



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **1 juillet 2026**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame CHARCOSSET Mathilde**

Titre des travaux : « *Dyslipidémies rares et complexes : approche intégrative du diagnostic moléculaire, de l'évaluation fonctionnelle et de la corrélation génotype-phénotype* »

Résumé



Ce mémoire d'Habilitation à Diriger des Recherches présente un parcours centré sur les dyslipidémies génétiques, visant à comprendre les mécanismes reliant anomalies du métabolisme lipidique hépatique et dysfonctionnements métaboliques systémiques. Mon approche translationnelle combine diagnostic hospitalier, et analyses génétiques et cellulaires.

Mes travaux ont contribué à améliorer le diagnostic biologique des dyslipidémies, en optimisant l'estimation du LDL cholestérol, en développant un algorithme pour les dysbétalipoprotéïnémies et en adaptant les stratégies de dépistage à la pratique clinique. L'intégration du séquençage haut débit a élargi le spectre moléculaire des dyslipidémies primitives, notamment avec le score polygénique LDL-C PRS-165 et la découverte d'un nouveau mécanisme génétique d'hypolipidémie combinée familiale lié au gène *LIPC*.

Le développement de modèles fonctionnels, incluant lignées hépatiques isogéniques et systèmes minigènes, a permis de relier variants génétiques et pathologie, de caractériser l'impact de variants *APOB* sur la sécrétion des lipoprotéines et de mettre en place des modèles permettant d'étudier leurs conséquences à l'échelle subcellulaire.

Ces travaux ont structuré un programme intégré dédié au métabolisme des lipoprotéines contenant de l'ApoB et à ses modulateurs génétiques, reposant sur une cohorte clinique bien caractérisée, des corrélations phénotype-génotype, des analyses bio-informatiques et des modèles cellulaires, dans un cadre collaboratif associant plateformes spécialisées (expression et bio-informatique), unité de recherche INSERM, cliniciens, et réunions multidisciplinaires.

Le projet HDR vise à prolonger et intégrer ces contributions : identifier de nouveaux déterminants moléculaires du métabolisme des lipoprotéines contenant l'ApoB, mieux comprendre l'hypobétalipoprotéïnémie familiale et explorer l'interaction entre variants rares et modificateurs fréquents dans la stéatose hépatique. Ces travaux devraient améliorer la stratification du risque hépatique et métabolique et favoriser le développement de la médecine personnalisée.

Au-delà des résultats scientifiques, ce mémoire illustre la construction d'un programme cohérent associant diagnostic, recherche translationnelle et formation, avec une perspective de supervision doctorale et de collaborations nationales et internationales dans le domaine des dyslipidémies.