



HAL
open science

The puzzle of the evolutionary natural history of tuberculosis

M. Fellag, A. Loukil, M. Drancourt

► **To cite this version:**

M. Fellag, A. Loukil, M. Drancourt. The puzzle of the evolutionary natural history of tuberculosis. *New Microbes and New Infections*, 2021, 41, pp.100712. 10.1016/j.nmni.2020.100712 . hal-03333904

HAL Id: hal-03333904

<https://amu.hal.science/hal-03333904>

Submitted on 9 May 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

VERSION REVISEE

Le puzzle de l'histoire naturelle évolutive de la tuberculose

Fellag Mustapha^{1,2}, Loukil Ahmed¹, Drancourt Michel^{1,2*}.

1. Aix-Marseille-Université, IRD, MEPHI, IHU Méditerranée Infection, Marseille, France.

2. IHU Méditerranée Infection, Marseille, France.

* Auteur correspondant : Professeur Michel Drancourt, MEPHI, IHU - Méditerranée Infection, 19-21 Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France.

Phone : (+33) 4 Fax :(+33) 4 13 73 24 02

Email : michel.drancourt@univ-amu.fr

Mots-clés : Histoire naturelle, *Mycobacterium*, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculose.

20 **RÉSUMÉ**

21 Plusieurs pièces du puzzle de l'histoire naturelle de la tuberculose sont assemblées
22 dans cette revue afin d'illustrer les réservoirs et sources potentiels des
23 mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTC), leur transmission
24 aux animaux et à l'Homme et leur devenir dans les populations, dans une
25 perspective co-évolutive. Compagnes millénaires des populations mammifères et
26 humaines, MTC sont détectées dans le sol dans lequel elles infectent et survivent
27 dans les amibes végétatives et les kystes, à l'exception de *Mycobacterium canettii*.
28 Jamais détectées dans la sphère des plantes, elles sont transmissibles par voie
29 transcutanée, par voie digestive et par voie respiratoire et provoquent une infection
30 du système lymphatique avec une dissémination secondaire dans la plupart des
31 tissus dans lesquels elles déterminent une réaction inflammatoire granulomateuse
32 spécifique et non pathognomonique. MTC survit sous forme dormante dans le
33 granulome (intra/extracellulaire) et aussi dans le tissu adipeux et cela quel que soit
34 l'espèce MTC et l'espèce mammifère ; indiquant que l'épidémiologie actuelle dans
35 les populations mammifères est essentiellement gouvernée par les probabilités de
36 contacts entre les espèces mammifères et les espèces MTBC. Les variabilités
37 individuelles de l'expression clinique de la tuberculose sont liées à l'espèce MTC, la
38 souche et l'inoculum ; les facteurs génétiques de l'hôte ; les modulations acquises de
39 la réponse inflammatoire ; et probablement les microbiotes. Cette revue des données
40 de la littérature suggère une histoire naturelle évolutive de mycobactéries
41 environnementales telluriques, satellites d'eucaryotes unicellulaires, transmissibles
42 aux mammifères principalement par voie respiratoire et par voie digestive, chez
43 lesquelles elles déterminent une infection contagieuse mortelle primitivement
44 lymphatique et une quiescence mimant l'enkystement. Cette revue ouvre des

45 perspectives de recherche microbiologique et de recherche médicale translationnelle.

46 INTRODUCTION

47 La tuberculose est l'une des principales causes infectieuses de décès dans le monde
48 et l'OMS estime qu'environ un quart de la population mondiale est infectée de
49 manière latente par *Mycobacterium tuberculosis*, et en particulier, une forte
50 prévalence de tuberculose latente est rapportée dans les pays endémiques de
51 tuberculose active [1,2]. Cette maladie infectieuse mortelle touchant les mammifères
52 dont l'homme est causée par 13 espèces de mycobactéries étroitement apparentées
53 formant le complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTC) [3]. En raison de leur
54 proximité génomique, le statut taxonomique exact de ces espèces est débattu et
55 certains auteurs considèrent les espèces MTC comme des variants écotypes de *M.*
56 *tuberculosis* [4]. Cependant, ces espèces ou écotypes présentent des différences
57 génomiques, génétiques et phénotypiques qui peuvent expliquer les différences dans
58 les réservoirs et les modes de transmission. *M. tuberculosis stricto sensu* ne cause
59 pas la tuberculose uniquement chez l'homme, étant décrite chez divers animaux,
60 principalement des mammifères [5].

61 L'issue pour les personnes infectées par *M. tuberculosis* est très variable,
62 allant de l'élimination totale de l'agent pathogène par le système inflammatoire et
63 immunitaire, au transport asymptomatique à long terme pendant la tuberculose dite
64 dormante, en passant par la tuberculose symptomatique et finalement la mort [6]. Le
65 rôle des microbiotes respiratoire et digestif émerge dans la modulation de
66 l'expression de la tuberculose alors que le principal facteur du maintien de l'incidence
67 élevée de cette maladie est la transmission continue de *M. tuberculosis* [7].

68 **Les mycobactéries du complexe *M. tuberculosis*.**

69 Parmi les treize espèces ou écotypes actuellement décrites dans MTC, seules 09
70 espèces ont été associées à la tuberculose humaine, incluant le vaccin bacille bilié
71 de Calmette et Guérin (BCG) [8,9]. Les MTC ont des séquences génomiques
72 hautement conservées (> 99.9 % d'identité nucléotidique) mais des phénotypes
73 différents. Il a été suggéré que les MTC ont évolué d'un ancêtre commun via des
74 suppressions / insertions successives d'ADN leurs conférant leurs différences de
75 pathogénicité [10]. L'évolution génomique de ces mycobactéries se fait par
76 diminution progressive de la capacité de codage de leur génome qui est
77 exclusivement chromosomique, avec perte de fragments génomiques appelés
78 régions de délétion et invasion du génome par des séquences d'insertion (IS) [11].
79 *Mycobacterium canettii* est l'espèce la plus proche de l'ancêtre commun au MTC,
80 présentant un génome de $4,48 \pm 0,05$ Mb [12] et codant pour des fonctions uniques
81 telles que le gène *cob* de la Trans cobalamine. Responsable d'une tuberculose non
82 contagieuse [12], *M. canettii* présente une répartition géographique limitée à la Corne
83 de l'Afrique. Sur le plan microbiologique, *M. canetti* présente un temps de
84 dédoublement de 17 heures d'un tiers plus court que celui de *M. tuberculosis* (25
85 heures) et produit des colonies lisses contrairement *M. tuberculosis* qui présente un
86 morphotype rugueux [12]. *M. tuberculosis stricto sensu* est constitué de six grands
87 lignages phylogénétiques (lignages 1, 2, 3, 4, 7 et lignage 8 récemment proposé)
88 [13], inégalement répartis à travers le monde ; les lignages L1 et L2 prédominent en
89 Asie de l'Est et du Sud-Est, tandis que les lignages L1 et L3 prédominent dans le
90 sous-continent indien, les lignages L3 et L4 prédominent en Asie centrale et en
91 Russie, alors que le lignage L4 prédomine en Europe, Amériques, Afrique du Nord et
92 au Moyen-Orient [14]. C'est en Afrique sub-saharienne que l'on retrouve la plus
93 grande variété de lignages, car en plus des lignages L1, L2, L3 et L4, deux nouveaux

94 lignages ont récemment été identifiés, le lignage L7 en Ethiopie et le lignage L8 au
95 Rwanda et en Ouganda [13–15]. *Mycobacterium africanum* comporte deux lignages
96 (L5 and L6) exclusivement distribuées en Afrique de l’Ouest, responsable d’une
97 tuberculose indistinguable de celle provoquée par *M. tuberculosis* [16–18]. La
98 virulence des MTC est variable et diffère au sein des souches de la même espèce
99 par exemple : les lignages modernes de *M. tuberculosis* (L2-L4) sont plus virulents et
100 responsables de la grande majorité des cas de tuberculose dans le monde [10].
101 Spécifiquement, les souches Beijing (L2) sont considérées comme étant les MTC les
102 plus virulentes pour l’homme avec une prédisposition à développer davantage de
103 résistance aux antituberculeux et disposent d’une forte capacité de propagation,
104 illustrée par le fait que ces souches ont été décrites chez les bovins et le chien
105 [5,10,19]. Cette virulence des souches Beijing est corrélée à des délétions dans le
106 gène pks15/1 et dans la région RD207 [20]. A l’opposé *M. bovis* BCG est la souche
107 la moins virulente parmi les MTC, son atténuation fait suite à la perte de la région
108 RD1 dans son génome [21].

109

110 **INTERFACES ENVIRONNEMENT HOMME : PORTES D’ENTREE ET**

111 **MICROBIOTES**

112 Depuis les travaux de Villemin et la mise en place de la culture de *M. tuberculosis*
113 par Robert Koch de nombreux scientifiques ont essayé de déterminer comment la
114 tuberculose est transmise à l’homme [7,22]. Une grande partie des études sur la
115 transmission de la tuberculose ont été réalisées à la fin du 19e / début du 20e siècle.
116 Ces études se sont concentrées sur la culture pour démontrer la viabilité, et
117 l’inoculation à l’animal pour confirmer la pathologie [7]. Ainsi, à l’époque plusieurs

118 théories ont existé et Calmette et Guérin ont rapporté en 1905 l'origine intestinale de
119 la tuberculose pulmonaire [23]. D'autres travaux ont rapporté la culture de *M.*
120 *tuberculosis* dans l'environnement [7]. Il faut prendre en considération qu'à l'époque
121 les connaissances sur la diversité des mycobactéries (tuberculeuses et non-
122 tuberculeuses) étaient plus limitées de sorte que plusieurs travaux ont pu être
123 réalisés avec mycobactéries environnementales, ou avec des MTC différentes de *M.*
124 *tuberculosis stricto sensu* [7]. Une partie importante de nos connaissances sur la
125 transmission de la tuberculose provient de l'investigation des cas acquis au cours
126 des soins. Il est bien admis depuis les années 50 que la voie respiratoire est la
127 principale voie de transmission de *M. tuberculosis*, cependant, cela n'exclut pas
128 d'autres voie de transmission [7] (Figure 1).

129 **Voie respiratoire.**

130 Des études innovantes par Riley et Wells dans les années 50-60, ont montré que
131 l'exposition de cobayes à des gouttelettes d'aérosols de patients atteints de
132 tuberculose pulmonaire entraînait des taux substantiels de conversion de la
133 tuberculine chez les cobayes [24,25] ; et ces travaux ont été reproduits récemment
134 avec des résultats cohérents [7]. Ces études ont clarifié les principes fondamentaux
135 de la transmission aérienne de la tuberculose pulmonaire et sont actuellement
136 largement acceptés comme la voie principale de la transmission [7,26].
137 Également, ont été rapportés des cas de transmission de *M. tuberculosis* par
138 aérosols au cours d'autopsie [7] et de procédures chirurgicales d'incision et l'irrigation
139 d'abcès tuberculeux [7]. La transmission respiratoire concerne aussi la tuberculose à
140 *M. bovis* pour des personnes exposées aux aérosols provenant d'animaux infectés
141 par *M. bovis* [27,28]; mais aussi en cas de transmission interhumaine de *M. bovis*
142 [28–30].

143 Chez la souris, l'infection par aérosols de *M. tuberculosis* entraîne une perte
144 de la diversité de microbiote intestinal, 06 jours après infection [31]. Ces
145 changements rapides du microbiote sont attribués à la réponse immunitaire de l'hôte,
146 toutes les souris ayant présenté un rétablissement de la diversité microbienne
147 quelques jours plus tard [31]. Le rôle du microbiote respiratoire dans l'apparition de la
148 tuberculose reste incertain. De plus, les données montrent qu'il existe une diversité
149 microbienne unique entre les patients tuberculeux et les témoins sains, mais les
150 résultats sont jusqu'à présent controversés [32]. Il est important de noter pour le
151 diagnostic de la tuberculose par culture au laboratoire, les protocoles comprennent
152 une étape de décontamination chimique (soude) des crachats dans le but d'éliminer
153 les microorganismes à croissance rapide afin de faciliter la croissance des
154 mycobactéries [33]. Cette décontamination a peut-être favorisé la non-observation
155 par culture de certaines communautés bactériennes qui pourraient coexister avec *M.*
156 *tuberculosis* dans les poumons et dans les voies respiratoires ; ouvrant des
157 perspectives de travaux de microbiologie clinique.

158 **Voie digestive**

159 Historiquement, la voie digestive a été la première voie d'administration du vaccin
160 BCG, illustrant la possibilité du passage systémique des MTC après ingestion
161 [34,35]. Ce mode d'administration a été abandonné dans la plupart des pays à la
162 suite du « désastre de Lubeck », et en 1976, le Brésil a été le dernier pays à
163 abandonner ce mode d'administration, du fait de la mauvaise réponse au test cutané
164 et aussi pour des raisons économiques et opérationnelles [36,37]. Actuellement, la
165 possibilité d'une porte d'entrée digestive des MTC est négligée malgré les données
166 publiées, illustrées par le « Désastre de Lübeck » en Allemagne en 1929-1933 [38].
167 Au cours de cet épisode, l'administration orale du vaccin BCG contaminé

168 accidentellement par *M. tuberculosis* à 251 nouveau-nés a provoqué une tuberculose
169 chez 228 enfants qui ont tous présenté des atteintes ganglionnaires, 197 enfants ont
170 présenté des formes abdominales, tandis qu'une forme pulmonaire a été rapportée
171 chez 30 enfants ; avec 71 (28.3%) décès par tuberculose [38]. Cet accident éclaire la
172 transmissibilité de *M. tuberculosis* par voie digestive, et dans cet accident la forme de
173 tuberculose à *M. tuberculosis* est semblable aux formes de tuberculose causée par
174 *M. bovis* chez l'homme affectant le plus souvent les ganglions lymphatiques, après
175 entrée de l'agent pathogène par voie digestive [38]. Concernant *M. canettii*, les
176 données cliniques et expérimentales [12,39] actuelles suggèrent l'existence d'un
177 réservoir environnemental inconnu, et une transmission par voie digestive via des
178 aliments avec une réplication locale dans l'oropharynx et les ganglions lymphatiques
179 cervicaux et une dissémination accrue dans les voies respiratoires et digestives [12].
180 La transmission digestive de la tuberculose est reconnue particulièrement pour la
181 tuberculose zoonotique causé principalement par *M. bovis* [27]. La tuberculose
182 zoonotique est essentiellement une maladie d'origine alimentaire qui fait suite à la
183 consommation de lait ou de produits laitiers non pasteurisés [27]. La viande
184 provenant d'animaux atteints de tuberculose n'est pas reconnue comme un véhicule
185 de transmission de *M. bovis*, du moins lorsqu'elle est cuite, de plus *M. bovis* est
186 rarement trouvée dans les muscles [27]. L'OMS a estimé que, en 2018 la tuberculose
187 zoonotique à *M. bovis* a causé 143.000 nouveaux cas et une mortalité de 12.300
188 personnes [2].

189 La tuberculose abdominale représente 12% des cas de tuberculose extra-
190 pulmonaire et 1 à 3% du total des cas de tuberculose [40]. 15% à 25% des cas de
191 tuberculose abdominale ont une tuberculose pulmonaire concomitante [41]. Les
192 modes d'infection par les MTC dans les cas de tuberculose abdominale comprennent

193 la déglutition des expectorations infectées, l'ingestion d'aliments infectés, la
194 propagation lymphatique à partir d'un foyer extra-abdominale, et par propagation
195 contiguë à partir d'organes uro-génitaux [40,42]. La tuberculose abdominale peut
196 être classée en 4 formes: luminale (iléo-caecale), péritonéale, nodale et viscérale
197 impliquant les organes solides intra-abdominaux [40]. Plusieurs séries de cas de
198 tuberculose abdominale ont été rapportées, dans certains travaux cette localisation
199 est majoritairement attribuée à *M. bovis* puis à *M. tuberculosis* [43–45]

200 Il a été rapporté dans chez des modèles murins que l'altération du microbiote
201 intestinal après administration d'antibiotiques provoquait une sensibilité à la
202 tuberculose. En effet les souris avec dysbiose du microbiote ont montré une
203 augmentation significative de *M. tuberculosis* dans les poumons et une dissémination
204 dans la rate et le foie [46] ; des résultats similaires à ceux observés à l'induction de la
205 dysbiose par l'infection par *Helicobacter hepaticus* [47].

206 **Tuberculose d'inoculation.**

207 L'inoculation cutanée est aussi une voie de transmission, rapportée dans certains
208 cas accidentels chez les personnels soignants [48,49], ou chez des patients à la
209 suite de l'injection de corticoïdes ou de traumatismes cutanés [50] et de tatouage
210 [51]. Cette voie d'inoculation donne une tuberculose cutanée primaire. D'autre part,
211 la tuberculose cutanée faciale, la tuberculose cutanée péri-oculaire ont été décrites
212 et les auteurs ont émis l'hypothèse que cette présentation inhabituelle pourrait être
213 due à un traumatisme mineur suivi d'une inoculation [52]. Annobil et al. ont décrit une
214 tuberculose primaire du pénis avec hypertrophie bilatérale des ganglions
215 lymphatiques inguinaux chez un bébé de 4 mois circoncis à l'âge de 6 semaines ;
216 peut-être liée au fait que le barbier-opérateur avait humecté par expectoration, son

217 rasoir avant de l'aiguiser [53]. Également, un rapport anecdotique de transmission de
218 *M. tuberculosis* par voie sexuelle a été décrit, comportant une tuberculose cutanée
219 pénienne suivie d'une tuberculose endométriale chez la partenaire du patient ; les
220 deux souches de *M. tuberculosis* étant identiques par typage moléculaire [54]. Dans
221 de rares cas, la tuberculose peut être contractée après une transplantation d'organe
222 solide, à partir d'un donneur d'organe infecté, et en raison de l'immunosuppression,
223 les receveurs de greffe développent fréquemment une TB extra-pulmonaire ou
224 disséminée, cependant la tuberculose après une transplantation d'organe solide est
225 le plus souvent causée par une infection primaire ou la réactivation d'une infection
226 latente [55].

227 **DEVENIR DE *M. TUBERCULOSIS* CHEZ L'HOMME**

228 Une fois inhalé, *M. tuberculosis* transite de la trachée aux poumons où il est
229 phagocyté par les macrophages alvéolaires dans lesquels il est internalisé dans les
230 phagosomes, puis dans les phagolysosomes [56,57]. Cependant, *M. tuberculosis*
231 peut bloquer l'acidification et la maturation des phagosomes pour survivre dans les
232 macrophages alvéolaires de l'hôte [58,59]. Macrophages et autres cellules
233 immunitaires s'organisent en agrégat pour former le granulome [60] dans lequel les
234 mycobactéries sont à la fois intracellulaires à l'intérieur des macrophages et
235 extracellulaires [61]. Ce granulome est formé principalement par des macrophages
236 infectés et non infectés par les bacilles *M. tuberculosis* entourés de cellules
237 immunitaires comprenant des granulocytes, des cellules dendritiques (CD), des
238 cellules tueuses naturelles (NK) et des lymphocytes T et B [60] (Figure 3). Dans ces
239 conditions, les défenses immunitaires innées et adaptatives sont impliquées dans la
240 maîtrise de *M. tuberculosis* [62] limitant leur réplication et aboutissant à un état
241 d'équilibre entre l'organisme hôte et l'agent pathogène. Dans le granulome, les

242 bacilles *M. tuberculosis* se trouvent exposés à diverses conditions de stress en
243 particulier l'hypoxie favorisant l'entrée en dormance des mycobactéries [62]. Cet état
244 de dormance chez *M. tuberculosis* se traduit par une capacité à persister dans les
245 tissus hôtes sans se répliquer pendant des mois voire des années, sans causer de
246 tuberculose maladie et entraînant une infection chronique asymptomatique chez près
247 de 90% des personnes infectées connue sous le nom d'infection tuberculeuse
248 latente [6,63–65]. En revanche, 5% des personnes infectées vont développer la
249 tuberculose active [66] alors que le reste des personnes seraient compétentes pour
250 éliminer l'agent pathogène. Les mycobactéries dormantes peuvent résider dans les
251 lésions pulmonaires granulomateuses anciennes (dans le macrophage et/ou
252 caséum), les ganglions lymphatiques pulmonaires [67] ou encore le tissu adipeux qui
253 est décrit comme un vaste réservoir abritant les mycobactéries dormantes les
254 préservant des agents antimicrobiens et du système immunitaire hôte [68]. Lorsque
255 l'immunité de l'hôte est compromise et les conditions environnementales autour de
256 *M. tuberculosis* deviennent favorables à sa réactivation, ces bacilles accélèrent leur
257 réplication, ce qui conduit à la nécrose des macrophages infectés et à la libération
258 des mycobactéries intracellulaires, qui pourraient infecter de nouvelles cellules et se
259 propager à d'autres tissus [69,70]. Outre leur capacité à se réactiver, le rôle
260 important de la dormance dans l'histoire naturelle de la tuberculose réside dans le
261 fait que les mycobactéries dormantes sont potentiellement infectieuses. En effet, ceci
262 a été démontré expérimentalement [69,70] mais aussi cliniquement où il a été
263 constaté que les mycobactéries dormantes peuvent être encore plus infectieuses que
264 les mycobactéries métaboliquement actives dans l'expectoration des patients atteints
265 de tuberculose pulmonaire [71].

266

267 TUBERCULOSE CHEZ LES ANIMAUX.

268 Les données de la littérature indiquent qu'à l'exception du *M. bovis* BCG qui
269 est une souche vaccinale et de *M. canettii*, toutes les autres MTC (11/13 espèces)
270 peuvent infecter une ou plusieurs espèces animales, y compris l'homme (Figure 2).
271 Les espèces MTC sont génétiquement très apparentées (> 99.9 % d'identité
272 nucléotidique) et certains auteurs les classent en souches adaptées à l'hôte humain,
273 telles que *M. tuberculosis* et *M. africanum*, et celles qui possèdent le pouvoir de se
274 propager et de se transmettre dans une grande variété d'hôtes d'animaux sauvages
275 et domestiques [3]. Cependant, il est à noter que la barrière espèce n'est pas stricte
276 et dans de rares situations *M. tuberculosis* peut infecter des animaux domestiques,
277 ou sauvages en captivité. Plus de 15 espèces animales peuvent être infectées par
278 *M. tuberculosis* y compris le perroquet [5,72,73] ; de même que *M. africanum* a été
279 sporadiquement isolé chez des animaux, étant cultivée à partir de singes d'Afrique
280 atteints de tuberculose active, et chez des vaches [18,74]. Cinq MTC ont déjà été
281 rapportés comme des zoonoses, causant la tuberculose chez les animaux et
282 transmissibles à l'homme, incluant *M. bovis* [27,75–77], *M. caprae* [78,79], *M. microti*
283 [80–82], *M. orygis* [83,84] et *M. pinnipedii* [85,86]. Cependant, l'agent principal de
284 tuberculose chez les animaux est *M. bovis* qui peut infecter une large gamme de
285 mammifères, cette mycobactérie a une répartition mondiale chez les bovins [75,87].
286 D'autres MTC identifiées chez des animaux n'ont jamais été rapportées chez
287 l'homme, incluant *M. mungi*, *M. suricattae*, *Dassie bacillus* et *Chimpanzee bacillus*
288 [8,9,86,88]. Ces données suggèrent qu'il n'y a pas de spécificité entre les espèces
289 MTC et les espèces mammifères infectées, et que la répartition actuelle des espèces
290 MTC parmi les espèces mammifères résulte de probabilité de contacts.

291 TUBERCULOSE DANS L'ENVIRONNEMENT (Figure 1).

292 Les données actuelles de la littérature autorisent un scénario dans lequel les
293 MTC sont initialement des mycobactéries de l'environnement qui ont évolué à partir
294 de pathogènes opportunistes d'eucaryotes unicellulaires (amibes) vers des
295 pathogènes opportunistes des mammifères puis des pathogènes contagieux chez
296 l'Homme. Quelques travaux ont montré la persistance de *M. tuberculosis* et *M. bovis*
297 dans le sol inoculé de façon expérimentale au laboratoire, dans des conditions
298 maîtrisées de température et d'hygrométrie, pour une durée de 12 mois [89]. Cette
299 observation expérimentale a été relayée par des observations de terrain réalisées à
300 Téhéran en Iran où 1% des prélèvements de sol et 10% des prélèvements d'eau ont
301 cultivé *M. tuberculosis*, re-cultivée 09 mois après le prélèvement ; et dont les
302 génotypes déterminés par spoligotyping correspondaient en partie à ceux des
303 patients tuberculeux diagnostiqués à Téhéran [90]. Un travail récent a revu
304 l'ensemble des données expérimentales et d'observations de terrain, permettant de
305 confirmer la possibilité de conservation prolongée des MTC dans le sol [7]. Les
306 patients atteints de tuberculose pulmonaire éliminent *M. tuberculosis* dans les selles,
307 qui sont un prélèvement alternatif aux expectorations pour le diagnostic de la
308 tuberculose par culture [91] et par biologie moléculaire [92]. Ainsi, les patients
309 infectés par la tuberculose peuvent contaminer l'environnement [90]. De plus, il a été
310 rapporté un cas de transmission de *M. tuberculosis* à un embaumeur à partir du
311 cadavre d'un patient décédé de tuberculose pulmonaire [93] ; illustrant que les
312 cadavres de patients tuberculeux pourraient être une source d'infection du sol [5].
313 Par ailleurs, quelques observations expérimentales indiquent la survie des MTC à
314 l'intérieur des formes végétative des amibes libres du genre *Acanthamoeba* [94]. En
315 particulier, il a été montré expérimentalement que les cinq amibes libres
316 *Acanthamoeba polyphaga*, *Acanthamoeba castellanii*, *Acanthamoeba lenticulata*,

317 *Vermamoeba vermiformis* et *Dictyostellium discoideum* sont infectables par *M. bovis*;
318 que *M. bovis* est enkysté par chacune de ces cinq amibes; que *M. bovis* persiste au
319 moins 60 jours à l'intérieur des kystes; et que l'inhalation expérimentale des amibes
320 végétatives et des kystes infectés par *M. bovis* provoque une tuberculose pulmonaire
321 chez la souris Balb/c [95]. Cette vie intra amibienne a été l'occasion d'échanges
322 génétiques entre l'amibe hôte et les mycobactéries [96]. De façon intéressante, seule
323 *M. canettii* n'est pas enkystée au moment de la formation du kyste d'amibe
324 contrairement à *M. tuberculosis* qui probablement peut survivre pour des périodes
325 étendues de temps à l'intérieur du kyste : il a été montré que les kystes l'amibe
326 *Acanthamoeba* (ne contenant pas *M. tuberculosis*) pouvaient survivre pour 50
327 décades [97]. Le mécanisme de sortie précoce de *M. canettii* n'est pas connu même
328 si cette MTC code pour une cellulase active qui pourrait cliver la paroi cellulosique du
329 kyste en cours de formation [94]. Également, la modalité de survie des MTC à
330 l'intérieur du kyste d'amibe est inconnue même s'il pourrait s'agir de mycobactéries
331 dormantes [98]. L'ensemble de ces observations suggèrent la possibilité d'un cycle
332 environnemental indépendant des hôtes habituels, dont la possibilité n'est pas
333 documentée. Cependant, le rôle du sol comme source de contamination de certains
334 mammifères, ne semble pas déraisonnable. Alors que le rôle des plantes dans
335 l'histoire naturelle des MTC reste inconnu, on ignore si les MTC pourraient infecter
336 des végétaux et si les MTC dans le sol pourraient passer dans les racines et puis
337 infecter les parties aériennes des plantes.

338 **CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES**

339 Cette revue de la littérature issue de différentes sources géographiques et
340 thématiques ouvre des scénarios de réservoirs, sources, modes de transmission et
341 devenir des MTC dans les populations animales et humaines, plus larges que celles

342 habituellement rapportées. En effet, la tuberculose peut être comprise comme une
343 infection causée par les MTC affectant l'homme et de nombreux mammifères,
344 transmises principalement par voie respiratoire et digestive. L'origine des MTC est
345 initialement des bactéries telluriques pathogènes des eucaryotes unicellulaires, qui
346 ont progressivement acquis la capacité à infecter les eucaryotes pluricellulaires puis
347 à être directement transmissibles d'hôte à hôte conférant le caractère contagieux
348 actuellement observé chez les populations humaines et animales.

349 La focalisation des études sur les voies respiratoires restreint la connaissance
350 de ces scénarios possibles, diminuant la vigilance sur les modalités alternatives
351 actuelles ; et passées pour les populations préhistoriques.

352

353 REFERENCES

354 [1] Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent
355 tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory*
356 *Journal* 2019;54. <https://doi.org/10.1183/13993003.00655-2019>.

357 [2] World Health Organization. *Global tuberculosis report 2019*. Geneva
358 (Switzerland): World Health Organization (WHO); 2019 2019.

359 [3] Brites D, Loiseau C, Menardo F, Borrell S, Boniotti MB, Warren R, et al. A New
360 Phylogenetic Framework for the Animal-Adapted *Mycobacterium tuberculosis*
361 Complex. *Front Microbiol* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02820>.

362 [4] Riojas MA, McGough KJ, Rider-Riojas CJ, Rastogi N, Hazbón MH.
363 Phylogenomic analysis of the species of the *Mycobacterium tuberculosis*
364 complex demonstrates that *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*,
365 *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti* and *Mycobacterium pinnipedii*
366 are later heterotypic synonyms of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Syst Evol*
367 *Microbiol* 2018;68:324–32. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.002507>.

- 368 [5] Ghodbane R, Drancourt M. Non-human sources of *Mycobacterium tuberculosis*.
369 *Tuberculosis* 2013;93:589–95. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.09.005>.
- 370 [6] Bhavanam S, Rayat GR, Keelan M, Kunimoto D, Drews SJ. Understanding the
371 pathophysiology of the human TB lung granuloma using in vitro granuloma
372 models. *Future Microbiology* 2016;11:1073–89. [https://doi.org/10.2217/fmb-](https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0005)
373 2016-0005.
- 374 [7] Martinez L, Verma R, Croda J, Horsburgh CR, Walter KS, Degner N, et al.
375 Detection, survival and infectious potential of *Mycobacterium tuberculosis* in the
376 environment: a review of the evidence and epidemiological implications.
377 *European Respiratory Journal* 2019;53.
378 <https://doi.org/10.1183/13993003.02302-2018>.
- 379 [8] Coscolla M, Lewin A, Metzger S, Maetz-Rennsing K, Calvignac-Spencer S,
380 Nitsche A, et al. Novel *Mycobacterium tuberculosis* Complex Isolate from a Wild
381 Chimpanzee. *Emerg Infect Dis* 2013;19:969–76.
382 <https://doi.org/10.3201/eid1906.121012>.
- 383 [9] Parsons SDC, Drewe JA, Gey van Pittius NC, Warren RM, van Helden PD.
384 Novel Cause of Tuberculosis in Meerkats, South Africa. *Emerg Infect Dis*
385 2013;19:2004–7. <https://doi.org/10.3201/eid1912.130268>.
- 386 [10] Jia X, Yang L, Dong M, Chen S, Lv L, Cao D, et al. The Bioinformatics Analysis
387 of Comparative Genomics of *Mycobacterium tuberculosis* Complex (MTBC)
388 Provides Insight into Dissimilarities between Intraspecific Groups Differing in
389 Host Association, Virulence, and Epitope Diversity. *Front Cell Infect Microbiol*
390 2017;7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00088>.
- 391 [11] Supply P, Marceau M, Mangenot S, Roche D, Rouanet C, Khanna V, et al.
392 Genomic analysis of smooth tubercle bacilli provides insights into ancestry and
393 pathoadaptation of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Genetics* 2013;45:172–
394 9. <https://doi.org/10.1038/ng.2517>.
- 395 [12] Aboubaker Osman D, Bouzid F, Canaan S, Drancourt M. Smooth Tubercle
396 Bacilli: Neglected Opportunistic Tropical Pathogens. *Front Public Health*
397 2015;3:283. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00283>.

- 398 [13] Ngabonziza, Jean Claude Semuto, et al.. A sister lineage of the Mycobacterium
399 tuberculosis complex discovered in the African Great Lakes region.
400 bioRxiv 2020.01.20.912998; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.20.912998>
- 401 [14] Brites D, Gagneux S. The Nature and Evolution of Genomic Diversity in the
402 Mycobacterium tuberculosis Complex. In: Gagneux S, editor. Strain Variation in
403 the Mycobacterium tuberculosis Complex: Its Role in Biology, Epidemiology and
404 Control, Cham: Springer International Publishing; 2017, p. 1–26.
405 https://doi.org/10.1007/978-3-319-64371-7_1.
- 406 [15] Comas I, Coscolla M, Luo T, Borrell S, Holt KE, Kato-Maeda M, et al. Out-of-
407 Africa migration and Neolithic coexpansion of Mycobacterium tuberculosis with
408 modern humans. *Nature Genetics* 2013;45:1176–82.
409 <https://doi.org/10.1038/ng.2744>.
- 410 [16] De Jong BC, Hill PC, Brookes RH, Gagneux S, Jeffries DJ, Otu JK, et al.
411 Mycobacterium africanum Elicits an Attenuated T Cell Response to Early
412 Secreted Antigenic Target, 6 kDa, in Patients with Tuberculosis and Their
413 Household Contacts. *J Infect Dis* 2006;193:1279–86.
414 <https://doi.org/10.1086/502977>.
- 415 [17] Sharma A, Bloss E, Heilig CM, Click ES. Tuberculosis Caused by
416 Mycobacterium africanum, United States, 2004-2013. *Emerging Infect Dis*
417 2016;22:396–403. <https://doi.org/10.3201/eid2203.151505>.
- 418 [18] Yeboah-Manu D, de Jong BC, Gehre F. The Biology and Epidemiology of
419 Mycobacterium africanum. *Adv Exp Med Biol* 2017;1019:117–33.
420 https://doi.org/10.1007/978-3-319-64371-7_6.
- 421 [19] Parsons SDC, Gous TA, Warren RM, van Helden PD. Pulmonary
422 Mycobacterium tuberculosis (Beijing strain) infection in a stray dog. *Journal of*
423 *the South African Veterinary Association* 2008;79:95–8.
- 424 [20] Lam JT, Ho PL, Weng XH, Zhang WH, Chen S, Yam WC. Rv2820c of Beijing/W
425 strains enhances Mycobacterium tuberculosis survival in human macrophages.
426 *Mycobacterial Diseases* 2011;1:1–4. [https://doi.org/10.4172/2161-](https://doi.org/10.4172/2161-1068.1000104)
427 [1068.1000104](https://doi.org/10.4172/2161-1068.1000104).

- 428 [21] Lewis KN, Liao R, Guinn KM, Hickey MJ, Smith S, Behr MA, et al. Deletion of
429 RD1 from *Mycobacterium tuberculosis* Mimics *Bacille Calmette-Guérin*
430 Attenuation. *J Infect Dis* 2003;187:117–23. <https://doi.org/10.1086/345862>.
- 431 [22] Cambau E, Drancourt M. Steps towards the discovery of *Mycobacterium*
432 *tuberculosis* by Robert Koch, 1882. *Clinical Microbiology and Infection*
433 2014;20:196–201. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12555>.
- 434 [23] Calmette A, Guérin C. Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire. *Ann Inst*
435 *Pasteur* ; 19: 601–618 1905.
- 436 [24] Sultan L, Nyka W, Mills C, O’Grady F, Wells W, Riley RL. Tuberculosis
437 Disseminators. *Am Rev Respir Dis* 1960;82:358–69.
438 <https://doi.org/10.1164/arrd.1960.82.3.358>.
- 439 [25] Riley RL, Mills CC, Nyka W, Weinstock N, Storey PB, Sultan LU, et al. Aerial
440 Dissemination of Pulmonary Tuberculosis. A Two-Year Study of Contagion in a
441 Tuberculosis Ward. *American Journal of Hygiene* 1959;70:185–96.
- 442 [26] Yates TA, Khan PY, Knight GM, Taylor JG, McHugh TD, Lipman M, et al. The
443 transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in high burden settings. *The Lancet*
444 *Infectious Diseases* 2016;16:227–38. [https://doi.org/10.1016/S1473-](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00499-5)
445 [3099\(15\)00499-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00499-5).
- 446 [27] Macedo Couto R, Ranzani OT, Waldman EA. Zoonotic Tuberculosis in Humans:
447 Control, Surveillance, and the One Health Approach. *Epidemiol Rev*
448 2019;41:130–44. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxz002>.
- 449 [28] Olea-Popelka F, Muwonge A, Perera A, Dean AS, Mumford E, Erlacher-Vindel
450 E, et al. Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium*
451 *bovis*—a call for action. *The Lancet Infectious Diseases* 2017;17:e21–5.
452 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30139-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30139-6).
- 453 [29] Sunder S, Lanotte P, Godreuil S, Martin C, Boschirolu ML, Besnier JM. Human-
454 to-Human Transmission of Tuberculosis Caused by *Mycobacterium bovis* in
455 Immunocompetent Patients. *Journal of Clinical Microbiology* 2009;47:1249–51.
456 <https://doi.org/10.1128/JCM.02042-08>.

- 457 [30] Evans JT, Smith EG, Banerjee A, Smith RM, Dale J, Innes JA, et al. Cluster of
458 human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: evidence for person-to-
459 person transmission in the UK. *The Lancet* 2007;369:1270–6.
460 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60598-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60598-4).
- 461 [31] Winglee K, Eloie-Fadrosch E, Gupta S, Guo H, Fraser C, Bishai W. Aerosol
462 *Mycobacterium tuberculosis* Infection Causes Rapid Loss of Diversity in Gut
463 Microbiota. *PLOS ONE* 2014;9:e97048.
464 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097048>.
- 465 [32] Eshetie S, van Soolingen D. The respiratory microbiota: new insights into
466 pulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases* 2019;19:92.
467 <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3712-1>.
- 468 [33] Asmar S, Drancourt M. Rapid culture-based diagnosis of pulmonary tuberculosis
469 in developed and developing countries. *Front Microbiol* 2015;6.
470 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01184>.
- 471 [34] Negre L, Goyal RK. B. C. G. Vaccination in Practice * *Indian Medical Gazette*.
472 *Ind Med Gaz* 1938;73:566–72.
- 473 [35] Calmette, A., Weill-Halle, B., Saenz, A., & Costil, L. Demonstration
474 experimentale du passage des bacille-vaccins BCG a travers la muquese de
475 l'intestin chez l'enfant et chez le singe. *Bull Acad Med*, 110, 203-206 1933.
- 476 [36] Mortatti RC, Maia LC, Fonseca LS. Absorption of *Mycobacterium bovis* BCG
477 administered by the oral route. *Vaccine* 1987;5:109–14.
478 [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(87\)90056-9](https://doi.org/10.1016/0264-410x(87)90056-9).
- 479 [37] Benévolo-de-Andrade TC, Monteiro-Maia R, Cosgrove C, Castello-Branco LRR.
480 BCG Moreau Rio de Janeiro: an oral vaccine against tuberculosis - review.
481 *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz* 2005;100:459–65.
482 <https://doi.org/10.1590/S0074-02762005000500002>.
- 483 [38] Fox GJ, Orlova M, Schurr E. Tuberculosis in Newborns: The Lessons of the
484 “Lübeck Disaster” (1929–1933). *PLOS Pathogens* 2016;12:e1005271.
485 <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005271>.

- 486 [39] Bouzid F, Brégeon F, Lepidi H, Donoghue HD, Minnikin DE, Drancourt M. Ready
487 Experimental Translocation of *Mycobacterium canettii* Yields Pulmonary
488 Tuberculosis. *Infect Immun* 2017;85. <https://doi.org/10.1128/IAI.00507-17>.
- 489 [40] Cho J-K, Choi YM, Lee SS, Park HK, Cha RR, Kim WS, et al. Clinical features
490 and outcomes of abdominal tuberculosis in southeastern Korea: 12 years of
491 experience. *BMC Infect Dis* 2018;18:699. [https://doi.org/10.1186/s12879-018-](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3635-2)
492 [3635-2](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3635-2).
- 493 [41] Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, Sinha SK, Sharma AK. Abdominal
494 tuberculosis of the gastrointestinal tract: Revisited. *World J Gastroenterol*
495 2014;20:14831–40. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14831>.
- 496 [42] Abu-Zidan FM, Sheek-Hussein M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: lessons
497 learned over 30 years: pectoral assay. *World Journal of Emergency Surgery*
498 2019;14:33. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0252-3>.
- 499 [43] Veeragandham RS, Lynch FP, Canty TG, Collins DL, Dankner WM. Abdominal
500 tuberculosis in children: Review of 26 cases. *Journal of Pediatric Surgery*
501 1996;31:170–6. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(96\)90342-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(96)90342-5).
- 502 [44] Probert CS, Jayanthi V, Wicks AC, Carr-Locke DL, Garner P, Mayberry JF.
503 Epidemiological study of abdominal tuberculosis among Indian migrants and the
504 indigenous population of Leicester, 1972-1989. *Gut* 1992;33:1085–8.
505 <https://doi.org/10.1136/gut.33.8.1085>.
- 506 [45] Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Martinez-Gamboa A, Garcia-
507 Garcia L, Cruz-Hervert LP, Bobadilla-del Valle M, et al. Human tuberculosis
508 caused by *Mycobacterium bovis*: a retrospective comparison with
509 *Mycobacterium tuberculosis* in a Mexican tertiary care centre, 2000–2015. *BMC*
510 *Infect Dis* 2016;16:657. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2001-5>.
- 511 [46] Khan N, Vidyarthi A, Nadeem S, Negi S, Nair G, Agrewala JN. Alteration in the
512 Gut Microbiota Provokes Susceptibility to Tuberculosis. *Front Immunol* 2016;7.
513 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00529>.

- 514 [47] Majlessi L, Sayes F, Bureau J-F, Pawlik A, Michel V, Jouvion G, et al.
515 Colonization with *Helicobacter* is concomitant with modified gut microbiota and
516 drastic failure of the immune control of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mucosal*
517 *Immunology* 2017;10:1178–89. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.140>.
- 518 [48] Kramer F, Sasse SA, Simms JC, Leedom JM. Primary cutaneous tuberculosis
519 after a needlestick injury from a patient with AIDS and undiagnosed tuberculosis.
520 *Ann Intern Med* 1993;119:594–5. [https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-](https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-7_part_1-199310010-00007)
521 [7_part_1-199310010-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-7_part_1-199310010-00007).
- 522 [49] Huang D, Yin H. Primary inoculation tuberculosis after an accidental scalpel
523 injury. *Infection* 2013;41:841–4. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0442-y>.
- 524 [50] De Jong JW, van Altena R. Non-respiratory tuberculosis with *Mycobacterium*
525 tuberculosis after penetrating lesions of the skin: five case histories [Case Study]
526 2000;4(12):1184-1187..
- 527 [51] Horney DA, Gaither JM, Lauer R, Norins AL, Mathur PN. Cutaneous inoculation
528 tuberculosis secondary to “jailhouse tattooing.” *Arch Dermatol* 1985;121:648–50.
- 529 [52] Mm C, S V, S H, Pj H, Bn S. Facial cutaneous tuberculosis: an unusual
530 presentation. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:48–50. [https://doi.org/10.1046/j.1365-](https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2000.00572.x)
531 [2230.2000.00572.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2000.00572.x).
- 532 [53] Annobil SH, al-Hilfi A, Kazi T. Primary tuberculosis of the penis in an infant.
533 *Tubercle* 1990;71:229–30. [https://doi.org/10.1016/0041-3879\(90\)90083-k](https://doi.org/10.1016/0041-3879(90)90083-k).
- 534 [54] Angus BJ, Yates M, Conlon C, Byren I. Cutaneous tuberculosis of the penis and
535 sexual transmission of tuberculosis confirmed by molecular typing. *Clin Infect*
536 *Dis* 2001;33:E132-134. <https://doi.org/10.1086/324360>.
- 537 [55] Abad CLR, Razonable RR. *Mycobacterium tuberculosis* after solid organ
538 transplantation: A review of more than 2000 cases. *Clin Transplant*
539 2018;32:e13259. <https://doi.org/10.1111/ctr.13259>.

- 540 [56] Pieters J. Mycobacterium tuberculosis and the Macrophage: Maintaining a
541 Balance. *Cell Host & Microbe* 2008;3:399–407.
542 <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.05.006>.
- 543 [57] Cambier CJ, Takaki KK, Larson RP, Hernandez RE, Tobin DM, Urdahl KB, et al.
544 Mycobacteria manipulate macrophage recruitment through coordinated use of
545 membrane lipids. *Nature* 2014;505:218–22. <https://doi.org/10.1038/nature12799>.
- 546 [58] Ehrh S, Schnappinger D. Mycobacterial survival strategies in the phagosome:
547 defence against host stresses. *Cellular Microbiology* 2009;11:1170–8.
548 <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01335.x>.
- 549 [59] Houben D, Demangel C, Ingen J van, Perez J, Baldeón L, Abdallah AM, et al.
550 ESX-1-mediated translocation to the cytosol controls virulence of mycobacteria.
551 *Cellular Microbiology* 2012;14:1287–98. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01799.x>.
- 553 [60] Pagán AJ, Ramakrishnan L. The Formation and Function of Granulomas. *Annu*
554 *Rev Immunol* 2018;36:639–65. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100022>.
- 556 [61] Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium
557 tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2015;372:2127–35.
558 <https://doi.org/10.1056/NEJMra1405427>.
- 559 [62] Dutta NK, Karakousis PC. Latent Tuberculosis Infection: Myths, Models, and
560 Molecular Mechanisms. *Microbiol Mol Biol Rev* 2014;78:343–71.
561 <https://doi.org/10.1128/MMBR.00010-14>.
- 562 [63] Wayne LG. Dormancy of Mycobacterium tuberculosis and latency of disease.
563 *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:908–14.
564 <https://doi.org/10.1007/BF02111491>.
- 565 [64] Cardona P-J, Ruiz-Manzano J. On the nature of Mycobacterium tuberculosis-
566 latent bacilli. *Eur Respir J* 2004;24:1044–51.
567 <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00072604>.

- 568 [65] Rittershaus ESC, Baek S-H, Sasseti CM. The Normalcy of Dormancy: Common
569 Themes in Microbial Quiescence. *Cell Host & Microbe* 2013;13:643–51.
570 <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.05.012>.
- 571 [66] Koul A, Arnoult E, Lounis N, Guillemont J, Andries K. The challenge of new drug
572 discovery for tuberculosis. *Nature* 2011;469:483–90.
573 <https://doi.org/10.1038/nature09657>.
- 574 [67] Parrish NM, Dick JD, Bishai WR. Mechanisms of latency in *Mycobacterium*
575 tuberculosis. *Trends in Microbiology* 1998;6:107–12.
576 [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(98\)01216-5](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(98)01216-5).
- 577 [68] Neyrolles O, Hernández-Pando R, Pietri-Rouxel F, Fornès P, Tailleux L, Payán
578 JAB, et al. Is Adipose Tissue a Place for *Mycobacterium tuberculosis*
579 Persistence? *PLOS ONE* 2006;1:e43.
580 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000043>.
- 581 [69] Woolhiser L, Tamayo MH, Wang B, Gruppo V, Belisle JT, Lenaerts AJ, et al. In
582 vivo adaptation of the Wayne model of latent tuberculosis. *Infect Immun*
583 2007;75:2621–5. <https://doi.org/10.1128/IAI.00918-06>.
- 584 [70] Dietrich J, Roy S, Rosenkrands I, Lindenstrøm T, Filskov J, Rasmussen EM, et
585 al. Differential influence of nutrient-starved *Mycobacterium tuberculosis* on
586 adaptive immunity results in progressive tuberculosis disease and pathology.
587 *Infect Immun* 2015;83:4731–9. <https://doi.org/10.1128/IAI.01055-15>.
- 588 [71] Datta S, Sherman JM, Tovar MA, Bravard MA, Valencia T, Montoya R, et al.
589 Sputum Microscopy With Fluorescein Diacetate Predicts Tuberculosis
590 Infectiousness. *J Infect Dis* 2017;216:514–24.
591 <https://doi.org/10.1093/infdis/jix229>.
- 592 [72] Mukherjee F, Bahekar VS, Prasad A, Rana SK, Kanani A, Sharma GK, et al.
593 Isolation of *Mycobacterium tuberculosis* from Antelope cervicapra and Gazelle
594 bennettii in India and confirmation by molecular tests. *Eur J Wildl Res*
595 2015;61:783–7. <https://doi.org/10.1007/s10344-015-0938-0>.

- 596 [73] Adeogun A, Omobowale O, Owuamanam C, Alaka O, Taiwo V, van Soolingen
597 D, et al. Mycobacterium tuberculosis and Dual M. tuberculosis/M. bovis Infection
598 as the Cause of Tuberculosis in a Gorilla and a Lioness, Respectively, in Ibadan
599 Zoo, Nigeria. Case Reports in Veterinary Medicine 2016;2016:e8568237.
600 <https://doi.org/10.1155/2016/8568237>.
- 601 [74] De Jong BC, Antonio M, Gagneux S. Mycobacterium africanum—Review of an
602 Important Cause of Human Tuberculosis in West Africa. PLoS Negl Trop Dis
603 2010;4. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000744>.
- 604 [75] Palmer MV. Mycobacterium bovis: Characteristics of Wildlife Reservoir Hosts.
605 Transbound Emerg Dis 2013;60:1–13. <https://doi.org/10.1111/tbed.12115>.
- 606 [76] Broughan JM, Downs SH, Crawshaw TR, Upton PA, Brewer J, Clifton-Hadley
607 RS. Mycobacterium bovis infections in domesticated non-bovine mammalian
608 species. Part 1: Review of epidemiology and laboratory submissions in Great
609 Britain 2004–2010. The Veterinary Journal 2013;198:339–45.
610 <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.09.006>.
- 611 [77] Michelet L, De Cruz K, Hénault S, Tambosco J, Richomme C, Réveillaud É, et
612 al. Mycobacterium bovis Infection of Red Fox, France. Emerging Infect Dis
613 2018;24:1150–3. <https://doi.org/10.3201/eid2406.180094>.
- 614 [78] Prodinge WM, Indra A, Koksalan OK, Kilicaslan Z, Richter E. Mycobacterium
615 caprae infection in humans. Expert Rev Anti Infect Ther 2014;12:1501–13.
616 <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.974560>.
- 617 [79] Krajewska M, Zabost A, Welz M, Lipiec M, Orłowska B, Anusz K, et al.
618 Transmission of Mycobacterium caprae in a herd of European bison in the
619 Bieszczady Mountains, Southern Poland. Eur J Wildl Res 2015;61:429–33.
620 <https://doi.org/10.1007/s10344-015-0912-x>.
- 621 [80] Panteix G, Gutierrez MC, Boschioli ML, Rouviere M, Plaidy A, Pressac D, et al.
622 Pulmonary tuberculosis due to Mycobacterium microti: a study of six recent
623 cases in France. Journal of Medical Microbiology, 2010;59:984–9.
624 <https://doi.org/10.1099/jmm.0.019372-0>.

- 625 [81] Michelet L, Cruz K de, Zanella G, Aaziz R, Bulach T, Karoui C, et al. Infection
626 with *Mycobacterium microti* in Animals in France. *Journal of Clinical*
627 *Microbiology* 2015;53:981–5. <https://doi.org/10.1128/JCM.02713-14>.
- 628 [82] Zanolari P, Robert N, Lyashchenko KP, Pfyffer GE, Greenwald R, Esfandiari J,
629 et al. Tuberculosis Caused by *Mycobacterium microti* in South American
630 Camelids. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2009;23:1266–72.
631 <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.03777.x>.
- 632 [83] Dawson KL, Bell A, Kawakami RP, Coley K, Yates G, Collins DM. Transmission
633 of *Mycobacterium orygis* (*M. tuberculosis* Complex Species) from a Tuberculosis
634 Patient to a Dairy Cow in New Zealand. *Journal of Clinical Microbiology*
635 2012;50:3136–8. <https://doi.org/10.1128/JCM.01652-12>.
- 636 [84] Marcos LA, Spitzer ED, Mahapatra R, Ma Y, Halse TA, Shea J, et al.
637 *Mycobacterium orygis* Lymphadenitis in New York, USA. *Emerging Infect Dis*
638 2017;23:1749–51. <https://doi.org/10.3201/eid2310.170490>.
- 639 [85] Zmak L, Obrovac M, Jankovic Makek M, Perko G, Trkanjec JT. From Peruvian
640 mummies to living humans: first case of pulmonary tuberculosis caused by
641 *Mycobacterium pinnipedii* 2019. <https://doi.org/info:doi/10.5588/ijtld.19.0159>.
- 642 [86] Rodriguez-Campos S, Smith NH, Boniotti MB, Aranaz A. Overview and
643 phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms: Implications for
644 diagnostics and legislation of bovine tuberculosis. *Research in Veterinary*
645 *Science* 2014;97:S5–19. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.02.009>.
- 646 [87] Michel AL, Müller B, van Helden PD. *Mycobacterium bovis* at the animal–human
647 interface: A problem, or not? *Veterinary Microbiology* 2010;140:371–81.
648 <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.029>.
- 649 [88] Alexander KA, Laver PN, Michel AL, Williams M, van Helden PD, Warren RM, et
650 al. Novel *Mycobacterium tuberculosis* Complex Pathogen, *M. mungi*. *Emerg*
651 *Infect Dis* 2010;16:1296–9. <https://doi.org/10.3201/eid1608.100314>.

- 652 [89] Ghodbane R, Medie FM, Lepidi H, Nappez C, Drancourt M. Long-term survival
653 of tuberculosis complex mycobacteria in soil. *Microbiology* 2014;160:496–501.
654 <https://doi.org/10.1099/mic.0.073379-0>.
- 655 [90] Velayati AA, Farnia P, Mozafari M, Malekshahian D, Farahbod AM, Seif S, et al.
656 Identification and Genotyping of Mycobacterium tuberculosis Isolated From
657 Water and Soil Samples of a Metropolitan City. *Chest* 2015;147:1094–102.
658 <https://doi.org/10.1378/chest.14-0960>.
- 659 [91] Asmar S, Chatellier S, Mirande C, Belkum A van, Canard I, Raoult D, et al. A
660 Novel Solid Medium for Culturing Mycobacterium tuberculosis Isolates from
661 Clinical Specimens. *J Clin Microbiol* 2015;53:2566–9.
662 <https://doi.org/10.1128/JCM.01149-15>.
- 663 [92] El Khéchine A, Henry M, Raoult D, Drancourt M. Detection of Mycobacterium
664 tuberculosis complex organisms in the stools of patients with pulmonary
665 tuberculosis. *Microbiology (Reading, Engl)* 2009;155:2384–9.
666 <https://doi.org/10.1099/mic.0.026484-0>.
- 667 [93] Sterling TR, Pope DS, Bishai WR, Harrington S, Gershon RR, Chaisson RE.
668 Transmission of Mycobacterium tuberculosis from a Cadaver to an Embalmer.
669 *New England Journal of Medicine* 2000;342:246–8.
670 <https://doi.org/10.1056/NEJM200001273420404>.
- 671 [94] Mba Medie F, Ben Salah I, Henrissat B, Raoult D, Drancourt M. Mycobacterium
672 tuberculosis Complex Mycobacteria as Amoeba-Resistant Organisms. *PLoS*
673 *One* 2011;6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020499>.
- 674 [95] Sanchez-Hidalgo A, Obregón-Henao A, Wheat WH, Jackson M, Gonzalez-
675 Juarrero M. Mycobacterium bovis hosted by free-living-amoebae permits their
676 long-term persistence survival outside of host mammalian cells and remain
677 capable of transmitting disease to mice. *Environmental Microbiology*
678 2017;19:4010–21. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13810>.
- 679 [96] Lamrabet O, Merhej V, Pontarotti P, Raoult D, Drancourt M. The Genealogic
680 Tree of Mycobacteria Reveals a Long-Standing Sympatric Life into Free-Living
681 Protozoa. *PLoS One* 2012;7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034754>.

682 [97] Appelt S, Armougom F, Le Bailly M, Robert C, Drancourt M. Polyphasic Analysis
683 of a Middle Ages Coprolite Microbiota, Belgium. PLoS One 2014;9.
684 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088376>.

685 [98] Salah IB, Ghigo E, Drancourt M. Free-living amoebae, a training field for
686 macrophage resistance of mycobacteria. Clinical Microbiology and Infection
687 2009;15:894–905. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03011.x>.

688

689

690 **Figure 01.** Réservoir des mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* et
691 voies de transmission à l'homme.

692

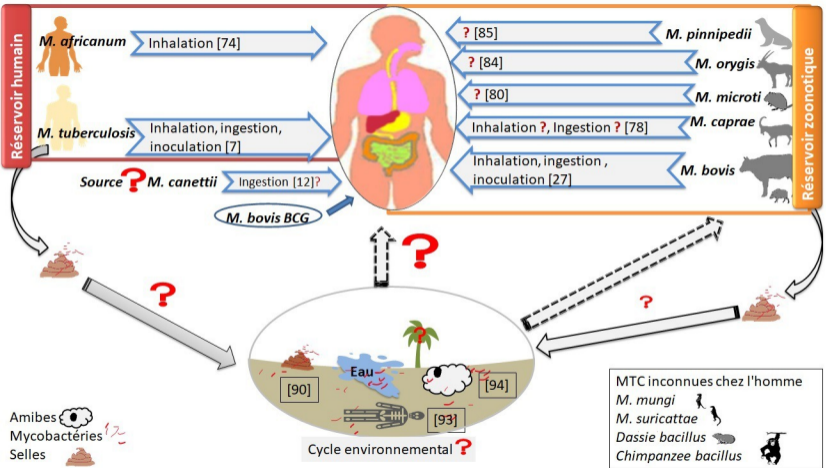
693 **Figure 02.** Répartition des espèces du complexe *Mycobacterium tuberculosis* chez
694 les mammifères [5,7–9,27,72–88]

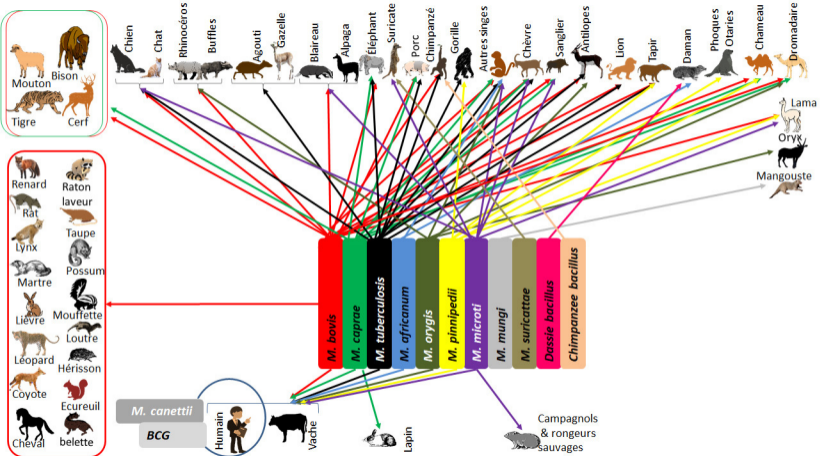
695

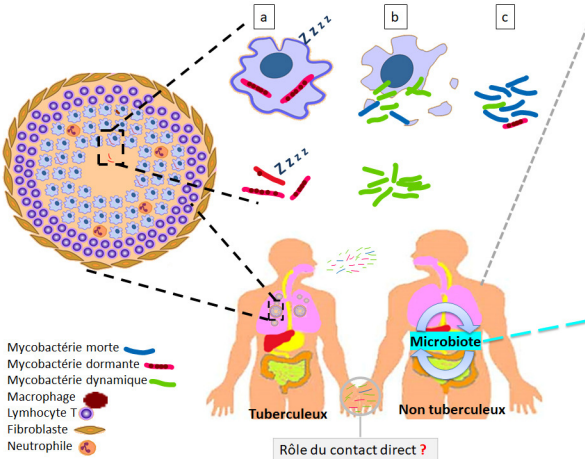
696 **Figure 03.** Transmission par voie respiratoire de *Mycobacterium tuberculosis* et
697 risques prédisposant à l'acquisition de la tuberculose. Cycle de vie de *M. tuberculosis*
698 dans le granulome (a) Les bacilles *M. tuberculosis* dormants persistent dans les
699 macrophages et dans le caséum pendant des intervalles de temps prolongés (b)
700 Quand les conditions environnementales deviennent favorables à leur réactivation,
701 les mycobactéries se répliquent de manière active conduisant à une rupture de
702 l'intégrité du granulome et à la dissémination vers d'autres tissus (c) Sous l'action du
703 traitement antibiotique et du système immunitaire les mycobactéries initialement
704 répliquatives seront éliminées alors qu'une proportion pourraient rentrer en dormance
705 et persister.








706

707







- Mycobactérie morte 
- Mycobactérie dormante 
- Mycobactérie dynamique 
- Macrophage 
- Lymphocyte T 
- Fibroblaste 
- Neutrophile 

Risques
Inoculum
Infectiosité la souche MTC
Dormance
Promiscuité
Susceptibilité génétique
Coïnfection VIH
Corticoïdes
Autres immunosuppresseurs
Dénutrition
Microbiotes?

Axe intestin-poumon

Translocation croisée des microbes, des métabolites et des cytokines modulant l'inflammation et les réponses immunitaires

Rôle du contact direct ?