



UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE  
ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Unité de **R**echerche sur les **M**aladies **I**nfectieuses et **T**ropicales **E**mergentes  
(URMITE), UM63, CNRS 7278, IRD 198, INSERM 1095

**THÈSE:**

---

**MODÈLES EXPÉRIMENTAUX  
DE TRAITEMENT *IN VITRO* ET ÉPIDÉMIOLOGIE  
MOLÉCULAIRE CHEZ LES POUX HUMAINS**

---

**Présentée et publiquement soutenue devant  
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

Le 11 Décembre 2015

**Par Mr. Abdoul Karim SANGARÉ**

**Pour obtenir le grade de DOCTORAT d'AIX-MARSEILLE  
UNIVERSITÉ**

Discipline: Pathologie Humaine  
Spécialité: Maladies Infectieuses

**MEMBRES DU JURY DE LA THÈSE**

Mr. le Professeur <b>Jean Louis MEGE</b>	Président du Jury
Mr. le Professeur <b>Didier RAOULT</b>	Directeur de thèse
Mr. le Docteur <b>Arezki IZRI</b>	Rapporteur
Mr. le Professeur <b>Ogobara K DOUMBO</b>	Rapporteur

À

*Mes très chers parents,*

*Mes frères et sœurs,*

*Mon épouse, Kani Z*

*Mon fils Mamadou A. K.*

## SOMMAIRE

---

<b>AVANT-PROPOS.....</b>	<b>1</b>
<b>RÉSUMÉ/ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE.....</b>	<b>6</b>
<i>REVUE: Human Lice: management and treatment.....</i>	<i>9</i>
<b>CHAPITRE 1: Épidémiologie moléculaire chez les poux humains...38</b>	
<b>Préambule.....</b>	<b>39</b>
<i>Article I: Detection of Bartonella quintana in African Body and Head Lice.....</i>	<i>41</i>
<i>Article II: Bartonella quintana in body lice from scalp hair of homeless persons, France.....</i>	<i>50</i>
<i>Article III: Lice in Mali: frequency of infestation, genotyping, infection rate and case management.....</i>	<i>53</i>
<b>CHAPITRE 2: Modèles expérimentaux de traitement in vitro des poux de corps.....</b>	<b>59</b>
<b>Préambule.....</b>	<b>60</b>
<i>Article IV: Doxycycline kills human lice through its activity on their bacterial symbiont.....</i>	<i>61</i>
<i>Article V: Synergistic activity of antibiotics combined with ivermectin to kill body lice.....</i>	<i>64</i>
<b>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>93</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>96</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>103</b>

## *AVANT-PROPOS*

---

Le format de présentation de cette thèse correspond à une recommandation de la spécialité Maladies Infectieuses et Microbiologie, à l'intérieur du Master des Sciences de la Vie et de la Santé qui dépend de l'Ecole Doctorale des Sciences de la Vie de Marseille. Le candidat est amené à respecter des règles qui lui sont imposées et qui comportent un format de thèse utilisé dans le Nord de l'Europe et qui permet un meilleur rangement que les thèses traditionnelles. Par ailleurs, la partie introduction et bibliographie est remplacée par une revue envoyée dans un journal afin de permettre une évaluation extérieure de la qualité de la revue et de permettre à l'étudiant de commencer le plus tôt possible une bibliographie exhaustive sur le domaine de cette thèse.

Par ailleurs, la thèse est présentée sur article publié, accepté ou soumis associé d'un bref commentaire donnant le sens général du travail. Cette forme de présentation a paru plus en adéquation avec les exigences de la compétition internationale et permet de se concentrer sur des travaux qui bénéficieront d'une diffusion internationale.

**Professeur Didier RAOULT**

## RÉSUMÉ

---

Les poux humains sont des ectoparasites hématophages, ayant vécu avec leur hôte pendant des milliers d'années. *Pediculus humanus capitis* (pou de tête) et *Pediculus humanus humanus* (pou de corps) sont deux écotypes ayant un intérêt médical considérable. Le pou de tête responsable de la pédiculose du cuir chevelu est prévalent dans tous les pays et dans tous les niveaux de la société, tandis que le pou de corps qui vit dans les vêtements est connu pour être un vecteur de maladies (telles le typhus épidémique, la fièvre des tranchées et la fièvre récurrente causées par *Rickettsia prowazekii*, *Bartonella quintana*, et *Borrelia recurrentis*, respectivement), et est très répandu parmi les populations précaires telles les pauvres, les sans-abri, les prisonniers et les réfugiés de guerre. Le pou de corps est également soupçonné dans la transmission de *Yersinia pestis*, l'agent de la peste. L'analyse phylogénétique des gènes mitochondriaux (le cytochrome b *Cytb* et la sous unité 1 du cytochrome oxidase *Cox1*) a permis de classer les poux humains en trois clades A, B et C où seul le clade A distribué mondialement comprend à la fois des poux de tête et des poux de corps.

Le genre *Pediculus humanus* héberge une bactérie endosymbionte appelée *Candidatus RIESIA pediculicola* obligatoire pour sa croissance et sa survie. Ainsi, la perte de cette bactérie pourrait entraîner la mort de son hôte. Avant l'avènement des pédiculicides le contrôle des poux était basé sur les moyens physiques tels le peignage, l'épouillage à la main, le rasage et le blanchiment de vêtements. Au cours des dernières décennies, les poux ont pu développer une résistance à la plupart des insecticides développés contre la pédiculose. Malheureusement, une résistance potentielle à l'ivermectine a été aussi démontrée dans les conditions de laboratoire chez de nombreux parasites bien qu'il semble donner de bons résultats dans le traitement des poux de tête per os.

Durant cette thèse, nous avons d'abord élaboré une large bibliographie nous permettant de rédiger une revue, puis d'apporter des réponses à certains nombres de questions restées en suspens à travers le traitement de certaines thématiques qui nous semblaient importantes. Ainsi nous avons cherché à (i) comprendre l'infection des poux par des agents pathogènes en fonction des niveaux de vie socioéconomique via le produit intérieur brut (PIB), savoir davantage

sur leur distribution phylogénétique en Afrique, (ii) comprendre la migration des poux en dehors de leur niche habituelle chez les personnes sans-abri (SDF), (iii) mettre en place des perspectives de recherche sur la pédiculose au Mali et (iv) développer des moyens de contrôle plus efficaces à travers des modèles expérimentaux *in vitro* sur les poux de corps élevés sur des lapins au sein de notre laboratoire.

Des résultats concrets ont été obtenus dans chacune des thématiques abordées, puis valorisés par des publications scientifiques. En effet, nous avons (i) démontré que les poux de tête et les poux de corps en Afrique peuvent être infectés par *B. quintana* quand les patients vivent dans des conditions économiques pauvres et sont aussi exposés aux poux de corps; identifié pour la première fois le clade mitochondrial des poux de tête du Mali, Kenya, Congo et Madagascar, et confirmé celui du Sénégal, Algérie, Ethiopie, Rwanda et Burundi, (ii) démontré que les poux de tête et les poux de corps chez les SDF doublement infestés appartiennent à la même population de poux de corps, et dans les conditions d'infestation massive, les poux de corps peuvent migrer et coloniser les cheveux et vice-versa, (iii) prouvé la nécessité de réaliser des enquêtes épidémiologiques nationales sur la pédiculose

dans les régions du Mali, (*iv*) démontré par le modèle *in vitro* que la doxycycline a un effet direct sur la bactérie endosymbionte du pou *Candidatus* *Riesia pediculicola* via le mycetome. Ce dernier travail nous a permis de mettre en exergue l'efficacité synergique des antibiotiques + ivermectine permettant de lutter plus efficacement l'infestation des poux et éviter l'apparition de résistance. Ce travail a fait l'objet de dépôt d'un brevet.

**Mots clés :** *Pediculus humanus*, infection, génotypage, endosymbionte, traitement *in vitro*

## *ABSTRACT*

---

Human lice are bloodsucking ectoparasites, having lived with their host for thousands of years. *Pediculus humanus capitis* (head louse) and *Pediculus humanus humanus* (body louse) are two ecotypes having considerable medical interest. Head lice responsible of the scalp pediculosis is prevalent in all countries and in all levels of society, while the body louse lives in clothing is known to be a vector of diseases (such as typhus epidemic, trench fever and relapsing fever caused by *Rickettsia prowazekii*, *Bartonella quintana*, and *Borrelia recurrentis*, respectively), and is widespread among fragile populations such as the poor, the homeless, prisoners and war refugees. The body louse is also suspected in the transmission of *Yersinia pestis*, the agent of the plague. Phylogenetic analysis of mitochondrial genes (cytochrome b *Cytb* and subunit 1 of cytochrome oxidase *Cox1*) allowed classify human lice in three clades A, B and C where only the clade A globally distributed includes both head and body lice.

The genus *Pediculus humanus* hosts a bacterium endosymbiont called *Candidatus RIESIA pediculicola* required for its growth and survival.

Thus, the loss of this bacterium could lead the death of its host. Before the advent of insecticides, lice control was based on physical means such as combing, delousing by hand, shaving and clothes laundering. In recent decades, lice have developed resistance to most insecticides. Unfortunately, a potential resistance to ivermectin has been demonstrated in laboratory conditions among many parasites although it seems to give good results in treatment of lice.

During this thesis, we first developed an extensive bibliography allowing us to write a review and provide answers to certain number of questions remained pending through treating some thematic that seemed us significant. Thus we sought to (i) understand lice infection by pathogens according to levels of life socioeconomic via the gross domestic product (GDP), learn more about their phylogenetic distribution in Africa, (ii) understand the migration of lice outside their usual niche in homeless people (SDF), (iii) establish research perspectives on pediculosis in Mali and (iv) develop means of control more effective through experimental models *in vitro* on body lice raised on rabbits in our laboratory.

Results were obtained in each of topics addressed and valued by scientific publications. Indeed, we have (i) demonstrated that head and body lice in Africa can be infected with *B. quintana* when patients live in poor economic conditions and are also exposed to body lice; identified for the first time the mitochondrial clade of lice Mali, Kenya, Congo and Madagascar, and confirmed that of Senegal, Algeria, Ethiopia, Rwanda and Burundi, (ii) demonstrated that head and body lice in SDF doubly infected belong to the same population of body lice, and under conditions of massive infestation, body lice can migrate and colonize the hair and vice versa, (iii) proved the need to make national epidemiological surveys on pediculosis in areas of Mali, (iv) demonstrated by in vitro model that doxycycline has a direct effect on endosymbiont bacteria of louse *Candidatus Riesa pediculicola* via mycetoma. This last work allowed us to highlight the synergistic efficacy of ivermectin + antibiotics to fight more effectively the infestation of lice and avoid the appearance of resistance. This work was subject of a patent.

**Key words:** *Pediculus humanus*, infection, genotyping, endosymbiont, treatment *in vitro*

## *INTRODUCTION GÉNÉRALE*

---

Les poux (insecta : Phtiraptera) sont des ectoparasites aptères, obligatoires des mammifères et d'oiseaux. Au moins 3 000 espèces de poux ont été décrites, chacune est associée spécifiquement à une espèce d'hôte animal [1]. Les poux qui parasitent l'Homme sont des hématophages (« *sucking lice* » en anglais) qui appartiennent à deux familles dans le sous ordre des Anoploures. On distingue ainsi, dans la famille *Pediculidae* : le pou de tête (*Pediculus humanus capitis*) et le pou de corps (*Pediculus humanus humanus*), également appelé *P.h. corporis* et dans la famille *Phthiridae* : le pou pubien (*Phthirus pubis*) communément appelé morpion [2]. La famille des *Phthiriadae* et la famille des *Pediculidae* sont partagées entre l'homme et le gorille et l'homme et le chimpanzé, respectivement. Le genre *Pediculus* est le mieux étudié en raison notamment de son importance médicale qu'il suscite. Vivant dans deux écosystèmes distincts, le pou de tête vit et se multiplie sur les cheveux tandis que le pou de corps vit et pond ses œufs dans les plis et coutures de vêtements [3]. L'infestation du pou de corps est très répandue parmi les populations précaires telles que les sans abri, les prisonniers et les réfugiés de guerre [4, 5], alors que

les poux de tête affectent principalement à travers le monde des millions d'écoliers en dehors des conditions d'hygiène et de pauvreté occasionnant prurit, perte de sommeil et parfois l'absentéisme scolaire [6].

Décrite au début du 20<sup>ème</sup> siècle, la pigmentation des poux fut un débat controversé. D'abord démontrée comme étant un caractère héréditaire [7], la pigmentation des poux a été attribuée en fonction de leur zone géographique et de la couleur de la peau de leur hôte [8]. Plus tard, Angelakis et *al.* en 2011 ont montré que la couleur des poux ne reflète pas la couleur de la peau de l'hôte car en Ethiopie, des poux gris ont été trouvés sur des hôtes noirs [9]. Plus récemment, une étude comparant les données phénotypiques et génotypiques des poux d'origine africaine a montré qu'il n'y a aucune concordance entre la couleur et le génotype des poux [10].

Jusqu'à l'avènement des études moléculaires (séquençage du génome), les différentes études sur les poux humains étaient basées que sur l'analyse morphologique. Tout d'abord, l'étude basée sur l'ARN 18S et le facteur d'élongation EF1 $\alpha$  a permis de séparer les poux de la région Sub-saharienne des poux d'autres régions du monde

et de séparer au sein de chacun de ces groupes les poux de tête des poux de corps [11]. Une seconde étude phylogénétique basée sur les ADN mitochondriaux (le cytochrome b *Cytb* et la sous unité 1 du cytochrome oxidase *CoxI*) a permis de classer les poux humains dans trois différents clades de poux de tête (A, B et C) et un seul clade de poux de corps (Clade A). Chacun de ces clades possède une origine géographique spécifique [12]. Ainsi, le Clade A distribué à travers le monde comprend aussi bien des poux de tête et des poux de corps [13]. Le Clade B comprenant des poux de tête retrouvés jusqu'ici sur le continent américain, en Europe de l'ouest, en Australie et en Algérie. Le Clade C a été retrouvé au Népal, en Ethiopie au Sénégal, au Mali et récemment en Thailand [5, 14, 15].

A l'heure actuelle, le pou de corps est le principal vecteur responsable d'épidémie de typhus (*Rickettsia prowazekii*), de fièvre récurrente (*Borrelia recurrentis*) et de la fièvre des tranchées (*Bartonella quintana*) [16]. Un quatrième agent pathogène mortel, *Yersinia pestis*, l'agent de la peste est suspecté dans la transmission à travers le pou de corps [17, 18]. Cependant, l'ADN de *B. quintana* fut détecté chez les poux de tête de Clade A [5, 18-20] et de Clade C [9,

21]; l'ADN de *B. recurrentis* chez les poux de tête de Clade C [22]. D'autres bactéries, *Serratia marcescens* [23] et *Acinetobacter baumannii* (responsable de septicémies et d'infections nosocomiales multi-résistantes) [24] ont été retrouvées chez les poux humains.

Le pou du corps maintient des organes appelés mycétomes qui abritent la bactérie endosymbionte primaire, essentielle pour la production de composants nutritionnels tels que les vitamines B qui font défauts dans l'alimentation de l'hôte [25, 26]. Fukatsu et *al.* en 2006 ont été les premiers à caractériser l'emplacement phylogénétique de l'endosymbionte primaire du pou de corps humain, et l'ont identifié comme une Gammaproteobactérie et nommé *Candidatus Riesia pediculicola* [27]. Ce symbionte a été démontré être une cible potentielle pour le développement de nouvelles stratégies de contrôle des poux [28]. L'étude du génome de cette bactérie a révélé un petit génome, soit 574 kB [28]. Cependant, la lutte contre la pédiculose est certainement une très ancienne préoccupation de l'homme. La suppression des poux à la main ou avec un peigne à poux, le rasage du cuir chevelu et du corps, et le blanchiment des vêtements sont quelques-unes des plus anciennes méthodes de contrôle des poux

humains [29] avant l'avènement des pédiculicides. Pendant ces dernières décennies, différents composés chimiques comprenant des organochlorés (DDT, lindane), organophosphates (malathion), les carbamates (carbaryl), les pyréthrines (pyrèthre), et pyréthrinoïdes (perméthrine, la phénothrine, et bioalléthrine) ont été développés pour lutter contre la pédiculose [29]. Malheureusement les poux ont pu développer une résistance contre la plupart de ces molécules [30]. L'ivermectine semble donner de résultats encourageants dans le traitement des poux de tête [31], bien que dans des conditions de laboratoire une résistance potentielle à cette molécule été démontrée [32]. Aujourd'hui, seul le développement de nouvelles stratégies basées sur l'utilisation des antibiotiques, spécialement la doxycycline [33] ou en combinaisons pourra changer la donne.

Pendant ces trois années de notre thèse, nous avons voulu apporter notre contribution à l'évolution des travaux scientifiques ciblés sur les poux humains. Ainsi, une revue de la littérature intitulée « Human lice: Management and treatment » que nous avons rédigé illustre les différentes stratégies mises en place dans le contrôle de ces parasites de l'homme.

Ce manuscrit de thèse s'articule autour de deux grands chapitres composés chacun de différentes thématiques à savoir : i) l'épidémiologie moléculaire chez les poux humains et ii) les modèles expérimentaux de traitement *in vitro* des poux de corps.

**REVUE** de la littérature:

Human Lice: management and treatment.

*In submitting*

## **CHAPITRE 1**

# **Épidémiologie moléculaire chez les poux humains**

## Préambule

---

Les conditions de vie socio-économique peuvent-elles être en relation avec l'infection des poux humains ? Le pou de tête et le pou de corps chez les SDF sont-ils deux écotypes de la même population de pou de corps ?

Le pou de tête et le pou de corps sont des ectoparasites hématophages qui sont spécifiques à l'Homme [34] et ont différentes écologies. Le pou de tête vit et pond ses œufs dans les cheveux et est fréquent chez les enfants d'âge scolaire dans le monde entier, causant des symptômes tels que des démangeaisons et la perte de sommeil [35]. Il affecte tous les niveaux de la société et leur présence est sans rapport avec les conditions de vie [36]. En revanche, le pou de corps vit et se multiplie dans les vêtements et est très répandu chez les personnes vivant dans la pauvreté et la promiscuité, tels que les personnes sans-abri, les prisonniers et les réfugiés de guerre [37, 38]. Cependant, seul le pou de corps est reconnu comme un vecteur de trois maladies infectieuses mortelles: le typhus épidémique (*Rickettsia prowazekii*), la fièvre récurrente (*Borrelia recurrentis*) et la fièvre des tranchées (*Bartonella quintana*) [39, 40]. *Yersinia pestis*, l'agent de la peste

pouvant être transmis par le pou de corps [17, 18, 41]. Par ailleurs, l'ADN de *B. quintana* et *Y. pestis* a été détecté chez les poux de tête [18].

L'analyse des gènes mitochondriaux, notamment le cytochrome b (*Cytb*) et le cytochrome oxydase sous-unité I (*CoxI*), a indiqué qu'il y avait de la diversité génétique chez les poux humains et a permis l'identification de trois clades A, B et C [12].

Dans ce chapitre, trois principaux travaux ont été réalisés chez les poux humains afin de détecter des agents pathogènes principalement *B. quintana*, et déterminer les génotypes présents en Afrique. Dans le premier article, nous avons pu établir une relation entre la présence de *B. quintana* et le niveau de vie socio-économique des populations d'Afrique. En effet, nous remarquons que plus le niveau de vie socio-économique augmente, moins la bactérie est présente. Ce constat a été fait dans les deux populations poux de tête et poux de corps [5].

Dans le second travail, nous avons prouvé chez les SDF que les deux écotypes appartenaient à la même population de poux de corps et que dans les conditions d'infestation massive, les poux de corps peuvent

migrer et coloniser les cheveux et vice-versa [42]. Et le troisième travail nous a permis juste de démontrer l'intérêt des études épidémiologiques sur la pédiculose dans les régions du Mali [43].

**Article I:**

Detection of *Bartonella quintana* in African Body and Head

Lice

*Am J Trop Med Hyg.* 2014 Aug; 91(2):294-301

**Article II:**

*Bartonella quintana* in body lice from scalp hair of homeless  
persons, France

*Emerg Infect Dis.* 2014 May; 20(5):907-8.

**Article III:**

Lice in Mali: frequency of infestation, genotyping, infection  
rate and case management

*Med Sante Trop. 2015 Apr-Jun;25(2):189-93.*

## **CHAPITRE 2**

### **Modèles expérimentaux de traitement *in vitro* des poux de corps**

## Préambule

---

L'éradication des poux est-elle encore possible de nos jours ? *Pediculus humanus capitis* (De Geer 1767) et *Pediculus humanus humanus* (Linnaeus 1758), sont des ectoparasites obligatoires qui se nourrissent exclusivement de sang humain [44, 45]. Plusieurs de ces maladies infectieuses liées aux poux humains sont potentiellement mortelles [4]. Il était donc indispensable de mettre en œuvre des stratégies de lutte plus efficaces contre le pou de corps vecteur de trois maladies ayant déjà fait des millions de victimes [39]. Le pou de corps est extrêmement contagieux et peut se propager par contact direct entre les personnes ou par le biais de la literie dans les foyers. Les mesures thérapeutiques classiques telles que le changement fréquent de vêtements ou le lavage des couvertures à 50 °C restent difficiles à appliquer auprès de ces personnes qui vivent dans des conditions précaires. Cependant, il avait été démontré que le pou de corps abrite une bactérie endosymbionte primaire qui pourrait être une cible privilégiée pour le développement de nouvelles stratégies de contrôle des poux [28]. Par ailleurs, l'ivermectine par voie orale réduit le prurit et la prévalence des infestations liées aux poux de corps chez les

patients mais l'effet reste transitoire [40, 46]. En plus, il a été identifié que l'ivermectine pourrait agir en synergie avec des antibiotiques en rendant les bactéries résistantes plus vulnérables aux antibiotiques [47].

Dans ce chapitre, nous avons développé des modèles expérimentaux *in vitro* pour démontrer :

- l'efficacité de la doxycycline à différentes doses sur les poux de corps à travers leur bactérie symbiote *Candidatus Riesia pediculicola*.
- l'efficacité synergique des combinaisons (antibiotiques plus ivermectine) sur les poux de corps élevés sur des lapins au sein de notre laboratoire.

Le développement et l'application de ces essais cliniques dans d'autres études ultérieures *in vivo* chez l'animal ou chez l'homme nous permettra de confirmer davantage.

**Article IV:**

Doxycycline kills human lice through its activity on their  
bacterial symbiont

*Int J Antimicrob Agents.* 2015 Jun;45(6):675-6.

**Article V:**

Synergistic activity of antibiotics combined with ivermectin to  
kill body lice

*Submitted in Int J Antimicrob Agents.*

## *CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES*

---

A travers cette thèse, nous avons pu apporter notre contribution dans le domaine de l'étude des poux humains en utilisant de nouvelles techniques de la microbiologie et la mise en place de modèles expérimentaux de traitement des poux *in vitro*. Pendant cette thèse, j'ai eu le privilège de travailler sur du matériels biologiques en provenance de diverses régions géographiques, comme l'on constate à travers nos résultats.

La première partie de ma thèse s'est basée sur l'interaction des pathogènes des poux (*Bartonella quintana*) avec le niveau socio-économique de certaines régions d'Afrique. Actuellement, le pou de corps est le seul vecteur reconnu de *B. quintana*, un organisme qui provoque la fièvre des tranchées. Mais récemment, l'ADN de *B. quintana* a également été trouvé dans les poux de tête prélevés chez des personnes sans-abri au Népal [21], aux Etats-Unis [19], en France [48], au Sénégal [20] et en Ethiopie [9]. Ce premier travail, nous a permis d'étudier la prévalence de cette bactérie dans les poux humains en corrélation avec le niveau de vie socio-économique des populations. Ainsi, nous avons pu établir une relation entre la présence

du pathogène *B. quintana* dans les poux et le niveau socio-économique des populations en Afrique via le produit intérieur brut (PIB), et identifier pour la première fois les génotypes existants dans certaines de ces régions.

Par ailleurs, chez les SDF, nous avons étudié la présence d'ADN de *B. quintana* dans les lentes, larves et poux adultes collectés chez les personnes mono et doublement infestées et déterminé les génotypes des ces spécimens en ciblant le gène PHUM540560 [49]. Le pou de tête *Pediculus humanus capitis*, et le pou de corps *Pediculus humanus humanus*, sont des ectoparasites obligatoires qui se nourrissent exclusivement de sang humain [44]. Des études récentes ont suggéré que les poux de tête et les poux de corps chez les personnes co-infestées peuvent se mélanger, et qu'en dehors de leur habitat, les deux écotypes sont morphologiquement indiscernables [50]. Ainsi, nous avons pu conclure que les poux de tête et les poux de corps chez les SDF doublement infestés appartenaient à la même population de poux de corps, et dans les conditions d'infestation massive, le pou de corps peut migrer et coloniser les cheveux et le contraire peut être aussi vrai. En fin, cette première partie de notre travail s'est achevée

par la mise en exergue d'insuffisance d'études publiées sur la pédiculose au Mali. A cet effet, nous avons prouvé la nécessité de réaliser des enquêtes épidémiologiques nationales dans les régions du Mali, pour estimer l'ampleur du problème en santé publique.

La deuxième partie de ma thèse s'est intéressée au traitement des poux des corps *in vitro*. Les auteurs ont montré que le pou de corps et le pou de tête abrite les mêmes micro-organismes symbiotiques "*Candidatus Riesia pediculicola*" qui semblent être essentielle pour la production de composants nutritionnels, tels que les vitamines B, qui font défauts dans l'alimentation de l'hôte [25, 26]. Le symbiote *Candidatus Riesia pediculicola* étant une cible potentielle pour le développement de stratégies de contrôle du pou [28], la perte de cette bactérie pourrait entraîner la mort de l'hôte. Bien que la doxycycline (antibiotique de la classe des tétracyclines) ait été utilisée pour traiter les infections bactériennes et parasitaires, jusque là aucune des études menées sur l'endosymbiote du pou n'avait été portée sur le traitement antibiotique de cette bactérie. Ailleurs, plusieurs stratégies d'éradication des poux ont été utilisées pour éviter la propagation et / ou l'épidémie de ces maladies. Cependant, certains produits tels que le

Lindane, DDT, et les pyréthriinoïdes ont déjà montré leurs limites dans cette lutte. En plus, l'apparition de la résistance aux lactones macrocycliques a été rapportée chez certains arthropodes [51, 52]. Des études ont identifié pour la première fois que l'ivermectine (dérivé de lactone macrocyclique y compris l'ivermectine) pourrait agir en synergie avec la méthicilline (un antibiotique) pour tuer les bactéries résistantes à la méthicilline (*Staphylococcus aureus*) [47]. Ainsi, dans ce second chapitre nous avons tout d'abord démontré à travers un modèle *in vitro* la sensibilité des poux de corps de notre laboratoire à l'antibiotique (doxycycline) à travers leur bactérie endosymbionte *Candidatus RIESIA pediculicola*. En s'inspirant de ce premier modèle, nous avons pu démontrer la sensibilité de ces poux de corps *in vitro* à l'effet synergique d'antibiotiques + ivermectin afin de lutter plus efficacement et éviter l'apparition de résistance. Cependant, nous croyons que l'effet synergique des combinaisons d'antibiotiques + ivermectine pourrait être utilisé pour obtenir une éradication complète des poux et d'éviter la sélection d'une population résistante de poux.

En perspective, il serait intéressant vu le développement de la plate forme de la biologie moléculaire de poursuivre les travaux sur

les poux provenant de différentes régions d'Afrique et à travers le monde afin de mieux déceler les génotypes et l'origine des poux, établir davantage la relation entre la présence d'autres bactéries pathogènes chez les poux et le niveau de vie socio-économique des populations.

En fin, nous souhaitons développer dans un futur proche d'autres modèles expérimentaux de traitement des poux de corps *in vitro* mais aussi *in vivo* chez l'animal ou chez l'homme afin de pouvoir mettre en place un composé permettant de lutter plus efficacement, d'éviter les rechutes, mais aussi d'obtenir une éradication complète des poux considérée toujours comme un vrai challenge.

## RÉFÉRENCES

---

1. Maunder, JW. (1983) The appreciation of lice. In *Proc R Inst Great Britain*. 55: 1-31.
2. Li, W., Ortiz, G., Fournier, PE., Gimenez, G., Reed, DL., Pittendrigh, B., and Raoult, D. (2010) Genotyping of human lice suggests multiple emergencies of body lice from local head louse populations. *PLoS Negl.Trop.Dis* 4.e641.
3. De Geer, C. (1778) Mémoires pour servir à l'histoire des Insectes. 62-68.
4. Badiaga S, Brouqui P. (2012) Human louse-transmitted infectious diseases. *Clin Microbiol Infect* 18: 332-337.
5. Sangaré, AK., Boutellis, A., Drali, R., Socolovschi, C., Barker, SC., Diatta, G., Rogier, C., Olive, MM., Doumbo, OK., Raoult, D. (2014) Detection of *Bartonella quintana* in African Body and Head Lice. *Am J Trop Med Hyg* 91: 294-301.
6. Chosidow, O., Chastang, C., Brue, C., Bouvet, E., Izri, M., Monteny, N., Bastuji-Garin, S., Rousset, JJ., Revuz, J. (1994) Controlled study of malathion and d-phenothrin lotions for *Pediculus humanus* var *capitis*-infested schoolchildren. *Lancet* 344: 1724-1727.
7. Hindle, E. (1917) Notes on the biology of *Pediculus humanus* L. *Parasitology* 9: 259-265.

8. Ewing, HE. (1926) A revision of the American lice of the genus *Pediculus*, together with a consideration of the significance of their geographical and host distribution. *Proc US Nat Mus* 68: 1-30.
9. Angelakis, E., Diatta, G., Abdissa, A., Trape, JF., Mediannikov, O., Richet, H., Raoult, D. (2011) Altitude-dependent *Bartonella quintana* genotype C in head lice, Ethiopia. *Emerg Infect Dis* 17: 2357- 2359.
10. Veracx, A., Boutellis, A., Merhej, V., Diatta, G., Raoult, D. (2012) Evidence for an African cluster of human head and body lice with variable colors and interbreeding of lice between continents. *PLoS One* 7: e37804.
11. Yong, Z., Fournier, PE., Rydkina, E., Raoult, D. (2003) The geographical segregation of human lice preceded that of *Pediculus humanus capitis* and *Pediculus humanus humanus*. *C R Biol* 326: 565-574.
12. Raoult, D., Reed, DL., Dittmar, K., Kirchman, JJ., Rolain, JM., Guillen, S., Light, JE. (2008) Molecular identification of lice from pre- Columbian mummies. *J Infect Dis* 197: 535-543.
13. Reed, DL., Smith, VS., Hammond, SL., Rogers, AR., Clayton, DH. (2004) Genetic analysis of lice supports direct contact between modern and archaic humans. *PLoS Biol* 2: e340.
14. Boutellis, A., Abi-Rached, L., Raoult, D. (2014) The origin and distribution of human lice in the world. *Infect Genet Evol* 23: 209- 217.

15. Sunantaraporn, S., Sanprasert, V., Pongsakul, T., Phumee, A., Boonserm, R., Tawatsin, A., ... & Siriyasatien, P. (2015). Molecular survey of the head louse *Pediculus humanus capitis* in Thailand and its potential role for transmitting *Acinetobacter spp.* *Parasit Vectors*, 8(1), 127.
16. Raoult, D., Dutour, O., Houhamdi, L., Jankauskas, R., Fournier, PE., Ardagna, Y., et al. (2006) Evidence for louse-transmitted diseases in soldiers of Napoleon's Grand Army in Vilnius. *J Infect Dis*; 193:112–20.
17. Houhamdi, L., Lepidi, H., Drancourt, M., Raoult, D. (2006) Experimental model to evaluate the human body louse as a vector of plague. *J Infect Dis* 194: 1589-1596.
18. Piarroux, R., Abed, AA., Shako, JC., Kebela, B., Karhemere, S., Diatta, G., Davoust, B., Raoult, D., Drancourt, M. (2013) Plague epidemics and lice, Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis* 19: 505-506.
19. Bonilla, DL., Kabeya, H., Henn, J., Kramer, VL., Kosoy, MY. (2009) *Bartonella quintana* in body lice and head lice from homeless persons, San Francisco, California, USA. *Emerg Infect Dis* 15: 912-915.
20. Boutellis, A., Veracx, A., Angelakis, E., Diatta, G., Mediannikov, O., Trape, JF., Raoult, D. (2012) *Bartonella quintana* in head lice from Senegal. *Vector Borne Zoonotic Dis* 12: 564-567.
21. Sasaki, T., Poudel, SKS., Isawa, H., Hayashi, T., Seki, S., Tomita, T., Sawabe, K., Kobayashi, M. (2006) First Molecular Evidence of *Bartonella quintana* in *Pediculus humanus capitis* (Phthiraptera:

Pediculidae), Collected from Nepalese Children. *J Med Entomol* 43: 110-112.

22. Boutellis, A., Drali, R., Rivera, MA., Mumcuoglu, KY., Raoult, D. (2013) Evidence of sympatry of clade A and clade B head lice in a pre-Columbian Chilean mummy from Camarones. *PLoS One* 8: e76818.
23. La Scola, B., Fournier, PE., Brouqui, P., Raoult, D. (2001) Detection and culture of *Bartonella quintana*, *Serratia marcescens*, and *Acinetobacter spp.* From decontaminated human body lice. *J Clin Microbiol*; 39: 1707-9.
24. Kempf, M., Abdissa, A., Diatta, G., et al. (2012) Detection of *Acinetobacter baumannii* in human head and body lice from Ethiopia and identification of new genotypes. *Int J Infect Dis*; 16: e680-3.
25. Buchner, P. (1920) Zur Kenntnis der Symbiose niederer pflanzlicher Organismen mit Pedikuliden. *Biol. Zentbl* 39:535-540 (in German)
26. Sikora, H. (1919) Vorläufige Mitteilungen über Mycetome bei Pediculiden. *Biol. Zentbl.* 39, 287–288 (in German)
27. Sasaki-Fukatsu, K., Koga, R., Nikoh, N., Yoshizawa, K., Kasai, S., Mihara, M., Kobayashi, M., Tomita, T., and Fukatsu, T. (2006) Symbiotic bacteria associated with stomach discs of human lice: *Appl. Environ. Microbiol.*, 72(11), 7349-7352.

28. Kirkness, EF., Haas, BJ., Sun, W., Braig, HR., Perotti, MA., Clark, JM., Lee, SH., Robertson, HM., Kennedy, RC., Elhaik, E., Gerlach, D., Kriventseva, EV., Elsik, CG., Graur, D., Hill, CA., Veenstra, JA., Walenz, B., Tubio, JM., Ribeiro, JM., Rozas, J., Johnston, JS., Reese, JT., Popadic, A., Tojo, M., Raoult, D., Reed, DL., Tomoyasu, Y., Kraus, E., Mittapalli, O., Margam, VM., Li, HM., Meyer, JM., Johnson, RM., Romero-Severson, J., Vanzee, JP., Alvarez-Ponce, D., Vieira, FG., Aguade, M., Guirao-Rico, S., Anzola, JM., Yoon, KS., Strycharz, JP., Unger, MF., Christley, S., Lobo, NF., Seufferheld, MJ., Wang, N., Dasch, GA., Struchiner, CJ., Madey, G., Hannick, LI., Bidwell, S., Joardar, V., Caler, E., Shao, R., Barker, SC., Cameron, S., Bruggner, RV., Regier, A., Johnson, J., Viswanathan, L., Utterback, TR., Sutton, GG., Lawson, D., Waterhouse, RM., Venter, JC., Strausberg, RL., Berenbaum, MR., Collins, FH., Zdobnov, EM., Pittendrigh, BR. (2010) Genome sequences of the human body louse and its primary endosymbiont provide insights into the permanent parasitic lifestyle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 12168-12173.
29. Mumcuoglu, KY. (1996). Control of human lice (Anoplura: Pediculidae) infestations: past and present. *American Entomologist*, 42(3), 175-178.
30. Clark, JM., Yoon, KS., Lee, SH., Pittendrigh, BR. (2013) Human lice: Past, present and future control. *Pestic Biochem Physiol* 106: 162-171.
31. Pariser, DM., Meinking, TL., Ryan, WG. (2013) Topical ivermectin lotion for head lice. *N Engl J Med* 368(10):967.
32. Yoon, KS., Strycharz, JP., Baek, JH., Sun, W., Kim, JH., Kang, JS., Pittendrigh, BR., Lee, SH., Clark, JM. (2011) Brief exposures of human

body lice to sublethal amounts of ivermectin overtranscribes detoxification genes involved in tolerance. *Insect Mol Biol* 20(6):687-99.

33.Sangaré, AK., Boutellis, A., Drali, R., Audoly, G., Weber, P., Rolain, JM., & Raoult, D. (2015). Doxycycline kills human lice through its activity on their bacterial symbiont. *Int J Antimicrob Agents*. 45(6), 675.

34.Durden, LA. (2002) Lice (Phthiraptera). In: Mullen G, Durden LA, editors. *Med Vet Entomol*. 45–65.

35.Chosidow, O., Giraudeau, B., Cottrell, J., Izri, A., Hofmann, R., Mann, SG., et al. (2010) Oral ivermectin versus malathion lotion for difficult-to-treat head lice. *N. Engl. J. Med*; 362, 896-905.

36.Barker, SC., Burgess, I., Meinking, TL., Mumcuoglu, KY. (2012) International guidelines for clinical trials with pediculicides. *Int. J. Dermatol.*, 51, 853-858.

37.Brouqui, P., Raoult, D. (2006) Arthropod-borne diseases in homeless. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1078, 223-235.

38.Raoult, D., Ndiokubwayo, JB., Tissot-Dupont, H., Roux, V., Faugere, B., Abegbinni, R., et al. (1998) Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. *Lancet*; 352, 353-358.

39.Raoult, D., Roux, V. (1999) The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clin Infect Dis* 29: 888-911.

40. Badiaga, S., Foucault, C., Rogier, C., Doudier, B., Rovey, C., Dupont, HT., Castro, P., Raoult, D., Brouqui, P. (2008) The effect of a single dose of oral ivermectin on pruritus in the homeless. *J Antimicrob Chemother* 62: 404-409.
41. Ayyadurai, S., Sebbane, F., Raoult, D., Drancourt, M. (2010) Body lice, *Yersinia pestis* Orientalis, and Black Death. *Emerg Infect Dis.*, 16:892–3.
42. Drali, R., Sangaré, AK., Boutellis, A., Angelakis, E., Veracx, A., Socolovschi, C., ... & Raoult, D. (2014). *Bartonella quintana* in body lice from scalp hair of homeless persons, France. *Emerg Infect Dis*, 20(5), 907.
43. Sangaré, AK., Doumbo, SN., Koné, AK., Thera, MA., Dabo, A., Brouqui, P., ... & Doumbo, OK. (2015). Lice in Mali: frequency of infestation, genotyping, infection rate and case management. *Med Sante Trop.* 25(2):189-93.
44. Gratz, NG. (1999) Emerging and resurging vector-borne diseases. *Annu. Rev. Entomol.*, 44, 51-75.
45. Reed, DL., Light, JE., Allen, JM., Kirchman, JJ. (2007) Pair of lice lost or parasites regained: the evolutionary history of anthropoid primate lice. *BMC. Biol.*; 5, 7.
46. Foucault, C., Ranque, S., Badiaga, S., Rovey, C., Raoult, D, Brouqui, P. (2006) Oral ivermectin in the treatment of body lice. *J Infect Dis* 193: 474-476.

47. Guo, H., Ren, B., Dai, H., Dai, S., Zhang, Y., Liu, Y., ... & Zhang, L. (2014). Reversal of meticillin resistance in *Staphylococcus aureus* by the anthelmintic avermectin. *Int J Antimicrob Agents*. 44(3), 274-276.
48. Angelakis, E., Rolain, JM., Raoult, D., Brouqui, P. (2011) *Bartonella quintana* in head louse nits. *FEMS Immunol Med Microbiol* 62:244-246.
49. Drali, R., Boutellis, A., Raoult, D., Rolain, JM., Brouqui, P. (2013) Distinguishing body lice from head lice by multiplex real-time PCR analysis of the Phum\_PHUM540560 gene. *PLoS ONE*.; 8:e58088.
50. Brouqui, P. (2011) Arthropod-borne diseases associated with political and social disorder. *Annu Rev Entomol*.; 56:357-74.
51. Scott, JG. (1989) Cross-resistance to the biological insecticide abamectin in pyrethroid-resistant house flies. *Pestic Biochem Physiol* 34(1), 27-31.
52. Clark, JM., Scott, JG., Campos, F., Bloomquist, JR. (1995) Resistance to avermectins: extent, mechanisms, and management implications. *Annu Rev Entomol* 40:1-30.

## ***REMERCIEMENTS***

---

Je remercie très sincèrement ***Monsieur le Professeur Didier RAOULT*** mon directeur de thèse et avant cela mon responsable de master, pour avoir accepté de m'accueillir dans son laboratoire et m'avoir guidé dans la réalisation de ce présent travail. La collaboration dans la formation que vous avez établie avec notre institution de recherche au Mali est aussi le témoignage de votre intérêt pour la formation. Je suis honoré et extrêmement fier de travailler sous votre direction. Je profite, pour vous témoigner de ma profonde gratitude.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements à :

- ***Monsieur le Professeur Jean Louis MEGE***, vice directeur de l'Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé (SDVS), de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Permettez-moi de vous exprimer mon profond respect.
- ***Monsieur le Docteur Arezki IZRI***, d'avoir accepté de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

- A mon cher maître, ***Monsieur le Professeur Ogobara K DOUMBO***, acteur principal de toutes mes formations depuis l'école de médecine. Cher maître, vos grandes qualités scientifiques, humaines et pédagogiques font que, vous êtes une chance pour le Mali. Permettez-moi de vous exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir dirigé, conseillé et aidé à mener à terme cette thèse.

Je remercie toute l'équipe de l'***URMITE***, du ***MRTC/DEAP*** et particulièrement tous les membres avec qui j'ai été amené à travailler.

Mes sincères remerciements à tous mes ***Co-auteurs***.

Je finirai par remercier la « ***Fondation Méditerranée Infection*** » pour le financement de cette thèse.