



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur  
l'unité :

Substances d'Origine Naturelle et Analogues

Structuraux (SONAS)

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université d'Angers

Novembre 2010



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

Section des Unités de recherche

## Rapport de l'AERES sur l'unité :

Substances d'Origine Naturelle et Analogues

Structuraux (SONAS)

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université d'Angers

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Novembre 2010



# Unité

Nom de l'unité : Substances d'Origine Naturelle et Analogues Structuraux

Label demandé : EA

N° si renouvellement : EA 921

Nom du directeur : M. Pascal RICHOMME

## Membres du comité d'experts

### Président :

Mme Sylvie REBUFFAT, Muséum national d'Histoire naturelle, Paris

### Experts :

M. Ali AL MOURABIT, ICSN, Gif-sur-Yvette

Mme Lucienne LETELLIER, Université Paris11-Orsay

M. Guy SMAGGHE, Université de Gand, Belgique

M. François TILLEQUIN, Université Paris 5 - Paris Descartes, Paris

M. Robert VERPOORTE, Université de Leiden, Hollande

M. Marc VIGNY, Université Paris 6, Paris, représentant du CNU

## Représentants présents lors de la visite

### Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Charles HETRU

### Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Jean-Louis FERRIER, Vice-président recherche



# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite de l'équipe « Substances d'Origine Naturelle et Analogues Structuraux » (SONAS, EA 921) s'est déroulée tout au long de la journée du 9 novembre 2010. L'accueil du comité par l'équipe à évaluer a été ouvert et convivial. L'organisation de la journée était très bonne et la visite s'est déroulée de façon satisfaisante. Les présentations des thématiques de recherche par le directeur et les responsables, suivies de questions et discussions, se sont déroulées en présence de l'ensemble des personnels. Elles ont été claires et très informatives. Le déroulé de la journée a permis des échanges riches et nourris avec le directeur, les chercheurs, doctorants et postdoctorants et les IATOS.

Le comité a noté que le dossier fourni ne présentait pas toute la clarté et les précisions qui auraient permis d'avoir une vision de l'équipe préalablement à la visite. Entre autres aspects, les objectifs scientifiques des différentes thématiques ainsi que l'origine des crédits et l'organisation du budget du laboratoire n'étaient décrits que de façon très succincte. Ceci est apparu préjudiciable à la juste évaluation de l'équipe, eu égard à la richesse des informations recueillies au cours des présentations et lors de la discussion. Ceci montre nettement la nécessité et l'importance de la visite sur site.

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

L'équipe SONAS est implantée dans l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et d'Ingénierie de la Santé de l'Université d'Angers. Il s'agit d'une Université jeune et d'une équipe créée dans son périmètre actuel lors du précédent contrat quadriennal: un effort de structuration de l'équipe est apparu au comité, mais qui restera encore à confirmer lors du prochain contrat.

Le domaine d'activité concerne la valorisation des substances naturelles (SN). Les aspects suivants sont plus particulièrement abordés:

- isolement et caractérisation structurale de SN de plantes
- synthèse organique, hémisynthèse de produits d'intérêt biologique
- développements méthodologiques selon deux axes: criblage et méthodes de purification bioguidées de SN, (ii) analyse (spectrométrie de masse).

- Equipe de Direction :

Un directeur, Pascal RICHOMME, assisté du conseil de laboratoire qui rassemble les personnels statutaires et un représentant des doctorants.



- Effectifs de l'unité : (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	10	10
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)		
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	0,3 ETP	0,3 ETP
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1*	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	9	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	

\* IE CDD depuis septembre 2009

## 2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

♦ Il s'agit d'une unité mono-équipe uniquement constituée d'EC ayant tous une très forte implication dans l'enseignement et la gestion de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et d'Ingénierie de la Santé à laquelle elle est rattachée. Elle parvient néanmoins à effectuer une recherche de bon niveau dans ses domaines de compétences liés à la chimie des SN et leur valorisation.

♦ L'équipe possède une forte potentialité eu égard aux complémentarités disciplinaires et à la présence de nombreux éléments jeunes et de qualité.

♦ L'équipe gagnerait en efficacité et lisibilité en structurant de façon plus claire ses thématiques prioritaires, desquelles devraient être extraites les activités d'expertise ou de prestation de service.



- Points forts et opportunités :

- ♦ Rôle pivot (1) dans l'UFR, où la plupart des personnels interviennent de façon essentielle, et (2) dans l'Université en raison de leur excellente insertion dans le tissu socio-économique régional qui fait largement appel à leur expertise, en particulier via le pôle de compétitivité VÉGÉPOLYS (principaux axes d'innovation : Qualité sanitaire des semences et des plantes, -Propriétés santé et bien-être des produits végétaux, - Horticulture et paysages urbains) et la Plateforme d'Ingénierie et d'Analyses Moléculaires de l'Université d'Angers (PIAM).

- ♦ Excellent équipement du laboratoire dans le domaine de la séparation et l'isolement de SN et de la synthèse organique (CPC, HPLC, LC-MS...) complété par une plateforme analytique performante et très complète (RMN en solution 500 MHz équipée d'une microsonde +270 et 300 MHz, spectromètres de masse HR B/E et MALDI-TOF, LC-MS (trappe ionique) et UPLC-MS (triple quadrupôle) microanalyse) incluant l'imagerie et les RX sur poudres microcristallines. Tous les facteurs sont réunis pour que le contexte des recherches soit parfaitement adapté.

→ En conclusion, l'équipe dispose d'un excellent environnement pour le développement d'une recherche de qualité dans le domaine des SN, en particulier en raison d'un contexte régional favorable et d'un plateau analytique moderne et performant.

- Points à améliorer et risques :

- ♦ Le risque majeur est la dispersion des forces liée aux fortes sollicitations des acteurs socio-économiques dues à l'expertise et aux compétences uniques en région dans le domaine des SN du directeur et des enseignants-chercheurs. Le comité s'interroge sur le positionnement de contrats de recherches résultant de demandes des collectivités locales parmi les thématiques de recherche, en raison de leur caractère de prestation de service. Ces demandes pourraient relever d'une activité d'expertise déconnectée des thèmes de recherche prioritaires pour l'Unité.

- ♦ Dans le cadre du projet Sebac, il sera nécessaire d'identifier et solliciter les partenaires biologistes adaptés (cancérologie) pour associer les recherches en chimie à de la modélisation et à la compréhension des mécanismes d'action des principes actifs identifiés. Pour les autres projets, il faudra renforcer le dialogue et les collaborations avec les biologistes pour aller vers l'identification des mécanismes d'action.

- ♦ La présentation de l'origine des crédits et l'organisation du budget de l'équipe n'ayant été décrits que de façon très succincte dans le document fourni et n'ayant pu être totalement clarifiés lors de l'échange avec le directeur, il sera nécessaire de veiller à un suivi régulier de ces aspects et à une présentation rigoureuse.

- Recommandations:

- ♦ Limiter la dispersion thématique. Renforcer la lisibilité de l'unité et son positionnement sur le plan national et international. Concentrer les efforts sur les objectifs majeurs de l'équipe en évitant la dilution des forces par un trop grand nombre de sujets liés à de l'activité d'expertise.

- ♦ Les compétences du laboratoire méritent d'être mieux valorisées et la visibilité du laboratoire renforcée: la gouvernance devra veiller à ces deux aspects en limitant le nombre de thématiques et en les différenciant clairement des activités d'expertise. La forte potentialité de jeunes EC devra conduire la direction à les inciter à mieux prendre en compte les enjeux dans le cadre d'un contexte national et international, notamment les demandes de financements par le dépôt de projets.

- ♦ La mise en place de la chimiothèque du laboratoire, dont l'organisation est en cours, et son intégration à la chimiothèque nationale gérée par le CNRS devraient aider à mieux positionner l'unité au plan national, voire international.



- Données de production :

(cf. [http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres\\_Identification\\_Ensgts-Chercheurs.pdf](http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf))

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	10
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	2
A3 : Taux de producteurs de l'unité [A1/(N1+N2)]	1
A4 : Nombre d'HDR soutenues	1
A5 : Nombre de thèses soutenues	6

### 3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

- ♦ Pertinence des recherches: applications potentielles tant dans le domaine médico-pharmaceutique (benzophénanthridines), compléments alimentaires (aliments) que dans le domaine phytosanitaire (zinnol et autres métabolites secondaires de fongiphytopathogènes). L'équipe est très ancrée dans le paysage régional: fort impact socio-économique des recherches dans le domaine régional et national (Pôle de compétitivité Végépolys).

- ♦ Nombre satisfaisant d'articles: 33 articles dans le domaine principal d'intérêt, parues dans des revues à comité de lecture de bon niveau parmi lesquelles Natural Product Research, Planta Medica, Phytochemistry, Fitoterapia, Carbohydrate Research, Journal of Food Chemistry.

- ♦ Pérennité des relations contractuelles au sein du pôle Végépolys: l'unité vient en appui à plusieurs projets CIFRE et à l'ITEIPMAI (Institut technique interprofessionnel des plantes médicinales aromatiques industrielles).

- Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement :

- ♦ Rayonnement international et attractivité liés à la thématique « produits naturels », qui attire des étudiants de pays émergents (Vietnam, Syrie, Pakistan, Algérie,...). Des accords Erasmus sur l'Europe (Autriche, Espagne, Suisse, Turquie) ont permis la venue d'un post-Doc autrichien dans l'équipe.

- ♦ Bien intégrée au niveau local et régional: pôle Végépolys, ANR Blanc Diams et AAP Sadilca en collaboration avec l'UMR 6200 CNRS-Université d'Angers sur les développements méthodologiques en spectrométrie de masse MALDI-TOF, projets collaboratifs rassemblant l'équipe SONAS et différentes UMR CNRS, ou unités INSERM, l'ITEIPMAI,... (projets Provasc, Phytolia, Saponina...).

- ♦ Valorisation des développements analytiques (matrice MALDI spécifique, greffage sur couches d'or) sous forme d'une demande de soutien de prise de brevet par l'université et le CNRS.



- **Appréciation sur la gouvernance et la vie de l'unité:**

- ♦ L'unité mono-équipe partage ses activités entre la synthèse organique, l'isolement et la caractérisation structurale de produits naturels, et les développements méthodologiques dans les domaines du fractionnement bio-guidé (plateforme de criblage biologique) et de l'analyse (détection de toxiques végétaux par MALDI-TOF).
- ♦ Gouvernance souple et incitative qui devrait permettre l'émergence de regroupements thématiques.
- ♦ A l'audition des différentes catégories de personnels du laboratoire, une ambiance de bonne qualité est apparue; les doctorants et post-Doc sont très satisfaits de leur encadrement, de leur position parmi les auteurs des publications et de l'environnement du laboratoire qui leur permet de développer leur recherche dans de bonnes conditions (qualité et claire identification de l'encadrement, plateau analytique, moyens pour travailler).
- ♦ A l'audition de la présentation du bilan et des projets, la dimension "prise de risque" n'est pas apparue clairement. Toutefois dans le projet Sebac, l'application de la méthode proposée pour la synthèse de benzophénanthridines apparaît comme un défi qui présente l'avantage potentiel de ne pas nécessiter de catalyseur. Cette méthode peut constituer une amorce de recherche dans le domaine de la chimie verte.
- ♦ Une très forte implication et de très fortes responsabilités dans l'enseignement et la vie de l'université ont été notées. L'équipe, rattachée à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et d'Ingénierie de la Santé et à l'Institut Fédératif de Recherche QUALité et SAnité du Végétal (IFR 149 QUASAV), comprend en son sein :
  - le Doyen et le vice-Doyen de l'UFR
  - les responsables des 1ère, 2ème, 3ème et 5ème années d'études de pharmacie
  - les élus de l'UFR au CS, CA et CEVU de l'université
  - le responsable de la plateforme analytique PIAM
  - le vice-Président de la structure de valorisation (Valinov) du pôle de compétitivité Végépolys.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

- ♦ Trois projets majeurs interdisciplinaires, qui mobilisent les compétences complémentaires de 3 à 4 EC chacun apparaissent devoir mobiliser les EC pour les années à venir. Une telle mobilisation apparaît réaliste, compte-tenu de la présence de nombreux éléments jeunes à fort potentiel et du fait que leurs charges d'enseignement sont lourdes.
  - Automatisation du test antiox antiAGE pour la recherche et le fractionnement bio-guidé de substances naturelles actives (Provasc).
  - Synthèse et étude des relations structure/activité de benzo [c]-phénanthridines cytotoxiques et de leurs analogues structuraux (Sebac).
  - Isolement bio-guidé de produits naturels, synthèse et étude des relations structure/toxicité du zinniol et de ses analogues phytotoxiques de champignons phytopathogènes du genre *Alternaria* dans le contexte d'études sur le mode d'action de la toxine en collaboration avec l'INRA (Zinniol). Des retombées potentielles du projet concernent le blocage de la biosynthèse des toxines agressant la carotte et la recherche de nouveaux herbicides selon l'utilisation des propriétés agonistes ou antagonistes des analogues structuraux. Un tel projet combine un intérêt fondamental, des applications potentielles et une bonne insertion dans les axes du pôle de compétitivité Végépolys.

Ces trois projets devraient mobiliser l'essentiel des forces de l'unité et susciter des regroupements thématiques.

La création d'un futur "Campus végétal" Université-CNRS-INRA projetée sur Angers serait sans doute une opportunité à saisir par l'Unité.





- ♦ Affectation des moyens humains (3 à 4 EC par projet) et budgétaires (financement spécifiques et allocations (région etc...) pour thésards) en adéquation avec les enjeux.
- ♦ Prise de risque moyenne à forte :
  - Sebac: synthèse de benzo[c]phénanthridines assistée par micro-ondes sans catalyseur est une approche de chimie verte séduisante, mais risquée quant au résultat, en particulier sur les molécules azotées; un effort sur l'aspect exploratoire est incontestable.
  - Zinniol: la recherche du mode d'action du zinniol est nécessaire pour la suite des travaux et la prise de risque se situe à ce niveau (verrou de blocage), eu égard à la multiplicité des cibles potentielles et à la grande réactivité de la molécule.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
<b>SUBSTANCES D'ORIGINALE NATURELLE ET ANALOGUES STRUCTURAUX (SONAS)</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>

**C1** Qualité scientifique et production

**C2** Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

**C3** Gouvernance et vie du laboratoire

**C4** Stratégie et projet scientifique



## Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

### Sciences du Vivant et Environnement

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>5</b>	<b>20</b>	<b>26</b>	<b>36</b>	<b>59</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>29</b>	<b>239</b>
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

\* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

## Intitulés des domaines scientifiques

### Sciences du Vivant et Environnement

- SVE1 Biologie, santé
  - SVE1\_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
  - SVE1\_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
  - SVE1\_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
  - SVE1\_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
  - SVE1\_LS5 Neurosciences
  - SVE1\_LS6 Immunologie, Infectiologie
  - SVE1\_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- SVE2 Ecologie, environnement
  - SVE2\_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
  - SVE2\_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
  - SVE2\_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Angers le 11 avril 2011

Pr Pascal Richomme

Tél. 33(0)241226667  
E-mail pascal.richomme@univ-angers.fr**Objet : Réponse de L'EA SONAS au rapport de la commission d'évaluation AERES (novembre 2010)**


En premier lieu nous remercions la commission d'évaluation pour la qualité et la précision de son rapport traduisant dans l'ensemble une appréciation positive des activités de recherche menées au sein de notre Unité. Différentes remarques formulées dans ce dernier appellent toutefois de notre part quelques commentaires que nous regrouperons en trois volets :

- **Clarté/précision du dossier** : nous partageons avec les membres du comité son avis sur la nécessité impérative d'une visite sur site. Il s'agissait en l'occurrence d'une première pour l'Unité, et nous avons sans doute surestimé la complémentarité documents/entretiens/visite & démonstrations du laboratoire d'une part et, surtout, sous-estimé le temps devant être nécessairement consacré aux différents échanges d'autre part. Ainsi, malgré une journée entière consacrée sur site à l'évaluation de l'Unité, certains points importants tels que le projet d'un M2 « Polymères et Principes Actifs d'Origine Naturelle » (co-habilité entre les Université de Nantes, Rennes et Angers), porté par notre Unité et par ailleurs très favorablement expertisé par l'AERES, n'ont pu être abordés. Nous concevons donc fort bien, et regrettons, que « le dossier fourni ne présentait pas toute la clarté et les précisions qui auraient permis d'avoir une vision de l'équipe préalablement à la visite ».
- **Risque de dispersion thématique** : l'équipe, cela a bien été noté dans le rapport, a suivi une évolution/restructuration marquée lors du dernier contrat quadriennal avec, appuyé par sa tutelle, un positionnement fort dans un axe prioritaire Végétal-Santé (IFR QUASAV, pôle VEGEPOLYS...). Il s'en est suivi une recherche d'équilibre entre une « excellente insertion dans le tissu socio-économique régional » et un trop grand nombre de sollicitations essentiellement liées à « nos compétences uniques en région dans le domaine des SN ». Même si le terme de « prestations de service » nous apparaît quelque peu (mais sans doute volontairement !) provocateur –préférant celui de « développement méthodologique » quand il s'agit par exemple de caractériser finement, par UPLC-MS<sup>2</sup>, polyphénols et saponines à partir d'extraits complexes– nous n'en comprenons pas moins la portée et avons déjà entamé, au sein de l'université, une réflexion devant à court terme conduire à l'établissement d'une structure *ad hoc*, pilotée par l'Unité, qui permettra d'assurer indépendamment « une activité d'expertise déconnectée des thèmes de recherche prioritaires ».
- **Projet scientifique** : en ce qui concerne le projet SEBAC, initié début 2011, si les remarques et conseils formulés apparaissent tout à fait pertinents, la « synthèse de benzo[c]phénanthridines par micro-ondes, sans catalyseur » n'a été ni envisagée ni évoquée au cours de nos présentations. Il convient de plus de noter que, dans une phase préliminaire d'évaluation et de sélection des dossiers, cette proposition d'action a déjà fait l'objet d'une expertise très rigoureuse mandatée par le CRRDT de notre région. Le rôle des différents partenaires et le périmètre scientifique des actions à entreprendre sont ainsi très précisément définis dans la convention liant à ce sujet la Région des Pays de Loire avec les Universités du Maine et d'Angers. En ce qui concerne les deux autres projets qui, avec le précédent, devront essentiellement mobiliser « les EC pour les années à venir », l'aspect du renforcement de « la lisibilité de l'Unité et son positionnement sur le plan national et international » a d'ores et déjà été pris en compte. Ceci concerne par exemple, dans le cadre des fractionnements bioguid s, des partenariats établis avec le Yucatan Center for Scientific Research (Mexique, Dr L.-M. Pena Rodríguez) dans le cas des toxines fongiques, sujet impliquant par ailleurs très fortement les biologistes du centre INRA Angers-Nantes, tout comme avec l'Université d'Innsbruck (Autriche, Pr H. Stuppner) dans celui des phénomènes de glycoxydation (tests antioxydants et anti-AGEs).

Nous avons enfin relevé quelques erreurs factuelles dans le corps du texte :

- page 1 : ,propriétés santé et bien-être des produits végétaux,
- page 4 : eu égard
- page 5 : (...+ 270 et 300 MHz, ... spectromètres de masse HR B/E & MALDI-TOF, LC-MS (trappe ionique) et UPLC-MS (triple quadrupôle), micro-analyse)
- page 6 : Bien intégrée
- page 7 : structure/activité de benzo[c]phénanthridines
- page 8 : synthèse de benzo[c]phénanthridines assistée par micro-ondes

Pr Pascal Richomme



Laboratoire des Substances  
d'Origine Naturelle et Analogues Structuraux  
UPRES - EA 921  
UFR des Sciences Pharmaceutiques  
16, Bd Daviers - 49100 ANGERS