

# Symbioses microbiennes et lutte contre le paludisme : une revue systématique des agents inhibiteurs du *Plasmodium* chez *Anopheles*

---

Kalifa Djibril TRAORE<sup>1</sup>, Issiaka SARE<sup>2</sup>,  
Moussa NAMOUNTOUGOU<sup>1</sup>,  
Abdoulaye DIABATE<sup>1</sup>,  
Etienne BILGO<sup>1,\*</sup>

## Résumé

**Introduction** : Le paludisme reste l'une des principales causes de mortalité infectieuse mondiale. La résistance croissante aux insecticides et aux traitements antipaludiques impose de nouvelles approches complémentaires. Parmi elles, l'exploitation de microorganismes symbiotiques capables d'altérer la compétence vectorielle des moustiques *Anopheles* constitue une stratégie prometteuse. Cette étude visait à proposer une synthèse intégrée des microorganismes bloquant le *Plasmodium* chez *Anopheles*, en analysant leur diversité, leur efficacité, leurs mécanismes d'action et leur potentiel applicatif en contrôle antipaludique.

**Méthodes** : Une recherche systématique a été réalisée entre janvier et octobre 2025 dans PubMed, Google Scholar et ScienceDirect. Les études expérimentales évaluant l'effet d'un microorganisme, naturel ou paratransgénique, sur le développement de *Plasmodium* chez *Anopheles* ont été incluses. Les données extraites concernaient les espèces microbiennes, les types d'intervention, les stades parasitaires ciblés, les taux de blocage et les mécanismes d'action.

**Résultats** : Vingt-quatre études ont été retenues. Douze genres/espèces microbiens ont été recensés, incluant *Microsporidia*, *Wolbachia*, *Serratia*, *Asaia*, *Enterobacter*, *Chromobacterium* et *Metarhizium*. L'intestin moyen est le site d'action principal, car plus de 70 % des inhibitions recensées se produisent au stade oocystaire. Les approches paratransgéniques affichent les plus hauts taux d'inhibition (> 90%). Toutefois, *Microsporidia* MB et *Serratia ureilytica* démontrent un blocage naturel complet du parasite. Les mécanismes dominants sont sécrétoires (45%) et immunitaires (41%).

**Conclusion** : Cette synthèse met en évidence la richesse des symbioses microbiennes dans la lutte antipaludique. Elle montre que les symbioses naturelles et les approches biotechnologiques peuvent se compléter pour atteindre un objectif commun : empêcher le développement du *Plasmodium* chez le moustique *Anopheles* et, ainsi, réduire sa capacité de transmission.

---

<sup>1</sup> Université Nazi Boni, 0022677348869, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso;

<sup>2</sup> Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS), Direction Régionale de l'Ouest (DRO)/CNRST, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso;

\* **Auteur Correspondant** : Etienne BILGO, 0022675927866, bilgo02@yahoo.fr, ORCID : 0000-0003-2350-9339.

**Mots-clés :** *Anopheles*, *Plasmodium*, symbiose microbienne, contrôle biologique, contrôle vectoriel, blocage de transmission.

## **Microbial symbioses and malaria control: a systematic review of *Plasmodium*-blocking agents in *Anopheles***

### **Abstract**

**Introduction:** Malaria remains one of the leading causes of infectious mortality worldwide. The increasing resistance to insecticides and antimalarial treatments calls for complementary strategies. Among these, the exploitation of symbiotic microorganisms capable of altering the vectorial competence of *Anopheles* mosquitoes represents a promising approach. This study aimed to provide an integrated synthesis of microorganisms blocking *Plasmodium* development in *Anopheles*, by analyzing their diversity, efficacy, mechanisms of action, and potential applicability for malaria control.

**Methods:** A systematic search was conducted between January and October 2025 in PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect. Experimental studies evaluating the effect of natural or paratransgenic microorganisms on *Plasmodium* development within *Anopheles* were included. Extracted data covered microbial species, intervention types, targeted parasite stages, blocking rates, and underlying mechanisms of action.

**Results:** Twenty-four studies were included. Twelve microbial genera/species were identified, including *Microsporidia*, *Wolbachia*, *Serratia*, *Asaia*, *Enterobacter*, *Chromobacterium*, and *Metarhizium*. The midgut is the primary site of action, as more than 70% of the observed inhibitory effects occur at the oocyst stage. Paratransgenic approaches achieved the highest inhibition rates (> 90%), while *Microsporidia MB* and *Serratia ureilytica* exhibited complete natural blockage of the parasite. The dominant mechanisms were secretory (45%) and immune-mediated (41%).

**Conclusion:** This synthesis highlights the richness of microbial symbioses as tools for malaria control. It emphasizes the potential of a functional ecology of blockage, where natural symbioses and biotechnology approaches converge toward a common goal: block the development of *Plasmodium* within *Anopheles* mosquitoes.

**Keywords:** *Anopheles*, *Plasmodium*, microbial symbiosis, biological control, vector control, transmission blocking.

## **Introduction**

Le paludisme demeure un défi sanitaire mondial majeur, responsable de plus de 600 000 décès par an, touchant principalement les enfants de moins de cinq ans vivant en Afrique subsaharienne (1). *Plasmodium falciparum* représente l'agent étiologique le plus meurtrier de cette maladie, et est transmis par des moustiques du genre *Anopheles*. Depuis plusieurs décennies, la lutte contre le paludisme repose principalement sur des stratégies de lutte antivectorielle basées sur l'utilisation d'insecticides chimiques. Longtemps considérés comme une arme

efficace et déterminante contre les moustiques vecteurs, ces insecticides ont permis des avancées majeures dans le contrôle de la maladie. Toutefois, l'émergence croissante de résistances chez les vecteurs compromet aujourd'hui l'efficacité de ces méthodes, qui ne garantissent plus une protection optimale (2, 3).

La perspective d'un échec progressif des approches conventionnelles de lutte antivectorielle encourage l'exploration de stratégies alternatives et complémentaires. Parmi elles, l'utilisation de symbiotes capables de réduire la compétence vectorielle constitue une piste prometteuse. À cet égard, l'utilisation de *Wolbachia* avec succès pour contrôler la transmission de la dengue, illustre le potentiel d'une telle approche (4).

Au-delà de *Wolbachia*, plusieurs microorganismes naturellement associés aux *Anopheles* ont montré leur capacité à interférer avec le développement du *Plasmodium* au sein du vecteur. Des genres bactériens tels que *Serratia*, *Asaia*, *Enterobacter* ou *Chromobacterium*, mais aussi des champignons entomopathogènes tels que *Metarhizium*, *Aspergillus*, et des microsporidies comme *Microsporidia MB*, ont été identifiés comme des acteurs clés de cette interaction tripartite moustique-microbiote-parasite (5, 6, 7, 8, 9). Ces microorganismes, majoritairement symbiotiques, peuvent agir à travers différents mécanismes : compétition métabolique, stimulation de l'immunité de l'hôte, production de molécules antiparasitaires, ou colonisation de niche limitant la transmission du parasite.

Par ailleurs, les avancées récentes en biologie moléculaire et en biotechnologie ont permis de franchir un cap avec la paratransgénèse dans la lutte contre le paludisme. Cela consiste à modifier des microorganismes naturellement présents dans le moustique afin qu'ils expriment des peptides antiplasmodiaux (10, 11). Cette approche offre une alternative plus ciblée et potentiellement plus sûre que la transgénèse directe du moustique, car elle préserve les équilibres écologiques tout en permettant une diffusion contrôlée des traits d'intérêt.

Cependant, malgré des succès expérimentaux isolés, la compréhension globale des interactions microbiennes limitant le *Plasmodium* demeure fragmentaire. Les études existantes diffèrent considérablement par les espèces de moustique utilisés, les espèces de microorganismes testées, les stades parasitaires évalués et les mécanismes supposés. Cette

hétérogénéité rend difficile toute évaluation du potentiel réel de ces approches pour le contrôle du paludisme.

Ainsi, la présente revue systématique vise à synthétiser l'ensemble des données expérimentales disponibles sur les microorganismes capables de bloquer le développement du *Plasmodium* chez les moustiques *Anopheles*. Elle a pour objectifs de :

- Recenser et classer les microorganismes étudiés selon leur taxonomie et leurs modalités d'intervention ;
- Comparer l'efficacité expérimentale de ces microorganismes et les stades parasitaires ciblés ;
- Identifier les mécanismes biologiques dominants impliqués dans le blocage du *Plasmodium*;
- Mettre en perspective les avancées récentes et les pistes de recherche pour le développement d'outils biologiques de lutte contre le paludisme.

## I. Méthodes

### 1.1. Stratégie de recherche documentaire

La recherche bibliographique a été conduite entre janvier et octobre 2025 dans trois bases de données principales : PubMed, Google Scholar et ScienceDirect. L'objectif était d'identifier les études expérimentales évaluant l'impact de microorganismes naturels ou modifiés sur le développement du *Plasmodium* chez les moustiques du genre *Anopheles*.

Les recherches ont combiné des termes relatifs :

- au vecteur (*Anopheles*, *mosquito*),
- au parasite (*Plasmodium*, *falciparum*, *berghei*, *yoelii*, *vivax*),
- aux effets d'inhibition (*block*, *inhibit*, *suppress*, *transmission blocking*, *vector competence*),
- et aux microorganismes associés (*Wolbachia*, *Microsporidia*, *Serratia*, *Asaia*, *Chromobacterium*, *Metarhizium*, *Pantoea*, *Enterobacter*, *bacterium*, *fungus*, *symbiont*, *microbiome*).

Les équations de recherche ont été adaptées à la syntaxe propre de chaque base de données. Par exemple, PubMed a permis l'utilisation de champs spécifiques tels que [Title/Abstract], tandis que Google Scholar et ScienceDirect ont été exploités de manière plus large pour repérer des études pertinentes non indexées dans PubMed.

Aucune restriction de période n'a été imposée afin de couvrir l'évolution historique des travaux sur les interactions microbe-moustique-parasite. Les publications rédigées en anglais ou en français ont été retenues.

Les références ont ensuite été exportées et centralisées dans un tableau de gestion bibliographique avant l'étape de filtrage selon les critères d'inclusion et d'exclusion.

## 1.2. Sélection des études

La sélection des études a suivi les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, soit « éléments de rapport privilégiés pour les revues systématiques et les méta-analyses »). Toutes les références identifiées par la recherche documentaire ont été exportées dans un tableau de gestion bibliographique, puis les doublons ont été manuellement supprimés. Les titres et résumés ont été examinés afin d'exclure les publications manifestement non pertinentes ou hors du champ de la question de recherche.

Les critères d'inclusion retenaient les études expérimentales :

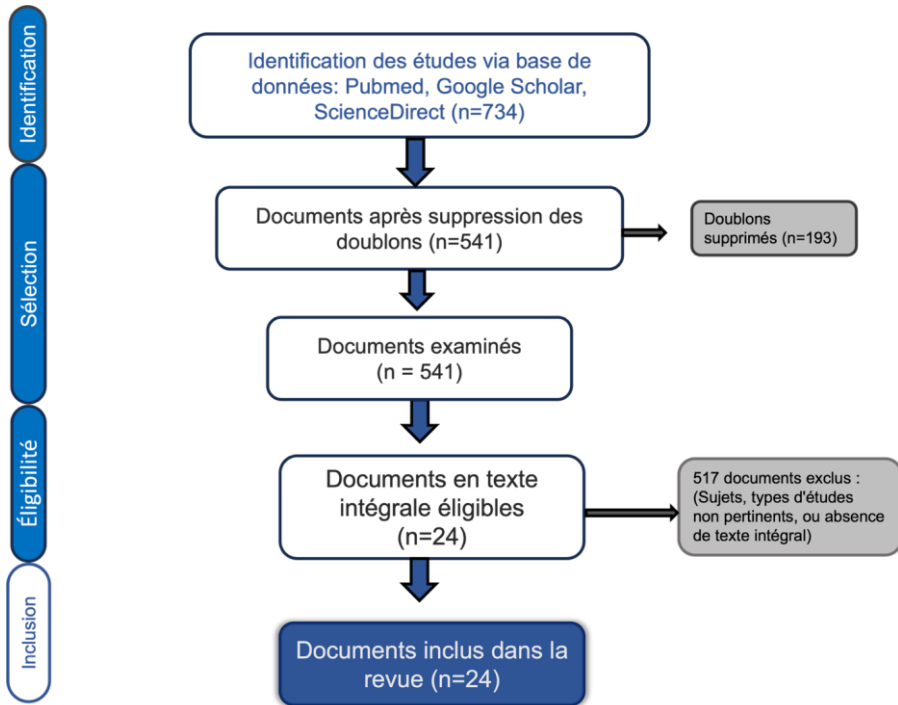
- évaluant l'effet d'un microorganisme (naturel, isolé du moustique, ou génétiquement modifié) sur le développement du parasite *Plasmodium* ;
- utilisant une espèce de moustique du genre *Anopheles* ;
- et rapportant des données quantitatives sur la charge ou la prévalence parasitaire (oocystes, sporozoïtes ou transmission) dans des conditions expérimentales contrôlées.

Les critères d'exclusion concernaient :

- les articles d'opinion, revues narratives ou méta-analyses ;
- les études purement descriptives du microbiote ou non expérimentales (modélisations, analyses *in silico*) ;

- les travaux menés sur d'autres genres de moustiques (*Aedes*, *Culex*);
- et les études ne rapportant pas d'effet mesurable sur le *Plasmodium*.

Après application de ces critères, les études éligibles ont été examinées en texte intégral pour confirmer leur conformité. Seules les publications présentant des résultats expérimentaux exploitables ont été conservées pour la synthèse. Un diagramme de flux PRISMA détaillant les différentes étapes du processus de sélection (identification, filtrage, éligibilité et inclusion finale) est présenté dans la Figure 1.



**Figure 1:** Diagramme de flux décrivant le processus de conception de l'étude.

### 1.3. Extraction et analyse des données

Les informations ont été extraites manuellement à partir du texte intégral de chaque article inclus. Pour chaque étude, les variables suivantes ont été recueillies :

- le microorganisme étudié (genre, espèce, souche ou variante génétique),
- le type d'intervention (infection naturelle ou expérimentale, ou paratransgénèse),
- l'espèce de moustique vecteur utilisée,
- l'espèce de *Plasmodium* testée,
- le type de mesure (nombre moyen d'oocystes, densité de sporozoïtes, taux de transmission, prévalence d'infection),
- les données quantitatives associées (moyenne, écart-type, taille d'échantillon, p-value, significativité),
- le stade de blocage observé (oocyste, sporozoïte ou transmission),
- le mécanisme d'action proposé (immunitaire, sécrétoire, métabolique, compétition sur les ressources),
- et, lorsque disponible, les gènes ou effecteurs moléculaires impliqués.

Les valeurs numériques de blocage ont été standardisées selon la formule :

$$\text{Taux de blocage (\%)} = \left(1 - \frac{\text{moyenne du groupe traité}}{\text{moyenne du groupe témoin}}\right) \times 100$$

Lorsque les données n'étaient pas directement fournies, elles ont été extraites des graphiques à l'aide d'outils de capture numérique, puis validées par recoupement avec le texte.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R (version 4.5.1).

Les microorganismes ont ensuite été regroupés par catégories fonctionnelles de mécanismes (immunitaires, sécrétoires, métaboliques ou mixtes) afin de comparer les tendances générales du blocage selon le type d'intervention. L'analyse visait à identifier les combinaisons microorganisme–moustique–parasite présentant les taux de blocage les plus élevés et à dégager les mécanismes récurrents associés à une inhibition efficace de *Plasmodium*.

## II. Résultats

## 2.1. Diversité taxonomique et modalités expérimentales des microorganismes étudiés pour le blocage du *Plasmodium* chez les moustiques *Anopheles*

Douze genres/espèces et 22 souches/sous espèces microbiens distincts ont été recensés parmi les études expérimentales testant leur capacité à inhiber le développement du *Plasmodium* chez les moustiques *Anopheles*. Ces microorganismes incluent des bactéries intestinales symbiotiques (*Serratia*, *Enterobacter*, *Asaia*, *Chromobacterium*, *Pantoea*), des champignons entomopathogènes (*Metarhizium anisopliae*, *Aspergillus oryzae*, *Bacillus sphaericus*), des microsporidies (*Microsporidia MB*, *Vavraia culicis*) ainsi que la bactérie endosymbiotique *Wolbachia pipientis*.

Les interventions observées se répartissent en trois grands groupes :

- Infections naturelles (symbiontes verticaux ou isolats intestinaux du moustique) ;
- Inoculations expérimentales (administration orale, exposition cuticulaire ou injection) ;
- Paratransgénèse (symbiontes ou champignons modifiés pour exprimer des peptides antiplasmodiaux tels que *Scorpine*, *HasA*, *MP2* ou *SMI*).

La plupart des travaux ont porté sur *Anopheles gambiae* et *An. stephensi* comme espèces vectrices, avec *Plasmodium berghei* et *P. falciparum* comme espèces parasitaires. Le nombre d'études par microorganisme varie de 1 à 6, *Wolbachia pipientis* étant le taxon le plus représenté, suivi de *Serratia marcescens* et *Serratia ureilytica*.

Les détails complets sont présentés dans le Tableau I, qui récapitule l'ensemble des microorganismes, leurs modalités d'intervention et les couples hôte-parasite associés.

**Tableau I** : Caractéristiques taxonomiques, expérimentales et méthodologiques des microorganismes évalués pour leur effet bloquant sur le développement de *Plasmodium* chez les moustiques *Anopheles*.

Microorganisme	Sous-espèce / souche / variante	Nom bre d'étu des (N)	Type d'intervention	Espèces d' <i>Anopheles</i> étudiées	Espèces de <i>Plasmodium</i> testées	Références
<i>Microsporidia MB</i>	MB	1	Infection naturelle (symbionte transmise verticalement)	<i>An. arabien sis</i>	<i>P. falciparum</i>	Herren et al., 2020 (9)
<i>Vavraia culicis</i>	4 isolats	1	Infection larvaire (exposition naturelle)	<i>An. gambiae</i> (souche G3)	<i>P. berghei</i>	Bargiolo wski & Koella, 2009 (12)
<i>Serratia ureilytica</i>	Su_YN1, QS (C6-HSL), mutants ( $\Delta$ SueI, $\Delta$ SueR)	2	Colonisation intestinale via alimentation sucrée contenant le symbionte naturel ; comparaison QS / mutants	<i>An. stephensi</i> , <i>An. gambiae</i> , <i>An. sinensis</i>	<i>P. falciparum</i> , <i>P. berghei</i> , <i>P. vivax</i>	Gao et al., 2021 ; Jiang et al., 2023 (13, 14)
<i>Serratia marcescens</i>	Sm_YN3, Y1, J1, HB3	4	Infection orale (solution sucrée 5 %) ; isolats naturels de terrain ; infection intestinale expérimentale	<i>An. stephensi</i> , <i>An. gambiae</i> , <i>An. sinensis</i>	<i>P. berghei</i> , <i>P. falciparum</i> , <i>P. vivax</i>	Gao et al., 2021 ; Bai et al., 2019 ; Cirimotich et al., 2011 ; Bando et al., 2013 (5, 13, 15, 16)
<i>Asaia bogorensis</i>	SF2.1 (fusions Scorpine-PhoA/TrxA/GST/MBP/Myc-His)	2	Paratransgénèse : expression de fusions Scorpine	<i>An. stephensi</i>	<i>P. berghei</i>	Grogan & Lampe, 2021-2022 (17,18)
<i>Asaia sp. (générique)</i>	SF2.1 (ACG18.Hem, ACG18.HlyA, ACG18.HlyC, ACG18.HF)	2	Symbionte intestinal / paratransgénèse (expressio	<i>An. stephensi</i>	<i>P. berghei</i>	Shane et al., 2018 ; (19)

Microorganismes	Sous-espèce / souche / variante	Nom bre d'études (N)	Type d'intervention	Espèces d' <i>Anopheles</i> étudiées	Espèces de <i>Plasmodium</i> testées	Références
			n conditionnelle de Scorpine)			
<b><i>Pantoea agglomerans</i></b>	Symbionte modifié (mPLA <sub>2</sub> , Pro:EPIP, Shiva1, (SM1) <sub>2</sub> , mélange)	1	Paratransgénèse : sécrétion d'effecteurs antiplasmodiaux via HlyA	<i>An. gambiae</i> , <i>An. stephensi</i>	<i>P. falciparum</i> , <i>P. berghei</i>	Wang et al., 2012 (20)
<b><i>Enterobacter cloacae</i></b>	WT, HasA+, S-HasA (Scorpine+HasA), GFP-D (Défensine+GFP)	1	Colonisation naturelle et paratransgénèse : co-sécrétion de peptides antimicrobiens	<i>An. stephensi</i>	<i>P. berghei</i>	Dehghan et al., 2022 (7)
<b><i>Chromobacterium sp.</i></b>	Csp_P	1	Exposition orale (repas sucré ou sang infecté)	<i>An. gambiae</i>	<i>P. falciparum</i>	Ramirez et al., 2014 (8)
<b><i>Bacillus sphaericus</i></b>	souche 2362	1	Exposition larvaire sublétales (4 <sup>e</sup> stade)	<i>An. dirus</i> (souche Hainan)	<i>P. yoelii</i> (BY265-RFP)	Yu et al., 2020 (21)
<b><i>Aspergillus oryzae</i></b>	RM (MP2), RE (EPIP), R (mélange)	1	Paratransgénèse via exposition larvaire aux conidies	<i>An. stephensi</i>	<i>P. berghei</i>	Kianifard et al., 2023 (22)
<b><i>Metarhizium anisopliae</i></b>	[SM1] <sub>s</sub> :Scorpine, PfNPNA-1, co-infections	1	Expression d'effecteurs antiplasmodiaux (paratransgénèse fongique)	<i>An. gambiae</i>	<i>P. falciparum</i>	Fang et al., 2011 (10)

Microorganisme	Sous-espèce / souche / variante	Nom bre d'études (N)	Type d'intervention	Espèces d' <i>Anopheles</i> étudiées	Espèces de <i>Plasmodium</i> testées	Références
<i>Serratia sp. (générique)</i>	AS1	1	Symbionte naturel modifié pour sécréter des effecteurs antiplasmodiaux via HasA	<i>An. gambiae</i> , <i>An. stephensi</i>	<i>P. falciparum</i>	Wang et al., 2017 (23)
<b>Microbiote intestinal indigène</b>	<i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Elizabethkingia</i> spp.	1	Déplétion par antibiotiques + recolonisation bactérienne contrôlée	<i>An. gambiae</i>	<i>P. falciparum</i>	Hu et al., 2025 (24)
<b>Wolbachia pipientis</b>	wMelPop, wAlbB, wAnga (naturelles)	6	Transinfection stable, infection somatique ou naturelle	<i>An. gambiae</i> , <i>An. stephensi</i> , <i>An. coluzzii</i> , <i>An. arabensis</i>	<i>P. berghei</i> , <i>P. falciparum</i>	Kambris et al., 2010 ; Hughes et al., 2011 ; Shaw et al., 2016 ; Dennison et al., 2016 ; Joshi et al., 2017 ; Vandan et al., 2024 (25–30)

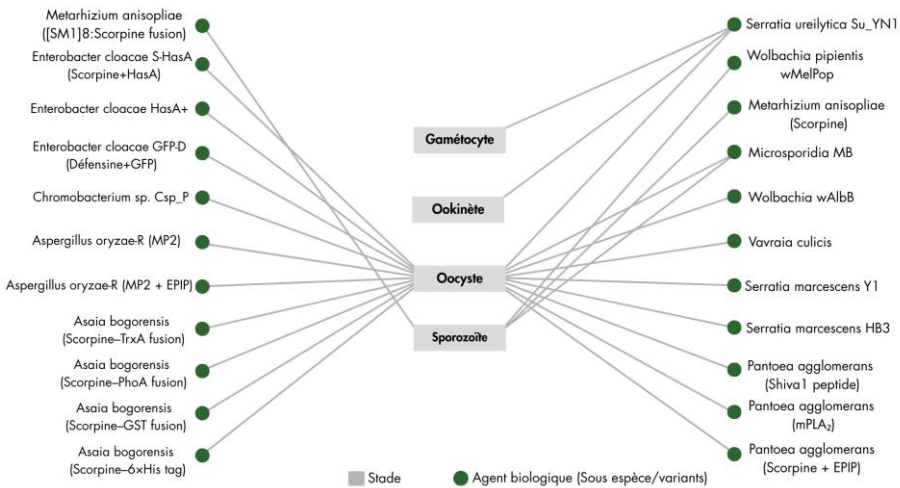
## 2.2. Répartition des agents microbiens inhibiteurs selon les stades du cycle du *Plasmodium* ciblés dans le moustique

La figure 2 illustre la relation entre les différents agents microbiens identifiés et les stades du développement du *Plasmodium* sur lesquels ils exercent un effet de blocage. Chaque lien représente une interaction démontrée expérimentalement

entre une souche microbienne spécifique et un stade parasitaire observé à l'intérieur du moustique.

Cette cartographie met en évidence une forte concentration d'interactions autour du stade oocystaire, où se situe la majorité des points de blocage rapportés. Les agents comme *Asaia bogorensis*, *Enterobacter cloacae*, *Pantoea agglomerans* ou *Metarhizium anisopliae* agissent principalement à ce niveau, souvent via la sécrétion de peptides antimicrobiens (Scorpine, HasA, MP2, EPIP). D'autres microorganismes tels que *Serratia ureilytica* et *Wolbachia pipientis* (*wMelPop*) présentent une portée plus large, ciblant également les stades ookinète et sporozoïte, tandis que *Microsporidia MB* interfère dès les premiers stades de développement du parasite.

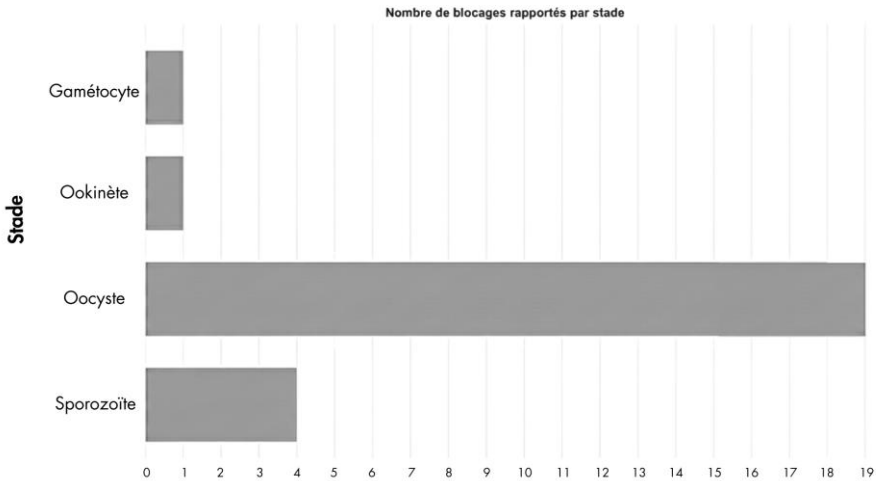
La figure 3 complète cette analyse en quantifiant le nombre de blocages rapportés par stade parasitaire. On observe une domination nette du stade oocystaire, représentant plus de 70 % des observations recensées, suivi du stade sporozoïtaire (20 %), alors que les stades gamétocytaire et ookinète ne représentent qu'une minorité des cas.



**Figure 2:** Cartographie des interactions entre les agents microbiens et les stades de développement de *Plasmodium* chez les moustiques *Anopheles*.

### 2.3. Comparaison de l'efficacité moyenne des microorganismes naturels et paratransgéniques contre le développement du *Plasmodium*

La figure 4 illustre l'efficacité moyenne des différents microorganismes testés dans les études expérimentales, exprimée en pourcentage de blocage du *Plasmodium* dans le moustique *Anopheles*.



**Figure 3:** Nombre d'occurrences de blocage du développement du *Plasmodium* rapportées selon le stade parasitaire ciblé.

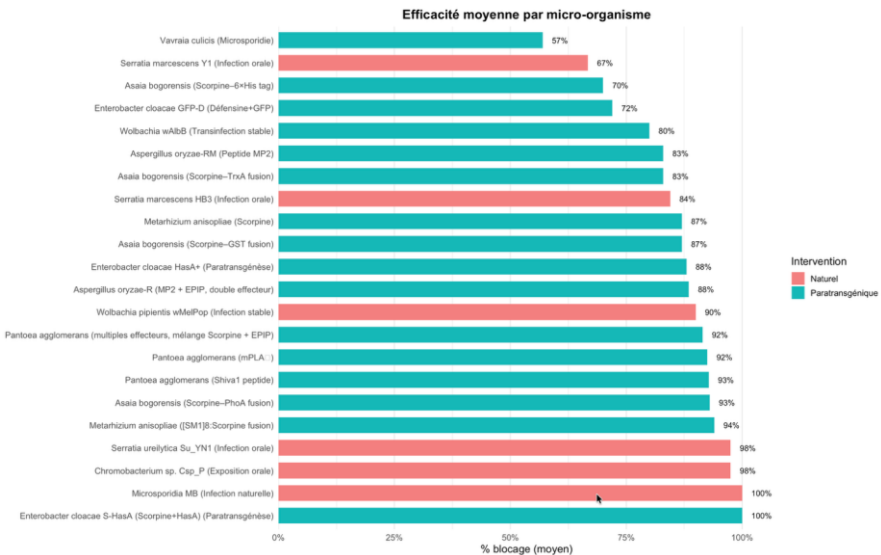
Les valeurs ont été regroupées selon le type d'intervention: naturelle ou paratransgénique, permettant ainsi de comparer la performance des symbioses naturelles et des approches biotechnologiques.

Dans l'ensemble, les microorganismes paratransgéniques montrent une efficacité légèrement supérieure, avec plusieurs souches atteignant plus de 90% de blocage moyen, notamment *Pantoea agglomerans* (mPLA<sub>2</sub>, Scorpine + EPIP), *Metarhizium anisopliae* ([SM1]<sub>8</sub>:Scorpine fusion), *Asaia bogorensis* (fusions Scorpine) et *Enterobacter cloacae* (HasA + Scorpine).

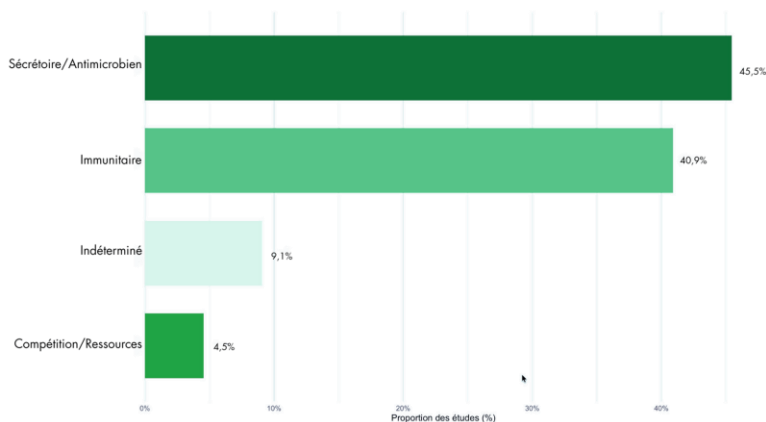
Parmi les symbiotes naturels, *Microsporidia MB* se distingue par un blocage complet du parasite (100% d'efficacité moyenne), confirmant son rôle de modèle biologique pour la transmission verticale et le contrôle durable du paludisme. D'autres bactéries naturelles, comme *Serratia ureilytica* et *Chromobacterium sp.*, présentent également des inhibitions supérieures à 95%, suggérant un potentiel d'exploitation sans modification génétique.

#### 2.4. Prévalence des mécanismes de blocage du *Plasmodium* identifiés dans les études expérimentales

La figure 5 synthétise la répartition des mécanismes biologiques impliqués dans le blocage du *Plasmodium* chez les moustiques *Anopheles*, en considérant l'ensemble des approches naturelles et paratransgéniques recensées. Les données montrent une prépondérance nette des mécanismes sécrétoires ou antimicrobiens, représentant environ 45% des études. Les mécanismes immunitaires occupent la seconde position ( $\approx 41\%$ ). Les autres mécanismes à savoir la compétition pour les ressources ( $\approx 4\%$ ) et les effets indéterminés ( $\approx 9\%$ ) restent minoritaires et regroupent des interactions métaboliques ou écologiques encore peu caractérisées.



**Figure 4.** Efficacité moyenne des microorganismes naturels et paratransgéniques sur le blocage du développement de *Plasmodium* chez les moustiques *Anopheles*.



**Figure 5:** Répartition des mécanismes biologiques impliqués dans le blocage du *Plasmodium* chez les moustiques *Anopheles*.

### III. Discussion

Les résultats de cette revue révèlent un paysage microbiologique particulièrement diversifié dans la lutte contre le *Plasmodium* chez les moustiques *Anopheles*. Cette diversité reflète une double dynamique, l’exploration croissante des symbioses naturelles d’une part, et l’essor d’approches paratransgéniques visant à transformer ces associations en outils de contrôle biologique ciblé, d’autre part.

#### **L’intestin moyen des *Anopheles* : une interface déterminante pour la compétence vectorielle et la dynamique symbiotique**

La prédominance du stade oocystaire comme point principal de blocage, observée dans plus de 70% des études, souligne le rôle central de l’intestin moyen comme théâtre d’interactions tripartites entre le moustique, son microbiote et le parasite. Ce stade est particulièrement vulnérable car il constitue le principal goulot d’étranglement numérique du cycle, où une population extrêmement réduite de parasites reste immobile et exposée aux attaques du système immunitaire du moustique pendant une période prolongée (30, 31). Les microorganismes tels qu’*Enterobacter cloacae*, *Asaia bogorensis* ou *Pantoea agglomerans* exploitent cet environnement pour libérer des peptides antimicrobiens ou des métabolites qui limitent la formation et la viabilité des oocystes (6, 11, 27). Ce constat révèle que le microbiote intestinal constitue un levier stratégique, soit pour établir des symbioses protectrices stables et durables, soit pour utiliser des microorganismes modifiés capables de produire de façon contrôlée des molécules antiplasmodiales (33).

## **Performance expérimentale de la paratransgénèse pour le blocage de *Plasmodium***

Les données montrent que les microorganismes paratransgéniques atteignent les taux de blocage les plus élevés (> 90% en moyenne), avec des combinaisons d'effecteurs comme Scorpine, EPIP ou HasA. Ces résultats confirment la faisabilité d'une approche de conception de symbiontes bio-ingénieriques, capables d'inhiber le parasite à des stades précis ou par des voies combinées.

Au-delà de la preuve de concept, ces résultats soulèvent la question de la durabilité écologique de ces systèmes. Les symbiontes doivent rester compétitifs, transmissibles et sûrs, des propriétés que l'on peut obtenir avec une hybridation entre biologie synthétique et écologie évolutive. Dans ce contexte, la paratransgénèse pourrait devenir un complément ou une alternative aux moustiques génétiquement modifiés, avec un risque écologique moindre et une adaptabilité plus élevée. Par exemple, le champignon entomopathogène *Metarhizium pingshaense*, agissant comme un insecticide biologique récemment rapporté au Burkina Faso, pourrait être génétiquement optimisé pour produire des molécules antiparasitaires ciblant *Plasmodium* (34).

## **Forte inhibition de *Plasmodium* chez *Anopheles* par des symbiontes naturels**

Des microorganismes tels que *Microsporidia MB*, *Serratia ureilytica* ou *Chromobacterium sp.* montrent une efficacité comparable à celle des souches paratransgéniques, sans modification génétique. Cette performance démontre que l'évolution naturelle a déjà généré des architectures symbiotiques antipaludiques prêtes à être exploitées. *Microsporidia MB*, en particulier, combine transmission verticale et blocage total du parasite, constituant un modèle unique de contrôle auto-soutenu. Cela ouvre une piste concrète, plutôt que d'introduire des gènes étrangers, il pourrait être plus sûr et durable de sélectionner et amplifier des symbiontes indigènes protecteurs, adaptés aux conditions locales et écologiquement stables.

## **Prévalence et diversité des mécanismes de blocage du *Plasmodium***

L'analyse des mécanismes montre la prédominance des processus sécrétoires/antimicrobiens ( $\approx 45\%$ ) et immunitaires ( $\approx 41\%$ ), qui agissent souvent en synergie. Les microorganismes peuvent à la fois sécréter des molécules antiparasitaires et activer les voies immunitaires du moustique (Toll, IMD, Jak-Stat). Cette dualité suggère que la clé de

l'efficacité ne réside pas dans un mécanisme isolé, mais dans une orchestration multifactorielle qui transforme l'environnement intestinal en barrière hostile au parasite. Les perspectives futures consistent donc à cartographier les réseaux métaboliques et immunologiques induits par chaque symbiote, afin d'identifier les combinaisons optimales.

### **Approches intégrées et perspectives pour le contrôle vectoriel microbien**

Les résultats de cette synthèse soutiennent le développement d'une biologie appliquée du contrôle vectoriel, fondée sur trois axes stratégiques :

1. Exploitation des symbioses naturelles : identification, isolement et amplification de microorganismes indigènes protecteurs, compatibles avec les moustiques locaux.
2. Ingénierie symbiotique ciblée : création de souches paratransgéniques à diffusion limitée et contrôlée, adaptées à des environnements spécifiques.
3. Combinaisons écologiques : co-introduction de plusieurs agents complémentaires (par exemple, *Microsporidia MB* + *Metarhizium-Scorpine*) pour renforcer la durabilité du blocage et réduire les risques d'adaptation parasitaire.

Ces approches pourraient transformer la lutte antipaludique en déplaçant l'objectif de l'éradication du moustique vers la création d'un vecteur biologiquement incompatible avec le parasite, ouvrant ainsi la voie à une écologie réparatrice du paludisme où la coexistence devient un levier durable de santé publique.

### **Remerciements**

Cette étude est financée par la subvention African Research Initiative for Scientific Excellence (ARISE) (référence : ARISE-PP-143) attribuée au Dr Etienne Bilgo. Le programme ARISE est financé par l'Union européenne et mis en œuvre par l'Académie africaine des sciences, en partenariat avec la Commission de l'Union africaine et la Commission européenne.

### **Références bibliographiques**

1. WHO. World malaria report 2023.

2. Namountougou M, Simard F, Baldet T, Diabaté A, Ouédraogo JB, Martin T, et al. Multiple Insecticide Resistance in *Anopheles gambiae s.l.* Populations from Burkina Faso, West Africa. PLOS ONE. nov 2012;7(11):1-10.
3. Hancock PA, Hendriks CJM, Tangena JA, Gibson H, Hemingway J, Coleman M, et al. Mapping trends in insecticide resistance phenotypes in African malaria vectors. PLOS Biol. juin 2020;18(6):1-23.
4. Utarini A, Indriani C, Ahmad RA, Tantowijoyo W, Arguni E, Ansari MR, et al. Efficacy of Wolbachia-Infected Mosquito Deployments for the Control of Dengue. N Engl J Med. 10 juin 2021;384(23):2177-86.
5. Bai L, Wang L, Vega-Rodríguez J, Wang G, Wang S. A Gut Symbiotic Bacterium *Serratia marcescens* Renders Mosquito Resistance to *Plasmodium* Infection Through Activation of Mosquito Immune Responses. Front Microbiol. 2019;10:1580.
6. Bongio NJ, Lampe DJ. Inhibition of *Plasmodium berghei* Development in Mosquitoes by Effector Proteins Secreted from *Asaia* sp. Bacteria Using a Novel Native Secretion Signal. PLoS One. 2015;10(12):e0143541.
7. Dehghan H, Mosa-Kazemi SH, Yakhchali B, Maleki-Ravasan N, Vatandoost H, Oshaghi MA. Evaluation of anti-malaria potency of wild and genetically modified *Enterobacter cloacae* expressing effector proteins in *Anopheles stephensi*. Parasit Vectors. 19 févr 2022;15(1):63.
8. Ramirez JL, Short SM, Bahia AC, Saraiva RG, Dong Y, Kang S, et al. *Chromobacterium Csp\_P* reduces malaria and dengue infection in vector mosquitoes and has entomopathogenic and in vitro anti-pathogen activities. PLoS Pathog. oct 2014;10(10):e1004398.
9. Herren JK, Mbaisi L, Mararo E, Makhulu EE, Mobegi VA, Butungi H, et al. A microsporidian impairs *Plasmodium falciparum* transmission in *Anopheles arabiensis* mosquitoes. Nat Commun. 4 mai 2020;11(1):2187.
10. Fang W, Vega-Rodríguez J, Ghosh AK, Jacobs-Lorena M, Kang A, St Leger RJ. Development of transgenic fungi that kill human malaria parasites in mosquitoes. Science. 25 févr 2011;331(6020):1074-7.

11. Bisi DC, Lampe DJ. Secretion of anti-*Plasmodium* effector proteins from a natural *Pantoea agglomerans* isolate by using PelB and HlyA secretion signals. *Appl Environ Microbiol.* juill 2011;77(13):4669-75.
12. Bargielowski I, Koella JC. A possible mechanism for the suppression of *Plasmodium berghei* development in the mosquito *Anopheles gambiae* by the microsporidian *Vavraia culicis*. *PloS One.* 2009;4(3):e4676.
13. Gao H, Bai L, Jiang Y, Huang W, Wang L, Li S, et al. A natural symbiotic bacterium drives mosquito refractoriness to *Plasmodium* infection via secretion of an antimalarial lipase. *Nat Microbiol.* juin 2021;6(6):806-17.
14. Jiang Y, Gao H, Wang L, Hu W, Wang G, Wang S. Quorum sensing-activated phenylalanine metabolism drives OMV biogenesis to enhance mosquito commensal colonization resistance to *Plasmodium*. *Cell Host Microbe.* 11 oct 2023;31(10):1655-1667.e6.
15. Cirimotich CM, Clayton AM, Dimopoulos G. Low- and high-tech approaches to control *Plasmodium* parasite transmission by *Anopheles* mosquitoes. *J Trop Med.* 2011;2011:891342.
16. Bando H, Okado K, Guelbeogo WM, Badolo A, Aonuma H, Nelson B, et al. Intra-specific diversity of *Serratia marcescens* in *Anopheles* mosquito midgut defines *Plasmodium* transmission capacity. *Sci Rep.* 2013;3:1641.
17. Grogan C, Bennett M, Moore S, Lampe D. Novel *Asaia bogorensis* Signal Sequences for *Plasmodium* Inhibition in *Anopheles stephensi*. *Front Microbiol.* 2021;12:633667.
18. Grogan C, Bennett M, Lampe DJ. An evaluation of fusion partner proteins for paratransgenesis in *Asaia bogorensis*. *PloS One.* 2022;17(9):e0273568.
19. Shane JL, Grogan CL, Cwalina C, Lampe DJ. Blood meal-induced inhibition of vector-borne disease by transgenic microbiota. *Nat Commun.* 8 oct 2018;9(1):4127.
20. Wang S, Ghosh AK, Bongio N, Stebbings KA, Lampe DJ, Jacobs-Lorena M. Fighting malaria with engineered symbiotic bacteria from vector mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 31 juill 2012;109(31):12734-9.

21. Yu S, Wang P, Qin J, Zheng H, Wang J, Liu T, et al. *Bacillus sphaericus* exposure reduced vector competence of *Anopheles dirus* to *Plasmodium yoelii* by upregulating the Imd signaling pathway. *Parasit Vectors*. 5 sept 2020;13(1):446.
22. Kianifard L, Rafiqi AM, Akcakil O, Aly ASI, Billingsley PF, Uysal S. A recombinant *Aspergillus oryzae* fungus transmitted from larvae to adults of *Anopheles stephensi* mosquitoes inhibits malaria parasite oocyst development. *Sci Rep*. 27 juill 2023;13(1):12177.
23. Wang S, Dos-Santos ALA, Huang W, Liu KC, Oshaghi MA, Wei G, et al. Driving mosquito refractoriness to *Plasmodium falciparum* with engineered symbiotic bacteria. *Science*. 29 sept 2017;357(6358):1399-402.
24. Hu W, Gao H, Cui C, Wang L, Wang Y, Li Y, et al. Harnessing engineered symbionts to combat concurrent malaria and arboviruses transmission. *Nat Commun*. 1 mars 2025;16(1):2104.
25. Kambris Z, Blagborough AM, Pinto SB, Blagrove MSC, Godfray HCJ, Sinden RE, et al. *Wolbachia* stimulates immune gene expression and inhibits *Plasmodium* development in *Anopheles gambiae*. *PLoS Pathog*. 7 oct 2010;6(10):e1001143.
26. Hughes GL, Koga R, Xue P, Fukatsu T, Rasgon JL. *Wolbachia* infections are virulent and inhibit the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* in *Anopheles gambiae*. *PLoS Pathog*. mai 2011;7(5):e1002043.
27. Shaw WR, Marcenac P, Childs LM, Buckee CO, Baldini F, Sawadogo SP, et al. *Wolbachia* infections in natural *Anopheles* populations affect egg laying and negatively correlate with *Plasmodium* development. *Nat Commun*. 31 mai 2016;7:11772.
28. Dennison NJ, Saraiva RG, Cirimotich CM, Mlambo G, Mongodin EF, Dimopoulos G. Functional genomic analyses of *Enterobacter*, *Anopheles* and *Plasmodium* reciprocal interactions that impact vector competence. *Malar J*. 22 août 2016;15(1):425.
29. Joshi D, Pan X, McFadden MJ, Bevins D, Liang X, Lu P, et al. The Maternally Inheritable *Wolbachia* wAlbB Induces Refractoriness to *Plasmodium berghei* in *Anopheles stephensi*. *Front Microbiol*. 2017;8:366.
30. Vandana V, Dong S, Sheth T, Sun Q, Wen H, Maldonado A, et al. *Wolbachia* infection-responsive immune genes suppress

*Plasmodium falciparum* infection in *Anopheles stephensi*. PLoS Pathog. avr 2024;20(4):e1012145.

31. RAMASAMY MS, KULASEKERA R, WANNIARACHCHI IC, SRIKRISHNARAJ KA, RAMASAMY R. Interactions of human malaria parasites, *Plasmodium wVax* and *P.falciparum*, with the midgut of *Anopheles* mosquitoes. Med Vet Entomol. 1997;11(3):290-6.
32. Kumar A, Srivastava P, Sirisena P, Dubey SK, Kumar R, Shrinet J, et al. Mosquito Innate Immunity. Insects [Internet]. 2018;9(3). Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2075-4450/9/3/95>
33. Abraham EG, Jacobs-Lorena M. Mosquito midgut barriers to malaria parasite development. Insect Biochem Mol Biol. 2004;34(7):667-71.
34. Bilgo E, Lovett B, St. Leger RJ, Sanon A, Dabiré RK, Diabaté A. Native entomopathogenic *Metarhizium spp.* from Burkina Faso and their virulence against the malaria vector *Anopheles coluzzii* and non-target insects. Parasit Vectors. 27 mars 2018;11(1):209.

