

LA VACCINATION ANTI-TIQUES COMME OUTIL DE PRÉVENTION CONTRE LES MULTIPLES AGENTS QU'ELLES TRANSMETTENT

BROAD-SPECTRUM VACCINE AGAINST TICK-BORNE PATHOGENS

Par Sarah BONNET⁽¹⁾, Jennifer RICHARDSON
(Communication présentée le 1^{er} Février 2018,
Manuscrit accepté le 2 Mai 2018)

RÉSUMÉ

En Europe, les tiques représentent les premiers vecteurs de maladies animales et humaines. À l'heure actuelle, la stratégie de lutte contre les tiques est essentiellement fondée sur l'utilisation d'acaricides qui sont polluants pour l'environnement et les produits issus de l'élevage, atteignent la faune non ciblée, et dont l'utilisation génère des résistances. Très peu de vaccins existent contre les agents pathogènes transmis par les tiques. De plus, ils ne représentent pas une solution réaliste pour protéger hommes et animaux compte tenu de la très grande diversité des agents transmis par ces vecteurs et de la possibilité d'émergence de nouveaux micro-organismes pathogènes. Il est donc urgent de développer de nouvelles stratégies de lutte contre les tiques. Dans cette optique, la vaccination visant le vecteur, et non pas chaque micro-organisme individuellement, représente une alternative prometteuse.

Mots-clés : Tiques, agents pathogènes vectorisés, vaccination.

ABSTRACT

Ticks, and in particular Ixodes ricinus, transmit diverse pathogens of major concern to human and animal health and represent the most important vectors in Europe. Current strategies of control and prevention are essentially based on the deployment of chemical acaricides, which cause harm to off-target species and contaminate the environment and foodstuffs, and generate selection of resistant strains of ticks. Vaccines are available for only a handful of tick-borne pathogens and are thus largely inadequate in view of the vast diversity of pathogenic agents that may be transmitted by ticks, and the risk that new tick-borne pathogens will emerge. Thus, new strategies compatible with values of sustainable development and capable of addressing pathogen diversity and even anticipating pathogen emergence must be sought. The development of vaccines that target the tick itself is thus an appealing means of seeking broad-spectrum protection against tick-borne diseases.

Key words: Ticks, tick-borne pathogens, anti-tick vaccines.

INTRODUCTION

Les maladies transmissibles par les tiques, actuellement en pleine émergence, sont très nombreuses, provoquent une morbidité et une mortalité très importantes à travers le monde, et concernent à la fois les animaux et les hommes (de la Fuente *et al.* 2008). L'infestation par les tiques constitue une contrainte majeure pour l'élevage et contribue à réduire fortement la production animale, notamment dans les zones tropicales (Jongejan & Uilenberg, 2004). Chez les animaux de rente, ces ectoparasites

génèrent en effet de très importantes pertes de rendement (lait, viande et cuirs) du simple fait de leur piqûre générant plaies, spoliation sanguine, et surinfections. Mais le problème majeur lié aux tiques réside dans leur capacité (la plus importante parmi tous les arthropodes vecteurs) à transmettre une grande variété d'agents pathogènes, incluant des bactéries, des virus et des parasites. Néanmoins ces arthropodes ne sont pas de simples « seringues » et chaque espèce de tique est spécifiquement com-

(1) DR INRA, UMR BIPAR INRA - ANSES - École vétérinaire d'Alfort, 14 rue Pierre et Marie Curie, 94701 Maisons-Alfort cedex.
Tel : 01 49 77 46 54,
Courriel : sarah.bonnet@vet-alfort.fr

pétente pour transmettre tel ou tel agent pathogène, impliquant des interactions moléculaires spécifiques entre les agents et leur vecteur (de la Fuente *et al.* 2017). De plus, cette compétence vectorielle est influencée par de nombreux paramètres (présence des hôtes, abondance du vecteur, conditions climatiques, faciès écologique, interventions sanitaires de l'homme...) qui vont expliquer qu'une espèce de tique va transmettre ou non tel ou tel agent pathogène à un endroit et un moment donné, définissant ainsi sa capacité vectorielle.

En raison des changements socio-économiques et environnementaux ainsi que de l'augmentation des mouvements humains et animaux, la répartition géographique de plusieurs espèces de tiques tend à s'étendre, justifiant l'inquiétude grandissante d'émergence de maladies liées aux tiques. Or, à l'heure actuelle, le contrôle des populations de tiques se fait essentiellement via l'utilisation d'acaricides directement sur les animaux pour les déparasiter (bain, application « pour-on »). Ces acaricides présentent l'inconvénient d'atteindre des espèces non ciblées et de contaminer l'environnement et les produits issus de l'élevage. De plus, leur utilisation massive dans certaines régions du globe (hémisphère sud essentiellement) a généré la sélection de populations de tiques résistantes, notamment pour une espèce très dommageable pour le bétail, *Rhipicephalus microplus*. Il est donc aujourd'hui indispensable et urgent de développer de nouvelles stratégies alternatives de lutte contre les tiques.

Pour limiter les populations de tiques dans la nature et leur contact avec les animaux, la lutte écologique donne de relativement bons résultats en adaptant les pratiques d'élevage : rotation de pâturage pour éviter les zones à risque lors des périodes d'activité des tiques, débroussaillage des bordures de pâtures... Néanmoins, dans des zones très infestées, la lutte écologique doit être combinée à d'autres méthodes pour être réellement efficace. Dans ces zones, l'élevage de races animales plus résistantes que d'autres vis-à-vis des tiques peut aussi être privilégié. Mais, moins productives, ces races ne sont pas facilement adoptées par les éleveurs. Elles font cependant l'objet d'études en laboratoire afin de comprendre l'origine de cette résistance et d'identifier de nouveaux moyens de lutte qui en découleraient. La mise en évidence, récente, de l'impact du microbiote des tiques sur la transmission d'agents pathogènes oriente aussi certaines recherches vers leur manipulation pour lutter contre les tiques et les agents qu'elles transmettent. La lutte directe contre les agents pathogènes transmis par les tiques fait aussi l'objet de recherches, tant en ce qui concerne les anti-microbiens que les stratégies vaccinales. La vaccination contre les agents pathogènes transmis par les tiques est peu satisfaisante tant en santé humaine qu'animale. Pour l'homme, seule une vaccination contre le virus de l'encéphalite à tiques (TBEV) est disponible avec une efficacité évaluée à 96% et une protection contre les trois sous-types de virus existants (Mansfield *et al.* 2009). Pour les animaux, des vaccins vivants atténués existent dans certains pays et contre un certain nombre de parasites : *Babesia bovis*, *B. bigemina*, *B. divergens*, *Theileria parva* et *T. annulata*. Cependant, ces vaccins atténués, à l'efficacité aléatoire, présentent le danger

d'une réversion du phénotype virulent. En raison de l'existence d'une protection croisée, *Anaplasma centrale*, peu pathogène, est aussi utilisé pour protéger contre *A. marginale*, mais dans ce cas le danger réside dans la possibilité de transmission d'autres agents sanguins présents chez les animaux donneurs. Il n'existe en revanche aucun vaccin contre les agents zoonotiques *Anaplasma phagocytophilum* (responsables de l'anaplasmose) et *Babesia divergens* (responsable de la babésiose), principaux agents transmis par les tiques aux bovins en France. Concernant la piroplasmose canine, le vaccin inactivé n'offre pas une protection complète, est spécifique de souche, génère une immunité courte (6 mois), mais permet de réduire le risque de contamination et de diminuer la sévérité des symptômes en cas de maladie. Bien qu'efficaces, les substances utilisées à l'heure actuelle en santé animale contre les agents transmis par les tiques, comme l'imidocarbe (Carbesia®) contre les *Babesia sp.* ou la buparvaquone utilisée pour traiter *Theileria parva* et *T. annulata*, posent le problème des résidus dans les produits de consommation.

Dans ce contexte, la stratégie vaccinale visant des molécules de tique impliquées dans leur viabilité, leur gorgement (dont dépend leur fécondité), ou leur capacité à transmettre des micro-organismes est particulièrement prometteuse en tant que stratégie alternative (de la Fuente *et al.* 2011). Comparativement aux acaricides, les vaccins anti-tiques fondés sur des protéines ou des peptides antigéniques ne présentent pas de dangers pour l'environnement, sont moins à même de générer des résistances, et peuvent cibler une large gamme d'espèces de tiques et d'agents pathogènes transmis par une même espèce de tique (Nuttall *et al.* 2006). De tels vaccins peuvent réduire la transmission d'agents pathogènes par les tiques soit indirectement en diminuant la population de vecteurs, soit directement en bloquant les processus de gorgement et/ou de transmission.

Multiplicité des agents pathogènes transmis par les tiques

Premiers vecteurs à la fois pour les animaux et les hommes dans l'hémisphère nord, les tiques correspondent au premier vecteur d'importance pour les animaux au niveau mondial. Ces arthropodes hématophages possèdent des caractéristiques biologiques très particulières qui contribuent au succès de leur expansion et de leur compétence vectorielle. L'une des plus remarquables est leur longévité qui en fait d'excellents réservoirs d'agents pathogènes. La conservation des agents pathogènes est par ailleurs facilitée par l'étroitesse des remaniements lors des mues. Chez certaines espèces le large spectre d'hôtes et le volume de leurs longs repas, contribuent eux aussi à augmenter la probabilité d'acquérir et de transmettre divers agents pathogènes. Ainsi, certaines espèces de tiques peuvent transmettre plusieurs agents pathogènes et des phénomènes de co-infection sont alors susceptibles d'être à l'origine de problèmes de diagnostic chez l'homme comme chez l'animal. Malgré leur faible capacité de dispersion, les tiques peuvent être transportées sur de très longues distances par leurs hôtes (notamment les oiseaux) au cours de leurs

repas sanguins, permettant ainsi la diffusion des agents pathogènes qu'elles hébergent. Enfin, malgré des cycles compliqués et une mortalité élevée, leur potentiel reproducteur leur permet de maintenir leurs populations à des niveaux suffisants pour maintenir une endémie.

Premier vecteur en Europe et tique ubiquiste par excellence, *Ixodes ricinus* appartient au groupe d'espèces acceptant la gamme d'hôtes la plus étendue, incluant l'homme (Farkas *et al.* 2013 ; Rizzoli *et al.* 2014). C'est une tique triphasique qui à chacun de ses trois stades (larve, nymphe et adulte) prend un unique et long repas sanguin sur un hôte différent. Cette double caractéristique de son cycle explique en grande partie qu'elle soit vectrice de nombreux agents pathogènes qui co-circulent. À l'heure actuelle, on recense une vingtaine d'agents pathogènes susceptibles d'être transmis par *I. ricinus* (tableau 1). Des études récentes de transcriptomique réalisées sur des *I. ricinus* collectées dans l'est de la France y ont révélé la présence de bactéries, parasites et virus inattendus pour la région (Bonnet *et al.* 2014 ; Vayssier-Taussat *et al.* 2013 ; Moutailler *et al.* 2016). Outre les bactéries du genre *Borrelia* responsables de la maladie de Lyme (Kilpatrick *et al.* 2017), un certain nombre d'autres agents transmis par *I. ricinus* sont aujourd'hui considérés comme émergents dont ceux appartenant aux genres *Anaplasma*, *Rickettsia*, *Babesia*, *Francisella*, *Coxiella* et, dans une moindre mesure, *Bartonella* (Bonnet *et al.* 2017 ; Cotte *et al.* 2008 ; Reis *et al.* 2011). *I. ricinus* est aussi responsable de la transmission du virus de l'encéphalite à tiques, qui représente la plus importante arbovirose affectant l'Homme en Europe (Amicizia *et al.* 2013), ou encore du virus louping-ill du mouton (Gaunt *et al.* 1997). Des phénomènes de co-infections peuvent ainsi s'observer chez *I. ricinus*. À titre d'exemples, des enquêtes épidémiologiques visant à détecter les principaux micro-organismes transmis par *I. ricinus* en France (*A. phagocytophilum*, *Rickettsia spp.*, *Babesia spp.*, *F. tularensis*, *B. burgdorferi s.l.*, *B. miyamotoi*, *Bartonella spp.*), ont montré des taux d'infection par

2 agents pathogènes différents de 0,2 % en Loire-Atlantique (Cotte *et al.* 2010) et 3 % dans l'Essonne (Reis *et al.* 2011). Une enquête plus exhaustive visant à identifier 38 agents pathogènes - incluant 7 espèces différentes de *Borrelia* - dans des *I. ricinus* des Ardennes a révélé par ailleurs que 9 % des tiques étaient infectées par 2 agents pathogènes différents, 9 % l'étaient par 3 à 5 et 0,75 % par 5 (Moutailler *et al.* 2016). Face à cette variété de micro-organismes susceptibles d'être transmis par cette espèce de tique, il paraît illusoire de développer des vaccins contre chaque agent pathogène. Ainsi, la stratégie de vaccination anti-tique qui vise directement le vecteur et sa capacité à se gorger et/ou à transmettre des microbes apparaît comme une solution plus prometteuse et rationnelle.

Agents pathogènes	Maladie	Principaux réservoirs
Bactéries		
<i>Borrelia sp.</i>		
<i>B. afzelii</i>	Borréliose de Lyme*	Rongeurs
<i>B. bavariensis</i>	Borréliose de Lyme*	Rongeurs
<i>B. bissettii</i>	Inconnue	Rongeurs
<i>B. burgdorferi sensu stricto</i>	Borréliose de Lyme*	Rongeurs, oiseaux
<i>B. finlandensis</i>	Non-pathogène	Lièvres des montagnes
<i>B. garinii</i>	Borréliose de Lyme*	Oiseaux
<i>B. lusitanae</i>	Inconnue	Rongeurs, lézards
<i>B. spielmanii</i>	Borréliose de Lyme*	Rongeurs, loirs
<i>B. valaisiana</i>	Inconnue	Oiseaux, lézards
<i>Bartonella sp.</i>		
<i>B. henselae</i>	Maladie des griffes du chat*	Chats
<i>B. birtlesii</i>	Inconnue	Rongeurs
<i>Rickettsia sp.</i>		
<i>R. helvetica</i>	Fièvre non-éruptive*	Chevreuils
<i>R. monacensis</i>	Fièvre boutonneuse méditerranéenne*	Inconnu
Autres		
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Anaplasmose granulocytaire*	Moutons, bovins, chiens, rongeurs
<i>Francisella tularensis</i>	Tularemie*	Lapins, lièvres, rats musqués
<i>Neoehrlichia mikurensis</i>	Inconnue	Rongeurs
Virus		
Virus de l'encéphalite à tique (TBE)	Encéphalite à tiques*	Rongeurs
Virus Louping ill	Louping ill	Moutons
Virus Eyach	Inconnue *	Inconnu
Parasites		
<i>Babesia sp.</i>		
<i>B. divergens</i>	Babésiose bovine*	Bovins
<i>B. venatorum</i>	Babésiose humaine*	Chevreuils
<i>B. microti</i>	Babésiose humaine*	

* maladie zoonotique

Tableau 1 : Principaux micro-organismes reconnus comme transmis par *Ixodes ricinus*, la maladie qu'ils génèrent, et leurs principaux réservoirs vertébrés.

La vaccination anti-tiques

Identifiée dès le début du xx^{ème} siècle (Trager, 1939 ; Brossard & Wikel, 1997 ; Wikel & Alarcon-Chaidez, 2001), l'établissement d'une immunité naturelle contre les piqûres de tiques, pouvant apporter une protection contre des maladies associées (Bell *et al.* 1979 ; Wikel *et al.* 1997 ; Nazario *et al.* 1998 ; Burke *et al.*, 2005 ; Krause *et al.* 2009) a naturellement amené la communauté scientifique à envisager des stratégies vaccinales de lutte contre les tiques. La première étape limitante dans la mise au point de tels vaccins reste néanmoins l'identification d'antigènes cibles immunoprotecteurs, notamment dans le cas d'*I. ricinus* dont le génome n'est pas séquencé. Ainsi, et malgré son importance et son ancienneté, un seul vaccin contre une espèce de tique tropicale, *Rhipicephalus microplus*, est actuellement commercialisé à Cuba sous le nom de GavacTM (Rodriguez *et al.* 1995) (autrefois commercialisé aussi en Australie sous le nom de TickGARDTM). Ce vaccin est fondé sur un antigène du tube digestif de la tique (Bm86) et génère une réponse immunitaire qui interfère avec la digestion du repas sanguin, diminuant ainsi l'infestation et les populations de tiques, et donc indirectement la transmission d'agents pathogènes. Ce vaccin, essentiellement efficace contre l'espèce de tique ciblée, est aussi spécifique de souche de telle sorte que son efficacité est très variable (de 0 à 80 % de diminution de l'infestation) suivant les régions où il est utilisé (de la Fuente *et al.* 2007). Il nécessite plusieurs rappels d'où un coût non négligeable difficilement supportable pour les éleveurs de zone tropicale. En outre, l'efficacité d'un tel vaccin est inhérente au fait que l'espèce de tique ciblée est monotrope et effectue la totalité de son cycle sur les bovins qui peuvent être vaccinés. Pour les espèces télotropes comme *I. ricinus*, une telle stratégie ne peut être appliquée, les tiques se gorgeant notamment sur la faune sauvage non vaccinée. Dans ce cas, il est nécessaire de trouver des stratégies visant à bloquer soit directement la transmission d'agents pathogènes aux animaux vaccinés soit le gorgement des tiques avant la transmission qui, dans la plupart des cas, n'intervient que plusieurs heures ou jours après la fixation de la tique sur son hôte. Outre l'identification de tels antigènes protecteurs, l'ensemble de la communauté scientifique s'accorde à penser qu'une protection efficace ne sera acquise que par une combinaison d'antigènes, éventuellement appartenant à la fois au vecteur et aux agents transmis. Plusieurs études ont montré que les tiques exprimaient différentes molécules lors de leur infection par un agent pathogène (Liu & Bonnet 2014). Certaines de ces molécules peuvent, dans le cadre d'une vaccination, générer une immunité protectrice contre des maladies inhérentes aux tiques comme démontré pour les protéines TROSPA, SILK, Q38 et SUB (Merino *et al.* 2013), ou encore pour Salp15 dans le cadre d'une transmission de *Borrelia sp.* à des souris (Dai *et al.* 2009).

Intérêt des antigènes salivaires

Vis à vis des espèces se gorgeant sur un très large spectre d'hôtes comme *I. ricinus*, les antigènes salivaires représentent de très bons candidats vaccinaux pour mettre en place des stratégies bloquant très rapidement le gorgement, avant la transmission des agents pathogènes. En effet, au cours du processus complexe de gorgement sanguin, les tiques doivent faire face aux réactions de l'hôte vertébré (hémostase, inflammation, immunité) et ont développé un certain nombre de mécanismes adaptatifs par le biais de la salive qu'elles injectent au cours de la piqûre (Simo *et al.* 2017). Ces mécanismes incluent des activités anticoagulantes, vasodilatatrices, anti-inflammatoires et immuno-modulatrices, dont la plupart favorisent la transmission des agents pathogènes en permettant le repas de sang et en interférant avec la réponse immunitaire de l'hôte (Simo *et al.* 2017). De plus, lors de leur développement au sein du vecteur et leur transmission à l'hôte, les agents pathogènes subissent des transformations, une multiplication et/ou une mortalité au cours desquelles interviennent des facteurs appartenant à la tique notamment des molécules des glandes salivaires ou présentes dans la salive. C'est en effet, par le biais de la salive que la majorité des agents pathogènes sont transmis par les tiques. Un certain nombre de protéines de la salive de tique ont été identifiées comme immunogènes chez l'hôte vertébré (Wikel, 1996) de telle sorte que les antigènes salivaires sont en toute probabilité à l'origine de la résistance acquise vis-à-vis des tiques. Ainsi, cibler des antigènes salivaires pourrait permettre à la fois de bloquer ou perturber le repas sanguin – en visant par exemple les anticoagulants présents dans la salive (Blisnick *et al.* 2017), et bloquer la transmission des agents pathogènes (figure 1). De plus, l'utilisation d'antigènes présents dans la salive de tique et donc « exposés » au

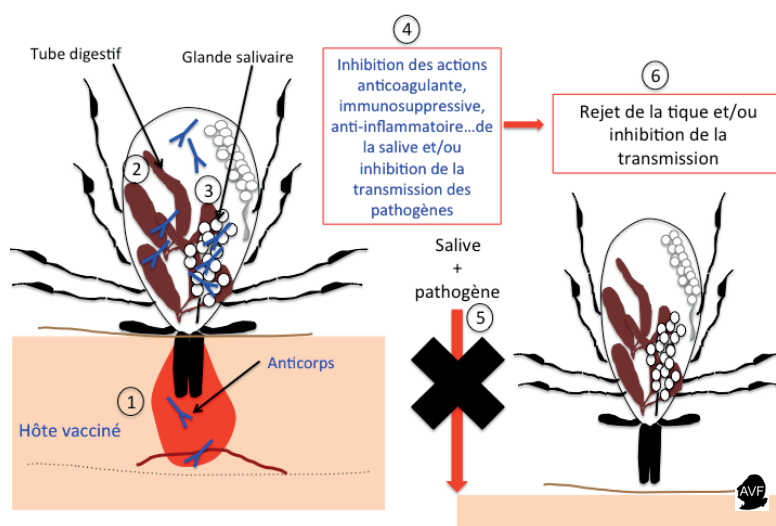


Figure 1 : Mode d'action d'un vaccin dirigé contre des protéines salivaires des tiques. 1 : lorsque la tique se gorge sur un animal vacciné, elle va ingérer, en même temps que son repas sanguin, les anticorps générés par la vaccination ; 2 : ces anticorps vont alors envahir le tube digestif de la tique ; 3 : les anticorps vont ensuite envahir l'ensemble du corps de la tique y compris les glandes salivaires ; 4 : dans les glandes salivaires, en fonction de leur cible, les anticorps vont alors inhiber des fonctions anticoagulantes, immunosuppressives, anti-inflammatoires ou la multiplication et/ou la transmission des agents pathogènes avec un impact soit au niveau des glandes salivaires, soit lors de l'injection chez l'hôte vertébré ; 5 : en conséquence, l'action de la salive ou la transmission de l'agent pathogène seront inhibées et 6 : empêchée de se nourrir, la tique sera rejetée par son hôte et/ou il n'y aura pas de transmission de micro-organismes à ce dernier.

système immunitaire de l'hôte permettrait de générer des rappels naturels de vaccination chez les hôtes concernés (Nuttall *et al.* 2006). Un certain nombre d'études fondées sur l'utilisation d'extraits ou de protéines salivaires ont ainsi donné des résultats très encourageants en termes de protection contre l'infestation par les tiques pour diverses espèces (voir la revue de Simo *et al.* 2017). Les essais publiés de protection contre la transmission d'agents pathogènes concernent essentiellement *Ixodes scapularis*, vecteur américain de *Borrelia sp.*, chez lequel les protéines salivaires Salp15, TSLPI, tHRF ou Salp25D ont montré une certaine efficacité (Dai *et al.* 2009 ; 2010 ; Schuijt *et al.* 2011 ; Wagemakers *et al.* 2016).

CONCLUSION

Les tiques représentent un enjeu majeur de santé publique et vétérinaire au niveau mondial en tant que vecteurs d'agents pathogènes nombreux et variés. Au vu des inconvénients liés à l'utilisation des acaricides et de l'apparition de résistances identifier de nouvelles méthodes de lutte contre les tiques représente une urgence et justifie le regain d'intérêt de la communauté scientifique et de l'opinion publique vis-à-vis de ces vecteurs. La multiplicité des agents pathogènes susceptibles d'être transmis par certaines espèces de tiques dont *I. ricinus*, ainsi que

l'existence, chez certains hôtes, d'une immunité acquise contre les tiques nous orientent vers une stratégie vaccinale contre les vecteurs eux-mêmes. Dans cette optique, il est nécessaire d'identifier des antigènes protecteurs impliqués dans la viabilité et/ou la fécondité des tiques, la prise du repas sanguin et/ou la compétence vectorielle. Une telle identification ne pourra se faire qu'en approfondissant nos connaissances sur les interactions tiques-hôtes et tiques-agents pathogènes. Il est nécessaire que ces antigènes soient communs à plusieurs espèces de tiques impliquées dans la transmission de plusieurs agents pathogènes comme cela a pu être démontré pour certains candidats comme 64TRP ou la Subolesin (Merino *et al.* 2011 ; Trimmell *et al.* 2005). Enfin, la mise en application d'une vaccination contre les tiques comme faisant partie d'une stratégie de lutte intégrée avec une lutte écologique, ne pourra se faire que sous la condition de bien connaître les cycles écologiques des tiques visées, notamment pour identifier les animaux à vacciner. En conclusion, la surveillance et la mise en place de nouvelles stratégies de lutte anti vectorielle, quelles qu'elles soient, sous-entendent toujours une bonne connaissance de la biologie des vecteurs et des modalités qui régissent la transmission des agents pathogènes qu'ils véhiculent. Le monde de la recherche doit donc continuer à se mobiliser pour étudier ces organismes à la biologie si complexe que sont les tiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Amicizia D, Domnich A, Panatto D, Lai PL, Cristina ML, Avio U, Gasparini R. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2013; 9:1163-71
- Bell JF, Stewart SJ, Wikel SK. Resistance to tick-borne *Francisella tularensis* by tick-sensitized rabbits: allergic klendusity. *Am J Trop Med Hyg.* 1979; 28:876-80.
- Blisnick AA, Foulon T, Bonnet SI. Serine Protease Inhibitors in Ticks: An Overview of Their Role in Tick Biology and Tick-Borne Pathogen Transmission. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7:199.
- Bonnet S, Michelet L, Moutailler S, Cheval J, Hebert C, Vayssier-Taussat M, Eloit M. Identification of Parasitic Communities within European Ticks Using Next-Generation Sequencing. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8:e2753.
- Bonnet SI, Paul RE, Bischoff E, Cote M, Le Naour E. First identification of *Rickettsia helvetica* in questing ticks from a French Northern Brittany Forest. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11:e0005416.
- Brossard M, Wikel SK. Immunology of interactions between ticks and hosts. *Med Vet Entomol.* 1997; 11:270-6.
- Burke G, Wikel SK, Spielman A, Telford SR, McKay K, Krause PJ. Hypersensitivity to ticks and Lyme disease risk. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11:36-41.
- Cotte V, Bonnet S, Le Rhun D, Le Naour E, Chauvin A, Boulouis HJ, *et al.* Transmission of *Bartonella henselae* by *Ixodes ricinus*. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14:1074-80.
- Cotte V, Bonnet S, Cote M, Vayssier-Taussat M. Prevalence of five pathogenic agents in questing *Ixodes ricinus* ticks from western France. *Vector borne and zoonotic diseases.* 2010; 10:723-30.
- Dai J, Wang P, Adusumilli S, Booth CJ, Narasimhan S, Anguita J, Fikrig E. Antibodies against a tick protein, Salp15, protect mice from the Lyme disease agent. *Cell Host Microbe.* 2009; 6:482-92.
- de la Fuente J, Almazan C, Canales M, Perez de la Lastra JM, Kocan KM, Willadsen P. A ten-year review of commercial vaccine performance for control of tick infestations on cattle. *Anim Health Res Rev.* 2007; 8:23-8.
- de la Fuente J, Estrada-Pena A, Venzal JM, Kocan KM, Sonenshine DE. Overview: Ticks as vectors of pathogens that cause disease in humans and animals. *Front Biosci.* 2008; 13:6938-46.
- de la Fuente J, Moreno-Cid JA, Canales M, Villar M, de la Lastra JM, Kocan KM Galindo RC, *et al.* Arthropod subolesin/akirin for the development of a universal vaccine for control of vector infestations and pathogen transmission. *Vet Parasitol.* 2011; 181:17-22.
- de la Fuente J, Antunes S, Bonnet S, Cabezas-Cruz A, Domingos AG, Estrada-Peña A *et al.* , Tick-Pathogen Interactions and Vector Competence: Identification of Molecular Drivers for Tick-Borne Diseases. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2017; 7:114.
- Farkas R, Estrada-Peña A, Jaenson TGT, Pascucci I, Madder M. Basic biology and geographical distribution of tick species involved in the transmission of animal pathogens, including zoonoses. In: Salman M, T-C J, editors. *Ticks tick-borne Dis Geogr Distrib Control Strateg euro-asia Reg: CAB international;* 2013. p. 6–26.
- Gaunt MW, Jones LD, Laurenson K, Hudson PJ, Reid HW, Gould EA. Definitive identification of louping ill virus by RT-PCR and sequencing in field populations of *Ixodes ricinus* on the Lochindorb estate. *Arch Virol.* 1997; 142:1181-91.
- Jongejans F & Uilenberg G. The global importance of ticks. *Parasitology.* 2004; 129:S3-S14.
- Kilpatrick AM, Dobson ADM, Levi T, Salkeld DJ, Swei A, Ginsberg HS, *et al.* Lyme disease ecology in a changing world: consensus, uncertainty and critical gaps for improving

- control. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences. 2017; 372(1722).
- Krause PJ, Grant-Kels JM, Tahan SR, Dardick KR, Alarcon-Chaidez F, Bouchard K, *et al.* Dermatologic changes induced by repeated *Ixodes scapularis* bites and implications for prevention of tick-borne infection. *Vector borne and zoonotic diseases*. 2009; 9:603-10.
 - Liu XY & Bonnet SI. Hard tick factors implicated in pathogen transmission. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8:e2566.
 - Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T. Tick-borne encephalitis virus - a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol*. 2009; 90:1781-94.
 - Merino O, Almazan C, Canales M, Villar M, Moreno-Cid JA, Galindo RC, de la Fuente J. Targeting the tick protective antigen subolesin reduces vector infestations and pathogen infection by *Anaplasma marginale* and *Babesia bigemina*. *Vaccine*. 2011; 29:8575-9.
 - Merino O, Antunes S, Mosqueda J, Moreno-Cid JA, Perez de la Lastra JM, Rosario-Cruz R, *et al.* Vaccination with proteins involved in tick-pathogen interactions reduces vector infestations and pathogen infection. *Vaccine*. 2013; 31:5889-96.
 - Moutailler S, Popovici I, Devillers E Vayssier-Taussat M, Eloit M. Diversity of viruses in *Ixodes ricinus*, and characterization of a neutrotropic strain of Eyach virus. *New microbes and new infections*. 2016; 11:71-81.
 - Moutailler S, Valiente Moro C, Vaumourin E, Michelet L, Tran FH, Devillers E *et al.* Co-infection of Ticks: The Rule Rather Than the Exception. *PLoS neglected tropical diseases*. 2016; 10(3):e0004539.
 - Nazario S, Das S, de Silva AM, Deponte K, Marcantonio N, Anderson JF, *et al.* Prevention of *Borrelia burgdorferi* transmission in guinea pigs by tick immunity. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1998; 58:780-5.
 - Nuttall PA, Trimmell AR, Kazimirova M, Labuda M. Exposed and concealed antigens as vaccine targets for controlling ticks and tick-borne diseases. *Parasite Immunol*. 2006; 28:155-63.
 - Reis C, Cote M, Paul RE, Bonnet S. Questing ticks in suburban forest are infected by at least six tick-borne pathogens. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011; 11:907-16.
 - Rizzoli A, Silaghi C, Obiegala A, Rudolf I, Hubalek Z, Foldvari G, *et al.* *Ixodes ricinus* and Its Transmitted Pathogens in Urban and Peri-Urban Areas in Europe: New Hazards and Relevance for Public Health. *Front Public Health*. 2014; 2:251.
 - Rodriguez M, Penichet ML, Mouris AE, Labarta V, Luaces LL, Rubiera R, *et al.* Control of *Boophilus microplus* populations in grazing cattle vaccinated with a recombinant Bm86 antigen preparation. *Vet Parasitol*. 1995; 57:339-49.
 - Simo L, Kazimirova M, Richardson J, Bonnet SI. The Essential Role of Tick Salivary Glands and Saliva in Tick Feeding and Pathogen Transmission. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7:281.
 - Trager W., Acquired immunity to ticks. *The Journal of parasitology*, 1939; 25: 57-81.
 - Trimmell AR, Davies GM, Lissina O, Hails RS, Nuttall PA. A cross-reactive tick cement antigen is a candidate broad-spectrum tick vaccine. *Vaccine*. 2005; 23:4329-41.
 - Vayssier-Taussat M, Moutailler S, Michelet L, Devillers E, Bonnet S, Cheval J, *et al.* Generation sequencing uncovers unexpected bacterial pathogens in ticks in western Europe. *PLoS One*. 2013; 8:e81439.
 - Wikel SK. Host immunity to ticks. *Annu Rev Entomol*, 1996; 41: 1-22.
 - Wikel SK, Alarcon-Chaidez FJ. Progress toward molecular characterization of ectoparasite modulation of host immunity. *Veterinary parasitology*. 2001; 101:275-87.
 - Wikel SK, Ramachandra RN, Bergman DK, Burkot TR, Piesman J. Infestation with pathogen-free nymphs of the tick *Ixodes scapularis* induces host resistance to transmission of *Borrelia burgdorferi* by ticks. *Infect Immun*. 1997; 65:335-8.