

Rôle immunomodulateur de la salive de tique dans la transmission d'agents infectieux

Nathalie Boulanger^{1,2,*}

¹ EA7290, Virulence Bactérienne Précoce, Groupe Borrelia, Facultés de Pharmacie et Médecine, Université de Strasbourg, Institut de bactériologie, 3 rue Koeberlé, 67000 Strasbourg, France

² Centre National de Référence Borrelia, Plateau technique de Microbiologie, CHRU Strasbourg, 1 rue Koeberlé, 67000 Strasbourg, France

Reçu le 20 décembre 2018

Résumé – Les tiques sont les vecteurs les plus importants de pathologies en médecine humaine et vétérinaire. Acariens strictement hématophages, ils produisent une salive riche en molécules bioactives qui ciblent la pharmacologie et l'immunité de l'hôte. Ce processus est absolument vital pour elles, car les tiques dures prennent des repas sanguins de plusieurs jours et doivent éviter leur rejet par l'hôte. Tous les acteurs de l'immunité sont ciblés par cette salive : l'immunité innée en lien avec les cellules résidentes de la peau et les cellules immunitaires et l'immunité adaptative liée aux lymphocytes T et B. La peau constitue donc un site particulier dans les maladies à transmission vectorielle. Au cours de leur longue co-évolution avec les tiques, les agents infectieux prennent avantage de cet environnement favorable pour être transmis efficacement dans la peau et se multiplier, pour ensuite se développer chez les hôtes vertébrés. La salive constitue pour ces microorganismes un véritable facteur de virulence qui augmente fortement leur pathogénicité.

Mots clés : tique, immunomodulation, salive, transmission de pathogènes, peau, virulence

Abstract - Immunomodulatory effect of tick saliva in pathogen transmission. Ticks are the most important vectors of pathogens in human and veterinary medicine. These strictly haematophagous acarines produce a saliva containing a variety of bioactive molecules affecting host pharmacology and immunity. This process is vital for hard ticks to prevent rejection by the host during the blood meal that lasts several days. All actors involved in the immunity interplay are impacted by this saliva, the innate immunity being represented by resident and migrating immune cells, as well as the T and B lymphocytes of the adaptive immune system. The skin plays a key role in vector-borne diseases. During the long co-evolution with the tick, the infectious agents benefit from this favorable environment to be transmitted efficiently into the skin and to multiply in the vertebrate host. Therefore, the saliva is an important virulence booster, which enhances substantially their pathogenicity.

Keywords: tick, immunomodulation, saliva, pathogen transmission, skin, virulence

Les tiques sont les vecteurs les plus importants de pathologie humaine et vétérinaire, devant les moustiques (Jongejan & Uilenberg, 2004; Dantas-Torres *et al.*, 2012). Elles peuvent transmettre un large panel d'agents infectieux : des bactéries (*Borrelia*, *Anaplasma*, *Rickettsia*...), des parasites (*Babesia* et *Theileria*) et de nombreux virus (virus de l'encéphalite à tique, virus de la fièvre Crimée-Congo...) (de la Fuente & Kocan, 2014; Moutailler *et al.*, 2016) (Tableau 1). La plupart de ces pathologies n'ont été caractérisées qu'au milieu du siècle dernier et les changements climatiques et socio-économiques ont largement accru leur importance ces

dernières années (Kilpatrick & Randolph, 2012; Lindgren *et al.*, 2012; Rizzoli *et al.*, 2014). La longue co-évolution des tiques et des agents infectieux qu'elles transmettent ont permis une interaction efficace entre ces deux acteurs. La salive de tique, produite lors du repas sanguin de ces arthropodes strictement hématophages, est un arsenal de survie essentiel à la tique et très sophistiqué que les agents infectieux utilisent pour faciliter leur transmission dans la peau de l'hôte vertébré. L'activité de la salive cible la pharmacologie (hémostase et douleur) mais aussi l'immunité de l'hôte, ce qui permet aux tiques d'accomplir leur repas sanguin en toute discrétion et aux pathogènes d'être transmis avec la plus grande efficacité.

*Auteur correspondant : nboulanger@unistra.fr

Tableau 1. Principales pathologies transmises par les tiques (Boulanger & McCoy, 2017).

Maladies	Agents infectieux	Tique vectrice	Hôtes réservoirs	Répartition géographique
Virus (arbovirus)				
Méningo-Encéphalite à tique	<i>Flavivirus</i>	<i>Ixodes ricinus</i> <i>I. persulcatus</i>	Mammifères sauvages, vecteurs	Asie, Europe
Fièvre hémorragique Crimée-Congo	<i>Nairovirus</i>	<i>Hyalomma marginatum</i>	Mammifères sauvages, vecteurs	Europe, Asie, Afrique
Bactéries				
Fièvre Q ou coxiellose	<i>Coxiella burnetii</i>	<i>Rhipicephalus sp.</i> <i>Dermacentor sp.</i>	Mammifères	Cosmopolite
Borréliose de Lyme	<i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	<i>Ixodes spp.</i>	Rongeurs, Oiseaux, Insectivores	Hémisphère nord
Fièvres récurrentes à tique	<i>Borrelia spp.</i>	<i>Ornithodoros spp.</i> <i>Ixodes spp.</i>	Rongeurs	Principales en zones tropicales et sub-tropicales
Fièvre boutonneuse méditerranéenne	<i>Rickettsia conorii</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Chiens, rongeurs	Afrique, Asie, Europe
Fièvre africaine à tique	<i>Rickettsia africae</i>	<i>Amblyomma sp.</i>	Mammifères	Afrique Sub-Saharienne
TIBOLA (<i>Tick-borne lymphadenopathy</i>)	<i>Rickettsia slovaca</i>	<i>Dermacentor sp.</i>	Moutons, cerf	Europe
Tularémie*	<i>Francisella tularensis</i>	Différents genres de tique	Lièvres, lapins, rongeurs	Cosmopolite
Anaplasmoses	<i>Anaplasma phagocytophilum</i> <i>A. marginale</i>	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. scapularis</i> <i>Ixodes et Rhipicephalus</i>	Nombreux mammifères Bovins et ruminants sauvages	Europe, Amérique du Nord, Russie Europe et Afrique
Ehrlichioses	<i>E. chaffeensis</i> <i>E. ruminantium</i>	<i>Amblyomma</i> <i>Amblyomma</i>	Cervidés Bétail	Amérique du Nord Afrique, Caraïbes
Parasites				
Babésioses	<i>Babesia divergens</i> <i>B. microti</i>	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>I. scapularis</i>	Bovins Rongeurs	Europe Amérique du Nord
Theilérioses	<i>Theileria annulata</i> <i>T. parva</i>	<i>Hyalomma</i> <i>Rhipicephalus</i>	Bétail Bétail	Europe, Asie Afrique

Les tiques : importance mondiale

Les tiques appartiennent à l'embranchement des Euarthropodes, et au sous-embranchement des Chélicé-rates. Elles se différencient des insectes, qui eux, font partie du sous-embranchement des Mandibulates et sont segmentés en tête, thorax et abdomen. Les tiques sont donc des acariens de grande taille avec une structure globulaire (Lecointre & Le Guyader, 2001). Elles sont regroupées dans le sous-ordre Ixodidae qui comprend environ 900 espèces, lui-même divisé en trois familles : environ 700 espèces pour la famille Ixodidae (les tiques dures), 200 espèces pour la famille Argasidae (les tiques molles) et une seule espèce connue pour la famille Nutalliellidae (Guglielmone *et al.*, 2010) (Figure 1). Les tiques se développent en trois stases : larves, nymphes et adultes, toutes hématophages. Les larves ont trois paires de pattes ; nymphes et adultes quatre paires de pattes (McCoy & Boulanger, 2016).

Les tiques dures (Ixodidae)

La famille des Ixodidae comprend actuellement 702 espèces réparties dans 14 genres. Les principaux sont : *Amblyomma* (130 espèces), *Dermacentor* (34 espèces), *Haemaphysalis* (166 espèces), *Hyalomma* (27 espèces),

Ixodes (243 espèces), et *Rhipicephalus* (82 espèces) (Guglielmone *et al.*, 2010). Les pièces piqueuses se situent en position terminale et peuvent être longues (tiques longirostres) ou courtes (tiques brévirostrées). Elles possèdent également un écusson sur leur face dorsale ; cet écusson recouvre la totalité du corps chez les mâles, ce qui les empêche de se gorger de sang. Leurs repas sanguins durent plusieurs jours et elles piquent leur hôte plutôt le jour (McCoy & Boulanger, 2016).

Les tiques molles (Argasidae)

La famille des Argasidae regroupe 193 espèces de tiques. Il existerait entre 4 et 10 genres dont les principaux sont *Argas* et *Ornithodoros*. Ces tiques se caractérisent par des pièces piqueuses de très petite taille, en position ventrale et l'absence d'écusson avec une cuticule fripée. Leurs repas sanguins sont plutôt courts et durent de quelques heures à quelques minutes. Elles piquent leurs hôtes la nuit.

Les glandes salivaires dans la physiologie d'une tique

Comme chez tous les arthropodes hématophages, les glandes salivaires ont un rôle essentiel dans la prise du repas sanguin. Elles font partie de leur système digestif. Ce

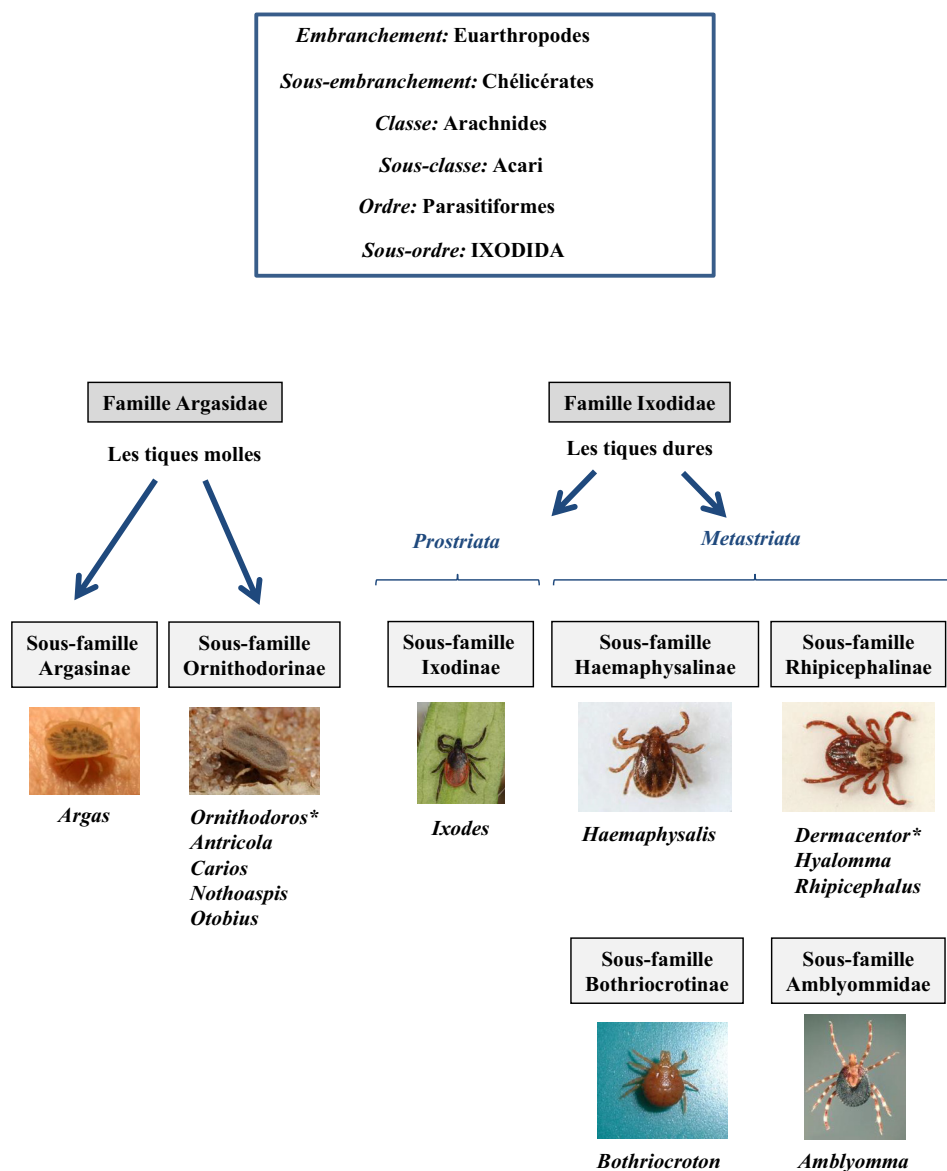


Figure 1. Classification des tiques dures et des tiques molles. Il existe une troisième famille de tiques, la famille Nuttalliellidae qui est représentée par une seule espèce *Nuttalliella namaqua*. Photos: *Argas* (Paul T/Wikicommons), *Ornithodoros* (J.F. Trape/IRD), *Ixodes ricinus* (H. Krisp) ; *Haemaphysalis leporispalustris* et *Dermacentor occidentalis* (P.J. Bryant), *Amblyomma variegatum* et *Bothriocroton concolor* (R. Matthews & A.R. Walker/Université d'Edimbourg). *: tique présentée en photo. (D'après Boulanger & McCoy, 2017).

sont des organes complexes, tant sur un plan anatomique que physiologique (Figure 2). Elles ressemblent à des grappes de raisin avec de nombreux grains appelés *acini* qui assurent différentes fonctions (Alarcon-Chaidez, 2014). On trouve trois types d'*acini* (I, II et III) chez les Ixodidés et un quatrième type chez les mâles. Les glandes salivaires des Argasidés comprennent deux types d'*acini* A et B (ou I et III). Les constituants de la salive sont très variés et peuvent avoir diverses origines : synthèse *de novo* dans les glandes salivaires, sécrétion à partir de granules dans les glandes salivaires, ou à partir de l'hémolymphe et translocation dans les glandes salivaires. Enfin, les glandes salivaires jouent un rôle essentiel dans la balance hydrique d'une tique et dans l'homéostasie, en éliminant l'excès d'eau et d'ions acquis lors du repas sanguin (Kazimirová & Stibrániová, 2013).

La majeure part de la salive est issue de l'eau prise lors du repas sanguin et 50 % viennent des dernières 12–24 h du repas sanguin chez les Ixodidés. Le repas sanguin est d'abord rapide puis plus lent (Ribeiro & Francischetti, 2003). La totalité de la salive sécrétée par les tiques dures lors d'un repas sanguin peut aller jusqu'à 1 ml. Chez les tiques molles un phénomène particulier de l'élimination d'excès d'eau provenant du repas sanguin des nymphes et des adultes, est assuré par les glandes coxales qui se trouvent à la base des pattes (entre les coxae I et II). La composition de la salive change au cours du temps. Par des études du transcriptome des glandes salivaires, il a été dénombré qu'*Ixodes scapularis* exprime approximativement 500 protéines (Ribeiro *et al.*, 2006) et 700 chez *Dermacentor andersoni* (Alarcon-Chaidez *et al.*, 2007).

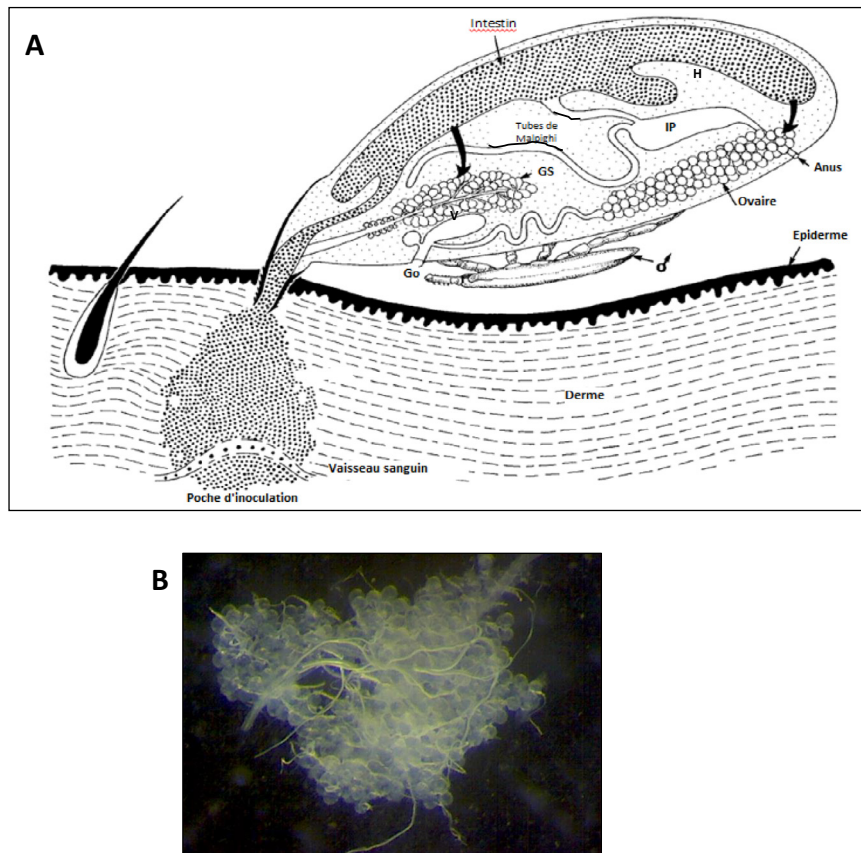


Figure 2. (A) Anatomie interne d'une tique dure femelle, avec un mâle fixé en position ventrale. GS : glandes salivaires, Go : gonopore, IP : intestin postérieur, H : hémocèle, RS : réceptacle séminale, V : vagin. (D'après Mehlhorn, 2001). (B) Glandes salivaires d'*Ixodes ricinus* (Crédit photo : N. Boulanger).

Certaines de ces molécules bioactives ont été identifiées et couvrent un large panel de familles de molécules (Francischetti *et al.*, 2010 ; Nuttall, 2018).

Pourquoi un rôle majeur de la salive chez les tiques ?

Les tiques sont des arthropodes strictement hémato-phages. Le sang est donc leur seule source de nutriments ; il sert aussi à la femelle pour la maturation des œufs. Afin d'assurer leur survie, les tiques ont déployé des mécanismes complexes pour détecter leurs hôtes et se nourrir aussi efficacement que possible. Pour ce faire, elles possèdent des organes sensoriels sophistiqués, pédipalpes et organes de Haller sur les pattes, pour repérer leurs hôtes lorsqu'elles sont à l'affût. Elles détectent la chaleur, le CO₂, l'acide lactique et les phéromones de leur hôte pour s'y accrocher. Une fois la tique fixée, ses pièces piqueuses, hypostome et chélicères vont permettre un ancrage efficace à la peau de l'hôte. Ceci est particulièrement vrai pour les tiques dures qui ont des repas sanguins de plusieurs jours.

Une fois piquée dans la peau, la tique commence à sécréter la salive. Dans un premier temps, c'est un ciment qui est produit autour des pièces piqueuses et se solidifie (Suppan *et al.*, 2018). Puis la salive continue à être sécrétée tout au long du repas sanguin.

La période d'attachement, particulièrement longue, des tiques dures à leur hôte a donc suscité de nombreuses recherches sur leur salive, afin de mieux comprendre comment cela était possible. L'importance du répertoire des protéines de salive de tique a été mise en évidence par des travaux relativement récents et a permis d'établir que la composition de la salive reflète la co-évolution de l'hôte vertébré avec la tique (Mans *et al.*, 2008). La salive de tique permet donc l'ingestion du sang, mais elle régule également le processus de cicatrisation. Ces molécules bioactives contrôlent la pharmacologie de l'hôte et induisent une immunosuppression (Ribeiro *et al.*, 1985 ; Francischetti *et al.*, 2010 ; Kazimírová & Stibrániová, 2013) (Figure 3). De nombreux travaux ont donc été réalisés, afin de mieux comprendre tous les mécanismes impliqués dans le repas sanguin lui-même, mais aussi dans la transmission des agents infectieux (Liu & Bonnet, 2014). Les avancées en transcriptomique puis en protéomique ont permis d'identifier un large panel de molécules. La première étude de protéomique a été réalisée dans les années 2000 sur la tique dure, *Amblyomma americanum* (Madden *et al.*, 2004). Puis d'autres ont suivi, analysant différents genres et espèces de tiques : *I. scapularis* (Valenzuela *et al.*, 2002 ; Ribeiro *et al.*, 2006 ; McNally *et al.*, 2012), *I. pacificus* (Francischetti *et al.*, 2005), *I. ricinus* (Chmelar *et al.*, 2008 ; Liu *et al.*, 2014). Cependant, leur activité n'est connue que pour 5 % des protéines (Francischetti *et al.*, 2010).

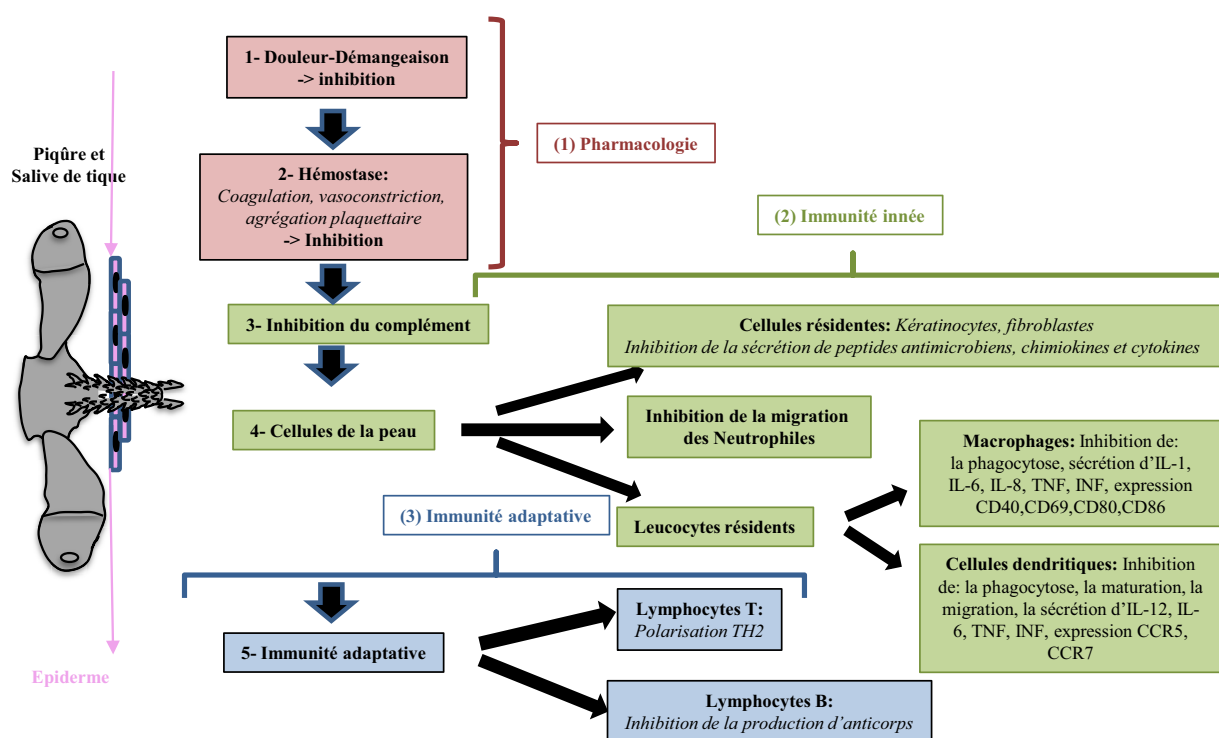


Figure 3. Les cibles de la salive de tique. Dès que les pièces piqueuses entrent dans la peau de l'hôte vertébré, la salive cible : (1) la pharmacologie de l'hôte, (2) l'immunité innée puis, (3) l'immunité adaptative.

Activités pharmacologiques de la salive

Afin d'assurer la totalité de la prise du repas sanguin, la pharmacologie de l'hôte va être ciblée en termes d'hémostase : la coagulation, la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire sont inhibées à la suite de la pénétration des pièces piqueuses de la tique dans la peau de l'hôte vertébré (Wikel, 1999 ; Brossard & Wikel, 2004).

La salive a aussi des activités analgésiques (inhibiteurs de la bradykinine), anti-inflammatoires (protéines qui neutralisent l'histamine et la sérotonine) et anti-cicatrisation (inhibiteurs de facteur de croissance) (Kotal *et al.*, 2015 ; Wikel, 2018).

Activité anti-hémostatique. L'hémostase est essentielle pour l'hôte, lors de dommages tissulaires et pour le processus de cicatrisation. La coagulation, puis l'agrégation plaquettaire permettent d'éviter toute hémorragie excessive. La tique, lors de son repas sanguin, a donc besoin de neutraliser ce processus. La tique est telmophage, elle va dilacérer les tissus et créer une poche de sang. Les molécules de la salive vont donc avoir un effet vasodilatateur pour faciliter cet afflux de sang vers le site de la piqûre. De nombreuses molécules anti-hémostatiques ciblant l'adhésion et l'agrégation des plaquettes, l'activation de la coagulation ou la formation de thrombine ont été identifiées chez les tiques dures et les tiques molles (Maritz-Olivier *et al.*, 2007).

Activités anti-inflammatoires. Afin de permettre les repas sanguins longs des tiques dures et d'éviter leur rejet par l'hôte, certaines molécules de la salive ciblent l'inflammation et la douleur. L'histamine, un médiateur

essentiel de l'inflammation, est neutralisée par la salive chez plusieurs espèces de tiques (Wikel, 1982) comme, par exemple, la lipocaline d'*I. ricinus* (Beaufays *et al.*, 2008). Chez *I. dammini* (ancien nom pour *I. scapularis*), une kinase neutralise l'effet de la bradykinine responsable de la douleur (Ribeiro *et al.*, 1985).

Activités immunomodulatrices de la salive

Ce sont d'abord des travaux sur l'immunité adaptative qui ont permis de mettre en évidence le rôle immunosuppresseur de la salive de tique sur l'immunité de l'hôte vertébré. Les cibles de la salive de tique sont variées et ont fait l'objet de revues régulières, au fur et à mesure de l'évolution des connaissances et des techniques (Wikel, 1999 ; Brossard & Wikel, 2004 ; Nuttall & Labuda, 2004 ; Bonnet *et al.*, 2018). La découverte des récepteurs Toll chez les vertébrés en 1997 (Medzhitov & Janeway, 1997) ont stimulé les recherches sur l'immunité innée, notamment au niveau des épithéliums. La peau et son épiderme riche en kératinocytes ont permis de reconsidérer son rôle comme étant une interface essentielle dans les maladies à transmission vectorielle. Les cellules de l'immunité innée, neutrophiles, macrophages et kératinocytes notamment, ont ainsi vu leur importance accrue dans ce contexte.

Effet sur l'immunité adaptative

En 1978, Wikel et collaborateurs mettent les premiers en évidence les effets inhibiteurs *in vitro* de la salive de la tique dure *Dermacentor andersoni* sur la prolifération des

lymphocytes T CD4 (Wikel *et al.*, 1978). Plus tard, la protéine responsable de ce phénomène est identifiée chez la tique *Ixodes scapularis*. C'est une protéine de 15 kDa, Salp15, qui se fixe au récepteur CD4 des lymphocytes T *helper* inhibant la sécrétion de l'interleukine-2 (IL-2) (Anguita *et al.*, 2002; Garg *et al.*, 2006). En parallèle, Leboulle et collaborateurs identifient chez *I. ricinus* une protéine Iris, agissant de façon similaire sur les lymphocytes T CD4⁺ (Leboulle *et al.*, 2002). De manière générale, la piqûre de tique induit une polarisation des LT CD4⁺ de type Th2. En effet chez l'animal, l'infestation de souris C3H/HeJ par des tiques *I. scapularis* infectées par *Borrelia burgdorferi* ss (agent de la borréliose de Lyme) produit une augmentation d'IL-4 qui active les Th2 tandis que les cytokines Th1, IL-2 et l'interféron gamma (IFN-gamma) sont réprimés (Zeidner *et al.*, 1997).

Les lymphocytes CD8⁺ sont aussi ciblés par la salive de tique. Chez *I. scapularis*, la cathepsine qui protège la destruction des LT CD8⁺ est neutralisée par une protéine de salive, la sialostatine-L (Schwarz *et al.*, 2012).

Enfin, la salive a également un effet sur la réponse humorale en inhibant la production des anticorps. Une protéine BIP (*B-cell Inhibitory Protein*) de 18 kDa identifiée chez *I. ricinus*, inhibe en effet la prolifération *in vitro* des lymphocytes B (Hannier *et al.*, 2004).

Effet sur les cellules dendritiques

À l'interface de l'immunité adaptative et innée, les cellules dendritiques sont aussi la cible de la salive de tique. Deux composés de la salive agissent sur leur maturation et leur activation.

La prostaglandine E2 (PGE2), présente dans la salive de tique, inhibe la sécrétion d'IL-12 et du TNF-alpha (*Tumor Necrosis Factor*) ainsi que l'activation des LT CD4⁺ par les cellules dendritiques (Sa-Nunes *et al.*, 2009; Oliveira *et al.*, 2010).

La protéine Salp15 décrite précédemment se fixe sur le récepteur DC-SIGN des cellules dendritiques, empêchant leur maturation et l'activation des lymphocytes T CD4⁺ (Mason *et al.*, 2014).

Effet sur l'immunité innée

La salive agit aussi sur l'immunité innée de l'hôte en ciblant ses différents composants.

La voie alterne du complément, la C3 convertase, constitue la première défense mise en jeu lors de l'intrusion d'un agent infectieux. Cette voie va faciliter la phagocytose, la destruction de cet agent et la production de molécules chimio-attractantes qui vont être inhibées par la salive de tique (Wikel, 2018). Une protéine a été purifiée et clonée chez *I. scapularis* (Isac, *I. scapularis salivary anti-complement*) (Valenzuela *et al.*, 2000) et plusieurs homologues chez *I. ricinus*: IxAC, *Ixodes Anti-Complement protein* (Daix *et al.*, 2007; Couvreur *et al.*, 2008) et Salp15 (Schuijt *et al.*, 2011b).

Les macrophages sont des cellules résidentes ou circulantes, présentatrices d'antigènes et qui produisent une quantité importante de cytokines et de chimiokines.

La salive de tique inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires, la sécrétion de l'oxyde nitrique (NO) et d'IL-12 favorisant la polarisation des lymphocytes T Th1. De nombreuses interactions de la salive avec ces cellules ont été décrites dans la littérature. L'extrait de glandes salivaires d'*I. ricinus* inhibe la production de NO par les macrophages activés par *B. afzelii*, une des espèces de *Borrelia* responsable de la borréliose de Lyme (Kopecky & Kuthejllova, 1998). (Pour une revue complète, voir Kotal *et al.*, 2015; Wikel, 2018).

Les neutrophiles sont normalement les premières cellules à être recrutées sur un site inflammatoire. Ils phagocytent, tuent les pathogènes extracellulaires par dégranulation, activent et recrutent d'autres cellules immunitaires. Ces cellules sont aussi affectées par la salive de tique, qui principalement diminue la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires, inhibe leur migration et leur dégranulation (Kotal *et al.*, 2015).

Les mastocytes ne sont pas impliqués dans la première piqûre de tique. L'exposition répétée de l'hôte à la salive de tique produit une sensibilisation qui va induire le recrutement des mastocytes sur le site de piqûre, et conduire chez certains au rejet de la tique. Il semble y avoir des différences selon les genres de tique (Kotal *et al.*, 2015; Bernard *et al.*, 2017).

Les cellules résidentes de la peau, kératinocytes pour l'épiderme et fibroblastes pour le derme, sont aussi affectées par la salive de tique. Celle-ci agit sur la sécrétion des peptides antimicrobiens, défensine et cathélicidine, sécrétés par les kératinocytes (Marchal *et al.*, 2009; Kern *et al.*, 2011). Les fibroblastes sont aussi ciblés par la salive qui a un effet dissociatif probablement en agissant sur les jonctions intercellulaires de ces cellules. Cela pourrait faciliter la formation de la poche d'inoculation où seront ensuite injectés les agents infectieux lors du repas sanguin (Schramm *et al.*, 2012).

Les tiques et les maladies à tiques

Les maladies à tiques sont pour la plupart des zoonoses dont les agents infectieux circulent chez de nombreux animaux sauvages; l'homme constitue un hôte accidentel (McCoy & Boulanger, 2016; Wikel, 2018) (Tableau 1). Dans l'hémisphère nord, c'est surtout la borréliose de Lyme, infection bactérienne transmise par la tique *Ixodes* qui prédomine en santé humaine. Dans l'hémisphère sud, les maladies à tique affectent surtout les animaux domestiques avec des infections parasitaires dues au genre *Theileria*. En outre, les tiques invasives *Rhipicephalus microplus* et *Amblyomma variegatum*, par la seule action de leur salive et de la spoliation sanguine des animaux, perturbent profondément l'économie de certaines régions (Stachurski, 2000; Chevillon *et al.*, 2013). La salive peut aussi, en l'absence de transmission de pathogènes, avoir un effet délétère sur l'hôte et son immunité en provoquant des sensibilisations. Les chocs anaphylactiques à la salive de tique molle *Argas* sont maintenant bien documentés (Weckesser *et al.*, 2010). Plus récemment, une allergie croisée entre la viande rouge, un anticancéreux et la salive

de tique a été décrite et élucidée. Ce type d'allergie croisée a d'abord été décrit en Australie, au Japon et en Europe avec différentes tiques du genre *Ixodes* et la consommation de viande rouge. La molécule en cause est l' α -Galactose (Hamsten *et al.*, 2013). Plus récemment aux États-Unis, une enquête épidémiologique portant sur l'étiologie des chocs anaphylactiques provoqués par le cétuximab (Erbitux[®]) a confirmé le rôle de l' α -Gal dans les allergies croisées à la salive de tique, la viande rouge et l'anticancéreux (Commins & Platts-Mills, 2013).

Implication de la salive dans la transmission d'agents infectieux

La tique et les agents infectieux transmis ont établi des interactions très spécifiques qui sont le fruit d'une longue co-évolution (de la Fuente *et al.*, 2008). La majorité des études porte sur les tiques dures, bien que les tiques molles soient aussi très importantes dans la transmission des fièvres récurrentes (Talagrand-Reboul *et al.*, 2018). Le pouvoir de virulence de la salive de tique dure a clairement été démontré dans des modèles *in vitro* et murins de la borréliose de Lyme : en absence de salive, il faut beaucoup plus de bactéries pour que l'infection se développe (Pechová *et al.*, 2002 ; Bonnet & Boulanger, 2017). La salive inhibe l'inflammation induite par la bactérie au site d'inoculation, en bloquant la sécrétion de cytokines, chimiokines et peptides antimicrobiens (Kern *et al.*, 2011). Ce rôle facilitateur de la salive de tique sur la transmission de pathogènes a été encore plus documenté récemment, notamment par des études de transcriptomique différentielle sur la salive de tique infectée et non infectée (Liu & Bonnet, 2014).

Effet de la salive sur la transmission de bactéries

Les tiques transmettent un nombre important de bactéries (*Borrelia*, *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*...). De nombreuses études sont menées sur ces différents modèles afin de trouver de nouvelles approches vaccinales (Bernard *et al.*, 2018). Toutes les bactéries véhiculées par les tiques ne sont pas propagées d'emblée, car elles ont besoin de modifier leur antigénicité avant d'être transmises (de la Fuente *et al.*, 2017). La plupart d'entre elles sont souvent localisées dans l'intestin et l'afflux du repas sanguin va déclencher leur migration *via* l'hémolymphe vers les glandes salivaires.

La borréliose de Lyme, première maladie à transmission vectorielle de l'hémisphère nord, demeure la pathologie bactérienne la plus étudiée (Stanek *et al.*, 2012). Chez la tique *Ixodes*, *Borrelia* est fixée à un récepteur sur l'épithélium intestinal nommé TROSPA *via* une protéine OspA. La migration des bactéries vers les glandes salivaires induit une modification antigénique : OspA devient OspC (Ohnishi *et al.*, 2001). La protéine Salp15, décrite précédemment, est augmentée spécifiquement en présence de *Borrelia* et se fixe à OspC. La bactérie va échapper à la réponse immunitaire de l'hôte, facilitant sa transmission

(Ramamoorthi *et al.*, 2005). OspC va se soustraire à la reconnaissance par le récepteur Toll (Marchal *et al.*, 2011) et permettre à la bactérie de se multiplier localement dans la peau (Kern *et al.*, 2015) avant de se disséminer vers les organes cibles : le système nerveux, l'articulation ou la peau à distance (Radolf *et al.*, 2012). De façon tout à fait surprenante, l'exposition répétée de personnes à des piqûres de tique, et donc à la salive pourrait protéger de la borréliose de Lyme (Burke *et al.*, 2005).

L'anaplasmose est une zoonose bactérienne et plusieurs espèces peuvent infecter les animaux mais c'est surtout *Anaplasma phagocytophilum* qui a été étudiée chez l'homme (Dumler, 2012). Différentes espèces de tiques sont impliquées dans la transmission à l'hôte vertébré. La subolesine, une protéine de tique, semble jouer un rôle lors de la transmission d'*Anaplasma marginale* et d'*A. phagocytophilum*. L'inhibition de la synthèse de cette protéine par de l'ARN interférent (ARNi) diminue l'infection des glandes salivaires de *Dermacentor variabilis*. Plus généralement, la subolesine joue un rôle dans la reproduction et la prise de repas sanguin de la tique (de la Fuente *et al.*, 2006). Une autre protéine de tique, Salp16 (Saliva protein de 16 kDa), chez *Ixodes scapularis* voit son expression augmentée lors d'une infection par *Anaplasma phagocytophilum*. L'inhibition de son expression par ARNi chez la tique réduit la migration de la bactérie vers les glandes salivaires et donc la transmission à l'hôte (Sukumaran *et al.*, 2006).

Effet de la salive sur la transmission de parasites

Les deux genres de parasites *Babesia* et *Theileria* sont transmis par différents genres de tiques et ont une importance majeure dans le domaine vétérinaire (Jalovecka *et al.*, 2018).

Chez *Babesia*, le parasite est déjà présent dans les glandes salivaires lors de la prise du repas sanguin par la tique, mais il doit modifier sa structure antigénique avant d'être transmis à l'hôte. Il existe donc un délai de transfert du parasite à l'hôte. Les mécanismes précis de la transmission du parasite sont mal connus (Chauvin *et al.*, 2009). La modification d'antigènes a été clairement démontrée pour les espèces zoonotiques *Babesia divergens* et *Babesia* sp. EU1 (aussi nommé *Babesia venatorum*) (Bonnet *et al.*, 2009). Pour *B. bigemina*, transférée par la tique *R. microplus*, une protéine de tique, la subolesine est impliquée dans la transmission. Les protéines de la famille des subolesines sont des facteurs transcriptionnels, qui régulent l'expression de protéines dans des voies d'activation cellulaire engagées dans la réponse aux pathogènes (Antunes *et al.*, 2017). Plus rarement, *Babesia* peut toucher l'homme. Ce sont *B. microti* avec un réservoir murin et *B. divergens* avec un réservoir bovin qui sont responsables de cas rares de babésioses humaines (Vannier & Krause, 2012).

Très peu de travaux existent pour le genre *Theileria* : *T. parva-R. appendiculatus* (Nene *et al.*, 2004) et *T. parva-R. bursa* (Villar *et al.*, 2010). Les résultats préliminaires mériteraient d'être approfondis.

Effet de la salive sur la transmission de virus

Les tiques véhiculent de nombreux virus (Kazimirova *et al.*, 2018), transférés sans délai à l'hôte, car déjà présents dans les glandes salivaires sous forme infectieuse (de la Fuente *et al.*, 2017). Les virus du groupe des Flavivirus sont les mieux connus et les plus étudiés. Les résultats ici aussi sont assez préliminaires et nécessiteraient beaucoup plus de travaux.

Le virus de l'encéphalite à tique (TBE), transmis par la tique *Ixodes ricinus*, est injecté dès le début de la piqûre car il est déjà présent dans les glandes salivaires au début du repas sanguin (Mansfield *et al.*, 2009). Son équivalent aux États-Unis, le virus Powassan, augmente sa virulence en présence de salive de tique *I. scapularis* dans un modèle murin (Hernance & Thangamani, 2015).

Une étude en transcriptomique a permis de mettre en évidence des transcrits différenciellement exprimés chez *I. scapularis* lors d'une infection par le virus Langat (McNally *et al.*, 2012).

Perspectives

En raison de l'émergence des maladies à tiques à travers le monde et des problèmes liés à l'utilisation des pesticides (persistance dans l'environnement, atteinte d'arthropodes non ciblés, apparition de résistances aux insecticides), les recherches sur un vaccin dirigé contre les tiques et les protéines de la salive sont devenues une actualité (de la Fuente *et al.*, 2013). Idéalement, le vaccin pourrait être couplé à des protéines de pathogènes. Comme les tiques peuvent transmettre différents agents infectieux, cibler des antigènes de salive de tique d'un genre donné devrait permettre de lutter contre plusieurs pathologies à la fois.

Une vaccination contre des métalloprotéases identifiées chez *I. ricinus* a montré une diminution de la prise du repas sanguin ainsi qu'une chute de la descendance des tiques (Decrem *et al.*, 2008). Des essais de vaccination contre la subolesine ou 4D8, protéine largement répandue chez plusieurs genres de tiques, ont montré un effet sur la prise du repas sanguin des tiques et de l'acquisition des agents infectieux à partir des hôtes vertébrés infectés, notamment pour *A. marginale* et *A. phagocytophilum* (de la Fuente *et al.*, 2013), *Babesia bigemina*, *Anaplasma marginale* (Merino *et al.*, 2013) et *Borrelia burgdorferi* ss (Bensaci *et al.*, 2012) Une protéine du ciment, la 64TRP de *Rhipicephalus*, perturbe l'attachement de la tique à son hôte et bloque la transmission du virus de l'encéphalite à tique véhiculé par *I. ricinus* dans un modèle murin (Labuda *et al.*, 2006). Dans le contexte de la borréliose de Lyme, la protéine Salp15 d'*I. scapularis* et son homologue Iris chez *I. ricinus* ont également été testés comme candidat vaccin compte tenu de leur effet immunosuppresseur sur différents acteurs de l'immunité (Schuijt *et al.*, 2011a). Cependant, les essais chez la souris ont montré une faible protection (Dai *et al.*, 2009), et des travaux se poursuivent afin d'augmenter celle-ci (Kolb *et al.*, 2015).

Plus récemment, un projet européen de grande envergure ANTIDotE (https://cordis.europa.eu/project/rcn/109340_en.html) a suscité beaucoup d'espoirs. Les résultats pour l'instant sont plutôt décevants et aucune molécule de salive de tique possédant un potentiel effet protecteur n'a été clairement identifiée (*Tick and tick-borne diseases Meeting*, Atlanta, USA, 2018).

Les protéines de salive, identifiées chez les tiques dures surtout, sont nombreuses et soulignent la complexité des interactions au sein de la triade tique-agent infectieux-hôte vertébré. Un vaccin anti-tique constituerait une approche idéale pour cibler les maladies transmises par les tiques dans leur ensemble. Les résultats actuels démontrent la difficulté à sélectionner les bons candidats-vaccins. Des questions simples demeurent : Quelle est l'étendue de l'immunosuppression dans la peau et combien de temps persiste-t-elle ? Quelles sont les protéines de salive de tique effectivement retrouvées dans la peau et quelles seraient les plus protectrices parmi la multitude identifiée ? La plupart des études sont effectuées *in vitro* sur des cellules isolées, des lignées et rarement sur des cellules primaires, et cette réduction du modèle masque probablement les interactions complexes qui interviennent chez l'hôte. Les réponses à ces différentes questions devraient aider à mettre au point une approche plus globale de la vaccination anti-tique. Ces dernières années, le système vectoriel à trois acteurs s'est compliqué davantage avec la mise en évidence du microbiote de la tique et du microbiote cutané de l'hôte qui, très probablement, jouent également un rôle dans le processus de transmission de l'agent infectieux et dans sa virulence (Grice & Segre, 2011 ; Narasimhan & Fikrig, 2015). Les nouvelles techniques de biologie moléculaire et de protéomique devraient aider à mieux comprendre les processus de transmission dans les maladies à transmission vectorielle et permettre de développer des outils vaccinaux et de diagnostic efficaces.

Références

- Alarcon-Chaidez, F.J., Sun, J., Wikel, S.K. (2007). Transcriptome analysis of the salivary glands of *Dermacentor andersoni* Stiles (Acari: Ixodidae). *Insect Biochem Mol Biol*, 37, 48-71.
- Alarcon-Chaidez, F.J., Salivary glands, in: D. Sonenshine, R.M. Roe (Eds.), *Biology of Ticks*, Oxford University Press, 2014, pp. 163-205.
- Anguita, J., Ramamoorthi, N., Hovius, J.W.R., Das, S., Thomas, V., Persinski, R., Conze, D., Askenase, P.W., Rincón, M., Kantor, F.S., Fikrig, E. (2002). Salp15, an *Ixodes scapularis* salivary protein, inhibits CD4 + T cell activation. *Immunity*, 16, 849-859.
- Antunes, S., Rosa, C., Couto, J., Ferrolho, J., Domingos, A. (2017). Deciphering babesia-vector interactions. *Front Cell Infect Microbiol*, 7, 429.
- Beaufays, J., Adam, B., Menten-Dedoyart, C., Fievez, L., Grosjean, A., Decrem, Y., Prévôt, P.-P., Santini, S., Brasseur, R., Brossard, M., Vanhaeverbeek, M., Bureau, F., Heinen, E., Lins, L., Vanhamme, L., Godfroid, E. (2008). Ir-LBP, an *Ixodes ricinus* tick salivary LTB4-binding lipocalin, interferes with host neutrophil function. *PLoS One*, 3, e3987.

- Bensaci, M., Bhattacharya, D., Clark, R., Hu, L.T. (2012). Oral vaccination with vaccinia virus expressing the tick antigen subolesin inhibits tick feeding and transmission of *Borrelia burgdorferi*. *Vaccine*, 30, 6040-6046.
- Bernard, Q., Wang, Z., Di Nardo, A., Boulanger, N. (2017). Interaction of primary mast cells with *Borrelia burgdorferi* (sensu stricto): Role in transmission and dissemination in C57BL/6 mice. *Parasit Vectors*, 10, 313.
- Bernard, Q., Helezen, E., Boulanger, N., Tick-borne bacteria and host skin interface, in: N. Boulanger (Ed.), *Skin and arthropod vectors*, Elsevier Academic Press, London, 2018, pp. 293-324.
- Bonnet, S., Brisseau, N., Hermouet, A., Jouglin, M., Chauvin, A. (2009). Experimental *in vitro* transmission of *Babesia sp.* (EU1) by *Ixodes ricinus*. *Vet Res*, 40, 21.
- Bonnet, S., Boulanger, N., Ixodes tick saliva: A potent controller at the skin interface of early *Borrelia burgdorferi* sensu lato transmission, in: S. Wikel, S. Aksoy, G. Dimopoulos (Eds.), *Arthropod vector: Controller of disease transmission*, Elsevier Academic Press, London, 2017, Vol 2, pp. 231-248.
- Bonnet, S., Kazimirova, M., Richardson, J., Simo, L., Tick saliva and its role in pathogen transmission, in: N. Boulanger (Ed.), *Skin and arthropod vectors*, Elsevier Academic Press, London, 2018, pp. 121-191.
- Boulanger, N., McCoy, K., Les tiques (Acari: Ixodida), in: G. Duvallet, D. Fontenille, V. Robert (Eds.), *Précis d'entomologie médicale et vétérinaire*, IRD Edition, Marseille, France, 2017, pp. 553-596.
- Brossard, M., Wikel, S.K. (2004). Tick immunobiology. *Parasitol*, 129, S161-S176.
- Burke, G., Wikel, S.K., Spielman, A., Telford, S.R., McKay, K., Krause, P.J., Tick-borne infection study group (2005). Hypersensitivity to ticks and Lyme disease risk. *Emerg Infect Dis*, 11, 36-41.
- Chauvin, A., Moreau, E., Bonnet, S., Plantard, O., Malandrin, L. (2009). *Babesia* and its hosts: Adaptation to long-lasting interactions as a way to achieve efficient transmission. *Vet Res*, 40, 37.
- Chevillon, C., de Garine-Wichatitsky, M., Barré, N., Ducornez, S., de Meeüs, T. (2013). Understanding the genetic, demographical and/or ecological processes at play in (Acari: invasions: lessons from the southern cattle tick *Rhipicephalus microplus* Ixodidae). *Exp Appl Acarol*, 59, 203-218.
- Chmelar, J., Anderson, J., Mu, J., Jochim, R., Valenzuela, J., Kopecky, J. (2008). Insight into the sialome of the castor bean tick, *Ixodes ricinus*. *BMC Genomics*, 9, 233.
- Commins, S.P., Platts-Mills, T.A. (2013). Tick bites and red meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 13, 354-359.
- Couvreur, B., Beaufays, J., Charon, C., Lahaye, K., Gensale, F., Denis, V., Charlotteaux, B., Decrem, Y., Prévôt, P.P., Brossard, M., Vanhamme, L., Godfroid, E. (2008). Variability and action mechanism of a family of anticomplement proteins in *Ixodes ricinus*. *PLoS One*, 3, e1400.
- Dai, J., Wang, P., Adusumilli, S., Booth, C.J., Narasimhan, S., Anguita, J., Fikrig, E. (2009). Antibodies against a tick protein, Salp15, protect mice from the Lyme disease agent. *Cell Host Microbe*, 6, 482-492.
- Daix, V., Schroeder, H., Praet, N., Georgin, J.-P., Chiappino, I., Gillet, L., De Fays, K., Decrem, Y., Leboulle, G., Godfroid, E., Bollen, A., Pastoret, P.P., Gern, L., Sharp, P.M., Vanderplasschen, A. (2007). Ixodes ticks belonging to the *Ixodes ricinus* complex encode a family of anticomplement proteins. *Insect Mol Biol*, 16, 155-166.
- Dantas-Torres, F., Chomel, B.B., Otranto, D. (2012). Ticks and tick-borne diseases: A one health perspective. *Trends Parasitol*, 28, 437-446.
- de la Fuente, J., Almazán, C., Blouin, E.F., Naranjo, V., Kocan, K.M. (2006). Reduction of tick infections with *Anaplasma marginale* and *A. phagocytophilum* by targeting the tick protective antigen subolesin. *Parasitol Res*, 100, 85-91.
- de la Fuente, J., Estrada-Peña, A., Venzal, J., Kocan, M., Sonenshine, D.E. (2008). Overview: Ticks as vectors of pathogens that cause disease in humans and animals. *Front Biosci*, 13, 6938-6946.
- de la Fuente, J., Merino, O. (2013). Vaccinomics, the new road to tick vaccines. *Vaccine*, 31, 5923-5929.
- de la Fuente, J., Moreno-Cid, J.A., Galindo, R.C., Almazan, C., Kocan, K.M., Merino, O., Perez de la Lastra, J.M., Estrada-Pena, A., Blouin, E.F. (2013). Subolesin/Akirin vaccines for the control of arthropod vectors and vectorborne pathogens. *Transbound Emerg Dis*, 60, suppl 2, 172-178.
- de la Fuente, J., Kocan, K., Development of vaccines for control of tick infestations and interruption of pathogen transmission, in: D. Sonenshine, R.M. Roe (Eds.), *Biology of Ticks*, Oxford University Press, 2014, pp. 333-352.
- de la Fuente, J., Contreras, M., Estrada-Peña, A., Cabezas-Cruz, A. (2017). Targeting a global health problem: Vaccine design and challenges for the control of tick-borne diseases. *Vaccine*, 35, 5089-5094.
- Decrem, Y., Beaufays, J., Blasioli, V., Lahaye, K., Brossard, M., Vanhamme, L., Godfroid, E. (2008). A family of putative metalloproteases in the salivary glands of the tick *Ixodes ricinus*. *FEBS J*, 275, 1485-1499.
- Dumler, J.S. (2012). The biological basis of severe outcomes in *Anaplasma phagocytophilum* infection. *Fems Immunol Med Microbiol*, 64, 13-20.
- Francischetti, I.M.B., My Pham, V., Mans, B.J., Andersen, J.F., Mather, T.N., Lane, R.S., Ribeiro, J.M.C. (2005). The transcriptome of the salivary glands of the female western black-legged tick *Ixodes pacificus* (Acari: Ixodidae). *Insect Biochem Mol Biol*, 35, 1142-1161.
- Francischetti, I., Sa-Nunes, A., Mans, B., Santos, I., Ribeiro, J. (2010). The role of saliva in tick feeding. *Front Biosci*, 14, 2051-2088.
- Garg, R., Juncadella, I.J., Ramamoorthi, N., Ashish, Ananthanarayanan, S.K., Thomas, V., Rincón, M., Krueger, J.K., Fikrig, E., Yengo, C.M., Anguita, J. (2006). Cutting edge: CD4 is the receptor for the tick saliva immunosuppressor, Salp15. *J Immunol*, 177, 6579-6583.
- Grice, E.A., Segre, J.A. (2011). The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*, 9, 244-253.
- Guglielmone, A., Richad, R., Apanaskevich, D., Petney, T., Estrada-Pena, A., Horak, I.G., Shao, R., Barker, S. (2010). The Argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae (Acari: Ixodida) of the world: A list of valid species names. *Zootaxa*, 2528, 1-28.
- Hamsten, C., Starkhammar, M., Tran, T.A., Johansson, M., Bengtsson, U., Ahlén, G., Sällberg, M., Grönlund, H., van Hage, M. (2013). Identification of galactose- α -1, 3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy*, 68, 549-552.
- Hannier, S., Liversidge, J., Sternberg, J.M., Bowman, A.S. (2004). Characterization of the B-cell inhibitory protein factor in *Ixodes ricinus* tick saliva: A potential role in enhanced *Borrelia burgdorferi* transmission. *Immunology*, 113, 401-408.
- Hernance, M., Thangamani, S. (2015). Tick saliva enhances Powassan virus transmission to the host, influencing its dissemination and the course of disease. *J Virol*, 89, 7852-7860.
- Jalovecka, M., Hajdusek, O., Sojka, D., Kopacek, P., Malandrin, L. (2018). The complexity of Piroplasmida life cycles. *Front Cell Infect Microbiol*, 8, 248.

- Jongejan, F., Uilenberg, G. (2004). The global importance of ticks. *Parasitology*, 129, 14.
- Kazimírová, M., Stibrániová, I. (2013). Tick salivary compounds: Their role in modulation of host defences and pathogen transmission. *Front Cell Infect Microbiol*, 3, 1-17.
- Kazimírova, M., Bartikova, P., Stibraniova, I., Tick-borne viruses and host skin interface, in: N. Boulanger (Ed.), *Skin and arthropod vectors*, Elsevier Academic Press, London, 2018, pp. 325-383.
- Kern, A., Collin, E., Barthel, C., Michel, C., Jaulhac, B., Boulanger, N. (2011). Tick saliva represses innate immunity and cutaneous inflammation in a murine model of Lyme disease. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 11, 1343-1350.
- Kern, A., Schnell, G., Bernard, Q., Boeuf, A., Jaulhac, B., Collin, E., Barthel, C., Ehret-Sabatier, L., Boulanger, N. (2015). Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto population and its involvement in *Borrelia* pathogenicity: Study on murine model with specific emphasis on the skin interface. *PLoS One*, 10, e0133195.
- Kilpatrick, A., Randolph, S. (2012). Drivers, dynamics, and control of emerging vector-borne zoonotic diseases. *Lancet* 380, 1946-1955.
- Kolb, P., Wallich, R., Nassal, M. (2015). Whole-chain tick saliva proteins presented on hepatitis B virus capsid-like particles induce high-titered antibodies with neutralizing potential. *PLoS One*, 10, e0136180.
- Kopecky, J., Kuthejlova, M. (1998). Suppressive effect of *Ixodes ricinus* salivary gland extract on mechanisms of natural immunity *in vitro*. *Parasite Immunol*, 20, 169-174.
- Kotal, J., Langhansova, H., Lieskovska, J., Andersen, J.F., Francischetti, I.M., Chavakis, T., Kopecky, J., Pedra, J.H., Kotsyfakis, M., Chmelar, J. (2015). Modulation of host immunity by tick saliva. *J Proteomics*, 128, 58-68.
- Labuda, M., Trimmell, A.R., Licková, M., Kazimírová, M., Davies, G.M., Lissina, O., Hails, R.S., Nuttall, P.A. (2006). An antivector vaccine protects against a lethal vector-borne pathogen. *PLoS Pathog*, 2, e27.
- Leboulle, G., Crippa, M., Decrem, Y., Mejri, N., Brossard, M., Bollen, A., Godfroid, E. (2002). Characterization of a novel salivary immunosuppressive protein from *Ixodes ricinus* ticks. *J Biol Chem*, 277, 10083-10089.
- Lecointre, G., Le Guyader, H. (2001). La classification phylogénétique du vivant. Belin Editeur.
- Lindgren, E., Andersson, Y., Suk, J.E., Sudre, B., Semenza, J.C. (2012). Public health. Monitoring EU emerging infectious disease risk due to climate change. *Science*, 336, 418-419.
- Liu, X., Bonnet, S. (2014). Hard tick factors implicated in pathogen transmission. *PLoS Negl Trop Dis*, 8, e2566.
- Liu, X.Y., de la Fuente, J., Cote, M., Galindo, R.C., Moutailler, S., Vayssier-Taussat, M., Bonnet, S.I. (2014). IrSPI, a tick serine protease inhibitor involved in tick feeding and *Bartonella henselae* infection. *PLoS Negl Trop Dis*, 8, e2993.
- Madden, R.D., Sauer, J.R., Dillwith, J.W. (2004). A proteomics approach to characterizing tick salivary secretions. *Exp Appl Acarol*, 32, 77-87.
- Mans, B.J., Andersen, J.F., Francischetti, I.M.B., Valenzuela, J. G., Schwan, T.G., Pham, V.M., Garfield, M.K., Hammer, C. H., Ribeiro, J.M.C. (2008). Comparative sialomics between hard and soft ticks: Implications for the evolution of blood-feeding behavior. *Insect Biochem Mol Biol*, 38, 42-58.
- Mansfield, K.L., Johnson, N., Phipps, L.P., Stephenson, J.R., Fooks, A.R., Solomon, T. (2009). Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol*, 90, 1781-1794.
- Marchal, C.M.P., Luft, B.J., Yang, X., Sibia, J., Jaulhac, B., Boulanger, N.M. (2009). Defensin is suppressed by tick salivary gland extract during the *in vitro* interaction of resident skin cells with *Borrelia burgdorferi*. *J Invest Dermatol*, 129, 2515-2517.
- Marchal, C., Schramm, F., Kern, A., Luft, B.J., Yang, X., Schuijt, T., Hovius, J., Jaulhac, B., Boulanger, N. (2011). Antialarmin effect of tick saliva during the transmission of Lyme disease. *Infect Immun*, 79, 774-785.
- Maritz-Olivier, C., Stutzer, C., Jongejan, F., Neitz, A.W., Gaspar, A.R. (2007). Tick anti-hemostatics: Targets for future vaccines and therapeutics. *Trends Parasitol*, 23, 397-407.
- Mason, L.M.K., Veerman, C.C., Geijtenbeek, T.B.H., Hovius, J. W.R. (2014). Ménage à trois: *Borrelia*, dendritic cells, and tick saliva interactions. *Trends Parasitol*, 30, 95-103.
- McCoy, K.D., Boulanger, N. *Tiques et maladies à tiques: Biologie, écologie évolutive et épidémiologie*. IRD Editions, 2016.
- McNally, K., Mitzel, D., Anderson, J., Ribeiro, J., Valenzuela, J., Myers, T., Godinez, A., Wolfenbarger, J., Best, S., Bloom, M. (2012). Differential salivary gland transcript expression profile in *Ixodes scapularis* nymphs upon feeding or flavivirus infection. *Ticks Tick Borne Dis*, 3, 18-26.
- Medzhitov, R., Janeway, C.J. (1997). Innate immunity: Impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol*, 9, 4-9.
- Mehlhorn, H. (2001). Encyclopedic reference of parasitology. *Encycl Ref Parasitol*, 1, 678 p.
- Merino, O., Alberdi, P., Perez de la Lastra, J.M., de la Fuente, J. (2013). Tick vaccines and the control of tick-borne pathogens. *Front Cell Infect Microbiol*, 3, 30.
- Moutailler, S., George, J., Hansmann, Y., Degeilh, B., Joncour, G., Jourdain, E., Malandrin, L., Umhang, G., Vayssier-Taussat, M., Vial, L., Bonnet, S., Boulanger, N. Principales maladies transmises par les tiques: Epidémiologie, clinique et diagnostic, in: K. McCoy, N. Boulanger (Eds.), *Tiques et maladies à tiques: Biologie, écologie évolutive et épidémiologie*, IRD Editions, Marseille, 2016.
- Narasimhan, S., Fikrig, E. (2015). Tick microbiome: The force within. *Trends Parasitol*, 31, 315-323.
- Nene, V., Lee, D., Kang'a, S., Skilton, R., Shah, T., de Villiers, E., Mwaura, S., Taylor, D., Quackenbush, J., Bishop, R. (2004). Genes transcribed in the salivary glands of female *Rhipicephalus appendiculatus* ticks infected with *Theileria parva*. *Insect Biochem Mol Biol*, 34, 1117-11128.
- Nuttall, P., Labuda, M. (2004). Tick-host interactions: Saliva-activated transmission. *Parasitology*, 129, Suppl, S177-S189.
- Nuttall, P. (2018). Wonders of tick saliva. *Ticks Tick Borne Dis*, pii: S1877-959X(18)30255-3. doi: [10.1016/j.ttbdis.2018.11.005](https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.11.005).
- Ohnishi, J., Piesman, J., de Silva, A. (2001). Antigenic and genetic heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* populations transmitted by ticks. *PNAS*, 98, 670-675.
- Oliveira, C., Carvalho, W., Garcia, G., Gutierrez, F., de Miranda Santos, I., Silva, J., Ferreira, B. (2010). Tick saliva induces regulatory dendritic cells: MAP-kinases and Toll-like receptor-2 expression as potential targets. *Vet Parasitol*, 167, 288-297.
- Pechová, J., Stepanova, G., Kovar, L., Kopecky, J., (2002). Tick salivary gland extract-activated transmission of *Borrelia afzelii* spirochaetes. *Folia Parasitol*, 49, 153-159.
- Radolf, J.D., Caimano, M.J., Stevenson, B., Hu, L.T. (2012). Of ticks, mice and men: Understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. *Nat Rev Microbiol*, 10, 87-99.

- Ramamoorthi, N., Narasimhan, S., Pal, U., Bao, F., Yang, X., Fish, D., Anguita, J., Norgard, M.V., Kantor, F.S., Anderson, J.F., Koski, R.A., Fikrig, E. (2005). The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. *Nature*, 436, 573-577.
- Ribeiro, J.M., Makoul, G., Levine, J., Robinson, D., Spielman, A. (1985). Antihemostatic, antiinflammatory, and immunosuppressive properties of the saliva of a tick, *Ixodes dammini*. *J Exp Med*, 161, 332-344.
- Ribeiro, J.M., Francischetti, I.M. (2003). Role of arthropod saliva in blood feeding: Sialome and post-sialome perspectives. *Annu Rev Entomol*, 48, 73-88.
- Ribeiro, J., Alarcon-Chaidez, F., Francischetti, I.M.B., Mans, B. J., Mather, T.N., Valenzuela, J.G., Wikel, S.K. (2006). An annotated catalog of salivary gland transcripts from *Ixodes scapularis* ticks. *Insect Biochem Mol Biol*, 36, 111-129.
- Rizzoli, A., Silaghi, C., Obiegala, A., Rudolf, I., Hubálek, Z., Földvári, G., Plantard, O., Vayssier-Taussat, M., Bonnet, S., Spitalská, E., Kazimirová, M. (2014). *Ixodes ricinus* and its transmitted pathogens in urban and peri-urban areas in Europe: New hazards and relevance for public health. *Front Public Heal*, 2, 251.
- Sa-Nunes, A., Bafica, A., Antonelli, L.R., Choi, E.Y., Francischetti, I.M., Andersen, J.F., Shi, G.P., Chavakis, T., Ribeiro, J.M., Kotsyfakis, M. (2009). The immunomodulatory action of sialostatin L on dendritic cells reveals its potential to interfere with autoimmunity. *J Immunol*, 182, 7422-7429.
- Schramm, F., Kern, A., Barthel, C., Nadaud, S., Meyer, N., Jaulhac, B., Boulanger, N. (2012). Microarray analyses of inflammation response of human dermal fibroblasts to different strains of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto. *PLoS One*, 7, e40046.
- Schuijt, T.J., Coumou, J., Narasimhan, S., Dai, J., Deponte, K., Wouters, D., Brouwer, M., Oei, A., Roelofs, J.J., van Dam, A. P., van der Poll, T., Van't Veer, C., Hovius, J.W., Fikrig, E. (2011a). A tick mannose-binding lectin inhibitor interferes with the vertebrate complement cascade to enhance transmission of the lyme disease agent. *Cell Host Microbe*, 10, 136-146.
- Schuijt, T.J., Hovius, J.W., van der Poll, T., van Dam, A.P., Fikrig, E. (2011b). Lyme borreliosis vaccination: The facts, the challenge, the future. *Trends Parasitol*, 27, 40-47.
- Schwarz, A., Valdes, J.J., Kotsyfakis, M. (2012). The role of cystatins in tick physiology and blood feeding. *Ticks Tick Borne Dis*, 3, 117-127.
- Schwarz, A., von Reumont, B., Erhart, J., Chagas, A., Ribeiro, J., Kotsyfakis, M. (2013). De novo *Ixodes ricinus* salivary gland transcriptome analysis using two next-generation sequencing methodologies. *FASEB J*, 27, 4745-4756.
- Stachurski, F. (2000). Invasion of west African cattle by the tick *Amblyomma variegatum*. *Med Vet Entomol*, 14, 391-399.
- Stanek, G., Wormser, G., Gray, J., Strle, F. (2012). Lyme borreliosis. *Lancet*, 379, 461-473.
- Sukumaran, B., Narasimhan, S., Anderson, J., DePonte, K., Marcantonio, N., Krishnan, M., Fish, D., Telford, S., Kantor, F., Fikrig, E. (2006). An *Ixodes scapularis* protein required for survival of *Anaplasma phagocytophilum* in tick salivary glands. *J Exp Med*, 203, 1507-1517.
- Suppan, J., Engel, B., Marchetti-Deschmann, M., Nürnberger, S. (2018). Tick attachment cement – reviewing the mysteries of a biological skin plug system. *Biol Rev Philos Soc*, 93, 1056-1076.
- Talagrand-Reboul, E., Boyer, P.H., Bergström, S., Vial, L., Boulanger, N. (2018). Relapsing fevers: Neglected tick-borne diseases. *Front Cell Infect Microbiol*, 8, 98.
- Valenzuela, J.G., Charlab, R., Mather, T.N., Ribeiro, J.M. (2000). Purification, cloning, and expression of a novel salivary anticomplement protein from the tick, *Ixodes scapularis*. *J Biol Chem*, 275, 18717-18723.
- Valenzuela, J.G., Francischetti, I.M.B., Pham, V.M., Garfield, M.K., Mather, T.N., Ribeiro, J.M.C. (2002). Exploring the sialome of the tick *Ixodes scapularis*. *J Exp Biol*, 205, 2843-2864.
- Vannier, E., Krause, P. (2012). Human babesiosis. *N Engl J Med*, 366, 2397-2407.
- Vennestrøm, J., Jensen, P.M. (2007). *Ixodes ricinus*: the potential of two-dimensional gel electrophoresis as a tool for studying host-vector-pathogen interactions. *Exp Parasitol*, 115, 53-58.
- Villar, M., Torina, A., Nuñez, Y., Zivkovic, Z., Marina, A., Alongi, A., Scimeca, S., La Barbera, G., Caracappa, S., Vázquez, J., de la Fuente, J. (2010). Application of highly sensitive saturation labeling to the analysis of differential protein expression in infected ticks from limited samples. *Proteome Sci*, 8, 43.
- Weckesser, S., Hilger, C., Lentz, D., Jakob, T. (2010). Anaphylactic reactions to bites of the pigeon tick *Argas reflexus*. *Eur J Dermatol*, 20, 244-245.
- Wikel, S. (1982). Histamine content of tick attachment sites and the effects of H1 and H2 histamine antagonists on the expression of resistance. *Ann Trop Med Parasitol*, 76, 179-185.
- Wikel, S. (1999). Tick modulation of host immunity: An important factor in pathogen transmission. *Int J Parasitol*, 29, 851-859.
- Wikel, S. (2018). Ticks and tick-borne infections: Complex ecology, agents, and host interactions. *Vet Sci*, 5, E60.
- Wikel, S., Graham, J., Allen, J. (1978). Acquired resistance to ticks. IV. Skin reactivity and in vitro lymphocyte responsiveness to salivary gland antigen. *Immunology*, 34, 257-263.
- Zeidner, N., Mbow, M.L., Dolan, M., Massung, R., Baca, E., (1997). Effects of *Ixodes scapularis* and *Borrelia burgdorferi* on modulation of the host immune response: Induction of a TH2 cytokine response in Lyme disease-susceptible (C3H/HeJ) mice but not in disease-resistant (BALB/c) mice. *Infect Immun*, 65, 3100-3106.

Citation de l'article : Boulanger, N. (2018). Rôle immunomodulateur de la salive de tique dans la transmission d'agents infectieux. *Biologie Aujourd'hui*, 212, 107-117