

Leishmania spp est un parasite unicellulaire de la famille des *Trypanosomatidae*, responsable des leishmanioses. La transmission de *Leishmania* à son hôte Vertébré est assurée par un phlébotome vecteur de la famille des *Psychodidae*. Chez le vecteur, les promastigotes procycliques (PP), forme non infectieuse, sont dans l'intestin et migrent jusqu'aux glandes salivaires pour devenir promastigotes métacycliques (PM), forme infectieuse. Les PM, transmis à l'hôte Vertébré lors d'un repas sanguin, se transforment en amastigotes (A), forme pathogène, après phagocytose par les macrophages de l'hôte. Les A sont transmis au vecteur via un nouveau repas sanguin et la différenciation des A en PP a lieu dans l'intestin du Phlébotome. Ces variations environnementales entraînent des modifications métaboliques pour *Leishmania*.

La première partie de ce travail s'est intéressée aux changements du métabolisme central du carbone et à la peroxydation lipidique chez *L. infantum* pendant son cycle biologique. Les résultats transcriptomiques et métabolomiques ont montré une variation importante dans l'expression des gènes entre les promastigotes (PP et PM) et A, centrée sur le métabolisme des lipides entre PP et PM et du carbone entre PM et A. Chez A, en comparaison à PP et PM, la glutaminolyse est restée stable mais les enzymes du cycle de Krebs et de la glycolyse étaient sous-exprimées bien que les quantités de métabolites soient égales. La peroxydation lipidique était également diminuée chez les A. La β -oxydation était sur-exprimée, et les synthèses des purines et pyrimidines fortement sous exprimées. Ces résultats ont montré une utilisation réduite du métabolisme du carbone sauf pour la β -oxydation chez A, qui pourrait traduire un métabolisme plus lent.

La seconde partie du travail est centrée sur le métabolisme lipidique. En effet, une diminution de la quantité des lipides hydroxylés chez A, comparé à PP et PM ayant été démontrée en première partie, cette réduction a été reproduite *in vitro* par un traitement à l'acide nordihydroguaiarétique (NDGA) (Paloque et al., 2019). Ce traitement induit un changement morphologique chez les PM traités (PM NDGA), réversible et non létal et suggérant une transition PM – A provoquée par le NDGA. Des études transcriptomiques et métabolomiques ont montré que (i) PM NDGA et A formaient un cluster, (ii) les gènes spécifiques du stade amastigote avaient une expression similaire chez PM NDGA et A et (iii) l'expression des voies métaboliques étudiées du PM NDGA était proche de A et différente de PM. Ces résultats démontrent la transition de stade PM – A induite par le NDGA, ouvrant une possibilité de cible potentielle pour lutter contre l'infectiosité du parasite.

Leishmania spp. is a unicellular parasite of the *Trypanosomatidae* family, responsible for leishmaniasis. *Leishmania* is transmitted to Vertebrate hosts by a sand-fly vector of the *Psychodidae* family. In the sand-fly, procyclic promastigotes (PP), the non-infectious form of the parasite, localize in the gut. By migrating to the vector's salivary glands, PP become metacyclic promastigotes (PM), the infectious form of the parasite. PM are then transmitted to the vertebrate host through a blood meal, where once in the host's macrophages, they differentiate into amastigote (A), the pathogenic stage of the parasite. The life cycle starts over by further transmission of A to other sand-flies through a new blood meal, where the parasite become PP in the sand fly gut. These environmental variations lead *Leishmania* to adapt its metabolism to survive.

In a first part, this work aimed at studying central carbon metabolism changes and lipid peroxidation, which were characterized using transcriptomic and metabolomic in *Leishmania infantum*. The transcriptomic and metabolomic results demonstrated significant diversity in gene expression between PP, PM and A, focusing on lipid metabolism between PP and PM, but carbon metabolism between PM and A. In A, compared to PP and PM, glutaminolysis appeared to remain stable but TCA cycle and glycolysis enzymes were down-regulated while metabolites quantities were equal. Lipid peroxidation was decreased in A. β -oxidation was up-regulated however purine and pyrimidine synthesis were strongly down-regulated. These results demonstrate a reduced use of carbon metabolism except for β -oxidation in A compared to PP and PM, meaning that A seems to have a slower metabolism.

In a second part of the present work, the investigation on the parasite life cycle focused on lipid metabolism, as part one of this work showed that hydroxylated lipids quantities in A are reduced compared to PP and PM. This decrease was reproduced *in vitro* in PM using a nordihydroguaiaretic acid (NDGA) treatment (Paloque et al., 2019). NDGA induced a morphologic transition of treated PM (PM NDGA), reversible and non-lethal for the parasite, suggesting a PM – A transition NDGA induced. Transcriptomic and metabolomic studies have demonstrated (i) PM NDGA clustered with A, (ii) PM NDGA exhibited similar amastigotes-specific genes expression as A and (iii) TCA cycle, glycolysis and purine and pyrimidine synthesis expression in PM NDGA were close to A levels but different from PM results. These findings taken together showed a PM – A transition induced by NDGA, creating a potential target for modulating parasite infectivity.