progrès en Urologie*, 18 (1), P :19-23
- [26] : Sharp V. J., Takacs E. B., and Powell C. R. (2010). Prostatitis: diagnosis and treatment. *American family physician*, 82(4), P :397–406
- [27] : Mostefaoui A., Zouaoui D. (2021). Les bio marqueurs dans le cancer de la prostate. Mémoire du diplôme docteur en pharmacie : Faculté de médecine département De pharmacie. Université SAAD DAHLEB- BLIDA ,65 P.



- [28] : Taleb L., Chenni K., Zergoug I., et Boukerche A. (2017). Radiothérapie conformationnelle du cancer de la prostate non métastatique : Experience du service de radiothérapie de l'EHS en Oncologie Emir Abdelkader d'Oran. *Journal de la Faculté de Médecine D'Oran*, 1(1), P : 22-23
- [29]: Monge A. (2008). Consequences fonctionnelles et structurales de l'association de deux mutations du recepteur des androgenes dans le cancer de la prostate. Thèse de doctorat : Sciences du vivant. Université Louis Pasteur Strasbourg I, 206 P.
- [30] : American Cancer Society. What Is Prostate Cancer ? [En ligne]. (Page Consulté le 22-03-2025).
- [31]: prostate.fr. Mécanismes et origine du cancer de la prostate [en ligne]. (Page Consulté le 24-03-2023).
- [32] : Li C., Cheng D., and Li P. (2025). Androgen receptor dynamics in prostate cancer : from disease progression to treatment resistance. *Frontiers in Oncology*, 15, P : P :3-4
- [33]: Dantés-Durán, M. A., Castelán-Maldonado, E., & Del C Palacios-Saucedo, G. (2023). Association of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia immunohistochemical profile with acinar adenocarcinoma of the prostate. *Gaceta Médica de México*, 159(2),P :91-95
- [34]: Davody A. P. La classification TNM des cancers de la prostate. Urologie Davody[en ligne]. (Page Consulté le 27-03-2019).
- [35] : Giraud P., et Trédaniel J. (2021). Cancérologie :3 édition actualisée R2C.Collège National des Enseignants en Cancérologie (CNEC) : Perrot S. P : 356-377.
- [36] : Humphrey P. A. (2017). Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 7(10),P :1- 21
- [37] : Bellesoeur A., Cabel L., Hutt, E., et Moustarhfir M. (2016). cancerologie : edition 2016. Editions Vernazobers- Grego (VG) : KURTZ J E. P : 316-335.
- [38] : Kim C., Bhattacharjee, S., Prakash D., Kang S., Cho N., Kim H., and Choi H. (2021). Artificial Intelligence Techniques for Prostate Cancer Detection through Dual-Channel Tissue Feature Engineering. *Cancers*, 13(7), P :1- 16
- [39] : Darmon I. (2022). Le diagnostic et les différents stades du cancer de la prostate. *Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann* [en ligne]. (Page Consulté le 27-03-2025).

- [40] : Terrier M., Terrier J., Paparel P., Morel-Journal N., Baldini A., et Ruffion A. (2017). Epidémiologie, diagnostic et pronostic du cancer de la prostate. *Médecine Nucléaire*, 41(5), P :329-334
- [41] : Urofrance. Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : cancer de la prostate - diagnostic et prise en charge de la maladie localisée [en ligne]. (Page Consulté le 27-03-2025)
- [42]: Lapôtre-Ledoux B., Benedicte L.L., Dantony E., Grosclaude p., Molinié F., Woronoff N.S., Lecoffre-Bernard C., Lafay L., Defossez G., et D'Almeida T .(2023). Incidence des Principaux cancers en france métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. *Santé publique France*,12 (13), P :188 -204
- [43] : Hammouda D., et Boutekdjiret L. (2020). Surveillance épidémiologique des cancers : Résultats préliminaires nationaux. *Algerian Journal of Health Sciences (AJHS)* ,2(2), P : 32 -39
- [44] : Chouilly J., Jouteau D., Ferru P.,et Kandel O. (2019). Pour un retour au raisonnement clinique, ou comment apprivoiser l'incertitude diagnostique. *GM Santé édition*, P :106-111
- [45] : Jonathan C., Routh M. D., Bradley C., and Leibovich M.D. (2005). Adenocarcinoma of the Prostate:Epidemiological Trends, Screening, Diagnosis, and Surgical Management of Localized Disease . *Mayo Foundation for Medical Education and Research*,80(7), P : 899-907
- [46] : Menegaux, F. (2014). Cancers de la prostate : liens entre les facteurs environnementaux et génétiques. Les Cahiers de la Recherche. *Santé, Environnement, Travail*, 5, P : 28-29
- [47] : Allott E. H., Masko E. M., and Freedland, S. J. (2012). Obesity and Prostate Cancer : Weighing the Evidence. *European Urology*, 63(5),P : 800-809
- [48] : Cancer Environnement. (2025). Cancer de la prostate et facteurs de risque [en ligne]. (Page Consulté le 28-03-2025).
- [49 ]: Gathirua-Mwangi W. G., and Zhang J. (2013). Dietary factors and risk for advanced prostate cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, 23(2), P :96-109.
- [50] : Rawla P. (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. *World Journal of Oncology*, 10(2), P :63-89.

- [51]: Yeung S. L. A., and Schooling C. M. (2019). Impact of glycemic traits, type 2 diabetes and metformin use on breast and prostate cancer risk : a Mendelian randomization study , *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 7(1), P :1-8
- [52]: Mayor de Castro J., Caño Velasco J., Aragón Chamizo J., Andrés Boville G., Herranz Amo F., and Hernández Fernández C. (2018). Cáncer de próstata localmente Avanzado: Definición, diagnóstico y tratamiento. *Archivos españoles de urologia*, 71(3), p :231–238
- [53]: Ying Y., He W., Xiong Q., Wang Z., Wang M., Chen Q., Hua M., Zeng S., and Xu C. (2023). Value of digital rectal examination in patients with suspected prostate cancer: a prospective cohort analysis study. *Translational Andrology and Urology*, 12(11), p:1666-1672
- [54] : Ahpsi. (2023). Elizabeth : Juntos por la Prevención : Exámenes de Próstata Gratuitos en la Feria Comunitaria de Salud [en ligne], (page consultée le 4/04/2025).
- [55] : Kachuri L., Hoffmann T. J., Jiang Y., Berndt S. I., Shelley J. P., Schaffer K. R., Machiela M. J., Freedman N. D., Huang W., Li S. A., Easterlin R., Goodman P. J., Till C., Thompson I., Lilja H., Van Den Eeden S. K., Chanock S. J., Haiman C. A., Conti D. V., and Witte J. S. (2023). Genetically adjusted PSA levels for prostate cancer screening. *Nature Medicine*, 29(6), p :1412-1423
- [56] : Gauchez A. (2011). Cancer de la prostate : les marqueurs biologiques. *Médecine Nucléaire*, 35(6), p : 373-377
- [57] : Bernardeau S., Charles T., Fromont-Hankard G., et Irani J. (2017). Intérêt du test PCA3 avant une première série de biopsies prostatiques négatives : 5 ans de suivi. *Progrès en Urologie*, 27(5), p: 325-330
- [58] : Cornud F., Peyromaure M., Vieillefond A., Zerbib M., Flam T., et Chevrot A. (2005). Comment nous faisons une biopsie de prostate. *Feuillets de Radiologie*, 45(4), p :297-307
- [59] : Medespoir. (2021). Biopsie prostatique : diagnostic hyperplasie et cancer prostate [en ligne], (page consultée le 04/04/2025).
- [60] : Iprm E. M. (2022). Cancer de la prostate : les nouveaux traitements. *Elsan* [en ligne], (page consultée le 06/04/2025).
- [61] : Winstead E. (2025). Combination Therapy for Metastatic Prostate Cancer Helps Some Men Live Longer. *National Cancer Institute* [en ligne], (page consultée le 09/04/2025).

- [62] : Len-Tayon K., Metzger D., et Laverny G. (2025). Nouvelles perspectives de traitement du cancer de la prostate basé sur la vitamine D. *Médecine/Sciences*, 41(2), p :154-159
- [63]: Zhou W., and Zhang Y. (2023). Advances in Immunotherapy and Vaccine for Prostate Cancer. *Annals of Urologic Oncology*, 6(2), p :70-78
- [64]: Aggarwal N., Kitano S., Puah G. R. Y., Kittelmann S., Hwang I. Y. and Chang M. W. (2022). Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chemical Reviews*, 123(1), p:31-72
- [65]: Kustrimovic N., Bombelli R., Baci D., and Mortara L. (2023). Microbiome and Prostate Cancer: A Novel Target for Prevention and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), p: 1-21
- [66]: Massari F., Mollica V., Di Nunno V., Gatto L., Santoni M., Scarpelli M., Cimadamore A., Lopez-Beltran A., Cheng L., Battelli N., Montironi R., and Brandi G. (2019). The Human Microbiota and Prostate Cancer: Friend or Foe? *Cancers*, 11(4), 459, p:1-11
- [67]: Pei X., Liu L., and Han Y. (2025). Advances in human microbiome and prostate cancer research. *Frontiers in Immunology*, 16, p:1-6
- [68]: Xia B., Wang J., Zhang D., and Hu X. (2023). The human microbiome links to prostate cancer risk and treatment (Review). *Oncology Reports*, 49(6), p:1-12
- [69] : Lavigne J.P. (2021). Microbiote urinaire : mythe ou réalité ? *Journées Nationales d'Infectiologie (JNI)*
- [70]: What's Up Doc. (2023). Le microbiote urinaire, la clé du développement de nouvelles stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques ? [en ligne], (page consultée le 03/05/2023).
- [71] : Qin J., Shi X., Xu J., Yuan S., Zheng B., Zhang E., Huang G., Li G., Jiang G., Gao S., Tian C., Guo R., Fu Z., Huang Q., Yang R., Zhang W., Li S., and Wu S. (2021). Characterization of the Genitourinary Microbiome of 1,165 Middle-Aged and Elderly Healthy Individuals. *Frontiers in Microbiology*, 12, p:1-14
- [72]: Kustrimovic N., Bilato G., Mortara L., and Baci D. (2024). The Urinary Microbiome in Health and Disease: Relevance for Bladder Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), p:1-23

- [73]: Pohl H. G., Groah S. L., Pérez-Losada M., Ljungberg I., Sprague B. M., Chandal N., Caldovic L., and Hsieh M. (2020). The Urine Microbiome of Healthy Men and Women Differs by Urine Collection Method. *International Neuourology Journal*, 24(1), p:41-51
- [74]: Ozer M. S., Yildiz H. A., Incir C., Deger M. D., Bozkurt O., Ergor G., Tuncok Y., Esen N., and Esen A. A. (2021). Urinary microbiota; Which non-invasive urine collection method should we use? *International Journal of Clinical Practice*, 75(7), p :1-7
- [75] : Toinet D. T. (2025). ECBU. *Elsan* [en ligne], (page consultée le 03/05/2024).
- [76] : D'Oro A. (2018). L'analyse du microbiote, un atout pour restaurer son écosystème intestinal. [en ligne], (page consultée le 05/12/2018).
- [77] : Lagier J., et Raoult D. (2016). Culturomics : une méthode d'étude du microbiote humain. *Médecine Sciences*, 32(11), p: 923–925
- [78]: University of East Anglia. Five types of bacteria linked to aggressive prostate cancer [en ligne], (page consultée le 20/04/2022).
- [79]: Hurst R., Meader E., Gihawi A., Rallapalli G., Clark J., Kay G. L., Webb M., Manley K., Curley H., Walker H., Kumar R., Schmidt K., Crossman L., Eeles R. A., Wedge D. C., Lynch A. G., Massie C. E., Yazbek-Hanna M., Rochester M., . . . Cooper C. S. (2022). Microbiomes of Urine and the Prostate Are Linked to Human Prostate Cancer Risk Groups. *European Urology Oncology*, 5(4), p: 412-419
- [80]: Porphyromonas bobii. NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/taxonomy/2811780/>
- [81]: Varibaculum prostatecancerukia. NCBI.
- [82]: Fujita K., Matsushita M., Banno E., De Velasco M. A., Hatano K., Nonomura N., and Uemura H. (2022). Gut microbiome and prostate cancer. *International Journal of Urology*, 29(8), p: 793-798
- [83]: Yadav A., Kaushik M., Tiwari P., and Dada R. (2024). From microbes to medicine: harnessing the gut microbiota to combat prostate cancer. *Microbial Cell*, 11(1), p: 187-197
- [84]: Kim S. J., Park M., Choi A., and Yoo S. (2024). Microbiome and Prostate Cancer: Emerging Diagnostic and Therapeutic Opportunities. *Pharmaceuticals*, 17(1), p:1-16

[85]: Zhong W., Wu K., Long Z., Zhou X., Zhong C., Wang S., Lai H., Guo Y., Lv D., Lu J., and Mao X. (2022). Gut dysbiosis promotes prostate cancer progression and docetaxel resistance via activating NF- $\kappa$ B-IL6-STAT3 axis. *Microbiome*, 10(1), p :1-19

[86] : Estelle B. Cancer de la prostate : cinq bactéries en cause. *Santé Sur le Net, L'information Médicale Au Cœur de Votre Santé*. [en ligne], (page consultée le 14/08/2024).

[87] : Hamann J. Les oméga-3 pourraient ralentir la progression du cancer de la prostate. *ULaval Nouvelles* [en ligne], (page consultée le 17/07/2024).

**Année Universitaire : 2024/2025**

**Présenter Par :**

- ❖ BELAACHET Aya
- ❖ ATALLAH Rayenne

## **Le Microbiome Humain Et Le Cancer De La Prostate**

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

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

**Filière :** Science biologique **Spécialité :** Biologie Moléculaire Des Micro-Organisme

Le cancer de la prostate est l'un des cancers les plus fréquents chez l'homme, particulièrement après 50 ans. Son diagnostic repose sur le dosage du PSA, le toucher rectal et la biopsie, tandis que les approches thérapeutiques évoluent vers des traitements plus ciblés, incluant, les thérapies hormonales, Radiothérapie avancée, Combinaison vitamine D et chimiothérapie, Immunothérapie et vaccins. Récemment, l'implication du microbiome humain en particulier intestinal et urinaire dans la genèse, la progression de ce cancer a suscité un intérêt scientifique croissant. Notre travail repose sur l'objectif d'étudier le rôle potentiel du microbiome dans le développement du cancer de la prostate ainsi que dans la réponse thérapeutique, en s'appuyant sur les études scientifiques les plus récentes. Ces dernières montrent que certaines bactéries urinaires et intestinales sont associées à un état inflammatoire chronique favorable à la carcinogenèse, et que des dysbioses pourraient également influencer l'efficacité des traitements, notamment l'hormonothérapie. Par ailleurs, le microbiome pourrait constituer un biomarqueur de dépistage ou même une cible thérapeutique innovante. En conclusion, les résultats disponibles sont prometteurs et ouvrent la voie à de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques, telles que la modulation ciblée du microbiome à l'aide de probiotiques, ou encore la transplantation de microbiote fécal. Toutefois, des études complémentaires restent nécessaires afin de mieux élucider les mécanismes impliqués et de valider l'utilisation du microbiome comme biomarqueur ou comme cible thérapeutique dans la prise en charge du cancer de la prostate.

**Mots clés :** cancer, prostate, microbiome humain, urinaire, intestinal, dysbioses.

#### **Jury d'évaluation :**

<b>Président du jury :</b>	<b>Dr. BOULAHROUF Khaled</b>	(MCA - UFMC 1).
<b>Encadrant :</b>	<b>Dr. MEZIANI Meriem</b>	(MCA- UFMC 1).
<b>Examineur :</b>	<b>Dr. DERABLI Bisma</b>	(MCB - UFMC 1).

**Date de Soutenance :** 24/06/2025