



agence d'évaluation de la recherche  
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Laboratoire de Neurobiologie et Pharmacologie  
Cardiovasculaire  
LNPCV

sous tutelle des établissements et  
organismes :

Université de Strasbourg



Janvier 2012



agence d'évaluation de la recherche  
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

**Didier Houssin**

---

Section des Unités  
de recherche

*Le Directeur*

**Pierre Glaudes**

---



## Unité

Nom de l'unité :	Laboratoire de Neurobiologie et Pharmacologie Cardiovasculaire
Acronyme de l'unité :	LNPCV
Label demandé :	EA
N° actuel :	EA 4438
Nom du directeur (2009-2012) :	M. Bertrand LUDÉS
Nom du porteur de projet (2013-2017) :	M. Laurent MONASSIER

## Membres du comité d'experts

Président : M. Hervé Le MAREC, Nantes

Experts :

- M. Alain CHANTEPIE, Tours
- M. Christophe HEYMES, Toulouse
- M. Atul PATHAK, Toulouse

## Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard LEVY

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Eric WESTHOF, Université de Strasbourg



# Rapport

## 1 • Introduction

### Date et déroulement de la visite :

La visite a eu lieu le 10 janvier 2012 dans les locaux de l'unité de recherche situés dans la faculté de Médecine de Strasbourg. Le programme prévu en accord avec le président du comité a été respecté ; les experts ont eu accès à toute l'information souhaitée et ont établi des discussions approfondies avec les membres de l'unité. Le comité a rencontré les représentants des tutelles de l'unité qui les ont éclairés sur le contexte local et sur l'engagement de l'université et de l'hôpital envers le LNPCV. Les entretiens avec tous les personnels de l'unité ont permis aux experts de bien appréhender son fonctionnement interne.

### Historique et localisation géographique de l'unité et description synthétique de son domaine et de ses activités :

L'EA 4438 a été créée en 2009 ; elle regroupait une douzaine d'équipes pluridisciplinaires. En ce qui concerne le projet de pharmacologie cardiovasculaire, cette EA a succédé à une unité Inserm fermée en 2008 à l'occasion d'une tentative de regroupement de plusieurs équipes dans un grand centre Inserm. Les locaux proprement dits de l'unité sont au 6<sup>e</sup> étage de la faculté de médecine; l'animalerie est au 10<sup>e</sup> étage du même bâtiment. La surface totale est de 444m<sup>2</sup>. Le Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHU de Strasbourg a été créé en 2001 et dirigé jusqu'en 2011 par M. Pascal Bousquet. Il existe des liens privilégiés entre l'EA 4438 et le CIC.

### Equipe de Direction :

M. Laurent MONASSIER



Effectifs de l'unité :

Effectifs	Nombre au 30/06/2011	Nombre au 01/01/2013	2013-2017 Nombre de produisants du projet **
<b>N1</b> : Enseignants-chercheurs	6 (3,4 ETP)	6 (3,4 ETP)	6
<b>N2</b> : Chercheurs des EPST ou EPIC	0	0	
<b>N3</b> : Autres enseignants-chercheurs et chercheurs	3 (0,5 ETP)	3 (0,5 ETP)	3
<b>N4</b> : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs titulaires*	4 (2,2 ETP)	4 (2,2 ETP)	
<b>N5</b> : Ingénieurs, techniciens et personnels administratifs non titulaires*	1 (1ETP)		
<b>N6</b> : Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	1		
<b>N7</b> : Doctorants	4		
<b>N8</b> : Thèses soutenues	5		
<b>N9</b> : Nombre d'HDR soutenues			
<b>N10</b> : Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	4	
<b>TOTAL N1 à N7</b>	<b>19</b>	<b>13</b>	<b>9</b>

\* Si différent, indiquer entre parenthèses les ETP correspondants.

\*\* Nombre de producteurs de la période [1<sup>er</sup> janvier 2007-30 juin 2011] et qui seront présents en 2013-2017.

Définition et téléchargement des critères :

<http://www.aeres-evaluation.fr/Evaluation/Evaluation-des-unites-de-recherche/Principes-d-evaluation>.



## 2 • Appréciation sur l'unité

### Avis global sur l'unité :

Pour le contrat quadriennal en cours, l'équipe était dirigée par son fondateur, professeur de Pharmacologie, qui reste présent dans le nouveau projet, mais transmet la direction de l'unité pour préparer l'avenir dans les meilleurs conditions. Le LNPCV est bien inséré dans le tissu hospitalo-universitaire strasbourgeois et bénéficie du soutien de ses tutelles. Il est reconnu depuis de nombreuses années dans le domaine de la pharmacologie du système nerveux central, et tout particulièrement des molécules imidazoliniques. L'unité souhaite poursuivre sa thématique historique en la réorientant vers la pharmacologie du syndrome métabolique et valoriser les ligands qu'elle a identifiés, avec le soutien de l'université de Strasbourg. Au cours du dernier quadriennal, elle a initié des travaux qui préparent de nouvelles thématiques de recherche sur les maladies valvulaires et sur la mort subite du nourrisson. Les travaux apparaissent novateurs, dans des domaines encore émergents, et ils pourraient dans l'avenir permettre à l'unité de se placer de manière pertinente.

### Points forts et opportunités :

L'EA 4438 possède une grande expérience de la pharmacologie du système nerveux autonome et de ses régulations centrales impliquées dans la modulation du système cardiovasculaire. L'unité montre une très bonne capacité à obtenir les financements nécessaires à sa recherche. Elle est actuellement située dans des locaux anciens, mais elle va bénéficier de la restructuration du site de la faculté de Médecine, qui va mettre à sa disposition des locaux neufs dans un avenir proche. Deux des trois thématiques du projet sont novatrices et pourraient améliorer son attractivité.

### Points à améliorer et risques :

Le projet sur le syndrome métabolique s'inscrit dans un champ où la compétition est forte et il serait bon que l'unité mette en place des collaborations pour permettre le développement de cet axe de recherche. La thématique sur l'hyperactivité vagale semble prometteuse ; son développement nécessitera cependant la mise en place de collaborations nationales.

L'attractivité de l'EA reste un point faible : elle n'a pas de chercheur statutaire, ce qui constitue un handicap pour son développement. Les thématiques du projet et la notoriété de l'université de Strasbourg sont toutefois des atouts pour elle.

### Recommandations :

Il conviendrait que l'unité réfléchisse sur sa capacité à mener de front les trois axes de recherche proposés, en particulier en s'attachant à augmenter son attractivité.. Elle devra davantage s'insérer dans les réseaux de recherche étudiant le syndrome métabolique. L'axe hyperactivité vagale doit être renforcé par des collaborations actives à l'échelon national, voire international.



### 3 • Appréciations détaillées

#### Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'EA 4438 possède, depuis de nombreuses années, une grande expérience de la pharmacologie du système nerveux autonome et de ses régulations centrales impliquées dans la modulation du système cardiovasculaire. Les approches scientifiques sont essentiellement pharmacologiques : elles associent l'étude de modèles animaux et la biologie moléculaire.

Les thématiques de recherche ont donné lieu au cours des quatre dernières années à 26 publications, dont une dizaine signées en dernier auteur par un membre de l'unité. Il convient également de relever de nombreuses communications, essentiellement nationales. Cinq doctorants ont été formés ou sont en formation. Durant les quatre dernières années, trois thématiques ont été développées :

1. Des études sur le potentiel protecteur cardiovasculaire et métabolique de molécules imidazoliques ou à structure apparentées. Ce travail a abouti à l'identification d'inhibiteurs sympathiques centraux et a donné lieu à un brevet. Le développement de ce brevet finalisé en juillet 2011 a limité la possibilité de publier les résultats, tant en ce qui concerne les études fonctionnelles que l'identification des protéines cible (5 articles soumis ou en cours de soumission). Cette première thématique a fait la notoriété du laboratoire et se traduit par une valorisation soutenue par l'université. Actuellement les molécules issues de cette recherche doivent faire la preuve de leur intérêt dans d'autres domaines que celui de l'hypertension artérielle et de la dysfonction diastolique.
2. L'évaluation des mécanismes impliquant les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2B</sub> dans les phénomènes d'hypertrophie ventriculaire et d'insuffisance cardiaque. Ces recherches ont abouti à deux articles de bon niveau, dont un en collaboration. Cette deuxième thématique se trouve dans un contexte de très forte compétition internationale, qui a amené l'équipe à ouvrir les projets vers d'autres domaines de la pathologie cardiovasculaire. C'est l'objet d'un des thèmes du nouveau projet, réorienté sur les pathologies valvulaires.
3. L'analyse de la contribution physiopathologique de l'hyperréactivité vagale dans la mort subite du nourrisson. Cette troisième thématique est récente ; elle a un fort potentiel de développement, tant expérimental que clinique et pourrait constituer l'axe essentiel du nouveau projet. Ce sujet original et novateur, dans un domaine difficile et peu exploré, a permis de mettre en évidence un marqueur potentiel de risque de mort subite du nourrisson. Il a abouti à la publication de deux articles de bon niveau et à la validation d'un modèle animal unique.

#### Appréciation sur l'intégration de l'unité dans son environnement :

Un brevet a été déposé par le LNPCV et est désormais accompagné par le fond de valorisation de l'université de Strasbourg (CONNECTUS). L'unité développe une partie de ses projets en collaboration avec des équipes nationales et quelques équipes internationales. Localement, la relation avec le CIC est forte et historique et les liens de l'unité avec l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) de Strasbourg sont assurés par le porteur du projet, qui est impliqué depuis longtemps dans la dynamique de la clinique de la souris. Les financements sont réguliers et bons ; ils permettent et permettront de développer les projets scientifiques. Les tutelles présentes ont insisté sur leur volonté de faciliter le développement de liens entre clinique et recherche et leur soutien à l'unité.

#### Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité de l'unité de recherche :

Le rayonnement et l'attractivité de l'unité sont actuellement modestes, mais les nouvelles thématiques novatrices pourraient faciliter l'attractivité. Un projet à dimension européenne sur les valvulopathies offre des perspectives intéressantes de collaboration et le projet sur la mort subite et les récepteurs muscariniques, qui requiert l'ouverture vers des spécialistes d'autres domaines (pédiatres), devrait, s'il se concrétise, apporter une forte notoriété internationale.

#### Appréciation sur la gouvernance et la vie de l'unité :

La communication interne est apparue excellente, le personnel est épanoui, les réunions internes sont hebdomadaires. L'activité d'enseignement est importante du fait du parcours personnel des membres de l'unité. Ils sont responsables de 3 UE d'un master et le précédent responsable de l'unité a créé et coordonne encore le CIC de Strasbourg. Les liens avec les équipes de cardiologie pourraient être renforcés. Cet aspect est très important pour permettre le bon déroulement de la troisième thématique.



## Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Le projet à 5 ans comporte 3 grands axes :

1- L'étude du potentiel protecteur des molécules imidazoliniques ou à structures apparentées dans le syndrome métabolique est la continuation des travaux antérieurs sur ces molécules, avec une réorientation sur le syndrome métabolique. Il s'agit d'un domaine où la compétition internationale est très âpre. L'hyperactivité sympathique constitue un élément clef du syndrome ; l'originalité de cet axe portant sur le neuro-métabolisme repose surtout sur le concept que l'hyperactivité sympathique pourrait prédisposer à la survenue de ce syndrome métabolique. A ce jour, la relation de causalité n'est pas formellement établie et nécessite la réalisation d'une approche épidémiologique, envisagée dans le cadre d'un protocole collaboratif avec le CIC de Nancy (cohorte STANISLAS, demande de Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2012). La caractérisation pharmacologique du ligand d'intérêt mérite d'être poursuivie par une équipe qui maîtrise les concepts et les outils de ce domaine. Le biomarqueur (ratio ARN m B2/GRK2 lymphocytaire) nécessite des approches complémentaires pour être validé. Le choix des modèles animaux est discutable et l'analyse des effets métaboliques nécessitera le recours à des collaborations avec des équipes compétentes dans le domaine du métabolisme (études *in vitro* et *in vivo*, approche sur cellules adipocytaires, exploration du métabolisme glucidique et hépatique, etc.). Ces collaborations, indispensables selon les experts, n'ont pas été évoquées.

La pertinence et l'originalité de cet axe résident dans la caractérisation des effets pharmacologiques du ligand d'intérêt. A ce jour, cette thématique n'est cependant pas soutenue par une production de qualité suffisante. Elle nécessite une approche collaborative avec un renforcement de l'expertise dans la gestion des modèles et dans leurs évaluations.

2- L'évaluation des mécanismes impliquant les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> dans la dégénérescence valvulaire cardiaque. La recherche dans le domaine des valvulopathies émerge actuellement et de nombreux arguments penchent en faveur du rôle des récepteurs sérotoninergiques dans le développement de certaines atteintes valvulaires dégénératives. Les modèles expérimentaux et la démarche scientifique semblent adaptés aux objectifs ; l'ensemble est bien structuré. L'objectif initial de se concentrer sur un modèle d'atteinte carcinoïde est apparu convaincant et le développement de collaborations nationales et internationales, ainsi que la participation à un projet européen, est un atout indiscutable pour le laboratoire.

3- L'analyse de la contribution physiopathologique de l'hyperactivité vagale dans la mort subite du nourrisson. La surexpression des récepteurs muscariniques dans les lymphocytes pourrait être un marqueur de l'hyperactivité vagale et du risque de mort subite du nourrisson. Malgré l'évolution des mesures de prévention, le syndrome de mort subite du nourrisson reste un problème important en pédiatrie. Il s'agit d'une pathologie probablement multifactorielle, mais l'hyperactivité vagale est un des mécanismes causaux suspectés. Les premiers résultats sont encourageants et font de cet axe de recherche un domaine prometteur pour l'équipe. Le projet à cinq ans fait apparaître des points solides, comme la poursuite des travaux sur le modèle animal et la recherche de consolidation des résultats chez l'homme. Cependant l'extension des travaux en pathologie humaine constitue une vraie prise de risques, liée à une hypothèse de recherche dont la validation en pratique clinique reste à démontrer. L'ampleur des travaux à mener chez l'homme autour de l'hyperréactivité vagale et de la mort subite du nourrisson nécessite des moyens sans doute difficiles à obtenir uniquement sur le site de l'université de Strasbourg. Les collaborations locales seront vraisemblablement insuffisantes pour mener à bien les recherches de l'équipe : la mise en œuvre de programmes nationaux ou internationaux de recherche clinique et la collaboration avec d'autres équipes sont des voies indispensables pour apporter rapidement les réponses aux questions de recherche décrites dans le projet.

Pour résumer, les axes deux et trois se situent dans des domaines novateurs et ont donné lieu à des résultats préliminaires intéressants et prometteurs. Les experts s'interrogent, compte tenu de la taille de l'unité, sur sa capacité à mener à bien les trois axes et sur la pertinence de maintenir le premier axe (système nerveux central et métabolisme), qui devrait demander des efforts très importants de développement par l'équipe et pourrait nuire aux autres axes de recherche.

## Appréciation sur l'implication de l'unité dans la formation :

Les membres de l'unité sont enseignants-chercheurs et ont une forte implication dans la formation. L'unité est apparue très soudée, avec une participation active de tous ses membres dans la vie du groupe. L'accueil des étudiants, tous financés, est bien organisé. Les doctorants sont pour la plupart issus de la filière médicale et pharmaceutique et gardent des activités de recherche après leur thèse.





## 4 • Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2011-2012, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités).

Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des quatre critères définis par l'AERES. Elle a été accompagnée d'une appréciation d'ensemble.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport (et, le cas échéant ses équipes internes) a (ont) obtenu l'appréciation d'ensemble et les notes suivantes :

Appréciation d'ensemble de l'unité [Laboratoire de Neurobiologie et Pharmacologie Cardiovasculaire] :

Unité dont la production est bonne mais pourrait être améliorée. Le rayonnement, l'organisation, l'animation et le projet sont très bons.

Tableau de notation :

<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b>
Qualité scientifique et production.	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement.	Gouvernance et vie du laboratoire.	Stratégie et projet scientifique.
<b>B</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>



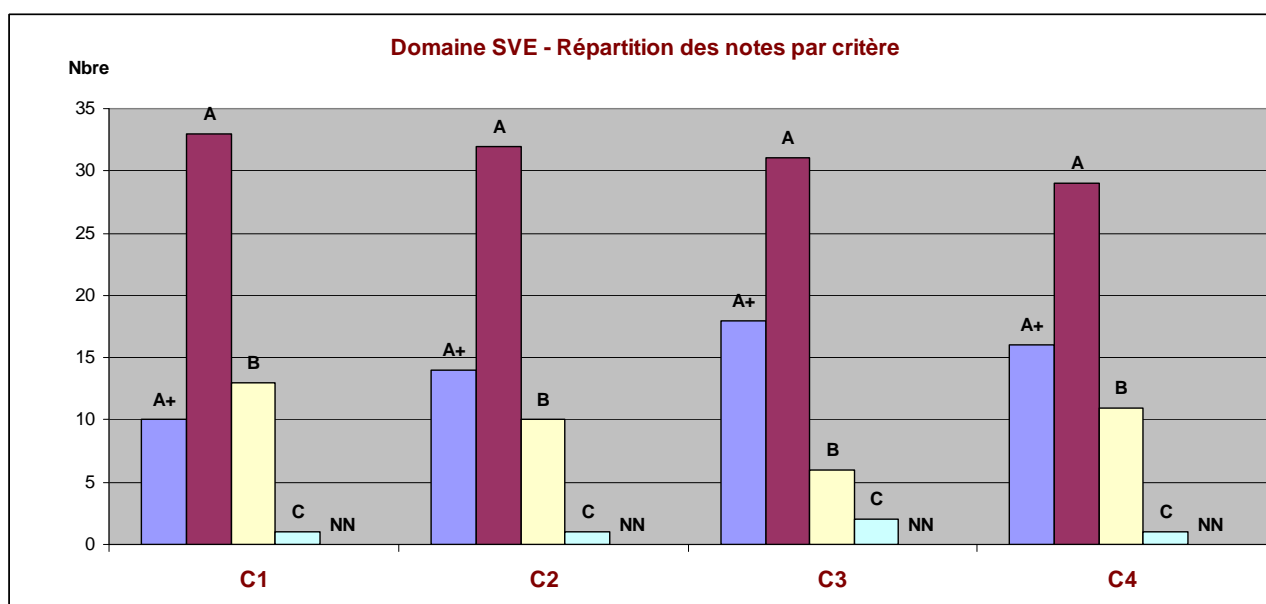
## 5 • Statistiques par domaine : SVE au 10/05/2012

### Notes

Critères	C1	C2	C3	C4
	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Gouvernance et vie du laboratoire	Stratégie et projet scientifique
A+	10	14	18	16
A	33	32	31	29
B	13	10	6	11
C	1	1	2	1
Non noté	-	-	-	-

### Pourcentages

Critères	C1	C2	C3	C4
	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Gouvernance et vie du laboratoire	Stratégie et projet scientifique
A+	18%	25%	32%	28%
A	58%	56%	54%	51%
B	23%	18%	11%	19%
C	2%	2%	4%	2%
Non noté	-	-	-	-



Monsieur Pierre GLAUDES  
Directeur de la Section des Unités de recherche  
Agence d'évaluation de la recherche et de  
l'enseignement supérieur (AERES)  
20 rue Vivienne  
75002 PARIS

**Alain BERETZ**  
Président

Strasbourg, le 19 avril 2012

Objet : Rapport d'évaluation du projet d'EA « Laboratoire de neurobiologie et pharmacologie  
cardiovasculaire » (réf. S2PUR130004497-RT)  
Réf. : AB/EW/N° 2012-191

Affaire suivie par  
Eric WESTHOF  
Vice-président Recherche  
et formation doctorale  
Tél : +33 (0)3 68 85 15 80  
eric.westhof@unistra.fr

Cher collègue,

Je vous remercie pour l'évaluation du projet d'équipe d'accueil « Laboratoire de  
neurobiologie et pharmacologie cardiovasculaire » porté par Monsieur Laurent  
Monassier.

Direction de la recherche

Vous trouverez ci-joint les réponses du porteur de projet concernant les erreurs  
factuelles et les remarques et appréciations du comité d'experts.

Je n'ai pas de remarque particulière à ajouter au nom de l'Université.

Je vous prie d'agréer, Cher Collègue, l'expression de mes sentiments distingués.

  
Alain BERETZ



**P.J. :**

- Une première partie corrigeant les erreurs factuelles
- Une seconde partie comprenant les observations de portée générale

Strasbourg, le 30 Mars 2012

## Réponses du Laboratoire de Neurobiologie et Pharmacologie Cardiovasculaire au rapport d'évaluation de l'AERES

Nous souhaitons commenter les trois principales recommandations qui ont été formulées par les experts :

1. L'absence de chercheur statutaire
2. Les limites évoquées quant à la capacité de mener à bien le projet qui concerne le syndrome métabolique, un des trois axes de recherche de l'équipe
3. La nécessité d'étendre très significativement les collaborations pour l'étude de la mort subite du nourrisson.

1. L'absence de chercheur statutaire monoappartenant constitue effectivement une faiblesse de notre groupe que nous avons *nous-mêmes* mise en évidence lors de la visite. Dans le prochain plan quinquennal, nous solliciterons sur le plan des personnels, le recrutement de deux MCU-PH de Pharmacologie, d'un ingénieur d'étude nécessaire au renforcement du secteur de biologie cellulaire de notre groupe et nous tenterons d'attirer un chercheur statutaire dans le domaine cardiovasculaire et qui souhaiterait s'intégrer à nos travaux. Nous savons cette démarche nécessaire, la difficulté étant de trouver un chercheur *senior* qui nous rejoigne sans ajouter un nouvel axe thématique. L'évolution favorable de nos thèmes de recherche devrait pouvoir faciliter une intégration de ce type.

2. Notre axe de recherche sur l'étude de la contribution du système nerveux sympathique dans le syndrome métabolique est la suite logique de travaux conduits depuis le début des années 80. Ils ont concerné la découverte et la caractérisation du récepteur des imidazolines ainsi que la synthèse de ligands sélectifs originaux. Ce projet est maintenant divisé en deux parties :

- Valorisation de nos ligands : ce projet est soutenu par l'UdS au travers du brevet de nos molécules (brevet avril 2011) et d'un fond de maturation CONECTUS. Actuellement en cours, il nous faut honorer la réalisation du contrat qui pourra déboucher sur des molécules aux profils pharmacologiques intéressants et qui va nous occuper jusqu'au courant de l'année 2013.
- Etudes mécanistiques : nous avons déjà mis en place un réseau de collaborations et d'expertise qui a peut être échappé à nos experts (depuis 2008 nous avons obtenu un fond de financement pour des travaux menés en collaboration du PNRD (Programme National de Recherche sur le Diabète) : avec Bruno Fève, spécialiste du tissu adipeux, Inserm UMR\_S 938, Saint-Antoine, avec Patrick Lacolley, spécialiste de la paroi vasculaire et de l'athérosclérose, Inserm UMR\_S 961 Nancy ; depuis 2007 avec Faiez Zannad, clinicien cardiovasculaire, cohorte Stanislas de familles de syndromes métaboliques, CIC Nancy ; depuis 2010 avec Claude Julien spécialiste du système nerveux sympathique, Faculté de Pharmacie, Lyon). Nous pensons que l'originalité de nos approches mérite de poursuivre cet axe tout en le renforçant encore par d'autres collaborations.

Une évaluation interne (résultats, perspectives, moyens nécessaires) à la mi-parcours du prochain plan fera spécifiquement le point de l'état d'avancement de ces projets.

3. Nous entreprenons d'ores et déjà les démarches nécessaires pour que, dès la phase actuelle de validation de la preuve de concept achevée, nous soyons en mesure d'accéder à des sources de recrutement suffisantes pour les études prospectives

envisagées sur la mort subite du nourrisson. Nous sommes en effet très conscients que sa prévalence s'apparente à celle d'une maladie rare et qu'il faudra donc que nous ayons recours à la dimension nationale voire européenne pour mener à bien ces études. Nous passons dans un premier temps par les Sociétés Françaises de Cardiologie, qui soutient d'ores et déjà nos projets actuels sur le sujet, et de Pédiatrie. Pendant la visite de l'AERES, H. Le Marec, directeur de l'Institut du Thorax de Nantes et Président du comité d'évaluation, a proposé une collaboration entre son groupe et le nôtre sur les aspects génétiques de ce projet. Nous saisissons avec enthousiasme cette opportunité.