

UNIVERSITE DE GENEVE

TRAVAIL DE MONOGRAPHIE DU BACHELOR DE BIOLOGIE

**Les parasites de la malaria manipulent-ils les moustiques  
vecteurs ?**

**Par**

Christel RAVERA

(Août 2018)

**DIRECTEUR DU TRAVAIL**

Professeur Langaney

Dept. de génétique et d'évolution

Unité d'Anthropologie

## Table des matières

<b>Résumé :</b> .....	<b>2</b>
<b>Introduction :</b> .....	<b>3</b>
<b>Généralités sur la malaria :</b> .....	<b>4</b>
Les parasites de la malaria : .....	4
Les moustiques vecteurs : .....	4
Le cycle de vie du parasite : .....	5
Le terme “manipulation“: .....	6
<b>Les changements de comportement observés chez les moustiques infectés :</b> .....	<b>8</b>
Des changements dépendant du stade développemental du parasite : .....	8
Augmentation du nombre et de la durée des piqûres et augmentation du nombre de personnes piquées : .....	10
Augmentation de l’attraction pour les sources de nectar : .....	11
Augmentation de l’attraction : .....	11
Augmentation de la mortalité et baisse de la fécondité :.....	13
<b>Hypothèses alternatives à la manipulation :</b> .....	<b>14</b>
L’âge des moustiques : .....	14
Agressivité intrinsèque variable entre les moustiques : .....	15
Adaptation et coévolution : .....	15
Réaction immunitaire : .....	16
<b>Comment lutter contre la malaria en prenant en compte les changements de comportement des vecteurs ?</b> .....	<b>17</b>
<b>Les lacunes, les études à mener dans le futur :</b> .....	<b>19</b>
Le lien entre la présence de parasites et les modifications comportementales :.....	19
Fertilité et prise de sang : .....	20
Le choix de l’hôte approprié :.....	21
Les autres études manquantes : .....	22
<b>Conclusion :</b> .....	<b>23</b>
<b>Bibliographie :</b> .....	<b>25</b>

## Résumé :

Des changements de comportement chez les moustiques infectés par les parasites de la malaria ont été observés. Ces derniers changeraient leur façon de piquer leurs hôtes en fonction du stade de développement du parasite. Ils se montrent moins persistants et piquent moins lorsque le parasite est au stade pré-infectieux alors que la fréquence des piqûres augmente lorsque le parasite est au stade infectieux (soit transmissible). Le nombre d’hôtes est plus élevé, l’attraction pour les hôtes est augmentée et les hôtes infectés sont eux-mêmes plus attirants pour le vecteur. Ces modifications comportementales, ainsi que d’autres qui seront détaillées dans ce travail, augmentent la transmission de la maladie. La théorie de la manipulation du vecteur par le parasite a donc été avancée. Mais tous ne s’accordent sur cette hypothèse et des études concluent que les effets observés ne sont pas universels ou encore qu’ils dépendent de la réaction immunitaire et ne sont donc pas spécifiques au parasite. Comblent les lacunes et comprendre ces modifications et leurs causes ont une grande importance pour une lutte efficace contre le paludisme.

## Introduction :

Même s'il est difficile d'estimer leur nombre, la proportion d'espèces parasitaires représenterait la moitié des espèces connues. Les principales maladies tropicales non maîtrisées les plus répandues sont dues à des parasites et l'un des exemples les plus connus est celui du paludisme<sup>1</sup>. A la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, Alfonse Levaran fut le premier à observer des parasites dans le sang d'une personne atteinte de cette maladie et quelques années plus tard, le moustique avait été identifié comme étant son vecteur<sup>2</sup>. Encore en 2016, le nombre de décès dû au paludisme était estimé à 445 mille, avec environ 216 millions de personnes atteintes. Même si certaines régions du monde observent une baisse de l'incidence et des décès par rapport à 2010, comme en Afrique ou en Asie par exemple, la région de la méditerranée orientale conserve les mêmes taux<sup>3</sup>.

Malgré le lourd impact du paludisme, certaines questions essentielles à la compréhension de cette maladie et de sa transmission restent encore ouvertes.

Dès les années 1980, des études ont relevés des changements de comportement chez les moustiques infectés par les parasites de la malaria. Comme nous le verrons dans ce travail, ces changements favorisent certainement la transmission de la maladie. La piste de la manipulation a donc rapidement été avancée, faisant de la malaria un exemple de stratégie parasitaire. Cependant le terme de "manipulation" est assez ambigu : s'il ne s'agit pas d'attribuer une volonté aux parasites, il faudrait que les changements observés chez les hôtes soient spécifiques. Or d'autres études sont venues contredire ces premières en attestant qu'il ne s'agit pas de manipulation mais d'effets secondaires liés à une infection quelconque.

Après une partie explicative sur le paludisme, les moustiques vecteurs et le cycle parasitaire, les preuves apportées par différentes études sur les changements de comportement chez le moustique seront détaillées. J'expliquerai ensuite les théories alternatives à la manipulation et mettrai en avant l'importance de mieux comprendre les mécanismes de cette interaction entre hôte et parasite afin d'établir une lutte appropriée contre le paludisme. Enfin, les lacunes et les études à mener dans le futur précéderont la conclusion sur cette question de la manipulation.

---

<sup>1</sup> Jean Mariaux, « Parasitologie générale et systématique » [notes fournies dans le cours : Cours Parasito 2018 Distr1], Université de Genève, Genève, 25 février 2018, p. 10.

<sup>2</sup> CDC-Centers for Disease Control and Prevention, « CDC - Malaria - About Malaria - History », 19 décembre 2017, <https://www.cdc.gov/malaria/about/history/>.

<sup>3</sup> « OMS | Points essentiels: Rapport sur le paludisme dans le monde 2017 », consulté le 6 mars 2018, <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2017/fr/#Chiffres sur l'E2%80%99%C3%A9volution du paludisme au niveau r%C3%A9gional et mondial>.

## Généralités sur la malaria :

### Les parasites de la malaria :

La malaria est causée par un parasite unicellulaire du phylum Apicomplexa qui vit dans les érythrocytes de son hôte. Chez les humains, plusieurs Plasmodium sont responsables de cette maladie : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi*.

Malgré son appellation, *P. malariae* n'est pas la plus grande menace. En effet, *P. falciparum* suivi par *P. vivax* sont les deux parasites les plus fréquents.

Tous ces Plasmodium sont transmis par des arthropodes vecteurs et ont pour hôte définitif un vertébré. Il est important de savoir que de nombreuses autres espèces de Plasmodium existent chez d'autres animaux mais ces parasites étant très spécifiques, le risque de transmission entre les différents hôtes est très limité. Ceci est un avantage du point de vue épidémique car si la maladie est éradiquée dans une zone, le risque de recontamination due aux animaux malades est très faible. *P. knowlesi* représente le seul risque car il parasite les grands primates et parfois les humains<sup>4</sup>.

### Les moustiques vecteurs :

Les vecteurs de la malaria sont des arthropodes et ceux qui transmettent la malaria aux humains sont des moustiques du genre Anopheles. De nombreuses espèces d'Anopheles existent dans différentes régions du monde. Les femelles sont responsables de la transmission car elles se nourrissent de sang. Les repas sanguins leur permettent de faire des œufs. Les mâles et les femelles se nourrissent sinon de nectar<sup>5</sup>.

Des facteurs environnementaux sont importants à la reproduction de ces moustiques et à leur survie et donc à celle du parasite qu'ils portent. Les larves grandissent dans l'eau stagnante par exemple et une température minimale d'environ 16°C est requise pour la survie des adultes<sup>6</sup>.

Les moustiques Anopheles se reconnaissent assez aisément par leur posture au repos, où l'extrémité postérieure de leur abdomen est relevée.

Les insecticides ont été largement utilisés afin de réduire la population d'Anopheles mais ont induit des résistances chez ces moustiques qui sont désormais difficile à éradiquer.

Les femelles vectrices de la malaria ne semblent de premier abord pas désavantagées par le parasite, ou du moins pas comme le sont les humains. Pourtant des changements de mortalité, de fécondité ou encore des changements de comportement sont observés et seront discutés plus loin dans ce travail.

---

<sup>4</sup> Jean Mariaux, « Parasitologie générale et systématique » [notes fournies dans le cours : Cours Parasito 2018 Distr4], Université de Genève, Genève, 8 avril 2018, p. 6.

<sup>5</sup> CDC-Centers for Disease Control and Prevention, « CDC - Malaria - About Malaria - Biology - Mosquitoes - Anopheles Mosquitoes », 28 mars 2017, <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/index.html>.

<sup>6</sup> Jean Mariaux, « Parasitologie générale et systématique » [notes fournies dans le cours : Cours Parasito 2018 Distr4], Université de Genève, Genève, 8 avril 2018, p. 19.

## Le cycle de vie du parasite :

Le cycle des parasites Plasmodium est complexe et il existe des petites variations entre les différentes espèces. Je vais présenter le cycle de manière globale afin d'introduire un vocabulaire spécifique nécessaire à la compréhension du reste de mon travail et de mes sources.

Le moustique vecteur pique l'hôte définitif afin de prendre un repas sanguin, injectant en même temps le parasite. Ceci constitue la première étape de ce cycle. A cet instant, les parasites sont appelés sporozoïtes. Il s'agit de la forme infectieuse. Les sporozoïtes migrent vers le foie où ils rentrent dans les hépatocytes. Ils s'y multiplient par mitose et forment des schizontes contenant de nombreux mérozoïtes. Lorsque ces schizontes éclatent, les mérozoïtes rejoignent le sang. Certains schizontes restent dans les cellules du foie et sont appelés hypnozoïtes. Cette forme peut rester longtemps dormante et causer le retour des symptômes (mais les hypnozoïtes sont présents chez *P. ovale* et *P. vivax* uniquement).

L'étape suivante se déroule dans les érythrocytes où plusieurs cycles de multiplications ont lieu : les mérozoïtes rentrent dans les globules rouges, deviennent des trophozoïtes, grossissent et se développent en schizontes dont la rupture libère des mérozoïtes. Pendant cette étape, le nombre de parasites augmente fortement. Certains trophozoïtes se transforment en gamétocytes. Les gamétocytes sont la forme qui peut être transmise à un nouveau moustique vecteur.

Le moustique pique l'hôte infecté et prélève les gamétocytes. Ces derniers se retrouvent dans l'estomac du vecteur où ils donnent des gamètes mâles et femelles par méiose. Les gamètes donnent des zygotes nommés ookinètes, qui traversent l'intestin et s'y fixe par l'extérieur sous forme de kystes remplis de sporozoïtes.

Enfin, les sporozoïtes rejoignent les glandes salivaires du moustique où ils acquièrent leur caractère infectieux. Ce moustique, en piquant un nouvel hôte, recommence le cycle<sup>7,8</sup>.

Ce cycle complexe peut être résumé en trois étapes clés : le stade hépatique avec la production de mérozoïtes, le stade érythrocytique avec la multiplication et la conversion d'une partie des parasites en gamétocytes et le stade dans le moustique permettant la production et la localisation de sporozoïtes infectieux dans les glandes salivaires de l'arthropode (voir image 1).

---

<sup>7</sup> Prevention, « CDC - Malaria - About Malaria - History ».

<sup>8</sup> Valérie Soulard et al., « Plasmodium falciparum full life cycle and Plasmodium ovale liver stages in humanized mice », *Nature Communications* 6 (24 juillet 2015), <https://doi.org/10.1038/ncomms8690>.

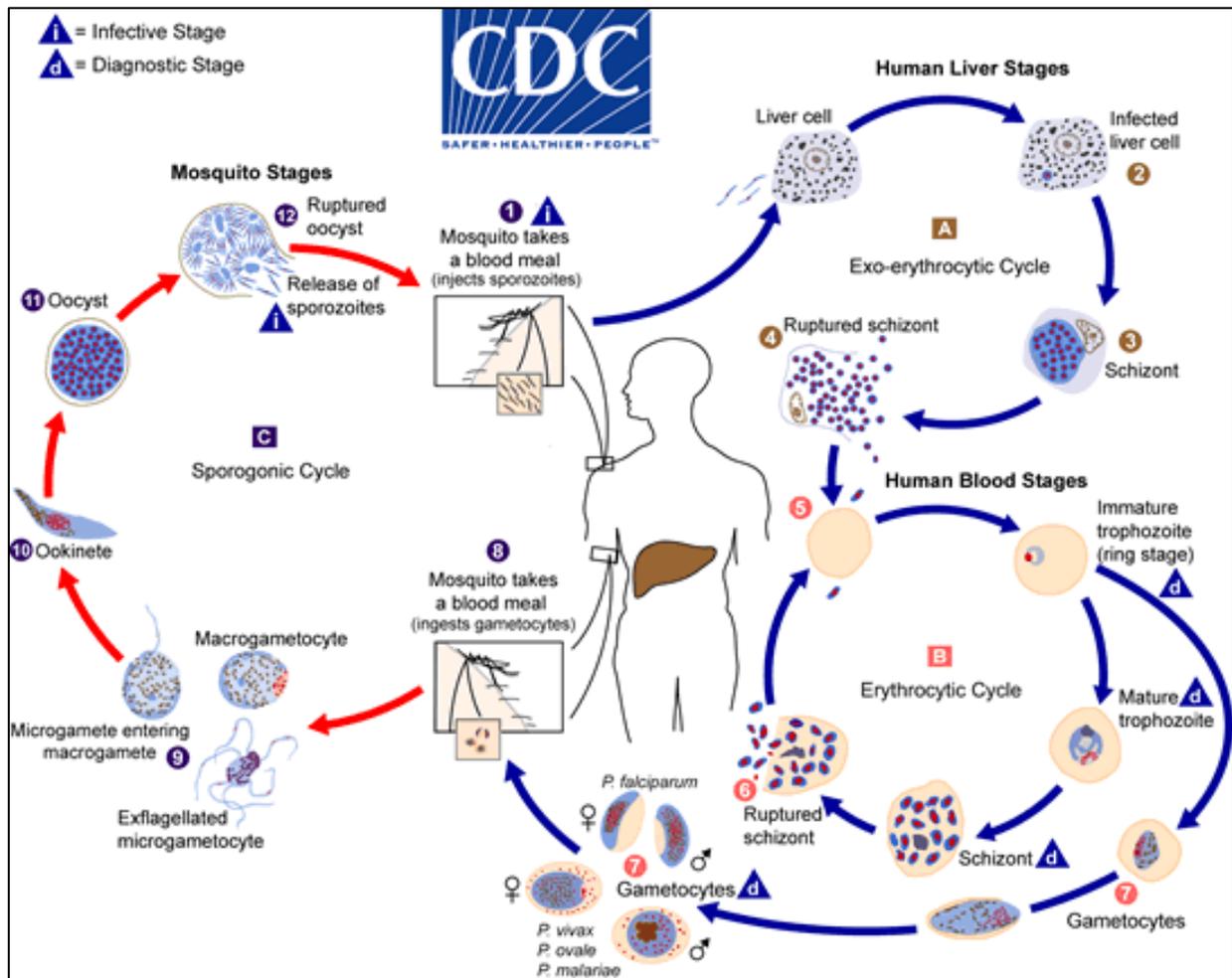


Image 1 : CDC, Malaria life cycle [image en ligne], vu le 27 juillet 2018, repéré à <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>

### Le terme “manipulation“:

La manipulation, d'un hôte par un parasite, est un terme utilisé en biologie du comportement, en parasitologie ou en écologie par exemple. Il est parfois controversé car il semble induire une volonté de l'animal d'induire un changement de comportement chez son hôte. Or, il est difficile d'attribuer une volonté à un animal juste sous prétexte qu'une de ses actions induit un résultat favorable pour lui.

Par exemple, une araignée que l'on interrompt pendant qu'elle tisse sa toile va la recommencer à zéro. Elle n'a pas de représentation de ce à quoi la toile doit ressembler et n'a donc pas la volonté de la former d'une certaine manière. Elle sait uniquement faire une toile de A à Z mais ne peut continuer une toile inachevée.

Même si le débat peut avoir lieu pour des espèces plus proches de nos facultés mentales, dans le cadre de la parasitologie, les parasites sont surtout des protozoaires, des helminthes ou des arthropodes auxquels il est difficile d'attribuer de telles capacités.

La manipulation par un parasite est donc un terme plus général indiquant que le parasite change le comportement de son hôte et que ce changement induit un avantage pour la survie, la reproduction ou la transmission du parasite sans inclure une volonté de ce dernier. Pour que ce changement de comportement soit considéré comme adaptatif, il doit être complexe, conserver la fonction, apparaître si possible dans des lignages différents (pas forcément le mécanisme mais le phénotype) et doit montrer une augmentation du fitness de l'hôte ou du parasite<sup>9</sup>.

Un exemple connu et avéré est celui des fourmis qui, une fois parasitée par le trématode *Dicrocoelium dendriticum*, ont leurs mandibules qui se bloquent. Les mandibules se retrouvent ainsi fixées aux herbes à l'heure où les hôtes définitifs, les herbivores, broutent et donc les consomment<sup>10</sup>. Dans ce cas on parle de manipulation car cet effet est spécifique au parasite et lui permet de compléter son cycle, même si ce dernier n'a pas "voulu" mettre en place un mécanisme si complexe.

Ainsi, mon travail abordera la question de la manipulation du moustique vecteur par le parasite de la malaria qui est encore aujourd'hui discutée.

---

<sup>9</sup> Robert Poulin, « "Adaptive" changes in the behaviour of parasitized animals: A critical review », *International Journal for Parasitology* 25, n° 12 (1 décembre 1995): 1371-83, [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(95\)00100-X](https://doi.org/10.1016/0020-7519(95)00100-X).

<sup>10</sup> Daniel Martín-Vega et al., « 3D Virtual Histology at the Host/Parasite Interface: Visualisation of the Master Manipulator, *Dicrocoelium Dendriticum*, in the Brain of Its Ant Host », *Scientific Reports* 8, n° 1 (5 juin 2018): 8587, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26977-2>.

## Les changements de comportement observés chez les moustiques infectés :

Des différences entre les moustiques infectés et les moustiques non-infectés ont été relevées dans de nombreuses études. Ces changements ne sont pas forcément d'ordre comportemental mais peuvent toucher par exemple l'expression différentielle de certains gènes ou la proportion de certaines protéines dans les glandes salivaires ou tout autre changement métabolique. Tous ces sujets sont très intéressants et sont certainement liés à celui que je vais traiter dans ce travail, soit les changements de comportement.

Les articles que je vais citer dans cette partie ne défendent pas tous la théorie de la manipulation mais relèvent des changements dans le comportement des moustiques infectés. Ces mêmes observations sont ensuite utilisées par certains pour mettre en avant l'hypothèse d'une manipulation par le parasite alors que d'autres choisissent des explications alternatives que j'expliquerai dans la prochaine partie.

### Des changements dépendant du stade développemental du parasite :

Pour commencer, les changements de comportement observés dans plusieurs études semblent dépendre du stade de développement du parasite. En effet, certains comportements peuvent avoir une influence sur la survie du moustique vecteur, comme par exemple le fait de piquer pour prendre un repas sanguin. L'humain, ou l'hôte en général, qui se fait piquer se défend, ce qui peut entraîner la mort du vecteur. Il serait donc dans l'intérêt du parasite de limiter les actions qui engendreraient la mort de son vecteur et cela surtout s'il n'est pas encore assez développé pour être infectieux.

L'étude menée par Cator, Lynch, Thomas et Read explique comment la transmission est augmentée lorsque la mort du vecteur est limitée pendant le développement de son parasite et lorsque le nombre de piqûres augmente une fois le vecteur devenu infectieux<sup>11</sup>. Pendant la phase appelée "pré-infectieuse", le moustique aurait une attraction moindre pour l'hôte définitif du parasite. Cette phase correspond au stade oocyste chez le parasite. Tandis que lors de la phase infectieuse, où le parasite est sous forme de sporozoïtes, les tentatives de prise de sang augmenteraient. Des modèles ont été utilisés dans cette étude afin de déterminer les variations dans les forces d'infection. Le modèle hypothétique où toutes les femelles infectées ne se nourrissent pas de sang au stade pré-infectieux du parasite donnait une augmentation de sept fois dans la force infectieuse. En rajoutant une contrainte supplémentaire, soit le fait que la mortalité de la

---

<sup>11</sup> Lauren J. Cator et al., « Alterations in mosquito behaviour by malaria parasites: potential impact on force of infection », *Malaria journal* 13, n° 1 (2014): 164.

femelle est indépendante du nombre de piqûres, la force d'infection était renforcée de cinq fois, donnant au total une augmentation de trente-cinq fois<sup>12</sup>.

Une autre étude s'est penchée sur les changements liés au stade développemental du parasite. Elle décrit également comment le seul moyen d'augmenter la transmission au stade pré-infectieux est de favoriser la survie du vecteur. Les femelles contenant des parasites sous formes d'oocystes auraient un seuil de satiété plus bas et auraient moins tendance à retourner vers de nouveaux hôtes, alors que celles qui contenaient des sporozoïtes avaient un seuil de satiété plus élevé, augmentant le nombre de piqûres<sup>13</sup>. Cette étude affirme qu'il s'agit de manipulation et décrit comme claires les raisons évolutives qui favoriseraient ce genre de changement en fonction du stade de développement. Au stade sporozoïte, les intérêts du parasite et ceux du vecteur sont inverses. Pour le parasite, une augmentation des piqûres améliore la transmission, tandis que le moustique doit survivre après les repas sanguins quelques jours pour pondre ses œufs et donc assurer sa descendance. Pourtant les observations de cette étude dénotent une augmentation des piqûres au stade infectieux, allant contre les intérêts du vecteur et poussant les auteurs à favoriser la piste de la manipulation<sup>14</sup>.

Une review écrite par Schwartz et Koella résume bien la manière dont les comportements changent suivant le stade développemental du parasite. Au stade oocyste, le parasite diminuerait la persistance pour le nourrissage mais également la fécondité du moustique. La fécondité requiert des ressources qui peuvent être utilisées autrement lorsqu'elle est diminuée. A ce stade, les intérêts du moustique et ceux du parasite ne sont pas les mêmes. De plus, les comportements changent au stade sporozoïte. Ces deux faits poussent ces auteurs à privilégier la théorie de la manipulation<sup>15</sup>.

Les changements de comportements comme celui de la persistance pendant le nourrissage sanguin ne seraient donc pas bénéfiques à tous les stades développementaux du parasite<sup>16</sup>.

Les paragraphes suivants vont détailler des changements de comportement plus précisément, avec parfois un lien avec le stade développemental du parasite.

---

<sup>12</sup> Cator et al.

<sup>13</sup> Jacob C. Koella, Linda Rieu, et Richard E. L. Paul, « Stage-Specific Manipulation of a Mosquito's Host-Seeking Behavior by the Malaria Parasite *Plasmodium Gallinaceum* », *Behavioral Ecology* 13, n° 6 (1 novembre 2002): 816-20, <https://doi.org/10.1093/beheco/13.6.816>.

<sup>14</sup> Koella, Rieu, et Paul.

<sup>15</sup> Alex Schwartz et Jacob C. Koella, « Trade-offs, conflicts of interest and manipulation in *Plasmodium*-mosquito interactions », *Trends in Parasitology* 17, n° 4 (1 avril 2001): 189-94, [https://doi.org/10.1016/S1471-4922\(00\)01945-0](https://doi.org/10.1016/S1471-4922(00)01945-0).

<sup>16</sup> R. A. Anderson, J. C. Koella, et H. Hurd, « The Effect of *Plasmodium Yoelii Nigeriensis* Infection on the Feeding Persistence of *Anopheles Stephensi* Liston throughout the Sporogonic Cycle., The Effect of *Plasmodium Yoelii Nigeriensis* Infection on the Feeding Persistence of *Anopheles Stephensi* Liston throughout the Sporogonic Cycle. », *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 266, 266, n° 1430, 1430 (7 septembre 1999): 1729, 1729-33, <https://doi.org/10.1098/rspb.1999.0839>, [10.1098/rspb.1999.0839](https://doi.org/10.1098/rspb.1999.0839).

## Augmentation du nombre et de la durée des piqûres et augmentation du nombre de personnes piquées :

Les moustiques infectés piqueraient plus souvent ou plus longtemps que les moustiques qui ne le sont pas. L'étude de Rossignol et al., 1983, explique que les sporozoïtes sont contenus dans les glandes salivaires du moustique et que la salive est faite de nombreux composants permettant d'empêcher la coagulation et de localiser les vaisseaux sanguins par exemple. Une stratégie logique pour un parasite contenu dans les glandes salivaires serait de les altérer dans un sens favorisant la transmission. Une diminution du volume serait contre productive car cela limiterait la quantité de sporozoïtes transmis mais un changement de sa fonction pourrait être avantageux pour le parasite. En affectant la qualité du produit salivaire, la présence du parasite diminue la capacité du vecteur à localiser un vaisseau sanguin. Le temps de piqûre s'est d'ailleurs vu augmenter chez les moustiques infectés dans cette étude. Le composant clé permettant la fluidification du sang de l'hôte et permettant un meilleur prélèvement par le moustique est l'apyrase. Il se trouve que l'activité de l'apyrase est diminuée chez les moustiques infectés, qui passent plus de temps à sonder à cause de l'agrégation des plaquettes<sup>17</sup>.

Le seuil après lequel le moustique cesse de prendre du sang serait plus élevé chez les moustiques infectés par des sporozoïtes. La fréquence de piqûres augmente car les moustiques doivent piquer plus de fois pour être rassasiés<sup>18</sup>.

Si, en conditions expérimentales, avec des proies inertes, le temps de piqûre augmente, dans la nature le résultat serait plutôt une augmentation du nombre d'hôtes<sup>19</sup>. Les hôtes se défendant, le moustique serait obligé de changer d'hôtes pour avoir un repas sanguin complet puisque la baisse de qualité de sa salive ne lui permet pas de prendre une quantité de sang suffisante sur le premier hôte. Selon un autre article, ce nombre élevé de repas interrompu engendrerait une augmentation du nombre d'hôtes piqués et donc améliorerait la transmission<sup>20</sup>.

Au stade sporozoïte, le parasite a plus d'intérêt à ce que le moustique pique plus car cela engendre une augmentation de la transmission, mais les intérêts du vecteurs ne sont pas forcément les mêmes. Ce dernier doit prendre des repas sanguins mais sa priorité reste sa survie. Le fait que l'un mette l'accent sur la piqûre et l'autre sur la survie se justifie de

---

<sup>17</sup> P. A. Rossignol, J. M. Ribeiro, et A. Spielman, « Increased Intradermal Probing Time in Sporozoite-Infected Mosquitoes », *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 33, n° 1 (janvier 1984): 17-20.

<sup>18</sup> J C Koella, F L Sørensen, et R A Anderson, « The malaria parasite, Plasmodium falciparum, increases the frequency of multiple feeding of its mosquito vector, Anopheles gambiae. », *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 265, n° 1398 (7 mai 1998): 763-68.

<sup>19</sup> Wakoli Wekesa, Robert Copeland, et Reuben Mwangi, « Effect of Plasmodium Falciparum on Blood Feeding Behavior of Naturally Infected Anopheles Mosquitoes in Western Kenya », *The American journal of tropical medicine and hygiene* 47 (1 novembre 1992): 484-88, <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1992.47.484>.

<sup>20</sup> P. A. Rossignol, J. M. Ribeiro, et A. Spielman, « Increased Biting Rate and Reduced Fertility in Sporozoite-Infected Mosquitoes », *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 35, n° 2 (mars 1986): 277-79.

deux manières. La transmission augmente proportionnellement plus à chaque piqûre que la fécondité et elle se fait instantanément tandis que le moustique doit survivre quelques jours après le repas sanguin pour faire sa progéniture<sup>21</sup>. Le fait que le moustique adopte un comportement non optimal en piquant frénétiquement ne peut être que le signe d'une manipulation selon Schwartz et Koella<sup>22</sup>.

### Augmentation de l'attraction pour les sources de nectar :

Les moustiques femelles se nourrissent de sang afin de produire des œufs. Mais tous les moustiques, mâles et femelles, ont pour alimentation de base le nectar des fleurs. Dans une étude menée par Nyasembe et al., 2014, les changements de comportement liés à l'attraction au nectar et à la quantité de sucre prélevé ont été étudiés. Une augmentation de l'attraction pour les plantes de 30% et 24% pour les moustiques contenant le parasite au stade oocyste et sporozoïte respectivement a été observée. Une augmentation pour le prélèvement de nectar a également été observée pour ces deux stades. Mais la quantité de sucre prélevée n'a pas été la même. Si elle a augmenté chez les moustiques infectés par les oocystes, elle a diminué chez les moustiques avec des parasites au stade sporozoïte. Selon les auteurs de cet article, la pression sélective a pu favoriser la prise de sucre au stade oocyste car elle permet de réduire les prises de sang sur des hôtes et donc de réduire la mortalité qui est associée, au moment où le parasite n'est pas transmissible. La baisse au stade sporozoïte pourrait être un effet secondaire de la baisse d'activité de l'apyrase ou d'une altération du système olfactif<sup>23</sup>.

### Augmentation de l'attraction :

Deux changements de comportement liés à l'attraction pour les hôtes ont été expérimentés : les hôtes infectés seraient plus attirants pour les moustiques et les moustiques infectés seraient plus attirés par les hôtes.

Pour commencer, les moustiques infectés seraient plus attirés par les hôtes, soit les humains dans le cas de l'étude de C. Smallegange et al., menée sur le parasite *P. falciparum* et le vecteur *An. gambiae*<sup>24</sup>. En effet, les vecteurs infectés seraient trois fois plus attirés par l'odeur humaine que les non-infectés et ceci a été mesuré en calculant le nombre moyen de fois que les moustiques se posaient sur une matrice avec une odeur humaine. Des changements sous-jacents dans le système olfactif, plus précisément dans les protéines OBP (Odorant binding protein) ou OR/IR (olfactory/ionotropic receptors) ont été mis en cause dans cette même étude.

---

<sup>21</sup> Schwartz et Koella, « Trade-offs, conflicts of interest and manipulation in Plasmodium–mosquito interactions ».

<sup>22</sup> Schwartz et Koella.

<sup>23</sup> Vincent O. Nyasembe et al., « Plasmodium Falciparum Infection Increases Anopheles Gambiae Attraction to Nectar Sources and Sugar Uptake », *Current Biology* 24, n° 2 (20 janvier 2014): 217-21, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.12.022>.

<sup>24</sup> Renate C. Smallegange et al., « Malaria Infected Mosquitoes Express Enhanced Attraction to Human Odor », *PLoS ONE* 8, n° 5 (15 mai 2013), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063602>.

Un autre point intéressant est l'attraction des moustiques pour les hôtes infectés. En effet, jusque-là les changements de comportement permettant la transmission du vecteur vers les hôtes définitifs ont été abordés. Ici, il s'agit de la retransmission de l'hôte vers le vecteur afin de poursuivre le cycle de vie du parasite. Le parasite doit passer chez les deux hôtes, le définitif et le vecteur, pour compléter son cycle; par conséquent, les deux types de transmission sont importants. Si les hôtes infectés sont plus attirants pour les moustiques (infectés ou non), ils se feront plus piquer, les gamétocytes seront transmis et l'infection se propagera.

Le principal problème rencontré par Lacroix et al., 2005, lors d'une étude portant sur l'augmentation de l'attraction pour les humains infectés, est que chaque personne est initialement plus ou moins attirante pour les moustiques<sup>25</sup>. L'odeur, la température du corps ou encore la transpiration font qu'un individu aura une certaine propension à attirer les moustiques. Ainsi il leur fallait déterminer si les personnes infectées étaient plus attirantes à cause de l'infection ou s'il s'agissait d'une forte attraction initiale qui les avait exposées à être infectées. Pour éliminer cette variable intrinsèque, ils ont regardé l'attraction des moustiques pour des enfants infectés ou non, puis ils les ont traités afin de retirer les parasites et ils ont testé à nouveau ces mêmes enfants. Si les enfants initialement atteints puis traités étaient toujours plus attirants que les autres, l'effet aurait été attribué à une condition intrinsèque mais cela n'a pas été le cas. Ces enfants traités ont même plutôt repoussé les moustiques, peut-être à cause de leur anémie liée à la maladie. Cette étude a été plus loin en comparant les enfants qui avaient des parasites au stade sexuel aux enfants avec des parasites de stade asexuel. Les moustiques prélevant les gamétocytes du sang des humains, les stades non sexuels ne servent pas à la transmission. Leurs résultats ont montré que les parasites sont plus attirés par les humains porteurs de parasites sous forme de gamétocytes alors que les humains non infectés ou infectés avec des stades non transmissibles se sont montrés moins attirants.

Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude plus récente<sup>26</sup>. Une catégorie supplémentaire avait été ajoutée afin de faire la différence entre les parasites microscopiques et les parasites submicroscopiques présents chez les personnes de l'étude. Ces derniers ne s'étaient pas montrés aussi attirants que les microscopiques. La théorie de la manipulation du vecteur par le parasite a été choisie dans cette étude, où le changement d'attraction a été interprété comme un signal émis au moustique afin d'améliorer la transmission.

---

<sup>25</sup> Renaud Lacroix et al., « Malaria Infection Increases Attractiveness of Humans to Mosquitoes », *PLOS Biology* 3, n° 9 (9 août 2005): e298, <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030298>.

<sup>26</sup> Annette O. Busula et al., « Gametocytemia and Attractiveness of Plasmodium Falciparum–Infected Kenyan Children to Anopheles Gambiae Mosquitoes », *The Journal of Infectious Diseases* 216, n° 3 (1 août 2017): 291-95, <https://doi.org/10.1093/infdis/jix214>.

L'attraction des moustiques pour les hôtes infectés serait due à la sécrétion de terpènes par les parasites. Ces composés volatiles sont proches de ceux des plantes qui attirent les moustiques en recherche de nectar<sup>27</sup>.

Une autre hypothèse a été testée en 2004<sup>28</sup>. Il s'agissait de savoir si les moustiques atteints évitaient les hôtes également atteints, limitant ainsi la surinfection. En fait, cette étude a confirmé que la présence du parasite chez le vecteur ou l'hôte définitif renforçait la probabilité de rencontre avec l'autre. Comme expliqué précédemment, les moustiques atteints avaient plus tendance à piquer et piquaient même plus les proies infectées. Comme je le détaillerai dans le paragraphe suivant, les moustiques infectés ont une mortalité plus élevée et une fécondité réduite. Une surinfection semble donc désavantageuse pour le moustique. La sélection naturelle semble pourtant avoir maintenu ces changements de comportement qui sont en faveur de la transmission<sup>29</sup>.

### Augmentation de la mortalité et baisse de la fécondité :

L'augmentation de la mortalité chez les moustiques infectés découle de leur tendance à piquer plus longtemps et fréquemment un nombre plus élevé de personnes. Chaque tentative de piqûre est un risque et les trajets entre les hôtes représentent également un risque de mort pour le vecteur<sup>30</sup>. Les parasites en général n'ont pas intérêt à ce que leur hôte où leur vecteur ne meurt. Il semble donc que cette mortalité augmentée soit contre-intuitive, pourtant il s'agit d'un compromis. Les changements de comportement qui engendrent des risque de mort sont les mêmes que ceux qui permettent une meilleure transmission<sup>31</sup>.

Lors d'une étude<sup>32</sup>, les sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* ont augmenté de 37,5% la probabilité que les vecteurs, *An. gambiae*, meurent pendant la période de nourrissage nocturne.

La pression évolutive stabilise cette interaction avec, selon la théorie de la manipulation, le parasite qui ne "manipule" pas autant le vecteur que ce qu'il pourrait (pour ne pas engendrer une trop forte mortalité par exemple) et le vecteur qui "accepte" ces

---

<sup>27</sup> Megan Kelly et al., « Malaria Parasites Produce Volatile Mosquito Attractants », *MBio* 6, n° 2 (5 janvier 2015): e00235-15, <https://doi.org/10.1128/mBio.00235-15>.

<sup>28</sup> Heather M. Ferguson et Andrew F. Read, « Mosquito appetite for blood is stimulated by *Plasmodium chabaudi* infections in themselves and their vertebrate hosts », *Malaria Journal* 3 (19 mai 2004): 12, <https://doi.org/10.1186/1475-2875-3-12>.

<sup>29</sup> Ferguson et Read.

<sup>30</sup> Schwartz et Koella, « Trade-offs, conflicts of interest and manipulation in *Plasmodium*–mosquito interactions ».

<sup>31</sup> Jacob C. Koella, « An evolutionary view of the interactions between anopheline mosquitoes and malaria parasites », *Microbes and Infection* 1, n° 4 (1 avril 1999): 303-8, [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(99\)80026-4](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(99)80026-4).

<sup>32</sup> R.A. Anderson, Bart Knols, et Jacob Koella, « *Plasmodium falciparum* sporozoites increase feeding-associated mortality of their mosquito hosts *Anopheles gambiae* s.l. », *Parasitology* 120 (1 avril 2000): 329-33, <https://doi.org/10.1017/S0031182099005570>.

changements<sup>33</sup>. Des changements dans l'immunité du vecteur causés par le parasite permettraient au moustique de survivre alors que la mise en place d'une nouvelle immunité plus efficace engendrerait une plus forte mortalité<sup>34</sup>. Il y a donc une balance entre les bénéfices à résister à l'infection et les coûts liés à la mise en place d'une immunité efficace<sup>35</sup>.

Une réduction de la fécondité a également été observée chez des moustiques parasités. La quantité de sang disponible pour le développement des œufs ne semble pas altérée, mais il semblerait que l'interaction physiologique avec le parasite gêne la formation du vitellus selon une première étude<sup>36</sup>. Une seconde s'accorde sur la baisse de fécondité, avec en moyenne deux fois moins d'œufs produits par les femelles infectées, mais définit le manque de sang comme responsable de cette diminution<sup>37</sup>.

Des changements de comportement ont bien été observés chez les vecteurs infectés. Qu'il s'agisse de l'augmentation de la fréquence des piqûres, du nombre d'hôte ou de l'attraction, ces modifications ont pour conséquence une amélioration de la transmission. Même si ces changements de comportement ne sont globalement pas remis en cause, l'implication de la manipulation est encore discutée. Certains chercheurs ont pris position en faveur de cette hypothèse comme j'ai pu le décrire précédemment, tandis qu'un bon nombre ne discute pas cette question, constatant simplement les effets sans en citer les causes. Je vais à présent détailler les théories alternatives à la manipulation et les raisons pour lesquelles elles sont envisageables ou non.

## Hypothèses alternatives à la manipulation :

### L'âge des moustiques :

Il est probable que les moustiques les plus âgés sont ceux qui ont été exposés aux plus grands risques d'infection. Dans ce cas, les moustiques infectés utilisés dans les expériences sont peut-être le groupe le plus âgé. Par conséquent, certaines études ont envisagé le fait que les changements de comportement lors des piqûres soient dûs à l'âge des vecteurs et non à la malaria<sup>38,39</sup>. Mais ces mêmes études ont réfuté cette

---

<sup>33</sup> Jacob C. Koella, « Malaria as a manipulator », *Behavioural Processes, Host Manipulation by Parasites*, 68, n° 3 (31 mars 2005): 271-73, <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2004.10.004>.

<sup>34</sup> Christophe Boëte, Richard E. L. Paul, et Jacob C. Koella, « Direct and Indirect Immunosuppression by a Malaria Parasite in Its Mosquito Vector », *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 271, n° 1548 (7 août 2004): 1611-15, <https://doi.org/10.1098/rspb.2004.2762>.

<sup>35</sup> Schwartz et Koella, « Trade-offs, conflicts of interest and manipulation in Plasmodium-mosquito interactions ».

<sup>36</sup> J.C. Hogg et Hilary Hurd, « The effects of natural Plasmodium falciparum infection on the fecundity and mortality of Anopheles gambiae s.l. in north east Tanzania », *Parasitology* 114 ( Pt 4) (1 mai 1997): 325-31, <https://doi.org/10.1017/S0031182096008542>.

<sup>37</sup> Rossignol, Ribeiro, et Spielman, « Increased Biting Rate and Reduced Fertility in Sporozoite-Infected Mosquitoes ».

<sup>38</sup> Wekesa, Copeland, et Mwangi, « Effect of Plasmodium Falciparum on Blood Feeding Behavior of Naturally Infected Anopheles Mosquitoes in Western Kenya ».

hypothèse car des résultats avaient démontré que l'âge n'avait pas d'effet sur le nombre de piqûres ou sur leurs durées<sup>40</sup>.

### **Agressivité intrinsèque variable entre les moustiques :**

Les comportements observés favorisant la transmission comme le nombre élevé de piqûres ou le seuil élevé de satiété sont peut-être la cause de l'infection de certains moustiques et non l'inverse<sup>41</sup>. Cependant, les différences de comportement en fonction des stades de développement semblent écarter cette hypothèse car l'agressivité intrinsèque d'un moustique devrait se refléter tout au long de sa vie, ce qui ne correspond pas aux observations<sup>42</sup>.

### **Adaptation et coévolution :**

L'hypothèse de la manipulation est parfois remise en question à cause de son manque d'universalité. Même si en général les études ont trouvé des changements de comportement chez les moustiques infectés, certaines n'en ont pas trouvé.

Une étude de Vantaux et al., 2015, n'a pas obtenu de changements comportementaux sur courte et sur longue distance entre les moustiques infectés ou non et cela aux stades matures et immatures du parasite<sup>43</sup>. Selon elle, beaucoup d'études utilisent des combinaisons vecteur-parasite qui n'existe pas dans la nature, ce qui exclut les processus de coévolution et ne reflète pas la réalité. Un vecteur en avance dans la course aux armements contre son parasite, qui est localement adapté à ce dernier, ne démontrera peut-être pas de signe de manipulation, alors que ce même parasite donnera éventuellement des résultats différents face à un vecteur allopatrique ou non adapté.

Un autre point soulevé par cette même étude est la possibilité que l'intensité de l'infection joue un rôle dans la potentielle manipulation. Cette intensité est élevée dans la plupart des études où un repas sanguin contenant beaucoup de gamétocytes est donné aux moustiques mais ne représenterait pas des valeurs naturelles.

Une seconde étude de Nguyen et al., 2017, n'a pas obtenu de changements chez le moustique dans sa motivation à piquer. Les altérations dépendraient de processus de coévolution locaux et n'existeraient pas dans certains cas si par exemple le

---

<sup>39</sup> Koella, Sørensen, et Anderson, « The malaria parasite, *Plasmodium falciparum*, increases the frequency of multiple feeding of its mosquito vector, *Anopheles gambiae*. »

<sup>40</sup> Wekesa, Copeland, et Mwangi, « Effect of *Plasmodium Falciparum* on Blood Feeding Behavior of Naturally Infected *Anopheles Mosquitoes* in Western Kenya ».

<sup>41</sup> Amélie Vantaux et al., « Host-Seeking Behaviors of Mosquitoes Experimentally Infected with Sympatric Field Isolates of the Human Malaria Parasite *Plasmodium Falciparum*: No Evidence for Host Manipulation », *Frontiers in Ecology and Evolution* 3 (2015), <https://doi.org/10.3389/fevo.2015.00086>.

<sup>42</sup> Koella, Sørensen, et Anderson, « The malaria parasite, *Plasmodium falciparum*, increases the frequency of multiple feeding of its mosquito vector, *Anopheles gambiae*. »

<sup>43</sup> Vantaux et al., « Host-Seeking Behaviors of Mosquitoes Experimentally Infected with Sympatric Field Isolates of the Human Malaria Parasite *Plasmodium Falciparum* ».

comportement initial du vecteur suffit à une haute transmission ou si ce dernier a développé une résistance<sup>44</sup>. Les nourrissages étant risqués, une augmentation des comportements liés ne serait peut-être pas bénéfique au parasite si cela entraînait une trop grande mortalité chez un vecteur qui avait déjà initialement un taux de piqûres assez élevé<sup>45</sup>.

Les altérations observées peuvent donc être dues à un ajustement physiologique de certains vecteurs<sup>46</sup>.

### Réaction immunitaire :

Les modifications comportementales sont parfois interprétées comme des effets secondaires de l'infection par le parasite de la malaria. La réaction immunitaire engendrerait les comportements observés. Si l'altération n'est pas spécifique au parasite, la théorie de la manipulation est généralement remise en cause.

Des levures *E. coli* tuées par la chaleur ont servi d'éliciteurs non pathogènes dans des expériences afin de voir si elles étaient capables d'engendrer les mêmes changements de comportement que les *Plasmodium* chez les moustiques<sup>47,48</sup>. Effectivement, les mêmes phénotypes de manipulation ont été obtenus et ces changements se sont révélés proches de ceux dépendant du stade du parasite avec les *Plasmodium*. Le parasite ne manipulerait pas le vecteur en sécrétant des composés régulateurs ou alors il manipulerait des voies stimulées par des antigènes seulement. De plus, une blessure seule ne suffit pas à déclencher les voies intrinsèques menant aux altérations de comportement<sup>49</sup>.

La réaction avec les *E. coli* est dépendante du timing. Les changements n'ont lieu que lorsque les levures sont données en même temps que le repas sanguin. De plus, l'effet est proportionnel à la dose donnée, selon un article de Cator et al., 2015<sup>50</sup>. L'hypothèse soulevée dans cet article est que des changements dans l'expression des ILP (Insulin-like peptides) seraient associés aux comportements altérés. Les niveaux d'ILP3 et d'ILP4 sont bas quand le comportement de recherche de sang est faible chez le moustique (soit

---

<sup>44</sup> Phuong Nguyen et al., « No evidence for manipulation of *Anopheles gambiae*, *An. coluzzii* and *An. arabiensis* host preference by *Plasmodium falciparum* », *Scientific Reports* 7 (1 décembre 2017), <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09821-x>.

<sup>45</sup> Vantaux et al., « Host-Seeking Behaviors of Mosquitoes Experimentally Infected with Sympatric Field Isolates of the Human Malaria Parasite *Plasmodium Falciparum* ».

<sup>46</sup> Nyasembe et al., « *Plasmodium Falciparum* Infection Increases *Anopheles Gambiae* Attraction to Nectar Sources and Sugar Uptake ».

<sup>47</sup> Lauren J. Cator et al., « 'Manipulation' without the Parasite: Altered Feeding Behaviour of Mosquitoes Is Not Dependent on Infection with Malaria Parasites », *Proc. R. Soc. B* 280, n° 1763 (22 juillet 2013): 20130711, <https://doi.org/10.1098/rspb.2013.0711>.

<sup>48</sup> Lauren J. Cator et al., « Immune Response and Insulin Signalling Alter Mosquito Feeding Behaviour to Enhance Malaria Transmission Potential », *Scientific Reports* 5 (8 juillet 2015), <https://doi.org/10.1038/srep11947>.

<sup>49</sup> Cator et al., « 'Manipulation' without the Parasite ».

<sup>50</sup> Cator et al., « Immune Response and Insulin Signalling Alter Mosquito Feeding Behaviour to Enhance Malaria Transmission Potential ».

entre 6 à 8 jours après le repas infectieux) et élevé quand le moustique recherche activement à piquer (entre 14 et 16 jours après le repas infectieux). Ces niveaux ont été mesurés dans l'intestin, tandis que le niveau d'ILP4 ne semblait pas changer dans la tête. Les changements d'ILP dans l'intestin seraient responsables des changements de comportement. Des morpholinos ont été utilisés pour faire un knock-down de l'ILP3 et 4. Les moustiques traités avaient moins tendance à se nourrir, prouvant le lien entre ces peptides et les comportements alimentaires.

Ces changements n'étant pas spécifiques aux Plasmodium mais pouvant en tout cas être provoqués par des E. coli, les auteurs de cet article préfèrent écarter l'hypothèse de la manipulation préférant mettre en avant une réponse des moustiques à l'infection<sup>51</sup>.

Si les changements sont bien liés à la réaction immunitaire, cela ne signifie pas forcément que l'hypothèse de la manipulation doit être rejetée. Mais les manques de spécificité et d'universalité sont les principales limites de cette théorie.

Qu'il s'agisse de manipulation ou non, les altérations de comportement observées chez les moustiques infectés ont un impact positif sur la transmission du parasite.

## **Comment lutter contre la malaria en prenant en compte les changements de comportement des vecteurs ?**

Quelle que soit la cause des changements de comportement observés chez les moustiques infectés, ces derniers peuvent être utilisés dans la lutte contre la malaria.

Les effets de nos contrôles de l'épidémie de la malaria pourraient être mieux prédits si nous comprenions mieux l'évolution de l'association entre le parasite et son vecteur<sup>52</sup>. Augmenter la spécificité dans la lutte contre la malaria pourrait permettre de réduire la transmission, tout en diminuant la sélection des moustiques résistants provoquée par les mesures de contrôle à grande échelle<sup>53</sup>.

Dans la plupart des modèles épidémiologiques, le rôle de la manipulation est ignoré ainsi que les différences entre les femelles infectées ou non alors qu'il serait intéressant d'en tenir compte pour prendre des mesures de contrôle. Ceci est peut-être dû aux lacunes encore existantes sur ces sujets<sup>54</sup>.

---

<sup>51</sup> Cator et al.

<sup>52</sup> Anderson, Koella, et Hurd, « The Effect of Plasmodium Yoelii Nigeriensis Infection on the Feeding Persistence of Anopheles Stephensi Liston throughout the Sporogonic Cycle., The Effect of Plasmodium Yoelii Nigeriensis Infection on the Feeding Persistence of Anopheles Stephensi Liston throughout the Sporogonic Cycle. »

<sup>53</sup> Cator et al., « Immune Response and Insulin Signalling Alter Mosquito Feeding Behaviour to Enhance Malaria Transmission Potential ».

<sup>54</sup> Lauren J. Cator et al., « Do malaria parasites manipulate mosquitoes? », *Trends in Parasitology* 28, n° 11 (1 novembre 2012): 466-70, <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.08.004>.

Comprendre le mécanisme des altérations comportementales dépendant du stade d'infection permettrait d'avoir de nouvelles cibles pour la manipulation génétique du comportement de recherche d'hôte du moustique<sup>55</sup>.

Les prédictions basées sur la fréquence de piqûres de femelles non infectées sous-estiment le taux de transmission de la maladie. Les femelles infectées piquant apparemment plus, il est aussi possible que les gens soient infectés par différents clones ce qui augmenterait la propagation des résistances aux médicaments chez les parasites<sup>56</sup>.

Si les moustiques infectés ont bien une mortalité plus élevée, alors cela a un effet sur la détermination du taux de transmission. Les programmes de contrôle, qui sont conçus pour diminuer l'intensité des infections, pourraient en fait diminuer la mortalité des moustiques faiblement parasités, capables cependant de transmettre la maladie<sup>57</sup>.

Les femelles avec des parasites pré-infectieux piqueraient moins et auraient donc une mortalité plus basse. Par conséquent les interventions qui augmentent la mortalité vont accentuer l'impact de ces changements de comportement sur la transmission. Cela pourrait engendrer une diminution de l'efficacité des mesures de contrôle qui n'est pas évaluée avec nos outils actuels<sup>58</sup>.

Des moustiquaires traitées avec des insecticides sont utilisées dans la lutte contre la malaria : à leur contact, les moustiques, voulant atteindre l'humain, sont tués. Si la manipulation existe réellement ou du moins si les moustiques atteints de stades pré-infectieux ont vraiment moins tendance à se nourrir de sang, alors ils seront moins exposés à ces moustiquaires. Il faudrait augmenter le nombre de ces moustiquaires pour avoir l'effet voulu. En d'autres termes, la manipulation des vecteurs rendrait l'éradication de la maladie plus difficile<sup>59</sup>.

J'ai précédemment discuté l'expérience de Cator et al., 2014, ayant trouvé une augmentation du nombre de piqûres au cours de la vie du moustique de sept fois dans des modèles prenant en compte les altérations comportementales. Cette même étude explique que, dans certains environnements, l'impact négatif de ces altérations compense malheureusement l'impact positif des moyens de contrôle comme les moustiquaires. L'utilisation de moustiquaires augmente les coûts liés aux nourrissements. La manipulation est avantageuse car elle permet de les réduire. Les vecteurs tendraient, selon cette théorie, à être toujours plus manipulés<sup>60</sup>.

---

<sup>55</sup> Cator et al., « Immune Response and Insulin Signalling Alter Mosquito Feeding Behaviour to Enhance Malaria Transmission Potential ».

<sup>56</sup> Koella, Sørensen, et Anderson, « The malaria parasite, *Plasmodium falciparum*, increases the frequency of multiple feeding of its mosquito vector, *Anopheles gambiae*. »

<sup>57</sup> Anderson, Knols, et Koella, « *Plasmodium falciparum* sporozoites increase feeding-associated mortality of their mosquito hosts *Anopheles gambiae* s.l. ».

<sup>58</sup> Cator et al., « Alterations in mosquito behaviour by malaria parasites ».

<sup>59</sup> Cator et al., « Do malaria parasites manipulate mosquitoes? »

<sup>60</sup> Cator et al., « Alterations in mosquito behaviour by malaria parasites ».

De nouveaux outils de contrôles pourraient être mis au point si les femelles infectées ont bien un comportement différent. Par exemple, si les femelles qui contiennent des stades pré-infectieux du parasite ont moins tendance à se nourrir de sang, des stratégies visant les prises de nectar ou les temps de repos du moustique pourraient avoir un impact important<sup>61</sup>.

Pour aller plus loin, en connaissant les mécanismes sous-jacents aux altérations comportementales, des contrôles misant sur la génétique ou la chimie pourraient être inventés<sup>62</sup>. Une meilleure compréhension de tous ces mécanismes permettrait d'établir de meilleures prédictions sur comment la malaria est transmise entre les humains.

Des modèles mathématiques sont des outils importants pour la mise en place de nouvelles stratégies d'éradication<sup>63</sup>.

Depuis cent ans nous savons que les parasites transmettent la malaria. D'après Cator et al., 2012, la question de la manipulation ne devrait pas être encore ouverte à ce jour<sup>64</sup>.

Il faudrait mettre en place des stratégies ciblant les phénotypes de modification comportementale. Pourtant, même si cette théorie a été avancée<sup>65</sup>, des exemples concrets n'ont, à ma connaissance, jamais été exposés.

## Les lacunes, les études à mener dans le futur :

### Le lien entre la présence de parasites et les modifications comportementales :

Le lien mécanique entre la présence des parasites dans les intestins du moustique et les modifications de comportement dépendant du stade de développement (motivation à se nourrir et recherche d'un hôte) est encore manquant<sup>66</sup>.

L'amplitude des modifications comportementales n'est pas connue<sup>67</sup> et il serait nécessaire de quantifier le lien entre la transmission et les altérations comportementales et de faire des études sur le terrain. Comblé ces lacunes est important pour que les changements de comportement soient pris en compte dans les mesures de contrôle<sup>68</sup>.

Trop d'études ont été menées sur les comportements des moustiques observés sur des courtes distances (en général moins de 36cm) et sur des proies anesthésiées. Le comportement de recherche de proie du moustique est en fait plus complexe et des études sur de plus longues distances n'ont pas été menées. Avec des distances de

---

<sup>61</sup> Cator et al., « Do malaria parasites manipulate mosquitoes? »

<sup>62</sup> Cator et al.

<sup>63</sup> Smallegange et al., « Malaria Infected Mosquitoes Express Enhanced Attraction to Human Odor ».

<sup>64</sup> Cator et al., « Do malaria parasites manipulate mosquitoes? »

<sup>65</sup> Cator et al., « Alterations in mosquito behaviour by malaria parasites ».

<sup>66</sup> Cator et al., « Immune Response and Insulin Signalling Alter Mosquito Feeding Behaviour to Enhance Malaria Transmission Potential ».

<sup>67</sup> Cator et al., « Alterations in mosquito behaviour by malaria parasites ».

<sup>68</sup> Cator et al., « Do malaria parasites manipulate mosquitoes? »

plusieurs mètres, il serait possible de voir si les changements de comportement sont toujours visibles et à quelle intensité, ce qui permettrait de mieux connaître leur impact sur la transmission. Des études de ce genre ont déjà été menées sur la recherche de nourriture des moustiques non infectés mais manquent pour la comparaison avec les moustiques infectés<sup>69</sup>.

Lorsque des combinaisons de vecteurs et de parasites non naturels sont testées, les modèles sont très artificiels et excluent les processus de coévolution. Des stimuli trop forts (comme des odeurs trop fortes) ou des hôtes inappropriés ou anesthésiés peuvent mener à de fausses interprétations<sup>70</sup>.

L'hypothèse de la manipulation pourrait être solidifiée en recréant une mise en place naturelle en laboratoire pour des expériences contrôlées et en confirmant les résultats sur le terrain. Alors que jusque-là, la plupart des expériences a utilisé des espèces modèles uniquement sur le terrain ou uniquement en laboratoire dans des conditions peu naturelles<sup>71</sup>.

Les preuves des modifications comportementales rassemblées jusqu'à ce jour proviennent d'études qui ont utilisé des combinaisons de parasites et de vecteurs différents et leurs résultats n'ont pas toujours été identiques. Il serait nécessaire qu'une étude, se fixant comme règle une même méthode à chaque fois, utilise plusieurs combinaisons différentes, certaines naturelles et d'autres non. Ceci permettrait de voir si les changements varient réellement d'une paire à une autre ou si les conditions des expériences précédentes n'étaient pas les mêmes. Tester différentes combinaisons de parasites et de vecteurs permettrait également de voir quel système est un modèle robuste pour la malaria chez les humains<sup>72</sup>.

### **Fertilité et prise de sang :**

Les mécanismes sous-jacents à la réduction de la fertilité et à la réduction de la capacité à localiser les vaisseaux sanguins lors de piqûres ne sont pas encore connus et devraient être élucidés<sup>73</sup>. Il faudrait davantage d'expériences quantifiant les altérations dans la prise de sang des moustiques vecteurs<sup>74</sup>.

---

<sup>69</sup> Cator et al.

<sup>70</sup> Vantaux et al., « Host-Seeking Behaviors of Mosquitoes Experimentally Infected with Sympatric Field Isolates of the Human Malaria Parasite *Plasmodium Falciparum* ».

<sup>71</sup> Cator et al., « Do malaria parasites manipulate mosquitoes? »

<sup>72</sup> Cator et al.

<sup>73</sup> Koella, Rieu, et Paul, « Stage-Specific Manipulation of a Mosquito's Host-Seeking Behavior by the Malaria Parasite *Plasmodium Gallinaceum* ».

<sup>74</sup> Cator et al., « Immune Response and Insulin Signalling Alter Mosquito Feeding Behaviour to Enhance Malaria Transmission Potential ».

### Attraction :

En ce qui concerne l'attraction augmentée des moustiques infectés pour les hôtes, il n'est pas encore clair si ce sont les gamétocytes spécifiquement qui sont responsables (et non les stades asexuels du parasite) ou si la densité de ces parasites est le facteur déterminant. Il faudrait davantage de recherches pour déterminer un potentiel seuil de densité impactant l'augmentation de l'attraction<sup>75</sup>.

Dans l'autre sens, nous avons vu que les terpènes émis par les parasites seraient la raison pour laquelle les hôtes parasités sont plus attirants pour les moustiques. Pourtant, nous ne savons pas encore comment ces terpènes sont émis (par exemple à travers la peau ou dans l'haleine)<sup>76</sup>.

Des études devraient être menées pour trouver des composants attirants les moustiques. Ceci permettrait de faire des programmes de surveillance ou de capture plus performants et donc de faire un pas en avant dans l'éradication de la malaria<sup>77</sup>.

Certaines populations de moustiques sont intrinsèquement plus ou moins attirées par les odeurs humaines. Une étude les comparant permettrait de réduire les biais observés dans les changements de comportement<sup>78</sup>.

### Le choix de l'hôte approprié :

La préférence pour certains hôtes portée par des moustiques infectés ou non a été envisagée. Mais il semble que les différentes espèces de moustiques ont des hôtes de prédilection qu'ils soient infectés ou non. La manipulation serait donc inutile car l'hôte approprié à la transmission est déjà celui que le moustique préfère. Cela vient de la spécificité des combinaisons moustique, parasite et hôte qui permet, comme expliqué précédemment, de limiter la propagation de la malaria entre les différents hôtes (humains ou animaux). Effectivement, aucun changement de comportement n'a été observé entre les moustiques infectés ou non pour le choix de l'hôte<sup>79</sup>. L'étude ayant obtenu ces résultats a été conduite sur de longues distances et ses auteurs ajoutent que des études sur des courtes distances devraient également être menées dans le futur. Le but serait de voir si, sur des distances réduites, la préférence pour un certain hôte pourrait être impactée, ce qui aurait un effet sur la transmission. Il serait également nécessaire de tester différentes paires de vecteurs et parasites pour ces études<sup>80</sup>.

De plus, l'expérience a été menée sur des stimuli olfactifs. Les signaux visuels, la température, la transpiration ou les mouvements de l'hôte sont autant de stimuli ignorés jusque-là qu'il faudrait tester. Cette étude ne couvre pas non plus toute la journée du moustique. Des pics d'activité ont pu être ignorés. Enfin, les gamétocytes tués

---

<sup>75</sup> Busula et al., « Gametocytemia and Attractiveness of Plasmodium Falciparum–Infected Kenyan Children to Anopheles Gambiae Mosquitoes ».

<sup>76</sup> Busula et al.

<sup>77</sup> Smallegange et al., « Malaria Infected Mosquitoes Express Enhanced Attraction to Human Odor ».

<sup>78</sup> Vantaux et al., « Host-Seeking Behaviors of Mosquitoes Experimentally Infected with Sympatric Field Isolates of the Human Malaria Parasite Plasmodium Falciparum ».

<sup>79</sup> Nguyen et al., « No evidence for manipulation of Anopheles gambiae, An. coluzzii and An. arabiensis host preference by Plasmodium falciparum ».

<sup>80</sup> Nguyen et al.

par la chaleur donnés aux moustiques non-infectés servant de contrôle lors de cette expérience ont peut-être eu les mêmes effets que les gamétocytes donnés pour infecter l'autre groupe de moustiques. Ceci expliquerait que les résultats entre les groupes infectés et non-infectés n'aient pas été différents. Jusqu'ici aucune autre étude, à ma connaissance n'a testé l'effet des gamétocytes tués par la chaleur alors que cela complèterait, selon moi, les études prenant la réaction immunitaire comme responsable des changements comportementaux<sup>81</sup>.

### Les autres études manquantes :

Aucune étude n'a été menée sur la question de la longueur des cycles gonotrophiques des moustiques infectés ou non. Si le parasite a un impact sur ces derniers, alors la fréquence des piqûres sera aussi affectée, puisque ce cycle détermine la durée entre deux repas sanguins, la femelle se nourrissant de sang avant la ponte<sup>82</sup>.

Il n'y a pas encore eu d'expériences sur les comportements tels que l'initiation de la recherche, la recherche à longue distance et la localisation de l'hôte. Ces comportements sont liés aux capacités olfactives du vecteur qui semblent être impactées par le parasite<sup>83</sup>.

De nouvelles études qui utiliseraient du sang avec des niveaux d'infection plus ou moins élevé, pourraient permettre de savoir si la manipulation dépend de cette variable, ce qui expliquerait pourquoi certaines études ont obtenu des altérations comportementales alors que d'autres non<sup>84</sup>.

Finalement, toutes les espèces ont des pics d'activité durant leur journée. Il est possible qu'un parasite, voulant augmenter sa transmission, le fasse en changeant le moment où son vecteur est actif, l'idéal étant que ce dernier devienne actif lorsque l'hôte suivant est accessible<sup>85</sup>. Une telle manipulation temporelle du vecteur de la malaria n'a pas encore testée<sup>86</sup>.

---

<sup>81</sup> Nguyen et al.

<sup>82</sup> Cator et al., « Do malaria parasites manipulate mosquitoes? »

<sup>83</sup> Cator et al., « 'Manipulation' without the Parasite ».

<sup>84</sup> Vantaux et al., « Host-Seeking Behaviors of Mosquitoes Experimentally Infected with Sympatric Field Isolates of the Human Malaria Parasite *Plasmodium Falciparum* ».

<sup>85</sup> Nguyen et al., « No evidence for manipulation of *Anopheles gambiae*, *An. coluzzii* and *An. arabiensis* host preference by *Plasmodium falciparum* ».

<sup>86</sup> Vantaux et al., « Host-Seeking Behaviors of Mosquitoes Experimentally Infected with Sympatric Field Isolates of the Human Malaria Parasite *Plasmodium Falciparum* ».

## Conclusion :

Le sujet de la manipulation du comportement des vecteurs par les parasites de la malaria est une question cruciale pour les populations à risque et malgré cela, les possibilités de recherches et d'investissements n'ont pas abouti à une compréhension totale du sujet. Cette question est intéressante et utile mais toutes ces années passées à la recherche n'ont pas permis d'y répondre. Les chercheurs ne sont pas d'accord sur les causes des changements de comportement et parfois même sur les altérations elles-mêmes.

Les différentes études sont parfois difficiles à regrouper pour établir des résultats solides car elles n'utilisent pas les mêmes vecteurs ou parasites. Dans d'autres cas, le parasite et le vecteur sont uniques mais une des raisons qui, selon moi, complique les interprétations, est le nombre élevé d'espèces dans le cas de la malaria. Parfois des modèles de parasite et vecteur des rongeurs ou des oiseaux sont utilisés et il n'est pas évident que les résultats obtenus peuvent être transposés aux modèles humains. Même chez les humains, plusieurs parasites et plusieurs vecteurs existent mettant aussi en doute la transposition des résultats d'une paire sur une autre.

En plus de l'importance écologique et évolutive, la potentielle manipulation pourrait avoir un grand impact sur la santé humaine<sup>87</sup>.

Des changements de comportement touchant la recherche d'hôte, les piqûres ou la prise de nectar par exemple semble exister. De plus, ces modifications semblent augmenter la transmission.

Le débat sur l'existence de la manipulation peut être vu comme très théorique. Le terme de manipulation parasitaire reste une notion vague, rarement défini avec des critères standardisés. Les vecteurs semblent démontrer les mêmes altérations comportementales lorsqu'ils sont infectés par des *E. coli* tués par la chaleur qu'avec les parasites de la malaria. Ces phénotypes ne seraient donc pas spécifiques. Mais si les parasites modifiaient des voies immunitaires, alors l'hypothèse de la manipulation reste valide et les expériences avec les levures permettraient de cibler les modifications.

Les altérations comportementales sont seulement une des possibilités pour un parasite d'augmenter sa transmission. Des changements du système immunitaire<sup>88</sup> ou dans d'autres voies métaboliques sont possibles.

Ce qui est le plus important, selon moi, c'est de comprendre ces modifications comportementales et d'en tirer profit dans la lutte contre le paludisme. Qu'elles soient définies comme des effets de la manipulation ou comme des effets secondaires ne change pas le fait qu'elles peuvent être utilisées pour de meilleures prédictions et des actions plus spécifiques et efficaces.

---

<sup>87</sup> Vantaux et al.

<sup>88</sup> Koella, « Malaria as a manipulator ».

Les parasites de la malaria sont difficiles à éliminer et leur propagation difficile à limiter. Une des raisons est que si, avec certains parasites, l'hôte doit être contaminé en grande quantité pour que des effets néfastes soient visibles, avec les parasites de la malaria, une seule piqûre du vecteur peut avoir de lourdes conséquences.

Les résistances aux traitements classiques augmentent et il est temps de trouver de nouveaux modes d'actions pour éradiquer cette maladie.

## Bibliographie :

- Anderson, R. A., J. C. Koella, et H. Hurd. « The Effect of Plasmodium Yoelii Nigeriensis Infection on the Feeding Persistence of Anopheles Stephensi Liston throughout the Sporogonic Cycle., The Effect of Plasmodium Yoelii Nigeriensis Infection on the Feeding Persistence of Anopheles Stephensi Liston throughout the Sporogonic Cycle. » *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 266, 266, n° 1430, 1430 (7 septembre 1999): 1729, 1729-33. <https://doi.org/10.1098/rspb.1999.0839>, [10.1098/rspb.1999.0839](https://doi.org/10.1098/rspb.1999.0839).
- Anderson, R.A., Bart Knols, et Jacob Koella. « Plasmodium falciparum sporozoites increase feeding-associated mortality of their mosquito hosts Anopheles gambiae s.l. » *Parasitology* 120 (1 avril 2000): 329-33. <https://doi.org/10.1017/S0031182099005570>.
- Boëte, Christophe, Richard E. L. Paul, et Jacob C. Koella. « Direct and Indirect Immunosuppression by a Malaria Parasite in Its Mosquito Vector ». *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 271, n° 1548 (7 août 2004): 1611-15. <https://doi.org/10.1098/rspb.2004.2762>.
- Busula, Annette O., Teun Bousema, Collins K. Mweresa, Daniel Masiga, James G. Logan, Robert W. Sauerwein, Niels O. Verhulst, Willem Takken, De Boer, et Jetske G. « Gametocytemia and Attractiveness of Plasmodium Falciparum-Infected Kenyan Children to Anopheles Gambiae Mosquitoes ». *The Journal of Infectious Diseases* 216, n° 3 (1 août 2017): 291-95. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix214>.
- Cator, Lauren J., Justin George, Simon Blanford, Courtney C. Murdock, Thomas C. Baker, Andrew F. Read, et Matthew B. Thomas. « 'Manipulation' without the Parasite: Altered Feeding Behaviour of Mosquitoes Is Not Dependent on Infection with Malaria Parasites ». *Proc. R. Soc. B* 280, n° 1763 (22 juillet 2013): 20130711. <https://doi.org/10.1098/rspb.2013.0711>.
- Cator, Lauren J., Penelope A. Lynch, Andrew F. Read, et Matthew B. Thomas. « Do malaria parasites manipulate mosquitoes? » *Trends in Parasitology* 28, n° 11 (1 novembre 2012): 466-70. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.08.004>.
- Cator, Lauren J., Penelope A. Lynch, Matthew B. Thomas, et Andrew F. Read. « Alterations in mosquito behaviour by malaria parasites: potential impact on force of infection ». *Malaria journal* 13, n° 1 (2014): 164.
- Cator, Lauren J., Jose E. Pietri, Courtney C. Murdock, Johanna R. Ohm, Edwin E. Lewis, Andrew F. Read, Shirley Luckhart, et Matthew B. Thomas. « Immune Response and Insulin Signalling Alter Mosquito Feeding Behaviour to Enhance Malaria Transmission Potential ». *Scientific Reports* 5 (8 juillet 2015). <https://doi.org/10.1038/srep11947>.
- CDC-Centers for Disease Control and Prevention, « CDC - Malaria - About Malaria - History », 19 décembre 2017, <https://www.cdc.gov/malaria/about/history/>.

- CDC, Malaria life cycle [image en ligne], vu le 27 juillet 2018, repéré à <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>
- Ferguson, Heather M., et Andrew F. Read. « Mosquito appetite for blood is stimulated by Plasmodium chabaudi infections in themselves and their vertebrate hosts ». *Malaria Journal* 3 (19 mai 2004): 12. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-3-12>.
- Hogg, J.C., et Hilary Hurd. « The effects of natural Plasmodium falciparum infection on the fecundity and mortality of Anopheles gambiae s.l. in north east Tanzania ». *Parasitology* 114 ( Pt 4) (1 mai 1997): 325-31. <https://doi.org/10.1017/S0031182096008542>.
- Jacob C. Koella, « Malaria as a manipulator », *Behavioural Processes, Host Manipulation by Parasites*, 68, n° 3 (31 mars 2005): 271-73, <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2004.10.004>.
- Jean Mariaux, « Parasitologie générale et systématique » [notes fournies dans le cours : Cours Parasito 2018 Distr1], Université de Genève, Genève, 25 février 2018, p. 10.
- Jean Mariaux, « Parasitologie générale et systématique » [notes fournies dans le cours : Cours Parasito 2018 Distr4], Université de Genève, Genève, 8 avril 2018, p. 6.
- Jean Mariaux, « Parasitologie générale et systématique » [notes fournies dans le cours : Cours Parasito 2018 Distr4], Université de Genève, Genève, 8 avril 2018, p. 19.
- Kelly, Megan, Chih-Ying Su, Chad Schaber, Jan R. Crowley, Fong-Fu Hsu, John R. Carlson, et Audrey R. Odom. « Malaria Parasites Produce Volatile Mosquito Attractants ». *MBio* 6, n° 2 (5 janvier 2015): e00235-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00235-15>.
- Koella, J C, F L Sørensen, et R A Anderson. « The malaria parasite, Plasmodium falciparum, increases the frequency of multiple feeding of its mosquito vector, Anopheles gambiae. » *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 265, n° 1398 (7 mai 1998): 763-68.
- Koella, Jacob C. « An evolutionary view of the interactions between anopheline mosquitoes and malaria parasites ». *Microbes and Infection* 1, n° 4 (1 avril 1999): 303-8. [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(99\)80026-4](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(99)80026-4).
- Koella, Jacob C., Linda Rieu, et Richard E. L. Paul. « Stage-Specific Manipulation of a Mosquito's Host-Seeking Behavior by the Malaria Parasite Plasmodium Gallinaceum ». *Behavioral Ecology* 13, n° 6 (1 novembre 2002): 816-20. <https://doi.org/10.1093/beheco/13.6.816>.
- Lacroix, Renaud, Wolfgang R. Mukabana, Louis Clement Gouagna, et Jacob C. Koella. « Malaria Infection Increases Attractiveness of Humans to Mosquitoes ». *PLOS Biology* 3, n° 9 (9 août 2005): e298. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030298>.

- Martín-Vega, Daniel, Amin Garbout, Farah Ahmed, Martina Wicklein, Cameron P. Goater, Douglas D. Colwell, et Martin J. R. Hall. « 3D Virtual Histology at the Host/Parasite Interface: Visualisation of the Master Manipulator, *Dicrocoelium Dendriticum*, in the Brain of Its Ant Host ». *Scientific Reports* 8, n° 1 (5 juin 2018): 8587. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26977-2>.
- Nguyen, Phuong, Amélie Vantaux, Domonbabele Hien, Kounbobr R. Dabiré, Bienvenue K. Yameogo, Louis-Clément Gouagna, Didier Fontenille, et al. « No evidence for manipulation of *Anopheles gambiae*, *An. coluzzii* and *An. arabiensis* host preference by *Plasmodium falciparum* ». *Scientific Reports* 7 (1 décembre 2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09821-x>.
- Nyasembe, Vincent O., Peter E. A. Teal, Patrick Sawa, James H. Tumlinson, Christian Borgemeister, et Baldwyn Torto. « *Plasmodium Falciparum* Infection Increases *Anopheles Gambiae* Attraction to Nectar Sources and Sugar Uptake ». *Current Biology* 24, n° 2 (20 janvier 2014): 217-21. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.12.022>.
- « OMS | Points essentiels: Rapport sur le paludisme dans le monde 2017 ». Consulté le 6 mars 2018. [http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2017/fr/#Chiffres sur l%27%80%99%93%9A%20volution du paludisme au niveau r%20gional et mondial](http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2017/fr/#Chiffres%20sur%20l%27%80%99%93%9A%20volution%20du%20paludisme%20au%20niveau%20r%20gional%20et%20mondial).
- P. A. Rossignol, J. M. Ribeiro, et A. Spielman, « Increased Intradermal Probing Time in Sporozoite-Infected Mosquitoes », *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 33, n° 1 (janvier 1984): 17-20.
- Poulin, Robert. « “Adaptive” changes in the behaviour of parasitized animals: A critical review ». *International Journal for Parasitology* 25, n° 12 (1 décembre 1995): 1371-83. [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(95\)00100-X](https://doi.org/10.1016/0020-7519(95)00100-X).
- Prevention, CDC-Centers for Disease Control and. « CDC - Malaria - About Malaria - Biology - Mosquitoes - *Anopheles* Mosquitoes », 28 mars 2017. <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/index.html>.
- Rossignol, P. A., J. M. Ribeiro, et A. Spielman. « Increased Biting Rate and Reduced Fertility in Sporozoite-Infected Mosquitoes ». *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 35, n° 2 (mars 1986): 277-79.
- Schwartz, Alex, et Jacob C. Koella. « Trade-offs, conflicts of interest and manipulation in *Plasmodium*-mosquito interactions ». *Trends in Parasitology* 17, n° 4 (1 avril 2001): 189-94. [https://doi.org/10.1016/S1471-4922\(00\)01945-0](https://doi.org/10.1016/S1471-4922(00)01945-0).
- Smallegange, Renate C., Geert-Jan van Gemert, Marga van de Vegte-Bolmer, Salvador Gezan, Willem Takken, Robert W. Sauerwein, et James G. Logan. « Malaria Infected Mosquitoes Express Enhanced Attraction to Human Odor ». *PLoS ONE* 8, n° 5 (15 mai 2013). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063602>.

- Soulard, Valérie, Henriette Bosson-Vanga, Audrey Lorthiois, Clémentine Roucher, Jean-François Franetich, Gigliola Zanghi, Mallauray Bordessoulles, et al. « Plasmodium falciparum full life cycle and Plasmodium ovale liver stages in humanized mice ». *Nature Communications* 6 (24 juillet 2015). <https://doi.org/10.1038/ncomms8690>.
- Vantaux, Amélie, de Sales Hien, Domonbabele François, Bienvenue Yaméogo, Kounbobr Roch Dabiré, Frédéric Thomas, Anna Cohuet, et Thierry Lefevre. « Host-Seeking Behaviors of Mosquitoes Experimentally Infected with Sympatric Field Isolates of the Human Malaria Parasite Plasmodium Falciparum: No Evidence for Host Manipulation ». *Frontiers in Ecology and Evolution* 3 (2015). <https://doi.org/10.3389/fevo.2015.00086>.
- Wekesa, Wakoli, Robert Copeland, et Reuben Mwangi. « Effect of Plasmodium Falciparum on Blood Feeding Behavior of Naturally Infected Anopheles Mosquitoes in Western Kenya ». *The American journal of tropical medicine and hygiene* 47 (1 novembre 1992): 484-88. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1992.47.484>.