

Les agents fluorés pour la théragnostique

Vers une détection de plus en plus précoce des pathologies et un traitement localisé

Nicolas Tsapis

Résumé L'encapsulation d'un liquide perfluoré, le bromure de perfluorooctyle, dans des capsules polymère de poly(lactide-co-glycolide) a été optimisée afin d'élaborer des agents théragnostiques. La présence du cœur fluoré permet de détecter ces capsules *in vitro* aussi bien par ultrasonographie que par IRM du fluor. Leur évaluation ultrasonore a montré que plus les capsules sont fines, plus elles sont échogènes. La surface des capsules a été recouverte de chaînes de polyéthylène glycol pour les rendre furtives vis-à-vis du système réticulo-endothélial et favoriser leur accumulation dans des tumeurs solides. *In vivo*, après injection intraveineuse chez la souris, les tumeurs n'ont pas pu être observées par ultrasonographie du fait d'une trop faible concentration de nanocapsules dans la tumeur. La biodistribution des capsules après injection intraveineuse reste donc à optimiser. À terme, la coque polymère devrait permettre d'encapsuler des principes actifs qui seraient libérés de manière ciblée au moyen d'ultrasons.

Mots-clés Perfluorocarbones, théragnostique, nanoparticules, ultrasonographie, IRM.

Abstract Fluorinated agents for theragnostics

Liquid perfluorooctyl bromide encapsulation within polymeric capsules of poly(lactide-co-glycolide) have been optimized to obtain theragnostic agents. The presence of the fluorinated core allows to detect these capsules *in vitro* with both ultrasonography and fluorine MRI. Ultrasonic evaluation has shown that most capsules are thin, the more echogenic they are. Capsule surface was modified to avoid uptake by the reticulo-endothelial system and favor their accumulation within solid tumors. However, capsules were not visualized in tumors due to a low concentration. Nanocapsule biodistribution after intravenous injection therefore remains to be optimized. In the long term, drug encapsulation within the polymer shell followed by ultrasound-triggered release will be evaluated.

Keywords Perfluorocarbons, theragnostics, nanoparticles, ultrasonography, MRI.

La combinaison de l'imagerie et du traitement est l'essence même du concept de *théragnostique* (contraction de thérapeutique et de diagnostic). Alors que l'imagerie conventionnelle permet la visualisation anatomique des organes et des tissus, l'imagerie du futur s'oriente désormais vers le dépistage spécifique et précoce de pathologies à l'échelle moléculaire. De nouvelles thérapies de plus en plus spécifiques et localisées seront mises en place afin de combiner la détection précoce avec un traitement non invasif, évitant le développement d'une pathologie avant même sa manifestation clinique. Les progrès de ces nouvelles imageries et thérapies moléculaires sont étroitement liés à la mise au point de microparticules ou de nanoparticules permettant un marquage spécifique de certaines cellules pour fournir une source de contraste et vectoriser de façon ciblée un principe actif.

Notre travail consiste à développer ces nouveaux systèmes particuliers servant à la fois d'agents de contraste pour l'imagerie médicale et de vecteurs de principe actif. Nous cherchons à concevoir un agent théragnostique permettant de cibler les tumeurs et ayant la particularité d'être observable par deux modalités d'imagerie : l'ultrasonographie et l'imagerie par résonance magnétique du fluor. Cet agent, injectable par voie intraveineuse et encapsulant un principe actif, devrait

permettre de visualiser les tumeurs par les deux modalités d'imagerie. Les ultrasons seraient ensuite focalisés pour induire la libération du principe actif encapsulé afin de réaliser une chimiothérapie locale. L'efficacité du traitement pourrait alors être vérifiée par une seconde injection de l'agent théragnostique, les médecins prenant alors la décision ou non de réitérer l'application des ultrasons.

Optimisation des capsules

Nous avons conçu des agents théragnostiques composés d'une coque polymère encapsulant un cœur perfluoré liquide. La présence de la coque de polymère biodégradable permet d'augmenter la stabilité des agents théragnostiques vis-à-vis des ultrasons, tandis que leur cœur perfluoré assure aussi bien leur échogénicité que la possibilité de les observer en IRM du fluor. Dans un premier temps, nous avons optimisé l'encapsulation de bromure de perfluorooctyle (PFOB) liquide dans une coque de poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) biodégradable [1] et biocompatible [2] utilisé très fréquemment pour l'encapsulation de principes actifs [3]. La méthode utilisée pour obtenir ces capsules s'inspire des travaux de Loxley *et coll.* [4]. Il s'agit d'une modification du

procédé d'émulsion-évaporation de solvant à partir d'une émulsion simple phase organique dans l'eau. La phase organique est un mélange de PLGA, de dichlorométhane et de PFOB. Pour obtenir la formation des capsules, la phase organique est émulsifiée dans une solution aqueuse de tensioactifs, et le dichlorométhane est ensuite évaporé sous pression réduite. Comme le PFOB est peu miscible avec le dichlorométhane, la composition des gouttes d'émulsion atteint rapidement la binodale et on observe une séparation de phase entre la phase polymère riche en dichlorométhane et la phase fluorée. Dans le meilleur des cas, le polymère précipite à l'interface et forme la coque solide qui encapsule le cœur liquide. En effet, l'obtention de capsules n'est pas aussi facile que l'on peut le penser et dépend des tensions interfaciales du système comme proposé par Torza et Mason [5-6], mais aussi de l'organisation interfaciale du polymère et du tensioactif utilisé pour stabiliser l'émulsion [7]. Selon les cas, il est possible d'obtenir différentes morphologies : capsules, double-goutte ou coexistence des deux (figure 1).

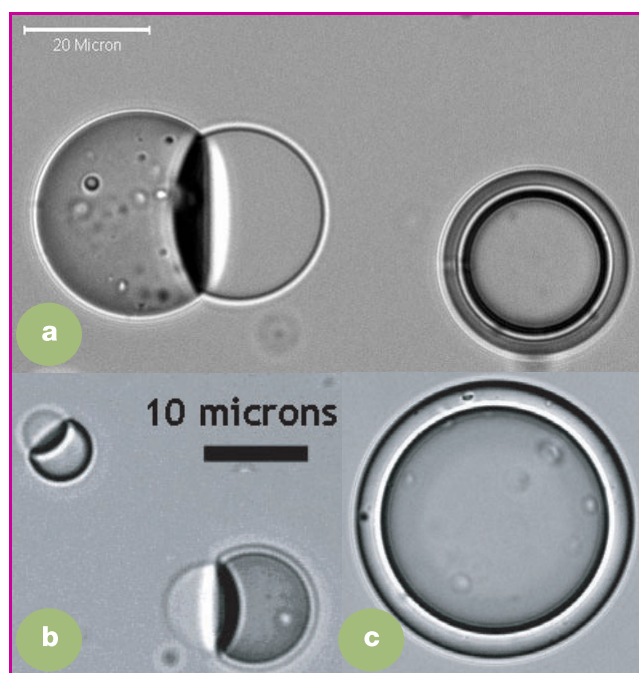


Figure 1 - Exemples des morphologies obtenues avec différents tensioactifs (alcool polyvinylique (a), taurocholate de sodium (b) et cholate de sodium (c)).

Nous avons finalement choisi d'utiliser le cholate de sodium comme tensioactif, ce qui nous a permis d'obtenir des microcapsules sphériques avec un cœur de bromure de perfluorooctyle et une coque de polymère d'une épaisseur homogène. La microscopie confocale a confirmé que les cavités sont bien concentriques dans les particules et que l'épaisseur de la coque est homogène pour chaque particule. En outre, la taille des capsules peut être modulée entre 70 nm et 6 microns en faisant varier la puissance mise en œuvre lors de l'émulsion, sans modifier la morphologie (figure 2).

Nous avons observé expérimentalement que le rapport entre l'épaisseur de la coque (T) et le rayon (R) dépend seulement des proportions PFOB/PLGA et que la gamme de rapport épaisseur sur rayon (T/R) qu'il est possible d'obtenir est comprise entre 0,25 et 1, aussi bien pour les microcapsules que pour les nanocapsules [8].

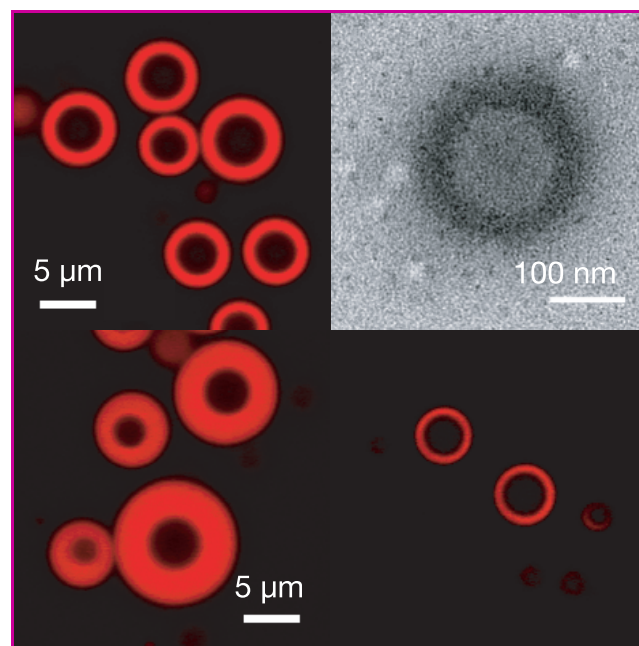


Figure 2 - Haut : suspension de capsules observée par microscopie confocale (à gauche ; le PLGA apparaît en rouge) et microscopie électronique à transmission (à droite). Bas : images de microscopie confocale de microcapsules préparées avec le même volume de PFOB et différentes masses de PLGA : 0,5 g (à gauche) et 0,04 g (à droite).

Évaluation ultrasonore

Les propriétés échogéniques des nanocapsules de 150 nm ont été évaluées *in vitro* en collaboration avec le laboratoire d'imagerie paramétrique (Vladimir Urbach et Nicolas Taulier, LIP, UMR CNRS 7623) via la mesure du rapport signal sur bruit qui permet de quantifier l'échogénicité. Plus les capsules sont fines (*i.e.* plus T/R est petit), plus elles sont échogènes (figure 3).

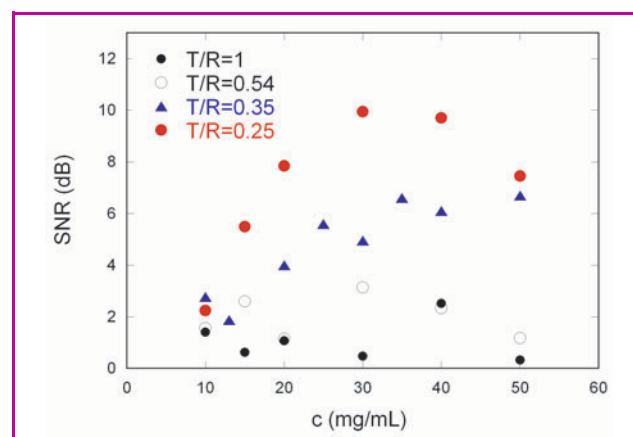


Figure 3 - Influence du rapport épaisseur de la coque sur rayon (T/R) sur le rapport signal sur bruit (SNR) pour des nanocapsules de 150 nm.

Les nanocapsules ont ensuite été injectées en intraveineuse chez la souris ($T/R = 0,35$, $50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $200 \mu\text{L}$) dans le but de visualiser la vascularisation, puis le foie dans lequel elles s'accumulent (collaboration avec Lori Bridal, LIP, UMR CNRS 7623). En effet, lorsqu'elles sont administrées par voie intraveineuse, les nanocapsules interagissent avec les protéines plasmatiques en raison de leur hydrophobie et de

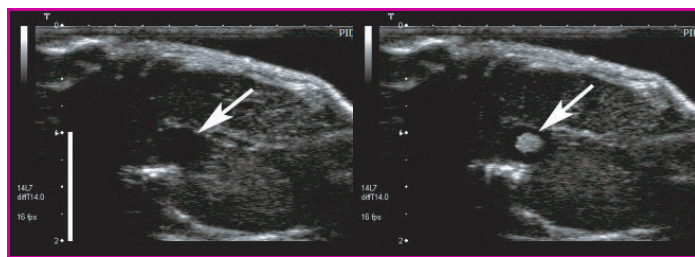


Figure 4 - Images ultrasonographiques du foie d'une souris avant (à gauche) et après (à droite) injection intraveineuse de 200 µL d'une suspension de nanocapsules (150 nm, T/R = 0,35, 50 mg.mL⁻¹). Les flèches signalent la veine cave qui, noire initialement, apparaît plus claire après injection (échographe médical, 7-14 MHz).

leur grande surface spécifique. Certaines des protéines plasmatiques appelées opsonines sont reconnues par des récepteurs spécifiques localisés au niveau des macrophages du système réticulo-endothélial (foie, rate, moelle). Les nanocapsules décorées d'opsonines et circulant dans le sang sont captées principalement par les cellules de Kupffer (macrophages du foie) [9]. Du fait de cette capture par les macrophages, la veine cave sous-hépatique a pu être observée pendant une dizaine de secondes seulement (flèches, *figure 4*). La microvascularisation du foie s'est aussi mise à scintiller mais de manière moins intense. Quant au foie, son échogénicité intrinsèque ne permet pas d'observer l'accumulation des nanocapsules [10]. La brièveté des observations dans la veine cave pourrait aussi provenir d'un effet de dilution.

Modification de la surface des capsules

Afin de modifier la biodistribution des nanocapsules, leur surface a été recouverte de chaînes de polyéthylène glycol (PEG). Leur présence empêche l'adsorption des opsonines par répulsion stérique, ce qui a pour conséquence un temps de résidence vasculaire prolongé : on parle alors de nanocapsules furtives [11]. Leur furtivité favorise la probabilité qu'elles traversent les endothéliums vasculaires de perméabilité accrue comme ceux localisés au niveau des tumeurs. Il est alors possible de tirer avantage de l'effet dit EPR (« enhanced permeation and retention ») pour que les nanocapsules s'accumulent dans les tumeurs solides [12-13].

La modification de la surface des nanocapsules a été obtenue dans un premier temps en introduisant des phospholipides PEGylés dans la phase organique avant l'étape d'émulsion selon une méthode proposée par Fahmy *et coll.* [14]. Les premières expériences de faisabilité ont été réalisées sur des microcapsules et ont montré que la morphologie des capsules était très sensible à la concentration de phospholipides PEGylés. Lorsqu'ils sont en trop forte concentration, leur présence modifie les tensions interfaciales et peut entraîner l'apparition de particules ayant une morphologie en double-goutte (cf. *figure 1*) [15]. La formulation a donc été optimisée pour conserver des nanocapsules d'épaisseur homogène comme celle présentée *figure 2*. L'échogénicité des nanocapsules PEGylées a été vérifiée *in vivo* après injection intratumorale à des souris porteuses de tumeurs du pancréas implantées à partir de la lignée MIA PaCa-2. Ces tumeurs sont suffisamment hypoéchogènes et sont utilisées pour évaluer l'efficacité d'anticancéreux [16]. Les tumeurs initialement noires s'illuminent après injection des nanocapsules, indépendamment de leurs propriétés de surface (*figure 5*).

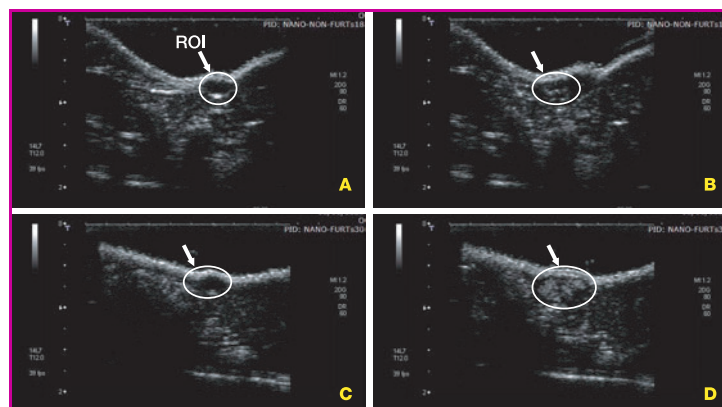


Figure 5 - Images obtenues *in vivo* : tumeurs avant injection (A, C) et après injection de 200 µL à 50 mg.mL⁻¹ d'une suspension de nanocapsules nues (B) ou PEGylées (D). La tumeur correspond à la région d'intérêt (ROI) notée par un cercle.

Les nanocapsules nues et PEGylées ont ensuite été injectées par voie intraveineuse à des souris porteuses de tumeurs du pancréas implantées (200 µL à 50 mg.mL⁻¹). Nous avons observé d'une part la veine cave sous-hépatique juste après injection : comme précédemment, celle-ci s'illumine (cf. *figure 4*). Nous avons d'autre part évalué la prise de contraste des tumeurs au cours du temps. Il nous a été possible d'observer très brièvement quelques spots correspondant au premier passage des nanocapsules dans la microvascularisation tumorale, indépendamment du type de nanocapsules. Aucune prise de contraste n'a été observée dans les tumeurs durant les 24 heures suivant l'injection, temps suffisamment long pour permettre l'accumulation des capsules dans les tumeurs par effet EPR [12-13].

Plusieurs hypothèses sont envisageables pour expliquer l'absence de prise de contraste : soit les capsules ne sont pas assez furtives, sont éliminées rapidement de la circulation et se retrouvent dans les organes du système réticulo-endothélial (foie, rate), soit la concentration de nanocapsules dans la tumeur est insuffisante pour donner du signal, soit les nanocapsules sont trop grosses pour quitter le compartiment vasculaire. Malheureusement, le foie et la rate sont trop échogènes intrinsèquement pour pouvoir espérer détecter un signal supplémentaire provenant des nanocapsules. Nous avons donc marqué les nanocapsules avec du rouge Nil pour pouvoir les détecter par microscopie confocale. Les injections intraveineuses ont alors été répétées et les animaux ont été sacrifiés 24 heures après. Les foies et les tumeurs ont alors été prélevés et fixés avant congélation. Des coupes d'environ 20 microns ont été réalisées au cryostat puis observées au microscope confocal. L'autofluorescence du foie ne permet pas de constater une quelconque différence entre le contrôle (aucune injection), les nanocapsules nues et les nanocapsules PEGylées. En revanche, on observe peu de spots rouges dans les tumeurs contrôles ou celles des souris ayant reçu des nanocapsules nues, tandis que les tumeurs provenant des animaux ayant reçu les nanocapsules PEGylées présentent de nombreux spots rouges correspondant sans doute à une accumulation de nanocapsules PEGylées (*figure 6*). Cette accumulation est encore plus marquée lorsque l'on réalise une superposition de tous les plans de coupe sur la même image.

Ces résultats prouvent que la furtivité des nanocapsules PEGylées est effective *in vivo* puisque contrairement aux capsules nues, elles s'accumulent dans les tumeurs implantées par effet EPR. En revanche, leur concentration n'est pas

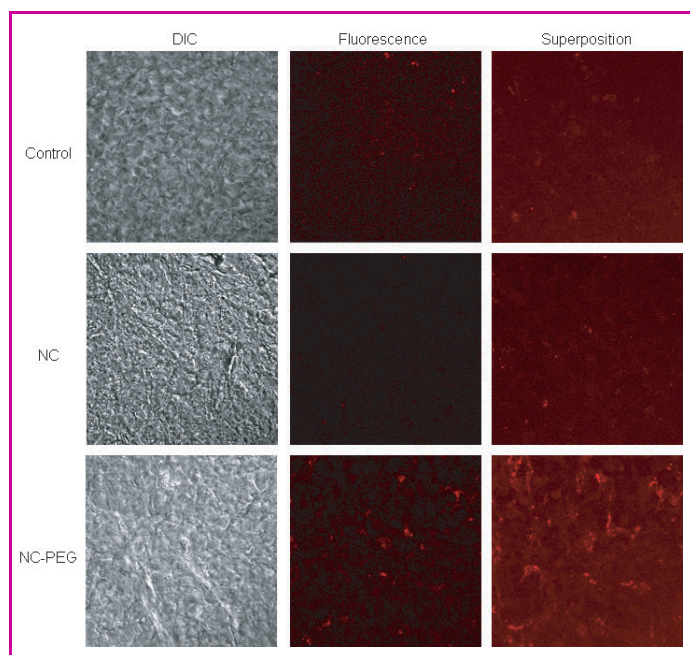


Figure 6 - Images de microscopie confocale des coupes de tumeurs d'une souris contrôle (control), d'une souris ayant reçu une injection intraveineuse de nanocapsules nues (NC) ou PEGylées (NC-PEG).

Les images font toutes 146,5 par 146,5 microns. DIC correspond au contraste interférentiel qui permet de vérifier que le tissu est en bon état. Confocal correspond à une coupe typique d'environ 1 micron d'épaisseur. Quant à la superposition, il s'agit de la superposition sur une même image de toutes les coupes confocales réalisées sur une épaisseur de 20 microns. Ces images sont représentatives de six coupes de tumeur par souris obtenues sur cinq animaux distincts.

suffisante pour permettre la prise de contraste en ultrasonographie [17]. Cette concentration insuffisante pourrait provenir d'une couverture insuffisante par les chaînes de PEG. Un autre mode de PEGylation est donc envisagé pour améliorer la couverture de la surface des nanocapsules.

Potentiel en IRM du fluor ^{19}F

Parallèlement à ces études ultrasonographiques, le potentiel des nanocapsules en tant qu'agent de contraste pour l'IRM du fluor ^{19}F a ensuite été évalué. Bien que l'IRM du proton ^1H soit la plus fréquente, l'IRM du fluor ^{19}F présente certains avantages. Le fluor ^{19}F est naturellement abondant et possède des propriétés magnétiques proches de celle du proton. De plus, le fluor est principalement présent dans le corps au niveau des os et des dents et ce fluor endogène est difficile à détecter *in vivo* [18]. L'injection d'agents fluorés exogènes est donc intéressante car ces agents peuvent être observés sans interférences [19-23]. Le spectre RMN ^{19}F du PFOB est caractérisé par sept pics dont le plus intense correspond au groupement CF_3 (décalage chimique de 83,4 ppm). L'encapsulation du PFOB dans les capsules de PLGA ne modifie pas la position des pics, prouvant que le PFOB n'interagit pas avec le PLGA et qu'il est protégé de l'environnement externe. Les temps de relaxation caractéristiques ne sont pas non plus modifiés par l'encapsulation. En IRM du ^{19}F , *in vitro*, le PFOB pur a pu être observé rapidement en 8 minutes (figure 7, A insert) et les nanocapsules ($c = 50 \text{ mg/mL}$) en 8 et 34 minutes (figure 7, A et B). Ces temps d'acquisition sont du même ordre que ceux rapportés dans la littérature [20-23]. Ces études ont été réalisées en collaboration avec Brigitte Gillet (ICSN, UPR

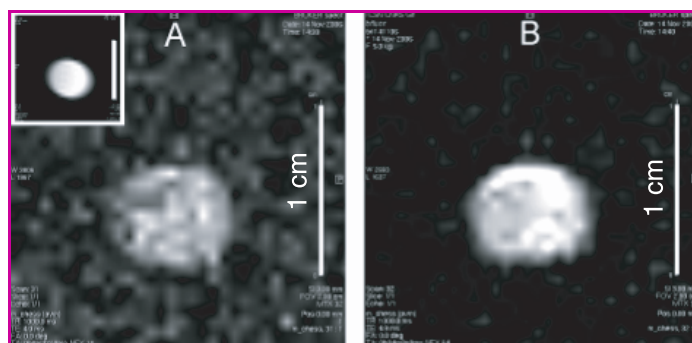


Figure 7 - Images obtenues en IRM du ^{19}F du PFOB pur (A, insert, 8 min) et des nanocapsules (50 mg/mL : A, 8 min ; B, 34 min).

CNRS 2301), Bich-Thuy Doan et Jean-Claude Beloeil (CBM, UPR CNRS 4301).

Le potentiel des nanocapsules pour l'IRM du fluor ^{19}F reste à évaluer *in vivo* après administration chez l'animal. Ce travail sera réalisé en collaboration avec Céline Giraudeau et Julien Valette (CEA, Neurospin). L'IRM du fluor à haut champ disponible à Neurospin devrait nous permettre de réaliser une biodistribution des nanocapsules furtives chez la souris porteuse de tumeurs implantées.

Conclusion

Nous avons optimisé l'encapsulation de bromure de perfluorooctyle (PFOB) dans des capsules de polymère biodégradable utilisé très fréquemment pour l'encapsulation de principes actifs, en jouant sur des paramètres physico-chimiques tels que la tension interfaciale. Ces nanocapsules possèdent un fort potentiel comme agents théranostiques pour l'ultrasonographie et l'IRM de fluor. Leur biodistribution après injection intraveineuse reste à optimiser pour favoriser leur accumulation dans les tumeurs solides. L'encapsulation au sein de ces agents théranostiques d'un anticancéreux dont la libération pourrait être modulée par l'application d'ultrasons est en cours. Ce système pourrait permettre de réaliser des chimiothérapies ciblées et ainsi de minimiser les doses d'anticancéreux injectées et *a fortiori* les effets secondaires pour les patients.

Remerciements

L'auteur remercie l'ensemble des doctorants, post-doctorants et collaborateurs qui ont contribué à l'obtention de ces résultats. Que soient aussi remerciés le CNRS, l'Université Paris-Sud, l'ANR et la Fondation de l'Avenir pour leur soutien financier.

Références

- [1] Reed A.M., Gilding D.K., Biodegradable polymers for use in surgery – poly(glycolic)/poly(lactic acid) homo and copolymers: *in vitro* degradation, *Polymer*, **1981**, 22(4), p. 494.
- [2] Yamaguchi K., Anderson J.M., *In vivo* biocompatibility studies of Medisorb 65/35 D,L-lactide/glycolide copolymer microspheres, *J. Control. Release*, **1993**, 24, p. 81.
- [3] Gomez-Gaete C., Tsapis N., Besnard M., Bochot A., Fattal E., Encapsulation of dexamethasone into biodegradable polymeric nanoparticles, *Int. J. Pharm.*, **2007**, 331(2), p. 153.
- [4] Loxley A., Vincent B., Preparation of poly(methylmethacrylate) microcapsules with liquid cores, *J. Colloid Interface Sci.*, **1998**, 208(1), p. 49.
- [5] Torza S., Mason S.G., Coalescence of two immiscible liquid drops, *Science*, **1969**, 163(3869), p. 813.
- [6] Torza S., Mason S.G., Three-phase interactions in shear and electrical fields, *J. Colloid Interface Sci.*, **1970**, 33(1), p. 67.

- [7] Pisani E., Fattal E., Paris J., Ringard C., Rosilio V., Tsapis N., Surfactant dependent morphology of polymeric capsules of perfluorooctyl bromide: influence of polymer adsorption at the dichloromethane-water interface, *J. Colloid Interface Sci.*, **2008**, 326(1), p. 66.
- [8] Pisani E., Tsapis N., Paris J., Nicolas V., Cattel L., Fattal E., Polymeric nano/microcapsules of liquid perfluorocarbons for ultrasonic imaging: physical characterization, *Langmuir*, **2006**, 22(9), p. 4397.
- [9] Andrieux K., Desmaële D., D'Angelo J., Couvreur P., Nanotechnologies et nouveaux médicaments, *L'Act. Chim.*, **2003**, 11-12, p. 135.
- [10] Pisani E., Tsapis N., Galaz B., Santin M., Berti R., Taulier N., Kurtisovski E., Lucidarme O., Ourevitch M., Doan B.-T., Beloeil J.-C., Gillet B., Urbach W., Bridal S.L., Fattal E., Perfluorooctyl bromide polymeric capsules as dual contrast agents for ultrasonography and magnetic resonance imaging, *Adv. Funct. Materials*, **2008**, 8, p. 9.
- [11] Lasic D.D., Martin F.J., Gabizon A., Huang S.K., Papahadjopoulos D., Sterically stabilized liposomes: a hypothesis on the molecular origin of the extended circulation times, *Biochim. Biophys. Acta (BBA) - Biomembranes*, **1991**, 1070(1), p. 187.
- [12] Maeda H., The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: the key role of tumor-selective macromolecular drug targeting, *Advan. Enzyme Regul.*, **2001**, 41, p. 189.
- [13] Yuan F., Dellian M., Fukumura D., Leunig M., Berk D.A., Torchilin V.P., Jain R.K., Vascular permeability in a human tumor xenograft: molecular size dependence and cutoff size, *Cancer Research*, **1995**, 55(17), p. 3752.
- [14] Fahmy T.M., Samstein R.M., Harness C.C., Saltzman W.M., Surface modification of biodegradable polyesters with fatty acid conjugates for improved drug targeting, *Biomaterials*, **2005**, 26(28), p. 5727.
- [15] Diaz-Lopez R., Tsapis N., Libong D., Chaminade P., Connan C., Chehimi M.M., Berti R., Taulier N., Urbach W., Nicolas V., Fattal E., Phospholipid decoration of microcapsules containing perfluorooctyl bromide used as ultrasound contrast agents, *Biomaterials*, **2009**, 30(8), p. 1462.
- [16] Derosier L.C., Vickers S.M., Zinn K.R., Huang Z., Wang W., Grizzle W.E., Sellers J., Stockard C.R. Jr., Zhou T., Oliver P.G., Armoletti P., Lobuglio A.F., Buchsbaum D.J., TRA-8 anti-DR5 monoclonal antibody and gemcitabine induce apoptosis and inhibit radiologically validated orthotopic pancreatic tumor growth, *Mol. Cancer Ther.*, **2007**, 6(12 Pt 1), p. 3198.
- [17] Diaz-Lopez R., Tsapis N., Santin M., Bridal S.L., Nicolas V., Jaillard D., Libong D., Chaminade P., Marsaud V., Vauthier C., Fattal E., The performance of PEGylated nanocapsules of perfluorooctyl bromide as an ultrasound contrast agent, *Biomaterials*, **2010**, 31(7), p. 1723.
- [18] Code R.F., Harrison J.E., Mcneil K.G., Szykowski M., *In vivo* F-19 spin relaxation in index finger bones, *Magnetic Resonance in Medicine*, **1990**, 13(3), p. 358.
- [19] Lanza G.M., Winter P.M., Neubauer A.M., Caruthers S.D., Hockett F.D., Wickline S.A., H-1/F-19 magnetic resonance molecular imaging with perfluorocarbon nanoparticles, *Current Topics in Developmental Biology*, **2005**, 70, p. 57.
- [20] Fan X.B., River J.N., Muresan A.S., Popescu C., Zamora M., Culp R.M., Karczmar G.S., MRI of perfluorocarbon emulsion kinetics in rodent mammary tumours, *Physics in Medicine and Biology*, **2006**, 51(2), p. 211.
- [21] Wolf U., Scholz A., Heussel C.P., Markstaller K., Schreiber W.G., Subsecond fluorine-19 MRI of the lung, *Magnetic Resonance in Medicine*, **2006**, 55(4), p. 948.
- [22] Ahrens E.T., Flores R., Xu H.Y., Morel P.A., *In vivo* imaging platform for tracking immunotherapeutic cells, *Nature Biotechnology*, **2005**, 23(8), p. 983.
- [23] Du W., Nystrom A.M., Zhang L., Powell K.T., Li Y., Cheng C., Wickline S.A., Wooley K.L., Amphiphilic hyperbranched fluoropolymers as nanoscopic 19F magnetic resonance imaging agent assemblies, *Biomacromolecules*, **2008**, 9(10), p. 2826.



© CNRS Photothèque/S. Godéroy.

Nicolas Tsapis

est chargé de recherche CNRS à la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry*. Ses travaux lui ont valu la **Médaille de bronze du CNRS en 2009**.

* Physicochimie-Pharmacotechnie-Biopharmacie, UMR CNRS 8612, Faculté de Pharmacie, 5 rue Jean-Baptiste Clément, F-92296 Châtenay-Malabry.
Courriel : nicolas.tsapis@u-psud.fr

Thermodynamique des matériaux

Équilibres de phases et métastabilité

Pierre Desré et Fiqiri Hodaj

Les propriétés thermodynamiques de la matière conditionnent l'élaboration, l'utilisation et le comportement en service des matériaux.

Cet ouvrage reprend les concepts de base de la thermodynamique et montre la richesse de ses applications à travers les efforts de recherches qui ont constitué les 40 années du Laboratoire de Thermodynamique et Physico-Chimie Métallurgiques (LTPCM), devenu depuis 2006 le laboratoire de Science et Ingénierie des Matériaux et Procédés (SIMAP).



Le développement de la thermodynamique au LTPCM, basé initialement sur l'étude des phases volumiques, s'est étendu vers l'étude des surfaces et interfaces, aux transformations de phases, aux phénomènes de métastabilité et plus récemment aux nanomatériaux.

L'objectif de cet ouvrage est d'une part l'initiation à l'étude thermodynamique des transformations physiques et chimiques de la matière inorganique et aux équilibres stables et métastables qu'elles engendrent et d'autre part, à l'étude des propriétés thermodynamiques et physico-chimiques des surfaces et interfaces ; celles-ci limitant des phases étendues ou de très petites dimensions.

Collection "Science des Matériaux" - Parution 2010
978-2-7598-0427-6 / 408 pages / 49 €

www.edpsciences.org



BON DE COMMANDE
à renvoyer à :
EDP Sciences - BP 112
91944 Les Ulis Cedex A

Titre				Prix SCF	Quantité	Total
Thermodynamique des matériaux				46,55 €	X	= €
Frais de port *	1 livre	2 livres	3 livres	4 livres	5 livres ou plus	+ €
France métropolitaine	+ 4 €	+ 5 €	+ 6 €	+ 7 €	Gratuit	
DOM et Europe	+ 7 €	+ 9 €	+ 11 €	+ 13 €		
TOM et reste du monde	+ 9 €	+ 12 €	+ 15 €	+ 18 €		
				TOTAL GÉNÉRAL		= €

* Aucune commande ne pourra être expédiée sans ajout des frais de port.

* Aucune commande ne pourra être expédiée sans ajout des frais de port.

Nom / Prénom :
Adresse :
Tél. :
Code Postal : Ville : Pays :

Paiement au choix : ☐ par chèque à l'ordre d'EDP Sciences (à joindre à la commande)
☐ par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard ☐ American Express
N° de carte :
Date d'expiration : / CCV (3 derniers chiffres au dos de la carte) :

Date : / /
Signature :