

THESE DE DOCTORAT DE



NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : *Nutrition et Pathologies Métaboliques*

Par

Lucie VINCE

Détermination du mode d'action hypocholestérolémique et des propriétés anti-athérogènes du variant E97G de la lipase hépatique

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 29 septembre 2026

Unité de recherche : Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291 – L'institut du thorax

Rapporteurs avant soutenance :

Sophie BÉLIARD
Xavier COLLET

Professeur d'Université – Praticien Hospitalier, Aix Marseille Université
Directeur de recherche, INSERM, Université de Toulouse

Composition du Jury :

Président : (à préciser le jour de la soutenance)

Examineurs : Thomas GAUTIER
Coralie FONTAINE
Sophie BÉLIARD
Xavier COLLET

Chargé de recherche, INSERM, HDR, Université Bourgogne Europe
Directeur de recherche, INSERM, HDR, Université de Toulouse
Professeur d'Université – Praticien Hospitalier, HDR, Aix Marseille Université
Directeur de recherche, INSERM, HDR, Université de Toulouse

Dir. de thèse : Cédric LE MAY
Co-dir. de thèse : Antoine RIMBERT

Directeur de recherche, CNRS, HDR, Nantes Université
Chargé de recherche, CNRS, Nantes Université

Titre : Détermination du mode d'action hypocholestérolémique et des propriétés anti-athérogènes du variant E97G de la lipase hépatique

Mots clés : Lipase hépatique, LIPC, Hypocholestérolémie, Athérosclérose

Résumé : Les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (ASCVD) représentent la première cause de mortalité dans le monde. Parmi les nombreux facteurs de risque, les fortes concentrations en LDL-cholestérol constitue un déterminant majeur. Malgré les thérapies hypolipémiantes existantes, un grand nombre de patients n'atteignent pas l'objectif de LDL-cholestérol susceptible de les protéger contre les risques cardiovasculaires. C'est notamment le cas des patients ayant une hypercholestérolémie familiale à l'état homozygote (HoFH). La recherche de nouvelles cibles génétiques et thérapeutiques nous a permis d'identifier un variant rare gain-de-fonction dans le gène *LIPC* codant la lipase hépatique (HL). Ce variant *LIPC*-E97G est la seconde cause génétique d'hypocholestérolémie familiale combinée,

caractérisée par de très faibles concentrations en LDL et HDL-cholestérol. Au cours de mon doctorat, nous avons démontré que ce variant exerce de puissants effets hypocholestérolémiant et anti-athérogènes, via un mode d'action indépendant du récepteur aux LDL. De plus, nous avons démontré chez la souris que ce variant fonctionne en synergie avec l'un des seuls médicaments efficaces chez les patients HoFH : les inhibiteurs de la protéine ANGPTL3. Enfin, nous avons déterminé que l'expression à long terme du variant n'entraînait pas de troubles métaboliques ou de complications physiopathologiques. Mon doctorat a ainsi permis de renforcer l'intérêt thérapeutique de ce variant de la lipase hépatique dans la prise en charge des patients dyslipidémiques et à risque d'ASCVD.

Title : Deciphering the hypocholesterolemic mode of action and anti-atherogenic properties of E97G LIPC variant

Keywords : Hepatic lipase, LIPC, Hypocholesterolemia, Atherosclerosis

Abstract : Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is the leading cause of death worldwide. Among the many risk factors, high levels of LDL cholesterol are a major determinant. Despite existing lipid-lowering therapies, a large number of patients do not achieve the LDL-cholesterol target necessary to protect them against cardiovascular risks. This is particularly true for patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH). The search for new genetic and therapeutic targets has enabled us to identify a rare gain-of-function variant in the *LIPC* gene encoding hepatic lipase (HL). This *LIPC*-E97G variant is the second leading genetic cause of combined familial hypocholesterolemia, characterized by very low

concentrations of LDL and HDL cholesterol. During my Ph.D. training, we demonstrated that this variant exerts potent cholesterol-lowering and anti-atherogenic effects through a mechanism of action independent of the LDL receptor. Furthermore, we demonstrated in mice that this variant acts synergistically with one of the few drugs effective in patients with HoFH: ANGPTL3 inhibitors. Finally, we determined that long-term expression of the variant did not lead to metabolic disorders or pathophysiological complications. My doctoral research has thus helped to reinforce the therapeutic potential of this hepatic lipase variant in the management of patients with dyslipidemia and at risk for ASCVD.