



Université Claude Bernard



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **26 juin 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **BOUAZIZI Hana**

Titre de la thèse : « Rôle des lipides dans l'infestation, la virulence, et la transformation des promastigotes en amastigotes et implication des acides gras dans la pathogénie de *Leishmania* »



### Résumé

Les parasites du genre *Leishmania* sont les agents responsables de la leishmaniose viscérale (LV), mucocutanée (LM) ou cutanée (LC) chez l'homme, de la leishmaniose canine chez le chien (CanL) ainsi que de leishmanioses chez d'autres mammifères.

Les parasites sont phagocytés par les macrophages humains et animaux où ils vont se transformer de promastigote en amastigote. Nous avons identifié et analysé les lipides impliqués dans le processus de transformation dans le complexe de *Leishmania donovani*. Quatre classes de lipides, les phospholipides (PL), les acides gras libres (AG), les triglycérides (TG) et les stérols ont été étudiés.

De même, nous avons analysé la composition en acides gras des lipides totaux chez neuf isolats « tunisiens » de *Leishmania*, dont cinq souches de *L. infantum* (quatre humaines et une canine), deux souches de *L. major* et deux souches de *L. tropica*.

Durant nos premiers travaux, la composition en acides gras des lipides totaux a été analysée et nos résultats montrent une augmentation des acides gras et du cholestérol et une diminution des triglycérides et de l'ergostérol durant la transformation de promastigotes en amastigotes. En ce qui concerne les classes de phospholipides, nous avons constaté une augmentation des sphingomyélines et des phosphatidylsérines et une diminution des phosphatidylinositols et des lysophosphatidyléthanolamines durant la transformation. Pour la composition en acides gras, une augmentation significative des acides gras n-7 a été observée chez les amastigotes, quant aux acides gras n-6 totaux, ils ont diminué chez les PL. Plusieurs changements ont également été observés au niveau des TG et des acides gras libres, en particulier, les acides gras n-7 et 20:4n-6 ont été fortement augmentés, alors que les acides gras n-9 et les précurseurs n-6 ont diminué.

L'étude de la composition en acides gras chez les 9 souches « tunisiennes » de *Leishmania* a confirmé, en premier lieu, nos résultats trouvés dans nos premiers travaux concernant la présence de proportions très élevées de 18:2n-6 contre de faible proportion de l'AA (20:4n-6) ainsi que l'absence ou la très faible proportion de 18:3n-3.

De plus, la comparaison des compositions en acides gras des trois espèces étudiées : *L. infantum*, *L. major* et *L. tropica* a montré que *L. major* présentait une proportion plus élevée de 14:0 (acide myristique), 18:3n-6 (acide gamma-linoléique) et une plus faible proportion de n-3, y compris

18 : 3n-3 (acide alpha-linoléique) et 22 : 6n-3 (acide docosahexaénoïque) comparativement à *L. infantum* et *L. tropica*. Après la supplémentation de l'acide oléique (AO), l'acide arachidonique (AA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) sur deux souches de *L. infantum* utilisées pour infecter les macrophages : un isotype MON-24 responsable de forme cutanée et un isotype MON-1 responsable d'une forme viscérale ; nous avons constatés que les AA, DHA et AO avaient des taux différents selon l'expression clinique de la maladie.

Les résultats de nos études montrent l'importance des lipides dans l'infection et virulence de *Leishmania* ainsi que de sa pathogénicité chez l'hôte.