

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 110

INFECTION A *CYTAUXZOOM SP.* CHEZ LES FELIDES DANS LE JURA

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 1er décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

COQUELLE Léa

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n° 110

INFECTION A CYTAUXZOOM SP. CHEZ LES FELIDES DANS LE JURA

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 1er décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

COQUELLE Léa

Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (14 Septembre 2022)

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (14-09-2022)			
Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Dr	BECKER	Claire	Maître de conférences
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHAMEL	Gabriel	Maître de conférences
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Dr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Maître de conférences
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences

Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Dr	POUZOT-NEVORET	Céline	Maître de conférences
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Pr	VIGUIER	Eric	Professeur
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements du Jury

A Monsieur le Professeur Luc ZIMMER,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1,
Faculté de Médecine de Lyon,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de thèse,
Pour votre disponibilité et votre amabilité,
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Luc CHABANNE,

de VetAgro Sup Campus Vétérinaire de Lyon,

Pour m'avoir confié ce travail de thèse et m'avoir guidée dans son élaboration,
Pour son implication, sa disponibilité et sa gentillesse,
Qu'il trouve ici mes remerciements les plus sincères.

A Madame le Docteur Magalie RENE-MARTELLET,

de VetAgro Sup Campus Vétérinaire de Lyon,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse,
Pour son grand aide dans la réalisation de toutes les phases expérimentales,
Pour son écoute et sa disponibilité
Mes sincères remerciements.

Table des matières

Table des figures	13
Table des tableaux	15
Table des annexes	17
INTRODUCTION	19
CHAPITRE 1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	21
I. Etude de la relation hôte – vecteur tique.....	21
1. Qu'est-ce qu'un vecteur ?	21
a. Définition d'un vecteur.....	21
b. Modalité de transmission vectorielle.....	22
i. Infection du vecteur	22
1) Transmission systémique	22
2) Transmission non-systémique	23
ii. Développement de l'agent pathogène au sein du vecteur.....	24
1) Développement au sein du vecteur tique.....	24
2) Transmission trans-stadiale et trans-ovarienne	25
iii. Infection du vertébré.....	25
2. Rapprochement tique – hôte dans le milieu naturel.....	26
a. Variation temporelle de l'activité des tiques	26
i. Le cas d'Ixodes ricinus	26
ii. Les autres espèces de tiques.....	27
b. Survie des tiques dans l'environnement : la diapause.....	28
c. Stratégie de quête d'un hôte par la tique.....	28
3. Le repas de sang de la tique.....	30
a. La piqûre de tique.....	30
i. Pièces buccales et mécanismes d'alimentation de la tique	30
ii. Glande salivaire et repas sanguin	31
b. Durée d'un repas de sang	32
4. Mécanismes de défense de l'hôte et modulation par la salive de la tique.....	33
a. Les mécanismes de défense cutanée de l'hôte.....	33
i. Les kératinocytes	34
ii. Les cellules dendritiques	35

iii.	Les macrophages.....	36
iv.	Les mastocytes	36
v.	Les cellules T et B	37
vi.	Les granulocytes	38
vii.	La matrice extracellulaire	40
viii.	Impact de la réponse immunitaire de l'hôte sur la tique	40
b.	Modulation de la réponse de défense de l'hôte par la salive de la tique	42
i.	Modulation de l'hémostase.....	42
1)	Rappel sur l'hémostase	42
2)	Modulation de la vasoconstriction.....	44
3)	Modulation de la coagulation	44
4)	Modulation de l'agrégation plaquettaire	44
5)	Modulation de l'hémostase : le rôle des serpinés	45
ii.	Modulation de la douleur et des démangeaisons	46
iii.	Modulation de l'inflammation et des cellules de l'immunité de l'hôte	47
1)	La voie du complément.....	47
2)	Les granulocytes.....	47
3)	Les macrophages et monocytes	48
4)	Cellules dendritiques	48
5)	Les cytokines et chimiokines	49
6)	Lymphocytes T et B	49
7)	Les cellules Natural Killer (NK)	50
c.	La transmission d'agents pathogènes facilitée	50
II.	Le cas particulier de <i>Cytauxzoon sp.</i> en Europe.....	51
1.	Etiologie	51
a.	Taxonomie	51
b.	La découverte de <i>Cytauxzoon</i>	53
c.	La classification phylogénétique de <i>Cytauxzoon</i>	53
2.	Cycle et biologie.....	56
a.	Félinés : réservoir et espèces cibles	56
b.	Le vecteur	57
c.	Le cycle au sein du vecteur et de l'hôte	57
3.	Epidémiologie	59
a.	Répartition géographique de <i>Cytauxzoon sp.</i> en Europe	59
b.	Saisonnalité.....	61

c.	Facteurs de risque.....	63
4.	Pathogénie, tableau clinique et lésions chez le chat domestique	63
a.	Pathogénie et tableau clinique de <i>Cytauxzoon felis</i> décrits aux Etats Unis	63
i.	Pathogénie	63
ii.	Tableau clinique	64
b.	Pathogénie et tableau clinique de <i>Cytauxzoon sp</i> décrits en Europe.....	65
5.	Diagnostic	66
a.	Biologie médicale	66
b.	Cytologie, hématologie	66
c.	Histologie	67
d.	Examen nécropsique.....	68
6.	Traitement.....	68
a.	Traitement de soutien.....	68
b.	Traitement spécifique : atovaquone et azithromycine	69
c.	Le cas de <i>Cytauxzoon sp.</i>	69
7.	Prévention.....	69
	CHAPITRE 2 : ETUDE EXPERIMENTALE	71
I.	Matériel et méthodes.....	71
1.	Surveillance des tiques	71
a.	Le choix des sites de collecte.....	71
b.	La collecte des tiques.....	75
c.	Identification	76
2.	Surveillance des Chats	78
II.	Analyses moléculaires	78
1.	Extraction de l'ADN des tiques	78
2.	Extraction de l'ADN du sang	78
3.	Recherche de <i>Cytauxzoon</i> par PCR et séquençage.....	79
a.	Principe général de la PCR	79
b.	Amplification PCR de l'ADN extrait des échantillons de tiques et de chats	79
c.	Révélation	80
d.	Séquençage des échantillons positifs	80
III.	Résultats	80
1.	Collecte d'Echantillons.....	80
a.	Tiques	80
b.	Sang de chat	81

2.	Analyses moléculaire PCR et séquençage	82
a.	Tiques	82
b.	Sang de chats	83
IV.	Discussion.....	83
1.	Echantillonnage	83
a.	Tiques	83
b.	Sang.....	84
2.	Résultats PCR et séquençages des tiques.....	85
a.	Les tiques.....	85
b.	<i>Babesia venatorum</i>	85
c.	<i>Cytauxzoon sp.</i>	86
3.	Résultats PCR séquençages sangs.....	87
	CONCLUSION.....	89
	BIBLIOGRAPHIE.....	91

Table des figures

FIGURE 1 : TRANSMISSION PAR CO-FEEDING (DE LA NYMPHE A LA LARVE) SUR UN HOTE PONT TRANSITOIRE ET TRANSMISSION SYSTEMIQUE (DE L'HOTE A LA LARVE) CHEZ UN HOTE RESERVOIR (VOORDOUW, 2015).....	23
FIGURE 2 : POURCENTAGE CUMULE DE TIQUES A L'AFFUT EN FONCTION DE LA TEMPERATURE ET SELON L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE DES TIQUES (D'APRES TOMKINS ET AL., 2014).....	26
FIGURE 3 : TIQUE I. RICINUS ET D. RETICULATUS A L'AFFUT SUR LE SOMMET DE LA VEGETATION.....	29
FIGURE 4 : MORPHOLOGIE D'UNE FEMELLE ADULTE D'IXODINA AVEC DETAIL DE L'ORGANE DE HALLER (PEREZ-EID, 2007).....	30
FIGURE 5 : VUE ANTERIEUR DES PIECES BUCCALES CHEZ B.MICROPLUS (D'APRES KEMP ET AL., 1982).....	31
FIGURE 6 : INTERFACE CUTANEE ET EXPOSITION DE LA TIQUE AU SYSTEME DE DEFENSE DE L'HOTE LORS DU REPAS DE SANG (KOTAL ET AL., 2015).....	34
FIGURE 7 : LES KERATINOCYTES COMME CAPTEURS DE DANGER.....	35
FIGURE 8 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE MONTRANT LA DEGRANULATION DES MASTOCYTES POUR LA LIBERATION DE MEDIATEURS. (THEOHARIDES ET AL., 2012).	37
FIGURE 9 : ROLE CENTRAL DES CELLULES T AUXILIAIRES AU COURS DE LA REPONSE IMMUNITAIRE (FONTUGNE, 2002).	38
FIGURE 10 : SCHEMA D'UN EOSINOPHILE ET DE SES EFFETS MULTIFONCTIONNELS (ROTHENBERG & HOGAN, 2006).....	39
FIGURE 11 : ANATOMIE DE LA PEAU ET CONSTITUANTS CELLULAIRES (ABDALLAH ET AL., 2017).....	41
FIGURE 12 : LES TIQUES DURES (IXODIDAE) INSERENT LEURS PIECES BUCCALES DANS LA PEAU DE LEURS HOTES ET PROVOQUENT DES LESIONS TISSULAIRES (KAZIMIROVA & STIBRANIOVA, 2013).	42
FIGURE 13 : CASCADE DE LA COAGULATION.....	43
FIGURE 14 : LE ROLE DES SERPINES SALIVAIRES DES TIQUES DANS LA REGULATION DE L'HEMOSTASE ET DU COMPLEMENT DE L'HOTE. (M. N. ABBAS ET AL., 2022).....	46
FIGURE 15 : MISE EN EVIDENCE DES FORMES INTRA-ERYTHROCYTAIRES ET TISSULAIRES DE <i>CYTAUXZOOON FELIS</i> APRES COLORATION (HOLMAN & SNOWDEN, 2009).	51
FIGURE 16 : ANALYSE PHYLOGENETIQUE JUXTAPOSANT ANALYSE DU GENOME MITOCHONDRIAL ET SEQUENÇAGE DE L'ARN 18S CHEZ CINQ LIGNEES DISTINCTES AU SEIN DE LA FAMILLE <i>PIROPLASMIDA</i> (SCHREEG, ET AL., 2016)	52
FIGURE 17 : ARBRE PHYLOGENETIQUE EVALUE PAR LA METHODE DU MAXIMUM DE VRAISEMBLANCE DES PIROPLASMIDES BASE SUR LES SEQUENCES D'ADNr 18S (PANAIT ET AL., 2020).....	54
FIGURE 18 : ARBRES PHYLOGENETIQUES EVALUES PAR LA METHODE DU MAXIMUM DE VRAISEMBLANCE ET IDENTITES DE SEQUENCE PAR PAIRE (%) AU NIVEAU DES NUCLEOTIDES ET DES ACIDES AMINES (ROUGE) DES GENES <i>CYT B</i> (A) ET <i>COI</i> (B) DE <i>CYTAUXZOOON SPP</i> (PANAIT ET AL., 2020).	55
FIGURE 19 : CYCLE DE VIE SCHEMATIQUE DE <i>CYTAUXZOOON FELIS</i> (JIN-LEI ET AL., 2017)	58
FIGURE 20 : CYCLE DE TRANSMISSION DE <i>THEILERIA SENSU STRICTO</i> ET <i>CYTAUXZOOON SP</i> (JALOVECKA ET AL., 2018).	58
FIGURE 21 : CARTE DE L'ITALIE : SITES DE COLLECTE OU LES 21 CARCASSES DE CHATS SAUVAGES EUROPEENS (<i>FELIS SILVESTRIS SILVESTRIS</i>) ONT ETE TROUVEES ET EXAMINEES POUR <i>CYTAUXZOOON SPP.</i> ET OU DES ECHANTILLONS POSITIFS ONT ETE RECUPERES (VERONESI ET AL., 2016).....	59
FIGURE 22 : GEOLOCALISATION DES <i>LYNX</i> POSITIF A <i>CYTAUXZOOON SP</i> DANS DE DEPARTEMENT DU JURA, FRANCE (BOHIN, 2018b)..	60
FIGURE 23 : DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DES GENOTYPES EUROPEENS DE <i>CYTAUXZOOON SPP.</i> , DIFFERENCIES PAR LES HOTES (PANAIT ET AL., 2020).....	61
FIGURE 24 : CARTE DE LA SUISSE MONTRANT LA DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DES ECHANTILLONS ANALYSES(WILLI ET AL., 2022)	62
FIGURE 25 : CAS DE <i>CYTAUXZOOONOSE</i> AIGUË PAR MOIS (WIKANDER ET AL., 2020).	62
FIGURE 26 : CHATS AYANT DEVELOPPE UNE <i>CYTAUXZOOONOSE</i> SUITE A UNE INFECTION PAR <i>CYTAUXZOOON FELIS</i> (REICHARD ET AL., 2021).....	65
FIGURE 27 : PIROPLASMES DE <i>CYTAUXZOOON FELIS</i> (SHERILL & COHN, 2015).	67
FIGURE 28 : OCCLUSION VASCULAIRE SECONDAIRE A DES MACROPHAGES INFECTES PAR <i>CYTAUXZOOON FELIS</i> (SHERILL & COHN, 2015).	67
FIGURE 29 : LOCALISATION DES PRELEVEMENTS DE TIQUES (TABLEAU 1) ET DES CLINIQUES VETERINAIRES PARTICIPANTES.....	72
FIGURE 30 : TECHNIQUE DU DRAPEAU POUR LA COLLECTE DE TIQUE EN MILIEU NATUREL.....	75
FIGURE 31 : RETOURNER LE DRAP AVEC PRECAUTION AFIN DE NE PAS FAIRE TOMBER LES TIQUES ACCROCHEES	75
FIGURE 32 : RECOLTE DES TIQUES ACCROCHEES A L'AIDE D'UNE PINCE A EPLER	76
FIGURE 33 : PLACER LES TIQUES RECOLTEES DANS UN TUBE REMPLI D'ALCOOL.....	76
FIGURE 34 : ORGANISATION DU POSTE DE TRAVAIL.....	77

FIGURE 35: OBSERVATION A LA LOUPE BINOCULAIRE D'UNE TIQUE IXODES RICINUS ADULTE FEMELLE.....	77
FIGURE 36 : IDENTIFICATION DE CHAQUE EPPENDORFS CONTENANT UNE TIQUE SELON LE SITE DE PROVENANCE ET SA DATE DE COLLECTE	77
FIGURE 37: NOMBRE DE TIQUES RECOLTEES PAR SITE EN 2021 ET 2022 CONFONDUE (FIGURE 29).....	81
FIGURE 38 : REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES LIEUX DE VIE DES CHATS PRELEVES PAR LES TROIS CLINIQUES AYANT PARTICIPEES A L'ETUDE.	84

Table des tableaux

TABLEAU I : PRESENTATION DE CHAQUE SITE DE COLLECTE DE TIQUE DES CAMPAGNES 2021 ET 2022	73
TABLEAU II : ANALYSE DES SEQUENCES ISSUES D'ECHANTILLONS DE TIQUES POSITIVES A LA PCR	82

Table des annexes

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE Ç FAIRE REMPLIR PAR LES PROPRIETAIRES ET LE VETERINAIRE	107
--	-----

INTRODUCTION

Les maladies vectorielles sont nombreuses et présentes sur tous les continents. Les vecteurs les plus connus sont les moustiques, les tiques, les phlébotomes ou les moucheron piqueurs. En médecine vétérinaire, on peut citer la piroplasmose due à un protozoaire transmis par les tiques ; la leishmaniose due à un protozoaire transmis par les moustiques ; la maladie de Schmallenberg due à un virus transmis par des moucheron... La connaissance des vecteurs, de leur interactions avec l'hôte, la transmission du pathogène mais également les réactions provoquées chez l'hôte est primordiale pour la compréhension des maladies transmises.

La Cytauxzoonose est une maladie vectorielle transmise par les tiques. Le protozoaire, *Cytauxzoon spp.* (protozoaire du groupe des Apicomplexa ou sporozoaires, ordre des *Piroplasmida* ou piroplasmes, famille des *Theileriidae*), se développe dans les érythrocytes et le système réticulo-endothélial. Il entraîne l'apparition d'un syndrome pyrétique et hémolytique chez les chats domestiques (*Felis catus*). Le syndrome hémolytique est caractérisé par une anémie accompagnée d'ictère. La présence d'inclusions intra-érythrocytaires est possiblement observable sur le frottis sanguin. Cette maladie conduit dans une grande majorité des cas à la mort des chats infectés.

La Cytauxzoonose a été décrite pour la première fois aux Etats-Unis dans le Missouri en 1973. Aux Etats-Unis, cette maladie est richement documentée et étudiée. L'agent responsable de la Cytauxzoonose a été identifié, il s'agit de *Cytauxzoon felis*. De même le vecteur a pu être identifié et il s'agit de la tique *Amblyomma americanum*, mais *Dermacentor variabilis* est également un vecteur compétent. Il existe une espèce réservoir, identifié aux Etats-Unis, qui est le lynx roux (*Lynx rufus*). De plus, par de nombreuses études il a été mentionné que certains chats pouvaient également être porteurs asymptomatiques, soulevant ainsi la question d'une transmission entre chats domestiques (*Felis catus*).

En Europe, un agent voisin de *Cytauxzoon felis* a été mis en évidence pour la première fois en Espagne sur des lynx ibériques (*Lynx pardinus*) (Díaz-Regañón *et al.*, 2017). De nombreux cas cliniques ont également été mentionnés notamment en Italie (Veronesi *et al.*, 2016), au Portugal (Alho *et al.*, 2016), en Roumanie (Gallusová *et al.*, 2016), en France (Legroux *et al.*, 2017a), en Suisse (Nentwig *et al.*, 2018) et en Allemagne (Panait *et al.*, 2020). L'identification des agents mis en évidence lors de ces études ont fait l'objet d'une étude approfondie en 2022, identifiant 3 souches européennes (Willi *et al.*, 2022).

Une thèse vétérinaire réalisée en 2018 a permis de mettre en évidence la présence du protozoaire dans le département du Jura chez des lynx (*Lynx lynx*) et des chats domestiques (*Felis catus*) (Bohin, 2018a). Cependant, à l'heure actuelle, aucune étude n'a permis d'identifier le vecteur en Europe. Ces éléments sont à l'origine d'une étude de terrain centrée sur le département du Jura, zone étudiée et confirmée lors de la thèse vétérinaire de 2018, comme zone à risque pour *Cytauxzoon sp.*

Après une première partie bibliographique consacrée dans un premier temps à l'étude de la relation hôte-vecteur tique et dans un second temps à l'étude de l'évolution des infections par *Cytauxzoon sp.* en Europe, nous rendrons compte dans une deuxième partie des résultats de l'étude de terrain effectuée dans le but d'identifier le vecteur de *Cytauxzoon sp.* dans une zone où l'on évaluera parallèlement la prévalence de *Cytauxzoon sp.* chez les félinés domestiques.

CHAPITRE 1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Etude de la relation hôte – vecteur tique

Il existe une multitude de maladies transmises par des vecteurs qui peuvent être de nature très variée : matières organiques, virus ou encore organisme pluricellulaire comme les arthropodes. Pour notre étude nous nous concentrerons sur la transmission de protozoaires, de l'ordre des *Piroplasmida*, par des tiques de la famille *Ixodina* ou tiques dures en étudiant plus précisément la relation hôte – vecteur tique.

1. Qu'est-ce qu'un vecteur ?

a. Définition d'un vecteur

La définition d'un vecteur est relativement ambiguë car elle dépend du domaine dans lequel on se place. Dans le langage courant, en biologie, un vecteur est représenté par tout support véhiculant des matières organiques porteuses de micro-organismes (mains, vêtements, chaussures, voitures...). Dans le domaine de la thérapie génique, un vecteur est un fragment d'ADN (plasmide ou virus) utilisé pour insérer du matériel génétique au sein d'une cellule. De nombreuses autres définitions existent, dans des domaines différents. Nous retiendrons celle du dictionnaire Larousse : tout être vivant capable de transmettre de façon active (en étant lui-même infecté) ou passive un agent infectieux (bactérie, virus, parasite).

Pour notre étude, on se focalisera sur les arthropodes hématophages assurant la transmission active d'un agent pathogène d'un vertébré à un autre, avec le cas particulier des tiques. Le comportement alimentaire de ces vecteurs, de par le caractère hématophage de leur alimentation, induit une recherche active d'un hôte vertébré afin de réaliser leur cycle. En effet l'élaboration des œufs par les femelles est dépendante de ces repas de sang. Ainsi, ce comportement alimentaire permet d'établir un contact indirect (un « pont ») entre un 1^{er} vertébré potentiellement source de pathogène et un 2nd vertébré sain.

Sur cette base, on distingue deux catégories de vecteurs, à savoir les vecteurs mécaniques et les vecteurs biologiques :

- Un vecteur mécanique est un arthropode hématophage, toutes classes confondues, qui s'infecte au cours d'un repas de sang en prélevant un agent pathogène. Ce vecteur réalise ensuite ce qu'on appelle une transmission mécanique : l'agent pathogène n'évolue et ne se multiplie pas au sein du corps du vecteur, ce dernier transmet alors l'agent pathogène en raison de la souillure de l'intérieur de ses pièces buccales piqueuses, à l'occasion de deux repas

sanguin rapprochés dans le temps. Par exemple, les taons ou les stomoxes piquent plusieurs individus différents successivement afin de compléter leur gorgement, ainsi lors d'un repas de sang sur un vertébré infecté ils pourront infecter le prochain hôte à la faveur du repas de sang suivant.

- Un vecteur biologique quant à lui réalise une transmission biologique : au sein même du vecteur un parasite réalisera des phases de son cycle évolutif, une bactérie ou un virus réaliseront leur multiplication. Le vecteur devient donc un hôte à part entière de l'agent pathogène. Le vecteur demeure ainsi infectieux et peut transmettre l'infection à sa progéniture.

D'un point de vue épidémiologique et médical, cette deuxième catégorie de vecteurs est bien plus importante que la première en termes de capacités à faire émerger et à maintenir des foyers de maladie (Guillot & Chabanne, 2016; Verwoerd, 2015). C'est du moins ce concept qui est retenu par l'OMS dans sa définition d'un vecteur : "un vecteur est un arthropode hématophage qui assure la survie, la transformation, parfois la multiplication, et la transmission d'un agent pathogène infectieux ou parasitaire (et par extension certains métazoaires non arthropodes comme les sangsues, parfois non hématophages)".

b. Modalité de transmission vectorielle

Pour notre étude nous ne détaillerons pas la transmission mécanique et nous nous concentrerons sur la transmission biologique réalisée par une tique. Pour qu'une transmission biologique ait lieu, trois étapes sont nécessaires : (a) infection du vecteur ; (b) maturation de l'agent pathogène au sein du vecteur ; (c) infection du vertébré.

i. Infection du vecteur

Un vecteur s'infecte toujours lors d'un repas de sang. On distingue la transmission systémique de la transmission non-systémique.

1) Transmission systémique

Lors de la transmission systémique, l'agent pathogène doit nécessairement se trouver dans le sang circulant chez le vertébré. En effet certains agents pathogènes peuvent ne pas être accessibles aux vecteurs du fait qu'ils se réfugient dans des organes profonds du vertébré. Lors du repas de sang du vecteur tique il est donc nécessaire que le vertébré « source » présente une phase de parasitémie, bactériémie

ou virémie pour être impliqué dans la transmission vectorielle (Guillot & Chabanne, 2016). Lors de la transmission systémique, l'hôte est un réservoir à partir duquel les vecteurs peuvent acquérir l'agent pathogène (Figure 1).

2) Transmission non-systémique

Un vecteur sain peut également se contaminer par *co-feeding*. Il s'agit de la transmission d'agents pathogènes lorsque des vecteurs infectés et non infectés se nourrissent dans une proximité spatio-temporelle sur le même hôte (Pérez-Eid, 2007; Randolph, 2011; Randolph *et al.*, 1996). Lors de la transmission par *co-feeding* l'hôte joue le rôle de pont transitoire réunissant au même moment et même endroit des tiques infectées et non infectées afin de faciliter l'échange de pathogène (Randolph, 2011) (Figure 1).

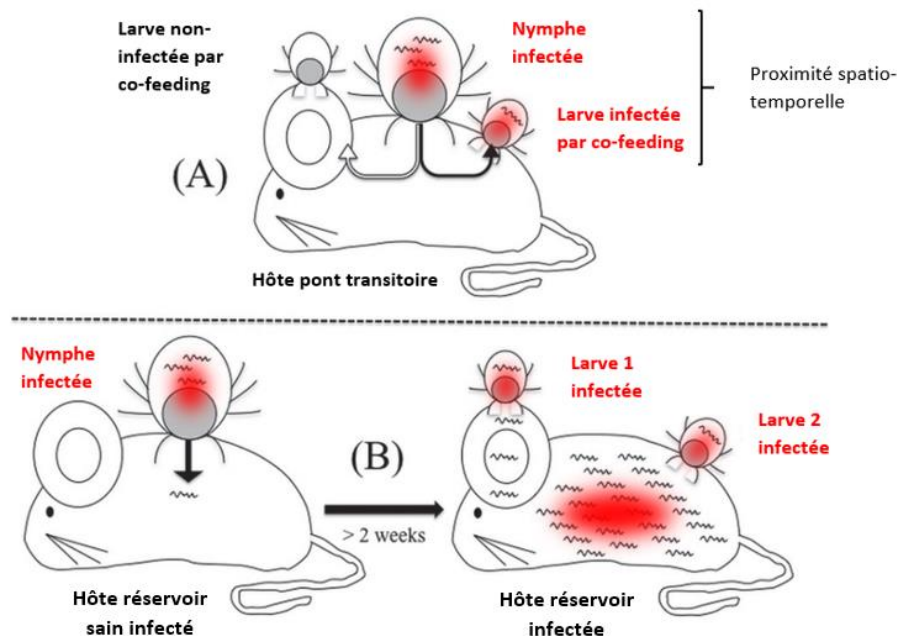


Figure 1 : (A) Transmission par co-feeding (de la nymphe à la larve) sur un hôte pont transitoire et (B) Transmission systémique (de l'hôte à la larve) chez un hôte réservoir rongeur initialement sain qui devient infecté suite au repas de sang d'une tique infectée. La transmission par co-feeding peut se produire lorsque les tiques se nourrissent à proximité spatio-temporelle sur le même hôte. La larve non-infectée par co-feeding est trop éloignée de la nymphe infectée pour être à son tour infectée. La transmission systémique se produit une fois que l'agent pathogène a eu suffisamment de temps pour se disséminer dans tous les tissus pertinents de l'hôte réservoir, ce qui prend généralement environ 2 semaines (pour le cas de *Borrelia*). Dans le cadre de la transmission systémique, les larves peuvent être infectées en s'attachant n'importe où sur la souris infectée. D'après (Voordouw, 2015)

La transmission par *co-feeding* à partir du site d'attachement (dos de souris) d'une nymphe *Ixodes ricinus* infectée par *Borrelia burgdorferi* a eu lieu pendant 14 jours après que les nymphes infectées se soient détachées (Gern & Rais, 1996). Ainsi la transmission par *co-feeding* peut également avoir lieu lorsque les larves et les nymphes ne sont pas attachées en même temps. Lors de cette même étude, la

transmission à partir d'un site éloigné (tête) n'a été observée que 29 jours après attachement de la nymphe infectée (Gern & Rais, 1996). Ainsi la transmission systémique est séparée dans le temps de la transmission par *co-feeding*.

La distance entre les tiques est un facteur influençant l'efficacité de la transmission par *co-feeding*. En effet, la transmission par *co-feeding* de *B. afzelli* par la tique *I. ricinus* diminue de plus de moitié lorsque la distance entre les nymphes et les larves augmentent de 0 à 1-2 cm (Richter *et al.*, 2002)

ii. Développement de l'agent pathogène au sein du vecteur

Le vecteur s'infecte donc lors d'un repas sanguin. Suite à l'ingestion de l'agent pathogène dans le bol sanguin, ce dernier se développe au sein du vecteur selon différentes modalités. Le vecteur devient donc un hôte dans le cycle parasitaire. On parle alors d'incubation extrinsèque. La durée de développement dépend de plusieurs facteurs, notamment la relation vecteur – pathogène. Cette durée de développement est variable, en effet, la tique n'ayant qu'un seul repas de sang par stade, l'agent pathogène doit donc, à minima, attendre le stade suivant pour être transmis (Guillot & Chabanne, 2016). Le travail de recherche s'est concentré sur l'étude du développement pour les parasites de l'ordre *Piroplasmida*, incluant le genre *Cytauxzoon*.

1) Développement au sein du vecteur tique

Le cycle des Piroplasmes est décrit en trois phases consécutives : (1) Multiplication asexuée dans les cellules sanguines de l'hôte vertébré ; (2) Reproduction sexuée à l'intérieur de l'intestin moyen de la tique, suivie de l'invasion des tissus internes de la tique ; et (3) Prolifération asexuée dans les glandes salivaires de la tique (Jalovecka *et al.*, 2018). Nous nous intéresserons donc aux phases 2 et 3 :

(2) Lors de l'absorption du sang par les tiques, des globules rouges de l'hôte possédant des inclusions de gamétocytes du parasites sont ingérés. Seules les formes sexuées peuvent poursuivre leur développement, toutes les formes asexuées ingérées seront détruites dans le tractus gastro-intestinal de la tique. Durant cette absorption, les gamétocytes se transforment en gamètes au sein de la tique, au niveau de la lumière de l'intestin moyen. Deux à 4 jours après la fin du gorgement de la tique, une fécondation a lieu. Les deux gamètes vont fusionner pour donner un zygote qui pénétrera dans les cellules épithéliales. Le zygote subit une division méiotique aboutissant à la formation d'ookinètes qui vont ensuite se diviser en sporokinètes. Ces dernières sont libérées dans l'hémolymphe où ils pourront coloniser les différents tissus de la tique (Jalovecka *et al.*, 2018; Rakover, 2018)

(3) Après invasion des glandes salivaires des tiques par les sporokinètes. Ces dernières se différencient en sporozoïtes au sein des glandes salivaires. La cellule ainsi infectée se transforme en sporoblaste, un maillage multinucléé. La maturation du sporoblaste du parasite commence après l'attachement de la tique à son hôte et entraîne la libération des sporozoïtes dans la salive de la tique (Jalovecka *et al.*, 2018; Rakover, 2018)

2) *Transmission trans-stadiale et trans-ovarienne*

Pour les piroplasmes des genres *Babesia* et *Theileria*, la maturation des sporozoïtes dans les glandes salivaires est déclenchée par la pique de la tique infectée. Les deux piroplasmes ayant la capacité de persister en stase, une transmission trans-stadiale est possible (Rakover, 2018).

Chez la tique, le cycle de développement des protozoaires du genre *Theileria* ne produit pas de formes capables d'envahir les organes, en particulier les ovaires. Donc, il n'existe pas de transmission trans-ovarienne pour ce genre. Pour le genre *Babesia*, les sporokinètes mobiles développées durant la gamogonie peuvent migrer à travers l'hémolymphe et coloniser différents tissus de la tique. Durant cette migration, une transmission ovarienne peut survenir du fait de la proximité entre le tube digestif et l'appareil génital. Les sporokinètes peuvent ainsi se multiplier dans les œufs, donnant naissance à des larves et nymphes infectées. Ainsi pour le genre *Babesia*, une transmission trans-ovarienne existe, contrairement au genre *Theileria* (Rakover, 2018).

iii. Infection du vertébré

L'hôte est infecté par sécrétion de salive lors de la pique d'une tique infectée. Il y a alors invasion des sporozoïtes qui vont cibler différentes cellules sanguines selon l'espèce de piroplasma (Lobo *et al.*, 2012; Shaw, 2003).

Les parasites du genre *Theileria* ont la caractéristique de présenter une schizogonie au sein de cellules sanguines nucléées (monocytes et lymphocytes) avant invasion des globules rouges (Dobbelaere & Rottenberg, 2003; Jalovecka *et al.*, 2018; Shaw, 2003). En ce qui concerne les parasites du genre *Babesia*, à priori seule une multiplication au sein des érythrocytes a lieu (Jalovecka *et al.*, 2018; Lobo *et al.*, 2012; Schreeg, Marr, Tarigo, *et al.*, 2016).

2. Rapprochement tique – hôte dans le milieu naturel

a. Variation temporelle de l'activité des tiques

i. Le cas d'*Ixodes ricinus*

Les tiques ont une activité journalière et saisonnière variable selon les conditions météorologiques (humidité, température). De nombreux travaux sur l'étude de l'activité d'*Ixodes ricinus* ont été menés et ont montré que les nymphes d'*I. ricinus* étudiées dans le Rhône durant le printemps et la fin d'été ont une activité plus importante le matin puis diminue durant la journée, lié notamment à la diminution de l'humidité et l'augmentation des températures (Kraemer, 2018). D'autres résultats obtenus en Haute-Garonne où le taux d'humidité est important, semblent confirmer l'hypothèse d'une activité de fin de journée et nocturne des tiques *I. ricinus* en été, sous des températures adéquates (Coiffait, 2019; Perez *et al.*, 2020). L'étude (Tomkins *et al.*, 2014) a étudié l'influence de la température sur l'activité des tiques *I. ricinus* provenant de différents pays (Figure 2) montrant que plus la température augmente, plus l'activité des tiques (représenté par le fait d'être à l'affût) augmente. Cette étude permet également de comprendre que l'influence de la température est adaptée au climat dans lequel vivent les tiques.

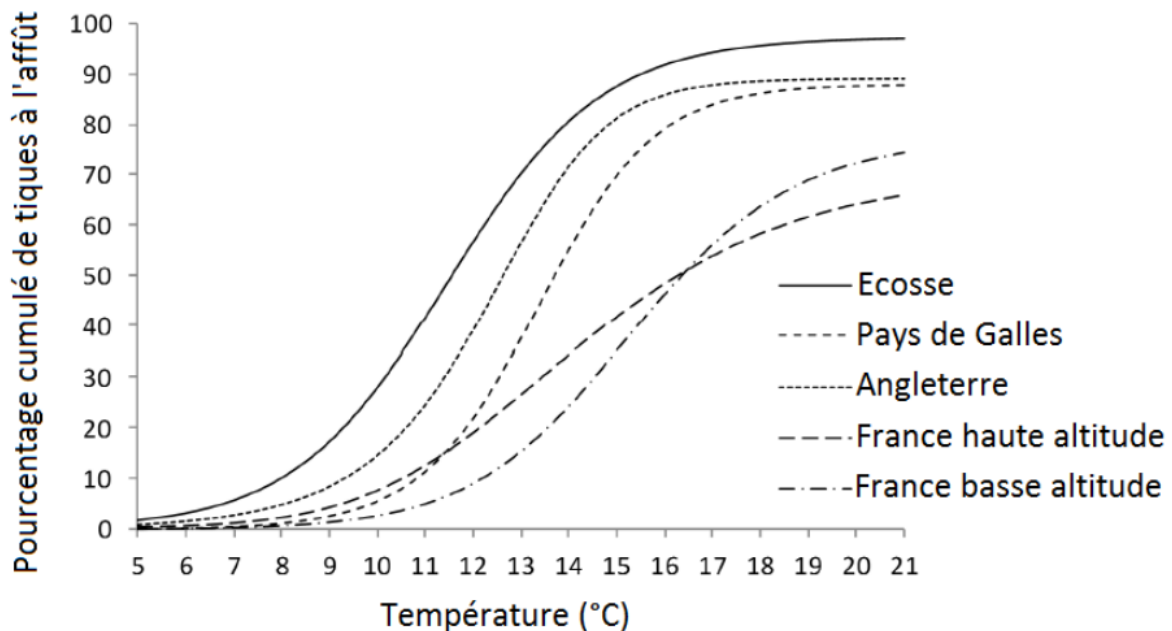


Figure 2 : Pourcentage cumulé de tiques à l'affût en fonction de la température et selon l'origine géographique des tiques (D'après Tomkins *et al.*, 2014)

Les différents stades des tiques n'ont pas les mêmes sensibilités aux conditions météorologiques. En effet les larves sont plus sensibles à la dessiccation que les autres stades, elles ont ainsi un pic d'activité au printemps ou au début d'été en France continentale (L'Hostis *et al.*, 1995, 1996; Mermod *et al.*, 1973, 1975). Les nymphes quant à elles ont leur pic d'activité entre mars et juin, en France (Cat *et al.*, 2017; Degeilh *et al.*, 1996). Leur activité peut se poursuivre en juillet-août sous certains climat et condition météorologiques, notamment été doux et pas trop secs (Degeilh *et al.*, 1996; Ferquel *et al.*, 2006; Goldstein *et al.*, 2018; L'Hostis *et al.*, 1995; Marchant *et al.*, 2017). Un autre pic d'activité plus discret peut être observé en septembre ou octobre (Cat *et al.*, 2017). L'activité des adultes est plus étalée dans l'année, étant moins sensibles à la dessiccation que les autres stades (Perret *et al.*, 2004).

ii. Les autres espèces de tiques

De nombreuses études sur l'activité saisonnière de *Dermacentor reticulatus* ont montré que l'activité de recherche d'hôte est dépendante des conditions climatiques du lieu d'étude. En effet, à l'Est de la Pologne, les tiques *D. reticulatus* ont été observées de la fin mars à début décembre, avec un pic automnale (septembre-novembre) deux fois supérieur au pic printanier (avril-mai) (Bartosik *et al.*, 2011). Dans une étude plus récente dans la même zone géographique, l'activité des tiques *D. reticulatus* a été observée dans des gammes de température de l'air de 10-18°C tandis qu'au-dessus de 20°C l'activité a diminuée. De même, une gamme d'humidité propice à leur activité a été relevée étant de 60-70% tandis qu'une valeur d'humidité inférieure à 50% était accompagnée d'une diminution du nombre de tiques actives (Zajac *et al.*, 2021). En France dans le département du Jura, une augmentation de la population de *D. reticulatus* a été observée de mars à la mi-mai, avec des températures aux alentours de 13-15°C, avec un pic atteint en avril, puis une diminution en mai-juin lorsque les températures ont atteint 18-20°C. Durant les mois d'été (fin-juin jusqu'en septembre), une période chaude a été observée et une absence d'activité des tiques également. La reprise d'activité de ces dernières a été observée en septembre, lorsque la température a diminué. Contrairement à l'étude précédente, le pic printanier était 9 fois plus important que le pic automnal (Martinod & Gilot, 1991). Quelques données suggèrent que des adultes peuvent réapparaître en hiver durant les périodes les plus chaudes.

Une étude en Nouvelle-Ecosse sur l'activité saisonnière de *D. variabilis* a permis l'observation d'une activité des adultes s'étendant d'avril à mi-août avec un pic en mai et juin. Il existe également une variation selon de stade de la tique. En effet, l'activité des larves s'étend d'avril à septembre avec un pic principal en juin (larves ayant hiverné) et un second pic en août, dépendant des conditions météorologiques (larves écloses). Les populations des nymphes seraient quant à elle plus actives durant la période mai-août (Garvie *et al.*, 1978).

Pour ce qui est des autres espèces de tiques, quelques rares publications permettent de comprendre qu'il existe une très grande diversité d'activité journalière (Pérez-Eid, 2007; Stachurski, 2000, 2006; Stachurski *et al.*, 2005).

b. Survie des tiques dans l'environnement : la diapause

La diapause chez les tiques peut être comportementale ou développementale. Pour notre étude nous nous limiterons à la diapause comportementale, bien que la diapause développementale soit soumise à une pression environnementale (Perez *et al.*, 2020).

Certaines espèces de tiques sont capables de survivre très longtemps dans l'environnement du fait qu'elles peuvent minimiser la perte d'eau par évaporation. Cette capacité est facilitée par la couche lipidique sur la cuticule, par l'ouverture peu fréquente des spiracles respiratoires et par l'utilisation de la guanine en tant qu'excréments nécessitant peu d'eau pour son élimination. Malgré tout, les tiques se dessèchent après plusieurs jours ou semaines sans hôte, c'est alors qu'elles s'enfoncent dans le sol où l'environnement est plus humide, pour reconstituer leur eau corporelle (état de diapause) (Sonenshine & Roe, 2014). Cet état de diapause semble être principalement influencé par la photopériode mais la température et le vieillissement de la tique amplifient le phénomène. Il a été montré que pour les tiques *I. ricinus*, lors de la diapause, ces dernières s'enfoncent à cinq centimètres dans le sol. A cette profondeur elles attendent le retour de conditions favorables (80% d'humidité minimum et 7°C minimum, 30°C maximum) pour reprendre leur quête d'hôte (Perez *et al.*, 2020). Ces états de diapause amplifient considérablement la durée de vie maximale d'une tique : un état de diapause peut durer plusieurs mois, donc la durée de vie de chaque stade d'une tique *I. ricinus* peut dépasser une année. Ainsi, la durée de vie maximale d'une tique de cette espèce pourrait atteindre quatre années (Perez *et al.*, 2020).

Les tiques ont également la capacité d'absorber l'eau d'une atmosphère sub-saturée en sécrétant des solutions hygroscopiques sur l'hypostome par les glandes salivaires. Une fois réhydratées, elles retournent ensuite vers la végétation ou la surface du sol pour reprendre la quête d'hôte. Ce mécanisme permet à certaines espèces de prolonger leur recherche d'hôtes pendant plusieurs semaines, voire mois (Pérez-Eid, 2007; Sonenshine & Roe, 2014).

c. Stratégie de quête d'un hôte par la tique

On distingue deux groupes de tiques : les tiques nidicoles, situées dans les nids ou les terriers de leurs hôtes ; les tiques non-nidicoles, dites de pâturages. La plupart des tiques Argasides sont nidicoles, le contact avec l'hôte se fait au sein même de son terrier ou de son nid. Pour notre étude on s'intéressera principalement aux tiques non-nidicoles (*I. ricinus* et *D. reticulatus* sont non-nidicoles). Ces dernières recherchent leurs hôtes dans les espaces ouverts de leurs habitats (forêts, broussailles, prairies). La stratégie consiste à grimper sur la végétation pour ensuite étendre leurs premières paires de pattes (Figure 3) où se situe un organe sensoriel, l'organe de Haller. Ainsi positionnées, elles attendent leur hôte. La hauteur à laquelle ces tiques grimpent dépend de l'humidité et de la taille de l'hôte visé (Földvári *et al.*, 2016; Moulinier, 2003; Sonenshine & Roe, 2014).



Figure 3 : Tique *I. ricinus* et *D. reticulatus* à l'affût sur le sommet de la végétation. Crédits photos MNHN et Erik Karits.

Certaines espèces peuvent avoir des stratégies de recherche mixtes. C'est le cas des tiques *Hyalomma* qui vivent dans des environnements arides : les larves et les nymphes sont nidicoles et parasitent les animaux fouineurs tandis que les adultes se nourrissent de grands ongulés et sont donc des tiques non-nidicoles. Les adultes de ces espèces ont une stratégie de poursuite active de l'hôte, ils l'identifient par la vue et la chimioréception grâce à l'organe de Haller (Sonenshine & Roe, 2014).

L'organe de Haller joue un rôle central dans cette quête de l'hôte. Il s'agit d'un organe situé sur la face dorsale du tarse de la première paire de pattes. Il est composé d'une capsule, d'une dépression et de nombreuses soies en arrière de la capsule et en avant de la dépression. De multiples sensilles sensorielles composées de chimiorécepteur et thermorécepteurs sont situées au niveau de la capsule et de la dépression (Figure 4). Les tiques étendent leur première paire de patte pour agrandir leur portée lorsqu'elles sont en quête, exposant ainsi les sensilles de l'organe au flux d'air pour la détection d'informations sensorielles. Ce comportement a lieu lorsque les tiques captent un stimulus émis par l'hôte, le plus fort étant le contact avec l'hôte qui entraîne une réaction immédiate de la tique par fixation avec ses griffes. Lorsqu'il n'y a pas de contact entre la tique et l'hôte mais qu'il y a des stimuli captés par la tique de façon prolongée (CO₂, ammoniac, substances odorantes, vibrations, changement de température et autres indices externes), les tiques peuvent descendre de l'herbe et marcher ou courir vers l'hôte (stratégie du chasseur) (Moulinier, 2003; Sonenshine & Roe, 2014).

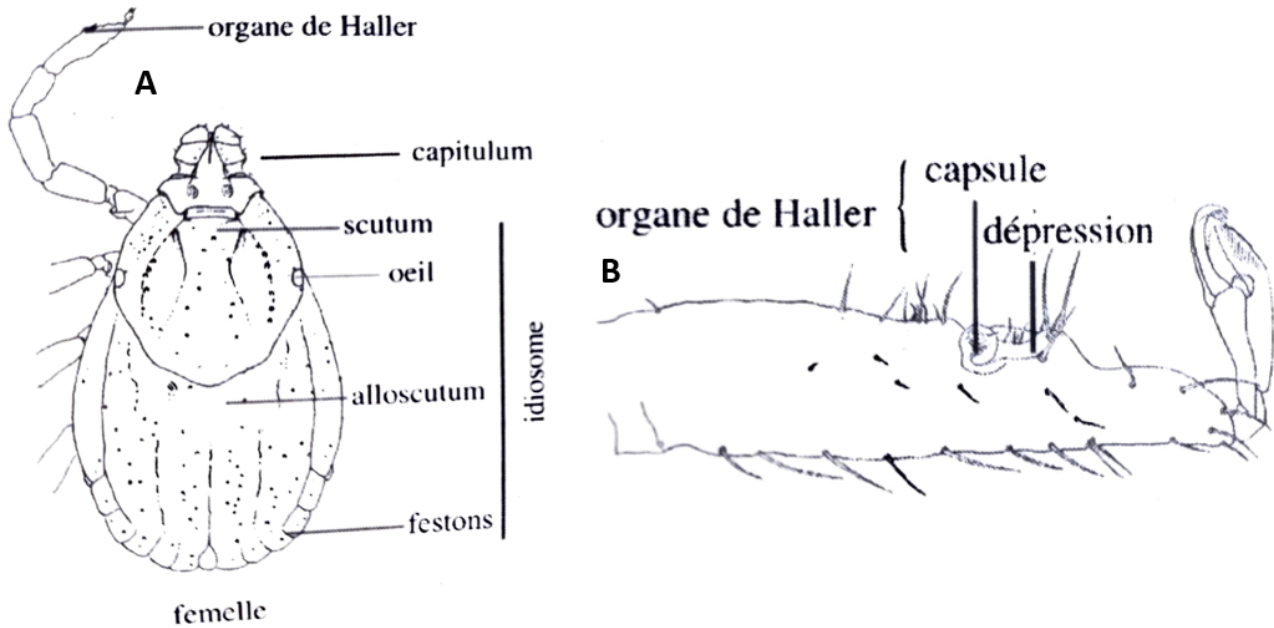


Figure 4 : Morphologie d'une femelle adulte d'*Ixodina* avec détail de l'organe de Haller ; A : Face dorsale de la tique et localisation de l'organe de Haller ; B Tarse 1 avec organe de Haller (Pérez-Eid, 2007)

3. Le repas de sang de la tique

a. La piqûre de tique

i. Pièces buccales et mécanismes d'alimentation de la tique

Les principales pièces buccales des tiques faites pour leur alimentation sanguine sont les chélicères, constituant la paroi dorso-latérales de la cavité buccale et l'hypostome, constituant le plancher. La particularité des tiques est que le sang de l'hôte et la salive de la tique sont aspirés et émis alternativement par le canal alimentaire commun commandé par le pharynx. Ce dernier s'ouvre dans l'œsophage qui se termine, lui, par une valve dont le rôle est de s'opposer au reflux du sang (Kemp *et al.*, 1982; Pérez-Eid, 2007; Sonenshine & Roe, 2014; S. K. Wikel, 1996).

Les chélicères sont composées de tubes cylindriques appariés protractiles et rétractiles. Sur ces tubes il y a des doigts chélicéraux apicaux qui, chez les *Ixodina*, ont des bords tranchants dirigés latéralement (Figure 5). Grâce à leur motilité, ces doigts coupent et/ou déchirent les tissus de l'hôte et permettent de créer une incision peu profonde dans la peau de l'hôte. Cette incision peut être responsable de lésions au niveau de capillaires ou de tissus de l'hôte (Kemp *et al.*, 1982; Sonenshine & Roe, 2014; S. K. Wikel, 1996).

L'hypostome est situé sous les chélicères (Figure 5), il s'insère et s'ancre dans la peau de l'hôte par l'incision réalisée par les chélicères. La surface dorsale concave

de l'hypostome et les faces ventrales des chélicères forment une gouttière servant de canal pour l'entrée de sang et la sortie de salive (Kemp *et al.*, 1982; Sonenshine & Roe, 2014; S. K. Wikel, 1996)

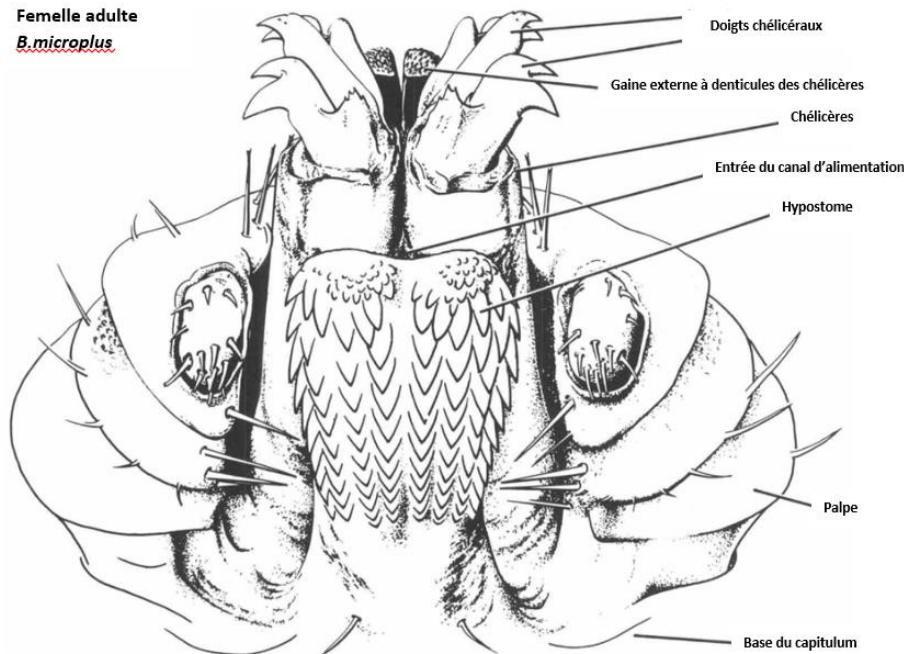


Figure 5: Vue antérieure des pièces buccales chez *B. microplus* (D'après Kemp *et al.*, 1982)

ii. Glande salivaire et repas sanguin

Deux glandes salivaires latérales s'ouvrent dans le fond de la cavité buccale. Ces dernières sont constituées de groupes d'alvéoles appelés acini. La taille des glandes salivaires dépend de l'état de gorgement de la tique (Pérez-Eid, 2007).

Les fonctions de ces glandes sont multiples :

- Sécrétoire : Cette fonction participe au développement de l'hémorragie au niveau de la lésion formée par les chélicères par une action chimique des de diverses substances actives : anticoagulantes (mucoprotéines), vasoactive (prostaglandine), cytolytiques (protéases et estérases), anti-immunitaire (cytokines), anti-inflammatoire (sérotonine, histamine). Après 2h30 de gorgement de la tique, l'hémorragie locale sera relativement étendue (M. N. Abbas *et al.*, 2022; Fontugne, 2002; Kemp *et al.*, 1982; Pérez-Eid, 2007; S. K. Wikel, 1996)
- Production de sécrétions hygroscopiques par les acini de type I : Cette fonction permet aux tiques de survivre dans leur environnement en leur prodiguant une résistance à la sécheresse (voir paragraphe I.2.b) (Pérez-Eid, 2007; Sonenshine & Roe, 2014)
- Ancrage : Cette fonction est réalisée par les acini de type I et II par sécrétion d'un ciment permettant une fixation totale à la plaie de l'hôte. Cette sécrétion a

lieu en même temps que les doigts chélicéraux des tiques dures lacèrent les tissus de l'hôte, permettant ainsi à l'hypostome de s'insérer et s'ancrer à la peau de l'hôte. Cette substance est principalement composée de protéines et de lipides qui se figent autour de l'hypostome, formant un cône. Certains de ces composants ont des propriétés antigéniques permettant de limiter la réponse immunitaire de l'hôte (voir paragraphe I.4) (Pérez-Eid, 2007; Sonenshine & Roe, 2014)

b. Durée d'un repas de sang

Les tiques sont des parasites hématophages nécessitant un repas sanguin sur un hôte vertébré pour survivre, se développer et se reproduire. Les tiques des deux principales familles (*Ixodina* et *Argasidae*) ont des durées de repas sanguins nettement différentes du fait de leur comportement alimentaire différent. En effet les tiques « molles » (*Argasidae*) vont se nourrir plusieurs fois pendant de courtes périodes durant un même stade alors que les tiques « dures » (*Ixodina*) se nourrissent généralement une seule fois sur le même hôte au cours de chacun des trois stades mobiles (larve, nymphe, adulte) et le repas dure plusieurs jours (4-10 jours) voire plusieurs semaines selon le stade et les conditions climatiques (Moulinier, 2003; Sonenshine & Mather, 1994). En effet les larves peuvent se nourrir pendant 3 à 6 jours tandis que les nymphes se nourriront pendant 3 à 10 jours et les adultes femelles pendant 6 à 12 jours (Perez *et al.*, 2020; Sonenshine & Roe, 2014) dans de bonnes conditions. Nous nous concentrerons par la suite sur les tiques de la famille *Ixodidae*.

Une fois le repas sanguin terminé, les tiques se détachent de leur hôte et la transformation en stade suivant se déroule pour les stades larvaires et nymphals, tandis que les femelles adultes gorgées se détachent pour pondre une quantité massive d'œufs avant de mourir. Pour les stades larvaires et nymphals la digestion est lente et varie selon les conditions climatiques (température, hygrométrie) pouvant durer plusieurs semaines pour chaque stade (Moulinier, 2003).

Les femelles adultes se gorgent davantage que les mâles et les autres stades, elles peuvent atteindre jusqu'à dix fois leur taille initiale (Moulinier, 2003; Pérez-Eid, 2007). Leur repas sanguin est séparé en deux phases : une première d'absorption lente durant les 48 premières heures, une seconde d'absorption rapide les jours suivant jusqu'au décrochement de cette dernière. Cette dernière phase dépend de la fécondation par un mâle, les femelles non accouplées peuvent rester attachées à leurs hôtes jusqu'à plusieurs semaines dans l'attente d'être fécondées (Pérez-Eid, 2007; Sonenshine & Roe, 2014). Concernant les mâles adultes, ils peuvent rester sur un hôte pendant des semaines ou des mois sans se nourrir (cas des Ixodidés) ou avec de très faibles quantités (cas des Amblyommidés) et ainsi s'accoupler avec de nombreuses femelles, permettant à ces dernières de terminer leur repas sanguin (Moulinier, 2003; Perez *et al.*, 2020; Pérez-Eid, 2007; Sonenshine & Mather, 1994).

Des tiques peuvent se nourrir du même animal individuel pendant les trois stades, on parlera alors d'espèces monophasiques. D'autres tiques dures peuvent se nourrir sur deux animaux différents avec les stades larvaires et nymphals restant sur

le même hôte, on parlera alors d'espèces diphasiques. Les espèces dites triphasiques se nourrissent sur trois hôtes totalement différents à chaque stade (Pérez-Eid, 2007; Sonenshine & Mather, 1994)

4. Mécanismes de défense de l'hôte et modulation par la salive de la tique

Les tiques sont des parasites hématophages stricts et ont donc besoin d'un repas de sang pour se développer, se reproduire et survivre. Par conséquent les tiques sont confrontées à de multiples défenses de l'hôte s'opposant au repas de sang. En effet, la douleur ou des démangeaisons au site d'ancrage de la tique, les mécanismes d'hémostase, de cicatrisation des blessures et les défenses immunitaires interfèrent avec le repas de sang de la tique. Pour s'adapter aux réactions de défense de l'hôte, les tiques sécrètent de nombreuses substances modifiant les réponses de l'hôte (Kotál *et al.*, 2015; Sonenshine & Roe, 2014; Wikel, 1996).

a. Les mécanismes de défense cutanée de l'hôte

La peau est la ligne de défense de l'hôte. Les tiques pénètrent cette barrière cutanée pour réaliser leur repas de sang. La peau a comme rôle majeur de détecter le danger, fournir les cellules de défense, maintenir l'hémostase et cicatriser la lésion (Sonenshine & Roe, 2014).

Les doigts chélicéraux lacèrent l'épiderme permettant l'insertion des chélicères et de l'hypostome dans le derme (Kemp *et al.*, 1982). Lorsque la tique se fixe, il y a rupture des vaisseaux de petites tailles et donc hémorragie permettant le repas de sang de la tique. La réponse hémostatique permettant de stopper complètement cette hémorragie par l'agrégation plaquettaire, l'activation de la cascade de la coagulation et la vasoconstriction est le premier mécanisme de défense inné de l'hôte (LaPelusa & Dave, 2022; Sonenshine & Roe, 2014; Wikel, 1996). Cette réponse précoce inclue l'activation du complément, l'inflammation et l'infiltration rapide de leucocytes (Kotál *et al.*, 2015).

Les tiques sont directement en contact avec le système de défense cutané de l'hôte durant toute la durée de l'ancrage de la tique (Figure 6 et Figure 11). En effet au sein de l'épiderme se trouvent des cellules de Langerhans, une des principales cellules dendritique du tissu, des kératinocytes et des cellules T principalement cytotoxiques CD8+ (Nestle *et al.*, 2009).

Le derme quant à lui est vascularisé et drainé par la lymphe et contient de nombreux vecteurs de l'immunité adaptative et innée comme des cellules dendritiques, des macrophages, des cellules *Natural Killer* (NK), des cellules T auxiliaires CD4+, des cellules T gamma/delta, des mastocytes et des fibroblastes (Kupper & Fuhlbrigge,

2004; Nestle *et al.*, 2009; Sonenshine & Roe, 2014). Dans cette partie, un rappel des différents acteurs de l'immunité cutané est fait, l'hémostase sera abordée dans la prochaine partie.

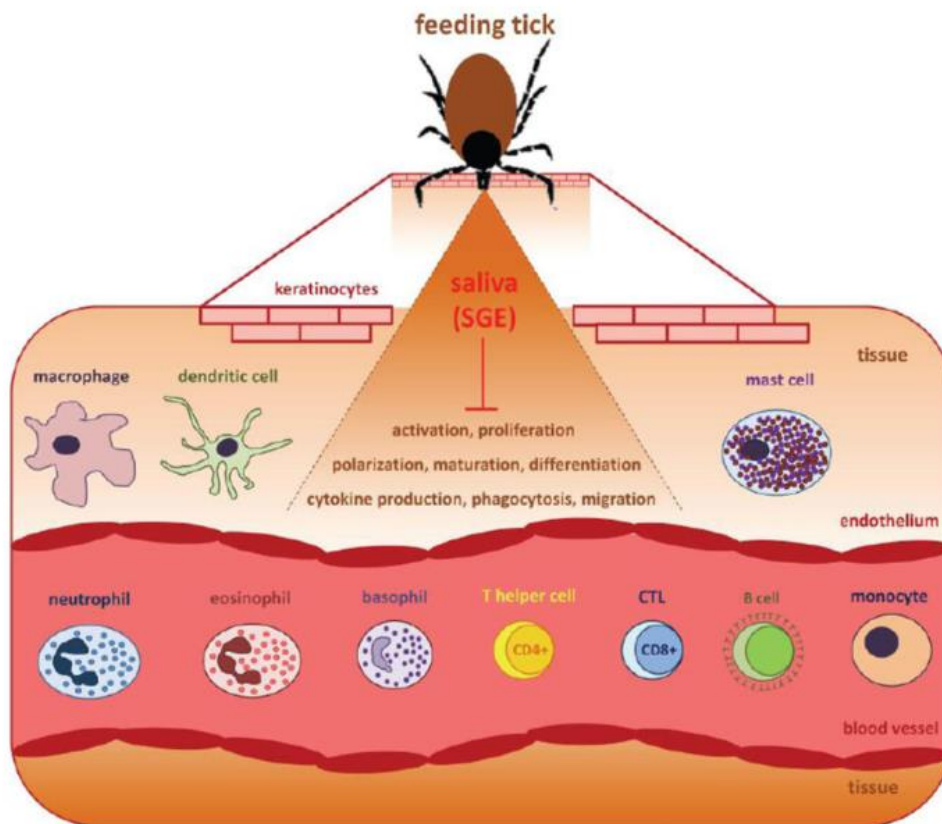


Figure 6: Interface cutanée et exposition de la tique au système de défense de l'hôte lors du repas de sang (Kotál *et al.*, 2015)

i. Les kératinocytes

Dans l'épiderme, les kératinocytes représentent le type cellulaire majeur assurant l'intégrité structurale et sont la principale source de cytokines (Bonneville, 2006; Williams & Kupper, 1996). Les kératinocytes reconnaissent les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) par les récepteurs *Toll-like* (TLR) et les protéines codées par la famille de gènes contenant des leucines et des radicaux libres (NLR) (Nestle *et al.*, 2009). Les NLR reconnaissent les PAMPs dans le cytoplasme, les irritants et les toxines et activent à leur tour le complexe protéique inflammasome, entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires actives (Figure 7)(Martinon *et al.*, 2009). Les kératinocytes produisent également des protéines anti-microbiennes (bêta-défensines et cathélicidines), des cytokines inflammatoires (IL-1) et anti-inflammatoire (IL-10), des chimiokines (IL-8), des facteurs de croissance et le facteur de nécrose tumorale (TNF) (Bonneville, 2006; Nestle *et al.*, 2009; Williams & Kupper, 1996). Les kératinocytes expriment les molécules du

complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II et peuvent induire une fonction d'effacement rapide des cellules T CD4+ et CD8+ à mémoire par la production de cytokines Th1 et Th2 (Sonenshine & Roe, 2014). On sait peu de choses sur les interactions moléculaires de la salive de tique avec les kératinocytes et l'influence de celles-ci.

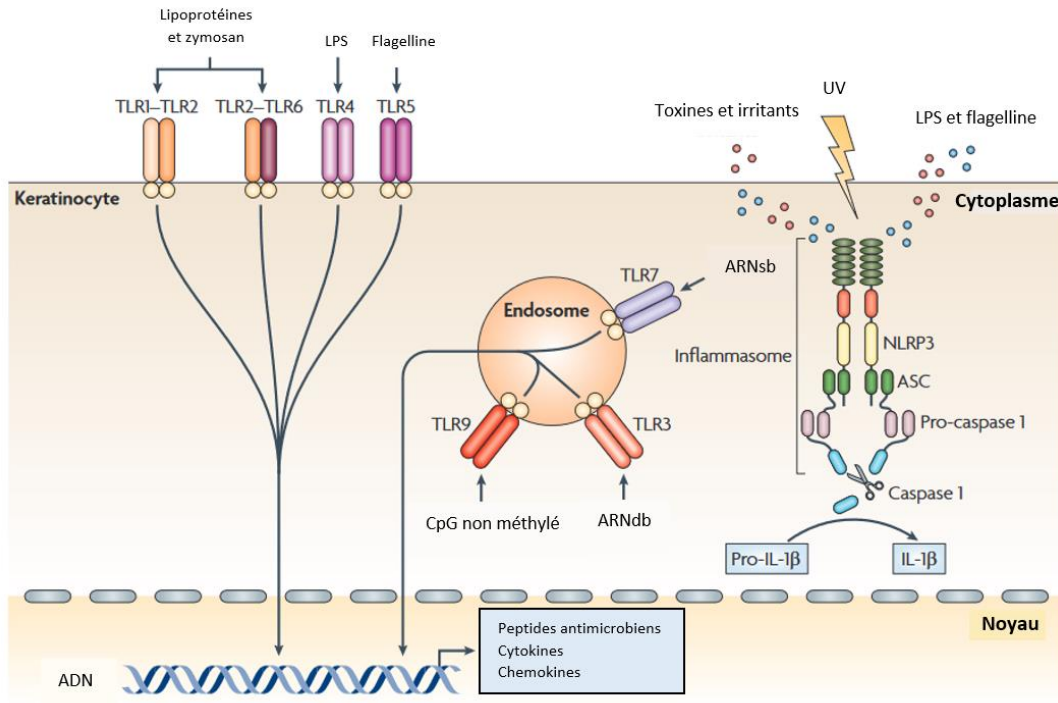


Figure 7: Les kératinocytes comme capteurs de danger. Les kératinocytes sont les sentinelles centrales de la peau et peuvent reconnaître les agents étrangers et dangereux, par exemple les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) d'origine microbienne et les modèles moléculaires associés au danger (DAMP), tels que les irritants et les toxines, par l'intermédiaire des récepteurs Toll-like (TLR) et de la machinerie de l'inflammasome. Les TLR sont des récepteurs transmembranaires présents à la surface des cellules ou à la surface des compartiments endosomaux. Le lipopolysaccharide (LPS) stimule le TLR4 ; les lipoprotéines bactériennes et le zymosan fongique stimulent les hétérodimères TLR1-TLR2 et TLR2-TLR6 ; la flagelline bactérienne active le TLR5 ; les motifs CpG non méthylés présents dans l'ADN fonctionnent comme des stimulateurs du TLR9 endosomal ; l'ARN double brin (ARNdb) active le TLR3 endosomal ; et l'ARN simple brin (ARNs) active le TLR7, dont l'expression est induite par le déclenchement du TLR3 (non montré). La reconnaissance des PAMP par les TLR conduit à l'activation des voies de signalisation des cellules hôtes et aux réponses immunitaires innées et adaptatives qui s'ensuivent, avec production de peptides antimicrobiens, de cytokines et de chimiokines.

ii. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigène du système immunitaire. Elles peuvent être sous deux formes : immature et mature. Les cellules dendritiques immatures vont reconnaître et phagocytter un agent pathogène et deviennent ainsi matures. Elles migrent ensuite vers les nœuds lymphatiques drainants où elles présentent les antigènes aux cellules T CD4+ déclenchant ensuite une réponse immunitaire adaptative (Kotál *et al.*, 2015). Dans la peau, au niveau de l'épiderme, les cellules dendritiques sont majoritairement représentées par les cellules

de Langerhans (Figure 9)(Kotál *et al.*, 2015; Sonenshine & Roe, 2014) et seront directement en contact avec la salive de la tique responsable de l'altération de la maturation des cellules dendritiques immatures et de l'inhibition de leur migration (Kotál *et al.*, 2015). Ces cellules jouent un rôle de sentinelles et vont piéger les antigènes de la salive des tiques et les transporter vers les ganglions lymphatiques de drainage, via la lymphe, pour les présenter au lymphocytes T pour qu'une réponse immunitaire de l'hôte se développe et s'exprime face à la piqûre de tique (Sonenshine & Roe, 2014). Cette migration est contrôlée et stimulée par des cytokines et des chimiokines permettant des modifications au niveau des cellules dendritiques (Bonneville, 2006). Au niveau du derme, on parle de dendrocytes dermiques ayant la même fonction de capturer l'antigène et de migrer jusqu'aux ganglions drainant et activer les LT. Les cellules dendritiques dermiques activées vont produire des cytokines et chimiokines importantes pour la réponse aux agents infectieux et vont contribuer aux changements pathologiques (Bonneville, 2006; Sonenshine & Mather, 1994). La peau enflammée contient des cellules dendritiques inflammatoires qui peuplent l'épiderme et surement le derme, ces cellules contiennent des récepteurs à haute affinité pour les IgE, responsable de réponses pro-inflammatoires allergiques (Bieber, 2007).

iii. Les macrophages

Au sein du derme, les macrophages présents sont issus de monocytes du sang. Une fois dans les tissus, les propriétés et fonctions des macrophages diffèrent de celles des monocytes. Les monocytes/macrophages assurent des fonctions de phagocytose et de présentation de l'antigène et synthétisent un très grand nombre d'enzymes (péroxydase, hydrolase) et sont capables de sécréter divers cytokines inflammatoires. Les macrophages dermiques sont des acteurs essentiels des réactions inflammatoires en formant des cellules géantes multinucléées par fusion de leur membrane. Les macrophages interviennent également dans le mécanisme de réparation et cicatrisation (Bonneville, 2006).

iv. Les mastocytes

Les mastocytes vont libérer des médiateurs préformés au niveau de granules intracytoplasmiques sous stimulation : histamine, sérotonine, bradykinine, protéoglycanes, protéases neutres et TNF- α (Figure 8). Les mastocytes sont également capables de synthétiser de nombreuses cytokines et des médiateurs lipidiques participant à la réponse inflammatoires en favorisant le recrutement de leucocytes au site de l'inflammation (Bonneville, 2006; Williams & Kupper, 1996).

Les mastocytes, sous stimulation, vont libérer de l'histamine. L'histamine sera ensuite transportée jusqu'au site d'attache de la tique induisant le détachement de la

tique (Brossard & Wikel, 1997; Wikel, 1984). En effet, la concentration de ce médiateur au niveau cutané va stimuler les récepteurs H1 des fibres C spécialisées induisant un comportement de grattage de l'hôte (Bennett, 1969; Twycross *et al.*, 2003; Willadsen, 1997).

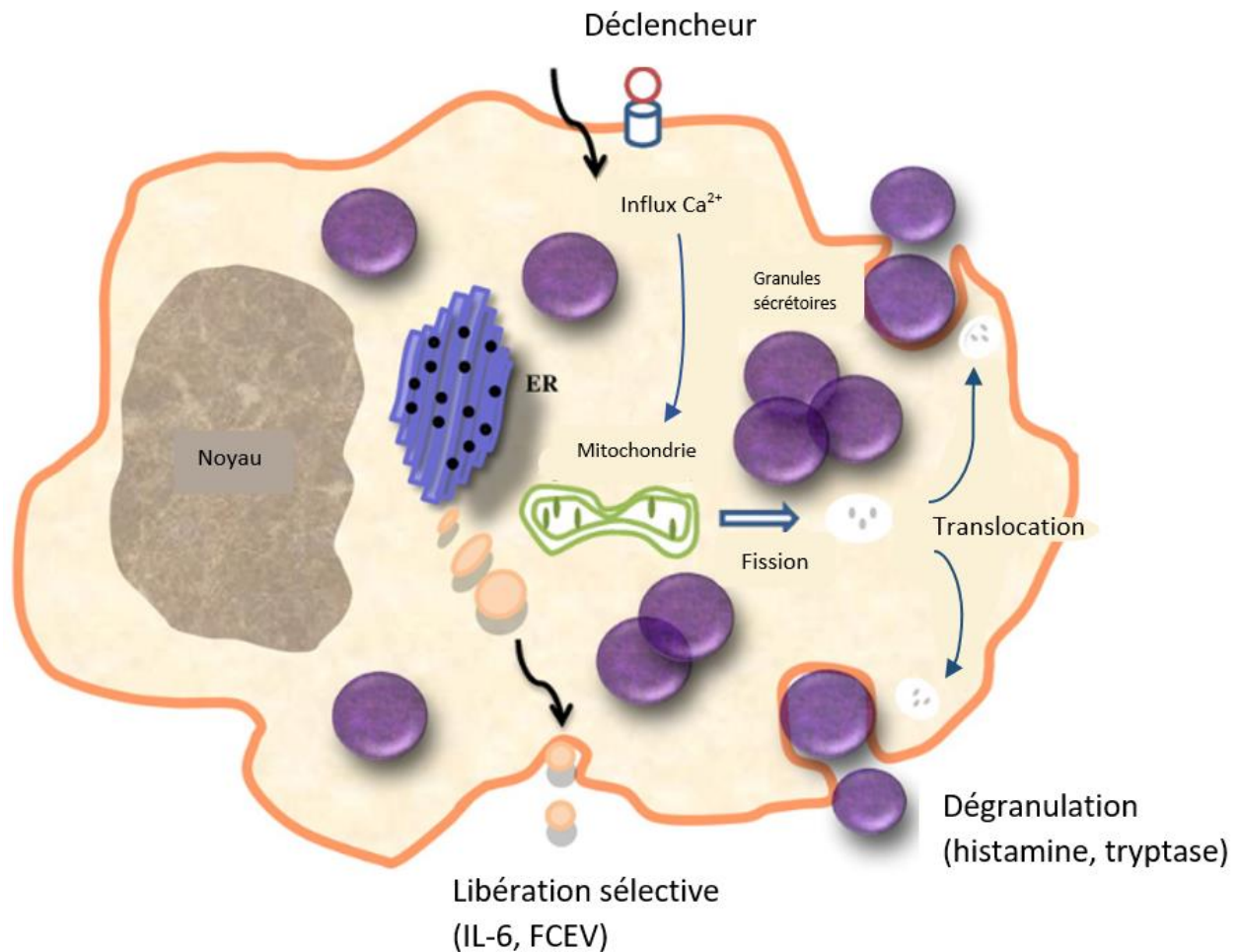


Figure 8 : Représentation schématique montrant la dégranulation des mastocytes pour la libération de médiateurs. RE, réticulum endoplasmique ; FCEV, facteur de croissance endothélial vasculaire (Theoharides *et al.*, 2012).

v. Les cellules T et B

L'immunité adaptative de l'hôte est également stimulée lorsque la tique est fixée longtemps ou lors d'une infestation secondaire : les cellules T et B à mémoires. Les cellules T assurent l'immunité à médiation cellulaire et les cellules B sécrètent des anticorps (Ac). Ces cellules stimulent la réponse immunitaire de l'hôte par libération de cytokines spécifiques et par la production d'anticorps ciblant les antigènes salivaires ou dérivés de la cavité buccale (Bowman & Nuttall, 2008; Brossard & Wikel, 2004; Wikel, 2013).

Les cellules T sont présentes dans la peau non enflammée, les populations comprennent des cellules T effectrices à mémoire survivant durant de longues périodes, des cellules T régulatrices et des cellules Th1 et Th2 pouvant réagir contre les

microbes envahissants et contribuer aux changements pathologiques (Kupper & Fuhlbrigge, 2004; Sonenshine & Roe, 2014). Les cellules Th régulent la production d'anticorps, agissent sur la prolifération des cellules T, activent les macrophages, les granulocytes, les cellules NK, l'hématopoïèse par l'intermédiaire de différents médiateurs ou cytokines. Les cellules Th se différencient par les cytokines qu'elles sécrètent (Figure 9)(Fontugne, 2002) et donc leur influence sur le reste de l'immunité varie également. Les cellules Th1 seront responsable d'une activation des macrophages et d'une hypersensibilité tandis que les cellules Th2 sont responsables de la prolifération et la différenciation des cellules (Fontugne, 2002).

Les cellules T épidermiques se trouvent parmi les kératinocytes en position basale et supra-basale, en association étroite avec les cellules de Langerhans (Kupper & Fuhlbrigge, 2004). Au niveau du derme, les cellules T sont situées à proximité des veinules postcapillaires et près de la jonction dermo-épidermique (Kupper & Fuhlbrigge, 2004). Les cellules T CD4+ et CD8+ sont toutes deux présentes en nombre égal, les cellules T gamma/delta et NK sont également présentes.

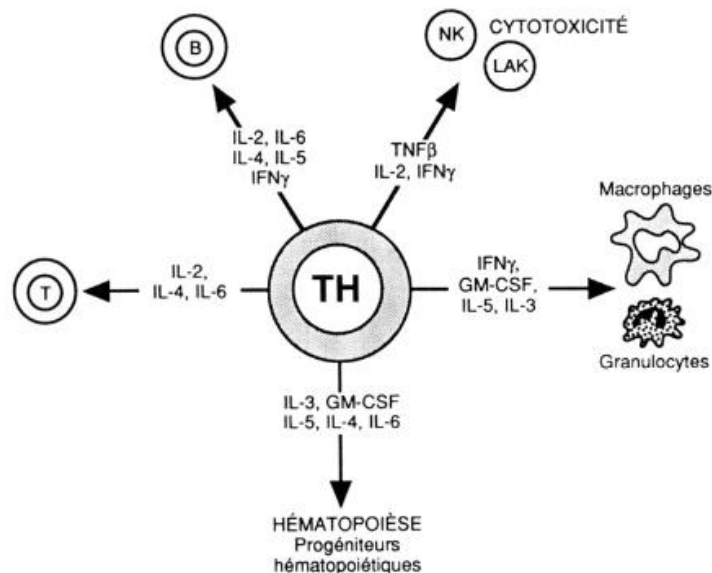


Figure 9: Rôle central des cellules T auxiliaires au cours de la réponse immunitaire (Fontugne, 2002).

vi. Les granulocytes

Les granulocytes sont des cellules granuleuses comprenant les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles. Ces molécules sont recrutées au niveau de la peau lors de l'inflammation et vont donc répondre à un signal chimiotactique en migrant dans les tissus et sécréter un grand nombre de cytokines inflammatoires (Bonneville, 2006; Fontugne, 2002).

Les neutrophiles représentent entre 60 et 70% des leucocytes du sang, ce sont des cellules phagocytaires capables de sécréter des molécules bactéricides stockées dans leurs granules et interviennent également au niveau des réactions

immunopathologiques dans les lésions tissulaires en mettant en jeu le système du complément et les anticorps (Bonneville, 2006).

Les éosinophiles sont des cellules phagocytaires cytotoxiques participant à la réaction inflammatoire. Des protéines exerçant des activités cytotoxiques sont présentes dans leurs granules (Figure 10).

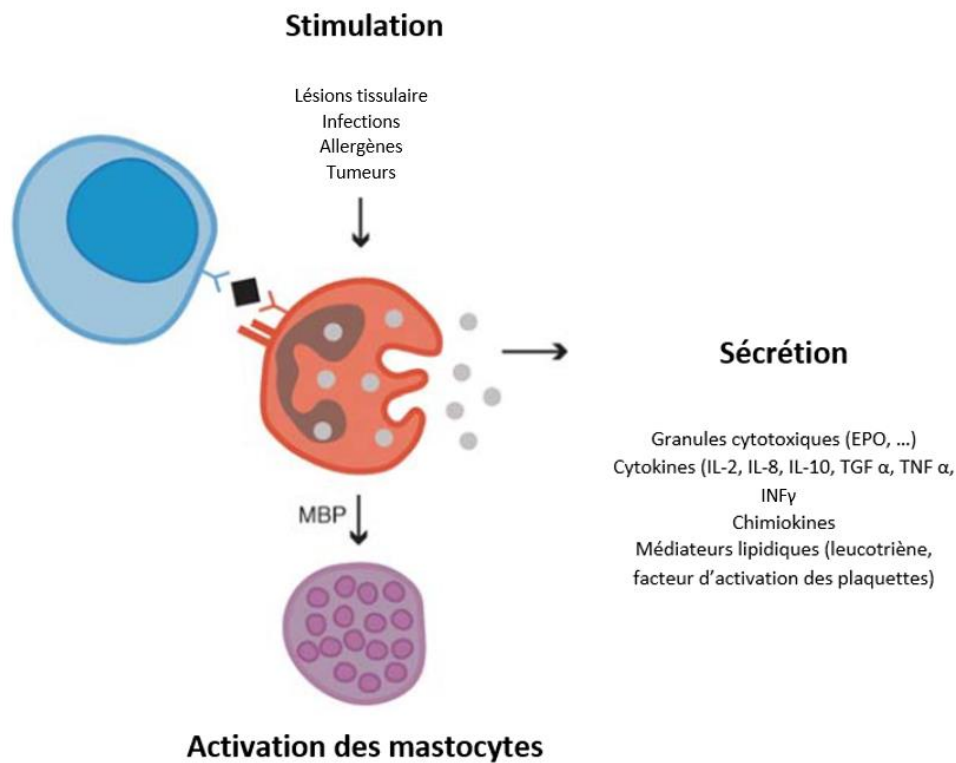


Figure 10 : Schéma d'un éosinophile et de ses effets multifonctionnels. Les éosinophiles sont des granulocytes bilobés avec des granules secondaires. Les granules secondaires contiennent des protéines cationiques primaires, dont la peroxydase des éosinophiles (EPO), la protéine basique majeure (MBP). Les éosinophiles répondent à divers stimuli, notamment des lésions tissulaires non spécifiques, des infections, des allergènes et des tumeurs. En plus de libérer leurs protéines cationiques préformées, les éosinophiles peuvent également libérer une variété de cytokines, de chimiokines et de médiateurs lipidiques. Les éosinophiles communiquent directement avec les mastocytes de manière bidirectionnelle. D'après Rothenberg & Hogan, 2006.

Les basophiles sont la population de leucocytes la moins représentées parmi les granulocytes (1%). Ils agissent comme les mastocytes, par dégranulation et libération de médiateurs préformés telles que l'histamine et l'héparine provoquant ainsi un grattage de l'hôte sur lequel la tique s'est fixée (Bennett, 1969; Willadsen, 1997). Le rôle des basophiles a été plus amplement décrit récemment par Sokol et Medzhitov en 2010 les décrivant comme cellules présentatrices d'antigènes et régulatrices de la réponse Th2. Cette réponse Th2 étant stimulée par les composants salivaires de la tiques et donc modulée par la production d'IL-4 par les basophiles (Sonenshine & Roe, 2014).

vii. La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire joue un rôle important dans la migration des cellules, l'activation et la prolifération des cellules immunitaires, la différenciation et la polarisation des lymphocytes T (Sonenshine & Roe, 2014). Elle est constituée de produits sécrétés, sous plusieurs formes (biochimiques et structurelles), formant un échafaudage organisé pour le soutien des cellules.

viii. Impact de la réponse immunitaire de l'hôte sur la tique

Toutes ces cellules sont directement en contact avec la salive de la tique ou l'hypostome et sont alors activées. Ainsi des chimiokines et cytokines pro-inflammatoires sont libérées pour recruter d'autres cellules inflammatoires dans la zone de piqûre de la tique (Brossard *et al.*, 1991; Heath & Carbone, 2013; Kupper & Fuhlbrigge, 2004; Nestle *et al.*, 2009; Wikel, 1982).

Toutes ces réactions de défense de l'hôte influencent le repas de la tique par l'augmentation de sa durée, la diminution du gorgement et du nombre de tique gorgées mais influencent également le développement de la tique par la diminution de la production des œufs et leur viabilité, l'incapacité de la tique à muer, voire la mort de la tique (Wikel, 1996).

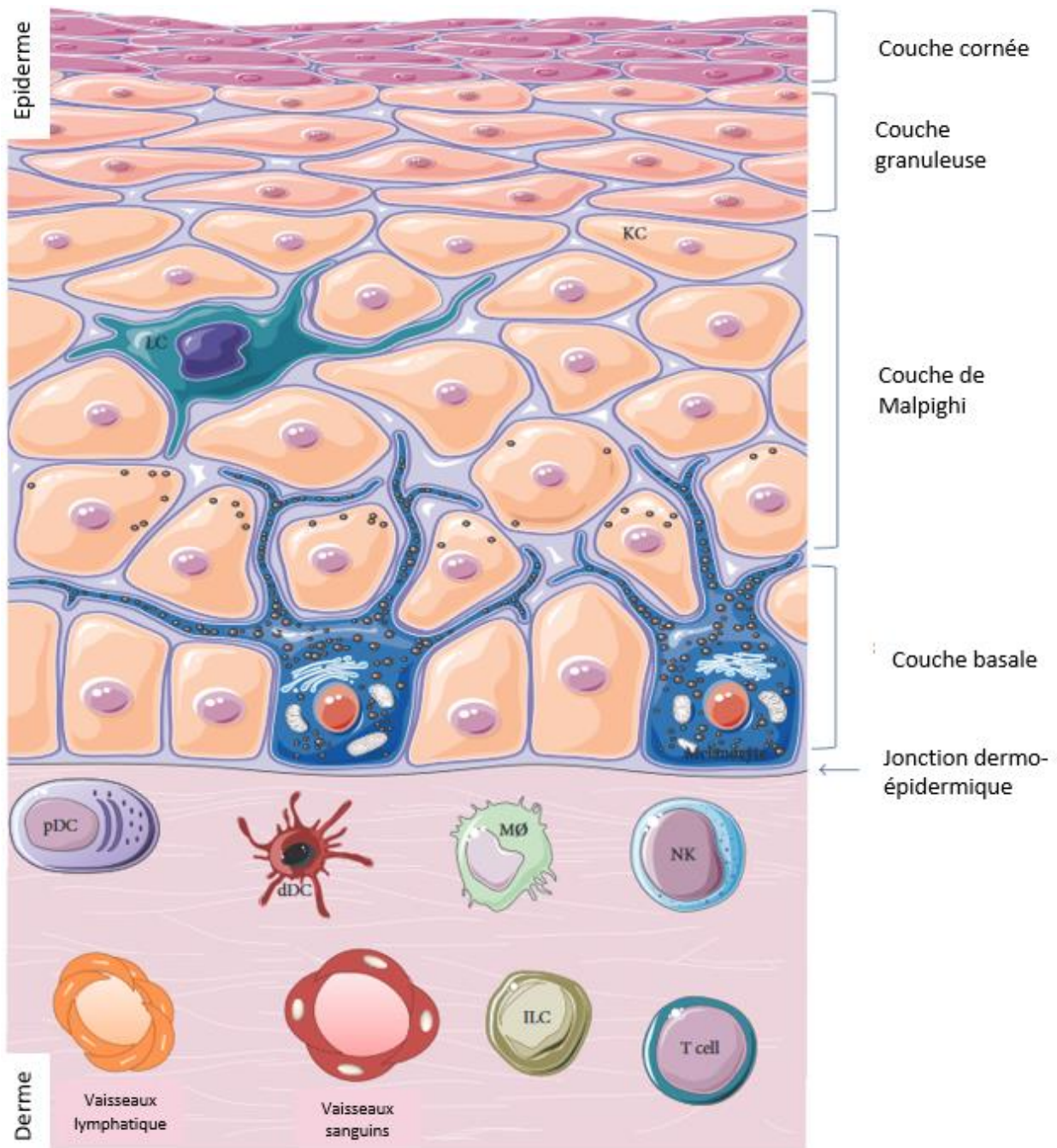


Figure 11 : Anatomie de la peau et constituants cellulaires. La protection du corps contre l'environnement extérieur est assurée par la structure multicouche ainsi que par la composition cellulaire complexe de la peau. L'épiderme est la couche la plus externe composée de différentes strates constituées de kératinocytes (KC) Les cellules immunitaires qui assurent l'immunosurveillance comme les cellules de Langerhans (LC) et les cellules spécialisées qui produisent la mélanine comme les mélanocytes se trouvent dans l'épiderme. Le derme est la couche intermédiaire composée de plusieurs cellules immunitaires spécialisées telles que les cellules dendritiques plasmocytoïdes (pDC), les cellules dendritiques dermiques (dDC), les macrophages (MØ), les cellules tueuses naturelles (NK), les cellules lymphoïdes innées (ILC) et les cellules T responsables de la réponse immunitaire. En outre, des vaisseaux sanguins et lymphatiques sont présents dans tout le derme. L'hypoderme (non représenté) est la couche la plus interne constituée principalement de tissu adipeux (Abdallah et al., 2017)

b. Modulation de la réponse de défense de l'hôte par la salive de la tique

La piqûre de tique induit de nombreux mécanismes de défenses aboutissant à l'interruption éventuelle du repas de sang de la tique (Figure 12). Dans cette partie, nous détaillerons l'influence moléculaire de la salive sur la modulation des réponses de l'hôte.

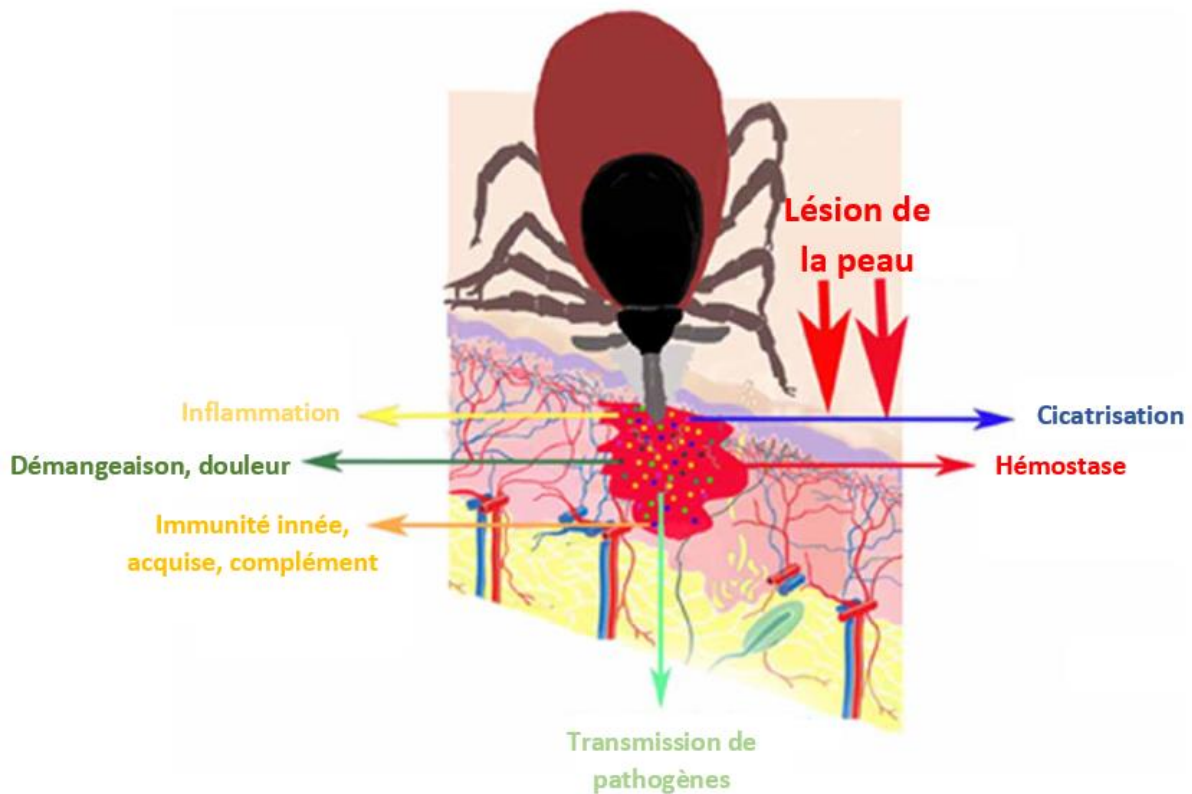


Figure 12 : Les tiques dures (*Ixodidae*) insèrent leurs pièces buccales dans la peau de leurs hôtes et provoquent des lésions tissulaires. Les pièces buccales des tiques sont ancrées dans la peau de l'hôte par un cône de ciment. Au niveau du site d'attachement de la tique, une mare hémorragique est créée. Pendant le repas sanguin prolongé, les tiques sécrètent un riche cocktail de molécules salivaires bioactives à l'hôte et modulent à leur profit les réponses de défense de l'hôte (démangeaisons, douleur, hémostase, inflammation, réactions immunitaires). (Kazimirova & Stibraniova, 2013)

i. Modulation de l'hémostase

1) Rappel sur l'hémostase

L'hémostase est une réponse physiologique aux lésions vasculaires ayant pour but d'arrêter la perte sanguine. C'est un mécanisme très complexe engageant principalement les vaisseaux sanguins, les plaquettes, les facteurs de coagulation et la fibrinolyse. Physiologiquement, l'hémostase se déroule en trois phases, la première est très rapide et consiste en la formation du clou plaquettaire, on parle alors

d'hémostase primaire. La seconde phase est la coagulation ou hémostase secondaire, il y a consolidation du clou plaquettaire via la formation de fibrine. Enfin, la troisième phase met en jeu des mécanismes de contrôle de l'hémostase, des substances anti-agrégantes et un mécanisme de fibrinolyse du caillot interviennent, évitant ainsi que le caillot sanguin ne se propage dans tous les vaisseaux.

Lors de l'hémostase primaire, 4 acteurs principaux interviennent : la paroi vasculaire, les plaquettes, le facteur de von Willebrand (vWF) et le fibrinogène qui sont tous les deux des cofacteurs de l'adhésion plaquettaire. Cette hémostase primaire se met en place lors d'un dommage vasculaire, entraînant ainsi une vasoconstriction artériolaire de courte durée. L'exposition du sang aux tissus sous-endothéliaux contenant des substances procoagulantes entraîne l'adhésion, l'activation et l'agrégation des plaquettes, formant le clou plaquettaire. Ce clou plaquettaire est instable, ainsi l'hémostase secondaire intervient pour le stabiliser.

L'hémostase secondaire consiste en la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble aboutissant à la formation du caillot sanguin consolidant le clou plaquettaire et permettant l'obturation solide du vaisseau lésé. Ce mécanisme a lieu par l'activation en cascade de facteurs et de cofacteurs (Figure 13).

Le dernier stade de l'hémostase est un processus de dégradation du caillot, la fibrinolyse, initiée en même temps que la coagulation. Il s'agit de la destruction de la fibrine et du fibrinogène par l'enzyme plasmine.

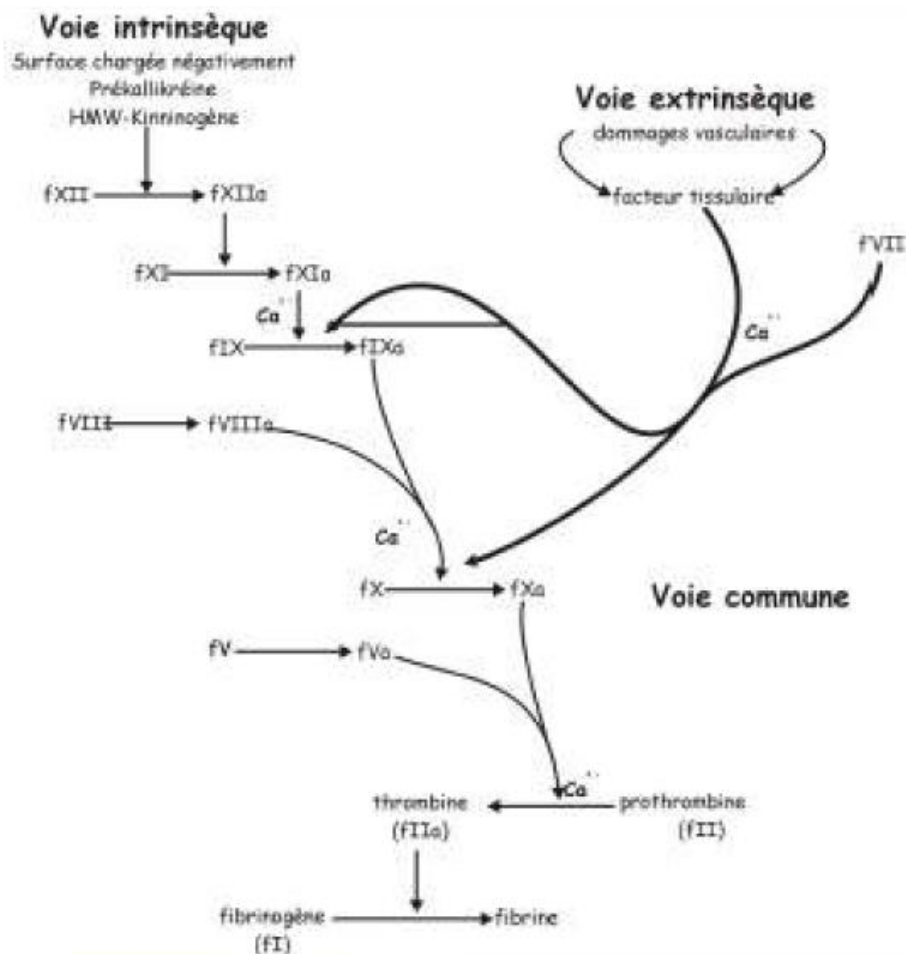


Figure 13 : Cascade de la coagulation

2) *Modulation de la vasoconstriction*

Les tiques produisent des molécules salivaires qui facilitent l'alimentation sanguine en inhibant la vasoconstriction de l'hôte, l'activation des voies de coagulation et l'agrégation plaquettaire (Sonenshine & Roe, 2014). Comme vu dans la partie 4.a.iv, de l'histamine est libérée lors de la dégranulation des mastocytes et des basophiles, contribuant ainsi à la réponse inflammatoire en augmentant la perméabilité vasculaire (Beaven, 1978). Lors du repas de sang par la tique, des lipides agissant directement sur les muscles lisses vasculaires entraînant alors une vasodilatation sont libérés dans la salive (Sonenshine & Roe, 2014). D'autres substances comme des prostaglandines ou de la prostacycline sont libérées dans la salive, inhibant ou neutralisant ainsi la vasoconstriction induite par les lésions créées par la morsure de la tique. Ainsi un flux sanguin est maintenu pour que le repas de sang de la tique ait lieu.

3) *Modulation de la coagulation*

Dans la salive de tique, des molécules ayant des activités prouvées en tant que facteurs d'anticoagulation ont été identifiées. Différents facteurs de la cascade de coagulation sont ciblés (Figure 13) selon l'espèce de tiques. Notamment le facteur Xa qui est une cible fréquente de la modulation de la coagulation par les tiques. Les autres cibles des anticoagulants des tiques sont les facteurs tissulaires et l'initiation de la voie de la thrombine, en effet des molécules aux propriétés antithrombine réduisant l'agrégation plaquettaire sont présentes dans la salive de la tique (Sonenshine & Roe, 2014).

4) *Modulation de l'agrégation plaquettaire*

L'adhésion des plaquettes au tissu sous-endothélial lésé est médié principalement par le facteur de von Willebrand et le collagène. Les molécules des glandes salivaires des tiques diffèrent selon l'espèce de tique et inhibent l'agrégation plaquettaire en agissant sur différents voies physiologiques. Par exemple, la salive de certaines tiques, notamment Ixodides, possèdent des apyrases qui hydrolysent l'ADP qui est un important activateur de l'agrégation plaquettaire. D'autres tiques sécrètent de la prostacycline et/ou de la prostaglandine F2 α augmentant les niveaux d'AMPc au sein des plaquettes et inhibant leur agrégation (Aljamali *et al.*, 2009; Ribeiro *et al.*, 1988; Sonenshine & Roe, 2014). De même, les molécules antithrombine présente dans la salive des tiques, citées dans la partie précédente, réduisent l'agrégation plaquettaire.

5) Modulation de l'hémostase : le rôle des serpinés

Les tiques sont confrontées aux mécanismes d'hémostase de l'hôte dès que la piqûre est initiée, de nombreux composants salivaires sont sécrétés par les glandes salivaires de la tique pour contrer cette réponse de l'hôte afin que la tique hématophage réalise un repas de sang pendant plusieurs jours. La salive est un mélange de nombreux composants peptidiques et non peptidiques, essentiels au bon déroulé du repas de sang (Kazimirova & Stibraniova, 2013; Kotál *et al.*, 2015; Šimo *et al.*, 2017).

Les acteurs clés de l'hémostase de l'hôte sont les sérines-protéases. Des études récentes ont permis de mettre en lumière le rôle des serpinés dans la salive de la tique, comme inhibiteur des sérine-protéases et donc inhibiteur de l'hémostase, permettant le repas de sang sans interruption (M. N. Abbas *et al.*, 2022). Ces serpinés sont nombreuses (Figure 14), il en existe plus de 10 000 différentes (Spence *et al.*, 2021) et ont des rôles multiples. Concernant l'inhibition de l'hémostase, différentes serpinés ont été isolées selon l'espèce de la tique étudiée, ayant toute la même action sur le mécanisme hémostatique de l'hôte (Ibelli *et al.*, 2014; Mulenga *et al.*, 2009; Rodriguez-Valle *et al.*, 2012; Xu *et al.*, 2016; Yu *et al.*, 2013). Ces études mettaient en lumière leur rôle d'inhibiteur du facteur X activé, enzyme centrale de la coagulation, mais aussi dans l'inhibition de l'activité enzymatique de la cathepsine G et/ou thrombine ayant pour conséquence l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (Chmelar *et al.*, 2011; Ibelli *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2015; Tirloni *et al.*, 2016).

Les serpinés jouent donc un rôle important dans l'inhibition de l'hémostase, permettant l'alimentation de la tique, mais elles ne sont pas les seules protéines salivaires connues pour cet effet, en effet de nombreuses autres participent à la régulation de l'hémostase (Chmelar *et al.*, 2012; Francischetti, 2010; Wikel, 2013) et également à la vasodilatation des vaisseaux, influençant ainsi le repas de la tique. De même, les serpinés n'ont pas pour unique rôle la régulation de l'hémostase, elles sont également importantes dans la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte que nous aborderons dans la suite.

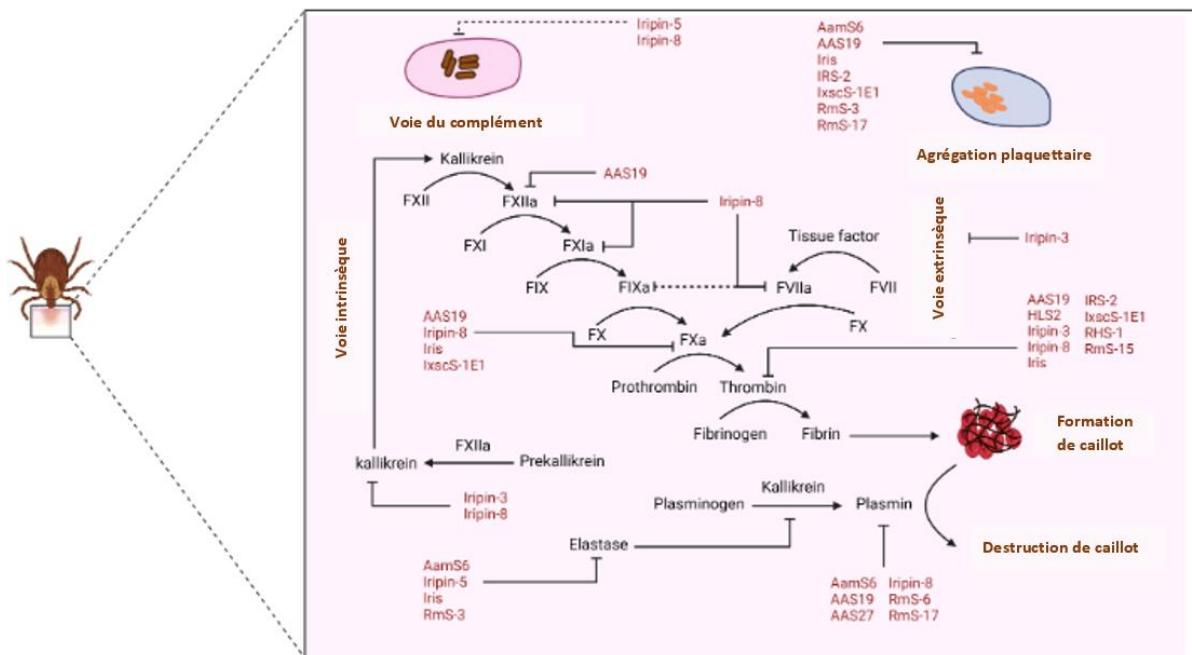


Figure 14: Le rôle des serpinines salivaires des tiques dans la régulation de l'hémostase et du complément de l'hôte. (M. N. Abbas et al., 2022)

ii. Modulation de la douleur et des démangeaisons

Dans la partie précédente, nous avons vu que les mastocytes et les granulocytes avaient un rôle de réservoir de médiateurs pré-stockés (composés vasoactifs, sérine protéases, histamine, cytokines). La libération et la concentration de l'histamine au niveau cutané, induit un comportement de grattage de l'hôte et donc un éventuel détachement (Bennett, 1969; Brossard & Wikel, 1997; Twycross *et al.*, 2003; S. K. Wikel, 1984; Willadsen, 1997).

La salive des tiques contient des molécules qui interagissent avec l'histamine, médiateur de la douleur et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire (Brossard & Wikel, 1997; Fontugne, 2002; Kotál *et al.*, 2015; Metcalfe *et al.*, 1997; Wikel, 1984). Mulenga *et al.*, 2003 ont mis en évidence, dans la salive de *Dermacentor variabilis*, un facteur favorisant la libération de l'histamine dans la salive de la tique durant la phase d'alimentation rapide, supposant un rôle important dans la vasodilatation nécessaire pour le repas sanguin. Ceci a également été observé chez *Ixodes scapularis* confirmant la présence de facteurs favorisant la libération d'histamine et donc le repas sanguin (Dai *et al.*, 2010). Un autre rôle favorisé par la stimulation de l'histamine par la salive de tique est l'action que celle-ci a sur les cellules dendritiques contribuant au développement des cellules Th2 (Jutel *et al.*, 2002).

iii. Modulation de l'inflammation et des cellules de l'immunité de l'hôte

Les serpinines présentes dans la salive de la tique, mentionnées dans la partie 4.b.i.5, ont également un rôle important dans la régulation de l'immunité de l'hôte (Abbas *et al.*, 2022) mais elles ne sont pas les seules molécules à la réguler.

Les composants de la salive vont modifier l'action, l'expression et la circulation des différents acteurs de l'immunité innée et acquise. En effet, après l'action sur l'hémostase, les différentes cellules sont affectées par les composants salivaires (Fontugne, 2002).

1) La voie du complément

Le système du complément est un groupe de protéines circulantes et membranaires jouant un rôle important dans les voies d'activation innées, alternatives et lectiniques, dans les défenses immunitaires classiques ciblant les agents infectieux et favorisant le maintien de l'homéostasie (Ricklin *et al.*, 2010). Cette voie est une cascade d'activation de composants aboutissant à la création de pores dans les parois des agents pathogènes et donc à leur destruction (Kotál *et al.*, 2015). La salive de la tique inhibe, notamment par l'intermédiaire des serpinines (Figure 14), la synthèse de ces composants empêchant ainsi leur fixation et donc leur activation aboutissant à l'absence de production d'anaphylatoxine (Brossard & Wikel, 1997; Wikel, 1996). Les conséquences étant la diminution de la production d'effecteur du complément et la diminution du relargage de molécules vasoactives ayant un rôle dans l'expression de l'immunité acquise (Brossard & Wikel, 1997; Kotál *et al.*, 2015; Wikel, 1996)

2) Les granulocytes

Les basophiles sont recrutés sur le site de gorgement de la tique et sont des acteurs importants dans le rejet de la tique. Une fois sur place ils dégranulent, libérant notamment de l'histamine responsable du phénomène d'hypersensibilité cutanée des basophiles (Brown & Askenase, 1985), stimulant de la réaction locale de grattage de l'hôte, favorisant le décrochement de la tique (Bennett, 1969; Brossard & Wikel, 1997; Wikel, 1984; Willadsen, 1997). La libération d'histamine par les basophiles peut être influencée par les composants de la salive des tiques, diminuant ainsi ces réactions (Kotál *et al.*, 2015)

Les éosinophiles se situent principalement dans les zones de muqueuse en contact avec l'environnement extérieur (muqueuses intestinales ou pulmonaires). Ils produisent des cytokines, des chimiokines, d'autres médiateurs responsables de l'apoptose cellulaire (Kotál *et al.*, 2015; Odemuyiwa *et al.*, 2004). Ils sont riches en

effecteurs cytotoxiques responsables de la dégranulation des mastocytes et des basophiles (Rothenberg & Hogan, 2006), en molécules inflammatoires responsables de la réparation des tissus (Kotál *et al.*, 2015). La salive des tiques inhibe l'attraction des éosinophiles vers le site de piqûre de la tique, mécanisme influencé par l'action de chimiokines (Kotál *et al.*, 2015).

Les neutrophiles sont également des cibles de la salive des tiques. L'étude de (Ribeiro *et al.*, 1990) sur la salive d'*Ixodes scapularis* a mis en évidence une inhibition de l'agrégation des neutrophiles, la phagocytose et la sécrétion d'enzymes et superoxyde par les granules. Au sein de la salive d'*Ixodes ricinus*, une protéine de la famille des lipocaline (Ir-LBP) est présente. Cette dernière se lie au leucotriène B4 de façon similaire à celle du récepteur membranaire des neutrophiles diminuant la réponse inflammatoire en réduisant le nombre et l'activation des neutrophiles au niveau du site de la piqûre de tique (Beaufays *et al.*, 2008). La mobilisation et l'activation des neutrophiles est dépendante de la cytokine IL-8 (Baggiolini *et al.*, 1993), or l'activité d'IL-8 est une cible commune pour différentes espèces de tiques afin de réduire l'afflux de granulocytes au site de la morsure, ce qui est le cas pour *Ixodes ricinus* et *Dermacentor reticulatus* (Hajnická *et al.*, 2001). D'autres inhibiteurs d'une chimiokine (CXCL8) attirant les neutrophiles ont été retrouvés chez d'autres espèces de tiques (Sonenshine & Roe, 2014). Ces activités de modulation des neutrophiles sont attribuées en partie à 2 protéines salivaires, ISL 929 et ISL 1373 (Guo *et al.*, 2009).

3) Les macrophages et monocytes

Les macrophages sont des cellules présentatrices d'antigènes, elles produisent des cytokines et des chimiokines. Les composants de la salive inhibent les productions des macrophages responsables de la mort des agents pathogènes (Brossard & Wikel, 1997; Ferreira & Silva, 1998) et inhibent la phagocytose par les macrophages (Kramer *et al.*, 2011). La salive est également composée de prostaglandine E2 (PGE2) ayant pour influence l'inhibition de la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires par les macrophages et le recrutement des fibroblastes pour la cicatrisation (Poole *et al.*, 2013). La salive des tiques inhibe les sécrétions pro-inflammatoires des macrophages, réduisant ainsi le rôle majeur des macrophages dans la défense de l'hôte face à une piqûre de tique.

4) Cellules dendritiques

Lors de l'étude de Cavassani *et al.* (2005), il a été mis en évidence que la salive de *Rhipicephalus sanguineus* inhibait la différenciation et la maturation des cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse en cellules présentatrices d'antigènes fonctionnelles. *In vitro*, la salive de cette tique incubée avec des cellules dendritiques immature réduit la migration et le renouvellement cellulaire au niveau de la peau et

induit une augmentation de l'IL-10 qui régule négativement les réponses immunitaires de l'hôte (Oliveira *et al.*, 2008, 2010). La présence de prostaglandine E2 dans la salive de la tique *Ixodes scapularis* inhibe la production d'IL-12 et de TNF par les cellules dendritiques, de même, la salive de cette tique réduit la prolifération des cellules T CD4+ spécifiques de l'antigène et la production d'IL-2 (Sá-Nunes *et al.*, 2007). Lors de l'étude de (Skallová *et al.*, 2008) de la salive de tique *Ixodes ricinus* provenant de femelles nourries pendant 6 jours a été ajoutée à des cellules dendritiques spléniques, *in vitro*. L'injection intradermique de cette préparation et l'application, sur la peau, d'un produit chimique sensibilisant au contact a altéré la maturation et la migration des cellules dendritiques de la peau enflammée vers les ganglions lymphatiques drainants et a diminué la capacité de présentation des antigènes (Skallová *et al.*, 2008).

5) Les cytokines et chimiokines

Les cytokines et chimiokines sont des régulateurs clés de la communication intercellulaire, c'est-à-dire de l'extravasation de leucocytes vers les sites de lésions tissulaires ou d'infection mais également de l'activation des cellules de l'immunité, l'organisation de la réponse immunitaire et la régulation de l'activité des cellules immunitaires (Abbas *et al.*, 2019). La salive des tiques va généralement diminuer la quantité de cytokines pro-inflammatoires des macrophages et des cellules T, polariser les réponses des cellules T CD4+ vers une réponse de type Th2 et inhiber les chimiokines qui régulent l'accumulation et l'activation des cellules de la réponse inflammatoire (Francischetti *et al.*, 2009; Sonenshine & Roe, 2014). L'une des cytokines principalement visée est la TNF- α car celle-ci stimule le recrutement et l'activation des neutrophiles et des monocytes, stimule l'expression des molécules d'adhésion par l'endothélium vasculaire et induit la sécrétion de chimiokines par les macrophages et les cellules endothéliales (Sonenshine & Roe, 2014). Selon l'espèce de tique, cette cytokine (et d'autres) seront inhiber par diverse molécules, la serpine Iris de la salive d'*I. ricinus* supprime la sécrétion de TNF- α et d'IFN- γ en se liant aux macrophages (Prevot *et al.*, 2009) tandis que chez *Ornithodoros moubata* ce sera la cystatine (Sonenshine & Roe, 2014). Les activités anti-chimokines sont communes aux différentes espèces de tiques. Des activités inhibitrices de chimiokines ont été trouvées dans les extraits de glandes salivaires de *D. reticulatus*, *I. ricinus*, *R. appendiculatus*, et *A. variegatum* (Peterková *et al.*, 2008). En plus des inhibiteurs de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires, la salive des tiques contient des inhibiteurs de cytokines activatrices des cellules T (Sonenshine & Roe, 2014)

6) Lymphocytes T et B

L'immunité adaptative de l'hôte est inhibée par la salive, notamment la prolifération des lymphocytes, ayant pour conséquences la réduction de la réponse immunitaire de l'hôte (Brossard & Wikel, 1997). Une cible commune de la modulation des réponses des cellules T est l'induction de la polarisation Th2 favorisant leur repas

de sang (Bowman & Nuttall, 2008; Kotál *et al.*, 2015; Sonenshine & Roe, 2014; Wikel, 1996). En effet, la réponse immunitaire de type Th1 favorise la réponse cellulaire et inflammatoire de l'hôte contrôlée par d'autres constituants de la salive de la tique (voir plus haut), tandis que la voie immunitaire Th2 favorise la réponse humorale (Kotál *et al.*, 2015). Cette réponse humorale est d'ailleurs elle-même la cible des constituants de la salive car la production d'anticorps par les lymphocytes B, responsable de l'endommagement des pièces buccales des tiques, l'activation d'autres cellules ou le complément sont inhibés par les propriétés immunosuppressives des composants salivaires de la tique (Kotál *et al.*, 2015; Wikel, 1996; Wikel *et al.*, 1994).

Comme vu précédemment, la modulation des cytokines inhibe la prolifération des cellules T (Bowman & Nuttall, 2008; Francischetti *et al.*, 2009). De même des protéines agissant directement sur les cellules ou par l'intermédiaire d'autres cellules vont également inhiber la prolifération des cellules T. La protéine la plus détaillée est la protéine Salp15 de la salive d'*I. scapularis*. La production d'IL-2 et la prolifération des cellules T CD4+ sont inhibées par Salp15 (Juncadella & Anguita, 2009).

7) Les cellules Natural Killer (NK)

L'influence de la salive de la tique dépend énormément de l'espèce de tique. En effet, alors que la salive d'*Ixodes ricinus* n'a pas du tout altéré la fonction des cellules NK (Kubeš *et al.*, 2002), celle préparé à partir de *Dermacentor reticulatus* nourri pendant 3 ou 5 jours a réduit l'efficacité des cellules NK en réduisant leur lésion aux cellules cibles (Kubeš *et al.*, 2002). Cependant, l'extrait de glande salivaire d'*I. ricinus* partiellement nourri a supprimé la cytotoxicité des cellules NK (Kopecký & Kuthejlová, 1998).

c. La transmission d'agents pathogènes facilitée

Les mécanismes cités plus haut participent à la facilitation de la transmission des agents pathogènes comme le montre l'inoculation de *B. burgdorferi* par la tique ou par seringue (Fontugne, 2002). On peut donc supposer que les facteurs salivaires de la tique créent un environnement propice à la transmission. Nous ne nous attarderons pas sur la transmission d'agents pathogènes en général, qui sera entrevue au travers du cas particulier de la transmission de *Cytauxzoon* abordée dans la partie suivante (cf. II).

II. Le cas particulier de *Cytauxzoon sp.* en Europe

1. Etiologie

Le parasite étudié est un parasite du genre *Cytauxzoon*. Il s'agit d'un protozoaire appartenant au groupe des Apicomplexa ou sporozoaires, appartenant à l'Ordre des *Piroplasmida* ou piroplasmes, famille des *Theileriidae*. Il s'agit donc d'un parasite intra-érythrocytaire ou du système réticulo-endothélial qui existe sous deux formes, l'une érythrocytaire (piroplasme) et l'autre tissulaire (schizonte) (Figure 15).

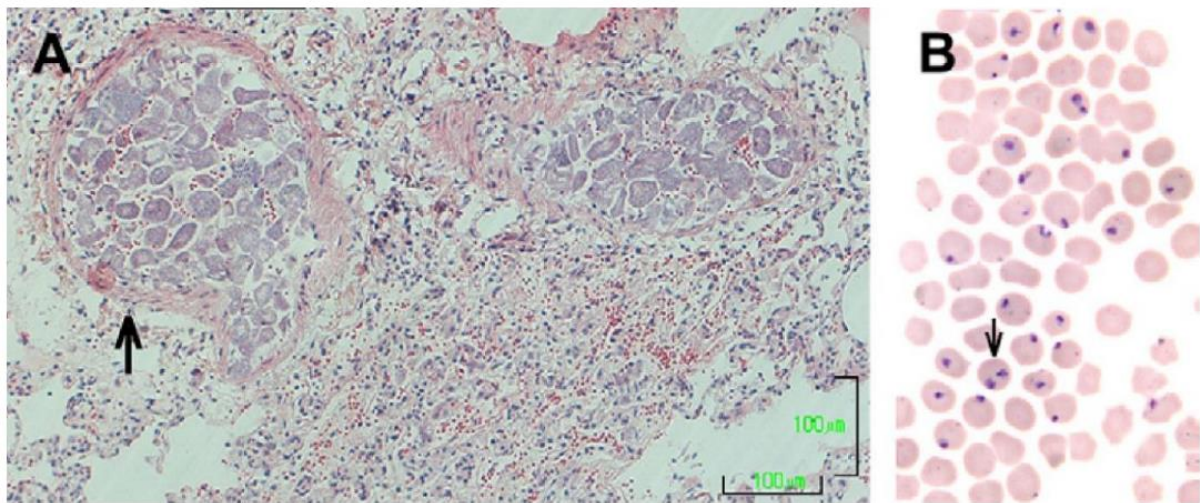


Figure 15: Mise en évidence des formes intra-érythrocytaires et tissulaires de *Cytauxzoon felis* après coloration. (A) Schizonte intracellulaire au sein d'un vaisseau sanguin dans un poumon de chat créant une obstruction (coloration Hemalun Eosine). (B) Piroplasmes intracellulaires au sein des érythrocytes de chat (coloration Giemsa) (Holman & Snowden, 2009).

a. Taxonomie

Historiquement, la taille du protozoaire était le principal critère de classification pour les babésies ou piroplasmes. Cette classification a été remise en cause par la biologie moléculaire (Schreeg *et al.*, 2016). De nombreuses études ont permis d'établir un arbre phylogénétique de l'ordre *Piroplasmida* à l'aide de l'analyse des séquences de l'ARN ribosomal 18S (Lack *et al.*, 2012).

Malgré l'apport de ces techniques pour l'élaboration d'un arbre phylogénétique, les auteurs n'ont pas pu établir un arbre distinguant chaque genre. L'étude de Schreeg *et al.* (2016) a permis de réaliser un arbre phylogénétique en juxtaposant les résultats obtenus avec l'analyse du séquençage de l'ARN ribosomal 18S et ceux de l'analyse du génome mitochondrial de plusieurs espèces identifiées dans l'Ordre des *Piroplasmida* (Figure 16).

Schreeg *et al.* (2016) mettent ainsi en évidence cinq groupes au sein de l'Ordre *Piroplasmida*. *Cytauxzoon* et *Theileria* sont regroupés en un seul clade qui est le groupe frère du clade *Babesia sensu stricto*.

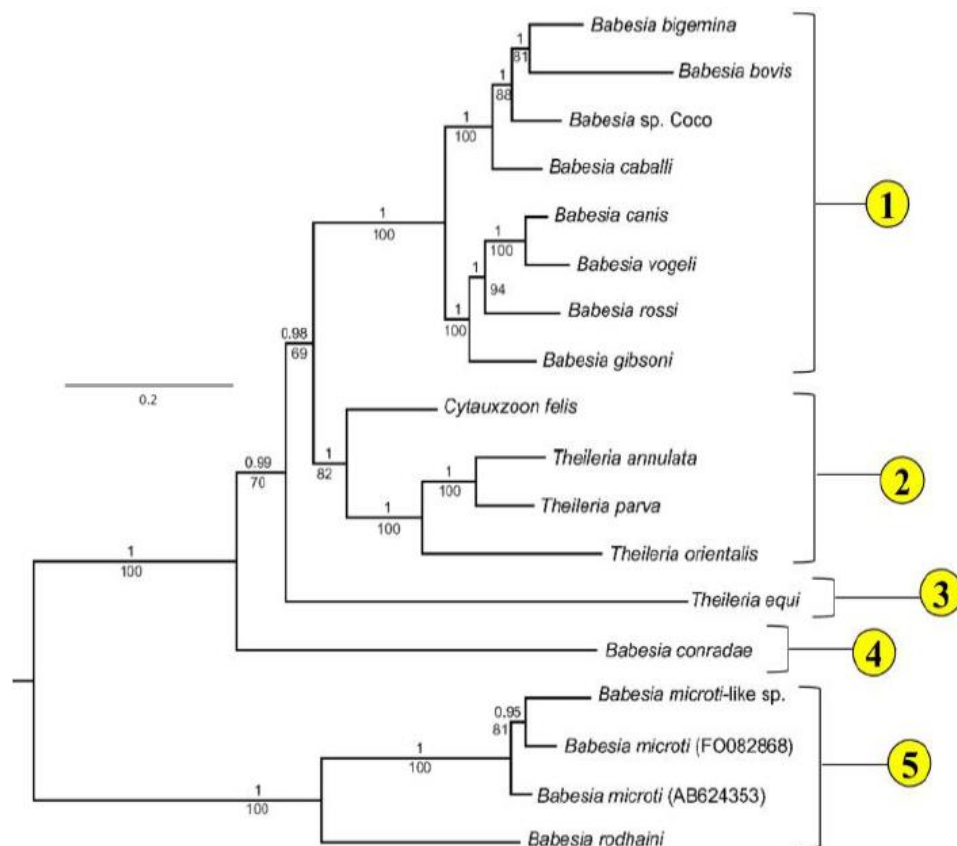


Figure 16: Analyse phylogénétique juxtaposant analyse du génome mitochondrial et séquençage de l'ARN 18S chez cinq lignées distinctes au sein de la famille Piroplasmida (Schreeg, *et al.*, 2016)

Ainsi, au vu de la proximité phylogénétique du genre *Cytauxzoon* avec les genres *Babesia* et *Theileria*, une partie de ses caractéristiques physiques et fonctionnelles peuvent être déduites. *Babesia sensu stricto* a une transmission transovarienne et transtadiale au sein de l'hôte tique et infecte les érythrocytes au sein de l'hôte vertébré seulement (Schreeg *et al.*, 2016). *Theileria* ou *Cytauxzoon* ont une transmission transtadiale stricte au sein de l'hôte tique et infectent les érythrocytes et des cellules nucléées au sein de l'hôte vertébré (Schreeg *et al.*, 2016). *Cytauxzoon* se distingue de *Theileria* par le lieu de réplication du schizonte au sein des phagocytes mononucléés pour le premier et au sein des nœuds lymphatiques pour le second (Shock *et al.*, 2011). *Cytauxzoon* est un piroplasma présent sous forme d'inclusions micrométriques au sein des érythrocytes et des macrophages (Figure 15) (Holman & Snowden, 2009).

b. La découverte de *Cytauxzoon*

Le genre *Cytauxzoon* a été décrit la première fois par Neitz et Thomas (1948). Il s'agissait de *Cytauxzoon sylvicaprae* provenant d'une antilope captive en Afrique du Sud. Deux autres espèces sont ensuite décrites : *Cytauxzoon strepsicerosi* (Neitz et de Lange, 1956 ; Panait *et al.*, 2021) du grand koudou en Afrique du Sud et *Cytauxzoon taurotragi* de l'élan au Kenya (Martin et Brocklesby, 1960 ; Panait *et al.*, 2021). Bien qu'une synonymie avec *Theileria* ait été suggérée par Levine (1971), une nouvelle espèce de *Cytauxzoon* a été signalée chez les chats domestiques aux Etats-Unis. *Cytauxzoon felis*, est décrite en 1976 par Wagner *et al.* (1976). Il s'agit d'un parasite du chat (*Felis catus*) vivant dans les bois du Sud-Ouest du Missouri (Etats-Unis). *C. felis* est responsable d'une maladie grave, souvent mortelle, associant des signes cliniques tels qu'anémie, asthénie, anorexie, vomissements, ictère, splénomégalie, hépatomégalie et forte fièvre (Birkenheuer *et al.*, 2006). Dans la majorité des cas, le parasite entraîne un syndrome fébrile aigu fatal.

Une autre espèce est mise en évidence lors d'une étude sur des chats en Mongolie (Reichard *et al.*, 2005). Les frottis sanguins montrent des piroplasmes intra-érythrocytaires morphologiquement identiques à *Cytauxzoon felis*. Les analyses phylogénétiques des séquences ADN du parasite révèle un groupe apparenté à *Cytauxzoon felis* identifié comme une nouvelle espèce par l'analyse de la moyenne corrigée du pourcentage de divergence et désigné sous le nom de *Cytauxzoon manul*.

Actuellement, seules ces deux espèces sont reconnues. Cependant d'autres protozoaires ont été décrits en Europe au cours de diverses études, notamment en Italie (Criado-Fornelio *et al.*, 2003), au Portugal (Alho *et al.*, 2016), en Roumanie (Gallusová *et al.*, 2016), en France (Legroux *et al.*, 2017b), en Espagne (Díaz-Regañón *et al.*, 2017), en Allemagne (Panait *et al.*, 2020), et en Suisse (Nentwig *et al.*, 2018). Alors que *C. felis* est bien étudié en Amérique du Nord, tant au niveau clinique que moléculaire, les *Cytauxzoons* européens demeurent peu caractérisés.

L'hôte du parasite semble être un félin sauvage ou domestique, le vecteur quant à lui reste non identifié au niveau européen, bien que différentes tiques dures, notamment *Ixodes ricinus*, puissent être de bons candidats en Europe (Gallusová *et al.*, 2016)

c. La classification phylogénétique de *Cytauxzoon*

Une étude récente (Panait *et al.*, 2021a) s'est concentrée sur la diversité génétique des *Cytauxzoon spp.* en Europe, en comparaison avec la génétique de *Cytauxzoon felis* très documentée aux Etats-Unis.

Dans cette étude, des analyses basées sur les séquences d'ADNr 18S, les gènes mitochondriaux COI et CytB sont étudiés. Les analyses des séquences d'ADNr

EU2 et EU3 respectivement majoritaire, minoritaire et rare. Les auteurs ont défini ces trois groupes en tant que nouvelles espèces en leur attribuant un résumé taxonomique et une description. L'espèce majoritaire (EU1) est ainsi nommée *Cytauxzoon europaeus n. sp.*, l'espèce minoritaire (EU2) nommée *Cytauxzoon otrantorum n. sp.* et l'espèce rare (EU3) nommée *Cytauxzoon banethi n. sp.*

Les auteurs ont conscience que leur travail ne prend aucunement en compte la morphologie des piroplasmes pour l'établissement de ces clades, cependant ils rappellent que des études précédentes ont démontré l'uniformité morphologique des *Cytauxzoon spp.* (Reichard *et al.*, 2005).

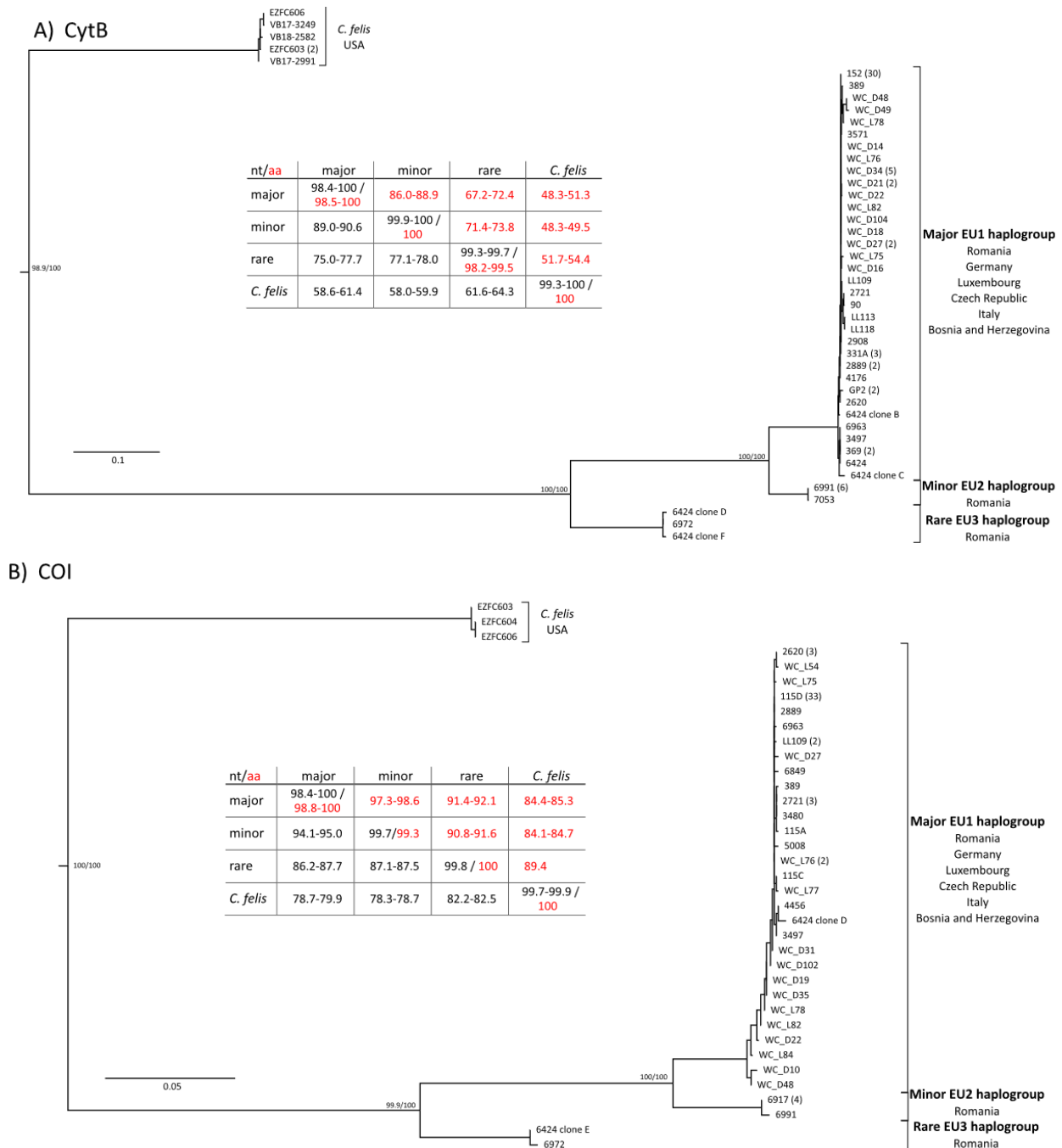


Figure 18: Arbres phylogénétiques évalués par la méthode du maximum de vraisemblance et identités de séquence par paire (%) au niveau des nucléotides et des acides aminés (rouge) des gènes CytB (A) et COI (B) de *Cytauxzoon spp.* de cette étude (Panait *et al.*, 2020). La barre d'échelle indique le nombre de substitutions nucléotidiques par site.

Dans la suite de cette étude, nous utilisons principalement les données obtenues sur le parasite *Cytauxzoon felis* et mentionnerons les espèces européennes sous le nom de *Cytauxzoon sp.*

2. Cycle et biologie

a. Félidés : réservoir et espèces cibles

De nombreuses études ont permis de mettre en évidence l'infection des lynx par *Cytauxzoon felis*. C'est le cas de l'étude de Blouin *et al.* (1984) qui a étudié le lynx roux (*Lynx rufus*) dans l'état de l'Oklahoma (Etats-Unis) (Blouin *et al.*, 1984), de l'étude de Shock *et al.* en 2011 qui a étudié le lynx roux dans 13 états des Etats-Unis (Shock *et al.*, 2011) et de l'étude de Bohin en 2018 qui a étudié le Lynx boréal (*Lynx lynx*) dans la région du Jura français (Bohin, 2018b). D'autres études préalables ont permis de considérer le lynx roux comme réservoir naturel de *C. felis* aux Etats-Unis (Glenn *et al.*, 1983; Glenn & Stair, 1984; Kier *et al.*, 1982). Malgré le manque d'étude sur le lynx boréal, il semblerait que cette espèce puisse être également considérée comme hôte réservoir de *Cytauxzoon sp.* en Europe, tout du moins en France. D'autres analyses, notamment sur la panthère et le cougar de Floride (Butt *et al.*, 1991; Harvey *et al.*, 2007; Rotstein *et al.*, 1999; Yabsley *et al.*, 2006) et sur le cougar de Louisiane (Shock *et al.*, 2011) ont mis en évidence la présence de *C. felis* chez ces espèces de félidés suggérant qu'elles peuvent constituer un réservoir naturel supplémentaire pour *C. felis*.

D'autres études appuient les observations précédentes, c'est-à-dire les félidés comme espèces cibles, par l'étude des chats sauvages (*Felis silvestris*). Ces études mettent en évidence la présence de *Cytauxzoon sp.* chez les individus prélevés (Hornok *et al.*, 2022; Panait *et al.*, 2021a; Veronesi *et al.*, 2016). De même d'autres études concernant l'infection du chat domestique (*Felis catus*) par *C. felis* ont mis en évidence la capacité de cette espèce à être réceptive (Allen *et al.*, 2019; Bohin, 2018b; Reichard *et al.*, 2013).

Dans l'étude de Kier *et al.* en 1982, des schizontes de *C. felis* ont été inoculés à 33 espèces différentes de vertébrés domestiques (4 espèces d'animaux domestiques de ferme, 9 espèces d'animaux de laboratoire et 17 espèces sauvages) afin d'étudier l'impact que le parasite peut avoir sur d'autres animaux. Les seuls animaux ayant présentés des signes clairs de Cytauxzoonose étaient les lynx roux (*Lynx rufus*) (Kier *et al.*, 1982). Ainsi, il semblerait que les félidés soient les espèces cibles de *Cytauxzoon sp.*

b. Le vecteur

Actuellement, les tiques dont on a démontré expérimentalement la capacité vectorielle de transmission de *C. felis* aux chats sont les adultes *Amblyoma americanum* (Reichard *et al.*, 2009; 2010; 2013; 2019), les nymphes *A. americanum* (Allen *et al.*, 2019), les adultes *Dermacentor variabilis* (Blouin *et al.*, 1984). Les tiques hôtes de *C. manul* et *Cytauxzoon sp.* européennes et leur cycle ne sont pas connus. En Europe, la tique *Ixodes ricinus* étant la plus répandue dans les écosystèmes forestiers mais également sur les chats sauvages (D'Amico *et al.*, 2017) et domestiques (Davies *et al.*, 2017; Geurden *et al.*, 2018) mais également la seule espèce de tique trouvée sur les carcasses de lynx roumains (D'Amico *et al.*, 2017) et boréal (Gallusová *et al.*, 2016), elle est suggérée comme vecteur potentiel en Europe (Gallusová *et al.*, 2016; Panait *et al.*, 2021a).

c. Le cycle au sein du vecteur et de l'hôte

Le cycle du protozoaire *Cytauxzoon* s'apparente au cycle de *Theileria sensu stricto*, c'est ce qui a été étudié par Jalovecka *et al.* en 2018. Les différentes phases du cycle se déroulent au sein d'un hôte félin ou au sein d'un vecteur tique (Figure 20). Quatre phases se succèdent : schizogonie, mérogonie, gamogonie et sporogonie ; chacune correspondant à un moment précis du cycle de transmission du protozoaire (Jalovecka *et al.*, 2018).

Schizogonie et mérogonie sont des multiplications asexuées se déroulant au sein des cellules sanguines de l'hôte vertébré. La schizogonie a lieu au sein des cellules leucocytaires et favorise la multiplication rapide du parasite formant ainsi des schizontes multinucléés. La schizogonie se termine par la production de mérozoïtes non nucléés libérés dans la circulation sanguine de l'hôte. Ces derniers envahissent ensuite les érythrocytes où se déroule alors la mérogonie qui est donc une multiplication intra-érythrocytaire (Jalovecka *et al.*, 2018)

La gamogonie est la reproduction sexuée se déroulant à l'intérieur de l'intestin moyen de la tique qui sera ensuite suivie de l'invasion des tissus de la tique. Cette phase du cycle débute par l'apparition de gamétocytes dans les globules rouges de l'hôte. Lors de l'absorption du sang par le vecteur tique, ces gamétocytes poursuivent leur cycle et se transforment en gamètes. Un fois dans la lumière de l'intestin moyen de la tique, la fécondation a lieu, un zygote naîtra de ce processus. Celui-ci pénètre dans la matrice péritrophique de la tique jusqu'aux cellules épithéliales. Le zygote subit ensuite une division aboutissant à la formation de kinètes qui envahiront directement les glandes salivaires de la tique (Jalovecka *et al.*, 2018)

Enfin, la sporogonie est la prolifération asexuée dans les glandes salivaires de la tique, formant des sporozoïtes. Elle débute après l'invasion des glandes salivaires des tiques par les kinètes qui forme ensuite un sporoblaste (maillage multinucléé). Une fois la tique attachée à son hôte, ce sporoblaste mûrit et entraîne la libération des sporozoïtes dans la salive de la tique (Jalovecka *et al.*, 2018).

Toutes ces phases du cycle sont résumées dans la Figure 27.

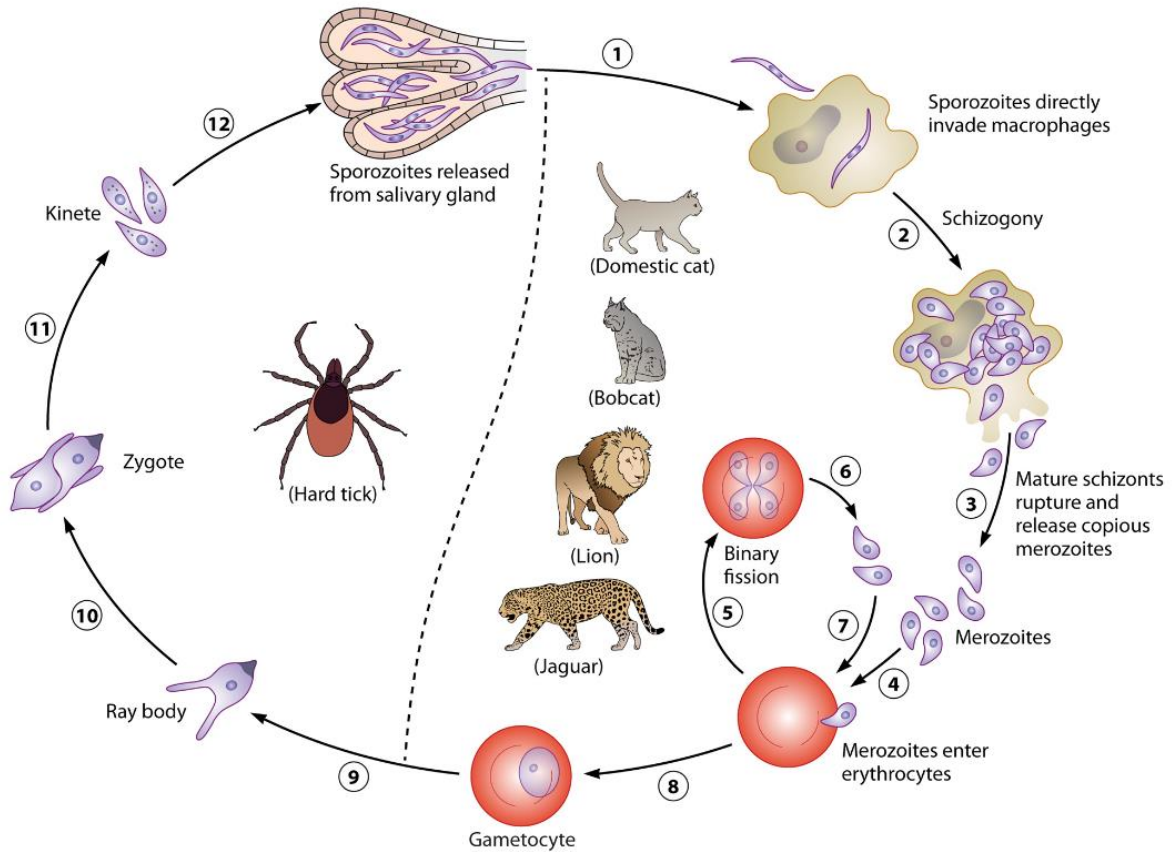


Figure 20 : Cycle de vie schématique de *Cytauxzoon felis* (Jin-Lei *et al.*, 2017)

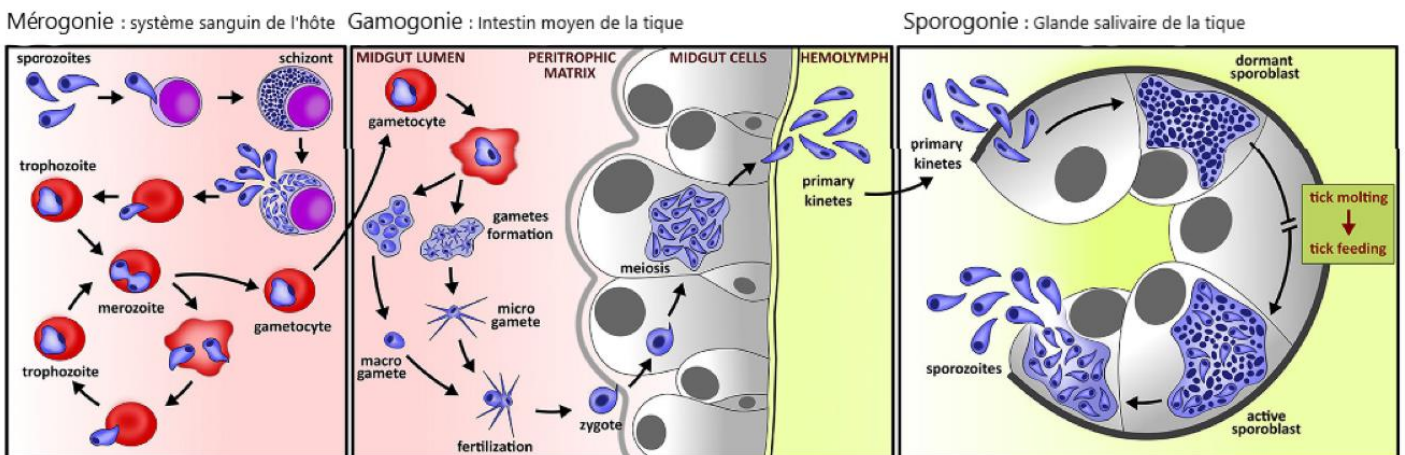


Figure 19 : Cycle de transmission de *Theileria sensu stricto* et *Cytauxzoon sp* (Jalovecka *et al.*, 2018).

3. Epidémiologie

a. Répartition géographique de *Cytauxzoon* sp. en Europe

Le protozoaire *Cytauxzoon felis* a fait l'objet de nombreuses études aux Etats-Unis sur sa répartition géographique (Shock *et al.*, 2011; Tarigo *et al.*, 2013). Aussi nous concentrerons nous principalement sur la répartition géographique en Europe qui a fait l'objet d'études récentes.

Cytauxzoon sp. a été identifié chez des chats domestiques (*Felis catus*), des chats sauvages (*Felis silvestris*), le lynx boreal (*Lynx lynx*) et le lynx ibérique (*Lynx pardinus*) à travers toute l'Europe (France, Italie, Allemagne, Suisse, Luxembourg, Espagne, Roumanie, République tchèque) (Alho *et al.*, 2016; Bohin, 2018b; Criado-Fornelio *et al.*, 2003; Díaz-Regañón *et al.*, 2017; Gallusová *et al.*, 2016; Legroux *et al.*, 2017b; Nentwig *et al.*, 2018; Panait *et al.*, 2020; Veronesi *et al.*, 2016; Willi *et al.*, 2022).

Le parasite a été pour la première fois mentionné au cours d'une étude réalisée en 2009, étudiant 116 chats sur le territoire français au sein desquels un seul chat présentait de l'ADN de *Cytauxzoon* sp. (Criado-Fornelio *et al.*, 2009). Le Nord-Est de l'Italie a été la première zone endémique d'Europe décrite en 2012 (Carli *et al.*, 2012) suivi par l'étude de Veronesi *et al.* identifiant la présence du parasite au Nord-Est et au Centre de l'Italie (Figure 28). Cette dernière étude portait sur des cadavres de chats sauvages (Veronesi *et al.*, 2016). La même année, une étude au Portugal mentionne un cas de Cytauxzoonose chez un chat domestique (Alho *et al.*, 2016), suivie de l'étude de Legroux *et al.* mentionnant également le premier cas diagnostiqué de Cytauxzoonose en France (Legroux *et al.*, 2017b).

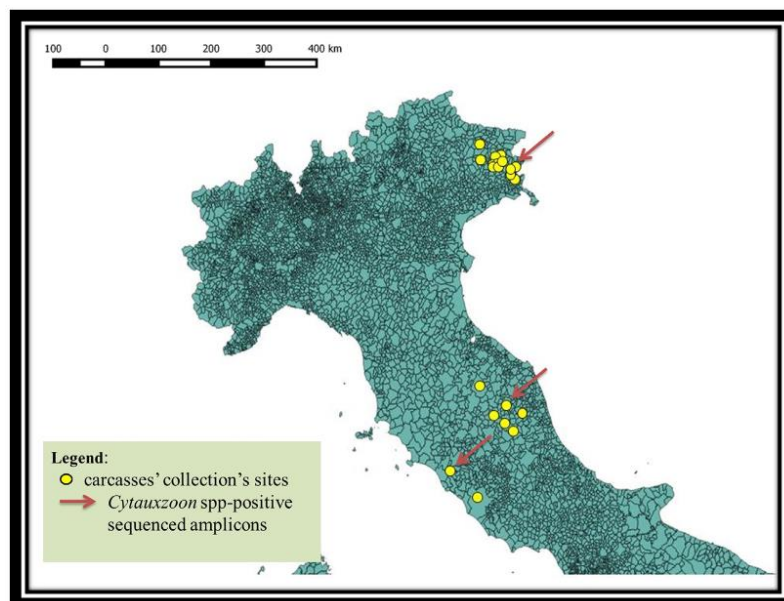


Figure 21 : Carte de l'Italie : sites de collecte où les 21 carcasses de chats sauvages européens (*Felis silvestris silvestris*) ont été trouvées et examinées pour *Cytauxzoon* spp. et où des échantillons positifs ont été récupérés (Veronesi *et al.*, 2016)

L'étude de Bohin en 2018 sur des prélèvements de lynx boréal provenant d'animaux sauvages collectés dans le cadre du réseau SAGIR (15 échantillons de lynx ont pu être examinés) a mis en évidence la présence de lynx boréal positifs à *Cytauxzoon sp.* dans le département du Jura (France) (Figure 22) avec une prévalence bien plus supérieure que celle de 20% estimée chez le lynx roux (*Lynx rufus*) (Shock *et al.*, 2011).

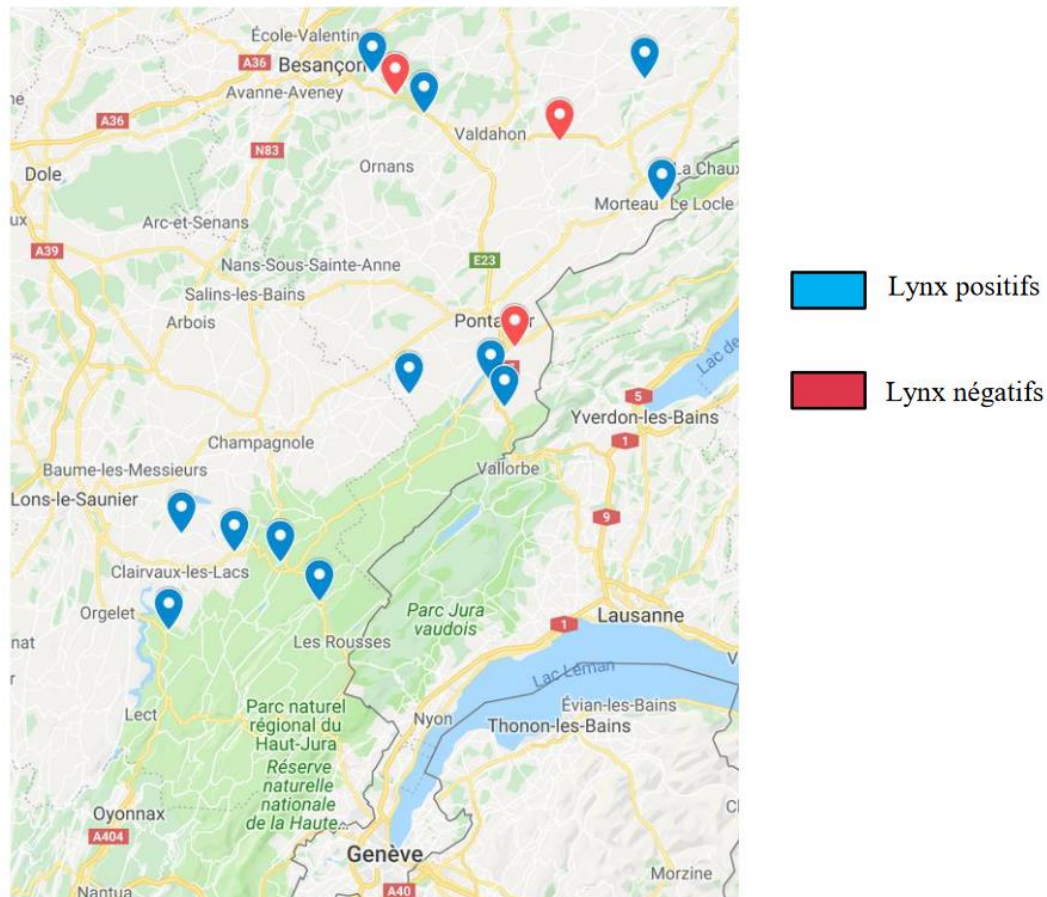


Figure 22 : Géolocalisation des Lynx positif à *Cytauxzoon sp.* dans de département du Jura, France (Bohin, 2018b)

Une étude récente sur la classification phylogénétique a regroupé des échantillons de 106 carcasses (92 chats sauvages et 14 lynx boréaux) provenant d'Allemagne, de Roumanie, de République tchèque et du Luxembourg mettant ainsi en évidence une répartition globale de *Cytauxzoon sp.* au sein de l'Europe (Figure 23) (Panait *et al.*, 2020).

Une étude Suisse récente a analysé des échantillons différents selon 4 études distinctes (Willi *et al.*, 2022). La première étude (étude A) comprenait des échantillons provenant de 13 chats du Centre de la Suisse, l'étude B des échantillons de 881 chat de toutes la Suisse, l'étude C des échantillons de 91 chats errants du Nord-Ouest de la Suisse et 501 chats anémique de toute la Suisse, enfin, l'étude D des échantillons de 65 chats domestiques obtenus en 2003 et 34 chats sauvages européens de l'Est de la France obtenus entre 1995 et 1996. Ces échantillons sont analysés pour *Cytauxzoon sp.* par PCR puis les échantillons positifs sont séquencés à l'aide des gènes de l'ARNr 18S, du cytochrome b (CytB) ou du cytochrome c (COI). Lors de cette étude, la prévalence globale chez les chats domestiques suisses pour l'infection par

Cytauxzoon sp. s'est avérée faible, cependant une zone sensible au Nord-Ouest et Centre de la Suisse a été mise en évidence (Figure 24) (Willi *et al.*, 2022).

L'ensemble de ces différentes études mettent en évidence la présence du protozoaire *Cytauxzoon* sp. en Europe et sa répartition globale au sein de celle-ci.

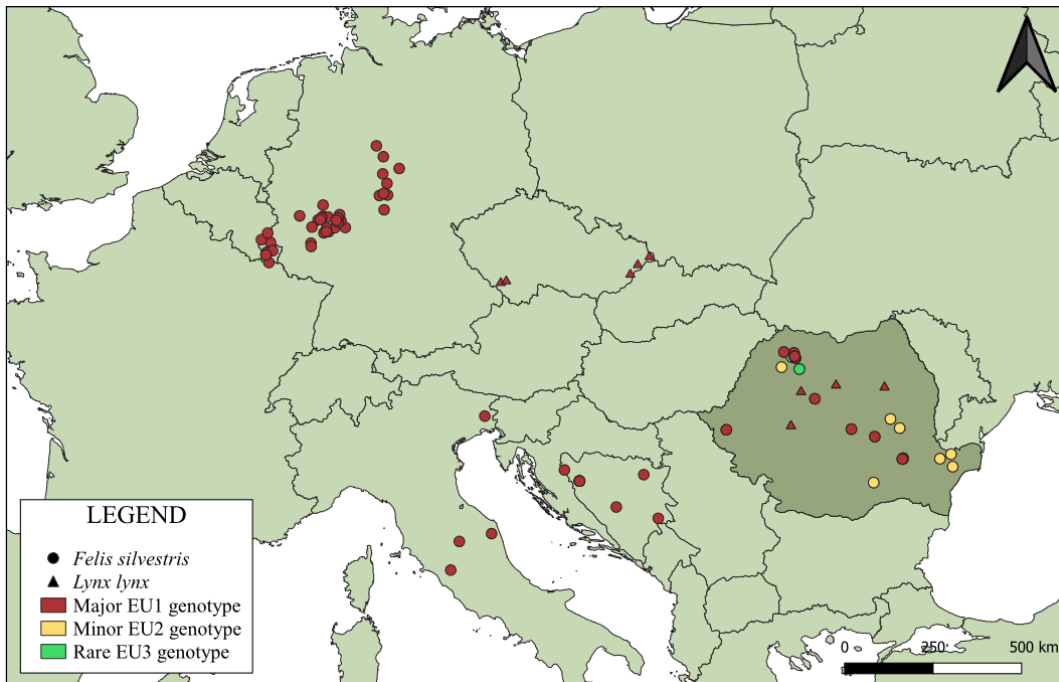


Figure 23 : Distribution géographique des génotypes européens de *Cytauxzoon* spp., différenciés par les hôtes (Panait *et al.*, 2020)

b. Saisonnalité

Aux Etats-Unis, des études sur *C. felis* ont mis en évidence un modèle bimodal pour les cas de Cytauxzoonose avec un premier grand pic entre mai et juin, puis un deuxième plus faible en septembre (Figure 25) (Reichard *et al.*, 2008; Wikander *et al.*, 2020). Ce modèle bimodal est lié à l'activité saisonnière des tiques, en effet le pic d'activité des adultes et des nymphes d'*A. americanum* se produit d'avril à juin et d'août à septembre, ceci pouvant varier selon les régions géographiques (Reichard *et al.*, 2008; Shock *et al.*, 2011).

Dans le paragraphe précédent nous avons vu que la saisonnalité de la maladie suit la saisonnalité du vecteur tique (Reichard *et al.*, 2008 ; Shock *et al.*, 2011). Cette saisonnalité dépend de facteurs environnementaux tels que la température, les précipitations et l'humidité. La localisation des chats est donc importante pour le contact avec ces vecteurs. En effet il a été mis en évidence que les zones résidentielles à faible densité, les habitats boisés ou les lieux à proximité de zones naturelles non

gérées représentent des facteurs de risque car ces lieux sont favorables au développement de la population de tiques et donc le contact avec la population de chats, mais ces zones sont également des lieux favorables à la présence de lynx roux (Jin-Lei *et al.*, 2017; Reichard *et al.*, 2008).

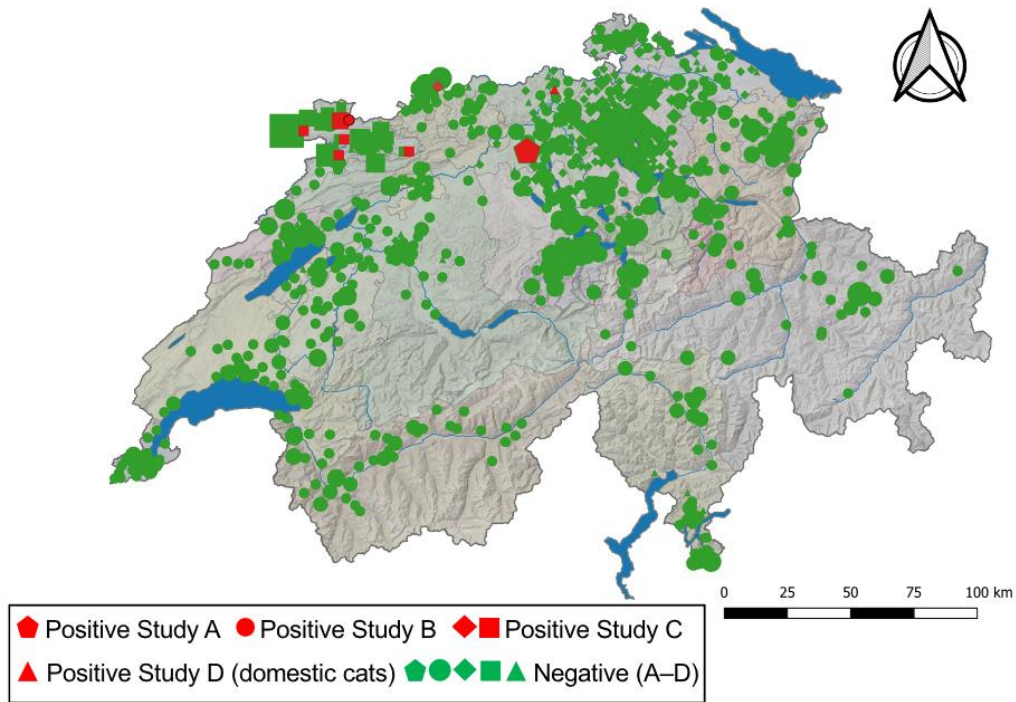


Figure 24 : Carte de la Suisse montrant la distribution géographique des échantillons analysés. L'origine géographique des chats des zones d'étude A (pentagones), B (cercles), C (losanges : chats anémiques ; carrés : chats errants) et D (triangles : chats domestiques de 2003 ; étoiles : chats sauvages européens de 1995-1995) en Suisse est indiquée. La couleur des symboles indique les échantillons PCR-positifs (rouge) et -négatifs (vert). La taille des symboles indique le nombre d'échantillons de *Cytauxzoon* spp. PCR-positifs ou -négatifs par site (Willi *et al.*, 2022)

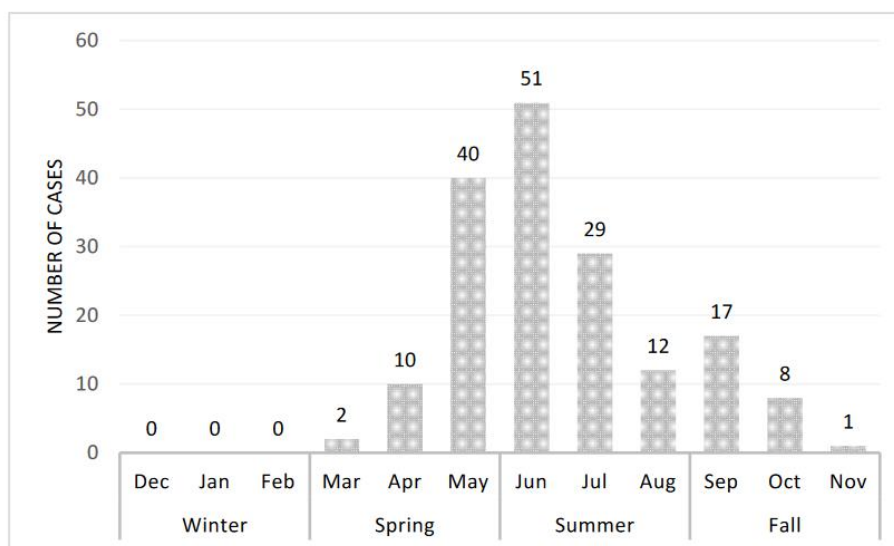


Figure 25 : Cas de *Cytauxzoonose* aiguë par mois. Etude rétrospective sur les cas de mai 2006 à octobre 2019 aux Etats-Unis. Les nombres de cas représentent la somme du nombre total de cas pour chaque mois de toutes les années. Ces chiffres représentent le nombre brut de cas de *Cytauxzoonose* aiguë (Wikander *et al.*, 2020).

c. Facteurs de risque

Des facteurs intrinsèques à la population de chat tel que l'âge, le sexe, le mode de vie peuvent être à risque. En effet, il a été constaté que les jeunes chats (entre 1 à 4 ans) sont majoritairement représentés dans les cas de Cytauxzoonose, de même pour les mâles et les chats vivant principalement à l'extérieur (Birkenheuer *et al.*, 2006; Wikander *et al.*, 2020)

4. Pathogénie, tableau clinique et lésions chez le chat domestique

La pathogénie de l'infection par *Cytauxzoon felis* chez les chats domestiques a été décrites de nombreuses fois aux Etats-Unis et est clairement détaillée (Lloret *et al.*, 2015; Reichard *et al.*, 2021) tandis que celle de *Cytauxzoon sp.* n'est pas entièrement élucidée mais semble différer de celle causée par *C. felis* (Nentwig *et al.*, 2018).

a. Pathogénie et tableau clinique de *Cytauxzoon felis* décrits aux Etats Unis

i. Pathogénie

Cytauxzoon felis a fait l'objet de nombreuses études aux Etats-Unis, ainsi une grande documentation sur ce parasite existe. Les tiques vectrices réalisent leur repas de sang sur un hôte réservoir naturel (lynx, chat sauvage, chat domestiques) et ingèrent des mérozoïtes. Une fois au sein de la tique, le parasite réalise une réplication sexuelle (gamétogénèse) dans l'intestin et les glandes salivaires de celle-ci. Des sporozoïtes sont alors formés et peuvent être transmis lors d'un prochain repas de sang. Au sein de l'hôte, les sporozoïtes subissent une réplication asexuée dans les macrophages. Cette réplication de *C. felis* entraîne une distension et un agrandissement en grandes structures appelées schizontes. Souvent appelées mégaschizontes, ces cellules peuvent agir comme des thrombi et occlurent les vaisseaux. Une thrombose des vaisseaux affectés et des modifications histologiques correspondant à une ischémie sont fréquemment observées dans de nombreux tissus, y compris le cerveau et le cœur (Clarke & Rissi, 2015). Les poumons, la rate et le foie sont généralement les organes les plus sévèrement touchés, mais la plupart des organes parenchymateux peuvent être atteints entraînant leur défaillance (Lloret *et al.*, 2015; Meinkoth & Kocan, 2005; Reichard *et al.*, 2021). La dissémination généralisée des schizontes entraîne une thrombose parasitaire, une altération de la circulation, une infection des tissus et une réponse inflammatoire systémique sévère, qui peut conduire au dysfonctionnement et à la défaillance de plusieurs organes. Une mort dans les trois semaines suivant l'infection a été décrite (Lloret *et al.*, 2015; Snider *et*

al., 2010). Un grand nombre de mérozoïtes est libéré lorsque les schizontes se rompent dans la circulation, infectant alors les globules rouges et d'autres cellules mononucléées. Cette maladie est donc caractérisée par une érythroparasitémie observable sur des frottis sanguins, pouvant conduire à une anémie hémolytique et une érythrophagocytose (Lloret *et al.*, 2015).

ii. Tableau clinique

Le tableau clinique de la Cytauxzoonose se présente généralement sous une forme aiguë avec de la fièvre, une anorexie, une léthargie, une asthénie, une déshydratation, une dyspnée, une tachycardie, des vomissements, une hyperthermie en phase aiguë et hypothermie en fin d'évolution, une crise hémolytique, et un possible ictère. Les chats présentent ces signes cliniques environ 11 à 14 jours après avoir été piqués par une tique infectée par *C. felis* (Jin-Lei *et al.*, 2017; Reichard *et al.*, 2021). La maladie évolue rapidement, les chats moribonds présentent souvent des signes de décubitus, d'hypothermie et de vocalisation dans les phases terminale de la maladie. En l'absence de traitement, de nombreux chats succombent dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes (Beugnet *et al.*, 2021; Jin-Lei *et al.*, 2017).

Les analyses biologiques des chats atteints peuvent révéler une leucopénie, une thrombopénie avec une possible anémie non régénérative devenant régénérative si le chat survit. Cette anémie est due à la fois à l'hémolyse et à une atteinte médullaire (Figure 26) (Beugnet *et al.*, 2021; Reichard *et al.*, 2021). Une hyperbilirubinémie, une bilirubinurie, une augmentation des enzymes hépatiques, une hyperglycémie et une hypoalbuminémie sont également observables chez les chats atteints. Une coagulation intravasculaire disséminée peut également être mise en évidence par les tests de coagulations, malgré tout, les saignements hémorragiques restent rares (Beugnet *et al.*, 2021).

Les chats qui survivent à une Cytauxzoonose aiguë conservent des piroplasmes intra-érythrocytaires et deviennent infectés de façon persistante et sont donc considérés comme porteurs à vie de *C. felis* (Cohn *et al.*, 2011; Jin-Lei *et al.*, 2017). Si la Cytauxzoonose était souvent fatale il y a dix ans, il semble que les formes cliniques plus atténuées se généralisent, avec un meilleur taux de survie. En Europe, les infections restent subaiguës (Beugnet *et al.*, 2021).



Figure 26 : Chats ayant développé une Cytauxzoonose suite à une infection par *Cytauxzoon felis*. (A) L'asthénie et la léthargie sont les premiers signes cliniques que les propriétaires remarquent chez les chats infectés par *C. felis* (Reichard et al., 2021).

b. Pathogénie et tableau clinique de *Cytauxzoon sp* décrits en Europe

La pathogénie de l'infection par *Cytauxzoon sp.* chez les chats domestiques n'est pas entièrement élucidée. La phase aiguë de la Cytauxzoonose à *C. felis* est causée par les schizontes (voir partie 4.a.). La schizogonie n'a pas encore été identifiée chez les chats infectés par *Cytauxzoon sp.* (Carli et al., 2012, 2014; Legroux et al., 2017a), mais il est très probable que ce dernier présente les mêmes phases étant donné la phylogénie moléculaire des organismes *Cytauxzoon spp.* (Nentwig et al., 2018). Des infections symptomatiques et asymptomatiques à *Cytauxzoon sp.* ont été documentées dans des rapports antérieurs et actuels (Alho et al., 2016; Carli et al., 2012, 2014; Legroux et al., 2017a). Les symptômes mis en évidence lors des études de cas en Europe ont mis en évidence les mêmes que ceux révélés lors de Cytauxzoonose à *C. felis*, notamment léthargie, anorexie, hyperthermie, asthénie, tachycardie, dyspnée et tachypnée, avec un temps de recoloration capillaire (TRC) supérieur à 2 secondes (Alho et al., 2016; Legroux et al., 2017a; Panait et al., 2020).

5. Diagnostic

a. Biologie médicale

Le diagnostic définitif repose sur l'observation de *C. felis* dans les tissus infectés ou par la détection des parasites par PCR (Reichard *et al.*, 2021).

Les techniques PCR utilisant des amorces qui amplifient des segments génétiques spécifiques de *C. felis* sont les méthodes moléculaires les plus utilisées pour diagnostiquer l'infection par *C. felis*. Ces méthodes moléculaires sont considérablement plus sensibles et spécifiques par rapport à la microscopie optique, mais elles prennent plus de temps et sont plus coûteuses. Les différentes cibles génétiques utilisées pour le diagnostic de *C. felis* par séquençage comprennent l'ARNr 18S, l'*internal transcribed spacer 1* (ITS1), l'ITS 2, le cytochrome b (cytb) et la sous-unité III de la cytochrome c oxydase (cox3) (Reichard *et al.*, 2021). L'étude récente de Willi *et al.*, (2022) a utilisé l'ARNr 18S, le cytochrome b (cytb) et la sous unité I du cytochrome c oxydase (COI) pour le séquençage des échantillons positifs.

b. Cytologie, hématologie

L'observation microscopique des piroplasmes dans les érythrocytes sur frottis de sang fin coloré au Wright-Giemsa est une méthode aisée à réaliser (Figure 27). Les piroplasmes de *Cytauxzoon felis* sont peuvent apparaître sous une forme ovale bipolaire avec la présence de corps anaplasmoïdes. La forme la plus décrite est celle en « chevalière ». Le diamètre varie entre 0,2 et 2,5 μm (Sherill & Cohn, 2015). Cependant cette méthode est très peu sensible, en effet la confusion avec *Babesia sp.* ou *Theileria sp.* est possible. De plus les signes cliniques peuvent précéder la présence de piroplasmes de *C. felis* dans les érythrocytes de plusieurs jours (Sherill & Cohn, 2015).

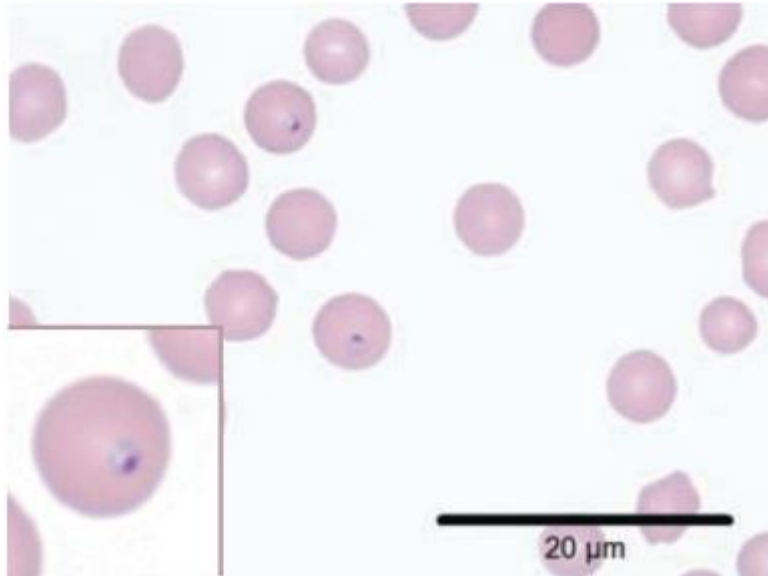


Figure 27 : Piroplasmes de *Cytauxzoon felis*. Préparation colorée au Wright-Giemsa montrant deux piroplasmes intra-érythrocytaires de coloration violet foncé avec l'apparence classique d'une "chevalière" (encart). Les piroplasmes peuvent également se présenter sous la forme de structures ovales bipolaires, de corps ronds anaplasmoïdes ou de tétrades ; ils ont généralement un diamètre de 1 à 2 μm . Les érythrocytes félines ont un diamètre d'environ 5 μm (Sherill & Cohn, 2015).

c. Histologie

L'observation des schizontes dans les macrophages intravasculaires à partir de biopsie du foie, de la rate et/ou du poumon permet un diagnostic histologique (Figure 28 Figure 21) (Sherill & Cohn, 2015).

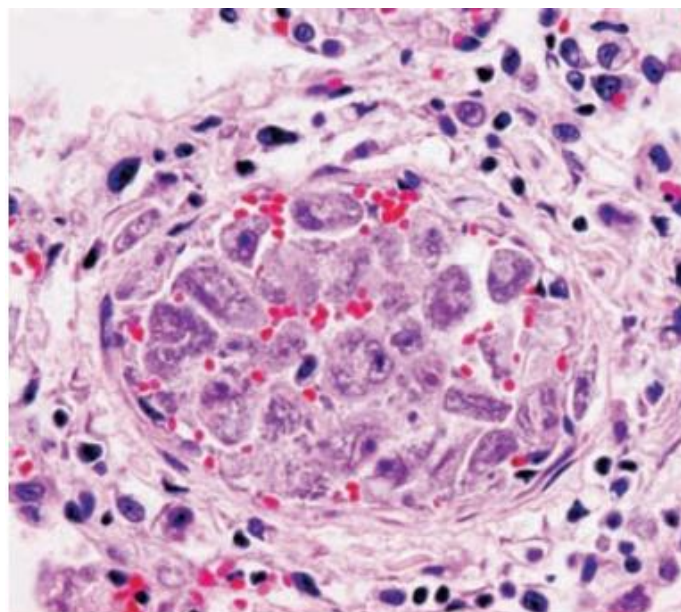


Figure 28 : Occlusion vasculaire secondaire à des macrophages infectés par *Cytauxzoon felis*. Une veine pulmonaire de taille moyenne est nettement distendue et presque complètement obstruée par une grande quantité de monocytes chargés de schizontes sévèrement hypertrophiés (Sherill & Cohn, 2015).

d. Examen nécropsique

L'évolution rapide de la maladie menant parfois à la mort des chats fait que les chats atteints sont généralement en bonne condition physique au moment de leur mort. Leurs muqueuses sont cependant pâles et ictériques et la plupart présentent des poumons congestionnés et œdématisés, une splénomégalie et des nœuds lymphatiques hypertrophiés. Sur de nombreux tissus (poumons, vessie, reins, cœurs, méninges) des ecchymoses et des pétéchies sont observables. On observe également une augmentation du diamètre des veines abdominales et un épanchement pleural, péricardique ou abdominal chez certains animaux (Meinkoth & Kocan, 2005).

Lors de l'analyse de 148 cas archivés de chats infectés par *C. felis* entre janvier 1995 et juin 2005 au Laboratoire de diagnostic des maladies animales de l'Oklahoma, des lésions pulmonaires causées par ce parasite ont été mises en évidence telles qu'une pneumonie interstitielle modérée, une légère implication des macrophages alvéolaires, une légère hémorragie intra-alvéolaire et une occlusion vasculaire modérée à sévère, avec un œdème pulmonaire fréquent (Snider *et al.*, 2010).

6. Traitement

Le traitement actuellement recommandé pour la Cytiauxzoonose à *Cytiauxzoon felis* comprend une combinaison d'atovaquone (15 mg/kg PO q8h) et d'azithromycine (10 mg/kg PO q24h) (Cohn *et al.*, 2011; Sherill & Cohn, 2015) associée à un traitement de soutien.

a. Traitement de soutien

L'efficacité d'un traitement de soutien n'a pas été démontrée, cependant celui-ci est basé sur l'observation des symptômes du malade. Ainsi il est préconisé de corriger la déshydratation et les pertes potentielles par une fluidothérapie en veillant à ne pas aggraver la pneumonie et l'œdème potentiellement présents (fluides cristalloïdes IV, héparine pour prévenir la CIVD). Lorsque les chats sont atteints d'anémie chronique, une transfusion de sang total ou d'hématies est envisageable (Sherill & Cohn, 2015). L'utilisation d'un analgésique tel que la buprénorphine peut également être adaptée à l'état du chat tout comme une supplémentation en oxygène lorsque le chat présente une détresse respiratoire ou une tachypnée pouvant aller jusqu'à une thoracocentèse dans le cas d'épanchement pulmonaire (Sherill & Cohn, 2015). Une sonde naso-oesophagienne peut également être installée afin de permettre une alimentation entérale et limiter le stress. Bien que les vomissements ne soient pas toujours rapportés dans les cas étudiés, l'administration de maropitant est indiquée chez les chats présentant des vomissements ou de l'hypersalivation (Sherill & Cohn, 2015).

b. Traitement spécifique : atovaquone et azithromycine

L'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides qui cible les ribosomes mitochondriaux du parasites alors que l'atovaquone, un analogue de l'ubiquinone, cible le cytochrome b, désorganisant le transport d'électrons dans la mitochondrie du parasite (Schreeg *et al.*, 2013).

Une étude a comparé l'efficacité de ce traitement par rapport à l'imidocarbe utilisé sur les babésies (Cohn *et al.*, 2011). Le traitement par association d'atovaquone et azithromycine a permis d'obtenir un taux de survie de 60%, et les chats traités avaient 7,2 fois plus de chances de survivre jusqu'à la sortie de l'hôpital (Cohn *et al.*, 2011) tandis que le traitement à base d'imidocarbe a obtenu un taux de survie de 26% prouvant ainsi l'efficacité du traitement à base d'atovaquone et azithromycine.

c. Le cas de *Cytauxzoon sp.*

Le traitement adapté à l'infection par *Cytauxzoon sp.* reste inconnue en raison du manque d'études cliniques contrôlées (Panait *et al.*, 2020). Une efficacité supposée du traitement à base d'atovaquone et azithromycine a été mise en évidence lors de l'étude de trois chatons infectés par *Cytauxzoon sp.* en Suisse (Nentwig *et al.*, 2018). D'autres traitements à base d'antiprotozoaire tel que le dipropionate d'imidocarbe et la doxycycline ont été utilisées dans d'autres études récentes d'infection à *Cytauxzoon sp.* (Alho *et al.*, 2016; Carli *et al.*, 2012, 2014; Legroux *et al.*, 2017a). Au sein de ces études, l'efficacité du dipropionate d'imidocarbe a été remise en question tandis que dans une autre, l'ajout de doxycycline a fait disparaître la parasitémie chez le patient (Carli *et al.*, 2014; Legroux *et al.*, 2017a)

7. Prévention

La prévention de la maladie repose actuellement sur la protection contre les ectoparasites. Garder les chats à l'intérieur réduit le risque d'exposition (Sherill & Cohn, 2015). Une étude utilisant un collier à base de 10% d'imidaclopride et 4,5% de fluméthrine sur des chats mis en contact avec des tiques a permis de mettre en évidence que tous les chats traités grâce à ce collier ne présentent aucune tique contrairement à la population témoin (Reichard *et al.*, 2013). Ceci implique alors qu'un chat traité sera moins en contact avec le vecteur de la maladie.

Au vu des réactions immunitaires qui ont lieu lors de l'infection par *Cytauxzoon spp.* (voir partie I.), l'élaboration d'un vaccin est envisageable. Malheureusement, l'agent causal n'ayant pas encore été cultivé en continu *in vitro*, les approches traditionnelles de développement de vaccins sont hors de portée. Tarigo *et al.*, (2013) ont utilisé la génomique comparative pour interpréter le génome de *Cytauxzoon felis* afin d'identifier un antigène vaccinal candidat pour la Cytauxzoonose. Leur étude a mis

en évidence un fort niveau de transcrit du gène cf76 dans les tissus où se trouvaient des schizontes. De l'antisérum de chat survivant à la Cytiauxzoonose a été testé avec des sous-domaines recombinants de cf76 ce qui a révélé une séro-réactivité élevée. Les données de cette étude indiquent l'identification du premier antigène candidat potentiel pour un vaccin contre la Cytiauxzoonose (Tarigo *et al.*, 2013).

Un autre approche vaccinale serait l'élaboration d'un vaccin anti-tiques mentionnée lors de l'étude de Abbas *et al.* (2022) par l'approche des serpines qui résoudrait un certains nombres de maladies inoculées par ces vecteurs mais également résoudrait la problématique environnementale des traitements anti-tiques.

CHAPITRE 2 : ETUDE EXPERIMENTALE

Cette étude fait suite à celle de Clara Bohin réalisée dans le cadre de sa thèse d'exercice vétérinaire (Bohin, 2018b) dont le but était de déterminer la présence du parasite *Cytauxzoon felis* chez le chat domestiques (*Felis catus*) et le lynx boréal (*Lynx lynx*) dans les zones d'habitation du lynx en France en se concentrant sur le département du Jura. Il s'agissait d'une étude descriptive transversale permettant d'établir un taux de prévalence concernant l'infection à *Cytauxzoon sp.* Ce travail a confirmé l'existence d'infection à *Cytauxzoon sp.* dans les zones d'habitation du lynx (*Lynx lynx*) en France, aussi bien chez le lynx que chez le chat domestique. Cependant, la prévalence de l'infection chez les chats domestiques reste incertaine et le vecteur de *Cytauxzoon sp.* inconnu.

La présente étude a pour but d'identifier l'éventuel vecteur qui pourrait être à l'origine de la transmission de l'infection par *Cytauxzoon felis* puis de compléter les données de prévalence de l'infection chez les chats domestiques (*Felis catus*).

I. Matériel et méthodes

1. Surveillance des tiques

a. Le choix des sites de collecte

Les tiques prélevées dans le Jura proviennent d'une zone géographique dans laquelle des lynx se sont révélés porteurs du parasite *Cytauxzoon sp.* (résultat positif à la PCR) (Bohin, 2018b).

Les prélèvements ont été réalisés en 2021 et 2022 au pic annuel d'activité des tiques.

En 2021, nous avons réalisés des prélèvements de tiques en milieu naturel sur 3 sites différents (site 1, 2 et 3) durant 3 mois (mai, juin, juillet) et ce à raison d'une fois par mois. En 2022 nous avons ajouté 2 nouveaux sites (site 4 et 5) en avril et en mai (Figure 29, Tableau I).

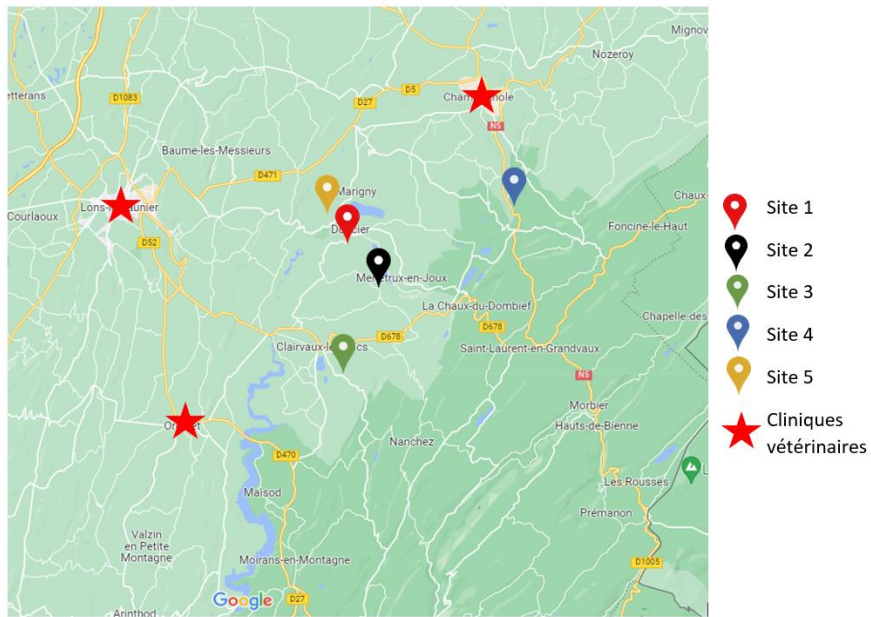
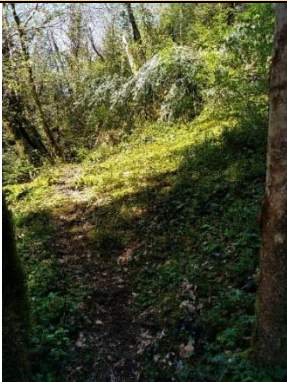
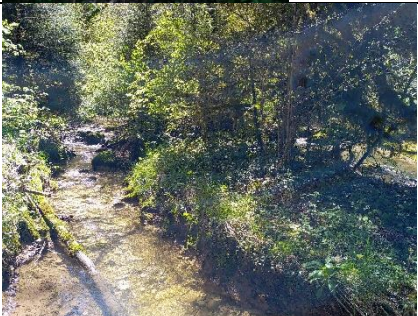


Figure 29 : Localisation des prélèvements de tiques (Tableau **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) et des cliniques vétérinaires participantes

Tableau 1 : Présentation de chaque site de collecte de tique des campagnes 2021 et 2022

Site de collecte	Nom de la commune	Coordonnée GPS	Description du lieu	Photo
Site 1	Doucier	46.646875, 5.777546	Chemin de passage d'animaux en forêt	
Site 2	Pellier	46.616858, 5.772572	Sous bois le long d'une rivière	

Site 3	Clairvaux les lacs	46.550393, 5.775548	Sous bois, le long d'un ancien chemin d'exploitation forestière		
Site 4	Le Vaudioux	46.682895, 5.936284	Sous bois, le long d'un ancien chemin d'exploitation forestière		
Site 5	Villard sur Ain	46.672274, 5.750092	Chemin le long des champs		

b. La collecte des tiques

Pour chaque site, le protocole de collecte consiste à :

- Prendre les coordonnées GPS.
- Passer sur le sol, sur une distance d'une dizaine de mètres (transect), un drap tenu par une tige en bois et une ficelle (technique du drapeau) (Figure 30). Les transects exploités en 2021 sont restés identiques en 2022.
- Retourner le drap avec précaution (Figure 31).
- Récolter les tiques présentes sur le drap à l'aide d'une pince puis les placer dans un grand tube Eppendorfs identifié pour le site et la date contenant de l'alcool 70° (Figure 32, Figure 33).
- Réitérer ces passages jusqu'à ce que le tronçon ne permette plus la récolte de tique, c'est-à-dire au maximum 15 fois sur les récoltes réalisées lors de cette étude
- Réitérer ces étapes pour 15 tronçons différents par site.



Figure 30 : Technique du drapeau pour la collecte de tique en milieu naturel



Figure 31 : Retourner le drap avec précaution afin de ne pas faire tomber les tiques accrochées



Figure 32 : Récolte des tiques accrochées à l'aide d'une pince à épiler



Figure 33 : Placer les tiques récoltées dans un tube rempli d'alcool

c. Identification

Les tiques collectées sont transmises à l'UMR INRAE VetAgro Sup EpiA (site de Marcy l'Etoile). On réalise alors, sous loupe binoculaire (Figure 34, Figure 35), une identification du genre et de l'espèce de chaque tique, ainsi que son stade physiologique et son sexe lorsque le stade physiologique le permet à l'aide d'une clé d'identification (Estrada-Peña *et al.*, 2017). Après identification les tiques sont alors placées une à une dans des petits Eppendorfs individuels contenant de l'alcool 70° et identifiés individuellement (Figure 36). Ces Eppendorfs sont ensuite envoyés au laboratoire UMR EPIA sur le site INRAE de Theix pour réaliser l'extraction de l'ADN.



Figure 34: Organisation du poste de travail : La loupe binoculaire au centre pour regarder individuellement chaque tique; le porte tube pour placer les Eppendorfs contenant une tique sexée et identifiée ; l'ordinateur pour récupérer les informations dans un fichier Excel



Figure 35: Observation à la loupe binoculaire d'une tique Ixodes ricinus adulte femelle



Figure 36 : Identification de chaque Eppendorfs contenant une tique selon le site de provenance et sa date de collecte

2. Surveillance des Chats

Cette partie de l'étude s'effectue dans la continuité de l'étude de Clara Bohin. Nous avons sélectionné 3 cliniques vétérinaires autour des zones de collectes de tiques cités plus haut (Figure 29). Ces cliniques étaient donc situées dans des zones où des lynx avaient été testés positifs pour *Cytauxzoon sp.* lors de la thèse de C. Bohin. Lorsque nous avons présentés le projet, les vétérinaires avec lesquels nous nous sommes entretenus avaient assisté, ou avaient entendu parler de la réunion d'information au Laboratoire Départementale Vétérinaire du Jura qui avait eu lieu pour la thèse de C. Bohin. Ils étaient donc, dans la majorité des cas, avertis de la circulation potentielle de *Cytauxzoon sp.* chez le chat domestique dans la région.

Sont inclus dans l'étude tous les chats domestiques ayant accès libre ou non à l'extérieur et vivants dans la zone géographique d'intérêt qui faisaient l'objet d'un prélèvement sanguin dans le cadre de la consultation. Les tubes sont conservés au congélateur et les propriétaires contactés pour obtenir leur consentement et répondre à un questionnaire afin de connaître précisément le mode de vie de leur animal (Annexe 1).

Les prélèvements sont réalisés sur les mois de juin à septembre inclus pour l'année 2021 puis d'avril à juin inclus pour l'année 2022.

II. Analyses moléculaires

1. Extraction de l'ADN des tiques

Les extractions ont été réalisées avec le kit NucleoSpin DNA Insect, Mini kit for DNA from insects® de Macherey Nagel, selon le protocole du fabricant.

Les extraits d'ADN sont ensuite conservés en tubes de 1,5mL à -20°C jusqu'à leur transfert à Vetagro Sup pour les analyses PCR.

Une qPCR 18S permettant d'amplifier l'ADN de la tique a été réalisée afin de confirmer le bon déroulé des extractions et donc de confirmer la présence d'ADN dans tous les échantillons.

2. Extraction de l'ADN du sang

L'ADN a été extrait des échantillons de sang de chat à l'aide d'un kit Qiagen QIAamp DNA Mini Blood® selon les recommandations du fabricant (Qiagen).

3. Recherche de *Cytauxzoon* par PCR et séquençage

a. Principe général de la PCR

La PCR (Polymerase Chain Reaction) est une méthode mise au point en 1985 par Mullis permettant d'amplifier *in vitro* un fragment d'ADN (de 100 à plusieurs milliers de bases nucléotidiques) à partir d'un génome complexe (Visee, 2008). La PCR utilise une propriété des ADN polymérases qui permet de synthétiser un brin complémentaire d'une séquence à partir d'une amorce. Il s'agit d'une technique d'amplification d'ADN compris entre 2 régions de séquences connues. Pour cela on utilise deux amorces oligonucléotidiques de synthèse complémentaires des extrémités 5' des deux brins d'ADN encadrant la séquence à amplifier. Chaque amorce est alors allongée, grâce à l'action d'une ADN polymérase, dans le sens 5'-3' (Visee, 2008). Une de ces amorces étant complémentaire du brin codant, l'autre du brin non codant.

Un cycle PCR se déroule en trois étapes :

- Séparation des brins d'ADN
- Hybridation des amorces
- Elongation par une ADN polymérase

La répétition de plusieurs cycle permet une amplification exponentielle de la séquence cible (Visee, 2008). Dans le cadre de notre étude, nous réalisons une « PCR nichée » (Nested PCR) : la méthode de PCR nichée consiste à réaliser deux PCR successives en utilisant des couples d'amorces différents, le deuxième couple d'amorces encadrant une séquence incluse dans celle qui est amplifiée par le premier couple d'amorce. Cette technique permet d'augmenter la spécificité et le taux d'amplification dans le même temps.

b. Amplification PCR de l'ADN extrait des échantillons de tiques et de chats

Chaque extrait d'ADN est analysé selon une méthode PCR publiée par Jefferies *et al.* 2007.

Cette méthode a initialement été développée pour l'amplification d'un fragment d'environ 800 paires de bases de l'ADNr 18S des piroplasmes des genres *Babesia* et *Theileria* du chien (Jefferies *et al.*, 2007) mais elle a montré sa capacité à amplifier les protozoaires du genre *Cytauxzoon* des félins lors d'une précédente étude réalisée au laboratoire (Legroux *et al.*, 2017b).

Pour chaque échantillon récolté (sang ou tiques), nous utilisons 1µL d'ADN extrait associé à 24µL d'un mélange (dit « MIX ») de réactifs contenant notamment des nucléotides (ATGC), les amorces et l'ADN polymérase.

Un témoin positif garant de la réussite de l'amplification et un témoin négatif garant de l'absence de contamination ont été ajoutés pour chaque PCR.

Les tubes sont ensuite placés dans un thermocycleur pour la réalisation des différentes étapes de l'amplification moléculaire.

c. Révélation

La révélation est réalisée par électrophorèse sur gel d'agarose (1,5%) coloré au bromure d'éthidium (colorant fluorescent utilisé pour le marquage et la détection des acides nucléiques). Cette molécule s'intercale entre les paires de base des acides nucléiques ce qui permet d'exalter sa fluorescence dans le visible. On révèle cette fluorescence par excitation sous illumination par UV courts (300 nm) en plaçant le gel sur un transilluminateur.

d. Séquençage des échantillons positifs

Les produits d'amplification positifs en PCR sont envoyés au laboratoire Microsynth France SAS (Vaulx en Velin, 69) pour séquençage Sanger. Les séquences sont corrigées visuellement et soumises à une analyse BLAST pour identification spécifique de l'agent amplifié.

III. Résultats

1. Collecte d'Echantillons

a. Tiques

173 tiques ont été collectées sur l'année 2021 et 193 sur l'année 2022 (Figure 37). Ces tiques ont été identifiées par genre, sexe et stade. Des tiques de la famille *Ixodidae* de deux genres différents (*Ixodes* et *Dermacentor*) ont été récoltées. 35 tiques *Dermacentor reticulatus* et 331 tiques *Ixodes ricinus* ont été récoltées sur les 2 années.

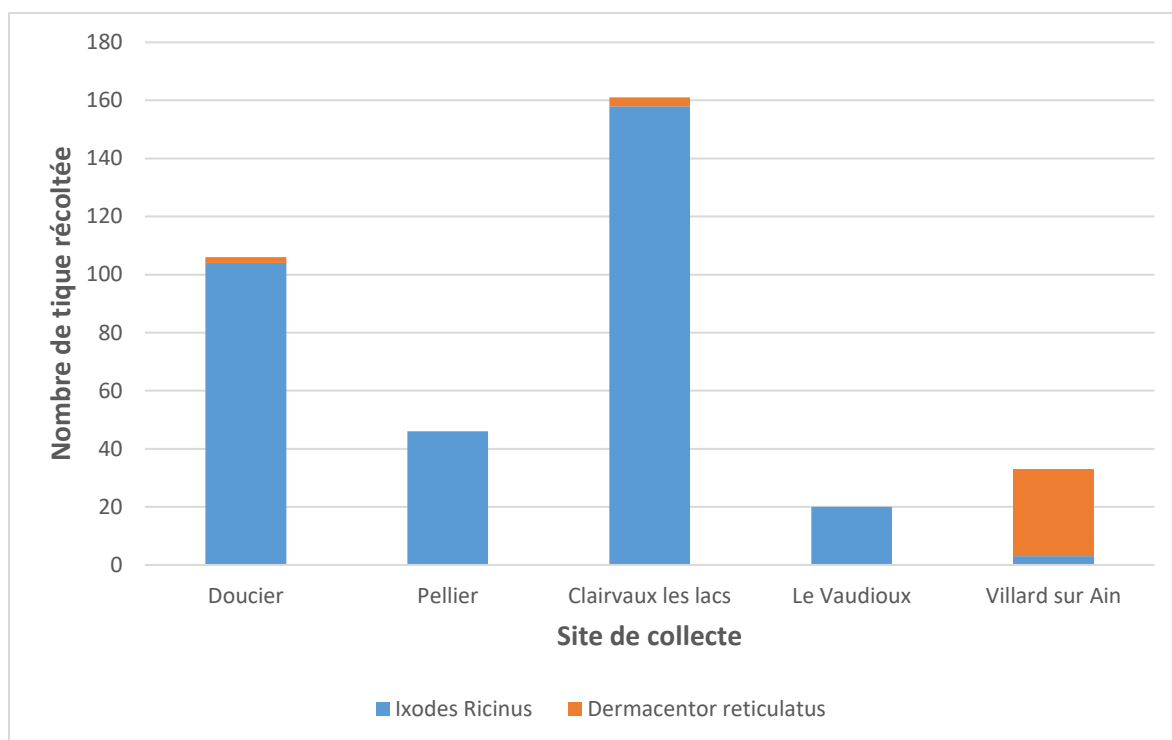


Figure 37: Nombre de tiques récoltées par site en 2021 et 2022 confondue (Figure 29)

b. Sang de chat

Durant l'année 2021, 37 échantillons sanguins sur tube EDTA ont été collectés et centralisés à VetAgro Sup pour la recherche de *Cytauxzoon sp* durant les mois de juin, juillet, août et septembre. Durant cette première campagne de collecte, une seule des 3 cliniques sélectionnées (Figure 29) a conservé ses prélèvements pour l'étude. Ainsi les 37 échantillons sont répartis sur 1 seule clinique vétérinaire (clinique vétérinaire de Lons le Saunier).

La seconde campagne de collecte effectuée pendant l'année 2022 sur les mois d'avril, mai et juin a permis de collecter et centraliser 26 échantillons sanguins sur tube EDTA. Ces échantillons sont répartis sur les 3 cliniques sélectionnées. La clinique vétérinaire de Lons le Saunier en a récolté 12, celle d'Orgelet 8 et celle de Champagnole 6.

2. Analyses moléculaire PCR et séquençage

a. Tiques

En 2021, sur 173 tiques collectées 2 nymphes récoltées sur le site de Doucier (Tableau I) sont revenues positives. En 2022, 4 tiques sont revenues positives sur 193, dont une femelle adulte récoltée sur le site de Doucier, 2 nymphes sur site du Viaudoux et une nymphe sur le site de Clairvaux les lacs. Toutes ces tiques ont été identifiées comme *Ixodes ricinus*. Ainsi, les tiques *Dermacentor reticulatus* n'ont pas été testées positive lors de cette étude.

Lors du séquençage des échantillons revenus positifs pour l'année 2021, les deux nymphes ont 99,87 à 100% d'homologie avec des séquences de *Babesia sp. venatorum* issues de sangs de chevreuils en France (EF185818) en république tchèque (MG344777), issues de sangs de rennes aux Pays-Bas (GQ888709), issues de Tiques *Ixodes ricinus* collectées en Allemagne (HM113372, en Italie du Nord (GU647159), en Slovénie (AY553915) et de patients humains infectés en Europe (AY046575). Pour l'année 2022, sur les 4 tiques revenues positives, 3 (la tique adulte de Doucier, la nymphe du Viaudoux et la nymphe de Clairvaux les lacs) ont 99,87 à 100% d'homologie avec des séquences de *Babesia sp. venatorum* issues des mêmes échantillons cités plus haut. La 4^{ème} tique revenue positive en 2022 présente 99,63% d'homologie avec des séquences de *Cytauxzoon sp* issues de chats domestiques vivant en Suisse (MF503148, MW727389), France (EU622908), Italie (OM004056). Pour ce dernier échantillon, le résultat est en cours de validation et l'identification de la tique sera confirmée par séquençage.

Tableau II : Analyse des séquences issues d'échantillons de tiques positives à la PCR

Numéro de la tique	Date de récolte	Lieu de récolte (Figure 29, Tableau I)	Stade	Résultat du séquençage
CYTO_008	2021	Doucier	Nymphe	<i>Babesia venatorum</i>
CYTO_116	2021	Doucier	Nymphe	<i>Babesia venatorum</i>
CYTO_223	2022	Le Viaudoux	Nymphe	<i>Babesia venatorum</i>
CYTO_227	2022	Le Viaudoux	Nymphe	<i>Cytauxzoon sp</i>
CYTO_334	2022	Clairvaux les lacs	Nymphe	<i>Babesia venatorum</i>
CYTO_349	2022	Doucier	Femelle adulte	<i>Babesia venatorum</i>

b. Sang de chats

Sur les 63 échantillons de sang de chats prélevés sur 2021 et 2022 (37 en 2021 et 26 en 2022), un seul chat est revenu positif. Le séquençage présentait 99,88% d'homologie avec des séquences de *Cytauxzoon* sp issues de chats domestiques prélevés en Allemagne (MN629916), Suisse (MF503148, MW727389), France (KX881967, EU622908), Italie (OM004057) et de chats sauvages en France (MW727406). Ainsi 1 chat sur 63 est revenu positif à *Cytauxzoon* sp. soit 1,59%.

Ce chat a été prélevé par la clinique située à Lons le Saunier (Figure 29). Il s'agissait d'une chatte européenne femelle non stérilisée de 7 ans au moment du prélèvement (2021) vivant à Lons le Saunier. Elle était vu pour un protocole d'entrée SPA et la stérilisation a été faite ce jour. C'est un chat qui vivait toujours à l'extérieur, en contact avec d'autres chats et ayant accès à une zone boisée. Aucune analyse sanguine complémentaire n'est réalisé sur ce chat en apparence bonne santé, sans signes cliniques rapportés, et qui n'était pas déparasité.

IV. Discussion

1. Echantillonnage

a. Tiques

Les collectes de tiques ont été organisées sur les mois de mai à juillet inclus en 2021 puis d'avril à mai inclus en 2022. Le choix du moment de collecte a été fait selon les connaissances sur les pics d'activités des deux espèces de tiques les plus représentées sur le territoire du Jura, c'est-à-dire du mois d'avril au mois de juin pour les espèces *I. ricinus* et *D. reticulatus* (Estrada-Peña *et al.*, 2013; Földvári *et al.*, 2016, 2016; Martinod & Gilot, 1991; Rubel *et al.*, 2016; Wongnak *et al.*, 2022) (Martinod & Gilot, 1991; Wongnak *et al.*, 2022).

En 2022, une récolte plus précoce a été organisée dans le but de récolter des stades plus précoces de ces deux espèces. En revanche le choix de terminer plus tôt les collectes en 2022 est la simple conséquence de contraintes de temps pour l'envoi des échantillons à analyser au laboratoire.

Les choix des sites de collectes ont été basés sur la présence de lynx testés positif à *Cytauxzoon* sp. (Bohin, 2018b). Malheureusement l'ensemble du territoire n'a pas pu être étudié par manque de temps. C'est pourquoi, en 2022, deux sites supplémentaires ont été ajoutés afin de balayer encore un peu plus le territoire du Jura. L'ajout de ces deux sites a permis de récolter des tiques *D. reticulatus* en grande quantité sur l'un de ces deux sites (Figure 37, site Villard sur Ain). Cette abondance de *D. reticulatus*, comparée aux autres sites, est expliquée par la différence du site qui est en bord de champs, totalement découvert (Tableau I). En effet, les tiques du genre

Dermacentor, se rencontrent plutôt dans des paysages ouverts, plutôt dans des clairières ou le long de grands chemins ou routes où le rayonnement solaire permet de réchauffer la végétation (Pérez-Eid, 2007).

b. Sang

Les collectes réalisées en 2021 et en 2022 nous ont permises de récupérer 63 tubes de sang, répartis sur 3 cliniques vétérinaire du Jura. En 2021, uniquement deux cliniques ont participées et ont permises de récupérer 37 tubes de sang. Cependant 36 tubes récupérés en 2021 provenaient d'une seule clinique située à Lons le Saunier (Figure 29) et l'unique tube récupéré dans la seconde clinique avait été récupéré lors d'un de mes stages. Cette faible quantité de tubes est expliquée par mon absence au sein des cliniques et donc l'oubli de mon étude par les vétérinaires. En 2021, un manque de relance auprès des cliniques en est la cause. En 2022, malgré de nombreuses relances, la faible durée de campagne (avril-mai) n'a pas permis aux vétérinaires d'en récolter plus.

La quantité récupérée sur les deux années n'est pas représentative de la population de chats domestiques jurassiens. En effet, 76% des tubes de sang récupérés sur 2021 et 2022 proviennent d'une seule clinique, située à Lons le Saunier (Figure 29). De plus, cette clinique possède une clientèle relativement étendue, 23% des chats prélevés proviennent d'autres départements tels que la Saône et Loire (19%), le Rhône (2%) et le Doubs (2%).

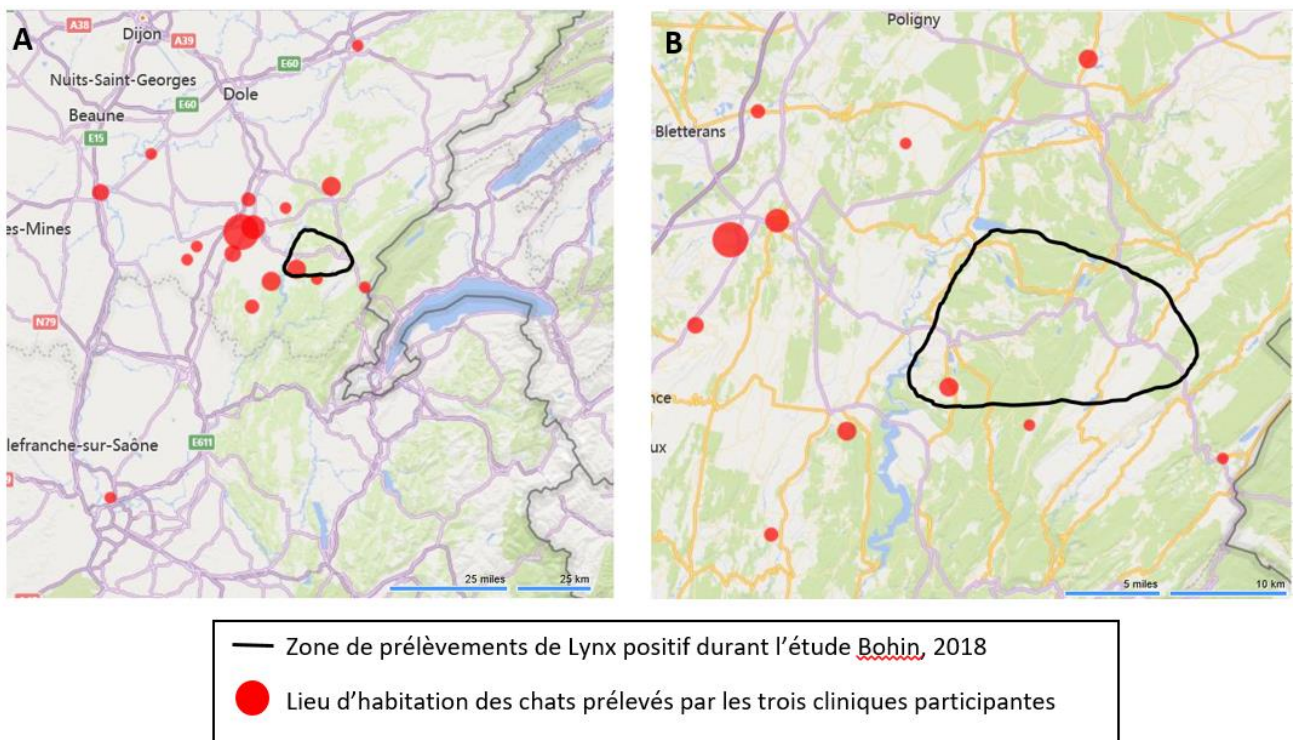


Figure 38 : Répartition géographique des lieux de vie des chats prélevés par les trois cliniques ayant participées à l'étude. A) Répartition de tous les chats à l'échelle régionale. B) Répartition des chats prélevés au sein du département du Jura.

Lors de cette étude, le choix d'une zone de collecte de tique et de sélection des cliniques participantes avait été fait grâce aux résultats présentés dans une étude préalable (Bohin, 2018b). La sélection des cliniques au sein de cette zone pouvait nous permettre de récupérer des prélèvements sanguins de chats habitant au sein de cette même zone délimitée. Cependant, en étudiant plus précisément la répartition géographique des chats prélevés par les trois cliniques durant toute la durée de l'étude, on s'aperçoit que les chats prélevés ne sont pas centrés dans la zone d'étude préalablement sélectionnée (Figure 38). En effet, malgré la sélection de ces cliniques, nous n'avons aucun contrôle sur les chats sélectionnés et prélevés. Pour ce faire, il aurait fallu communiquer plus précisément sur la localisation des chats à prélever, ce qui aurait été plus contraignant pour les praticiens et éventuellement plus décourageant.

2. Résultats PCR et séquençages des tiques

a. Les tiques

Les 366 tiques récoltées ont subi le même protocole d'extraction de l'ADN. Une qPCR 18S permettant de vérifier la présence d'ADN dans tous les échantillons a permis de valider les échantillons d'ADN de 358 tiques. Ces 12 tiques exclus de la PCR et du séquençage ont été récoltées sur différents site de collecte (Tableau I). La faible proportion d'exclusion des tiques de l'échantillonnage conserve l'interprétabilité des résultats.

L'ensemble des tiques qui sont revenues positives pour *Babesia venatorum* ou *Cytauxzoon sp.* étaient des *Ixodes ricinus*. *I. ricinus* est la tique la plus fréquemment rencontrée en Europe. La densité de population n'est pas uniforme et est très dépendante du climat, de l'altitude et de la végétation. Du fait des modifications des écosystèmes, sa distribution est en pleine expansion (McCoy & Boulanger, 2015). Ces tiques sont ubiquistes, par conséquent elles possèdent une très large gamme d'hôtes qu'elles sont susceptibles d'infester et ceci explique qu'elles soient vectrices de nombreux agents infectieux regroupant des bactéries, des parasites et des virus (McCoy & Boulanger, 2015) notamment *Babesia venatorum* et *Cytauxzoon sp.*

b. *Babesia venatorum*

Les résultats de séquençage de 5 tiques du genre *Ixodes ricinus* (Tableau II) ont présentés une homologie pour *Babesia venatorum*. Ce protozoaire transmis par les tiques, est un parasite du chevreuil (*Capreolus capreolus*) mais aussi déclaré chez l'élan (*Alces alces*) et le renne en captivité (*Rangifer tarandus*) (Fanelli, 2021). Les chevreuils servent d'hôtes importants aux *Ixodes ricinus* adultes, le principal vecteur de *Babesia spp.* en Europe dont certaines ont un potentiel zoonotique, comme

Babesia venatorum. L'infection est généralement asymptomatique, bien que certains cas mortels aient été décrits chez des rennes (Fanelli, 2021). La pathogénèse de *Babesia venatorum* entraîne l'invasion des érythrocytes et leur lyse provoquant une anémie hémolytique. La réponse immunitaire de l'hôte joue également un rôle dans cette pathogénèse, provoquant une lyse érythrocytaire à médiation immunitaire et une surproduction de cytokines. Cela peut entraîner des effets circulatoires, notamment une vasodilatation, une stase vasculaire, une baisse de la pression artérielle, des œdèmes et une coagulation intravasculaire. Les signes cliniques de la babésiose aiguë sont la fièvre, l'anémie, l'hémoglobinurie, les ecchymoses et les pétéchiés, la jaunisse, les malaises, la léthargie et l'anorexie. La babésiose chronique est généralement asymptomatique. Chez l'homme, la période d'incubation varie de 5 à 33 jours après une morsure de tique (Fanelli, 2021). Les personnes saines sont le plus souvent asymptomatiques ou manifestent une maladie légère à modérée, tandis que les patients immunodéprimés ou splénectomisés peuvent développer des symptômes sévères. Néanmoins, des manifestations cliniques graves de la babésiose chez des personnes immunocompétentes ont également été rapportées (Fanelli, 2021).

La découverte de *B. venatorum* soulève la nécessité d'une attention particulière de la part des services de santé publique. En effet, au cours des trois dernières décennies, des cas humains ont progressivement été signalés du fait de l'augmentation de l'incidence mais également de la sensibilisation (Fanelli, 2021). La babésiose à *B. venatorum* n'est pas la plus fréquente des babésioses chez l'Homme mais a tout de même été décrite. Une estimation de 50 cas de babésiose humaine à *Babesia spp.* en Europe a été faite en 2013, cependant des enquêtes sérologiques ont montrées que l'infection était plus fréquente (Fanelli, 2021). La taux de mortalité a été calculé comme étant d'environ 42% en 1998, des études sont toutefois nécessaires pour détailler l'importance de la babésiose en Europe (Fanelli, 2021). Malgré tout, la présence de 5 tiques positives à *Babesia venatorum* sur 358 testées dans cette étude, soit 1,4% des tiques testées, nécessite d'être mentionnée. En effet, les lieux de collecte sont des lieux facilement accessibles. De plus, la répartition des tiques positives est faite sur 3 sites différents, la répartition géographique au niveau de la zone d'étude reste donc floue. Une étude plus approfondie pour établir une répartition géographique dans la région serait nécessaire.

c. *Cytauxzoon sp.*

Les résultats de séquençage d'une des tiques du genre *Ixodes ricinus* revenues positive à la PCR a présenté une homologie pour *Cytauxzoon sp.*. Toutes les études jusqu'alors suggéraient que la tiques *Ixodes ricinus* était un vecteur potentiel en Europe, de par sa prédominance, sa répartition et sa présence sur les félidés (Gallusová *et al.*, 2016; Panait *et al.*, 2021b). Cependant aucune étude n'avait confirmé son rôle de vecteur. La découverte de cette nymphe d'*I. ricinus* positive à *Cytauxzoon sp.* ouvre une nouvelle perspective sur l'étude de l'épidémiologie de la Cytauxzoonose en Europe, en effet il s'agit de la première tique testée positive à *Cytauxzoon sp.*. Des études pour confirmer ces résultats sont nécessaires, en effet les résultats présentés

dans cette thèse ne concernent qu'une seule tique du genre *Ixodes ricinus* sur les 331 tiques du même genre récoltées durant l'étude. Afin de confirmer le rôle vecteur d'*Ixodes ricinus*, des études à plus grande échelle sont nécessaires.

3. Résultats PCR séquençages sangs

Sur les 63 échantillons de sang de chat prélevés durant cette étude, la prévalence de l'infection à *Cytauxzoon sp.* est de 1,59%. Comparativement à l'étude de (Bohin, 2018b)), dans laquelle la prévalence était de 1,98% avec un intervalle de confiance de [0,24 ; 6,97]. La prévalence ainsi obtenues est cohérente avec celle obtenue précédemment (Bohin, 2018).

Le seul chat positif à *Cytauxzoon sp.* mis en évidence durant cette étude était un chat issu d'un protocole SPA, ainsi l'historique de ce chat est très mal connue. Aucune information sur l'éventuelle phase clinique n'a pu être récupérée. Les seuls éléments que nous avons pu documenter sont que le chat a été vu 2 mois après le prélèvement en 2021 pour réaliser un vaccin, depuis il n'a pas été revu à la clinique pour un quelconque motif. De plus, le prélèvement sanguin a été fait sans analyse sanguine, ainsi nous n'avons pas d'élément à apporter au niveau biologique. Seul le mode de vie en extérieur proche d'une zone boisée permet de valider un des facteurs de risques mentionnés dans la partie II.3.c (Wikander *et al.*, 2020).

CONCLUSION

Les maladies à transmission vectorielle revêtent une importance majeure en santé publique. Elles sont dues à une grande variété d'agents infectieux (virus, bactéries, protozoaires et nématodes) qui sont transmis à l'animal ou à l'Homme par des arthropodes hématophages qui assurent un rôle complexe associant la survie, la transformation, parfois la multiplication, et la transmission du pathogène. La compréhension de la relation hôte-vecteur est au cœur de l'approche de ces maladies. En se focalisant sur le vecteur tique, on peut ainsi mesurer toute la difficulté de la gestion de la transmission vectorielle lors d'un repas de sang. En effet plusieurs mécanismes entrent en jeu pour permettre à la tique d'assurer son repas de sang malgré la réponse immunitaire de l'hôte, ces mécanismes sont adaptatifs et évolutifs.

Maladie à transmission vectorielle, la cytauxzoonose féline est une protozoose infectieuse bien connue en Amérique du Nord qui affecte les félinés sauvages et domestiques. Cette protozoose, inoculable et non contagieuse, est responsable d'une lyse des érythrocytes et des leucocytes à l'origine d'un syndrome pyrétique et hémolytique. Des cas graves, parfois mortels, de cytauxzoonose féline sont documentés en Amérique du Nord, tandis que des cas moins virulents, voire asymptomatiques ont été décrits plus récemment en Europe. En Amérique du Nord, le parasite *Cytauxzoon felis* est transmis par les tiques dures *Amblyomma americanum* et *Dermacentor variabilis*. En Europe, le vecteur responsable de la transmission du parasite *Cytauxzoon sp.* n'a pas encore été identifié. Les résultats de l'étude que nous avons effectuée dans une zone identifiée et confirmée à risque pour la cytauxzoonose, suggèrent qu'*Ixodes ricinus* pourrait être un vecteur du fait de la mise en évidence d'ADN de *Cytauxzoon sp.* dans une tique de cette espèce. Cette identification demande toutefois à être confirmée en étudiant un plus grand nombre de tiques sur un territoire plus vaste, et en démontrant la compétence vectorielle d'*Ixodes ricinus* pour *Cytauxzoon sp.* Dans tous les cas, il n'en demeure pas moins important de sensibiliser les vétérinaires quant à l'inclusion de la cytauxzoonose dans le diagnostic différentiel d'un syndrome pyrétique ou de troubles hématologiques chez le chat domestique.

A la faveur de ce travail, les tiques *Ixodes ricinus* récoltées se sont révélées pour 1,4% d'entre elles porteuses de l'agent zoonotique *Babesia venatorum*, responsable de troubles de la circulation, d'anémie et d'un syndrome pyrétique chez l'Homme. Bien que cette babésiose ne soit pas fréquente, elle peut parfois être responsable de formes graves. L'ubiquité et la prévalence d'*Ixodes ricinus* soulèvent des questions quant au risque pour l'Homme et à la prévalence effective de cette infection.

Cette étude confirme la nécessité de ne pas sous-estimer les morsures de tiques, que ça soit dans le monde vétérinaire comme en santé humaine. A une échelle modeste, elle souligne néanmoins tout l'intérêt des travaux effectués en collaboration entre les deux médecines, vétérinaire comme humaine, dans une optique « One Health ».

BIBLIOGRAPHIE

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2019). *Basic Immunology E-Book : Functions and Disorders of the Immune System*. Elsevier Health Sciences.
- Abbas, M. N., Chlastáková, A., Jmel, M. A., Iliaki-Giannakoudaki, E., Chmelař, J., & Kotsyfakis, M. (2022). Serpins in Tick Physiology and Tick-Host Interaction. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 892770. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.892770>
- Abdallah, F., Mijouin, L., & Pichon, C. (2017). Skin Immune Landscape : Inside and Outside the Organism. *Mediators of Inflammation*, 2017, 1-17. <https://doi.org/10.1155/2017/5095293>
- Alho, A. M., Silva, J., Fonseca, M. J., Santos, F., Nunes, C., de Carvalho, L. M., Rodrigues, M., & Cardoso, L. (2016). First report of *Cytauxzoon* sp. Infection in a domestic cat from Portugal. *Parasites & Vectors*, 9(1), 220. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1506-5>
- Aljamali, M. N., Hern, L., Kupfer, D., Downard, S., So, S., Roe, B. A., Sauer, J. R., & Essenberg, R. C. (2009). Transcriptome analysis of the salivary glands of the female tick *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae). *Insect Molecular Biology*, 18(2), 129-154. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2583.2009.00863.x>
- Allen, K. E., Thomas, J. E., Wohltjen, M. L., & Reichard, M. V. (2019). Transmission of *Cytauxzoon felis* to domestic cats by *Amblyomma americanum* nymphs. *Parasites & Vectors*, 12(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3276-8>
- Baggiolini, M., Dewald, B., & Moser, B. (1993). Interleukin-8 and Related Chemotactic Cytokines—CXC and CC Chemokines. In F. J. Dixon (Éd.), *Advances in Immunology* (Vol. 55, p. 97-179). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)60509-X](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60509-X)
- Bartosik, K., Wiśniowski, Ł., & Buczek, A. (2011). *Abundance and seasonal activity of adult Dermacentor reticulatus (Acari: Amblyommidae) in eastern Poland in relation to meteorological conditions and the photoperiod.*
- Beaufays, J., Adam, B., Menten-Dedoyart, C., Fievez, L., Grosjean, A., Decrem, Y., Prévôt, P.-P., Santini, S., Basseur, 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(12), e3987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003987>
- Beaven, M. A. (1978). Histamine: Its Role in Physiological and Pathological Processes. *Gut*, 20(2), 176-176. <https://doi.org/10.1136/gut.20.2.176-a>
- Bennett, G. F. (1969). Boophilus microplus (Acarina: Ixodidae): Experimental infestations on cattle restrained from grooming. *Experimental Parasitology*, 26(3), 323-328. [https://doi.org/10.1016/0014-4894\(69\)90125-8](https://doi.org/10.1016/0014-4894(69)90125-8)
- Beugnet, F., Miró, G., Halos, L., & Guillot, J. (2021). *Manuel de parasitologie clinique du chien et du chat*. 460.
- Bieber, T. (2007). The pro- and anti-inflammatory properties of human antigen-presenting cells expressing the high affinity receptor for IgE (FcεRI). *Immunobiology*, 212(6), 499-503. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2007.03.001>
- Birkenheuer, A. J., Le, J. A., Valenzisi, A. M., Tucker, M. D., Levy, M. G., & Breitschwerdt, E. B. (2006). *Cytauxzoon felis* infection in cats in the mid-Atlantic

- states : 34 cases (1998–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(4), 568-571. <https://doi.org/10.2460/javma.228.4.568>
- Blouin, E. F., Kocan, A. A., Glenn, B. L., Kocan, K. M., & Hair, J. A. (1984). Transmission of *Cytauxzoon felis* Kier, 1979 from Bobcats, *Felis rufus* (Schreber), to Domestic Cats by *Dermacentor variabilis* (Say). *Journal of Wildlife Diseases*, 20(3), 241-242. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-20.3.241>
- Bohin, C. (2018a). *Etude de prévalence d'infection à Cytauxzoon sp. Dans la zone d'occupation du lynx (Lynx lynx) en France.*
- Bohin, C. (2018b). *Etude de la prevalence d'infection a Cytauxzoon sp. Dans la zone d'occupation du Lynx (Lynx Lynx) en France.*
- Bonneville, M. (2006). *Physiopathologie de l'inflammation cutanée : Rôle de l'activation de l'immunité innée cutanée dans le développement de l'eczéma allergique de contact.* 228.
- Bowman, A. S., & Nuttall, P. A. (2008). *Ticks: Biology, Disease and Control.* Cambridge University Press.
- Brossard, M., Rutti, B., & Haug, T. (1991). *Immunological relationships between host and ixodid ticks.* Oxford University Press (OUP). https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Immunological+relationships+between+host+and+ixodid+ticks&author=Brossard%2C+M.&publication_year=1991
- Brossard, M., & Wikel, S. K. (1997). Immunology of interactions between ticks and hosts. *Medical and Veterinary Entomology*, 11(3), 270-276. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2915.1997.tb00406.x>
- Brossard, M., & Wikel, S. K. (2004). Tick immunobiology. *Parasitology*, 129(S1), S161-S176. <https://doi.org/10.1017/S0031182004004834>
- Brown, S. J., & Askenase, P. W. (1985). Rejection of ticks from guinea pigs by anti-hapten-antibody-mediated degranulation of basophils at cutaneous basophil hypersensitivity sites : Role of mediators other than histamine. *The Journal of Immunology*, 134(2), 1160-1165.
- Butt, M. T., Bowman, D., Barr, M. C., & Roelke, M. E. (1991). Iatrogenic Transmission of *Cytauxzoon felis* from a Florida Panther (*Felis concolor coryi*) to a Domestic Cat. *Journal of Wildlife Diseases*, 27(2), 342-347. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-27.2.342>
- Carli, E., Trotta, M., Bianchi, E., Furlanello, T., Caldin, M., Pietrobelli, M., & Solano-Gallego, L. (2014). *Cytauxzoon sp.* Infection in Two Free Ranging Young Cats : Clinicopathological Findings, Therapy and Follow Up. *Turkish Journal of Parasitology*, 38(3), 185-189. <https://doi.org/10.5152/tpd.2014.3540>
- Carli, E., Trotta, M., Chinelli, R., Drigo, M., Sinigoi, L., Tosolini, P., Furlanello, T., Millotti, A., Caldin, M., & Solano-Gallego, L. (2012). *Cytauxzoon sp.* Infection in the first endemic focus described in domestic cats in Europe. *Veterinary Parasitology*, 183(3), 343-352. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.07.025>
- Cat, J., Beugnet, F., Hoch, T., Jongejan, F., Prangé, A., & Chalvet-Monfray, K. (2017). Influence of the spatial heterogeneity in tick abundance in the modeling of the seasonal activity of *Ixodes ricinus* nymphs in Western Europe. *Experimental and Applied Acarology*, 71(2), 115-130. <https://doi.org/10.1007/s10493-016-0099-1>
- Cavassani, K. A., Aliberti, J. C., Dias, A. R. V., Silva, J. S., & Ferreira, B. R. (2005). Tick saliva inhibits differentiation, maturation and function of murine bone-marrow-derived dendritic cells. *Immunology*, 114(2), 235-245. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.02079.x>

- Chmelar, J., Oliveira, C. J., Rezacova, P., Francischetti, I. M. B., Kovarova, Z., Pejler, G., Kopacek, P., Ribeiro, J. M. C., Mares, M., Kopecky, J., & Kotsyfakis, M. (2011). A tick salivary protein targets cathepsin G and chymase and inhibits host inflammation and platelet aggregation. *Blood*, *117*(2), 736-744. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-293241>
- Clarke, L. L., & Rissi, D. R. (2015). Neuropathology of Natural *Cytauxzoon felis* Infection in Domestic Cats. *Veterinary Pathology*, *52*(6), 1167-1171. <https://doi.org/10.1177/0300985814564986>
- Cohn, L. A., Birkenheuer, A. J., Brunker, J. D., Ratcliff, E. R., & Craig, A. W. (2011). Efficacy of atovaquone and azithromycin or imidocarb dipropionate in cats with acute *Cytauxzoonosis*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *25*(1), 55-60. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0646.x>
- Coiffait, C. (2019). *Rythme d'activité de la tique Ixodes ricinus : Une synchronisation avec l'activité du chevreuil ?* 70.
- Criado-Fornelio, A., Buling, A., Pingret, J. L., Etievant, M., Boucraut-Baralon, C., Alongi, A., Agnone, A., & Torina, A. (2009). Hemoprotozoa of domestic animals in France : Prevalence and molecular characterization. *Veterinary Parasitology*, *159*(1), 73-76. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.10.012>
- Criado-Fornelio, A., Martinez-Marcos, A., Buling-Saraña, A., & Barba-Carretero, J. C. (2003). Molecular studies on Babesia, Theileria and Hepatozoon in southern Europe : Part I. Epizootiological aspects. *Veterinary Parasitology*, *113*(3), 189-201. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(03\)00078-5](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(03)00078-5)
- Dai, J., Narasimhan, S., Zhang, L., Liu, L., Wang, P., & Fikrig, E. (2010). *Tick Histamine Release Factor Is Critical for Ixodes scapularis Engorgement and Transmission of the Lyme Disease Agent* | *PLOS Pathogens*. <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1001205>
- D'Amico, G., Dumitrache, M. O., Matej, I. A., Ionică, A. M., Gherman, C. M., Sándor, A. D., Modrý, D., & Mihalca, A. D. (2017). Ixodid ticks parasitizing wild carnivores in Romania. *Experimental and Applied Acarology*, *71*(2), 139-149. <https://doi.org/10.1007/s10493-017-0108-z>
- Davies, S., Abdullah, S., Helps, C., Tasker, S., Newbury, H., & Wall, R. (2017). Prevalence of ticks and tick-borne pathogens : Babesia and Borrelia species in ticks infesting cats of Great Britain. *Veterinary Parasitology*, *244*, 129-135. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.07.033>
- Degeilh, B., Pichot, J., Gilot, B., Allen, S., Doche, B., & Guiguen, C. (1996). Dynamics of human primary-infestation with Lyme Borreliosis (Erythema Chronicum Migrans) and dynamics of vector tick populations (Ixodes ricinus Linnaeus, 1758) : Attempt at correlation. *Acarologia*, *37*(1), Art. 1.
- Díaz-Regañón, D., Villaescusa, A., Ayllón, T., Rodríguez-Franco, F., Baneth, G., Calleja-Bueno, L., García-Sancho, M., Agulla, B., & Sainz, Á. (2017). Molecular detection of Hepatozoon spp. And *Cytauxzoon sp.* In domestic and stray cats from Madrid, Spain. *Parasites & Vectors*, *10*(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2056-1>
- Dobbelaere, D. A., & Rottenberg, S. (2003). Theileria-induced leukocyte transformation. *Current Opinion in Microbiology*, *6*(4), 377-382. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(03\)00085-7](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(03)00085-7)
- Estrada-Peña, A., Daniel Mihalca, A., & N. Petney, T. (2017). *Ticks of Europe and North Africa*. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-63760-0>

- Estrada-Peña, A., Farkas, R., Jaenson, T. G. T., Koenen, F., Madder, M., Pascucci, I., Salman, M., Tarrés-Call, J., & Jongejan, F. (2013). Association of environmental traits with the geographic ranges of ticks (Acari: Ixodidae) of medical and veterinary importance in the western Palearctic. A digital data set. *Experimental and Applied Acarology*, 59(3), 351-366. <https://doi.org/10.1007/s10493-012-9600-7>
- Fanelli, A. (2021). A historical review of Babesia spp. associated with deer in Europe : Babesia divergens/Babesia divergens-like, Babesia capreoli, Babesia venatorum, Babesia cf. odocoilei. *Veterinary Parasitology*, 294, 109433. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109433>
- Ferquel, E., Garnier, M., Marie, J., Bernède-Bauduin, C., Baranton, G., Pérez-Eid, C., & Postic, D. (2006). Prevalence of Borrelia burgdorferi Sensu Lato and Anaplasmataceae Members in Ixodes ricinus Ticks in Alsace, a Focus of Lyme Borreliosis Endemicity in France. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(4), 3074-3078. <https://doi.org/10.1128/AEM.72.4.3074-3078.2006>
- Ferreira, B. R., & Silva, J. S. (1998). Saliva of Rhipicephalus sanguineus tick impairs T cell proliferation and IFN- γ -induced macrophage microbicidal activity. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 64(3), 279-293. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(98\)00135-4](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(98)00135-4)
- Földvári, G., Šíroký, P., Szekeres, S., Majoros, G., & Sprong, H. (2016). Dermacentor reticulatus: A vector on the rise. *Parasites & Vectors*, 9(1), 314. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1599-x>
- Fontugne, C. (2002). *Interactions immunitaires hôtes-tiques : Des mécanismes aux applications* [Other]. <https://oatao.univ-toulouse.fr/1906/>
- Francischetti, I. M. B., Sá-Nunes, A., Mans, B. J., Santos, I. M., & Ribeiro, J. M. C. (2009). THE ROLE OF SALIVA IN TICK FEEDING. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 14, 2051-2088.
- Gallusová, M., Jirsová, D., Mihalca, A. D., Gherman, C. M., D'Amico, G., Qablan, M. A., & Modrý, D. (2016). Cytauxzoon Infections in Wild Felids from Carpathian-Danubian-Pontic Space : Further Evidence for a Different Cytauxzoon Species in European Felids. *Journal of Parasitology*, 102(3), 377-380. <https://doi.org/10.1645/15-881>
- Garvie, M. B., Mckiel, J. A., Sonenshine, D. E., & Campbell, A. (1978). Seasonal dynamics of American dog tick, Dermacentor variabilis (Say), populations in southwestern Nova Scotia. *Canadian Journal of Zoology*, 56(1), 28-39. <https://doi.org/10.1139/z78-004>
- Gern, L., & Rais, O. (1996). Efficient transmission of Borrelia burgdorferi between cofeeding Ixodes ricinus ticks (Acari : Ixodidae). *Journal of medical entomology*, 33(1), 189-192.
- Geurden, T., Becskei, C., Six, R. H., Maeder, S., Latrofa, M. S., Otranto, D., & Farkas, R. (2018). Detection of tick-borne pathogens in ticks from dogs and cats in different European countries. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 9(6), 1431-1436. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.06.013>
- Glenn, B. L., Kocan, A. A., & Blouin, E. F. (1983). Cytauxzoonosis in bobcats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 183(11), 1155-1158.
- Glenn, B. L., & Stair, E. L. (1984). Cytauxzoonosis in domestic cats : Report of two cases in Oklahoma, with a review and discussion of the disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 184(7), 822-825.
- Goldstein, V., Boulanger, N., Schwartz, D., George, J.-C., Ertlen, D., Zilliox, L., Schaeffer, M., & Jaulhac, B. (2018). Factors responsible for Ixodes ricinus

- nymph abundance : Are soil features indicators of tick abundance in a French region where Lyme borreliosis is endemic? *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 9(4), 938-944. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.03.013>
- Guillot, J., & Chabanne, L. (2016). *Vade-mecum des maladies à transmission vectorielle chez le chien et le chat*. Éditions Med'com.
- Guo, X., Booth, C. J., Paley, M. A., Wang, X., DePonte, K., Fikrig, E., Narasimhan, S., & Montgomery, R. R. (2009). Inhibition of Neutrophil Function by Two Tick Salivary Proteins. *Infection and Immunity*, 77(6), 2320-2329. <https://doi.org/10.1128/IAI.01507-08>
- Hajnická, V., Kocáková, P., Sláviková, M., Slovák, M., Gašperík, J., Fuchsberger, N., & Nuttall, P. A. (2001). Anti-interleukin-8 activity of tick salivary gland extracts. *Parasite Immunology*, 23(9), 483-489. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.2001.00403.x>
- Harvey, J. W., Dunbar, M. R., Norton, T. M., & Yabsley, M. J. (2007). LABORATORY FINDINGS IN ACUTE CYTAUXZOOON FELIS INFECTION IN COUGARS (PUMA CONCOLOR COUGUAR) IN FLORIDA. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 38(2), 285-291. [https://doi.org/10.1638/1042-7260\(2007\)038\[0285:LFIACF\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1638/1042-7260(2007)038[0285:LFIACF]2.0.CO;2)
- Heath, W. R., & Carbone, F. R. (2013). The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory : Innate lymphocytes, dendritic cells and T cells. *Nature Immunology*, 14(10), 978-985. <https://doi.org/10.1038/ni.2680>
- Holman, P. J., & Snowden, K. F. (2009). Canine Hepatozoonosis and Babesiosis, and Feline Cytauxzoonosis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 39(6), 1035-1053. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.08.002>
- Hornok, S., Boldogh, S. A., Takács, N., Kontschán, J., Szekeres, S., Sós, E., Sándor, A. D., Wang, Y., & Tuska-Szalay, B. (2022). Molecular epidemiological study on ticks and tick-borne protozoan parasites (Apicomplexa : *Cytauxzoon* and *Hepatozoon* spp.) from wild cats (*Felis silvestris*), Mustelidae and red squirrels (*Sciurus vulgaris*) in central Europe, Hungary. *Parasites & Vectors*, 15(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05271-1>
- Ibelli, A. M. G., Kim, T. K., Hill, C. C., Lewis, L. A., Bakshi, M., Miller, S., Porter, L., & Mulenga, A. (2014). A blood meal-induced *Ixodes scapularis* tick saliva serpin inhibits trypsin and thrombin, and interferes with platelet aggregation and blood clotting. *International Journal for Parasitology*, 44(6), 369-379. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.01.010>
- Jalovecka, M., Hajdusek, O., Sojka, D., Kopacek, P., & Malandrin, L. (2018). The Complexity of Piroplasms Life Cycles. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2018.00248>
- Jefferies, R., Ryan, U. M., & Irwin, P. J. (2007). PCR-RFLP for the detection and differentiation of the canine piroplasm species and its use with filter paper-based technologies. *Veterinary Parasitology*, 144(1-2), 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.09.022>
- Jin-Lei, W., Ting-Ting, L., Guo-Hua, L., Xing-Quan, Z., & Chaoqun, Y. (2017). *Two Tales of Cytauxzoon felis Infections in Domestic Cats | Clinical Microbiology Reviews*. <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/CMR.00010-17>
- Juncadella, I. J., & Anguita, J. (2009). The Immunosuppressive Tick Salivary Protein, SalpI5. In P. G. Fallon (Éd.), *Pathogen-Derived Immunomodulatory Molecules* (p. 121-131). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1601-3_10

- Jutel, M., Watanabe, T., Akdis, M., Blaser, K., & Akdis, C. A. (2002). Immune regulation by histamine. *Current Opinion in Immunology*, 14(6), 735-740. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(02\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(02)00395-3)
- Kazimirova, M., & Stibraniova, I. (2013). Tick salivary compounds: Their role in modulation of host defences and pathogen transmission. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 3. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2013.00043>
- Kemp, D. H., Stone, B. F., & Binnington, K. C. (1982). CHAPTER 4 - Tick Attachment and Feeding: Role of the Mouthparts, Feeding Apparatus, Salivary Gland Secretions and the Host Response. In F. D. Obenchain & R. Galun (Éds.), *Physiology of Ticks* (p. 119-168). Pergamon. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-024937-7.50009-3>
- Kier, A. B., Wagner, J. E., & Morehouse, L. G. (1982). Experimental transmission of *Cytauxzoon felis* from bobcats (*Lynx rufus*) to domestic cats (*Felis domesticus*). *American Journal of Veterinary Research*, 43(1), 97-101.
- Kier, A. B., Wightman, S. R., & Wagner, J. E. (1982). Interspecies transmission of *Cytauxzoon felis*. *American Journal of Veterinary Research*, 43(1), 102-105.
- Kim, T. K., Tirloni, L., Radulovic, Z., Lewis, L., Bakshi, M., Hill, C., da Silva Vaz, I., Logullo, C., Termignoni, C., & Mulenga, A. (2015). Conserved Amblyomma americanum tick Serpin19, an inhibitor of blood clotting factors Xa and XIa, trypsin and plasmin, has anti-haemostatic functions. *International Journal for Parasitology*, 45(9), 613-627. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2015.03.009>
- Kopecký, J., & Kuthejlová, M. (1998). Suppressive effect of *Ixodes ricinus* salivary gland extract on mechanisms of natural immunity in vitro. *Parasite Immunology*, 20(4), 169-174.
- Kotál, J., Langhansová, H., Lieskovská, J., Andersen, J. F., Francischetti, I. M. B., Chavakis, T., Kopecký, J., Pedra, J. H. F., Kotsyfakis, M., & Chmelař, J. (2015). Modulation of host immunity by tick saliva. *Journal of Proteomics*, 128, 58-68. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2015.07.005>
- Kraemer, D. (2018). *Variation intra-journalière de l'activité des tiques Ixodes ricinus en fonction des données météorologiques. Thèse d'exercice vétérinaire. VetAgro Sup, France. - Recherche Google.* https://www.google.com/search?q=Variation+intra-journali%C3%A8re+de+l%E2%80%99activit%C3%A9+des+tiques+Ixodes+ricinus+en+fonction+des+donn%C3%A9es+m%C3%A9t%C3%A9orologiques.+Th%C3%A8se+d%E2%80%99exercice+v%C3%A9t%C3%A9rinaire.+VetAgro+Sup%2C+France.&rlz=1C1CHBF_frFR878FR878&oq=Variation+intra-journali%C3%A8re+de+l%E2%80%99activit%C3%A9+des+tiques+Ixodes+ricinus+en+fonction+des+donn%C3%A9es+m%C3%A9t%C3%A9orologiques.+Th%C3%A8se+d%E2%80%99exercice+v%C3%A9t%C3%A9rinaire.+VetAgro+Sup%2C+France.&aqs=chrome..69i57j69i60.386j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8
- Kramer, C. D., Poole, N. M., Coons, L. B., & Cole, J. A. (2011). Tick saliva regulates migration, phagocytosis, and gene expression in the macrophage-like cell line, IC-21. *Experimental Parasitology*, 127(3), 665-671. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2010.11.012>
- Kubeš, M., Kocáková, P., Slovák, M., Sláviková, M., Fuchsberger, N., & Nuttall, P. A. (2002). Heterogeneity in the effect of different ixodid tick species on human natural killer cell activity. *Parasite Immunology*, 24(1), 23-28. <https://doi.org/10.1046/j.0141-9838.2001.00434.x>

- Kupper, T. S., & Fuhlbrigge, R. C. (2004). Immune surveillance in the skin: Mechanisms and clinical consequences. *Nature Reviews Immunology*, 4(3), Art. 3. <https://doi.org/10.1038/nri1310>
- Lack, J. B., Reichard, M. V., & Van Den Bussche, R. A. (2012). Phylogeny and evolution of the *Piroplasmida* as inferred from 18S rRNA sequences. *International Journal for Parasitology*, 42(4), 353-363. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2012.02.005>
- LaPelusa, A., & Dave, H. D. (2022). Physiology, Hemostasis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545263/>
- Legroux, J.-P., Halos, L., René-Martellet, M., Servonnet, M., Pingret, J.-L., Bourdoiseau, G., Baneth, G., & Chabanne, L. (2017a). First clinical case report of *Cytauxzoon* sp. Infection in a domestic cat in France. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1009-4>
- Legroux, J.-P., Halos, L., René-Martellet, M., Servonnet, M., Pingret, J.-L., Bourdoiseau, G., Baneth, G., & Chabanne, L. (2017b). First clinical case report of *Cytauxzoon* sp. Infection in a domestic cat in France. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1009-4>
- L'Hostis, M., Bureaud, A., & Gorenflot, A. (1996). Female *Ixodes ricinus* (Acari, Ixodidae) in cattle of western France: Infestation level and seasonality. *Veterinary Research*, 27(6), 589-597.
- L'Hostis, M., Dumon, H., Dorchies, B., Boisdron, F., & Gorenflot, A. (1995). Seasonal incidence and ecology of the tick *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) on grazing pastures in Western France. *Experimental & Applied Acarology*, 19(4), 211-220. <https://doi.org/10.1007/BF00130824>
- Lloret, A., Addie, D. D., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Horzinek, M. C., Hosie, M. J., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Radford, A. D., Thiry, E., Truyen, U., & Möstl, K. (2015). *Cytauxzoonosis* in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(7), 637-641. <https://doi.org/10.1177/1098612X15589878>
- Lobo, C. A., Rodriguez, M., & Cursino-Santos, J. R. (2012). Babesia and red cell invasion. *Current Opinion in Hematology*, 19(3), 170-175. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328352245a>
- M Poole, N., Mamidanna, G., A Smith, R., B Coons, L., & A Cole, J. (2013). *Prostaglandin E2 in tick saliva regulates macrophage cell migration and cytokine profile | Parasites & Vectors | Full Text*. <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-6-261>
- Marchant, A., Coupanec, A. L., Joly, C., Perthame, E., Sertour, N., Garnier, M., Godard, V., Ferquel, E., & Choumet, V. (2017). Infection of *Ixodes ricinus* by *Borrelia burgdorferi* sensu lato in peri-urban forests of France. *PLOS ONE*, 12(8), e0183543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183543>
- Martinod, S., & Gilot, B. (1991). Epidemiology of canine babesiosis in relation to the activity of *Dermacentor reticulatus* in southern Jura (France). *Experimental & Applied Acarology*, 11(2), 215-222. <https://doi.org/10.1007/BF01246093>
- Martinon, F., Mayor, A., & Tschopp, J. (2009). The Inflammasomes: Guardians of the Body. *Annual Review of Immunology*, 27(1), 229-265. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132715>

- McCoy, K. D., & Boulanger, N. (Éds.). (2015). *Tiques et maladies à tiques : Biologie, écologie évolutive, épidémiologie.* IRD Éditions. <https://doi.org/10.4000/books.irdeditions.9001>
- Meinkoth, J. H., & Kocan, A. A. (2005). Feline *Cytauxzoonosis*. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 35(1), 89-101, vi. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.08.003>
- Mermod, C., Aeschlimann, A., & Graf, J. F. (1973). Ecology and ethology of *Ixodes ricinus* Linnaeus 1758, in Switzerland (Acarina, Ixodoidea). First note : Numeral fluctuations. *Acarologia*, 15(2), Art. 2.
- Mermod, C., Aeschlimann, A., & Graf, J. F. (1975). Ecology and ethology of *Ixodes ricinus* L. in Switzerland. Second note : Comparison of populations in 1972 and 1973. *Acarologia*, 16(4), Art. 4.
- Metcalfe, D. D., Baram, D., & Mekori, Y. A. (1997). Mast cells. *Physiological Reviews*, 77(4), 1033-1079. <https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.4.1033>
- Moulinier, C. (2003). *Parasitologie et mycologie médicales : Éléments de morphologie et de biologie.* Éd. médicales internationales.
- Mulenga, A., Khumthong, R., & Chalaire, K. C. (2009). *Ixodes scapularis* tick serine protease inhibitor (serpin) gene family; annotation and transcriptional analysis. *BMC Genomics*, 10(1), 217. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-10-217>
- Mulenga, A., Macaluso, K. R., Simser, J. A., & Azad, A. F. (2003). The American dog tick, *Dermacentor variabilis*, encodes a functional histamine release factor homolog. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 33(9), 911-919. [https://doi.org/10.1016/S0965-1748\(03\)00097-3](https://doi.org/10.1016/S0965-1748(03)00097-3)
- Neitz, W. O., & Thomas, A. D. (1948). *Cytauxzoon sylvicaprae* gen. Nov., spec. Nov., a protozoon responsible for a hitherto undescribed disease in the duiker, *Sylvicapra grimmia* (Linne). <https://repository.up.ac.za/handle/2263/59667>
- Nentwig, A., Meli, M. L., Schrack, J., Reichler, I. M., Riond, B., Gloor, C., Howard, J., Hofmann-Lehmann, R., & Willi, B. (2018). First report of *Cytauxzoon* sp. infection in domestic cats in Switzerland : Natural and transfusion-transmitted infections. *Parasites & Vectors*, 11(1), 292. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2728-5>
- Nestle, F. O., Di Meglio, P., Qin, J.-Z., & Nickoloff, B. J. (2009). Skin immune sentinels in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9(10), Art. 10. <https://doi.org/10.1038/nri2622>
- Odemuyiwa, S. O., Ghahary, A., Li, Y., Puttagunta, L., Lee, J. E., Musat-Marcu, S., Ghahary, A., & Moqbel, R. (2004). Cutting Edge : Human Eosinophils Regulate T Cell Subset Selection through Indoleamine 2,3-Dioxygenase. *The Journal of Immunology*, 173(10), 5909-5913. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.10.5909>
- Oliveira, C. J. F., Carvalho, W. A., Garcia, G. R., Gutierrez, F. R. S., de Miranda Santos, I. K. F., Silva, J. S., & Ferreira, B. R. (2010). Tick saliva induces regulatory dendritic cells : MAP-kinases and Toll-like receptor-2 expression as potential targets. *Veterinary Parasitology*, 167(2), 288-297. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.09.031>
- Oliveira, C. J. F., Cavassani, K. A., Moré, D. D., Garlet, G. P., Aliberti, J. C., Silva, J. S., & Ferreira, B. R. (2008). Tick saliva inhibits the chemotactic function of MIP-1 α and selectively impairs chemotaxis of immature dendritic cells by down-regulating cell-surface CCR5. *International Journal for Parasitology*, 38(6), 705-716. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2007.10.006>

- Panait, L. C., Mihalca, A. D., Modrý, D., Juránková, J., Ionică, A. M., Deak, G., Gherman, C. M., Heddergott, M., Hodžić, A., Veronesi, F., Reichard, M., Ziemán, E. A., Nielsen, C. K., Jiménez-Ruiz, F. A., & Hrazdilová, K. (2021a). Three new species of *Cytauxzoon* in European wild felids. *Veterinary Parasitology*, 290, 109344. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109344>
- Panait, L. C., Mihalca, A. D., Modrý, D., Juránková, J., Ionică, A. M., Deak, G., Gherman, C. M., Heddergott, M., Hodžić, A., Veronesi, F., Reichard, M., Ziemán, E. A., Nielsen, C. K., Jiménez-Ruiz, F. A., & Hrazdilová, K. (2021b). Three new species of *Cytauxzoon* in European wild felids. *Veterinary Parasitology*, 290, 109344. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109344>
- Panait, L. C., Stock, G., Globokar, M., Balzer, J., Groth, B., Mihalca, A. D., & Pantchev, N. (2020). First report of *Cytauxzoon* sp. infection in Germany: Organism description and molecular confirmation in a domestic cat. *Parasitology Research*, 119(9), 3005-3011. <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06811-3>
- Perez, G., Boulouis, H.-J., Bonnet, S., Boulanger, N., Livoreil, B., McCoy, K., Quillery, E., Bournez, L., René, M., & Fite, J. (2020). *Rapport bibliographique sur l'écologie, l'épidémiologie, la surveillance, la prévention et la lutte contre la tique Ixodes ricinus en France métropolitaine* (p. 142 p.) [Report]. <https://doi.org/10/document>
- Pérez-Eid, C. (2007). *Les tiques: Identification, biologie, importance médicale et vétérinaire*. Éd. Tec & doc Éd. médicales internationales.
- Perret, J.-L., Rais, O., & Gern, L. (2004). Influence of Climate on the Proportion of *Ixodes ricinus* Nymphs and Adults Questing in a Tick Population. *Journal of Medical Entomology*, 41(3), 361-365. <https://doi.org/10.1603/0022-2585-41.3.361>
- Peterková, K., VANČOVÁ, I., Hajnická, V., Slovák, M., Šimo, L., & Nuttall, P. A. (2008). Immunomodulatory arsenal of nymphal ticks. *Medical and Veterinary Entomology*, 22(2), 167-171. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2915.2008.00726.x>
- Prevot, P.-P., Beschin, A., Lins, L., Beaufays, J., Grosjean, A., Bruys, L., Adam, B., Brossard, M., Brasseur, R., Zouaoui Boudjeltia, K., Vanhamme, L., & Godfroid, E. (2009). Exosites mediate the anti-inflammatory effects of a multifunctional serpin from the saliva of the tick *Ixodes ricinus*. *The FEBS Journal*, 276(12), 3235-3246. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07038.x>
- Rakover, P. (2018). *LA PIROPLASMOSE: PARASITES, VECTEURS ET TRAITEMENTS*. 129.
- Randolph, S. E. (2011). Transmission of tick-borne pathogens between co-feeding ticks : Milan Labuda's enduring paradigm. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 2(4), 179-182. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2011.07.004>
- Randolph, S. E., Gern, L., & Nuttall, P. A. (1996). Co-feeding ticks : Epidemiological significance for tick-borne pathogen transmission. *Parasitology Today*, 12(12), 472-479. [https://doi.org/10.1016/S0169-4758\(96\)10072-7](https://doi.org/10.1016/S0169-4758(96)10072-7)
- Reichard, M. V., Baum, K. A., Cadenhead, S. C., & Snider, T. A. (2008). Temporal occurrence and environmental risk factors associated with *Cytauxzoonosis* in domestic cats. *Veterinary Parasitology*, 152(3), 314-320. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.12.031>
- Reichard, M. V., Edwards, A. C., Meinkoth, J. H., Snider, T. A., Meinkoth, K. R., Heinz, R. E., & Little, S. E. (2010). Confirmation of *Amblyomma americanum* (Acari : Ixodidae) as a vector for *Cytauxzoon felis* (Piroplasmorida: *Theileriidae*) to domestic cats. *Journal of Medical Entomology*, 47(5), 890-896. <https://doi.org/10.1603/me10013>

- Reichard, M. V., Meinkoth, J. H., Edwards, A. C., Snider, T. A., Kocan, K. M., Blouin, E. F., & Little, S. E. (2009). Transmission of *Cytauxzoon felis* to a domestic cat by *Amblyomma americanum*. *Veterinary Parasitology*, 161(1-2), 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.12.016>
- Reichard, M. V., Rugg, J. J., Thomas, J. E., Allen, K. E., Barrett, A. W., Murray, J. K., Herrin, B. H., Beam, R. A., King, V. L., & Vatta, A. F. (2019). Efficacy of a topical formulation of selamectin plus sarolaner against induced infestations of *Amblyomma americanum* on cats and prevention of *Cytauxzoon felis* transmission. *Veterinary Parasitology*, 270, S31-S37. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.10.018>
- Reichard, M. V., Sanders, T. L., Weeraratne, P., Meinkoth, J. H., Miller, C. A., Scimeca, R. C., & Almazán, C. (2021). *Cytauxzoonosis* in North America. *Pathogens*, 10(9), Art. 9. <https://doi.org/10.3390/pathogens10091170>
- Reichard, M. V., Thomas, J. E., Arther, R. G., Hostetler, J. A., Raetzel, K. L., Meinkoth, J. H., & Little, S. E. (2013). Efficacy of an imidacloprid 10%/flumethrin 4.5% collar (Seresto®, Bayer) for preventing the transmission of *Cytauxzoon felis* to domestic cats by *Amblyomma americanum*. *Parasitology Research*, 112(1), 11-20.
- Reichard, M. V., Van Den Bussche, R. A., Meinkoth, J. H., Hoover, J. P., & Kocan, A. A. (2005). A NEW SPECIES OF CYTAUXZOOON FROM PALLAS' CATS CAUGHT IN MONGOLIA AND COMMENTS ON THE SYSTEMATICS AND TAXONOMY OF PIROPLASMIDS. *Journal of Parasitology*, 91(2), 420-426. <https://doi.org/10.1645/GE-384R>
- Ribeiro, J. M., Makoul, G. T., & Robinson, D. R. (1988). *Ixodes dammini*: Evidence for salivary prostacyclin secretion. *The Journal of Parasitology*, 74(6), 1068-1069. <https://doi.org/10.2307/3282240>
- Ribeiro, Weis, J. J., & Telford, S. R. (1990). Saliva of the tick *Ixodes dammini* inhibits neutrophil function. *Experimental Parasitology*, 70(4), 382-388. [https://doi.org/10.1016/0014-4894\(90\)90121-R](https://doi.org/10.1016/0014-4894(90)90121-R)
- Richter, D., Allgöwer, R., & Matuschka, F.-R. (2002). Co-feeding Transmission and Its Contribution to the Perpetuation of the Lyme Disease Spirochete *Borrelia afzelii*. *Emerging Infectious Diseases*, 8(12), 1421-1425. <https://doi.org/10.3201/eid0812.010519>
- Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K., & Lambris, J. D. (2010). *Complement: A key system for immune surveillance and homeostasis* | *Nature Immunology*. <https://www.nature.com/articles/ni.1923>
- Rodriguez-Valle, M., Vance, M., Moolhuijzen, P. M., Tao, X., & Lew-Tabor, A. E. (2012). Differential recognition by tick-resistant cattle of the recombinantly expressed *Rhipicephalus microplus* serine protease inhibitor-3 (RMS-3). *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 3(3), 159-169. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2012.03.002>
- Rothenberg, M. E., & Hogan, S. P. (2006). THE EOSINOPHIL. *Annual Review of Immunology*, 24(1), 147-174. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720>
- Rotstein, D. S., Taylor, S. K., Harvey, J. W., & Bean, J. (1999). Hematologic Effects of *Cytauxzoonosis* in Florida Panthers and Texas Cougars in Florida. *Journal of Wildlife Diseases*, 35(3), 613-617. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-35.3.613>
- Rubel, F., Brugger, K., Pfeffer, M., Chitimia-Dobler, L., Didyk, Y. M., Leverenz, S., Dautel, H., & Kahl, O. (2016). Geographical distribution of *Dermacentor*

- marginatus and Dermacentor reticulatus in Europe. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 7(1), 224-233. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.10.015>
- Sá-Nunes, A., Báfica, A., Lucas, D. A., Conrads, T. P., Veenstra, T. D., Andersen, J. F., Mather, T. N., Ribeiro, J. M. C., & Francischetti, I. M. B. (2007). Prostaglandin E2 Is a Major Inhibitor of Dendritic Cell Maturation and Function in Ixodes scapularis Saliva. *The Journal of Immunology*, 179(3), 1497-1505. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1497>
- Schreeg, M. E., Marr, H. S., Griffith, E. H., Tarigo, J. L., Bird, D. M., Reichard, M. V., Cohn, L. A., Levy, M. G., & Birkenheuer, A. J. (2016). PCR amplification of a multi-copy mitochondrial gene (cox3) improves detection of *Cytauxzoon felis* infection as compared to a ribosomal gene (18S). *Veterinary Parasitology*, 225, 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.06.013>
- Schreeg, M. E., Marr, H. S., Tarigo, J., Cohn, L. A., Levy, M. G., & Birkenheuer, A. J. (2013). Pharmacogenomics of *Cytauxzoon felis* Cytochrome b : Implications for Atovaquone and Azithromycin Therapy in Domestic Cats with *Cytauxzoonosis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(9), 3066-3069. <https://doi.org/10.1128/JCM.01407-13>
- Schreeg, M. E., Marr, H. S., Tarigo, J. L., Cohn, L. A., Bird, D. M., Scholl, E. H., Levy, M. G., Wiegmann, B. M., & Birkenheuer, A. J. (2016). Mitochondrial Genome Sequences and Structures Aid in the Resolution of *Piroplasmida* phylogeny. *PLOS ONE*, 11(11), e0165702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165702>
- Shaw, M. K. (2003). Cell invasion by Theileria sporozoites. *Trends in Parasitology*, 19(1), 2-6. [https://doi.org/10.1016/S1471-4922\(02\)00015-6](https://doi.org/10.1016/S1471-4922(02)00015-6)
- Sherill, M. K., & Cohn, L. A. (2015). *Cytauxzoonosis : Diagnosis and treatment of an emerging disease*. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1098612X15610681>
- Shock, B. C., Murphy, S. M., Patton, L. L., Shock, P. M., Olfenbittel, C., Beringer, J., Prange, S., Grove, D. M., Peek, M., Butfiloski, J. W., Hughes, D. W., Lockhart, J. M., Bevins, S. N., VandeWoude, S., Crooks, K. R., Nettles, V. F., Brown, H. M., Peterson, D. S., & Yabsley, M. J. (2011). Distribution and prevalence of *Cytauxzoon felis* in bobcats (*Lynx rufus*), the natural reservoir, and other wild felids in thirteen states. *Veterinary Parasitology*, 175(3), 325-330. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.10.009>
- Šimo, L., Kazimirova, M., Richardson, J., & Bonnet, S. I. (2017). The Essential Role of Tick Salivary Glands and Saliva in Tick Feeding and Pathogen Transmission. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2017.00281>
- Skallová, A., Iezzi, G., Ampenberger, F., Kopf, M., & Kopecký, J. (2008). Tick Saliva Inhibits Dendritic Cell Migration, Maturation, and Function while Promoting Development of Th2 Responses. *The Journal of Immunology*, 180(9), 6186-6192. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.9.6186>
- Snider, T. A., Confer, A. W., & Payton, M. E. (2010). *Pulmonary Histopathology of Cytauxzoon felis Infections in the Cat—T. A. Snider, A. W. Confer, M. E. Payton, 2010*. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0300985810364527>
- Sonenshine, D. E., & Mather, T. N. (1994). *Ecological Dynamics of Tick-Borne Zoonoses | Daniel E. Sonenshine, Thomas N. Mather | download*. <https://1lib.fr/book/860424/6374e6>
- Sonenshine, D. E., & Roe, R. M. (Éds.). (2014). *Biology of ticks* (2nd ed). Oxford University Press.

- Spence, M. A., Mortimer, M. D., Buckle, A. M., Minh, B. Q., & Jackson, C. J. (2021). A Comprehensive Phylogenetic Analysis of the Serpin Superfamily. *Molecular Biology and Evolution*, 38(7), 2915-2929. <https://doi.org/10.1093/molbev/msab081>
- Stachurski, F. (2000). *Modalités de la rencontre entre la stase adulte de la tique Amblyomma variegatum (acari : Ixodida) et les bovins : applications potentielles à la lutte contre ce parasite (Cameroun)* [Thesis, UM2]. <https://agritrop.cirad.fr/477798/>
- Stachurski, F. (2006). Attachment kinetics of the adult tick *Amblyomma variegatum* to cattle. *Medical and Veterinary Entomology*, 20(3), 317-324. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2915.2006.00633.x>
- Stachurski, F., Bouyer, J., & Bouyer, F. (2005). Lutte contre les ectoparasites des bovins par pédiluve: Méthode innovante utilisée en zone périurbaine subhumide du Burkina Faso. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*, 58(4), Art. 4. <https://doi.org/10.19182/remvt.9916>
- Tarigo, J. L., Scholl, E. H., Bird, D. M., Brown, C. C., Cohn, L. A., Dean, G. A., Levy, M. G., Doolan, D. L., Trieu, A., Nordone, S. K., Felgner, P. L., Vigil, A., & Birkenheuer, A. J. (2013). A Novel Candidate Vaccine for *Cytauxzoonosis* Inferred from Comparative Apicomplexan Genomics. *PLOS ONE*, 8(8), e71233. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071233>
- Theoharides, T. C., Alysandratos, K.-D., Angelidou, A., Delivanis, D.-A., Sismanopoulos, N., Zhang, B., Asadi, S., Vasiadi, M., Weng, Z., Miniati, A., & Kalogeromitros, D. (2012). Mast cells and inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1822(1), 21-33. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.12.014>
- Tirloni, L., Kim, T. K., Coutinho, M. L., Ali, A., Seixas, A., Termignoni, C., Mulenga, A., & da Silva Vaz, I. (2016). The putative role of *Rhipicephalus microplus* salivary serpins in the tick-host relationship. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 71, 12-28. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2016.01.004>
- Tomkins, J. L., Aungier, J., Hazel, W., & Gilbert, L. (2014). Towards an Evolutionary Understanding of Questing Behaviour in the Tick *Ixodes ricinus*. *PLoS ONE*, 9(10), e110028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110028>
- Twycross, R., Greaves, M. W., Handwerker, H., Jones, E. A., Libretto, S. E., Szepietowski, J. C., & Zyllicz, Z. (2003). *Itch : Scratching more than the surface | QJM: An International Journal of Medicine | Oxford Academic*. <https://academic.oup.com/qjmed/article/96/1/7/1526242>
- Veronesi, F., Ravagnan, S., Cerquetella, M., Carli, E., Olivieri, E., Santoro, A., Pesaro, S., Berardi, S., Rossi, G., Ragni, B., Beraldo, P., & Capelli, G. (2016). First detection of *Cytauxzoon spp.* Infection in European wildcats (*Felis silvestris silvestris*) of Italy. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 7(5), 853-858. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.04.003>
- Verwoerd, D. W. (2015). *Définition d'un vecteur et d'une maladie à transmission vectorielle*. 3.
- Visee, E. (2008). *Intérêt de l'amplification génique (PCR) pour diagnostiquer. Les piroplasmoses canines en France—PDF Téléchargement Gratuit*. <https://docplayer.fr/83306987-Interet-de-l-amplification-genique-pcr-pour-diagnostiquer-les-piroplasmoses-canines-en-france.html>
- Voordouw, M. J. (2015). Co-feeding transmission in Lyme disease pathogens. *Parasitology*, 142(2), 290-302. <https://doi.org/10.1017/S0031182014001486>

- Wagner, J. E. (1976). A fatal *Cytauxzoonosis*-like disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 168(7), 585-588.
- Wikander, Y. M., Kang, Q., & Reif, K. E. (2020). Acute *Cytauxzoon felis* Cases in Domestic Cats from Eastern Kansas, a Retrospective Case-Control Study (2006–2019). *Veterinary Sciences*, 7(4), Art. 4. <https://doi.org/10.3390/vetsci7040205>
- Wikel, S. (2013). Ticks and tick-borne pathogens at the cutaneous interface : Host defenses, tick countermeasures, and a suitable environment for pathogen establishment. *Frontiers in Microbiology*, 4. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2013.00337>
- Wikel, S. K. (1982). Immune Responses to Arthropods and Their Products. *Annual Review of Entomology*, 27(1), 21-48. <https://doi.org/10.1146/annurev.en.27.010182.000321>
- Wikel, S. K. (1984). Immunomodulation of host responses to ectoparasite infestation – an overview. *Veterinary Parasitology*, 14(3), 321-339. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(84\)90099-2](https://doi.org/10.1016/0304-4017(84)90099-2)
- Wikel, S. K. (Éd.). (1996). *The immunology of host-ectoparasitic arthropod relationships*. CAB International.
- Wikel, S. K., Ramachandra, R. N., & Bergman, D. K. (1994). Tick-induced modulation of the host immune response. *International Journal for Parasitology*, 24(1), 59-66. [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(94\)90059-0](https://doi.org/10.1016/0020-7519(94)90059-0)
- Willadsen, P. (1997). Novel vaccines for ectoparasites. *Veterinary Parasitology*, 71(2), 209-222. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(97\)00028-9](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(97)00028-9)
- Willi, B., Meli, M. L., Cafarelli, C., Gilli, U. O., Kipar, A., Hubbuch, A., Riond, B., Howard, J., Schaarschmidt, D., Regli, W., & Hofmann-Lehmann, R. (2022). *Cytauxzoon europaeus* infections in domestic cats in Switzerland and in European wildcats in France : A tale that started more than two decades ago. *Parasites & Vectors*, 15(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-05111-8>
- Williams, I. R., & Kupper, T. S. (1996). Immunity at the surface : Homeostatic mechanisms of the skin immune system. *Life Sciences*, 58(18), 1485-1507. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(96\)00042-2](https://doi.org/10.1016/0024-3205(96)00042-2)
- Wongnak, P., Bord, S., Jacquot, M., Agoulon, A., Beugnet, F., Bournez, L., Cèbe, N., Chevalier, A., Cosson, J.-F., Dambrine, N., Hoch, T., Huard, F., Korboulewsky, N., Lebert, I., Madouasse, A., Mårell, A., Moutailler, S., Plantard, O., Pollet, T., ... Chalvet-Monfray, K. (2022). Meteorological and climatic variables predict the phenology of *Ixodes ricinus* nymph activity in France, accounting for habitat heterogeneity. *Scientific Reports*, 12(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11479-z>
- Xu, T., Lew-Tabor, A., & Rodriguez-Valle, M. (2016). Effective inhibition of thrombin by *Rhipicephalus microplus* serpin-15 (RmS-15) obtained in the yeast *Pichia pastoris*. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 7(1), 180-187. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.09.007>
- Yabsley, M. J., Murphy, S. M., & Cunningham, M. W. (2006). Molecular Detection and Characterization of *Cytauxzoon felis* and a *Babesia* Species in Cougars from Florida. *Journal of Wildlife Diseases*, 42(2), 366-374. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-42.2.366>
- Yu, Y., Cao, J., Zhou, Y., Zhang, H., & Zhou, J. (2013). Isolation and characterization of two novel serpins from the tick *Rhipicephalus haemaphysaloides*. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 4(4), 297-303. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2013.02.001>

Zajac, Z., Kulisz, J., Woźniak, A., Bartosik, K., & Khan, A. (2021). Seasonal activity of *Dermacentor reticulatus* ticks in the era of progressive climate change in eastern Poland. *Scientific Reports*, 11(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99929-y>

ANNEXES



« Etude de prévalence d'infection à *Cytauxzoon* sp. dans les départements du Jura et de Côte d'or »



Partie à remplir par le vétérinaire

Partie à remplir par le propriétaire du chat

1. Fiche d'identité de l'animal

- 1.1. Race**
- Européen Chat de race
- Croisé chat domestique Croisé chat sauvage
- 1.2. Date de naissance :**
- 1.3. Sexe**
- Mâle Femelle
- 1.4. Animal stérilisé**
- Oui Non

2. Mode de vie de l'animal

- 2.1. Lieu de vie (adresse et/ou code postal) :**
- 2.2. Mode de vie**
- Chat toujours à l'extérieur
- Chat libre de rentrer et sortir, qui passe la nuit dehors
- Chat libre de rentrer et sortir mais qui ne passe jamais la nuit dehors
- Chat toujours à l'intérieur
- 2.3. Lorsqu'il est dehors ...**
- ... est-il en contact avec d'autres chats ? Oui Non
- ... a-t-il accès à une zone boisée ? Oui Non
- ... reste-il dans le jardin/résidence/quartier ? Oui Non

3. Clinique

- 3.1. Signes cliniques de l'animal**
- Anémie Oui Non
- Si oui, la caractériser :
- Leucopénie Oui Non
- Thrombocytopénie Oui Non
- Hyperglycémie Oui Non
- Hypokaliémie Oui Non
- Hypocholestérolémie Oui Non
- ALAT augmentées Oui Non
- PAL augmentées Oui Non

3.2. L'animal est-il traité contre les tiques ? Oui Non

3.2.1. Si oui, quel est le dernier traitement administré ?

3.2.2. À quelle fréquence le traitement est-il administré ?

3.2.3. Quelle est la date de la dernière administration ?

3.3. L'animal a-t-il été testé positif ...

...au FeLV ? Oui Non

...au FeLV ? Oui Non

...au coronavirus ? Oui Non

4. Motif de prélèvement sanguin

Animal cliniquement sain mais exposé au parasite Oui Non

Animal malade Oui Non

Motif de consultation :

Infection à *Cytauxzoon sp.* chez les félinés dans le Jura

Auteur

COQUELLE Léa

Résumé

La Cytauxzoonose féline est une protozoose infectieuse vectorielle et non contagieuse affectant les félinés sauvages et domestiques. Cette protozoose a été découverte pour la première fois en Amérique du Nord et sa présence a été mise en évidence en Europe. L'agent responsable de la maladie, *Cytauxzoon spp* (protozoaire du groupe des Apicomplexa ou sporozoaires, ordre des *Piroplasmida* ou piroplasmes, famille des *Theileriidae*) se développe dans les érythrocytes et le système réticulo-endothélial. La Cytauxzoonose se manifeste, chez le chat domestique (*Felis catus*), par un syndrome pyrétique et hémolytique, caractérisé par une anémie accompagnée d'ictère. Des inclusions intra-érythrocytaires sont observables sur le frottis sanguin. En Amérique du Nord la maladie conduit dans une grande majorité des cas à la mort des chats infectés, tandis qu'en Europe, des cas asymptomatiques ont été observés.

En Europe, de nombreuses études ont mis en évidence la présence d'ADN de *Cytauxzoon sp.* sur des prélèvements sanguins de chats (Criado-Fornelio *et al.*, 2009; Legroux *et al.*, 2017; Panait *et al.*, 2020; Willi *et al.*, 2022) notamment en France avec une étude approfondie dans le Jura, une zone endémique du Lynx (*Lynx lynx*) étant l'hypothétique hôte réservoir de *Cytauxzoon sp.* (Bohin, 2018). On peut alors s'interroger sur l'identité du vecteur de ce protozoaire. En effet ce dernier a été identifié en Amérique du Nord comme étant les adultes d'*Amblyoma americanum*, les nymphes *A.americanum* et les adultes *Dermacentor variabilis* (Allen *et al.*, 2019; Blouin *et al.*, 1984; Reichard *et al.*, 2009, 2010, 2013, 2019), tandis qu'en Europe, aucun vecteur n'a pu être identifié.

Ces éléments sont à l'origine d'un travail d'enquête centré sur le département du Jura, zones habitées en France par le lynx (*Lynx lynx*) où ils ont été mis en évidence comme porteur de *Cytauxzoon sp.* dans une étude récente (Bohin, 2018).

Nous avons pu confirmer la présence du parasite chez le chat domestique mais également mettre en évidence une tique *Ixodes ricinus* comme vecteur hypothétique de *Cytauxzoon sp.*

Mots-clés

Tique, Protozoaire, Chat, Lynx, Vecteur

Jury

Président du jury : Pr ZIMMER Luc
1er assesseur : Pr CHABANNE Luc
2ème assesseur : Dr RENE-MARTELLET Magalie