



**HAL**  
open science

## ISM2 - Institut des sciences moléculaires de Marseille

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. ISM2 - Institut des sciences moléculaires de Marseille. 2011, Université Aix-Marseille 3, Centre national de la recherche scientifique - CNRS, École centrale de Marseille. hceres-02030306

**HAL Id: hceres-02030306**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02030306v1>**

Submitted on 20 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur  
l'unité :

Institut des Sciences Moléculaires de Marseille  
sous tutelle des  
établissements et organismes :

Université Paul Cézanne Aix- Marseille (UM3)

Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)

Ecole Centrale de Marseille (ECM)

Janvier 2011



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :  
Institut des Sciences Moléculaires de Marseille  
Sous tutelle des  
établissements et organismes :  
Université Paul Cézanne Aix- Marseille (UM3)  
Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)  
Ecole Centrale de Marseille (ECM)

Le Président de l'AERES

**Didier Houssin**

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

**Pierre Glorieux**

Janvier 2011



# Unité

Nom de l'unité : Institut des Sciences Moléculaires de Marseille

Label demandé : UMR CNRS

N° si renouvellement : 6263

Nom du directeur : M. Jean-Antoine RODRIGUEZ

## Membres du comité d'experts

### Président :

M. Pierre SINAY, Université Paris 6, France

### Experts :

M. Carlo ADAMO, ENSCP

Mme Jeanine COSSY, ESPCI,

Mme Bénédicte ELENA, ENS Lyon,

M. Jérôme LACOUR, Université de Genève, Suisse

M. Pierre LANTERI, Université Lyon 1

M. Jacques MADDALUNO, Université de Rouen, CoNRS

Mme Angela MARINETTI, ICSN, Gif sur Yvette

M. Jean MARTINEZ, Université Montpellier 1

Mme Clotilde POLICAR, ENS rue d'Ulm,

Mme Olivia REINAUD, Université Paris 5,

M. Jean SUFFERT, Université Strasbourg 1, CNU

## Représentants présents lors de la visite

### Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Max MALACRIA

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

M. Pierre MULLER, VP Recherche de l'université Paul Cézanne (U3)

Mrs. Frédéric FOTIADU et Jacques LIANDRAT, ECM

M. Jean-Paul CAVERNI, Président de l'université de Provence (U1)

M. Jacques DERRIEN, représentant de l'université de la Méditerranée (U2)

M. Younis HERMES, délégué régional CNRS

M. Georges MASSIOT, DSA CNRS



# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

Journée du 19 Janvier :

- Présentation à huis clos de la politique scientifique pour la chimie dans le cadre d'Aix- Marseille Université par le Vice-Président de l'Université Paul Cézanne.
- Présentation à huis clos du bilan 2006-2010 et du projet 2012-2016 de l'iSm2.
- Présentations bilan et projets des équipes BiosCiences, Chirosciences, CTOM et STéRéO.
- Présentation des actions transversales Hygiène et Sécurité, chimiothèque, plateforme AVB (Analyse Valorisation de la Biodiversité), informatique.

Journée du 20 Janvier :

Bilans et projets scientifiques détaillés des quatre équipes.

Journée du 21 Janvier :

- Assemblée générale des personnels permanents.
- Rencontre avec les personnels non-permanents.

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

L'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (iSm2), UMR 6263, a été créé en 2008, l'objectif majeur étant la structuration des sciences moléculaires à l'université Paul Cézanne. La stratégie mise en place a principalement reposé sur la volonté de former un ensemble cohérent avec le périmètre existant ( 4 UMR , 1 JE et 1 FRE), en fédérant les recouvrements thématiques en une seule UMR. Une structure a été construite ex-nihilo, reposant sur les axes verticaux que sont la physico-chimie analytique, l'environnement, la chiralité, la catalyse, les assemblages supramoléculaires, les modèles, la synthèse organique, les produits naturels et la chimie du vivant. Au plan pratique, 7 équipes de compétences ont été mises en place lors de la rentrée 2007-2008. Il s'agit de :

- E1 : Analyse, Développement Durable, Environnement, Méthodologie ( AD2EM ).
- E2 : Biosciences.
- E3 : Chimie Théorique et Mécanismes ( CTOM ).
- E4 : Chimiométrie et Spectrochimie ( C&S ).
- E5 : Chirosciences.
- E6 : Hétérochimie à Implications Thérapeutiques ( HIT ).
- E7 : Synthèse Totale et Réactivité Organique ( STéRéO ).

L'implantation des 7 équipes est centrée sur le campus de St Jérôme, une partie de l'équipe AD2EM ( 10 personnes ) étant également située sur le site délocalisé de l'Arbois. Sur les 69 enseignants-chercheurs recensés à la mi-2010, 58 émargeaient à l'Université Paul Cézanne (UPC, UIII ), 2 à l'Université de la Méditerranée ( UM, UII ) 1 à l'Université de Provence ( UP, UI ) et 8 à l'Ecole Centrale de Marseille.



- Equipe de Direction :
- Directeur de l'UMR 6263 : M. Jean-Antoine RODRIGUEZ

La direction s'appuie sur un Secrétariat Général et quatre organes : Un directoire composé du Directeur et des sept Responsables d'équipes ; un conseil d'institut, ayant un rôle consultatif ; deux commissions (Personnels et Hygiène et Sécurité).

- 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)	38	46
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	15	14
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	27	?
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	10	13
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 2.8 du dossier de l'unité)	45	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	27	31

## 2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

L'UMR 6263 est globalement d'un très bon niveau scientifique avec trois composantes principales qui se sont bien structurées autour d'une thématique chimie-vivant. Une quatrième composante, axée sur la chimie théorique, est de très petite taille et ses activités sont en retrait, tant au niveau bilan que rayonnement.

- Points forts et opportunités :

La gouvernance de l'unité a mis en place une structuration remarquable au plan global. La chimie moléculaire en relation avec le monde vivant est au cœur de son dispositif. Trois équipes de compétence qui oeuvrent dans cette direction ont chacune leur point fort :

Chiroscience présente un remarquable bilan qualitatif, basé sur un thème historique de la structure et sur l'introduction d'une nouvelle thématique à bon potentiel innovant.

Biosciences possède une composante particulièrement innovante au plan international, dans le domaine de l'analyse spectroscopique, qui lui confère un rayonnement remarquable.

STÉRÉO présente un projet ambitieux au regard de son savoir faire bien reconnu, montrant un enthousiasme de bon augure.

Ces points forts constituent globalement une bonne opportunité pour la tenue d'un rang scientifiquement élevé au sein du futur département chimie d'Aix-Marseille Université.



- **Points à améliorer et risques :**

Le point à améliorer est certainement le rayonnement global de l'unité. Il est actuellement trop faible au plan international.

Il faudrait également augmenter la visibilité scientifique de la composante chimie théorique.

Néanmoins, la structuration de l'ensemble est très cohérente scientifiquement, de telle sorte qu'il n'y a guère de risque d'ébranler l'ensemble lors de la mise en route de l'université unique.

- **Recommandations:**

La composante Chimie théorique de l'unité en constitue le maillon le moins performant. La gouvernance de l'UMR devra trouver les moyens d'y remédier, en particulier en favorisant le développement de collaborations sur des sujets réellement porteurs avec les expérimentateurs de l'équipe.

Le groupe HIT, à visibilité trop faible, va disparaître et son potentiel humain redéployé dans l'unité. Il faudra être vigilant et s'assurer de la réussite de l'opération.

Il convient de bien suivre le déroulement scientifique du projet de l'équipe de compétence Chiroscience, en s'assurant que la nouvelle direction, très prestigieuse, maintienne bien la pérennité des thèmes historiques qui ont fait la réputation de la structure, en parallèle d'une thématique nouvelle importée.

Il serait souhaitable d'amplifier le soutien en moyen humain de la composante RMN analytique (groupe C&S) de Biosciences, afin que ses travaux novateurs puissent se dérouler harmonieusement.

- **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	58
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	33
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	0.97
A4 : Nombre d'HDR soutenues (cf. Formulaire 2.10 du dossier de l'unité)	7
A5 : Nombre de thèses soutenues (cf. Formulaire 2.9 du dossier de l'unité)	15

### 3 • **Appréciations détaillées :**

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

Le bilan, très positif, de la production scientifique de l'unité, pour la période 2006-2009, s'élève à :

- 490 publications
- 7 brevets d'invention
- 2 licences d'exploitation
- 96 conférences invitées



Il faut cependant analyser finement ces chiffres bruts :

Les publications sont faites dans des revues à facteur d'impact (IF) très variable, dont 27 dans des revues à IF inférieur à 1 ou sans comité de lecture. On retiendra surtout 57 publications à IF supérieur à 5, dont 15 à IF supérieur à 8 (5 *Angew. Chem.*, 6 *J. Am. Chem. Soc.*, 2 *Leukemia*, 1 *Chem. Rev.* et 1 *Chem. Soc. Rev.*). Les 2 *Leukemia* sont à mettre au crédit de l'équipe AD2EM qui n'émerge pas au projet et 4 *J. Am. Chem. Soc.*, 3 *Angew. Chem.* et 1 *Chem. Soc. Rev.* sont à mettre au seul crédit de Chiroscience, ce qui souligne assez clairement le leadership de cette équipe de compétence en matière de bilan qualitatif. On observera que 2 équipes, HIT (qui va partiellement s'intégrer dans Biosciences) et CTOM n'ont aucune publication d'IF supérieur à 5. Un point important à signaler est que ce bilan quantitatif tient compte de la production (une centaine de publications, dont les 2 *Leukemia*) de l'équipe AD2EM qui émergeait à l'UMR 6263 et qui va quitter la structure.

Concernant les nombreuses conférences invitées, il faut remarquer qu'une quinzaine seulement correspondent réellement à des conférences invitées dans des congrès internationaux officiels.

Cette production résulte d'un ensemble scientifique constitué de sept équipes de recherche (équipes de compétences) formées lors de la restructuration opérée officiellement début 2008. Il faut préciser, dans ce contexte, que la production scientifique de 2006 est issue du périmètre des anciennes structures et que seules les réalisations impliquant les acteurs actuels de l'ISM2 sont comptabilisées dans le bilan annoncé.

Le projet présenté par l'ISM2 est constitué de 4 composantes (équipes de compétences) correspondant à 4 pôles que l'unité souhaite développer. La production 2006-2010 de l'unité sera donc analysée en la répartissant logiquement en ces 4 pôles.

La production du pôle Biosciences (équipe E1 Biosciences dans le projet) est la résultante de 3 équipes de recherche à problématique biologique.

L'équipe Biosciences sensu stricto est pluridisciplinaire de par sa composition (chimistes et biochimistes) et son large spectre d'activité allant de la physicochimie à la chimie organique et inorganique, la biochimie jusqu'à la biologie (moléculaire et cellulaire) et la microbiologie. Un axe important de cette équipe est l'étude des enzymes de la famille des oxydo-réductases, en particulier les oxygénases à cuivre, les oxydases à fer et les laccases, enzymes d'oxydation des phénols. Il est développé par 3 sous-groupes. Un quatrième sous-groupe de biologistes cellulaires caractérise le microbiote intestinal, en se concentrant sur les glycosidases et les glycosyltransférases. Le bilan scientifique de cette équipe est tout à fait satisfaisant avec 7 publications d'IF supérieur à 5 et 1 dans le *J. Am. Chem. Soc.* (IF supérieur à 8). Cette dernière publication est le résultat d'une collaboration fructueuse avec un groupe allemand prestigieux, qui a su trouver à Marseille le bon interlocuteur pour l'éclosion de sa thématique de l'évolution dirigée. Le nombre de thèses soutenues est de 15.

L'équipe Chimométrie et Spectroscopie (C&S) conduit des recherches de tout premier plan dans le domaine des développements méthodologiques en Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Il faut mettre en avant la RMN chromatographique, une méthode d'analyse d'un mélange de molécules de faible taille introduite par cette équipe en ajoutant à l'échantillon à analyser une phase solide du type utilisé en chromatographie liquide. Ceci permet une amplification des différences de mobilités moléculaires, donc une bien meilleure séparation des spectres des composants. Ce travail innovant a été publié dans *Angew. Chem.* en 2006, a été qualifié de « hot paper » et a fait l'objet d'une couverture interne. Un autre travail tout à fait remarquable initié en 2009 est l'étude de l'ensemble des métabolites (métabolomique) d'échantillons solides par l'emploi combiné de la spectroscopie à haute résolution et de méthodes chimométriques adaptées. Cette équipe est parmi les premières au monde à utiliser cette technologie dans le domaine agro-alimentaire. Plusieurs « hot papers » relatent ces innovations. Nous avons là le point scientifiquement fort du pôle Biosciences.

L'équipe Hétérochimie et Implications Thérapeutiques (HIT) a une activité assez disparate en synthèse organique, sans apport objectivement convaincant et avec une production faible, aucun article à IF supérieur à 5 ayant été publié. L'annonce de sa dissolution fin 2011 a été faite. Il faudra s'en assurer et suivre de près l'intégration de 5 de ses membres dans l'équipe de compétence E1 Biosciences.

Au niveau du bilan, le pôle Biosciences de l'ISM2 a entretenu de bonnes relations contractuelles avec le CNRS. Tout d'abord labélisé FRE-CNRS 3005, la création de Biosciences répondait au besoin de renforcer à Marseille les liens entre les sciences chimiques et les sciences du vivant. Il est né en 2006 de la fusion de 3 groupes labélisés par le CNRS et l'INRA (UMR-INRA 1111, UMR-CNRS 6517 et FRE-CNRS 2712) et il constitue en 2008 une équipe de compétence de l'UMR 6263 (Institut des Sciences Moléculaires de Marseille).





En résumé, il s'agit d'une équipe de compétence présentant une production d'un bon niveau, avec une orientation biologique clairement affirmée, englobant la microbiologie, la bioanalyse et la biocatalyse. On insistera pour conclure sur la présence d'une composante spectroscopique et chimométrique très innovante et porteuse d'applications qui, en dépit de sa relative petite taille au niveau des moyens humains est peut-être, en terme de bilan qualitatif, la composante la plus rayonnante de l'UMR.

Le pôle Chiroscience (équipe de compétence E2 dans le projet) est focalisé quant à lui sur les problèmes de chiralité au sens large, avec 4 axes développés dans 4 sous-groupes. Deux de ces axes sont des spécificités très fortes et historiques de la structure, reflet d'une excellente pérennité des relations contractuelles. En effet les chirotechnologies étaient développées initialement par l'UMR 6180 UIII et ECM, avant de s'intégrer dans l'UMR 6263. Il s'agit de la reconnaissance chirale d'une part, de la catalyse organométallique énantiosélective d'autre part (ligands et méthodologies), axes pour lesquels l'équipe possède incontestablement une expertise au meilleur niveau. L'axe catalyse enzymatique énantiosélective apparaît certes comme relativement marginal dans le contexte scientifique de l'équipe, mais sa présence ici n'est pas déplacée dans le cadre d'une UMR qui développe par ailleurs une composante Biosciences. Il y a là un terrain propice à une interaction entre E1 et E2

Il faut se féliciter de l'introduction récente, non historique, d'une thématique chimie supramoléculaire résultant du recrutement au sein de l'équipe d'un scientifique du meilleur niveau international.

La production de cette équipe de compétence E2 est tout à fait remarquable, résultant donc de l'excellent mariage entre les thèmes historiques et un thème récemment introduit. Avec 16 publications dans des périodiques à IF supérieur à 5, dont la moitié à IF supérieur à 8 (4 J. Am. Chem. Soc., 3 Angew. Chem. et 1 Chem. Soc. Rev.), 7 conférences invitées dans des congrès internationaux bien identifiés, cette équipe apporte un bilan du meilleur niveau international et contribue ainsi très fortement à l'excellent niveau qualitatif de l'UMR.

En conclusion, E2 est certainement la plus convaincante, dans sa globalité, en termes de bilan scientifique.

Le pôle STÉRÉO (équipe de compétence E4 dans le projet) a un positionnement scientifique bien défini centré sur le développement de nouveaux outils méthodologiques permettant la synthèse totale de molécules naturelles à structure complexe. Le bilan fait également état d'un travail sur la synthèse, par des méthodes relativement classiques, de composés organiques non naturels, basés sur l'adénosine, potentiellement actifs sur les douleurs neuropathiques.

La production de l'équipe de compétence E4 est très bonne, avec une vingtaine de publications à IF supérieur à 5, dont 2 seulement à IF supérieur à 8 (1 Angew. Chem. et 1 Chem. Soc. Rev.). Le nombre de thèses soutenues pendant le quadriennal sous examen s'élève à 10.

Un examen détaillé des 72 publications de l'équipe montre que plusieurs synthèses totales ont été menées à leur terme, certaines pour la première fois, comme le (-)-caulerpenynol et la crispaténine.

Cette équipe entretient de bonnes relations contractuelles avec le CNRS, avant d'être la cheville ouvrière de la structuration de la nouvelle UMR 6263-U III.

Le quatrième et dernier pôle de l'unité (équipe de compétence E3 dans le projet) est intitulé Chimie Théorique et Mécanismes (CTOM). Les activités de recherche de cette équipe à petit nombre de permanents (en 2010, 4 enseignants-chercheurs, dont un seul est HDR) concernent d'une part des développements fondamentaux en chimie théorique, d'autre part des études mécanistiques en collaboration principale avec des expérimentateurs de l'iSm2, en particulier Chirosciences et STÉRÉO.

La production de cette équipe est très moyenne, avec 34 publications, dont 5 seulement à IF de l'ordre de 4 incluant une à IF = 4,6. Il n'y a aucune thèse soutenue ou en préparation pendant la période 2006-2008 et seul le responsable de l'équipe est HDR. Un seul doctorant a débuté sa thèse en février 2009.

En conclusion de cette analyse du bilan de l'unité iSm2, au travers de ces 4 pôles de compétence (E1 à E4), seule l'équipe CTOM présente un bilan insuffisant et est nettement en retrait. Il convient a contrario de mettre en avant le bilan global tout à fait remarquable de l'équipe Chiroscience et de souligner le caractère particulièrement innovant des travaux effectués dans l'équipe C&S, composante du pôle Biosciences (E1). La faiblesse du bilan de l'équipe HIT est à relativiser, puisqu'elle va disparaître et se répartir dans des structures actives de l'iSm2.



L'équipe AD2EM n'a pas été envisagée ici au niveau de son bilan, puisqu'elle va sortir de l'UMR 6263 et se répartir dans les 3 unités MADIREL, LISA et LCE. Indiquons néanmoins que les indicateurs de production sont très bons d'après le bilan écrit. Par exemple, le nombre de publications est de l'ordre de 100, avec cependant seulement 4 à IF supérieur à 5 (2 Leukemia, 1 Anal.Chem. et 1 Adv.Colloid Interfac., qui est en fait une revue et non pas un article original). Le bilan étant intrinsèquement à porter au crédit de celui de l'UMR 6263, il était important de signaler qu'il est très significatif. Il convient pour plus de détails de considérer l'analyse des projets MADIREL, LISA et LCE pour voir la présentation qui est éventuellement faite concernant cette composante AD2EM d'iSm2.

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

Un indicateur fort du rayonnement d'une structure est le nombre et la renommée des prix (nationaux et surtout internationaux) et distinctions octroyées (par ex. membres de l'IUF). Sur ce point, l'unité ne peut se prévaloir que de deux prix : un prix de la Société Chimique de France (STéRéO) et un prix international (Magnetic Resonance in Chemistry Young Scientists Award Euomar) attribué à un doctorant travaillant au sein de l'équipe C&S, dont une partie va s'intégrer dans le pôle Biosciences. Ceci met cependant en avant la contribution importante de cette équipe C&S au rayonnement de l'unité. Le caractère très innovant des travaux réalisés, en particulier la RMN chromatographique, donne à cette structure de très petite taille- une bonne illustration de l'importance de l'innovation non liée à la taille d'une équipe-une excellente visibilité internationale, qui se traduit par de nombreuses collaborations, locales, nationales et internationales (USA, Italie, Grande Bretagne, Brésil), par de nombreuses conférences données en France et à l'étranger, par l'accueil de post-doctorants et de chercheurs étrangers. Plusieurs financements externes, dont une ANR blanche attribuée avec enthousiasme, assurent le bon déroulement des travaux. Faisons également remarquer que l'accueil appuyé de périodiques à IF élevé réservé à un petit nombre d'articles (Very Important Paper, Hot Paper, etc..) doit certes être directement versé au bilan, mais également au rayonnement qu'il confère à leurs auteurs. Ceci est encore le cas de la composante C&S de Biosciences, avec deux « hot papers » dans Angew.Chem. et Chem.Commun. On doit donc féliciter ce petit groupe de recherche pour son apport au rayonnement de l'équipe de compétence Biosciences.

L'équipe de compétence Chiroscience doit principalement son rayonnement à la qualité reconnue internationalement de ses recherches, mise en avant lors de la présentation du bilan. Elle a donc logiquement à son actif des conférences invitées et on observe l'implication de toutes les composantes de l'équipe dans des collaborations nationales et internationales de haut niveau et sur des sujets porteurs. Huit brevets ont été déposés par l'équipe et deux contrats de licence fonctionnent. Il y a là le meilleur indicateur de valorisation de l'UMR.

L'équipe de compétence STéRéO devrait être en mesure d'améliorer la qualité de son rayonnement, compte tenu de son très bon bilan scientifique. On note avec satisfaction l'attribution d'un prix de la Société Chimique de France à un enseignant-chercheur de l'équipe, mais les invitations à des congrès internationaux ayant pignon sur rue sont trop rares. L'équipe a pu obtenir un nombre important de contrats ANR, mais la valorisation est inexistante (pas de brevets). Cette équipe a en charge l'organisation d'un prochain congrès européen ESOC, un élément qui pourrait constituer un déclic pour un accroissement de son rayonnement.

C'est assurément l'équipe CTOM- dont le bilan faible a été souligné par ailleurs-qui manifeste le moins de signes de rayonnement. Pas de distinctions scientifiques et une attractivité très limitée. Elle participe toutefois à plusieurs projets ANR, sans cependant être porteur des projets.

En résumé, si l'on exclut l'équipe CTOM à rayonnement plutôt terne, l'UMR 6263 donne globalement des signes de rayonnement très satisfaisants. C'est en particulier le cas de l'équipe de compétence Chirosciences et de l'équipe de compétence Biosciences. Il y a dans cette dernière la pépite C&S. S'il y avait une mention à insérer sur la bannière de l'iSm2, je proposerais : RMN chromatographique et métabolomique. Une brillance qui est bien là, mais qui devrait cependant être mieux captée par les récepteurs. En effet, l'absence de distinctions et la pauvreté en conférences invitées à des congrès internationaux majeurs en atténue actuellement la luminance.

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

Face à un fort morcellement des activités en chimie à Marseille, inter et intra établissements, une prise de conscience était nécessaire afin de rendre visible la chimie phocéenne dans le contexte international actuel. Il faut rendre un hommage appuyé à la gouvernance de l'Institut des Sciences Moléculaires de Marseille qui a



multiplié les efforts afin de structurer les sciences moléculaires au sein de l'Université Paul Cézanne (U III), en regroupant 5 unités labélisées de U III, U I, ECM et IMRN ( UMR 6171 Systèmes Chimiques Complexes, UMR 6180 Chirotechnologies, Catalyse et Biocatalyse, UMR 6178 Synthèse, Modèles, Implications Biologiques, UMR 6517 Bioorganique, bioinorganique et biocatalyse, UMR-1111 INRA Ecosystème digestif et nutrition), la JE 2421 Traces (U I) et la FRE 2712 Biocatalyse (U II) au sein d'une structure unique placée au cœur de la chimie avec la volonté d'agir à l'interface avec la biologie. Sous cet angle, la genèse de l'équipe de compétence Biosciences est un bon exemple de cette mutation en cours. Elle commence par le regroupement, en juillet 2006, en une FRE-CNRS, de 3 structures indépendantes labélisées : l'Institut Méditerranéen de Recherche en Nutrition, le groupe de Biocatalyse et de Chimie Fine et le Laboratoire de Bioinorganique Structurale. Le 1er janvier 2008, cette structuration Biosciences devient une des équipes de l'UMR 6263, qui en regroupe alors sept. Ceci n'est qu'une étape. La recomposition va en effet se poursuivre dans l'exercice 2012-2016 avec un resserrement thématique en 4 équipes de compétence couvrant les sciences biologiques, la chiralité- un thème historique de Marseille-, la synthèse de molécules naturelles et d'intérêt biologique et la chimie théorique. Ceci va être pratiquement réalisé par l'intégration du groupe C&S dans Biosciences, par la disparition de l'équipe HIT à bilan insuffisant et son redéploiement partiel dans le cadre de l'iSm2, entre Biosciences, STÉRÉO et CTOM, enfin par la sortie de la structure de l'équipe Analyse, Développement Durable, Environnement, Méthodologie (AD2EM) et son redéploiement entre MADIREL, LCE et LISA. Ainsi sera réalisé le passage de 7 à 4 équipes de compétence.

Cet excellent travail de gouvernance de l'iSm2 est incontestablement un bon atout en vue de la création à terme d'une entité unique groupant toute la chimie marseillaise, en somme le Département Chimie de l'Université Aix-Marseille et où chacun pourra développer ses talents en toute liberté.

Au niveau de la gouvernance au sein des équipes, il convient de signaler la continuité qualitative dans le pilotage de Chiroscience, avec l'arrivée d'un chercheur de grande réputation internationale qui assurera la future direction de cette structure historique au bilan flatteur.

La direction de l'UMR s'appuie sur un Secrétariat Général et sur quatre organes opérationnels complémentaires : un directoire, composé du Directeur et des Responsables d'équipes, un conseil d'Institut à rôle consultatif et enfin des commissions Personnels et Hygiène et Sécurité. Des journées scientifiques sont organisées annuellement, ainsi que des assemblées générales plénières et groupant les personnels ITA et IATOS.

En résumé, il faut insister sur le caractère tout à fait exemplaire de la gouvernance de l'iSm2, basée sur des considérations scientifiques et sur le désir louable d'amorcer un rassemblement de la chimie marseillaise devant conduire à une bonne visibilité internationale globale.

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

Dans l'optique du futur établissement Aix-Marseille Université (AMU), il est proposé une structuration de la chimie à Marseille à travers 5 unités thématiques labélisées (MADIREL, Chimie des Matériaux ; LCE, Chimie de l'Environnement ; LISA, Chimie Instrumentale et Analytique ; ICR, Chimie radicalaire et polymères ; iSm2, Institut des Sciences Moléculaires de Marseille).

Dans ce contexte, le projet de l'iSm2, UMR 6263, avec comme tutelle principale Aix-Marseille Université (AMU) et tutelle secondaire l'Ecole Centrale Marseille (ECM), se positionne au cœur de la Chimie Moléculaire, avec une volonté fortement affichée d'agir à l'interface avec la Biologie. Il sera le seul, dans la structure fédérative (« Chemistry Department of A and M University ») à proposer une coloration biologique. L'unité iSm2 aura ainsi la responsabilité de porter la chimie biologique et la chimie des substances naturelles au meilleur niveau possible dans le cadre de AMU.

Pour ce faire, un ensemble scientifique cohérent avec le périmètre humain existant est proposé pour la période 2012-2016, mettant à profit les complémentarités entre les disciplines que sont la Chimie Organique, la Biologie Moléculaire et la Chimie Théorique.

La discipline Chimie Organique, au travers de l'équipe de compétence STÉRÉO, sera orientée, comme par le passé, vers le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et leurs applications en synthèse totale ciblée de produits naturels ou non naturels bioactifs. Forte de ces succès passés reconnus dans ces disciplines, forte d'un ensemble conforté en moyens humains, forte de son réel désir de participer activement à la construction de la fédération de la chimie à Marseille, l'équipe de compétence STÉRÉO présente un projet qui ose s'aventurer vers des synthèses totales ambitieuses, en particulier de systèmes polycycliques. Il y a là une prise de



risque, mais qu'il faut encourager. Dans le souci de bien contribuer à la coloration bio de l'ISm2 et tout en poursuivant prioritairement ces thématiques historiques, une interface avec la biologie, soutenue par le secteur public (ANR), le secteur privé et la région PACA, est mise en place, avec une orientation intéressante vers la synthèse d'antidouleurs bipolaires (novopioides). Enfin, une interface avec la physique est matérialisée concernant la chimie des surfaces, ouvrant ainsi la possibilité d'une interaction, au sein d'un département, avec le secteur des matériaux. En conclusion, l'équipe STÉRÉO présente un beau projet de chimie moléculaire, bien équilibré, mais également porté avec une gourmandise évidente.

La discipline Biologie au niveau moléculaire et intégratif est, quant à elle, représentée par l'équipe de compétence Biosciences. Le projet, fruit d'un gros travail de structuration, est à la fois cohérent et très diversifié. Il repose sur la poursuite des axes métalloenzymes, biocatalyse et biochimie de la nutrition, en les aménageant. En particulier, l'axe nutrition deviendra glycosidases en systèmes intégrés, s'intéressant au glycobiotome d'une bactérie de la flore commensale. Cette orientation semble très appropriée lorsque l'on sait que dans l'UMR 6098 (AFMB, U I et U II) évolue un scientifique de grande réputation en glycomique. Il y aura peut-être là une passerelle au sein de AMU. Aux trois axes précédents viendra s'ajouter, il faut s'en réjouir, un axe méthodologie et applications RMN pour l'analyse de mélanges de molécules de faible taille d'intérêt biologique et biotechnologique, résultant de l'intégration de l'équipe C&S. Là encore, en pensant à la structure fédérative de AMU, on peut voir l'amorce d'une passerelle avec LCE et LISA.

L'équipe de compétence Chiroscience, au travers de sa spécificité scientifique, assure finalement le lien entre STÉRÉO et Biosciences, deux équipes de compétence où les problèmes de chiralité sont évidents. Le projet de l'équipe Chiroscience est bien pensé, reposant sur un passage de flambeau à une nouvelle direction hautement reconnue qui, tout en entretenant la continuité du thème historique dont l'importance et la qualité ne sont plus à démontrer, introduira une thématique nouvelle en chimie supramoléculaire.

La discipline Chimie Théorique enfin, présente, par le biais de l'équipe de compétence CTOM, un projet pertinent qui, tout en conservant une composante fondamentale en continuité, introduit une composante modélisation en interaction avec des expérimentateurs de l'ISm2, ainsi que d'autres laboratoires nationaux.

Au niveau des moyens, et ainsi que l'indique le bilan, l'ISm2 a montré ses capacités à obtenir des financements importants, avec l'essentiel (80%) provenant de contrats institutionnels. Plus de la moitié de ceux-ci est issue de projets financés par l'ANR, ce qui démontre le réel dynamisme scientifique de la structure. Les recettes récurrentes des tutelles (12%) et les contrats industriels (8%) représentent 20% de l'ensemble. Une poursuite anticipée de ce dynamisme devrait rendre viable les projets présentés.

En résumé, nous sommes ici en présence d'un projet scientifique global à forte cohérence, autour de la chimie moléculaire des composés du monde vivant ou biomimétiques. Avec cette spécificité, il aura toute sa place à tenir dans un département chimie de AMU où il devra entretenir la flamme de la chimie biologique. Dans cette perspective, l'enthousiasme de l'équipe STÉRÉO est de bon augure.



## 4 • Analyse équipe par équipe et/ou par projet

Intitulé de l'équipe : Biosciences

Nom du responsable : Marius REGLIER

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (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)	11	16
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	7	7
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	10	
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	4	5
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	14	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	12	

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe Biosciences est née en 2006 de la fusion de trois groupes : institut méditerranéen de recherche en nutrition (UMR INRA 1111), Biocatalyse et chimie fine (FRE CNRS 2712) et Bioinorganique structurale (M. Réglie, UMR CNRS 6517). Elle devient alors FRE CNRS 3005. En 2008, elle devient équipe Biosciences de l'ISM2.

Cette équipe comprend 23 chercheurs et enseignants chercheurs [7 PR, 9 MCF (sections 32, 64 et 68 du CNU) ; 2 DR, 5 CR (sections 12 et 16 du CNRS)], 5 personnels technique, 14 doctorants et 1 postdoctorant. Sur la période 2006-2009, l'équipe a accueilli 7 autres postdoctorants et 1 ATER.

L'équipe est pluridisciplinaire de par sa composition (chimistes et biochimistes) et de par son activité qui s'étend de la physicochimie à la chimie organique et inorganique, la biochimie jusqu'à la biologie (moléculaire, cellulaire et micro-).

Dans le précédent plan quadriennal, l'équipe était organisée en 4 sous-groupes:

*i) Interactions moléculaires microbiote muqueuse intestinale (IM3I, Fons (PR2))*

Le travail de ce sous-groupe concerne la caractérisation moléculaire du microbiote intestinal. Leurs compétences sont centrées sur les fucosyl et galactosyltransférases, galactosidase et plus généralement les glycosidases. L'insertion de ce sous-groupe de biologistes cellulaires au sein de l'équipe est pertinente et des publications communes avec des membres d'autres sous-groupes sont déjà à noter.

Le groupe possède des liens étroits avec l'industrie (un contrat industriel et une thèse Cifre). La production scientifique est de 10 publications (IF>1) de 2006 à 2010 (0,7 publication/ETP/an avec 3PR) avec un facteur d'impact moyen de 2,74, et un brevet. Le comité a noté que peu de publications font apparaître les doctorants.

*ii) Sites actifs métalliques en biologie et analogues synthétiques (MetalOx, Réglie(DR1))*

Un axe important a été l'étude des mécanismes enzymatiques d'activation de O<sub>2</sub> via une double approche : élaboration de systèmes modèles de site actif et étude des enzymes elles-mêmes (oxygénases à Cu, ACC oxydase à Fe). Cette approche pluridisciplinaire a permis d'obtenir des informations intéressantes sur les mécanismes fondamentaux d'activation de O<sub>2</sub>, avec par exemple,



la mise en évidence d'un intermédiaire réactif suspecté être un complexe hydroperoxo du cuivre (I). Elle a conduit également à la découverte de nouveaux inhibiteurs et permis d'élucider leurs mécanismes d'action. La production scientifique (dans la thématique du groupe) est de 20 publications (IF>1) de 2006 à 2010 (0,7 publication/ETP/an avec 1DR, 1 CR et 4 MC) avec un facteur d'impact moyen de 3,33.

*iii) Enzymes d'oxydation des phénols (Phox, Tron (CR1))*

Les laccases sont objets d'étude depuis longtemps dans l'équipe. Les travaux ont été axés sur l'étude de la plasticité de l'enzyme, ce qui a permis l'obtention de chimères, et sur la caractérisation de nouveaux produits de biotransformation dans le cadre d'un programme européen. Les études sur la quercétinase (une oxygénase à cuivre) ont conduit à la caractérisation de deux enzymes. La production scientifique est de 10 publications (IF>1) de 2006 à 2010 (0,4 publication/ETP/an avec 3 CR et 2 MC) avec un facteur d'impact moyen de 3,35 et un brevet.

*iv) Biocatalyse et chimie fine (Biocat, Archelas (DR2))*

L'objectif des travaux de cette sous-équipe est la mise au point de procédés originaux pour le développement des chirotechnologies et de la chimie éco-compatible. Pendant la période 2006-2009 la production scientifique se traduit par la publication de 14 publications (IF>1) de 2006 à 2010 (1,4 publication/ETP/an avec 1DR et 1CR) avec un facteur d'impact moyen de 4,09. Malgré une bonne production scientifique, on ne note pas de travaux communs aux deux chercheurs de l'équipe, alors qu'il pourrait et devrait y avoir une synergie.

Globalement, la production scientifique du groupe Biosciences de 2006 à 2010 est honnête avec un total de 65 publications (dont 3 inter-équipe) avec un facteur d'impact moyen de 3,25, (0,9 pub/an/ETP sur la période 2006-2009 avec 7 CNRS et 11 EC), 2 chapitres d'ouvrage, 2 brevets, 15 thèses (dont 3 en 2010). 1 HDR a été soutenue. 5 conférences sur invitation dans des congrès dont 2 à l'étranger (Italie), 17 conférences dans des universités, 4 communications orales, 21 affiches. De nombreuses collaborations nationales et internationales ont été établies.

#### **Equipe Chimimétrie et Spectroscopie (C&S)**

L'équipe Chimimétrie et Spectroscopie, comprenant 5 enseignants-chercheurs pour la période 2006-2010, a connu une restructuration récente avec le rattachement fin 2009 d'une partie de son personnel au Laboratoire Chimie Provence. Trois de ses membres permanents (2 PR et 1 MC récemment recruté) accompagnés d'un ITA et de deux doctorants prévoient leur rattachement à l'équipe Biosciences pour la période 2012-2016. Cette équipe présente un excellent bilan 2006-2010 avec 40 publications (22 pour le groupe prenant part à l'équipe Biosciences dans le futur plan quadriennal), dont 8 dans des journaux à IF>5, ainsi que la soutenance de 4 thèses et une HDR. Les activités de l'équipe C&S ont recueilli un soutien financier significatif par le biais notamment des programmes ANR, FEDER ou du BQR et s'appuient sur diverses collaborations internationales.

Les compétences de l'équipe sont regroupées autour de l'étude des mélanges complexes par RMN, avec un fort accent sur les développements méthodologiques RMN associés à ces problématiques.

3 axes principaux ont été développés autour de la RMN HR-MAS/solide :

- a) RMN chromatographique : thème moteur de l'activité et de la production du groupe - développement original et innovant de cette nouvelle technique, à l'interface RMN solide/liquide avec de nombreux apports méthodologiques
- b) Métabolomique par RMN : étude de divers systèmes par RMN HR-MAS et analyses statistiques multivariées ; applications dans les domaines de la fraude agro-alimentaire, médecine, et environnement (analyse des plantes). Ce volet thématique est moins représenté dans la productivité 2006-2010, mais correspond à une activité clairement en essor, thématique renforcée par un recrutement MC fin 2009, poste associé à une chaire d'excellence.
- c) Caractérisation des matériaux (RMN solide) : thématique apparaissant comme moins structurée, sur des projets qui ne sont pas directement portés par le groupe, mais qui témoigne du rayonnement et de l'expertise en matière de méthodologie RMN solide reconnue au niveau international.





## Equipe Hétérochimie et Implications Thérapeutiques (HIT)

L'équipe « Hétérochimie et Implications Thérapeutiques » est constituée de 12 permanents (3 PR2, 5 MCF, 1 IR1, 1 IE2, 2T) placés sous la direction de Michel Maffei. S'y ajoutent, durant la période de 4 ans examinée ici, 3 doctorants (dont 1 sans financement) et 6 ATER (dont 3 temps complets). Cette équipe a perdu deux personnes pendant cette même période.

L'activité de l'équipe HIT est découpée en cinq thématiques qu'il est cependant difficile de relier au bilan scientifique, les groupes opérationnels n'étant pas identifiés au sein de l'équipe. Ces thèmes sont :

- \* synthèse de gem-diphosphonates par réarrangement métallo-catalysé
- \* synthèse et physicochimie hétérocyclique aromatique
- \* activation électrophile par LI superacides
- \* synthèse du 2-chromanol
- \* curcuma et prévention du diabète / sulfonylurées antioxydantes

A ces axes de recherches propres s'ajoutent quelques travaux en collaboration académique ou industrielle. La production reste cependant modeste puisque 25 papiers à IF > 1 et 4 à IF < 1 ont été publiés pendant la période, soit 0,8 papier/personne/an, pour un IF moyen = 2,55. Il semble d'ailleurs que les membres de HIT aient publié surtout individuellement avec des membres des autres équipes mais très rarement ensemble. Le bilan rayonnement est également faible puisqu'une seule conférence invitée internationale est listée (en 2007) et une communication internationale et une nationale en 2010, 11 posters.

Au niveau formation, les chiffres sont moyens puisque onze thèses ont été soutenues mais pour seulement deux encadrants (8 avec Robin : 3 en 2007, 2 en 2008, 3 en 2009 + 2 avec Boyer en 2008). Notons aussi une HDR (J-M. Mattalia en 2007).

En conclusion, les résultats affichés par cette équipe sont clairement insuffisants et suggèrent que sa dissolution programmée à la fin de 2011 soit actée. Cinq de ses membres actuels souhaitent rejoindre l'équipe BioSciences à l'avenir, ce qui paraît thématiquement raisonnable. Les autres quitteront le périmètre de l'UMR iSm2.

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

Globalement, les sous-équipes ont toutes de nombreuses collaborations nationales et internationales, ce qui témoigne d'un bon dynamisme et d'une visibilité certaine. Les participations à des congrès internationaux sont cependant modestes.

Une des grandes forces de l'équipe Biosciences réside dans ses succès à obtenir des contrats de recherche : 2 programmes H. Curien, 4 contrats relation internationale du CNRS (Japon, Italie, Tchéc., Brésil), 4 contrats européens, 3 contrats ANR blancs, 2 JCJC, 1 génoscope, 7 contrats industriels (essentiellement IM3I). Cette équipe fait donc preuve d'un remarquable dynamisme dans la recherche de contrats de recherche.

Il y a un bon niveau de recrutement de jeunes chercheurs et enseignants chercheurs attestant d'une bonne attractivité (*Biosciences : recrutement au cours du précédent plan quadriennal : 1 CR2, 1 MCF chaire CNRS, 1 MCF + 9 postdocs*)

Enfin, on note des efforts certains pour la valorisation des recherches.

- **Appréciation sur le projet :**

*Par rapport au précédent plan quadriennal, l'équipe perd 1 T (retraite) et 1 MCF (rejoint l'unité de chimie radicalaire) et intègre 3 PR, 3 MCF et 2T provenant des équipes HIT et C&S. 2 MCF prévoient de prendre leur retraite dans un futur très proche.*

Quatre centres d'études définissent son activité de recherche : - relation structure / fonction enzymatique, - interactions enzymes / effecteurs, - biocatalyse et - analyse de mélanges biologiques.

Ce dernier thème est nouveau dans l'équipe et correspond à l'intégration d'une partie de l'ancienne équipe RMN C&S (Caldarelli).



Dans le futur plan quadriennal, l'équipe s'organise donc autour de quatre projets de recherche associés à des animateurs :

1. Glycosidases en systèmes intégrés, *animé par T. Giardina, (ancien IM3I avec participation de Sambas et RMN)*  
Ce projet constitue la poursuite des travaux du groupe IM3I, avec un intérêt renouvelé en ce qui concerne la métabolomique (analyse des messagers chimiques par RMN, caractérisation des bactériocines et analyse de nouvelles enzymes de maturation, qui sont vraisemblablement des métalloenzymes de type FeS).  
Le groupe IM3I semble avoir su tirer partie de l'environnement de chimie moléculaire pour renouveler ses projets. Inversement, l'existence de ce groupe apporte un éclairage de biologie intégrée à l'équipe et apporte de nouvelles compétences en biochimie des enzymes de type xylanases.
2. Sites Actifs Métalliques en Biologie et Analogues de Synthèse (Sambas), *animé par T. Tron, (correspond au regroupement des anciens MetalOx et PhOx, avec la participation de 4 membres de l'ex-équipe HIT)*  
L'axe principal reste l'étude des mécanismes enzymatiques d'activation de O<sub>2</sub>. L'élaboration et l'étude de systèmes modèles d'enzymes seront cependant recentrées sur l'élaboration de catalyseurs biomimétiques pour la réduction des protons, modèles d'hydrogénase. La stratégie repose sur la synthèse de nouveaux ligands pour former des complexes hétérobinucléaires mimant le site actif des hydrogénases et ce projet est mené en collaboration avec une équipe de Grenoble dans le cadre d'un projet ANR blanc renouvelé.  
Les travaux passés sur les laccases, axés autour de l'étude de la plasticité de l'enzyme, ont permis l'obtention de chimères. Les études de mutagenèse vont maintenant permettre de modifier le site de coordination. De fait, les projets proposés dans le cadre de la thématique Sambas sont maintenant tous orientés vers l'obtention et l'étude de métallo-enzymes artificielles (outre le projet modèle d'hydrogénase). La relative dispersion des sujets étudiés au cours du précédent plan quadriennal (sous-groupes PhOx et MetalOx) a clairement été prise en compte et il y a à présent un recentrage autour de trois projets financés (quatre au total avec les modèles d'hydrogénase). Le projet ANR JC ERECA propose la construction de chimères protéine (laccase) et complexe du palladium pour la catalyse d'oxydation (Il intègre deux nouveaux membres issus de l'équipe HIT dont une des spécialités est la catalyse par le palladium). Le projet PhotoLac (contrat région PACA) propose d'associer une laccase à un objet photoactif pour élaborer un système chimère permettant l'oxydation de l'eau (ce qui revient à renverser le sens de la catalyse au site actif trinucléaire de l'enzyme). Et enfin le projet CUPA (ANR JCJC) propose le construire des métallo-enzymes artificielles par mutation autour du site actif des enzymes de la famille des cupines et donc obtenir de nouvelles réactivités.
3. Systèmes biocatalytiques intégrés pour la chimie durable, *animé par V. Alphand* .  
Dans le projet proposé, cette sous-équipe propose le développement de 5 thématiques de recherches. Celles-ci concernent : (i) le projet Bi CAB (ANR Blanc 2009-2012) dont le but est le développement de biocatalyseurs hybrides éco-compatibles à deux composantes qui associent la puissance oxydante d'une oxydase à des modules organiques ou protéiques pour le couplage énantio- et stéréo-sélectif de phénols ; (ii) le projet BioSF (contrat OSEO 2010-2013) en association avec deux PME, l'Université de Florence, de Parme, de Corse qui comprend d'une part la production de composés aldéhydiques par l'action séquentielle de deux métalloprotéases sur des acides gras poly-insaturés naturels et d'autre part l'utilisation dans un but synthétique, après expression dans divers micro-organismes, d'enzymes de cyclopropanation ; (iii) projet NaturaDyRe (soumis à l'ANR en 2010), pour la mise à disposition des chimistes de biocatalyseurs utilisables pour les réactions de Baeyer-Villiger régio- et/ou énantiosélectives ; (iv) projet terpènes synthèses, dans le but de développer une plate-forme microbienne susceptible de permettre la synthèse d'hydrocarbures terpéniques dans un premier temps, puis de terpènes fonctionnalisés dans un deuxième temps ; (v) projet Xyl-cat, projet transversal en collaboration avec l'équipe Stéréo, qui veut utiliser le site actif de la xylanase pour catalyser à la manière de l'organocatalyse des réactions de Michael énantiosélectives.  
Le projet global apparaît ambitieux et risqué, et les personnels conséquents devront y être affectés pour en assurer la réussite. Cette équipe a une bonne maîtrise des technologies de catalyse enzymatique, y compris dans leur application industrielle. Leur savoir-faire est très apprécié, comme démontré par un grand nombre de collaborations internationales.  
Les projets sont nombreux et associés à un certain nombre de chercheurs et enseignants chercheurs. Il sera important de veiller à bien cerner le contour de cette sous-équipe (elle accueille un enseignant chercheur de l'ex-équipe HIT) et à assurer une cohérence et synergie entre les différents projets et chercheurs. En effet, la composition du groupe soulève la question de sa structure et du rôle de chacun.





La valorisation de ses travaux devrait se manifester. La visibilité internationale est cependant peu importante.

4. Méthodologie et applications RMN pour l'analyse de mélanges de molécules de faible taille d'intérêt biologique et biotechnologique, *animé par S. Caldarelli* (3 Enseignants chercheurs issus de C&S)

La thématique RMN au sein de l'équipe Biosciences est orientée vers l'analyse de mélanges de petites molécules par RMN et le développement de Méthodologie RMN dans la continuité des deux premiers axes du bilan avec la volonté de faire émerger une activité RMN métabolomique. En effet, le projet pour la thématique RMN au sein de Biosciences est centré sur le développement de la RMN chromatographique et l'émergence d'un axe fort pour le développement d'applications de métabolomique par RMN HRMAS vers la médecine et l'environnement. Ce volet métabolomique devrait être favorisé par l'intégration du groupe au sein de l'équipe Biosciences, et des projets en interaction avec les autres thématiques de l'équipe, notamment pour l'étude par métabolomique d'une symbiose hôte-bactérie, sont déjà engagés. Le développement d'une activité de métabolomique représente un objectif séduisant et ambitieux qui nécessitera des collaborations importantes en dehors de l'équipe. Son intégration dans le tissu régional, déjà en bonne voie avec la création d'un centre de métabolomique en partenariat avec une unité INRA, sera donc cruciale pour répondre aux enjeux proposés.

Globalement, on note un renouveau des projets de l'équipe BioSciences, plus centrés sur l'étude des systèmes biologiques. Les interactions entre les membres des anciennes sous-équipes augmentent et ceux-ci interviennent dans des projets ne découlant pas directement des anciennes thématiques, leur participation apparaissant souvent dans des thèmes différents.

- Conclusion :

- Avis global sur l'équipe :

Un des points les plus remarquables de l'équipe BioSciences est incontestablement son interdisciplinarité. Son organisation interne autour de projets démontre sa volonté et, de fait, sa capacité à fédérer des chercheurs aux compétences diverses autour de thèmes de recherche nécessitant une approche multidisciplinaire. En effet, l'organisation proposée basée sur des thèmes plutôt que centrée sur des groupes de chercheurs permet d'ouvrir des axes de recherche et donc d'élaborer des projets transverses dans leur contenu scientifique et humain. Bien des difficultés seront à surmonter (reconnaissance par les pairs...) mais les succès dans la quête de contrats (ANR notamment) attestent de la validité de la démarche. Il est à noter que pratiquement tous les projets s'appuient sur des financements mais sont à risque, ce qui est inhabituel. Le leader de l'équipe a donc réussi à fédérer les forces en dépit des différences, ce qui est très remarquable. Un effort soutenu et intensifié vers la communication, tant écrite (publications) qu'orale (conférences et communications) avec un objectif appuyé de reconnaissance internationale sera indispensable.

- Points forts et opportunités :

L'équipe Biosciences est une équipe où se pratique une vraie pluridisciplinarité. En particulier, le sous-groupe IM3I apporte, dans un environnement de chimie moléculaire, des compétences en microbiologie dans un environnement de chimie moléculaire.

Volonté de rassembler des chercheurs de compétences différentes autour d'un même projet

Réorientation importante et prometteuse des projets pour une meilleure transversalité

Dynamisme et succès dans la recherche de contrats

Nombreuses collaborations nationales et internationales

Bonne prise de risque



– Points à améliorer et risques :

Le nombre des publications et la qualité des journaux visés peuvent être améliorés

Peu de participation à des congrès

Peu de conférences

Risque de dispersion thématique

– Recommandations :

Améliorer le rayonnement international

Veiller à ce que tous les doctorants publient avec leur encadrant.

Le taux de publication pourrait être amélioré. Il y a apparemment nombre d'étude qui n'ont pas encore donné lieu à des articles.

La qualité des journaux visés pourrait aussi être augmentée

Intensifier les efforts pour la valorisation des recherches

**Intitulé de l'équipe :** AChirosciences

**Nom du responsable :** Gérard BUONO

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (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)	15	14
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	4	4
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3	5
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	13	12
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	11	10

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Au 1<sup>er</sup> janvier 2011, l'équipe CHIROSCIENCES est constituée de 5 PR, 2DR, 9 MC, 2 CR et 5 personnels techniques (1 CNRS et 4 universitaires, à temps partiel pour certains). Elle bénéficie aujourd'hui d'un potentiel humain très important, avec un total de 8 chercheurs ou enseignants chercheurs d'âge compris entre 30 et 40 ans.



Les activités de recherche sont principalement focalisées sur la chiralité au sens large, avec quatre axes principaux : 1. Reconnaissance chirale et stéréochimie dynamique (Séparation chirale par HPLC et SFC, bases de données, analyse de systèmes configurationnellement stables ou dynamiques); 2. Chimie supramoléculaire, autoassemblage (porphyrines et systèmes biomimétiques); 3. Catalyse organométallique, catalyse énantiosélective (ligands et méthodologies); 4. Catalyse enzymatique énantiosélective. A chacun de ces axes correspond un sous-groupe dont la taille varie de 2 à 11 chercheurs.

La thématique 'chimie supramoléculaire' a été apportée par l'intégration récente d'un chercheur de très haut niveau, tandis que les expertises dans les domaines de la reconnaissance chirale et de la catalyse asymétrique sont des spécificités fortes et historiques de CHIROSCIENCES. Les quelques sujets en catalyse enzymatique développés en parallèle sont indiscutablement de bonne qualité, mais restent relativement marginaux dans le contexte de l'équipe.

Le bilan de l'équipe en termes des publications est très positif en nombre et en qualité, avec plus d'une centaine d'articles dans des journaux de bon niveau, voire dans des journaux multidisciplinaires de tout premier plan international. Egalement un total de 8 chapitres d'ouvrage et livres ont été publiés. Malgré la diversité des thèmes abordés dans les sous-groupes, une certaine complémentarité existe et se traduit par des publications communes.

L'équipe possède des domaines d'expertise uniques en France, notamment pour ce qui concerne les méthodologies de la reconnaissance chirale et de la séparation d'énantiomères. Cette compétence est mise au service de la communauté nationale et internationale, non seulement dans le cadre d'une plateforme technologique, mais aussi dans le cadre de collaborations scientifiques de haut niveau où l'apport de l'équipe est essentiel.

Dans le domaine de la catalyse organométallique et des ligands chiraux, une recherche systématique, patiente et de qualité apporte maintenant des résultats remarquables et remarqués, avec notamment le développement de nouveaux systèmes catalytiques et de réactions très originales et à fort potentiel synthétique.

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

L'équipe possède à son actif plusieurs interventions, conférences invitées, communications et posters, dans des manifestations nationales et internationales, majoritairement dues aux chercheurs confirmés. Certains des permanents ont été à l'initiative de l'organisation de rencontres et congrès.

Le rayonnement indéniable de l'équipe est fondé principalement sur la qualité de ses recherches et sur son expertise. Sa renommée s'étend bien au-delà des frontières malgré une politique de divulgation des résultats qui pourrait être jugée peu agressive.

Dans la période examinée par ce rapport, toutes les composantes de l'équipe ont été impliquées dans des collaborations nationales et internationales de haut niveau et sur des thématiques porteuses.

Si les activités liées à l'analyse et à la séparation analytique et préparative d'espèces chirales sont particulièrement appropriées à des relations contractuelles, les autres axes de recherche sont également à l'origine de contrats et de collaborations académiques et industrielles. Au total 11 contrats de recherche ont été souscrits (ANVAR, SNPE, IFP, ANR, Clariant, etc.) qui ont permis le financement de plusieurs thèses ainsi que l'achat d'équipement.

Huit brevets ont été déposés par l'équipe au cours des dernières années et l'exploitation des bases de données CHIRBASES a fait l'objet de deux contrats de licence. Ceci atteste, si besoin était, de l'attention que l'équipe porte à la valorisation des résultats.

Les chercheurs de CHIROSCIENCES s'impliquent activement dans l'enseignement et dans la formation de doctorants. L'attractivité de l'équipe est démontrée par le recrutement de nombreux stagiaires post-doctoraux ou ATER, y compris de stagiaires étrangers. Egalement, l'équipe joue un rôle important dans le milieu académique marseillais en assumant de nombreuses responsabilités administratives et notamment la direction de l'Ecole Centrale.



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

Dans le prochain contrat quadriennal, l'équipe sera structurée à l'identique, avec cependant un changement au niveau de sa direction. La plupart des projets scientifiques proposés sont en continuité avec les travaux effectués jusqu'à aujourd'hui et reprennent, pour l'essentiel, les quatre thématiques principales mentionnées plus haut. Ce choix semble justifié. Il semble tout à fait pertinent, à court terme, de tirer profit des perspectives offertes par les avancées récentes de l'équipe, tout en sélectionnant les aspects les plus porteurs des études en cours.

Si la prise de risque est globalement modérée, quelques projets nouveaux émergent déjà, notamment dans le domaine de la chimie supramoléculaire et biomimétique, à l'initiative de jeunes chercheurs. Le savoir faire de l'équipe dans différentes spécialités, associé à la créativité indéniable de ses chercheurs devrait pouvoir amener CHIROSCIENCES à développer des projets vraiment novateurs.

Les travaux dans le domaine de la reconnaissance chirale et de la séparation sont parmi les points forts de l'équipe. On peut être confiant sur la pérennité de cette activité essentielle menée par des personnels parfaitement compétents et efficaces.

Si chaque thématique est individuellement bien identifiée, structurée et productive, l'existence de thèmes juxtaposés en faible interaction, qui est sans gravité à l'heure actuelle, pourrait devenir à terme une faiblesse de l'équipe. Il reste à créer au niveau de CHIROSCIENCES une cohésion d'équipe, un partage de compétences, une synergie et un élan collectif qui ressortent insuffisamment à l'heure actuelle. Dans le cadre d'une politique d'équipe, on pourrait redéployer certains moyens humains et techniques pour consolider les axes de recherche les plus novateurs.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

L'équipe CHIROSCIENCES possède des domaines d'expertise uniques en France, notamment en ce qui concerne les méthodologies de la reconnaissance chirale et de la séparation d'énantiomères. Cette compétence est remarquablement mise au service de la communauté scientifique. L'équipe occupe également une place reconnue et parfaitement identifiée dans le domaine de la catalyse organométallique. L'arrivée récente d'un chercheur confirmé a introduit un axe de recherche, nouveau pour l'équipe mais déjà largement validé, en chimie supramoléculaire. Les travaux réalisés sont d'excellente qualité.

Une vie d'équipe et des passerelles entre les thèmes de recherches, actuellement un peu disparates bien que complémentaires, restent cependant à créer. Globalement, le savoir faire de l'équipe dans différentes spécialités, associé à la créativité de ses chercheurs, devrait permettre à CHIROSCIENCES de développer des projets vraiment novateurs.

- **Points forts et opportunités :**

Grâce à une recherche de qualité, l'équipe s'est bâtie une notoriété nationale et internationale incontestable, pour chaque sous-groupe dans son domaine respectif.

La présence d'un grand nombre de jeunes chercheurs lui donne en outre une nouvelle dynamique. La taille de l'équipe et sa jeunesse lui permettront d'aborder et mener à terme des projets vraiment ambitieux, à condition que l'équipe sache se structurer autour de quelques projets importants et fédérateurs des diverses compétences.

- **Points à améliorer et risques :**

Compte tenu de l'originalité et de la qualité des travaux réalisés, l'équipe pourrait mener une politique de publication et de divulgation des résultats (congrès et manifestations scientifiques) encore plus ambitieuse, dans le but d'améliorer sa visibilité nationale et internationale et de promouvoir ses jeunes chercheurs.

L'équipe devrait encourager tous ses chercheurs à une plus forte prise de responsabilité dans l'encadrement des doctorants.



Un risque de déséquilibre dans la gestion humaine et scientifique de l'équipe vient d'une pyramide des ages nettement décalée vers la tranche des 30-40 ans.

– **Recommandations :**

Il faudrait veiller à créer une vie d'équipe, une certaine unité et une cohésion scientifique. La mise en place de sujets de recherche fédérant les diverses compétences serait un très bon outil pour augmenter la force et l'impact de Chirosciences.

Une réflexion doit être engagée sur le meilleur moyen d'assurer à terme l'évolution professionnelle de tous les jeunes chercheurs pour donner à chacun sa place dans l'équipe. Compte tenu de la pyramide des ages, il conviendra d'encourager l'émergence de jeunes prometteurs développant des axes de recherche autonomes, créatifs et mobilisateurs.

**Intitulé de l'équipe :** STEREO

**Nom du responsable :** J.L. PARRAIN

- **Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (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)	8	10
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	3	3
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) postdocteurs	17	?
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	2
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	17	?
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	?	

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

L'équipe est constituée de 4 Pr, 1 DR, 4 MCF, 3 CR, et d'1 ingénieur d'études. Au cours du dernier plan quadriennal l'équipe a recruté 5 personnes dont 3 MC, 1 CR et 1 IE. Dans l'ensemble l'équipe est jeune (7 personnes de moins de 40 ans et 6 personnes entre 40 et 50 ans). Cette équipe est constituée de chercheurs dynamiques et montrant une bonne cohésion entre eux.

Les activités de recherche de cette équipe sont la mise au point de méthodes de synthèse avec un axe chiralité et un axe synthèse multistade de produits biologiquement actifs. Depuis le dernier plan quadriennal, il semble que l'axe synthèse multistade a été renforcé. Des interactions chimie-biologie et chimie-physique sont également développées au sein de l'équipe. Des réactions domino et/ou multicomposés impliquant des anions stabilisés et des dédoublements enzymatiques ont été mises au point. De plus, des outils synthétiques tels que la catalyse organométallique, l'organocatalyse, la biocatalyse sont développés. Les synthèses de deux groupes de



molécules biologiquement actives sont appréhendées, à savoir la synthèse de molécules de type polypropionates et la synthèse de molécules polycycliques. La synthèse de ces dernières fait intervenir des stratégies beaucoup plus novatrices et originales que les molécules de type polypropionates, mais certainement plus risquées en terme de réalisation.

Le bilan de l'équipe au niveau des résultats et des publications est positif puisque 66 publications sont parues dans des journaux avec un indice d'impact compris entre 2,5 et 20 (Chem.Soc.Rev.) et 6 publications avec un indice d'impact inférieur à 2. Cinq chapitres d'ouvrage ont été rédigés. La qualité des publications est bonne et certaines sont parues dans des journaux tels que *Chemical Communications*, *Organic Letters*, *Journal of Organic Chemistry*, *Chemistry : An European Journal*. L'impact facteur moyen sur la période 2006-2010 est de 3,76 ( IF = 3,30 pour la période 2006-2009) avec une augmentation intéressante de 2006 (IF 3.63), 2007 (IF 2,70), 2008 (IF 3,25), 2009 (IF 4,05) à 2010 (IF 5,60 y compris le Chem.Soc.Rev.).

Le nombre total de publications est de 72 pour 8 ETP (8 Enseignants-chercheurs et 4 Chercheurs) soit 1,8/an/ETP. Dix thèses et une HDR ont été soutenues et 53 conférences ont été présentées dans des congrès principalement nationaux, dans des universités et chez des industriels (principalement par 3 personnes). Il serait souhaitable que l'équipe augmente sa visibilité internationale et que ses membres puissent être invités dans des congrès internationaux. La qualité des travaux effectués mériterait dans certains cas, d'être publiés dans des journaux d'IF plus importants.

Un grand nombre de contrats ANR (4) a été obtenu et ceux-ci ont permis de recruter des étudiants en thèse (4) et des postdocteurs (16 années postdoc), ce qui aurait dû permettre à l'équipe d'avoir une plus grande productivité puisque ce sont principalement des projets de recherche fondamentaux qui ont été développés. En revanche, il existe peu de contrats industriels 2 (dont un de faible montant).

95 conférences ont été présentées dans des congrès principalement nationaux, dans des universités et chez les industriels (principalement par 3 personnes). Il faut signaler qu'un grand nombre de conférences ont été présentées dans des pays ayant un impact scientifique « faible ou inexistant » à l'heure actuelle. Il faudrait que l'équipe puisse augmenter sa visibilité internationale et que ses membres puissent être invités dans des congrès internationaux. Un chef d'équipe a été récompensé par un prix de la Société Chimique de France.

Entre 2006 et 2010, 5 thésards algériens ont été recrutés et ont été financés par des bourses Franco-algériennes et 1 pakistanais par une bourse pakistanaise. Il semble que parmi les postdocteurs recrutés, 3 soient de nationalité étrangère parmi les 17 recrutés.

L'équipe a pu obtenir, dans la période considérée, un très grand nombre de contrats ANR qu'il faudra essayer de maintenir dans le futur. L'équipe collabore principalement avec des équipes françaises dans le cadre de projets ANR. Des collaborations avec le laboratoire d'origine de certains chercheurs ont été maintenues. Une collaboration avec l'Université de Pékin est à noter (échange de ligands en synthèse organométallique) mais celle-ci n'est pas financée par un programme particulier.

Signalons que dans la période considérée, il y a eu peu de valorisation au sein de l'équipe (pas de brevet).

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

Dans le prochain plan quadriennal, l'équipe sera structurée à l'identique. Cependant le directeur actuel de l'équipe STEREO, J. L. Parrain, sera remplacé par T. Constantieux. Les projets scientifiques sont, pour la plupart, la continuité des projets existants. Il est important que toutes les synthèses de produits naturels entreprises soient complétées. Il serait souhaitable qu'elles puissent aboutir dans un temps relativement raisonnable. Une intégration récente d'un IE devrait permettre de consolider les moyens humains de l'équipe. Dans le futur, l'équipe devrait s'enrichir d'un MCF.

Quelques projets nouveaux semblent émerger sans qu'il y ait pour autant une prise de risque démesurée. Le projet novopioides, à l'interface entre la chimie et la biologie, a été démarré dans le cadre d'un contrat ANR, et il pourrait conduire à des résultats intéressants. Un projet à l'interface entre la chimie et la physique sera prochainement développé, sans grande prise de risque.



- Conclusion :

- Avis global sur l'équipe :

Cette équipe jeune et dynamique possède une bonne activité en synthèse et un bon potentiel. Elle montre une grande cohésion entre les chercheurs qui impacte sur la production scientifique.

- Points forts et opportunités :

La politique dynamique des chefs de groupe et du Directeur de l'équipe «STEREO» a permis de recruter récemment de jeunes chercheurs (recrutement extérieur à l'Université de Marseille). Le travail de structuration très positive de l'équipe par les chefs de groupes est vraiment à signaler.

- Points à améliorer et risques :

Il serait souhaitable que cette équipe puisse avoir une plus grande reconnaissance nationale et internationale (plus de conférences et de séminaires à l'extérieur compte tenu du nombre de permanents de l'équipe). Les jeunes chercheurs devraient prendre plus de risques dans leurs projets de recherche et choisir des cibles pertinentes de produits naturels à synthétiser. Attention à ne pas viser des molécules « trop ambitieuses » afin de finaliser leur synthèse dans un temps raisonnable.

- Recommandations :

Mettre l'accent sur la mise au point de méthodes de synthèse et non pas sur les cibles à synthétiser

Essayer d'avoir une plus grande visibilité internationale et de recruter des postdocteurs étrangers de pays tels que le Japon, les Etats-Unis, etc.

**Intitulé de l'équipe :** Chimie Théorique et Mécanismes - CTOM

**Nom du responsable :** S. HUMBEL

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (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)	4	6
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	0	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2	1
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	1	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	3



- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

L'équipe CTOM a des axes de recherche bien définis et originaux, qui lui donnent une bonne visibilité sur le plan national. Celle sur le plan international est plus limitée. La productivité de cette équipe peut être qualifiée de très bonne dans l'ensemble (36 articles) avec des publications dans des journaux avec un bon facteur d'impact pour la discipline. Le nombre de conférences invitées à des congrès nationaux est très limité pour l'équipe (1). Aucune thèse depuis 2006.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :**

L'équipe a un bon rayonnement scientifique national et elle est impliquée dans plusieurs projets nationaux ANR (4, dont 2 en collaboration avec d'autres équipes de l'Institut). Ce dernier aspect et le nombre de publications en commun avec les autres équipes (12) dénotent aussi une excellente intégration au sein de l'Institut. Il faut néanmoins remarquer qu'aucun projet ANR n'est porté par les membres de l'équipe.

L'équipe a une attractivité très limitée et, en effet, elle souffre des gros problèmes de recrutement de thésards, avec une seule thèse soutenue au cours du dernier contrat quadriennal.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet:**

L'équipe a bien défini une stratégie scientifique à moyen terme avec des compétences complémentaires des membres de l'équipe qui s'enrichiront ultérieurement avec la restructuration prévue dans le cadre du projet. La plupart des membres de l'équipe sont impliqués dans l'activité d'enseignement et certains d'entre eux ont de grandes implications dans son organisation (gestion Master Chimie de Marseille-Avignon). Ceci peut impliquer une réduction significative du temps réservé à la recherche.

- **Appréciation sur le projet :**

L'équipe a défini un projet scientifique qui s'articule sur deux axes principaux. Le premier concerne le développement d'une approche Valence Bond sur une base d'orbitales localisées, que est sans doute originale. Le deuxième est relié à l'application des approches de modélisation à des problèmes chimiques liés à des collaborations avec des expérimentateurs de l'Institut ou d'autres laboratoires français. Le projet est pertinent tant en termes de compétences que de faisabilité à moyen et long termes, car il s'insère essentiellement dans la continuité des axes de recherche actuelles de l'équipe.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Il s'agit d'une bonne équipe en chimie théorique caractérisée par un appréciable rayonnement national, démontré par le nombre de publications et la participation à des congrès nationaux. La visibilité internationale est très limitée. Le projet scientifique est très intéressant mais sa pleine réussite demande un fort engagement des membres de l'équipe. Il faut remarquer qu'il est bien centré sur les compétences des participants et en fort lien avec les thématiques de l'Institut.

- **Points forts et opportunités**

- Originalité des thématiques dans le cadre national
- Développement de méthodes théoriques originales
- Bonne implication dans des contrats ANR
- Bonne intégration de l'équipe dans les thématiques de l'Institut





– Points à améliorer et risques :

- Attractivité de l'équipe pour les doctorants (étranger et non)
- Publication dans journaux à IF élevé
- Visibilité internationale
- Responsabilité de projets nationaux

– Recommandations :

L'équipe doit mettre en place une politique de valorisation des compétences acquises et de ses potentialités au delà des frontières nationales, impliquant, par exemple, la participation à des conférences internationales ou l'accueil de chercheurs étrangers. Ceci peut aussi impliquer le développement de collaborations à l'étranger visant à l'intégration de l'approche VB dans un code de calcul quantique plus complexe que celui actuellement utilisé (Huckel). Ce dernier point représentera en effet le défi clé de l'équipe pour les années à venir sur lequel il faudrait focaliser les forces disponibles. En effet, en vu de la taille limitée de l'équipe, une réorganisation de l'activité de quelques uns de ses membres pourra être nécessaire (réduction d'activité liées à l'enseignement, par exemple). Enfin une coordination avec les équipes de Chimie Théorique voisines est souhaitable pour améliorer la visibilité de la discipline et, donc, de l'équipe même au sein de la Fédération de Chimie de Marseille.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
<b>ISM2 - Institut des Sciences Moléculaires de Marseille</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A+</b>	<b>A</b>	<b>A</b>
Biosciences	A	A+	Non noté	A	A
Chirosciences (BALABAN)	A+	A	Non noté	A	A
Chimie théorique et modèle (HUMBLE)	B	B	Non noté	A	B
Stéréo (CONSTANCIEUX)	A	A	Non noté	A+	A

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 et Technologies**

<b>Note globale</b>	<b>ST1</b>	<b>ST2</b>	<b>ST3</b>	<b>ST4</b>	<b>ST5</b>	<b>ST6</b>	<b>Total</b>
A+	6	9	12	8	12	11	58
A	11	17	7	19	11	20	85
B	5	5	4	10	17	8	49
C	2	1	2				5
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>32</b>	<b>25</b>	<b>37</b>	<b>40</b>	<b>39</b>	<b>197</b>
A+	25,0%	28,1%	48,0%	21,6%	30,0%	28,2%	29,4%
A	45,8%	53,1%	28,0%	51,4%	27,5%	51,3%	43,1%
B	20,8%	15,6%	16,0%	27,0%	42,5%	20,5%	24,9%
C	8,3%	3,1%	8,0%				2,5%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

**Intitulés des domaines scientifiques**

**Sciences et Technologies**

**ST1 Mathématiques**

**ST2 Physique**

**ST3 Sciences de la terre et de l'univers**

**ST4 Chimie**

**ST5 Sciences pour l'ingénieur**

**ST6 Sciences et technologies de l'information et de la communication**

## APPENDICE

S2UR120001670 - ISM2  
Institut des Sciences Moléculaires de Marseille - 0132364Z

### Réponse du directeur d'unité : Jean-Antoine RODRIGUEZ

#### ✓ *CORRECTIONS BIBLIOMETRIQUES DETAILLEES :*

##### ➤ Equipe BiosCiences :

Pour la période considérée à savoir 2006-2009 :

1) le sous groupe IM3I a publié 8 articles (IF > 1) + un brevet + 1 article non répertorié dans les bases de données. Le groupe est constitué de 3 EC ce qui donne 1.5 ETP. La production est donc :  $9/(4 \times 1.5) = 1.5$  publications/an/ETP. Mais il faut signaler que ces EC ont publié 9 articles hors thème non comptabilisés dans ce calcul (travaux débutés avant la création de BiosCiences).

2) Le groupe MetalOx a publié 19 articles (IF > 1) + 2 chapitres d'ouvrage + 1 article non répertorié. Le groupe est constitué de 2 CNRS et 4 EC ce qui donne 4 ETP. La production est donc :  $19/(4 \times 4) = 1.2$  publications/an/ETP. Mais il faut signaler qu'un des EC a publié 7 articles hors thème non comptabilisés dans ce calcul (travaux débutés avant la création de BiosCiences).

3) Le groupe Phox a publié 11 articles (IF > 1) + un brevet. Le groupe est constitué de 3 CNRS et 2 EC. Un des CNRS et un des EC sont arrivés en 2009 à mi-contrat. Sur 4 ans, le nombre d'ETP est donc  $(2 \times 4) + 2 + 2 + 1 = 13$  (3.25 par an). La production est donc :  $12/(4 \times 3.25) = 0.9$  publication/an/ETP. Pour être correct, nous estimons qu'il ne faudrait pas compter ces deux personnes récemment arrivées dans le groupe. La production serait alors :  $12/(4 \times 2.5) = 1.2$  publications/an/ETP.

4) Le groupe BioCat a publié 14 articles (IF > 1) + 1 chapitre d'ouvrage. Le groupe est constitué de 2 CNRS donc 2 ETP. La production est donc :  $14/(2 \times 4) = 1.8$  publications/an/ETP. Globalement, l'équipe BiosCiences a publié 65 articles + 2 brevets + 3 chapitres d'ouvrage. L'équipe est constituée de 7 CNRS (dont 1 arrivé en mi-contrat) et 11 EC (dont 1 arrivé en mi-contrat), ce qui donne 11.75 ETP. La production est donc :  $67/(4 \times 11.75) = 1.4$  publications/an/ETP.

##### ➤ Equipe HIT :

Pour l'équipe HIT, il convient d'effectuer les mêmes corrections que pour BiosCiences concernant les ETP. Le nombre ETP pour HIT est de 4 (8 EC). Le groupe a publié 25 articles. La production est donc :  $25/(4 \times 4) = 1.56$  publications/an/ETP.

✓ **COMPLEMENTS D'INFORMATION DU DIRECTEUR D'UNITE RELATIF  
AUX EQUIPES CTOM ET STEREO**

❖ **CTOM :**

L'**appréciation** sur le rapport tient notamment au décalage entre le rapport sur l'équipe "La productivité de cette équipe peut être qualifiée de très bonne dans l'ensemble (36 articles)" ... bon rayonnement scientifique national et elle est impliquée dans plusieurs projets nationaux" et les appréciations du rapport général "La production de cette équipe est très moyenne... 34 publications". On trouve aussi "un bilan insuffisant" et "(CTOM) ... est nettement en retrait".

Cette analyse de notre production doit sans doute se baser entre autres sur le bilan des ETP, mais il n'a pas été calculé pour notre équipe. Pour CTOM, 34 publications pour 3.5 ETP sur 5 ans donnent 1.94. Ce résultat correspond à la moyenne des équipes de l'UMR (~2) et est du même ordre que celui des autres équipes [exemple Stéreo, (1.8), Bioscience (1.3)]. Il convient de signaler que CTOM n'est pas "*nettement en retrait*" vis-à-vis de cet indicateur.

**Concernant l'IF moyen de CTOM** sur les publications à IF >1 : 2.95, il est en retrait par rapport à celui des autres équipes mais pas aussi "*nettement*" que le texte ne le dit et redit (exemple Biosciences : 3.25).

Ramenée à la taille de notre équipe, la participation à 4 ANR montre un dynamisme et une reconnaissance au niveau national qui ont été gommés du rapport général. Ce point a été exprimé dans le rapport sur l'équipe "... *bon rayonnement scientifique national et elle est impliquée dans plusieurs projets nationaux*".

**Concernant le rayonnement et l'attractivité de notre équipe.** Nous avons recruté 3 postdoctorants étrangers, (Allemand, Italien (2 ans), Indien), un chiffre qui, ramené à la taille de notre équipe, est très respectable, et non "*à la traîne*" vis-à-vis des autres équipes. Le projet EGIDE issu de la collaboration avec W. Klopper (Karlsruhe Allemagne) sur les PAH a conduit au recrutement d'un de ces postdoctorants. Cette collaboration active a conduit dans la période retenue à 4 articles, et un 5<sup>o</sup> vient de sortir. Elle a disparu, du compte-rendu qui a été fait sur l'équipe, et a fortiori du rapport général.

Concernant le rayonnement toujours, on souhaite signaler ici l'activité des 2 personnels du LCP qui rejoignent l'équipe CTOM (comme cela a été fait par exemple pour C&S qui rejoint Biosciences). Nous n'avions mentionné dans le bilan que la liste des publications de ces EC : 10 publications d'IF >1 qui viennent s'ajouter aux 34. On trouvera plus loin la visibilité internationale de ces membres, qui complète notre bilan (3 conférences invitées dans des congrès internationaux, 6 séminaires à l'étranger, un chapitre de livre).

**Notre projet d'équipe** autour de l'écriture Valence Bond d'états excités s'appuie sur l'expertise de ce petit groupe d'EC bien reconnus. Nous affichons la poursuite de cette activité "états excités" en tant que telle, c'est-à-dire pas seulement pour nourrir l'axe méthodologique. Nous regrettons que cette thématique "états excités" ait été aussi largement occultée dans l'analyse de notre équipe, et dans le rapport général.

Page 9 dans le chapitre rayonnement, attractivité et intégration, la précision "*C'est assurément ... CTOM -dont le bilan faible a été souligné par ailleurs- qui ...*" nous paraît au moins déplacée puisque ce chapitre concerne rayonnement, attractivité et intégration). A côté d'un mot sur notre rayonnement national, on aurait aimé en voir un sur l'attractivité, faisant référence aux postdoctorants passés dans notre petite équipe (Barthel (Allemagne), Akula-Bala (Inde), Nava (Italie)). Et voir évoquer notre intégration à l'UMR, puisque c'est le chapitre.

**La première recommandation du rapport** (p 5) nous semble enfin mériter aussi un commentaire : "La composante Chimie théorique de l'unité en constitue le maillon le moins performant. La gouvernance de l'UMR devra trouver les moyens d'y remédier, en particulier en favorisant le développement de collaborations sur des sujets réellement porteurs avec les expérimentateurs de l'équipe."

Nous ne reviendrons pas sur "*le maillon le moins performant*" et préférons discuter de cette recommandation. Telle qu'elle est rédigée, elle nous semble inutile et mal venue. Inutile puisque nous avons déjà une bonne implication dans l'UMR, soulignée dans le rapport sur l'équipe: "[le nombre d'ANR] et le nombre de publications en commun avec les autres équipes (12) dénotent aussi une excellente intégration au sein de l'Institut". Mal venue puisque notre équipe, comme les autres, est porteuse de projets scientifiques qu'elle doit mener à bien. Nous ne pourrions y parvenir que si nous gérons de façon équilibrée notre implication dans les projets des autres équipes. Cette phrase tend à déséquilibrer notre activité.

**Pour conclure**, nous souhaitons surtout réagir aux premiers mots de ce rapport : "Une quatrième composante, axée sur la chimie théorique, est de très petite taille et ses activités sont en retrait, tant au niveau bilan que rayonnement."

Certains indicateurs sont en retraits et nous en sommes conscients comme nous l'avons indiqué dans notre "SWOT" (IF > 5 et thèses soutenues), mais il est remarquable que malgré l'absence de doctorants, les permanents impliqués dans le projet aient tous une activité de recherche dans la discipline, pertinente en qualité et en quantité. Ramené en équivalent temps plein, nous publions au moins autant que les autres équipes, dans les bons ou très bons journaux de notre discipline, tout en assurant des fonctions pédagogiques parfois très exposées qui n'ont pas été soulignées. Notre rayonnement national, qualifié de "*bon*" dans le rapport sur l'équipe, pourra être complété par les indicateurs sur le rayonnement international des membres qui nous rejoignent sur le projet (voir liste en fin de réponse), et par l'accueil de postdoctorants. Cette introduction nous semble donc injuste et lapidaire. Elle donne le ton que prend le volet général de ce rapport lorsqu'il concerne notre équipe.

**Points remarquables** sur le rayonnement des membres qui rejoignent CTOM et qui étaient absents du bilan - extraits des fiches individuelles qui étaient fournies.

- Conférences invitées dans des congrès internationaux :

- (1) G.-H. Jeung, "Charge transfer reaction potential: State of the art", 20th International Conference on Molecular Energy Transfer, Arcachon, France, 03-07/06/2007.
- (2) G.-H. Jeung, "Charge transfer activation barriers in the metal oxidation reactions", Third Korean-French Symposium on Chemical Dynamics, Bordeaux, France, 16-18/07/2008.
- (3) G.-H. Jeung, "Potential barriers in the charge-transfer chemical reactions", Fourth Sino-French workshop on Molecular Spectroscopy, Dynamics and Quantum Control, Hefei, Chine, 22-26/10/2008.

- Séminaires à l'étranger :

- (1) G.-H. Jeung, 27/03/2006, "Adsorption of the electrophilic ligand to the metal: A molecular point of view", Department of Physics (Prof. S. Bililign), North Carolina A&T State University, Greensboro, NC, Etats-Unis.
- (2) G.-H. Jeung, 30/03/2006, "Ionic-covalent couplings in chemical bonding and reaction dynamics", Department of Chemistry (Prof. Z. Assefa), North Carolina A&T State University, Greensboro, NC, Etats-Unis.
- (3) G.-H. Jeung, 08/2006, "Metal clusters and adsorbed states", Department of Chemistry (Prof. Seung-Keun Kim), Seoul National University, Seoul, Korea.



(4) G.-H. Jeung, 20/08/2008, "Ionic-covalent coupling and adsorption on metal", Department of Chemistry (Prof. Yoon Sup Lee), Korea Advanced Institute of Science and Technology, Daejeon, Korea.

(5) D. Hagebaum-Reignier 12/2008, "Reactivity of excited alkali metals with small molecules" Brisbane, Australie (AIBN)

(6) G.-H. Jeung, 14/07/2010, "Monoxidation of metal atoms & Metal-ethene complexes", 21/07/2010, "Representations of Dirac matrices", Department of Chemistry (Prof. Yoon Sup Lee), Korea Advanced Institute of Science and Technology, Daejeon, Korea.

- Chapitre de livre

(1) G.-H. Jeung. Quantum chemical calculation of the charge transfer reaction potential surface. un chapitre dans "Gas Phase Molecular Reaction and Photodissociation Dynamics". éd. K.C. Lin et P.D. Kleiber. pp 207-226. Transworld Research Network. Kerala (2007).

- 2 publications ont été oubliées dans le bilan, en plus des 10 évoquées d'IF >1

UP12 (IF=1.54) P. Qi, G. Lazarov, A.M. Lyyra, G.-H. Jeung, Improved molecular constants for low vibrational levels of the F(4) 1-Sigma-g+ state of 7Li2, J. Molec. Spectrosc., 247 (2008) 184-186.

UP13 (IF=1.91) G.-H. Jeung, D. Hagebaum-Reignier, M. Jamieson, Cold collisions of alkali-atoms and chromium atoms, J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys., 43 (2010) 235208.

- Fonctions

Directeur adjoint en charge des affaires avec l'Asie-Pacifique, Direction des Relations Internationales. CNRS Paris. Prof G.-H. Jeung (délégation. 2007-8).

❖ **EQUIPE STEREO :**

Le rapport pointe le peu de valorisation au sein de l'équipe dont aucun brevet - ce qui est vrai. Toutefois, la valorisation ne se mesure pas seulement à l'aune du nombre de brevets. Pour exemple, un de nos contrats, présenté devant le comité (plus d'un demi million d'euro sur trois ans pour notre équipe incluant des fonds FUI), validé par le pôle de compétitivité EuroBioMed et la DGE, impliquant deux partenaires industriels et deux autres laboratoires publics, a conduit à la préparation de plus de 320 molécules, dont 5 "têtes de série" dans les domaines de l'oncologie et des antiviraux. Même s'il n'a, pour l'instant, pas donné lieu à des brevets pour des raisons de stratégie de divulgation contrôlée par le consortium, nous pensons que c'est un très bel exemple de valorisation des résultats du laboratoire dans le domaine du développement de nouvelles cascades multicomposés.

De même, le projet Novopioïdes auquel il est fait allusion, a été retenu par l'agence de valorisation de la Région PACA (ValorPaca) pour un financement de 1 an dans la cadre d'un projet de maturation pour lequel les résultats conduiront à un dépôt de brevet en 2011. Ces éléments factuels qui soulignent notre volonté de valoriser notre savoir-faire auraient pu être observés, voire analysés.



■ L'Université est une chance.

*Saisissons-la*

5, avenue Robert Schuman – 13 628 Aix-en-Provence Cedex 1

Tél. : 04 42 17 27 21 – Fax : 04 42 17 25 46

Le Président

**Observations d'Aix-Marseille Université sur le rapport d'évaluation**

S2UR120001670 - ISM2  
Institut des Sciences Moléculaires de Marseille - 0132364Z


**Demandes de modifications majeures :**

- Le bilan chiffré des équipes HIT et Biosciences résulte d'un calcul erroné des équivalents temps plein (ETP). Dans le calcul ETP, un chercheur compte pour 1 ETP alors qu'un enseignant-chercheur ne compte que pour 0.5. Tous les calculs ont été réalisés en comptant 1 ETP par EC. Ainsi (les détails sont reportés dans l'appendice I) : Pour l'équipe biosciences la production du sous groupe IM3I est de :  $9/(4 \times 1.5) = 1.5$  publications/an/ETP, celle du MetalOx de  $19/(4 \times 4) = 1.2$  publications/an/ETP, celle du groupe Phox de  $12/(4 \times 2.5) = 1.2$  publications/an/ETP, celle du groupe BioCat de  $14/(2 \times 4) = 1.8$  publications/an/ETP. La production globale de l'équipe biosciences est donc de  $67/(4 \times 11.75) = 1.4$  publications/an/ETP. Pour l'équipe HIT, il convient d'effectuer les mêmes corrections la production est de  $25/(4 \times 4) = 1.56$  publications/an/ETP. Pour l'équipe CTOM la production est de 1.94 publications/an/ETP
- L'équipe STEREO n'est évaluée, pages 20-22, que sur son activité de synthèse totale (soit sur 25 % de son activité) en ignorant 75 % de l'activité de l'équipe dans le domaine de la méthodologie en synthèse organique qui constitue son savoir-faire historique (réactions multicomposants, réactions domino, réactions organo- et métallo-catalysées, cycloadditions, dédoublements,...). Il est nécessaire de corriger ce biais.
- Le paragraphe à la page 8 « Huit brevets ont été déposés par l'équipe au cours des dernières années et l'exploitation des bases de données CHIRBASES a fait l'objet de deux contrats de licence. Ceci atteste, si besoin était, de l'attention que l'équipe porte à la valorisation des résultats. » est incomplet. Nous proposons la modification suivante :  
« Huit brevets ont été déposés par l'équipe au cours des dernières années et l'exploitation des bases de données CHIRBASES a fait l'objet de deux nouveaux contrats de licence qui s'ajoutent aux 16 contrats en cours de validité en Europe, Japon et USA. Le projet CHIRBASE a été distingué par l'attribution du prix de la division d'analyse d'excellence de la société Merck (Rahway USA) en 2008. Ceci atteste, si besoin était, de l'attention que l'équipe porte à la valorisation des résultats. »
- Des contradictions dans le rapport doivent être levées, ainsi la même équipe (CTOM) est elle jugée « très bonne » au début du rapport, puis « très moyenne » quelques pages plus loin et enfin « très en retrait » quelques pages après ! Des éléments complémentaires, de nature à aider à la rédaction du rapport sont contenus dans la réponse du directeur d'unité jointe en appendice II.
- Les fortes implications locales et nationales d'un certain nombre d'enseignants chercheurs de l'Unité tant sur le plan de l'administration de la recherche que de l'enseignement [directeur d'UFR, directeurs d'unités, chargés de mission, responsables de diplômes (Licences, Masters...)] ne peuvent être passées sous silence.

**Demandes de modifications mineures :**

- Page 3 : ligne 6, « Vice-Président de l'Université Paul Cézanne » au lieu de « Vice-Président des trois universités »
- Page 3 : lignes 8 et 9, « et STÉRéo » doit être placé à la suite de CTOM
- Page 4 : ligne 3, « quatre organes » au lieu de trois organismes
- Page 8 : ligne 40, « 1 Chem. Soc. Rev. » au lieu de « 1 Chem. Rev ».
- Page 8 : ligne 45 l'équipe Stéréo ne constituait pas comme indiqué « à elle seule l'UMR 6178 ». Une partie des personnels se retrouvait dans deux équipes de cette ancienne UMR qui en comptait cinq.
- Page 8 : ligne 48, il est écrit « ...un seul chercheur CNRS DR2 ne figurant pas comme auteur dans les publications de l'équipe pour la période 2006-2010 », ceci est erroné, tous les chercheurs de l'équipe ont publié, merci de le corriger.
- Page 8 : ligne 52, « dont 5 seulement incluant une à IF = 4,6 » au lieu de « dont 4 seulement et aucune à IF supérieur à 4,5»
- Page 9 : ligne 36, « enseignant-chercheur » au lieu de chercheur
- Page 9 : ligne 43, « UMR 6263 » au lieu de 8263
- Page 10 : ligne 29, « quatre organes » au lieu de trois
- Page 11 : ligne 12, « d'une interaction » au lieu de « d'une d'interaction »
- Page 20 : 1<sup>er</sup> chapitre, lignes 16 et 21 « Chem. Soc. Rev. » au lieu de « Chem. Rev. »
- Page 21 : ligne 2, « 53 » au lieu de « 95 »
- Page 21 : ligne 7, « (4) » au lieu de (7)
- Page 21 : 2<sup>ème</sup> chapitre, ligne 1 « sera » au lieu de « sear » et ligne 2 « Constantieux » au lieu de « Constancieux »

Marc PENA  
Président de l'Université  
Paul Cézanne



**Document rédigé en accord avec l'Université de Provence Aix-Marseille I et en accord avec l'École Centrale de Marseille**



L'Université est une chance.

*Saisissez-la*

3, avenue Robert Schuman – 13 628 Aix-en-Provence Cedex 1

Tél. : 04 42 17 27 21 – Fax : 04 42 17 25 46