

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : Biologie Moléculaire et Structurale, Biochimie

Par

Mikaël CROYAL

Métabolisme des lipoprotéines et maladies cardio-métaboliques

Concentrations, polymorphismes et cinétiques des apolipoprotéines dans les maladies métaboliques et cardiovasculaires

Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 19 Novembre 2025

Unité de recherche : Institut du thorax (Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291)

Rapporteurs avant soutenance :

Bruno VERGES Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Université de Dijon
Benoît POURCET Maître de Conférence (HDR), Université de Lille

Composition du Jury :

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (<i>après la soutenance</i>)
Examinateurs :	Sophie BELIARD René VALERO Justine BERTRAND-MICHEL Wilfried LE GOFF Samy HADJADJ	Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Aix-Marseille Université Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Aix-Marseille Université Ingénierie de Recherche (HDR), INSERM, Toulouse Directeur de Recherche (HDR), INSERM, Paris Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Nantes Université

Invité(s)

Bertrand CARIOU Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Nantes Université
Cédric LE MAY Directeur de Recherche (HDR), CNRS, Nantes

Titre : Métabolisme des lipoprotéines et maladies cardio-métaboliques

Mots clés : chimie analytique, métabolisme des lipoprotéines, maladies métaboliques et cardiovasculaires, biomarqueurs.

Résumé : Les apolipoprotéines sont des protéines multi-fonctionnelles qui gouvernent le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques, en charge du transport des lipides dans la circulation sanguine. Les apolipoprotéines sont impliquées dans divers processus pré-, pro- et anti-athérogènes et constituent d'excellents marqueurs de risque et de complications cardio-métaboliques. Depuis l'obtention de ma thèse, j'utilise et applique la spectrométrie de masse à l'étude des apolipoprotéines et des lipoprotéines dans un contexte de maladies métaboliques et cardiovasculaires. Mes travaux visent en particulier leur quantification absolue à l'échelle de cohortes (approche biomarqueurs), l'étude de l'impact de certains polymorphismes sur leur fonctionnalité, et l'évaluation de leurs taux de production et de catabolisme dans différentes conditions physiopathologiques *via* des protocoles cinétiques à isotopes stables.

Aujourd'hui, mon hypothèse de recherche est que l'environnement métabolique associé aux maladies chroniques surexpose les apolipoprotéines à certaines modifications post-traductionnelles, et que les changements structuraux qui en découlent pourraient altérer leurs fonctions biologiques de façon déterminante pour le métabolisme des lipoprotéines et le risque cardiovasculaire sous-jacent. Ces travaux s'appuient sur une recherche hautement translationnelle. Ils visent à établir l'association entre les concentrations des biomarqueurs identifiés, en lien avec les modifications post-traductionnelles des apolipoprotéines, et l'incidence des événements cardiovasculaires à l'échelle de cohortes, et à déterminer l'impact de ces modifications sur le métabolisme des lipoprotéines *via* des approches fonctionnelles *in vitro* et *in vivo*.

Title: Lipoprotein metabolism and cardiometabolic diseases

Keywords: analytical chemistry, lipoprotein metabolism, metabolic and cardiovascular diseases, biomarkers.

Abstract : Apolipoproteins are multifunctional proteins that govern the metabolism of plasma lipoproteins, responsible for the transport of lipids in the bloodstream. Apolipoproteins are involved in various pre-, pro- and anti-atherogenic processes and constitute highly promising biomarkers for cardiometabolic risk and complications. Since my PhD, I have used and applied mass spectrometry based methodologies for studying apolipoproteins and lipoproteins in a context of metabolic and cardiovascular diseases. My work focuses primarily on their absolute quantification on patient's cohorts (biomarker approach), the evaluation of specific polymorphisms on apolipoprotein functionality, and the evaluation of their production and catabolic rates in diverse pathophysiological conditions *via* stable isotope kinetic studies.

Today, my research hypothesis is that the metabolic environment associated with chronic diseases overexposes apolipoproteins to specific post-translational modifications, and that the resulting structural changes could alter their biological functions in lipoprotein metabolism and thus increase the underlying cardiovascular risk.

This work is based on highly translational research. It aims at establishing the association between the concentrations of identified biomarkers, related to apolipoprotein post-translational modifications, and the incidence of cardiovascular events on a cohort scale, and to determine the impact of these modifications on lipoprotein metabolism *via* *in vitro* and *in vivo* functional approaches.