ROYAUME DE BELGIQUE

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

N° 898.753

Classif. Internat.: A 61 B/A 61 M/H 01 5

Mis en lecture le: 16 -05- 1984

LE Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu le procès-verbal dressé le 25 janvier *19* 84 *à* 15 *h.* 20

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. - *Il est délivré à* la Sté dite : LASERSCOPE, INC.
2452 East Oakton, Arlington Heights, Illinois 60005
(Etats-Unis d'Amérique)

repr. par le Bureau Gevers à Bruxelles

un brevet d'invention pour: Procédé pour amener un liquide porteur d'oxygène dans un vaisseau sanguin au cours d'un acte médical
(Inv. : M. P. Loeb)

T.39-D

Article 2. - *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'interessé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 15 février *19* 84
PAR DELEGATION SPECIALE:
Le Directeur

L. WUYTS

E.

868753

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

formée par

LASERSCOPE, INC.

pour:

"Procédé pour amener un liquide porteur d'oxygène dans un vaisseau sanguin au cours d'un acte médical"

Inventeur : Marvin P. Loeb

"Procédé pour amener un liquide porteur d'oxygène dans un vaisseau sanguin au cours d'un acte médical"

La présente invention est relative à la réalisation d'un acte médical dans un vaisseau sanguin et, d'une manière plus particulière, à un procédé et un appareil permettant d'amener un liquide porteur d'oxygène au vaisseau sanguin au cours de l'acte.

Les maladies cardiovasculaires continuent d'être un problème préoccupant, en particulier dans les sociétés modernes. L'obturation progressive d'un vaisseau sanguin par la concentration ou le dépôt de matières, telles que les plaques artérioscléreuses et les thromboses est particulièrement grave. On a estimé que chaque année plus de 1/2 million d'américains meurent de maladie coronarienne. On suppose que 3,5 millions d'américains souffrent d'un certain degré d'incapacité provenant de maladies coronariennes.

On a développé antérieurement divers dispositifs et procédés dans le but d'aborder les problèmes provoqués par les maladies cardiovasculaires. L'un de ces procédés consistait à contreindre physiquement un vaisseau sanguin à s'ouvrir. Un ballon était agencé à l'intérieur d'une partie rétrécie par une plaque d'un vaisseau sanguin et gonflé avec l'espoir que la plaque soit comprimée à l'intérieur des parois du vaisseau

sanguin et que ce dernier s'élargisse. Toutefois, ce procédé n'a rencontré qu'un succès limité, n'étant applicable que dans certains cas. On a mis au point antérieurement divers dispositifs de récolte de tissu que l'on introduisait dans des ouvertures soit pour séparer la matière provoquant des rétrécissements, soit pour recueillir la matière à des fins de biopsie. D'autres dispositifs comportaient des fibres de guidage de lumière laser pour diriger un rayonnement laser dans l'ouverture.

Tous ces dispositifs présentent divers inconvénients. Un inconvénient usuel est qu'il est difficile d'examiner un site à l'intérieur d'un vaisseau sanguin en présence de sang. Pour faciliter l'examen, il est nécessaire de couper la circulation sanguine et de balayer le vaisseau sanguin au moyen d'un fluide limpide, tel qu'une solution saline. Même avant que la circulation ne soit totalement coupée, la présence d'un tel dispositif dans un vaisseau sanguin peut réduire suffisamment la circulation sanguine au point d'avoir un effet défavorable sur les tissus se trouvant en aval du dispositif.

Bien que le fait de couper la circulation sanguine puisse avoir un effet légèrement défavorable dans les zones du corps comportant un réseau croisé intensif de vaisseaux sanguins (c'est-à-dire des anastomoses), qui par ailleurs alimentent les tissus en aval, d'autres zones du corps ne comportent que quelques anastomoses. Une zone du corps comportant quelques anastomoses entre des artères de plus grande dimension est le réseau vasculaire entourant le coeur.

L'occlusion d'une artère coronaire arrête la circulation sanguine et prive le tissu cardiaque d'oxygène en aval de l'occlusion. Après environ 15 secondes, le muscle cardiaque en aval de l'occlusion commence à se détériorer et meurt éventuellement. Une occlusion de ce type est connue sous le nom d'infarctus du myocarde et, si l'une des artères coronaires de grande dimension est obstruée, la mort peut être immédiate.

Les dispositifs et procédés antérieurs ne peuvent pas être utilisés dans de tels tissus où la circulation sanguine doit être stoppée ou coupée pendant une période de temps significative, quelconque. Par conséquent, il serait nécessaire de prévoir un procédé qui permette de pallier aux inconvénients de la technique antérieure et de prévoir un moyen efficace pour réaliser un acte médical à l'intérieur d'un vaisseau sanguin tout en prévoyant un apport d'oxygène approprié au tissu environnant. La présente invention répond à cette nécessité.

La présente invention consiste en un procédé permettant d'obtenir un accès à un site dans un vaisseau sanguin de manière à réaliser une intervention ou un acte médical tout en conférant un apport d'oxygène approprié au tissu en aval du site de l'acte médical. L'acte médical peut être l'examen visuel du vaisseau sanguin, la récolte d'un échantillon de tissu à des fins de biopsie ou le traitement d'une obstruction ou d'un dépôt dans le vaisseau sanguin.

On réalise d'une manière générale le procédé par une occlusion momentanée d'un vaisseau sanguin en amont du site opératoire par un moyen de fermeture de

circulation, amovible, tel qu'un ballon et par l'introduction d'un liquide porteur d'oxygène, physiologiquement compatible en aval du moyen de fermeture de circulation. Ce liquide porte une quantité suffisante d'oxygène actif pour maintenir la viabilité du tissu en aval du moyen d'obstruction de circulation. Le liquide porteur d'oxygène peut être du sang, tel que le sang propre du patient. Le liquide porteur d'oxygène est de préférence une émulsion essentiellement limpide d'un perfluorocarbure.

Dans le cas où le liquide porteur d'oxygène n'est pas suffisamment limpide pour permettre la visualisation ou le passage d'un faisceau laser sans atténuation de la matière, on peut introduire momentanément un fluide de balayage essentiellement limpide en aval du moyen de fermeture de vaisseau pendant au moins une partie de l'acte médical pour permettre la visualisation d'un site désiré avec un système de visualisation à fibres optiques, l'utilisation de moyens opératoires, tels qu'un collecteur de tissu ou une exposition à un rayonnement laser.

Le procédé de la présente invention peut être réalisé au moyen d'un dispositif du type microcathéter, qui comporte un moyen pour occlure le vaisseau, un passage de fluide pour introduire le liquide porteur d'oxygène et le fluide de balayage en aval de l'occlusion. Le dispositif du type microcathéter peut également être pourvu d'un ou de plusieurs systèmes de visualisations comportant des fibres optiques, de fibres transmettant la lumière laser et d'un moyen de récolte de tissu à des fins de biopsie.

D'autres détails et particularités de l'invention ressortiront de la description ci-après, donnée à titre d'exemple non limitatif et en se référant aux dessins annexés, dans lesquels:

La figure 1 est une vue en élévation latérale, partiellement en coupe, représentant l'extrémité éloignée d'un dispositif du type microcathéter approprié à la réalisation de la présente invention, agencé dans un réseau de vaisseaux sanguins.

La figure 2 est une vue en coupe transversale du microcathéter, prise d'une manière générale suivant les lignes 2-2 de la figure 1.

La figure 3 est une vue fragmentaire de l'extrémité éloignée d'un autre dispositif du type microcathéter.

La figure 4 est une vue en coupe transversale, prise d'une manière générale suivant les lignes 4-4 de la figure 3, représentant la structure intérieure du microcathéter de la figure 3.

La figure 5 est une vue en élévation latérale, partiellement en coupe, représentant l'extrémité rapprochée du microcathéter de la figure 1.

Il doit être entendu que l'invention est décrite ci-après uniquement à titre d'exemple non limitatif.

Les formes et dimensions précises des pièces décrites ne sont pas essentielles suivant l'invention, sauf indications contraires. Pour la commodité, le microcathéter utilisé pour la réalisation de la présente invention est représenté en position horizontale d'utilisation. On notera, toutefois, que la présente inven-

tion peut être réalisée dans n'importe quelle orientation appropriée.

La présente invention est relative à un procédé d'obtention d'un accès à un site dans un vaisseau sanguin pour la réalisation d'un acte médical. On peut réaliser un grand nombre de types d'actes médicaux dans un vaisseau sanguin en utilisant le procédé de la présente invention. Ces actes comportent l'examen visuel du vaisseau sanguin de l'intérieur, la récolte de tissu à des fins de biopsie, l'infusion de médicaments et l'exposition au rayonnement laser de la surface du vaisseau sanguin à des fins telles que l'élimination d'un dépôt en plaque.

Pour réaliser de tels actes médicaux, il est nécessaire de couper la circulation sanguine en amont du site. A moins de pouvoir réaliser l'acte en quelques secondes, une telle coupure peut s'avérer défavorable ou fatale aux tissus en aval, qui n'ont pas d'autres sources d'oxygène. Par exemple, les deux artères coronaires, la droite et la gauche, comportent quelques anastomoses dans leurs ramifications, qui constitueraient un autre apport sanguin artériel aux tissus en aval d'une coupure. C'est ainsi qu'il est nécessaire de conférer à ces tissus une autre source d'oxygène.

Bien que la présente invention puisse être utilisée dans des vaisseaux sanguins disposés en un point quelconque dans un corps humain, la présente invention sera décrite, à titre d'exemple, comme étant utilisée dans une artère coronaire.

Le procédé de la présente invention comprend,

d'une manière générale, les étapes d'occlusion momentanée du vaisseau sanguin en amont du site, d'introduction en aval de l'occlusion d'un liquide porteur d'oxygène, et de placement de moyens opératoires adjacents au site pour réaliser l'acte médical. On introduit un moyen de coupure ou de fermeture de circulation, tel qu'un ballon gonflable, dans le vaisseau sanguin en amont du site pour arrêter momentanément la circulation sanguine. On peut ensuite introduire le liquide porteur d'oxygène en aval de la coupure par un tube qui passe autour ou par le moyen de coupure, le ballon pouvant être, par exemple, agencé circonférentiellement autour du tube.

Le liquide porteur d'oxygène est un liquide physiologiquement compatible portant une quantité suffisante d'oxygène actif pour maintenir la viabilité des tissus en aval de la coupure de circulation. On notera que l'expression "quantité suffisante d'oxygène actif pour maintenir la viabilité des tissus" signifie que le liquide peut libérer suffisamment d'oxygène pour empêcher les tissus de se détériorer d'une façon irréparable au cours de l'acte. Chez un adulte caractéristique, les deux artères coronaires principales maintiennent chacune, de manière générale, un débit sanguin de 40 à 60 cm^3 par minute. Pour éviter d'endommager les tissus en aval de la coupure ou occlusion, on doit maintenir un débit minimal de 20 à 30 cm^3 de sang, ou un débit d'un liquide autre que le sang apportant une teneur en oxygène comparable. Si le liquide porteur d'oxygène doit s'écouler dans un tube de diamètre relativement petit, une pression importante sera requise pour

produire le débit désiré. Une quantité suffisante d'oxygène actif pour maintenir la viabilité des tissus peut être obtenue par un volume relativement petit d'un liquide contenant un pourcentage relativement élevé d'oxygène actif, ou par un volume ou écoulement plus important d'un liquide contenant un pourcentage relativement faible d'oxygène actif. Des compositions préférées de liquide porteur d'oxygène sont décrites plus en détail ci-après.

Les moyens opératoires peuvent comporter un système de visualisation, des moyens de récolte de tissu, des moyens d'infusion de médicaments et des moyens pour produire un rayonnement laser dans le vaisseau sanguin. Ces moyens opératoires peuvent être utilisés seuls ou en combinaison pour réaliser l'acte médical désiré.

Lorsque le liquide porteur d'oxygène n'est pas parfaitement transparent à la lumière visible ou au rayonnement laser, on introduit un fluide de balayage essentiellement limpide (c'est-à-dire un liquide ou gaz physiologiquement tolérable) dans le vaisseau sanguin en aval de l'occlusion pendant au moins une partie de l'acte médical. Ceci permet de visualiser le site au moyen d'un système de visualisation et de transmettre le rayonnement laser dans le vaisseau jusqu'au site.

La nature du fluide de balayage choisi dans un cas donné quelconque dépend de l'acte chirurgical à réaliser. Par exemple, certaines formes énergétiques de laser sont mieux absorbées dans certains milieux liquides que dans certains milieux gazeux.

Par l'expression "essentiellement limpide", on

entend que la transparence du liquide ou du gaz est suffisante pour permettre la visualisation dans le vaisseau sanguin par l'utilisation d'un système de visualisation ou l'utilisation d'un laser.

Ce balayage peut être réalisé d'une manière générale par plusieurs techniques. Lorsque le liquide porteur d'oxygène est du sang, le fluide de balayage peut être un liquide porteur d'oxygène essentiellement limpide ou un liquide ou gaz non porteur d'oxygène, essentiellement limpide. Le liquide porteur d'oxygène peut être une émulsion aqueuse, oxygénée de perfluorocarbure, comme on le verra plus en détail ci-après. Le fluide non porteur d'oxygène peut être un liquide, tel qu'une solution saline physiologique, ou bien il peut être un gaz biocompatible, tel que du dioxyde de carbone ou une matière analogue.

Lorsque le liquide porteur d'oxygène est un produit de substitution du sang ne présentant pas la transparence désirée à la lumière visible ou au rayonnement laser à utiliser, le fluide de balayage peut de la même façon être un liquide porteur d'oxygène, physiologiquement tolérable, essentiellement limpide ou un liquide ou gaz non porteur d'oxygène tel que décrit ci-dessus.

De plus, on peut utiliser plusieurs fluides de balayage séquentiellement au cours d'un acte médical afin de rendre maximale la transparence désirée à une longueur d'onde de laser particulière. Par exemple, on peut introduire séquentiellement diverses émulsions oxygénées de perfluorocarbure, on peut faire suivre une émulsion oxygénée de perfluorocarbure d'une solution sa-

line physiologique, on peut faire suivre une émulsion oxygénée de perfluorocarbure d'une injection d'une quantité prédéterminée de dioxyde de carbone, qui déplace momentanément le liquide présent au site, etc. En outre, pour limiter les quantités totales de liquides ou de gaz auxiliaires que l'on administre, on peut administrer d'une manière intermittente le sang propre du patient ou le sang d'un donneur au cours des périodes pendant lesquelles la visualisation ou l'utilisation d'un laser ne s'avère pas nécessaire . Ou bien, le fluide de balayage peut contenir du sang, par exemple le sang propre du patient dilué par un liquide physiologiquement compatible, limpide pour conférer la transparence désirée au cours de la visualisation ou de l'utilisation du laser.

La quantité de fluide de balayage limpide à introduire dépend de l'opacité et du volume de liquide porteur d'oxygène nécessaire à une visualisation nette ou à l'utilisation d'un laser ou d'un dispositif de biopsie.

Après avoir terminé ou réalisé partiellement l'acte médical, on peut remplacer le fluide de balayage par un liquide portant plus d'oxygène ou on peut enlever le moyen de coupure de circulation pour permettre au sang de circuler. Dans chacun des cas, l'oxygène actif pouvant être utilisé par le tissu n'est interrompu que pendant une période de temps relativement brève, soit ne l'est pas du tout.

Au cours de l'agencement et de l'enlèvement du microcathéter lorsque l'on n'utilise pas le moyen de coupure ou fermeture, l'écoulement sanguin autour du microcathéter vers les tissus en aval peut être complété

par le liquide porteur d'oxygène. C'est ainsi que l'on évite les effets nuisibles qui pourraient provenir de l'interruption partielle ou totale de l'écoulement sanguin lors du placement d'un microcathéter dans un vaisseau sanguin. Un colorant opaque aux rayonnements ou un agent chimiothérapeutique, tel que de la streptokinase peut également être infusé avec le liquide porteur d'oxygène, si on le désire.

Dans la forme de réalisation préférée, le liquide porteur d'oxygène est une émulsion aqueuse de perfluorocarbure du type de celles que l'on a utilisées et proposées comme sang synthétique. Une telle émulsion peut être limpide et, à l'inverse du sang, elle n'est pas sujette à une détérioration lorsqu'elle est pompée dans le vaisseau sanguin. Des exemples de perfluorocarbures caractéristiques qui ont été essayés pour leur aptitude à servir de composant de sang synthétique sont la perfluorodécaline, la perfluoro(1-méthyldécaline), la perfluorodiméthyldécaline, le perfluorométhylcyclohexane, la perfluorotributylamine, le perfluoro-(1,3-diméthylcyclohexane), le perfluoroadamantane, le perfluorométhyladamantane, le perfluorodécahydro-1-méthylnaphalène, le perfluorodiméthyladamantane, le perfluoro-n-pentane, le perfluorohexane, le perfluoroheptane, le perfluorobicyclo[4.3.0]nonane, le perfluoro (1,8 diisopropoxyoctane), le perfluorotétrahydrodicyclopentadiène, le perfluoro-7-méthylbicyclo[4.3.0]-nonane, le perfluorobicyclo[5.3.0]décane, le perfluoro-p-menthane, le perfluorotétraméthylcyclohexane, le perfluoro-n-butylcyclohexane, le perfluorotriméthylbicyclo[3.3.1]nonane, etc.

D'autres perfluorocarbures que l'on peut utiliser comme composants de sang synthétique sont, en plus des composés précités, les perfluorocarbures substitués, tels que d'autres dérivés hydrocarburés substitués par halogène, notamment les mono- ou di-bromo, iodo, etc, perfluorocarbures, d'une manière spécifique le bromure de perfluorooctyle. D'autres hétéroperfluorocarbures sont les perfluoroamines cycliques et les perfluoro-éther cycliques, ainsi que leurs mélanges avec les perfluorohydrocarbures paraffiniques ou cycliques précités.

D'une manière générale, on a constaté que l'on préfère utiliser comme composants de sang synthétique, les perfluorocarbures comportant de 9 à 12 atomes de carbone. Dans le groupement précédent, les perfluorocarbures cycliques sont les plus intéressants. Ces fluorocarbures sont décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.289.499 de Clark et coll..

Le perfluorocarbure choisi doit avoir une tension de vapeur en dessous d'environ 40 à 50 torrs à 37°C pour empêcher une évaporation élevée des mélanges et des problèmes similaires. D'un autre côté, la tension de vapeur ne doit pas être basse au point que le perfluorocarbure reste dans le corps pendant une période de temps exagérément prolongée. Une gamme de tensions de vapeur préférée pour le perfluorocarbure est d'environ 20 à 40 torrs à 37°C. D'une manière générale, le perfluorocarbure est éliminé du corps par la peau et les poumons.

Etant donné que les perfluorocarbures ne sont pas directement compatibles avec le sang, il est né-

cessaire de les préparer sous la forme d'une émulsion huile dans eau. Il est préférable de préparer une émulsion de perfluorocarbure à 10-20% avec une taille de particules en dessous d'environ 0,1 µm, de manière à obtenir ainsi un liquide porteur d'oxygène essentiellement limpide. Le perfluorocarbure peut être émulsifié dans des solutions aqueuse ou salines par une homogénéisation mécanique ou ultrasonore ou par l'utilisation d'émulsifiants non ioniques, de préférence des émulsifiants polyfluorés.

Pour ce qui est de l'homogénéisation mécanique et ultrasonore, on prépare une émulsion de fluorocarbure à 10% en plaçant 10 ml de liquide fluorocarburé dans un cylindre de 100 ml et en ajoutant ensuite 90 ml de phase aqueuse. Cette phase aqueuse peut être constituée par de l'eau seule ou elle peut contenir des sels désirés et du glucose à des fins physiologiques. La phase aqueuse comprend également un agent tensio-actif ou émulsifiant non ionique, par exemple un copolymère de polyoxyéthylène-polyoxypropylène ayant un poids moléculaire d'environ 8200 (Pluronic F68, fourni par BASF Wyandotte Chemical Corp. de Wyandotte, Michigan). On peut utiliser de 1 à 20% en volume de Pluronic F68 comme agent tensio-actif. Etant donné la toxicité potentielle du Pluronic F68, il est préférable de le traiter au charbon végétal.

On place ensuite le mélange résultant dans un mélangeur pendant moins de 1 minute pour former une émulsion grossière et amener en suspension le perfluorocarbure dans la phase aqueuse. L'émulsion grossière peut ensuite être à nouveau émulsifiée de deux manières

préférées, par l'utilisation d'un homogénéiseur, par exemple un homogénéiseur Gaulin, modèle 15M ou par l'utilisation d'un dispositif à ultrasons, par exemple un Branson, modèle LS-75. Après homogénéisation ou traitement aux ultrasons, les émulsions sont centrifugées pour séparer les particules de grande taille . On utilise ensuite un processus d'échange ionique pour séparer les ions de fluor qui peuvent avoir été libérés au cours de l'homogénéisation ou du traitement aux ultrasons.

Il est préférable que l'émulsion produite ait une taille de particules moyenne inférieure à environ 0,1-0,2 µm, non seulement parce qu' une émulsion de ce type est un liquide essentiellement limpide, mais également parce que l'émulsion résultante est plus stable que les émulsions ayant des tailles de particules plus grandes. Pour obtenir une taille de particules aussi petite, on a constaté que l'on devait ajouter environ 5% en volume de Pluronic F68 pour obtenir une émulsion de fluorocarbure à 10% en volume. La préparation d'émulsions de perfluorocarbure par des procédés mécanique et ultrasonore est bien connue en pratique. Voir, d'une manière générale, le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.911.138 de Clark et le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.105.798 de Moore et coll..

On peut également préparer des émulsions aqueuses de perfluorocarbures en utilisant au moins un émulsifiant polyfluoré à prédominance lipophile avec au moins un émulsifiant polyfluoré à prédominance hydrophyle. On mélange le perfluorocarbure avec les deux émulsifiants dans une solution d'eau ou aqueuse contenant les sels désirés et du glucose à des fins physiologi-

ques. Le mélange résultant est ensuite chauffé avec agitation jusqu'à environ 70°C ou plus et est refroidi sous une agitation continue jusqu'à ce qu'il se forme une émulsion transparente. Ceci permet d'éviter certains inconvénients de l'homogénéisation mécanique ou ultrasonore, tels que la production de fluor toxique. Pour des détails complémentaires sur le processus de mélange, et les agents émulsifiants, on se référera au brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.989.843 de Chabert et coll..

A titre d'exemple, un perfluorocarbure que l'on peut préparer sous la forme d'une émulsion limpide par le procédé susmensionné est la perfluorotributylamine. On place dans un réacteur en verre 80 ml d'eau distillée et 20 ml de perfluorotributylamine. On place également dans le réacteur en verre 4,1 g d'un mélange tensio-actif fortement hydrophile d'alcools 2-perfluorohexyléthyliques polyéthoxylés répondant à la composition pondérale moyenne:

$$C_6 F_{13} (C_2H_4O)_{12,3} H$$

ainsi que 2,7 g d'un mélange tensio-actif faiblement hydrophile répondant à la composition pondérale moyenne:

$$C_6 F_{13} (C_2H_4O)_{3,8} H$$

composée de six agents tensio-actifs:

$$C_6 F_{13} C_2H_4O_s H \quad \text{ou}$$

$$C_6 F_{13} C_2H_4O (C_2H_2O)_n H$$

distribués de la façon suivante:

s	n	% en poids
1	0	7
2	1	6
3	2	7
4	3	65
5	4	13
6	5	2

On mélange ensuite les compositions et on les chauffe jusqu'à 70°C et on les laisse ensuite refroidir lentement sous une légère agitation à l'aide d'un agitateur magnétique. On obtient une émulsion transparente, stable dans la gamme de températures de 30° à 42°C. Tout en maintenant la température dans cette gamme, on filtre l'émulsion dans un filtre Millipore d'une dimension de pores de 0,22 µm.

Comme précisé ci-dessus, on préfère utiliser une émulsion de perfluorocarbure d'environ 10 à 20% en volume. A titre d'exemple, deux perfluorocarbures qui se sont révélés particulièrement intéressants comme composant dans des compositions de sang synthétique à cause de leur taux de transpiration relativement élevé sont la perfluorodécaline et la perfluorotributylamine. On peut obtenir par les procédés décrits ci-dessus une émulsion particulièrement limpide de perfluorodécaline ou de perfluorotributylamine. Pour d'autres informations en ce qui concerne la production, l'essai et l'utilisation d'émulsions de perfluorocarbure, on se référera à "Proceedings of The Fourth International Symposium on Perfluorocarbon Blood Substitutes", publié par Excerpta Medica (1979).

On peut utiliser une émulsion aqueuse de per-

fluorocarbure sans provoquer d'effet défavorable important aux tissus du muscle cardiaque. Voir Bing et coll. "Isolated Cardiac Muscle Performance During Fluorocarbon Immersion and Its Effects of Metabolic Blockade", Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 158, 561-564 (1978). Il est préférable, toutefois, de réaliser une solution de perfluorocarbure avec une solution contenant des composés simulant les propriétés du sang entier. Une telle composition est donnée ci-après:

Constituants	Base de 100 ml
Perfluorocarbure	11,0 - 13,0 ml
Pluronic F68	2,3 - 2,7 g
Amidon hydroxyéthylé	2,5 - 3,2 g
Glucose	0,1 g
NaCl	54 mg
KCl	32 mg
$MgCl_2$	7 mg
$CaCl_2$	10 mg
NaH_2PO_4	9,6 mg
Na_2CO_3	quantité suffisante jusqu'à pH de 7,44
H_2O	quantité suffisante pour faire 100 ml

Le liquide porteur d'oxygène est de préférence une émulsion de perfluorocarbure essentiellement limpide, qui est essentiellement isotonique avec le sang. D'une manière générale, une émulsion de perfluorocarbure peut normalement porter de 7 à 15 ml d'oxygène pour 100 ml d'émulsion. A titre de comparaison, du sang normal contient généralement environ 20 ml d'oxygène pour 100 ml de sang. Toutes les solubilités pré-

cédentes sont prises à 25°C et à 760 mm de mercure. Au repos, approximativement 250 ml de sang passent par chacune des deux artères coronaires principales d'un coeur d'adulte moyen. Avec la solubilité d'oxygène des émulsions de perfluorocarbure, il est possible d'amener la même quantité d'oxygène à l'une des artères coronaires principales avec environ 160 ml d'émulsion par minute. Une moindre quantité d'émulsion est nécessaire pour maintenir la viabilité des tissus lorsque la circulation sanguine vers les tissus n'est coupée que pendant une courte période de temps.

Avant son introduction dans le vaisseau sanguin, l'émulsion de perfluorocarbure doit être oxygénée. On peut réaliser cette opération par l'utilisation de la technique du poumon artificiel bien connue en pratique. Une technique de ce type consiste à faire passer l'émulsion de perfluorocarbure dans un oxygénateur à membrane comportant des membranes de poly(tétrafluoroéthylène) (Teflon). Il est préférable d'utiliser un oxygénateur à bulles dans lequel on fait passer un mélange formé de 95% d'oxygène et de 5% de dioxyde de carbone. Une faible teneur en dioxyde de carbone dissous dans un fluorocarbure est préférable parce que sa présence, qui est normale dans le sang artériel, facilite la relaxation musculaire du coeur entre deux battements. D'autres formes de réalisation préférées du procédé sont décrites conjointement au microcathéter ci-après.

Un appareil intéressant pour la réalisation de la présente invention est représenté par la figure 1. Un dispositif du type microcathéter 10 est logé dans un

réseau artériel comportant une artère de grande dimension 14 et une petite artère 16 en aval. D'autres ramifications artérielles sont également représentées. Le microcathéter comprend d'une manière générale un tube de guidage extérieur, flexible, allongé 18 comportant une extrémité rapprochée et une extrémité éloignée 20, et un conduit intérieur, flexible, allongé 22 comportant également une extrémité rapprochée et une extrémité éloignée 24. Le conduit intérieur 22 est plus long que le tube 18 et le conduit est monté de façon essentiellement mobile à l'intérieur du tube, l'extrémité éloignée 24 du conduit pouvant se déplacer au-delà de l'extrémité éloignée 20 du tube.

Le microcathéter 10 comporte également un système de visualisation, de préférence du type à fibres optiques, supporté par le conduit intérieur 22, se prolongeant pratiquement jusqu'à l'extrémité éloignée 24 du conduit. Le système de visualisation à fibres optiques comporte d'une manière générale un assemblage ou paquet de fibres optiques 28 (figure 2), qui s'étend le long du conduit intérieur 22, ainsi qu'un système à oculaire pourvu d'une poignée 32 à l'extrémité rapprochée 34 du conduit intérieur (figure 5).

Le système de visualisation à fibres optiques comporte également un moyen permettant d'amener un flux lumineux de visualisation par l'extrémité éloignée 24 du conduit 22. Ceci peut être réalisé par la transmission de lumière par l'assemblage de fibres optiques 28 ou, comme indiqué sur la figure 2, en prévoyant un assemblage de transmission de lumière séparé 48. L'utilisation d'un assemblage de transmission de lumière séparé

est préférable pour l'envoi d'un faisceau lumineux monochromatique par l'assemblage de fibres optiques 28.

Si l'on se réfère à nouveau aux figures 1 et 2, on y a représenté un moyen de coupure ou fermeture de circulation, tel qu'un ballon 36, ce moyen étant disposé circonférentiellement sur le conduit intérieur 22 à proximité de l'extrémité éloignée 24 pour arrêter la circulation sanguine. Après avoir positionné l'extrémité éloignée 24 du conduit intérieur 22 à un emplacement désiré dans le vaisseau sanguin, par exemple en étant suivi par fluoroscopie, on gonfle le ballon 36 par injection d'un fluide, tel qu'une solution saline ou un gaz, tel que du dioxyde de carbone, dans le canal 38 (figure 2). Le canal 38 peut être défini par un tube séparé dans le conduit intérieur 22 comme représenté, ou bien il peut être défini par la paroi du conduit intérieur. Pour faciliter le repérage par fluoroscopie, les extrémités éloignées du tube extérieur 18 ou du conduit intérieur 20 peuvent contenir une matière opaque aux rayonnement. Après que le conduit intérieur 22 a atteint un emplacement désiré, on gonfle le ballon 36 pour fixer son positionnement et couper la circulation sanguine.

Pour introduire le liquide porteur d'oxygène et le fluide de balayage dans le vaisseau sanguin, le microcathéter comporte également un passage de fluide 52 supporté par le conduit intérieur 22 et s'étendant jusqu'à l'extrémité éloignée 24 du conduit intérieur.Ceci permet d'introduire le fluide porteur d'oxygène et/ou le fluide de balayage dans le vaisseau sanguin en aval

du moyen de coupure ou fermeture.

Une autre conception de conduit intérieur est représentée par les figures 3 et 4. Le conduit intérieur 122, suivant ce modèle, comporte également un assemblage de fibres optiques de visualisation 128 et un assemblage de transmission de lumière 148. Le conduit 122 définit également un conduit 158 dans lequel on peut étendre un tuyau 162 au-delà de l'extrémité éloignée 124 du conduit intérieur. Au moyen de cet agencement, l'extrémité éloignée 124 du conduit intérieur 122 peut être positionnée au voisinage du site opératoire désiré, le tube 162 étant étendu jusqu'à ce qu'il entre en contact avec le tissu désiré. Une pression négative est ensuite créée à l'intérieur du tube 162 et on extrait celui-ci, en amenant avec ce dernier le tissu désiré. Ce procédé peut être utilisé soit pour éliminer une obstruction indésirable dans le vaisseau sanguin soit pour prélever un tissu à des fins de biopsie.

Si l'on se réfère à la figure 5, à l'extrémité rapprochée 40 du tube extérieur 18, un moyen de scellement, tel qu'une bague de serrage 42, constitue un joint entre le tube extérieur et le conduit intérieur 22, de telle sorte que le conduit intérieur puisse tourner et se déplacer axialement par rapport au tube extérieur. La poignée de visualisation 32 comporte un oculaire 64 et un moyen optique d'accouplement interne (non représenté mais bien connu dans la technique) pour visualiser à travers l'assemblage de fibres optiques 28. Une entrée de fluide 70 est montée sur la poignée 32 en communication pour un fluide avec le passage de fluide 52 de manière à placer celui-ci en communication avec un

liquide porteur d'oxygène et une source de fluide de balayage. La poignée 32 comporte également une connexion de source lumineuse 68 pour l'assemblage de transmission de lumière 48. La poignée 32 est également pourvue d'une fibre de connexion 72 pour la connexion de la fibre de transmission de lumière laser à une source laser.

Un moyen est de préférence prévu pour émettre un rayonnement laser de l'extrémité éloignée du conduit intérieur. Celui-ci peut être constitué par une fibre de transmission de lumière laser, séparée 74 supportée par le conduit intérieur 22. La fibre 74 s'étend de préférence à l'intérieur du passage de fluide 52, le fluide passant ainsi autour de l'extrémité de la fibre en empêchant les débris de se concentrer à l'extrémité. La fibre de transmission de lumière laser 74 est de préférence constituée par une seule fibre de verre ou de quartz entourée d'une gaine protectrice. Une fenêtre transparente remplaçable 76 peut être placée à l'extrémité éloignée de la fibre 74 pour protéger l'extrémité de celle-ci.

La fenêtre est de préférence en verre ou quartz et peut comporter une lentille pour focaliser la lumière laser à une distance spécifique. La lumière laser doit être émise par rapport au conduit intérieur 22 de sorte qu'elle apparaisse approximativement au centre du champ de visualisation du système de visualisation à fibres optiques. Si la fenêtre 76 est endommagée, on peut la remplacer, en évitant ainsi le coût et la nécessité de remplacer la fibre de transmission de lumière laser entière 74.

Le laser utilisé peut être un laser approprié quelconque, tel qu'un laser à rubis, à l'argon ou au néodyme-YAG (yttrium-alumine-grenat) ou analogue. On utilise de préférence un laser au néodyme-YAG (5320 angströms). Un second laser, de puissance inférieure peut également être couplé au premier laser, pour servir de laser de repérage.

Il doit être entendu que la présente invention n'est en aucune façon limitée aux formes de réalisation ci-dessus et que bien des modifications peuvent y être apportées sans sortir du cadre du présent brevet.

REVENDICATIONS

1. Procédé d'obtention d'un accès à un site dans un vaisseau sanguin pour la réalisation d'un acte médical, ce procédé comprenant les étapes suivantes:

a) l'occlusion momentanée du vaisseau sanguin en y introduisant, en amont du site, un moyen de coupure de circulation, amovible;

b) l'introduction en aval du moyen de coupure de circulation d'un liquide physiologiquement compatible, à partir d'une source extérieure, portant une quantité suffisante d'oxygène actif pour maintenir la viabilité des tissus en aval du moyen d'obstruction de circulation pendant l'occlusion du vaisseau sanguin; et

c) le positionnement de moyens opératoires au voisinage du site pour réaliser l'acte médical.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le liquide porteur d'oxygène est essentiellement limpide.

3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le liquide porteur d'oxygène est une émulsion aqueuse d'un perfluorocarbure.

4. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le liquide porteur d'oxygène comprend du sang.

5. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que les moyens opératoires comprennent une fibre de transmission de lumière laser et en ce que ledit procédé comprend l'introduction d'un fluide de balayage essentiellement limpide dans le vaisseau sanguin pendant au moins une partie de la réalisation de l'acte médical.

6. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on introduit un fluide de balayage essentiellement limpide dans le vaisseau sanguin en aval du moyen de coupure de circulation pendant au moins une partie de la réalisation de l'acte médical.

7. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que le fluide de balayage est une solution saline.

8. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que le fluide de balayage est le dioxyde de carbone.

9. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que le fluide de balayage comprend du sang.

10. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que le fluide de balayage est une émulsion aqueuse d'un perfluorocarbure, essentiellement limpide.

11. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'acte médical consiste en l'enlèvement d'un dépôt au site et en ce que les moyens opératoires comprennent une fibre de transmission de lumière laser pour diriger le rayonnement laser au site de manière à enlever au moins une partie du dépôt.

12. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que les moyens opératoires comprennent un système de visualisation et en ce que ledit procédé comprend l'introduction d'un fluide de balayage essentiellement limpide dans le vaisseau sanguin pendant au moins une partie de la réalisation de l'acte médical.

13. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que le fluide de balayage est un liquide

physiologiquement compatible, essentiellement limpide portant de l'oxygène actif.

14. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'acte médical consiste en l'enlèvement de tissu du site du vaisseau sanguin et en ce que les moyens opératoires comprennent un moyen de récolte de tissu.

15. Procédé suivant la revendication 14, caractérisé en ce que le moyen de récolte de tissu comprend un tube et en ce que l'acte médical comprend le placement de l'extrémité du tube en contact avec le tissu, l'introduction d'une pression négative dans le tube pour saisir le tissu, et le retrait du tube du site pour enlever le tissu du vaisseau sanguin.

16. Procédé suivant la revendication 12, caractérisé en ce que l'acte médical consiste en l'enlèvement d'un dépôt au site et en ce que les moyens opératoires comprennent une fibre de transmission de lumière laser pour diriger un rayonnement laser au site pendant une période de temps suffisante pour enlever au moins une partie du dépôt.

17. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le liquide porteur d'oxygène est une émulsion aqueuse d'un perfluorocarbure ayant une taille de particules moyenne en dessous d'environ 0,2 µm.

18. Procédé de traitement d'un site dans un vaisseau sanguin au moyen d'un rayonnement laser, ledit procédé comprenant les étapes suivantes:

a) le positionnement dans le vaisseau sanguin, à proximité du site, de l'extrémité éloignée d'un conduit comportant un système de visualisation et un moyen

pour émettre un rayonnement laser de l'extrémité éloignée du conduit;

b) l'occlusion momentanée du vaisseau sanguin en amont du site;

c) l'introduction en aval de l'occlusion produite et au voisinage du site d'un liquide physiologiquement compatible, à partir d'une source extérieure, portant une quantité suffisante d'oxygène actif pour maintenir la viabilité des tissus en aval de l'occlusion pendant l'occlusion du vaisseau sanguin;

d) le positionnement de l'extrémité éloignée du conduit au voisinage du site de telle sorte que le site puisse être visualisé par le système de visualisation lorsque le fluide porteur d'oxygène, physiologiquement compatible est essentiellement limpide; et

e) la transmission de lumière laser par le conduit pour soumettre le site à un rayonnement laser lorsque le fluide porteur d'oxygène, physiologiquement compatible est suffisamment transparent à l'énergie du rayonnement laser.

19. Procédé suivant la revendication 18, caractérisé en ce que le liquide porteur d'oxygène est introduit sous la forme d'un courant provenant d'un passage de fluide en amont du site.

20. Procédé suivant la revendication 18, caractérisé en ce que le liquide porteur d'oxygène comprend du sang.

21. Procédé suivant la revendication 18, caractérisé en ce que le liquide porteur d'oxygène est une émulsion aqueuse d'un perfluorocarbure.

22. Procédé suivant la revendication 21, carac-

térisé en ce que l'émulsion a une taille de particules moyenne en dessous d'environ 0,2 µm.

23. Procédé suivant la revendication 18, caractérisé en ce que l'on introduit un fluide de balayage essentiellement limpide dans le vaisseau sanguin en aval du moyen de coupure de fluide pendant au moins une partie de la réalisation de l'acte médical.

24. Procédé suivant la revendication 23, caractérisé en ce que le fluide de balayage est une solution saline.

25. Procédé suivant la revendication 23, caractérisé en ce que le fluide de balayage est du dioxyde de carbone.

26. Procédé suivant la revendication 23, caractérisé en ce que le fluide de balayage comprend du sang.

27. Procédé suivant la revendication 23, caractérisé en ce que l'on introduit un fluide de balayage par intermittence.

28. Procédé suivant la revendication 18, caractérisé en ce que l'on introduit séquentiellement une série de fluides porteurs d'oxygène.

29. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que l'on introduit un fluide de balayage par intermittence.

30. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'on introduit séquentiellement une série de liquides porteurs d'oxygène.

31. Procédé et appareil pour amener un liquide porteur d'oxygène à un vaisseau sanguin pour la réalisation d'un acte médical, tels que décrits ci-dessus.

Bruxelles, le 25 janvier 1984
P.Pon de LASERSCOPE, INC.
P.Pon du Bureau GEVERS, société anonyme.

LASERSCOPE, INC.

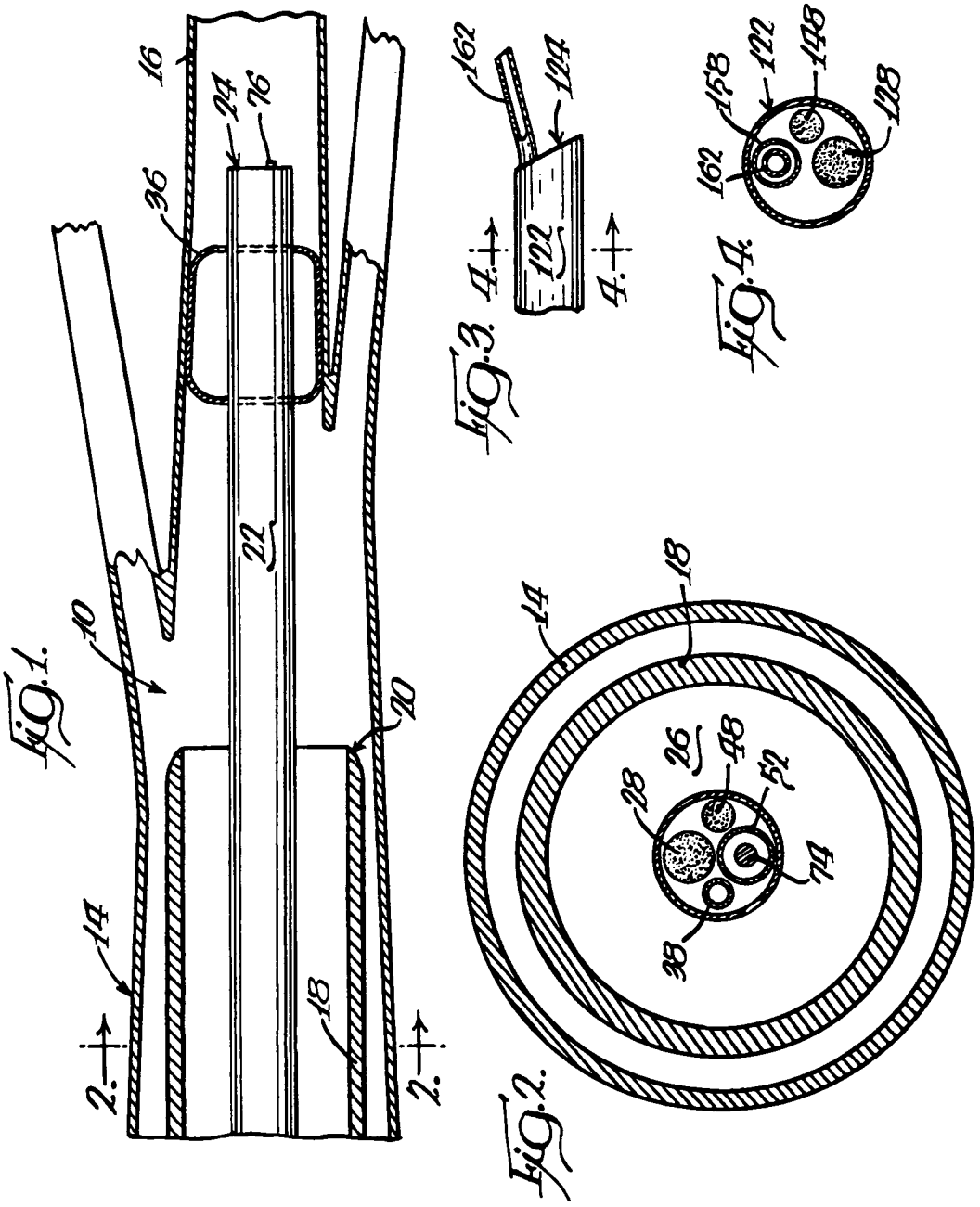


Fig.1.

Fig.3.

Fig.4.

Fig.2.

BRUXELLES, le 25 janvier 1984

P. Pon. de LASERSCOPE, INC.

P. Pon. du Bureau GEVERS

société anonyme

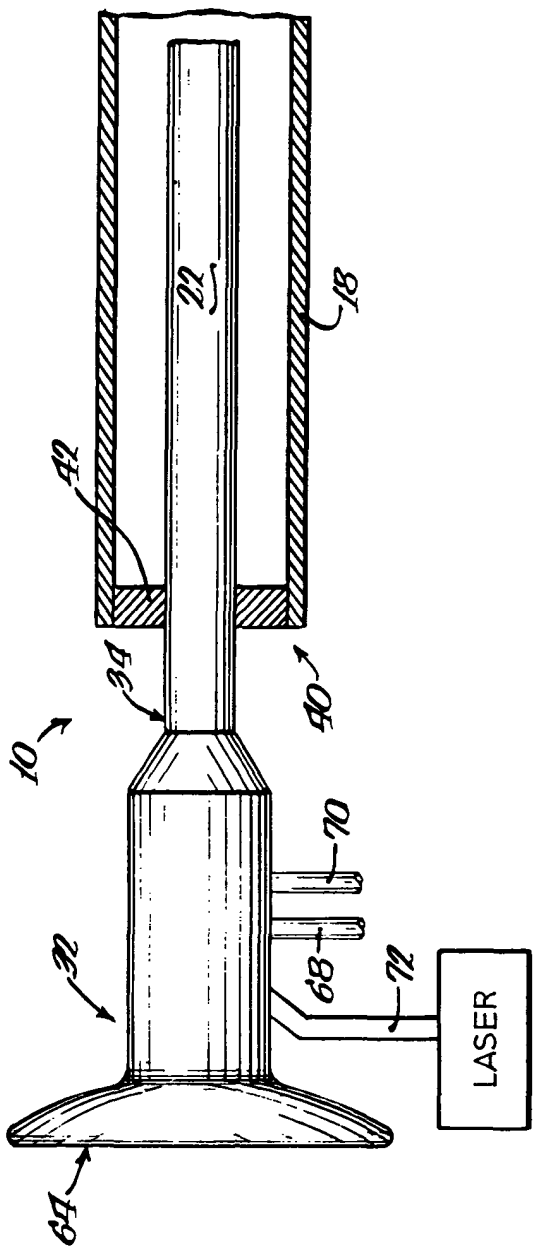


FIG. 5.

BRUXELLES, le 25 janvier 1984

P. Pon. de LASERSCOPE, INC.

P. Pon. du Bureau GEVERS
société anonyme