

Composants et systèmes auto-assemblés hautement fluorés pour le diagnostic et la thérapie

Marie Pierre Krafft et Jean G. Riess

Résumé

Les fluorocarbures (FC) combinent une inertie chimique et biologique exceptionnelle avec une forte capacité de dissolution des gaz, une extrême hydrophobie, ainsi qu'une lipophobie prononcée. Leur très faible solubilité dans l'eau permet de stabiliser les microbulles injectables qui servent d'agent de contraste en échographie. Ces agents permettent de diagnostiquer plus efficacement les anomalies cardiaques, tant structurelles que fonctionnelles. Des émulsions de FC submicroniques, stables et injectables, stériles et prêtes à l'emploi ont été formulées, qui permettent de délivrer de l'oxygène aux tissus et, par exemple, de réduire le recours à la transfusion sanguine en chirurgie. Le transport d'O₂ sous la forme de microbulles osmotiquement stabilisées par un FC est également étudié. Des microbulles et émulsions ciblées sont destinées au diagnostic moléculaire par échosonographie ou par imagerie de résonance magnétique, et à la délivrance ciblée de médicaments. Divers systèmes dispersés basés sur des composants fluorés, tels qu'émulsions et microémulsions, directes ou inverses, vésicules et tubules, sont étudiés comme vecteurs de médicaments. La voie pulmonaire est particulièrement attrayante. Des fluorocarbures gazeux pourraient entrer dans la composition de nouveaux surfactants pulmonaires de remplacement. Des matériaux hautement fluorés servent en ophtalmologie et en chirurgie réparatrice.

Mots-clés

Perfluorocarbure, microbulle, diagnostic, ultrasons, imagerie par résonance magnétique, émulsions, transport d'oxygène, substitut du sang, surfactant pulmonaire, ciblage, imagerie moléculaire, vectorisation du médicament, chirurgie réparatrice.

Abstract

Highly fluorinated components and colloids for diagnosis and therapy

The exceptionally strong intramolecular binding and weak intermolecular cohesiveness of liquid FCs result in unique combinations of outstanding chemical and biological inertness, high O₂- and CO₂-dissolving capacities, and extreme hydrophobicity, as well as pronounced lipophobicity. The low water solubility of FC gases allows development of stable injectable micron-size gas bubbles that serve as contrast agents for ultrasound diagnosis. The FC gas compensates for Laplace pressure and arterial pressure, thus opposing dissolution of the microbubbles in the blood. Several such FC-based microbubble contrast agents have been approved by the EMEA or FDA in the recent years. Targeted microbubbles and emulsion droplets are now being investigated that allow molecular imaging of disease using ultrasound or magnetic resonance, as well as drug delivery. Injectable FC emulsions for *in vivo* oxygen delivery require use of a FC that is readily excreted, capable of producing stable emulsions and easy to manufacture. Perfluorooctyl bromide, a slightly lipophilic FC, fulfills these conditions. Stable, heat sterilized, ready-for-use submicron-size FC-in-water emulsions were obtained with phospholipids as emulsifiers. Addition of perfluorodecyl bromide reduces droplet growth through molecular diffusion. *In vivo* oxygen delivery has been established through preclinical experimentation and human clinical trials. Various FC-based colloids, including emulsions, reverse emulsions, vesicles, etc., may find applications in controlled drug delivery. Other FCs are used in ophthalmology. Some FCs have potential for lung surfactant replacement. Highly fluorinated polymers are widely used in reconstructive surgery.

Keywords

Perfluorocarbon, microbubble, diagnosis, ultrasound, magnetic resonance imaging, emulsion, oxygen delivery, blood substitute, lung surfactant, targeting, molecular imaging, drug delivery, reconstructive surgery.

Les fluorocarbures (FC) et les chaînes perfluoroalkyles (F-alkyles) sont connus pour leurs propriétés spécifiques [1-2]. Ces propriétés n'ont rien de mystérieux : elles dérivent directement des caractéristiques électroniques et dimensionnelles de l'atome de fluor. Il en découle, en particulier, un contraste extrême et unique entre la force des liaisons intramoléculaires (les plus fortes rencontrées en chimie organique) et la faiblesse de la cohésion intermoléculaire. Ces interactions conduisent souvent à des propriétés, ou combinaisons de propriétés, qui ne peuvent pas être obtenues

avec des matériaux non fluorés. Citons, pour une volatilité donnée, une solubilité dans l'eau beaucoup plus faible que celle que l'on peut atteindre avec tout autre composé. De même, c'est la combinaison d'une capacité de dissolution des gaz inégale et d'une extrême inertie biologique qui crée le potentiel d'un transporteur d'oxygène injectable. C'est d'ailleurs, contrairement à ce qui se passe pour la plupart des substances médicamenteuses, l'inertie chimique et biologique inégale des FC qui est la base commune à l'essentiel de leur potentiel d'applications biomédicales. Cette inertie

est illustrée par le fait qu'il est tout à fait possible de boire un FC par litres, ou de remplir les poumons d'un patient d'un FC liquide, sans qu'il en résulte d'effets secondaires notables. Plus rigides et plus volumineuses que les chaînes alkyles analogues, dotées d'une extrême hydrophobie, jointe à une liphobie prononcée, les chaînes perfluorées tendent à se ségréger et à s'auto-assembler (grâce à un effet hydrophobe augmenté d'un effet lipophobe) en films, membranes, vésicules et autres édifices supramoléculaires stables et généralement nanocompartimentés [2-3].

Parmi les propriétés des FC qui participent à leur potentiel biomédical, citons encore les pressions de vapeur bien plus élevées que celles des analogues non fluorés de masse moléculaire similaire, les tensions superficielles les plus faibles que l'on sache atteindre, des compressibilités et des coefficients d'étalement élevés, des indices de réfraction et des susceptibilités magnétiques proches de ceux de l'eau, une densité pratiquement double de celle de l'eau, l'absence de protons et la disponibilité d'une sonde ^{19}F abondante et sensible pour la RMN. Les alcanes semi-fluorés pourraient jouer un rôle particulier comme composants de systèmes fluorés pour le biomédical dans la mesure où leur inertie biologique et leur mécanisme d'excrétion semblent s'apparenter à ceux des FC, alors que leur caractère amphiphile leur donne une capacité marquée à s'auto-associer et à participer ainsi à l'élaboration de systèmes supramoléculaires.

Un diagnostic plus sûr

Des microbulles élastiques injectables, stabilisées par un gaz fluoré, ont été développées pour servir d'agent de contraste pour le diagnostic par ultrasons. Ces microbulles agissent comme réflecteurs et résonateurs lorsqu'elles sont soumises à un champ d'ondes ultrasonores. En l'absence de FC, des microbulles d'air injectées dans le sang se dissolvent très rapidement sous l'action conjointe de la pression artérielle et de la pression de Laplace, trop rapidement pour permettre un examen radiologique efficace. L'introduction du FC, qui est beaucoup moins soluble dans l'eau que les gaz respiratoires, stabilise les microbulles osmotiquement et prolonge significativement leur persistance intravasculaire (figure 1) [4]. De plus, les microbulles interagissent avec les ondes ultrasonores incidentes et génèrent des harmoniques. La manipulation des ondes incidentes et le filtrage de la fréquence d'émission permettent de retenir les seuls harmoniques et de dégager ainsi une image spécifique des microbulles et, par conséquent, des tissus qui en contiennent, c'est-à-dire principalement les cavités cardiaques, les vaisseaux et capillaires sanguins. Il en résulte une amplification considérable du contraste entre tissus sains et pathologiques. L'utilisation de telles microbulles en échocardiographie permet de diagnostiquer des anomalies cardiaques structurales ou fonctionnelles. La destruction contrôlée des microbulles par une impulsion ultrasonore de forte intensité permet de visualiser et quantifier la perfusion des organes en suivant la réapparition de bulles nouvelles apportées par le flux sanguin.

Dans ce domaine, les recherches s'orientent maintenant vers l'ingénierie de microbulles fluorées dont la persistance intravasculaire est accrue, ainsi que de microbulles ciblées, capables de reconnaître la signature moléculaire (plutôt que les signes anatomiques) d'une pathologie ; on parle alors d'imagerie moléculaire [5-6]. Pour cela, des anticorps et autres ligands, susceptibles de reconnaître des antigènes exprimés à la surface de cellules-cibles malades, sont fixés à la surface des microbulles (figure 2). On peut ainsi localiser précisément et spécifiquement un caillot sanguin, une plaque d'athérome (« cholestérol »), une zone d'inflammation ou une région d'angiogenèse liée au développement d'une tumeur. D'autres microbulles fluorées sont destinées à servir de vecteurs de médicaments ou de gènes. Ces microbulles peuvent également être ciblées et le relargage de la charge médicamenteuse dans les tissus à traiter peut être déclenché par une impulsion ultrasonore. L'association bulles/ultrasons peut aussi servir d'outil thérapeutique : elle permet, par exemple, de disloquer des caillots sanguins, en présence ou non d'un agent thrombolytique. Enfin, l'emploi de microbulles d'oxygène est envisagé pour l'oxygénation de tissus et organes menacés d'ischémie. La découverte récente d'un effet synergique stabilisant entre un amphiphile fluoré composant la paroi de la microbulle et le gaz fluoré interne (figure 3), et la possibilité d'une maîtrise accrue des caractéristiques des bulles, devraient faciliter ces projets [7].

Toujours dans le domaine du diagnostic, des émulsions de FC ciblées permettent aussi l'imagerie de diverses pathologies grâce à leur signature moléculaire spécifique (figure 2) [6]. La fixation, grâce par exemple à des intégrines spécifiques de gouttelettes sur la surface d'un organe ou d'un tissu, induit en effet une amplification remarquable de la réflexion des ultrasons. Alors que le contraste causé par des gouttelettes de FC isolées est faible, une fine couche de gouttelettes contiguës se comporte comme un film de FC continu et crée une interface réfléchive efficace. L'incorporation de matériel paramagnétique, tel qu'un complexe de gadolinium, permet aussi d'exploiter le phénomène en imagerie de résonance magnétique (IRM). Citons encore les recherches qui utilisent, en IRM, la présence du noyau ^{19}F ou l'exclusion du proton. On peut ainsi localiser et suivre l'absorption puis l'élimination d'un FC *in vivo*. On peut également dresser la carte et suivre les variations de l'oxygénation tissulaire, ou détecter des tissus tumoraux très vascularisés, grâce à la pertur-

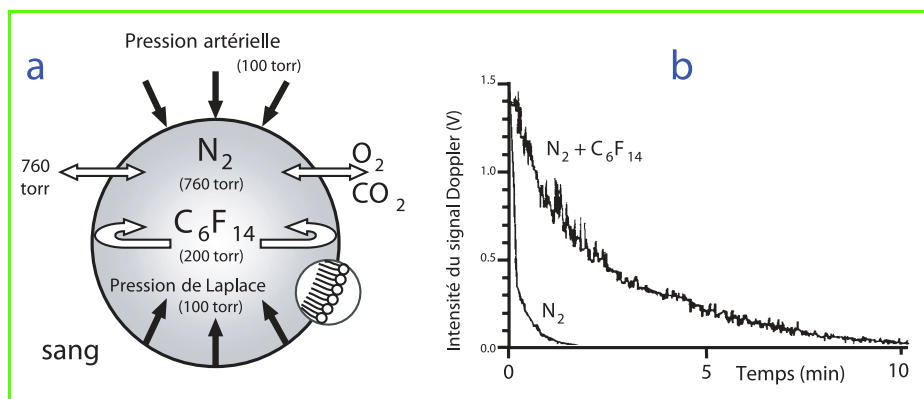


Figure 1 - a) Le concept de stabilisation osmotique des microbulles par un fluorocarbure : la pression partielle du FC contrebalance l'action combinée de la pression de Laplace et de la pression sanguine. Les gaz du sang, solubles dans l'eau, diffusent librement à travers la paroi de la bulle ; b) Décroissance comparée du signal ultrasonore (signal Doppler) chez le lapin, en fonction du temps, de microbulles contenant ou non du perfluorohexane.

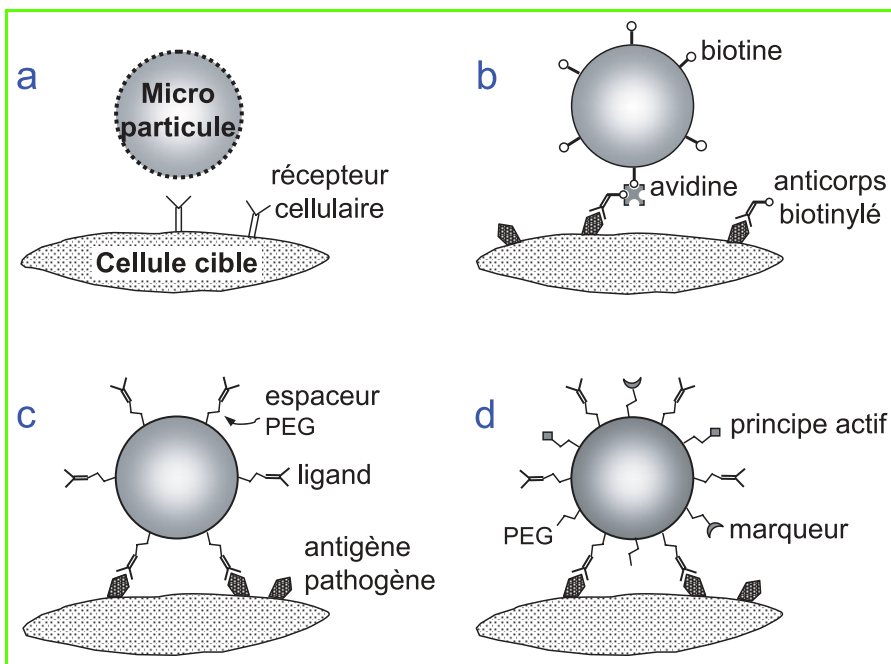


Figure 2 - Représentation schématique de diverses stratégies de ciblage de microbulles ou de gouttelettes d'émulsions de FC pour l'imagerie moléculaire et la délivrance du médicament. a) ciblage passif grâce à l'aptitude de certains composants membranaires (par exemple, l'albumine ou la phosphatidylsérine) à se lier à des récepteurs exprimés à la surface de la cellule cible ; b) liaison, grâce à des interactions biotine/avidine, à des anticorps ou autres ligands capables de reconnaître des antigènes spécifiques d'une pathologie ; c) liaison covalente de tels ligands, généralement *via* un espaceur poly(éthylène glycol), à un composant de la paroi de la particule ; d) fixation simultanée sur une particule ciblée d'éléments induisant une furtivité, de principes actifs et marqueurs (par exemple, un chélate de Gd^{3+} pour l'IRM (adapté de [16])).

Oxygéner les tissus, prévenir l'ischémie tissulaire

L'évaluation d'émulsions de FC pour la délivrance d'oxygène aux tissus se poursuit. Le fait qu'aucun « substitut du sang », qu'il soit à base de FC ou d'hémoglobine, n'ait encore atteint le marché après plusieurs décennies de recherche signifie que l'entreprise était bien plus ardue qu'il n'avait été anticipé [8-9]. Rappelons que les FC administrés dans la circulation ne sont pas métabolisés et sont excrétés avec l'air exhalé. Parmi les émulsions actuellement en cours d'évaluation clinique, il faut citer Oxygent™, une émulsion à 60 % en poids par volume de FC, principalement du bromure de perfluorooctyle, émulsifié à l'aide de phospholipides. Le choix de ce fluorocarbure, très légèrement lipophile grâce à son atome de brome terminal polarisable, est le fruit d'un compromis entre stabilité de l'émulsion et vitesse d'excrétion du FC (qui augmente et diminue, respectivement, lorsque le poids moléculaire augmente). L'addition d'un faible pourcentage de bromure de perfluorodécyle, moins soluble dans l'eau que le bromure de perfluorooctyle, a permis de ralentir la

diffusion moléculaire (mûrissement d'Ostwald). La taille des gouttelettes de FC est d'environ 160 nm après stérilisation thermique. Des essais cliniques ont eu lieu aux États-Unis, au Canada, en Europe, et maintenant en Chine. La capacité de cette émulsion de délivrer O_2 est bien établie. Son emploi en chirurgie, par exemple, a permis d'éviter ou de réduire significativement le recours à la transfusion sanguine (figure 4) [10].

Les conditions d'utilisation du produit restent cependant à préciser. Le protocole d'emploi, qui associait l'émulsion à une hémodilution normovolémique aiguë* dans le but d'économiser au maximum le sang du patient, a dû être abandonné. Une hémodilution trop poussée peut en effet se révéler dangereuse, même en présence de l'émulsion [11]. La raison d'être d'un transporteur d'oxygène « substitut du sang » a évolué. Les progrès réalisés en matière de sécurité du sang, consécutifs à l'épidémie de sida, rendent quasi impossible la comparaison du sang et de ses substituts sur ce plan. Reste la pénurie endémique de sang que connaissent certains pays, l'absence d'efficacité immédiate du sang stocké, la question de ses effets immunodépresseurs, et les situations d'urgence où l'on ne dispose pas de sang [8]. L'économie de sang humain reste une autre préoccupation. Les indications thérapeutiques des émulsions de FC tendent à se réorienter vers des usages différents de ceux du sang transfusé et des situations où l'oxygénation tissulaire ne peut pas être assurée efficacement par celui-ci. Il s'agit, par exemple, de la protection d'organes sensibles, en particulier du cerveau, pendant une opération chirurgicale, du traitement de l'ischémie cérébrale ou de la moelle épinière, de la sensibilisation de tumeurs à la radio- et la chimiothérapie, du traitement des crises d'anémie falciforme, etc. [8-9].

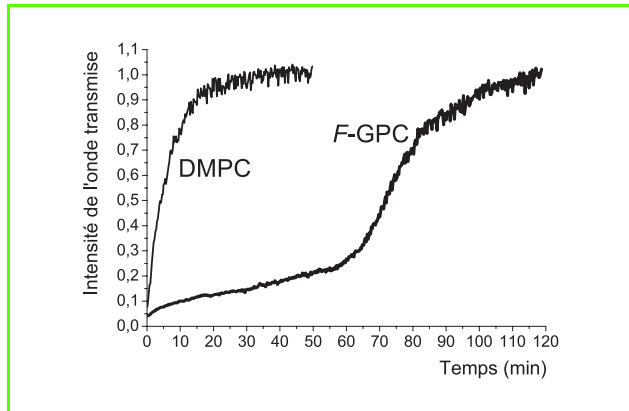


Figure 3 - Variation de l'intensité ultrasonore transmise en fonction du temps à 25 °C pour des microbulles contenant du perfluorohexane et stabilisées a) par le dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC) et b) par un phospholipide fluoré analogue du DMPC (F-GPC). Les demi-vies des microbulles possédant des parois de DMPC et de F-GPC sont respectivement de 5 et 70 minutes.

bation causée par le dioxygène, paramagnétique, sur la relaxation de ^{19}F . Des patches de FC commercialement disponibles permettent d'améliorer la qualité des images en IRM du proton lorsque des techniques de saturation des graisses sont employées. L'absence de protons dans un FC facilite l'examen du système digestif par IRM du proton. Enfin, certains FC opaques aux rayons X du fait d'un atome de brome ont permis d'imager le contenu de ganglions, ce qui pourrait être utile pour évaluer l'avancement d'un cancer.

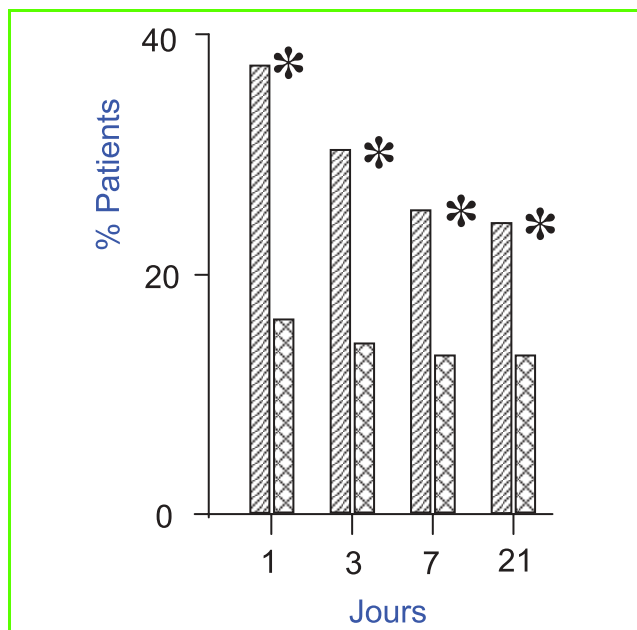


Figure 4 - Pourcentage des patients n'ayant pas nécessité de transfusion sanguine dans la population cible (perte sanguine ≥ 20 mL/kg) après 1, 3, 7 et 21 jours.

Première barre : patients traités avec Oxygent™ ; deuxième barre : groupe témoin. * $p < 0,05$ entre groupes (adapté de [10]).

FC et émulsions de FC facilitent la préservation de cellules et organes isolés destinés à la transplantation. On peut citer, par exemple, la préservation de pancréas humains à l'aide d'un système biphasique FC/milieu nutritif aqueux. Cette méthode permet d'augmenter significativement le rendement d'isolation des cellules pancréatiques responsables de la sécrétion d'insuline (les îlots de Langerhans) et de mieux préserver leur fonction [12]. Des émulsions de fluorocarbures ont également permis la formation de pseudo-îlots, susceptibles de produire de l'insuline, à partir de cellules β adhérentes qui, normalement, ne produisent pas d'insuline.

Parallèlement, de nouvelles émulsions, très stables et plus fines, ont été obtenues ; elles combinent phospholipides et alcanes semi-fluorés dans le film interfacial. D'autres travaux visent à rendre les gouttelettes moins « visibles » par le système réticuloendothélial chargé de les éliminer du flux sanguin. Enfin, de nouvelles formulations, utilisant des microbulles d'oxygène osmotiquement stabilisées par un FC et/ou des surfactants fluorés, sont à l'étude. Les premières évaluations chez l'animal de ce nouveau type de transporteur d'oxygène sont prometteuses [9].

Délivrer le médicament : la voie pulmonaire

Des matériaux fluorés peuvent participer à la vectorisation de principes actifs, qui tient une part grandissante dans le développement d'un médicament. De nombreux systèmes dispersés organisés fluorés ont été conçus dans ce but, tels qu'émulsions et microémulsions, directes ou inverses (eau-dans-FC), émulsions multiples et émulsions-gels. Citons également les vésicules, tubules et autres systèmes auto-assemblés stables, compartimentés et à perméabilité réduite, susceptibles de contenir, protéger et cibler une substance active. L'emploi d'émulsions de FC ciblées et de microbulles ciblées, stabilisées par des FC et chargées par exemple d'agents anticancéreux, est actuellement très étudié.

Certaines des caractéristiques des FC, dont l'inertie, la fluidité, les faibles tensions de surface et les coefficients d'étalement parfois positifs, ont inspiré de nombreux travaux sur la ventilation liquide et les applications impliquant la voie pulmonaire [13-14]. Des effets anti-inflammatoires notables, liés à la neutralisation d'espèces réactives de l'oxygène et de cytokines pro-inflammatoires, ont été observés lors de l'administration intrapulmonaire de FC liquides ou gazeux. La voie pulmonaire pourrait aussi permettre de refroidir rapidement l'organisme et de protéger ainsi le cerveau après un infarctus, une attaque cérébrale ou pendant une opération cardiovasculaire ou neurochirurgicale.

Cette voie, du fait de l'énorme surface de contact qu'offrent les alvéoles, est également propice à la délivrance du médicament. Une émulsion inverse, chargée en principe actif, peut par exemple être délivrée à l'aide d'un inhalateur-doseur pressurisé. On peut ainsi envisager l'administration d'agents vasodilatateurs, d'antibiotiques, d'anti-oxydants et de matériel génétique.

La découverte récente d'un effet fluidifiant des FC gazeux sur un film de dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) ouvre des perspectives de développement de nouveaux surfactants pulmonaires, susceptibles de fournir un traitement du syndrome de détresse respiratoire. Ce syndrome frappe en particulier les nouveaux-nés prématurés, déficients en surfactant pulmonaire. Le DPPC est le composant majeur du surfactant pulmonaire natif, mais en l'absence des protéines qui l'accompagnent normalement, il tend à former des films semi-cristallins lors de l'expiration, films qui ne se ré-étaient pas facilement à la surface des alvéoles pulmonaires lors de l'inspiration. Le FC, en empêchant la formation de la phase semi-cristalline du phospholipide (figure 5), ou en la dissolvant si elle est déjà formée, pallie cette déficience [15].

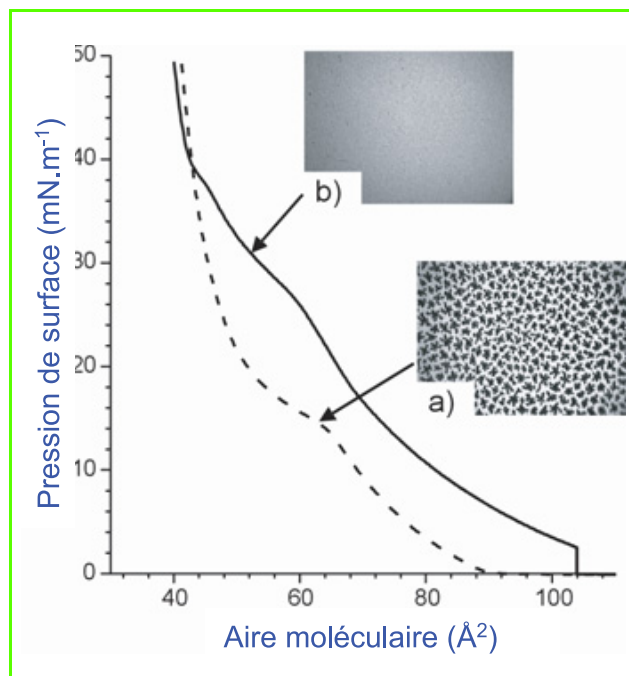


Figure 5 - Isotherme de compression d'une monocouche de dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) sous azote (ligne en pointillés).

Les domaines semi-cristallins (a) sont visibles à partir de $10 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$. Au contraire, la monocouche reste fluide jusqu'à $40 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ (absence de domaines semi-cristallins (b), lorsque l'azote est saturé en bromure de perfluorooctyle (ligne continue).

Autres matériaux fluorés, autres applications

Divers FC liquides ou gazeux sont utilisés en ophtalmologie comme tamponnade (destinée à maintenir la rétine en place), en particulier pour le traitement des détachements de la rétine, et comme liquides de substitution, permettant ainsi des biopsies importantes du corps vitré. Des lentilles de contact faites de polymères fluorés, ce qui augmente leur perméabilité aux gaz, sont à l'étude.

L'emploi de gels de fluorocarbures pour des applications topiques ou la protection de l'épiderme contre des milieux agressifs ou toxiques est prometteur.

D'autres matériaux hautement fluorés sont utilisés en chirurgie reconstructrice. Du poly(tétrafluoroéthylène) (PTFE, Téflon) ayant subi des traitements particuliers est largement utilisé pour la fabrication de cathéters, de prothèses vasculaires, de sièges de valves cardiaques, ainsi qu'en chirurgie plastique faciale.

Une préoccupation constante de ces recherches est d'établir et comprendre l'impact des chaînes fluorées sur la formation, la structure, la dynamique, les caractéristiques et les propriétés des assemblages que forment les composants hautement fluorés, afin de mieux pouvoir maîtriser ces caractéristiques et les propriétés qui en découlent.

De nombreuses pistes restent à explorer. Il s'agit de préciser, comprendre et apprendre à utiliser les nombreux phénomènes observés chemin faisant, et qui résultent des attributs spécifiques et uniques des composés hautement fluorés. D'autres découvertes viendront nécessairement enrichir nos connaissances et l'arsenal de nos moyens de lutte pour une meilleure santé.

Note et références

*L'hémodilution normovolémique aiguë consiste en un retrait de sang peu avant une opération chirurgicale et son remplacement simultanément par une solution saline ou colloïdale.

- [1] Krafft M.P., Riess J.G., Highly fluorinated amphiphiles and colloidal systems, and their applications in the biomedical field. A contribution, *Biochimie*, **1998**, *80*, p. 489.
- [2] Riess J.G., Fluorous micro- and nanophases with a biomedical perspective, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, p. 4113.
- [3] Fluorinated colloids and interfaces, M.P. Krafft (ed.), *Curr. Opin. Colloid Interf. Sci.*, **2003**, *8*, p. 213.
- [4] Schutt E.S., Klein D.H., Mattrey R.M., Riess J.G., Injectable microbubbles as contrast agents for diagnostic ultrasound imaging: the key role of perfluorochemicals, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, p. 3218.
- [5] Riess J.G., Fluorocarbon-based injectable gaseous microbubbles for diagnosis and therapy, *Curr. Opin. Colloid Interf. Sci.*, **2003**, *8*, p. 259.
- [6] Cyrus T., Winter P.M., Caruthers S.D., Wickline S.A., Lanza G.M.,

Magnetic resonance nanoparticles for cardiovascular molecular imaging and therapy, *Future Drugs - Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, **2005**, *3*, p. 705.

- [7] Gerber F., Krafft M.P., Waton G., Vandamme T.F., Microbubbles with exceptionally long life. Synergy between shell and internal phase components, *New J. Chem.*, **2006**, *30*, p. 524.
- [8] Riess J.G., Injectable oxygen carriers (blood substitutes). Raison d'être, chemistry, and some physiology, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, p. 2797.
- [9] Riess J.G., Krafft M.P., Fluorocarbon emulsions as *in vivo* oxygen delivery systems: background and chemistry, *Blood Substitutes*, R.M. Winslow (ed.), Elsevier, Amsterdam, **2006**, p. 259.
- [10] Spahn D.R., Waschke K.F., Standl T., Motsch J., Van Huynegem L., Welte M., Gombotz H., Coriat P., Verkh L., Faithfull S., Keipert P., Use of perflubron emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery: results of a European phase 3 study, *Anesthesiology*, **2002**, *97*, p. 1338.
- [11] Keipert P.E., Oxygent™, a perfluorochemical-based oxygen therapeutic for surgical patients, *Blood Substitutes*, R.M. Winslow (ed.), Elsevier, Amsterdam, **2006**, p. 312.
- [12] Matsumoto S., Kuroda Y., Perfluorocarbon for organ preservation before transplantation, *Transplantation*, **2002**, *74*, p. 1804.
- [13] Riess J.G., Fluorous materials for biomedical uses, *Handbook of Fluorous Chemistry*, J.A. Gladysz, D.P. Curran, I. Horváth (eds), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, p. 521.
- [14] Wolfson M.R., Shaffer T.H., Pulmonary applications of perfluorochemical liquids: ventilation and beyond, *Paediatric Resp. Rev.*, **2005**, *6*, p. 117.
- [15] Gerber F., Krafft M.P., Vandamme T.F., Goldmann M., Fontaine P., Preventing crystallization of phospholipids in monolayers: a new approach to lung surfactant therapy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *118*, p. 2749.
- [16] Lanza G.M., Wickline S.A., Targeted ultrasonic contrast agents for molecular imaging and therapy, *Progr. Cardiovasc. Dis.*, **2001**, *44*, p. 13.



M.P. Krafft

Marie Pierre Krafft

est directrice de recherche CNRS à l'Institut Charles Sadron à Strasbourg*. Elle anime l'équipe « Systèmes organisés fluorés à finalités thérapeutiques (SOFFT) ».



J.G. Riess

Jean G. Riess

est conseiller scientifique et consultant au MRI Institute (États-Unis)**.

* SOFFT, Institut Charles Sadron, UPR 22, 6 rue Boussingault, 67000 Strasbourg.

Courriel : krafft@ics.u-strasbg.fr

** MRI Institute, University of California, 410 Dickinson St, San Diego, CA 92103, États-Unis.

Courriel : jriess@allp.com

**L'Actualité Chimique vous invite
à visiter son site web**

**Retrouvez la revue dès maintenant
sur <http://www.lactualitechimique.org>**

Découvrez les sciences chimiques à l'interface des sciences de la vie et de la physique.

Consultez les brèves et archives en ligne.