

Nanoparticules hybrides pour le marquage de cellules cancéreuses

L'imagerie médicale entre dans l'ère des nanotechnologies

Pierre Adumeau, Felicia Leccia, Damien Boyer, Jean-Louis Canet, Arnaud Gautier, Laurent Morel, Thierry Gefflaut et Rachid Mahiou

Résumé Au cours de cette dernière décennie, l'utilisation de nanoparticules (NP) dans la détection et le traitement de nombreuses pathologies a augmenté significativement. Des NP hybrides luminescentes ont été développées dans le cadre du projet « Hybiotag » permettant la détection précoce de cellules tumorales prostatiques. Ces NP sont constituées d'une charpente de silice contenant des cœurs luminescents (luminophores), et possédant à leur surface des agents de reconnaissance (vecteurs) spécifiques des tumeurs malignes de la prostate, leur permettant de se fixer sur les cellules ciblées. Elles présentent des propriétés optiques tout à fait originales, permettant leur utilisation en imagerie biphotonique.

Mots-clés Nanotraccurs fluorescents, complexes organiques, nanoparticules silice, imagerie médicale, microscopie biphotonique, cancer de la prostate.

Abstract Towards the development of a new generation of multifunctional luminescent nanoprobes for medical imaging

In the last decade, the development of nanoparticles (NPs) for the detection and treatment of many diseases has dramatically increased. Specific luminescent NPs have been developed in the case of the "Hybiotag" project for early detection of prostate tumor cells. These organic-inorganic hybrid NPs consist in luminescent based silica cores (phosphors) bearing at their surface recognition agents (vectors) specific for targeting cancerous prostate tumors and allowing them to be anchored onto the targeted cells. These NPs exhibit peculiar optical properties which enable their use in biphotonic imagery.

Keywords Fluorescents nanoprobes, organic complexes, silica nanoparticles, medical imaging, biphotonic microscopy, prostate cancer.

Les sondes luminescentes nanométriques servant de marqueurs pour visualiser la présence d'espèces auxquelles elles sont attachées à la façon d'une « lanterne » sont des outils incontournables de la biologie actuelle. Elles sont en effet considérées comme des sondes confinant fortement la lumière et désignées par le terme anglais de « hot spots ». Cependant, avec peu d'informations sur la localisation anatomique précise et la physiologie de l'organe, la quantification de la concentration de la sonde *in vivo* dans une région définie ou un volume d'intérêt reste un défi. La détection de fluorescence est maintenant une technologie centrale pour la recherche en médecine et en biologie. Le décryptage en 2001 de la quasi-totalité du génome humain, qui a été rendu possible grâce au séquençage de l'ADN au moyen du marquage fluorescent, en est l'une des plus belles illustrations.

La dernière décennie a également été marquée par une véritable renaissance de la microscopie à fluorescence avec de nouvelles techniques basées sur l'optique non linéaire comme l'imagerie biphotonique ou à deux photons⁽¹⁾. En effet, sous l'action d'une source laser intense, l'absorption simultanée par un matériau de plusieurs photons devient possible, à la condition que l'énergie du niveau excité à atteindre soit un multiple entier de l'énergie des photons (figure 1).

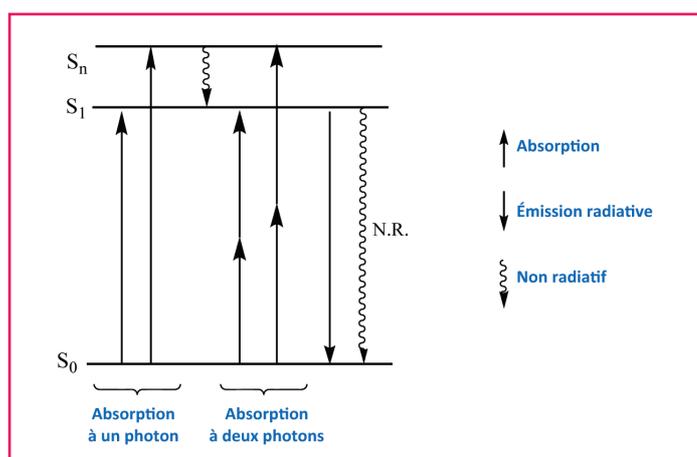


Figure 1 - Diagramme de Jablonski représentant l'absorption à un photon et l'absorption biphotonique d'un matériau.

L'absorption de plusieurs photons de faible énergie (le plus souvent dans l'infrarouge) mène donc à l'émission d'un seul photon de plus haute énergie. Ainsi, en raison des importants avantages qu'elle apporte, l'absorption biphotonique

est maintenant largement utilisée en bioimagerie [1-3]. Tout d'abord, l'utilisation de rayonnements moins énergétiques que ceux employés en imagerie classique permet non seulement de réduire les dommages causés aux tissus exposés, mais aussi de limiter le phénomène de photoblanchiment des marqueurs luminescents. Les grandes longueurs d'onde utilisées, situées dans le proche infrarouge, permettent de plus une pénétration profonde des tissus. En effet, il existe une gamme de longueurs d'onde située entre 700 et 1 100 nm, appelée « fenêtre de transparence biologique », pour laquelle les rayonnements ne sont pas diffusés et peu absorbés par les tissus (figure 2). Ainsi, l'utilisation de ces longueurs d'onde permet l'observation d'échantillons d'épaisseur supérieure à 500 μm , et autorise même l'imagerie *in vivo* sur petit animal.

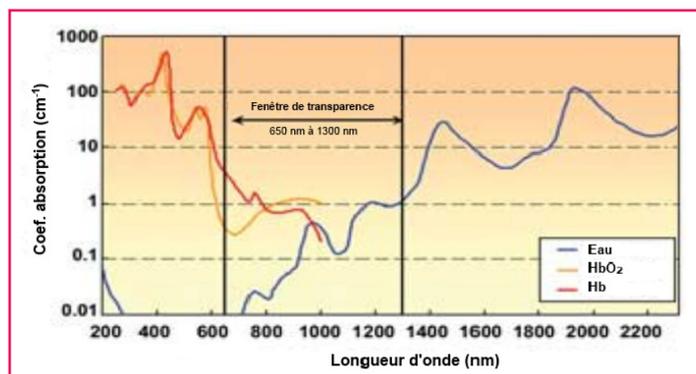


Figure 2 - Spectre d'absorption de différents composants des tissus dans le visible et l'infrarouge (Hb : hémoglobine ; HbO₂ : hémoglobine oxydée) ; d'après Photonics.com.

Parallèlement au développement de nouvelles techniques d'imagerie, des avancées technologiques importantes ont été réalisées sur les marqueurs fluorescents. Les fluorophores moléculaires, qui sont actuellement les plus employés [4-5], souffrent encore d'une durée d'utilisation temporelle limitée par la détérioration, induite par l'environnement, relativement rapide des propriétés optiques (instabilité thermique, oxydation...). C'est pourquoi une nouvelle génération de marqueurs a vu le jour, notamment basée sur des nanoparticules (NP) fluorescentes inorganiques pratiquement insensibles au milieu dans lequel elles sont plongées, telles que les nanocristaux de semi-conducteurs (quantum dots : Q-dots) dont le représentant le plus connu est le sulfure de cadmium (CdS). Mais ces Q-dots présentent des rendements lumineux qui restent faibles comparativement aux fluorophores moléculaires classiques, et la présence du cadmium, métal très toxique, en limite l'usage [6-7].

D'autres marqueurs inorganiques nanoparticulaires, métalliques (Au, Ag) [8] ou oxydes (Ln₂O₃ et LnVO₄ avec Ln = Y, Gd ou La) [9-10] sont aussi actuellement utilisés comme traceurs pour l'imagerie dans le suivi médical. Leurs émissivités restent cependant plus faibles que celles des Q-dots et des fluorophores moléculaires. Les études menées dans le cadre du projet « Hybiotag » se sont démarquées fortement des deux précédentes solutions. Des nanotraceurs « intelligents » basés sur des NP hybrides organiques/inorganiques, combinant la réponse lumineuse élevée des marqueurs moléculaires et la stabilité dans le temps des caractéristiques physico-chimiques des marqueurs inorganiques, ont été élaborés. Ces NP luminescentes à tailles et propriétés optiques contrôlées pour le marquage de cellules vivantes sont basées sur l'association covalente de

complexes organiques de terres rares et de silice. Elles allient non seulement la capacité à émettre de la lumière visible sous irradiation UV ou proche infrarouge (NIR), mais elles ont aussi la capacité de reconnaître et de se fixer sur les cellules malignes surexprimant la PSMA (« prostate specific membrane antigen »), un marqueur spécifique du cancer de la prostate. Pour permettre une bonne interaction entre cette protéine membranaire et le vecteur, ce dernier est relié à la nanoparticule par un bras espaceur souple, laissant au vecteur la liberté requise et lui assurant la furtivité nécessaire pour échapper aux défenses immunitaires. La PSMA étant surexprimée dans le cas d'une tumeur prostatique cancéreuse, les molécules vectrices greffées en surface des nanoparticules vont permettre à celles-ci de s'accumuler dans les zones concernées, et par le biais de leurs propriétés de luminescence, permettre le repérage des tumeurs à un stade de développement précoce. Or le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez les individus de sexe masculin et l'une des premières causes de décès par tumeur chez l'homme. Malheureusement, son dépistage se limite actuellement à deux examens peu spécifiques et de faible sensibilité : le toucher rectal et le dosage de la PSMA dans le sang. La mise au point de nouveaux outils de détection précoce est donc un enjeu crucial. Le schéma synoptique d'accès à la nanosonde visualise l'approche envisagée (figure 3), puis réalisée dans le cadre de ce projet avec les étapes 1, 2, 3 et 4 qui en ont constitué la trame.

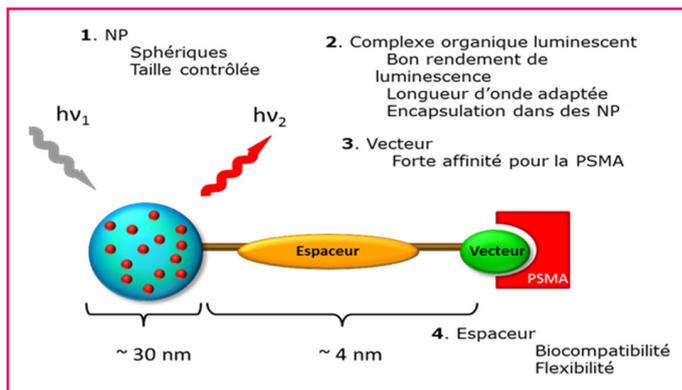


Figure 3 - Représentation de la nanosonde envisagée. NP : nanoparticule.

De la molécule aux nanoparticules luminescentes : la chimie en solution en première ligne

Les complexes organiques et les nanoparticules ont été synthétisés en utilisant des réactions chimiques en solution. Les ligands organiques ont été préparés par « chimie click » [11]. Cette branche de la chimie s'efforce de limiter l'impact sur l'environnement, par le biais de réactions se produisant dans l'eau à température ambiante et possédant entre autres des rendements élevés, une grande adaptabilité et ne générant pas de sous-produit toxique. Ainsi on a accès à une large gamme de composés dérivés de l'acide dipicolinique connus pour donner de bons résultats de luminescence avec l'europlum (émission rouge) et le terbium (émission verte) sous excitation UV [12]. La figure 4 reporte les étapes de synthèse des complexes les plus intéressants.

Les complexes présentant les meilleures propriétés de luminescence ont été incorporés dans des billes de silice en

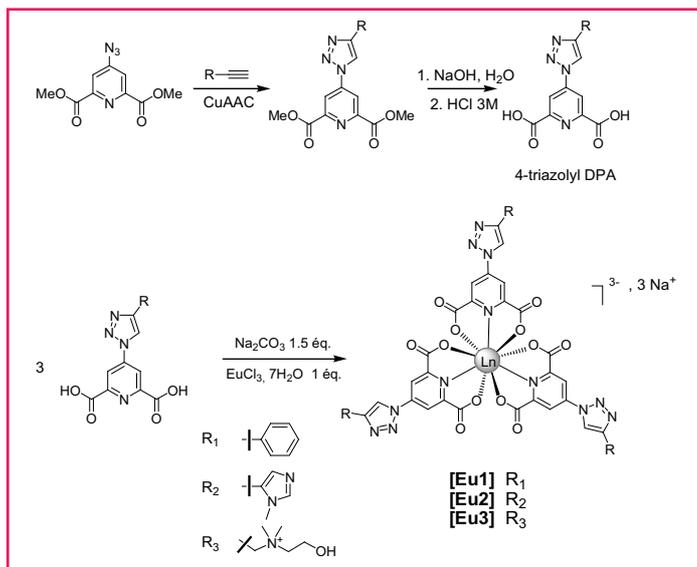


Figure 4 - Synthèse de complexes tris-dipicolinate de lanthanides $[\text{Ln}(\text{DPA})_3]^{3-}$ et des dérivés de l'acide dipicolinique substitué en position 4 par des groupements phényl (R1), imidazole (R2) ou choline (R3).

utilisant une méthode de synthèse en une seule étape (« one-pot ») par microémulsion inverse (w/o) impliquant l'orthosilicate de tétraéthyle $\text{Si}(\text{OEt})_4$ (TEOS) comme précurseur de silice, le cyclohexane comme phase organique, un tensioactif et de l'ammoniaque comme phase aqueuse. Les NP obtenues, contenant les complexes de lanthanides, ont une forme sphérique et un diamètre moyen de 20 nm avec une distribution étroite. Elles ont ensuite été fonctionnalisées en surface par des fonctions amines (sites d'accroche pour la vectorisation) grâce à un précurseur organosilicié, l'APTES ((3-amino-propyl)triéthoxysilane), qui est ajouté au milieu réactif lors d'une seconde étape. La production de ces nanoparticules constitue le cœur du projet (figure 5).

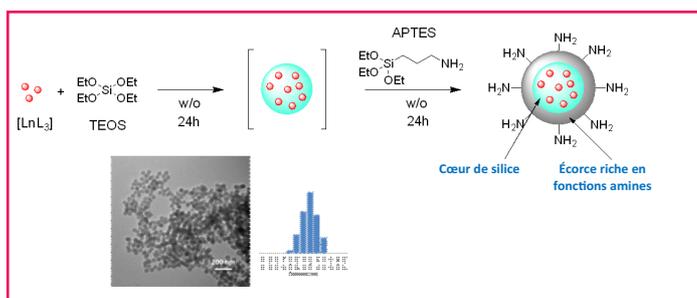


Figure 5 - Synthèse de nanoparticules (NP) de silice fonctionnalisées en surface par des amines, cliché MET et distribution de diamètre des NP.

Tout en conservant des rendements quantiques de fluorescence élevés (rendement quantique absolu $\text{QY} > 50\%$ pour Eu^{3+} ou Tb^{3+}), la présence de groupements aromatiques, permettant d'étendre le système π conjugué, entraîne l'extension des spectres d'excitation vers les grandes longueurs d'onde, comme le montre la figure 6 où l'on voit les transitions d'absorption caractéristiques des ligands dénotées $\pi\pi^*$ qui dominent en intensité comparativement aux transitions intraconfiguration purement électroniques 4f propres aux ions Eu^{3+} . Cette caractéristique a été mise à profit pour envisager d'autres champs d'applications que ceux prévus initialement dans le cadre du projet Hybiotag, notamment

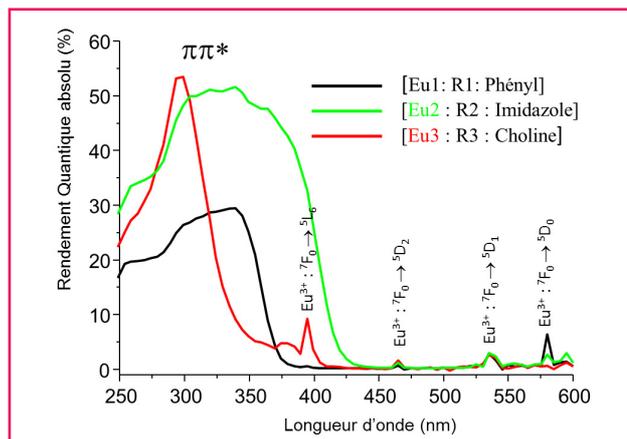


Figure 6 - Spectres d'excitation en rendement quantique de complexes d'euprécium des dérivés de l'acide dipicolinique substitué en position 4 par des groupements phényl (R1), imidazole (R2) ou choline (R3).

dans le domaine du marquage anti-contrefaçon ou de l'éclairage [13]. Indépendamment de ces potentialités d'application, cette extension du spectre d'excitation a été exploitée pour générer des effets non linéaires propices à l'imagerie biphotonique ou triphotonique en excitant les centres luminescents Eu^{3+} ou Tb^{3+} via les ligands dans le domaine de faible absorption des tissus, comme nous le verrons dans la suite.

Les nanoparticules obtenues par cette méthode sont toujours de forme sphérique et d'un diamètre sensiblement plus élevé que celui des NP non fonctionnalisées, passant de 20 nm à 30 nm. Ces NP ont ensuite été PEGylées (PEG : polyéthylène glycol, couramment utilisé comme espaceur et agent de furtivité cellulaire). Ce bras espaceur qui relie le vecteur à la NP requiert des caractéristiques spécifiques pour cibler efficacement la PSMA, notamment au niveau de sa longueur. Cette contrainte a imposé un choix de PEG comportant une chaîne composée de onze unités éthylène glycol correspondant à une longueur d'environ 4 nm. Le greffage des molécules de PEG sur les sites d'accroche a été réalisé par couplage peptidique. Les NP ainsi fonctionnalisées conservent les propriétés optiques initiales.

Nanoparticules et cellules cancéreuses : la vectorisation, un outil de ciblage et de reconnaissance cellulaire

La dernière étape, cruciale en termes d'objectif finalisé affiché dans le cadre de cette étude, a consisté en la vectorisation des NP pour réaliser une nanosonde spécifique de la PSMA. Elle s'est déroulée en deux étapes, l'une très théorique basée sur la modélisation par « docking »⁽²⁾ de vecteurs analogues du NAAG, le substrat naturel de la PSMA (figure 7).

Cette première étude a permis de définir deux vecteurs comme candidats prometteurs pour la vectorisation de NP vers les cellules tumorales prostatiques, présentant des affinités très élevées pour la PSMA. La seconde a été basée sur une approche expérimentale liée à l'affinité réelle des vecteurs sélectionnés et synthétisés vis-à-vis des lignées cellulaires LNCaP ou PC3. Les résultats *in vitro* sur ces souches ont permis de confirmer l'innocuité des NP, sans pour autant

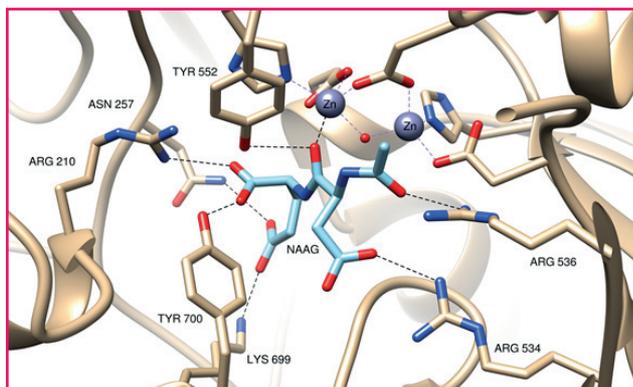


Figure 7 - Position du NAAG dans le site actif de la PSMA.

mettre en évidence une affinité exacerbée autorisant leur localisation précise en imagerie optique.

Nanoparticules et toxicité : vers l'internalisation cellulaire pour le diagnostic

Les nanosondes élaborées et caractérisées ont fait l'objet de plusieurs évaluations *in vitro* puis *in vivo*. Dans un premier temps, une étude de cytotoxicité a été réalisée en exposant des cellules PC3 et LNCaP, deux lignées cellulaires de cancers prostatiques, à des concentrations croissantes en NP. Trois types de NP luminescentes ont été utilisées correspondant aux NP nues, PEGylées, et enfin PEGylées et vectorisées pour respecter la chaîne de la procédure du projet. Le taux de cellules survivantes, mesuré 24 h après exposition aux NP, montre globalement une faible cytotoxicité. Cependant, une différence est observée entre les NP nues et celles fonctionnalisées en surface. Ces dernières présentent une biocompatibilité accrue, notamment dans le cas de cellules LNCaP. La capacité des NP à pénétrer les cellules a aussi été évaluée en utilisant des cultures cellulaires LNCaP soumises aux différentes NP, fixées dans une résine, découpées au microtome et analysées au microscope électronique à transmission (MET). Indépendamment de la présence de molécules vectrices à leur surface, les NP sont internalisées par endocytose, comme le montrent les invaginations observées sur les clichés de la *figure 8* (flèches blanches). Cette internalisation non spécifique est cependant encourageante puisqu'elle conditionne leur concentration dans les tissus et tumeurs malignes.

Dans un deuxième temps, les effets sur l'organisme de l'exposition aux nanosondes ont été étudiés. À cette fin, des suspensions de NP PEGylées ainsi que PEGylées et vectori-

sées ont été administrées par injection intraveineuse à des souris à des doses de 25 mg/kg. Des coupes histologiques réalisées sur les organes de souris 24 h après l'injection n'ont pas révélé de désorganisation ou d'inflammation des tissus. Enfin, aucune létalité n'est observée sur une période de cinq jours suivant l'injection pour les deux types de NP. Les nanosondes ayant montré leur innocuité *in vivo*, il nous a été possible d'étudier leur biodistribution en analysant leur répartition dans l'organisme, ainsi que leur élimination dans le temps. Les sujets sains ont été euthanasiés après une durée variant de 30 min à cinq jours après l'injection intraveineuse. Les organes ont ensuite été prélevés et analysés par spectrofluorimétrie en se focalisant sur l'intensité de fluorescence de Eu^{3+} induite sous rayonnement UV (*figure 9*).

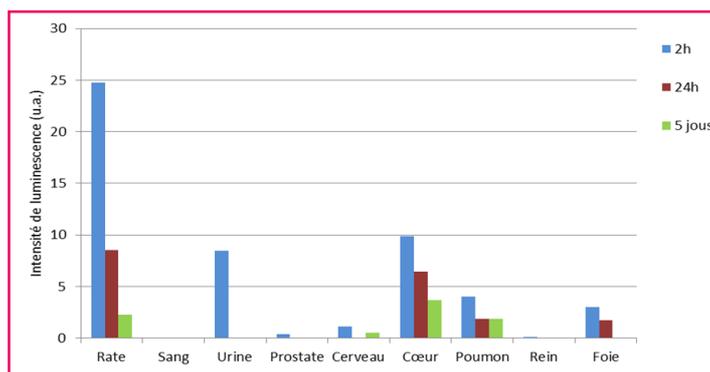


Figure 9 - Intensité de luminescence émise à 616 nm, sous excitation UV, par les organes et fluides de souris après injection de nanoparticules PEGylées luminescentes.

Aucune différence n'a été observée entre les deux types de NP. Nous constatons une absence totale de NP dans le sang 2 h après l'injection, signifiant qu'elles ont quitté le compartiment sanguin en se répandant dans les organes et/ou en étant évacuées par les reins dans le système urinaire. La biodistribution est très hétérogène au sein des différents organes, la plus forte concentration étant observée dans la rate. L'analyse de la biodistribution dans le temps montre que la quantité de nanosondes est réduite au moins de moitié au bout de cinq jours. Cette étude a été réitérée sur des souris porteuses d'une tumeur prostatique. Les tumeurs ont été développées sur des souris immunodéficientes, par injection sous-cutanée de cellules tumorales prostatiques de lignée LNCaP, qui surexprime la PSMA. Les résultats obtenus sont tout à fait semblables à ceux obtenus sur les souris saines, avec des cinétiques d'élimination et des doses stockées dans les organes similaires. Aucune accumulation précise n'a été cependant observée dans les tumeurs. Ce résultat étonnant semble montrer une incapacité des nanosondes à

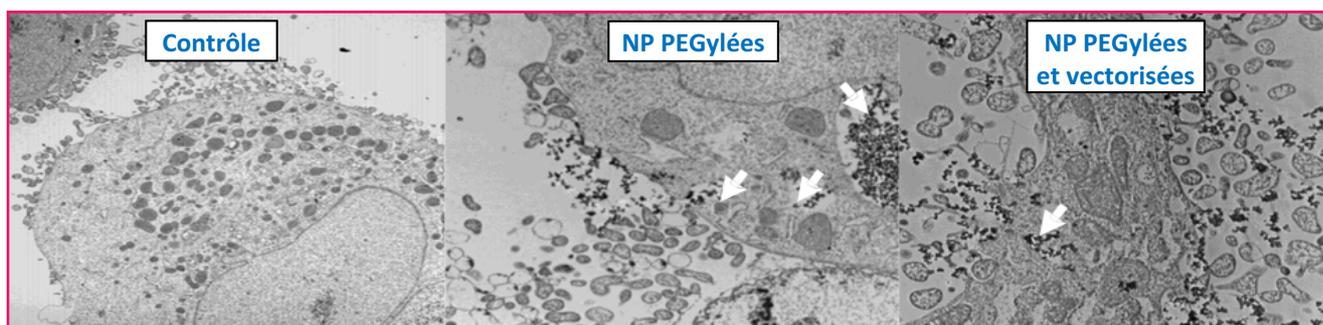


Figure 8 - Clichés MET de coupe cellulaire de LNCaP après exposition à des suspensions de nanoparticules.

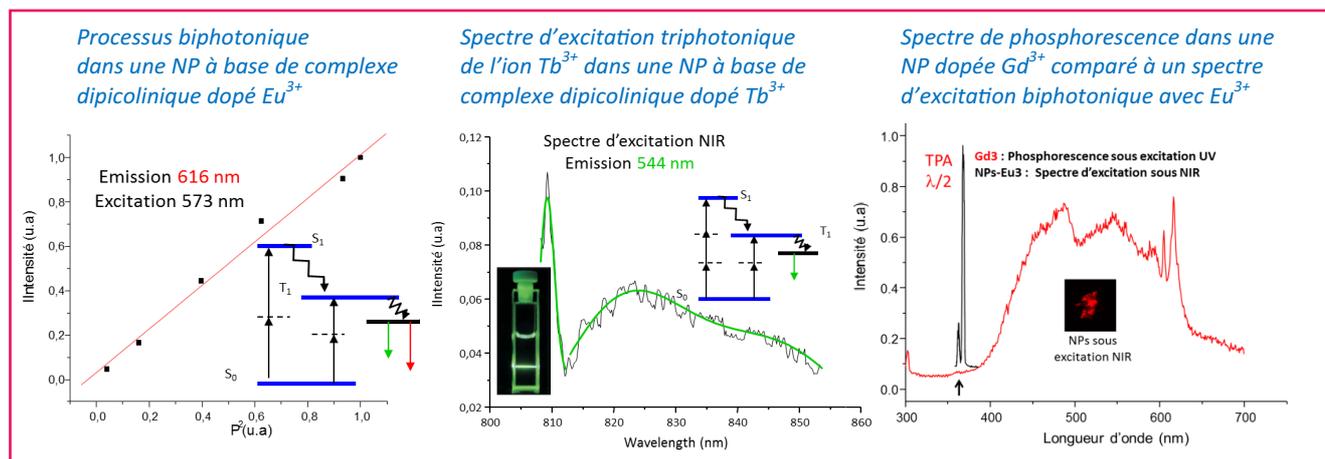


Figure 10 - Résultats optiques sous excitation biphotonique et triphotonique. NP : nanoparticule.

se concentrer dans les zones tumorales, que ce soit par ciblage passif grâce à l'effet EPR (« enhanced permeability and retention »), ou par ciblage actif grâce à la présence d'un vecteur spécifique attesté comme ciblant la PSMA.

Nanoparticules et luminescence : l'imagerie multiphotonique en ligne de mire

Les NP envisagées et synthétisées dans le cadre du projet Hybiotag ont en premier lieu une propriété de luminescence dont le rendement permet de les considérer comme sonde optique. De ce fait, à toutes les étapes de synthèse, ces propriétés ont été vérifiées en termes de spectres d'absorption, d'excitation, d'émission de lumière ou de l'analyse des cinétiques de fluorescence à la fois en régime linéaire sous excitation UV ou en régime non linéaire sous excitation biphotonique ou triphotonique. Dans tous les cas, les réponses spectrales sont caractéristiques des centres luminescents Eu^{3+} ou Tb^{3+} . Les résultats les plus prometteurs concernent les excitations biphotoniques ou triphotoniques enregistrées à température ambiante comme le montre la *figure 10*.

Outre l'obtention d'effets non linéaires au travers d'une excitation résonnant avec l'état singulet S_1 , nous avons montré qu'il était possible de générer de tels processus en résonance avec l'état triplet T_1 .

Conclusion

Le projet Hybiotag a porté, entre autres, sur la synthèse d'une bibliothèque de ligands dérivés de l'acide dipicolinique, connus pour les excellentes propriétés de luminescence des complexes qu'ils forment avec les ions europium(III) et terbium(III). Les complexes les plus prometteurs ont été incorporés dans des nanoparticules de silice par microémulsion inverse pour aboutir à des nanohybrides présentant des propriétés de luminescence remarquables aussi bien sous excitation UV que sous excitation IR en régime biphotonique ou triphotonique.

La présence de fonctions amine primaire a été utilisée pour le greffage de chaînes PEG à la surface des nanoparticules par le biais d'un couplage peptidique. La présence d'esters de *N*-hydroxysuccinimide à l'extrémité de ces chaînes PEG a permis de conjuguer un inhibiteur de la PSMA avec les nanoparticules luminescentes, fournissant ainsi un modèle de nanosonde recherchée.

L'étude de cytotoxicité menée *in vitro* sur des lignées PC3 et LNCaP a permis de conclure à la faible cytotoxicité des nanosondes et a confirmé l'importance de la PEGylation sur la biocompatibilité de ces dernières. Les tests *in vivo* ont également montré l'innocuité des nanosondes, aucune inflammation, désorganisation tissulaire ou létalité n'étant détectée après exposition prolongée. La biodistribution des nanoparticules a été évaluée et s'est révélée extrêmement hétérogène, les concentrations variant énormément d'un organe à l'autre. Les nanoparticules quittent le compartiment sanguin rapidement, en moins de deux heures, et se répartissent dans les organes ou bien sont éliminées par le système urinaire. Cette étude menée sur une durée de cinq jours a révélé que les nanosondes étaient rapidement éliminées de l'organisme.

L'administration de ces nanoparticules à des souris porteuses de tumeurs prostatiques n'a pas mis en évidence d'effet de concentration dans les tumeurs. La conception d'inhibiteurs inédits de la PSMA, afin de les utiliser comme vecteurs originaux pour les nanosondes, a été menée. Une étude de docking a permis dans un premier temps de déterminer les affinités théoriques entre la PSMA et vingt structures dérivées du substrat naturel de cette protéine, le NAAG. Deux structures particulièrement prometteuses ont été sélectionnées grâce à cette étude. L'élaboration de ces deux candidats, impliquant la synthèse chimio-enzymatique d'acides aminés non naturels, est en cours. Ces nouveaux inhibiteurs de la PSMA devraient permettre une détection plus efficace des cellules prostatiques cancéreuses.

Les auteurs remercient l'Agence nationale de la recherche (ANR) pour leur soutien financier dans le cadre du projet Hybiotag-P2N (Convention 2010 NANO 001 01-03).

Ils remercient Lionel Nauton et Vincent Thery, chercheurs à l'ICCF dans l'équipe SEESIB, pour les modélisations des vecteurs.

Felicia Leccia remercie la Région Auvergne et le Fonds Européen de Développement Régional (R72-p2 : 2012-2014) pour le financement de son post-doctorat.

Notes et références

- (1) Biphotonique : mécanisme d'absorption à deux photons, généralement dans l'infrarouge.
- (2) Modélisation Sybyl-X, via le module Surfex-Dock en mode GeomX.
- [1] Mertz J., Nonlinear microscopy: new techniques and applications, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **2004**, *14*, p. 610.
- [2] Kim H.M., Cho B.R., Two-photon probes for intracellular free metal ions, acidic vesicles, and lipid rafts in live tissues, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42*, p. 863.
- [3] Andraud C., Maury O., Lanthanide complexes for nonlinear optics: from fundamental aspects to applications, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, p. 4357.

- [4] Aslan K. *et al.*, Plasmon light scattering in biology and medicine: new sensing approaches, visions and perspectives, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2005**, 9, p. 538.
- [5] Aslan K. *et al.*, Metal-enhanced fluorescence: an emerging tool in biotechnology, *Curr. Opin. Biotech.*, **2005**, 16, p. 55.
- [6] Sargent E.H. *et al.*, Infrared quantum dots, *Adv. Mater.*, **2005**, 17, p. 515.
- [7] Selvan S.T. *et al.*, Functional and multifunctional nanoparticles for bioimaging and biosensing, *Langmuir*, **2010**, 26, p. 11631.
- [8] Liz-Marzán L.M., Nanometals: formation and color, *Mater. Tod.*, **2004**, 7(2), p. 26.
- [9] Roux S. *et al.*, Functionalization of luminescent aminated particles for facile bioconjugation, *ACS Nano*, **2008**, 2, p. 2273.
- [10] Antogni A. *et al.*, Organic functionalization of luminescent oxide nanoparticles toward their application as biological probes, *Langmuir*, **2008**, 24, p. 11018.
- [11] Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B., Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, p. 2004.
- [12] Chamas Z.E.A., Guo X., Canet J.-L., Gautier A., Boyer D., Mahiou R., Clicked dipicolinic antennae for lanthanide luminescent probes, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, p. 7091.
- [13] Boyer D., Mahiou R., Franville A.C., Canet J.-L., Gautier A., Adumeau P., Deloncle R., Deschamps J., Novel complexes of rare earth and luminescent organic hybrid materials, European Patent EP 2578581-A1, n° 12187378.0-2,05/10/2012.



P. Adumeau



F. Leccia



D. Boyer



J.-L. Canet



R. Mahiou



L. Morel



T. Gefflaut

Pierre Adumeau est doctorant, Felicia Leccia, postdoctorante, Damien Boyer et Jean-Louis Canet, maîtres de conférences à l'École Nationale de Chimie de Clermont-Ferrand, Arnaud Gautier et Rachid Mahiou (*auteur correspondant*), directeurs de recherche au CNRS, Laurent Morel et Thierry Gefflaut, professeurs, à l'Université Blaise Pascal*

* Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, ICCF, UMR 6296 CNRS/UBP/ENSICC, 24 avenue des Landais, F-63171 Aubière Cedex.
Courriel : rachid.mahiou@univ-bpclermont.fr



Institut de Chimie Moléculaire de Reims UMR CNRS 7312



Avec un effectif de plus de 110 titulaires et contractuels, l'ICMR développe son activité autour de 5 axes de recherche :

- Méthodologie en synthèse organique
- Biomolécules : synthèse et mécanismes d'action
- Chimie de coordination
- Isolement et structure
- Polymères fonctionnels et réseaux

La plate-forme d'analyse et de transformation (PIAnET) mise en œuvre par l'ICMR apporte un appui aux projets des laboratoires du site rémois ainsi qu'aux partenaires scientifiques externes et aux entreprises, pour la caractérisation structurale des composés moléculaires (produits de synthèse, substances naturelles) et l'analyse chimique quantitative.

Les travaux réalisés dans ces domaines d'expertise débouchent sur de nombreux partenariats avec le secteur industriel (Airbus-DS, ARD, Bayer, Guerbet, LVMH, Michelin, Pierre Fabre, Schneider Electric, Soliance...).

Les domaines de recherche de l'ICMR s'inscrivent dans la stratégie des pôles de compétitivité Industries et Agro-Ressources (IAR) et Matériaux, dans les thématiques des structures fédératives CAP-santé et Condorcet (agro-sciences et environnement) et dans des réseaux et groupes thématiques du CNRS (GDR Symbiose, Chimiothèque Nationale).

L'ICMR est laboratoire support pour les formations Master de l'Université de Reims Champagne Ardenne dans les domaines de la chimie, de la pharmacie, des nanosciences, de la qualité, de l'environnement et des agrosciences.

L'ICMR recrute chaque année une quinzaine de doctorants, chercheurs contractuels et permanents. Les offres correspondantes peuvent être consultées sur le site Internet : www.univ-reims.fr/icmr

