

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
19 octobre 2006 (19.10.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/108974 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
A61M 5/44 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/050218
- (22) Date de dépôt international : 13 mars 2006 (13.03.2006)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
0550936 12 avril 2005 (12.04.2005) FR
- (71) Déposant et
- (72) Inventeur : MEHIER, Henri [FR/FR]; 18 Quai Tilsitt,
F-69002 Lyon (FR).
- (74) Mandataires : DENJEAN, Eric etc.; Cabinet LAURENT
& CHARRAS, 20 Rue Louis Chirpaz, BP 32, F-69131
Ecully (FR).
- (81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AT,

AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

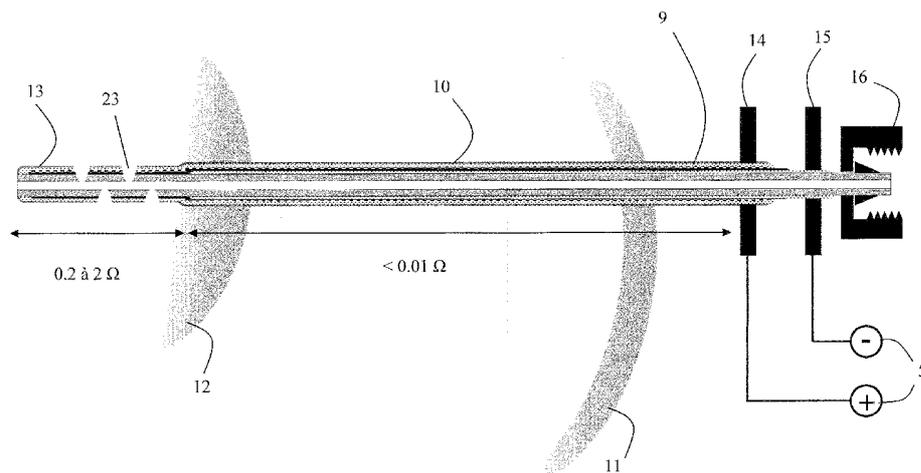
(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: IMPLANTABLE TUBE FOR INJECTION PARTICULARLY OF HEAT TRANSFER FLUID INTO ALL OR PART
OF A HUMAN OR ANIMAL TISSUE

(54) Titre : TUBE IMPLANTABLE DESTINE A L'INJECTION NOTAMMENT DE FLUIDE CALOPORTEUR DANS TOUT
OU PARTIE D'UN TISSU HUMAIN OU ANIMAL



(57) Abstract: The invention relates to an implantable tube (4), for heating in particular a heat-transfer fluid by conduction for injection into all or part of a human or animal tissue. The tube is provided with a wall having distal (13), medial (10) and proximal (9) parts and comprises means for direct or indirect connection (16) of the distal part to a fluid reservoir, characterised in being provided with two connector means (14, 15) to the terminals of an electrical power supply (5) for the flow of a current in the wall with a resistance less than 0.01 Ω in the medial (10) and proximal (9) parts and a resistance between 0.2 et 2 Ω in the distal part (13). The medial (10) and proximal (9) parts are electrically connected in series at the distal part (13), the tube being provided with additional electrical resistance.

[Suite sur la page suivante]

WO 2006/108974 A1



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abrégé : Tube implantable (4) apte à chauffer par conduction notamment un fluide caloporteur destiné à être injecté dans tout ou partie d'un tissu humain ou animal, le tube étant muni d'une paroi présentant des parties distale (13), médiane (10) et proximale (9) et comprenant des moyens de solidarisation directs ou indirects (16) de la partie distale à un réservoir de fluide, caractérisé en ce qu'il est muni de deux moyens de connexion (14, 15) aux bornes d'une source électrique (15) assurant l'arrivée et le retour du courant dans la paroi, et en ce qu'il présente une résistance inférieure à 0.01Ω dans ses parties médiane (10) et proximale (9) et une résistance comprise entre 0.2 et 2Ω dans sa partie distale (13), les parties médiane (10) et proximale (9) étant reliées électriquement en série à la partie distale (13), le tube étant dépourvu de résistance électrique additionnelle.

**TUBE IMPLANTABLE DESTINE A L'INJECTION NOTAMMENT DE
FLUIDE CALOPORTEUR DANS TOUT OU PARTIE D'UN TISSU
HUMAIN OU ANIMAL**

5 L'invention a pour objet un tube implantable destiné à l'injection de fluide dans tout ou partie d'un tissu humain ou animal. Dans la suite de la description, l'invention est plus particulièrement décrite en relation avec l'injection de fluide caloporteur. Néanmoins, le tube peut être également utilisé pour l'injection de substances froides telles que par exemple des suspensions de nanoparticules
10 magnétiques ou de nanocapsules contenant une ou plusieurs matières actives.

Une des méthodes de traitement des tumeurs cancéreuses consiste à détruire en tout ou partie le tissu cancéreux par l'administration ciblée de chaleur ou de froid. Ce principe est connu sous la dénomination « thermoablation » et est actuellement
15 mis en œuvre notamment pour le traitement des métastases hépatiques.

Plusieurs techniques s'appuyant sur le principe de la thermoablation par la chaleur sont aujourd'hui proposées, telles que laser, radiofréquence avec aiguille, la cryothérapie relevant quant à elle de la thermoablation par le froid. Toutefois, ces
20 techniques présentent un certain nombre d'inconvénients. En particulier, le volume de la tumeur traitée reste limité (en pratique de 4 à 5 cm de diamètre) et le temps d'intervention relativement long, de 20 à 30 minutes pour la radiofréquence et la cryothérapie, davantage encore pour le traitement au laser.

25 Le document WO 00/29055 du Demandeur décrit une technique de thermoablation par la chaleur consistant à injecter directement dans l'organisme de l'eau ou de l'eau oxygénée à une pression pouvant aller jusqu'à 3000 bars, à une température de 200 à 400°C. Pour ce faire, l'eau oxygénée ou l'eau est chauffée dans une bobine métallique incorporant une résistance électrique ou un
30 échangeur de température autour de laquelle est entouré un tube platine-irridium. Le tube en alliage est raccordé au moyen de diffusion, lequel se présente sous la

forme d'un tube implanté directement dans le tissu à traiter. Ce tube, désigné par la suite « microtube », a un diamètre externe compris entre 100 et 250 μm , et un diamètre interne compris entre 50 et 150 μm . Il est réalisé en un matériau apte à supporter la pression de 3000 bars tel que par exemple un alliage platine/irridium, et permet donc, lorsqu'il est connecté à la bobine de chauffage, d'injecter de l'eau ou de l'eau oxygénée sous forme vaporisée. La température du liquide vaporisé, au contact du tissu à traiter, diminue et l'eau redevient liquide au sein même de la tumeur.

10 Dans le document WO 03/070302, le Demandeur propose une méthode de thermoablation perfectionnée en ce qu'elle prévoit d'injecter le liquide caloporteur non plus en continu, mais sous forme pulsée. En pratique, le volume de liquide injecté est très faible, par exemple compris entre 0,2 et 1 ml ce qui permet d'éviter la diffusion de chaleur en dehors de la tumeur. En outre, ces volumes sont injectés
15 à intervalles réguliers compris entre 0,5 et 1 seconde, ce qui permet de réduire la quantité de chaleur en dehors de la zone à traiter, facilitant ainsi la manipulation du tube par le chirurgien.

Dans les deux procédés proposés, le système de chauffage reste inchangé et
20 consiste pour l'essentiel en une bobine métallique incorporant une résistance électrique et autour de laquelle est entouré un tube inox dans lequel circule le fluide caloporteur.

Ce système de chauffage présente un certain nombre d'inconvénients.

25 Tout d'abord, sa localisation en amont de l'installation nécessite une puissance de chauffage d'autant plus importante que la rallonge séparant le microtube en tant que tel du système de chauffage, est longue. En outre, ce système ne permet pas d'enchaîner, sans aucun temps mort, l'injection par pulses, de produits chauds et
30 de produits froids, car le temps de refroidissement de la bobine est trop long.

Le document US-A-5,542,928 décrit un cathéter destiné à être mis en œuvre pour la thermoablation dans lequel circule un fluide débouchant à l'extérieur au niveau de l'extrémité distale dudit tube par le biais de perforations. En pratique, le chauffage du liquide circulant dans le tube est obtenu au moyen d'une résistance hélicoïdale agencée sur la portion distale du cathéter et connectée à une source électrique. Le cathéter décrit dans ce document est destiné à être introduit dans des cavités pour lesquelles il n'est pas nécessaire d'avoir un tube de faible diamètre, le diamètre étant en effet compris entre 2 et 10 mm. La présence de la résistance augmente davantage encore le diamètre final du dispositif destiné à être introduit dans l'organisme. Si ce document décrit l'idée de chauffer uniquement la partie distale du tube, la taille du système proposé reste incompatible avec une implantation directement dans les tissus.

Le document US-6,328,735 B1 décrit une technique de thermoablation combinant injection de liquide chaud et radiofréquence. Plus précisément, de même que précédemment, l'installation décrite comprend un tube dont l'extrémité distale est munie d'une résistance destinée à chauffer le liquide arrivant à l'extrémité du tube. Là encore, le diamètre du tube est avantageusement de 2 mm et entouré d'une bobine de résistance égale à 50 Ω .

Le document US-5,964,752 décrit un appareil du même type que précédemment, destiné au traitement des cartilages. Là encore, l'extrémité distale du tube est munie d'une résistance, cette fois positionnée à l'intérieur du tube.

Dans tous les cas, les systèmes de chauffage proposés requièrent une résistance sous forme de bobine engendrant une inductance élevée incompatible avec les pulses de courant tels que ceux mis en œuvre par le Demandeur, car cela occasionnerait une impédance trop élevée.

Le document WO 02/069821 décrit un tube dans lequel circule de la vapeur, destiné à être implanté dans l'organisme. La vapeur est générée directement dans

le tube dans lequel circule le fluide par radiofréquence. Plus précisément, le tube présente deux électrodes connectées à un générateur de radiofréquences, le liquide assurant le passage du courant entre les deux électrodes. Dans le système proposé, il n'y a pas de chauffage différentiel et le tube est chauffé sur toute sa longueur.

5 En outre, le choix du liquide à injecter est limité aux liquides conducteurs. Enfin, le passage du courant dans le liquide est susceptible d'affecter les propriétés de celui-ci.

En d'autres termes, le problème que se propose de résoudre l'invention est de

10 développer une installation du type de celle décrite par exemple dans le document WO 03/070302, dans laquelle le fluide caloporteur est chauffé à la température de vaporisation, exclusivement au niveau de la partie distale du microtube implantable, le diamètre du tube étant de 10 à 20 fois plus petit que celui d'un cathéter utilisé traditionnellement pour la thermoablation.

15 Un second problème que se propose de résoudre l'invention est de développer un système dans lequel l'inductance soit nulle, de sorte à pouvoir être utilisé en pulses de courant.

20 Un troisième problème que se propose de résoudre l'invention est de fournir une installation unique qui permette l'injection de fluide caloporteur ou de fluide froid véhiculant des nanocapsules ou des nanoparticules, en fonction de la nature du traitement.

25 Le Demandeur a développé un microtube connecté à une source électrique présentant une structure telle qu'il a une résistance comprise entre 0,2 et 2 Ω dans sa partie distale et une résistance inférieure à 0,01 Ω dans la partie restante.

En d'autres termes, la puissance électrique est concentrée dans la partie distale du

30 tube, permettant ainsi d'atteindre des températures de l'ordre de 400°C.

Le nouveau système développé consiste en un microtube destiné à être implanté directement dans des tissus, le microtube étant dépourvu de résistance électrique additionnelle et présentant une extrémité distale apte à atteindre des températures de chauffage élevées, le tube lui-même faisant office de résistance chauffante. Ce tube est relié par le biais d'une rallonge dans laquelle circule le liquide froid, à l'unité de stockage et d'injection de liquide.

En d'autres termes, l'invention a pour objet un tube implantable apte à chauffer par conduction, notamment un fluide caloporteur destiné à être injecté dans tout ou partie d'un tissu humain ou animal, le tube étant muni d'une paroi présentant des parties distale, médiane et proximale et comprenant des moyens de solidarisation directs ou indirects de la partie proximale à un réservoir de fluide, le tube se caractérisant en ce qu'il est muni de deux moyens de connexion aux bornes d'une source électrique assurant l'arrivée et le retour du courant dans la paroi, et en ce qu'il présente une résistance inférieure à 0.01Ω dans ses parties médiane et proximale et une résistance comprise entre 0.2 et 2Ω dans sa partie distale, les parties médiane et proximale étant reliées électriquement en série à la partie distale, le tube étant dépourvu de résistance électrique additionnelle et présentant une inductance pratiquement nulle.

L'objectif poursuivi est donc de disposer d'un microtube qui puisse être implanté dans l'organisme, et dans lequel le liquide caloporteur soit chauffé électriquement et par conduction, uniquement au niveau de la partie distale du microtube, c'est-à-dire dans la zone à traiter et non dans les parties proximale et médiane, permettant ainsi d'éviter de chauffer les zones de tissu connexes et de faciliter la manipulation de l'extrémité proximale libre du tube par le chirurgien.

Pour disposer d'un microtube présentant les résistances précitées, la paroi du tube implantable présente dans un mode de réalisation avantageux, du centre vers sa périphérie, en section :

- un tube métallique dans lequel circule le fluide à injecter,
- 5 - à l'exception de la partie distale, une gaine assurant l'arrivée du courant réalisée en un matériau conducteur solidaire d'un moyen de connexion à une des bornes de la source électrique,
- à l'exception de l'extrémité libre de la partie distale, une gaine isolante électriquement,
- 10 - une gaine assurant le retour du courant réalisée en un matériau conducteur solidaire d'un moyen de connexion à l'autre borne de la source électrique.

Avantageusement, la paroi du tube est munie d'une gaine extérieure biocompatible permettant son implantation dans les tissus.

15

Selon une première caractéristique, le tube métallique a une résistivité comprise entre 20 et 100 $\mu\Omega$.cm et présente avantageusement une longueur inférieure à 50 cm. En pratique, le diamètre externe du tube est compris entre 200 μm et 800 μm , avantageusement égal à 250 μm , de même que le diamètre interne est
20 compris entre 100 μm et 250 μm , avantageusement égal à 150 μm .

En pratique, le tube métallique est réalisé en un matériau du type alliage platine/irridium, titane, acier inoxydable, alliage nickel-titane et plus généralement, tout matériau conducteur électrique apte à supporter une pression
25 jusqu'à 3000 bars et une température de 400°C.

Pour assurer l'arrivée et le retour du courant, la gaine est constituée d'un revêtement électrolytique de cuivre d'épaisseur comprise entre 20 μm et 50 μm .

30

En ce qui concerne la gaine isolante électriquement, celle-ci est avantageusement constituée d'un revêtement sous vide d'oxyde de titane ou d'alumine et plus généralement tout matériau isolant électrique et résistant à une température d'au moins 400°C. L'épaisseur de la gaine est comprise entre 200 nm et 400 nm.

5

De même, la gaine extérieure est de préférence réalisée en un revêtement électrolytique d'or d'épaisseur d'environ 1 µm.

Le microtube de l'invention peut être utilisé de deux manières différentes.

10

Tout d'abord, il peut être implanté durablement dans les tissus pour un traitement au long cours. Dans cette hypothèse, la partie distale du tube implantable est munie de perforations de taille comprise entre 50 µm et 150 µm, avantageusement égale à 70 µm, tandis que son extrémité libre est obturée. En pratique, le
15 microtube est implanté au moyen d'une aiguille fendue, ladite aiguille étant ensuite retirée pour ne laisser dans le tissu, que le tube.

Le traitement peut être aussi réalisé de manière ponctuelle. Dans une telle hypothèse, le microtube est retiré immédiatement après utilisation. Il est dépourvu
20 de perforations latérales dans sa partie distale et présente un simple orifice débouchant, ménagé à son extrémité distale libre. Dans ce cas, le microtube est utilisé en combinaison avec une aiguille dont les parois sont munies de perforations, le microtube étant introduit dans le corps de l'aiguille et le tout implanté dans le tissu à traiter.

25

L'invention concerne également une installation destinée notamment à l'injection de fluide caloporteur en régime pulsé dans tout ou partie d'un tissu humain ou animal, mettant en œuvre le microtube précédemment décrit.

Plus précisément, une telle installation contient :

- une unité de stockage du fluide ;
- une unité d'injection dudit fluide ;
- le tube implantable précédemment décrit ;
- 5 ▪ une rallonge reliant l'extrémité proximale du tube implantable à l'unité d'injection.

L'unité d'injection se présente en pratique sous forme d'une chambre contenant la substance à injecter et dans laquelle un vérin hydraulique de faible diamètre, de
10 l'ordre de 3 à 5 mm, est piloté par un vérin électrique, pneumatique, piézo-électrique ou mécanique, de diamètre plus important, de l'ordre de 50 à 80 mm, dont le déclenchement et/ou la course et/ou la force et/ou la vitesse de déplacement sont déterminés en fonction du rythme, du volume et de la pression d'injection souhaitée de la substance dans la rallonge par le vérin hydraulique.

15

Pour éviter le retour de la substance dans la rallonge après injection de ladite substance, l'unité d'injection contient deux clapets anti-retour. Comme déjà dit, la pression à laquelle la substance est injectée dépend de la vitesse de déplacement et de la force des vérins, par exemple pneumatiques, qui sont également
20 programmés.

L'unité d'injection est alimentée en principe actif par une unité de stockage. En pratique, l'alimentation en liquide de l'unité d'injection est effectuée avec des volumes prédéterminés correspondant au volume injecté dans la tumeur. Le
25 réservoir est séparé de la chambre par un clapet anti-retour, interdisant le retour du liquide dans le réservoir de stockage sous pression du piston. Une fois le liquide froid sous pression propulsé jusqu'au microtube, le microtube connecté à une source électrique, est soumis à un pulse de courant basse tension concomitant au pulse d'eau froide, permettant de chauffer le liquide jusqu'à une température de
30 400°C. Plus précisément, la source électrique est commandée de manière synchrone avec l'unité d'injection.

La rallonge constitue en réalité, sous forme d'un élément indépendant, le prolongement du tube métallique, partie du tube implantable. Cela signifie donc que la rallonge a une résistivité comprise entre 20 et 100 $\mu\Omega$.cm. Elle a une
5 longueur comprise entre 2 et 3 m. Son diamètre externe est compris entre 200 μm et 800 μm , avantageusement égal à 250 μm , de même que le diamètre interne est compris entre 100 μm et 250 μm , avantageusement égal à 150 μm . De manière générale, plus le diamètre sera élevé et plus grand sera le volume mort, ce qui n'est pas satisfaisant. Comme déjà dit, le tube métallique est réalisé en un
10 matériau du type alliage platine/irridium, titane, acier inoxydable, alliage nickel-titane et plus généralement, tout matériau conducteur électrique apte à supporter une pression jusqu'à 3000 bars et une température de 400°C. La rallonge est connectée par tout moyen connu à l'unité d'injection d'un côté, et l'extrémité proximale du microtube, de l'autre.

15

Comme déjà dit, l'un des problèmes de l'invention est de fournir une installation grâce à laquelle on puisse injecter du chaud ou du froid en fonction de la nature du traitement. Cet objectif est rempli puisqu'il suffit de déconnecter la source électrique au moment de l'injection de la substance froide. En outre, le régime de
20 pulse, combiné au fait que seule la partie distale du tube implantable est chauffée permet d'enchaîner injection de chaud et de froid sans attente, puisque l'ensemble rallonge et tube implantable, à l'exception de la partie distale, reste froid.

La substance active froide peut revêtir différentes formes, par exemple sous forme
25 d'une suspension de nanocapsules, nanoparticules ou microparticules. On peut ainsi envisager tous types de substances actives, que ce soient celles utilisées en chimiothérapie ou encore en antibiothérapie, de même que les anti-inflammatoires et les produits radioactifs à visée thérapeutique, et ce de façon non limitative.

Dans une forme de réalisation avantageuse, la substance active peut être associée à des nanoparticules magnétiques de ferrite de taille comprise entre 100 et 1000 nanomètres.

- 5 Il s'ensuit que lors de l'injection de la substance active à travers le tube, l'énergie communiquée aux nanoparticules magnétiques fait qu'elles se comportent de façon indépendante les unes des autres, leur attraction mutuelle magnétique devenant en effet négligeable par rapport à leur énergie cinétique. En revanche, après injection, c'est-à-dire in situ, l'attraction magnétique favorise le
- 10 regroupement des nanoparticules sous forme d'amas de tailles d'environ 50 micromètres, dans la zone du tissu à traiter.

Dans le cas d'un principe actif radioactif, ledit principe actif radioactif peut revêtir deux formes différentes :

- 15
- soit, il est constitué d'isotopes radioactifs et greffé sur les particules magnétiques ;
 - soit, il est inclus dans la particule magnétique et est constitué d'isotopes radioactifs des éléments magnétiques formant les particules magnétiques.

- 20 Avantageusement, le produit radioactif peut être émetteur de rayonnement α , β et γ à visée thérapeutique, de préférence de faible énergie, pour obtenir une irradiation la plus locale possible. Il peut être également utile d'associer un émetteur γ d'énergie comprise entre 100 et 150 kiloélectronvolts (Kev) ou émetteur β^+ pour visualiser la localisation des nanoparticules à l'aide d'une
- 25 γ -caméra. Ceci permet en outre de faciliter le calcul de la dose d'irradiation.

Comme déjà dit, on peut utiliser en tant que particules magnétiques des nanoparticules de ferrite.

- 30 Dans ce cas, le produit stable donnant le produit radioactif par irradiation par neutrons ou particules chargées est incorporé lors de la fabrication de nanoparticules de ferrite, les composants de la ferrite donnant après irradiation, des produits radioactifs parasites de très courte période, disparaissant donc très

vite. De la sorte, seule persiste la radioactivité de l'élément radioactif thérapeutique choisi.

Dans une autre forme de réalisation, on peut associer une substance active à du mercure (Hg) liquide ou en amalgame sous forme de nanoparticules. En effet, lors de l'injection, le mercure liquide prend la forme de micro-gouttes dont l'énergie cinétique est élevée en raison de sa forte densité. In situ, c'est-à-dire au niveau de l'organe, la tension superficielle importante du mercure favorise le regroupement des micro-gouttes en billes plus grosses fixant ainsi la substance active dans l'organe à traiter.

De plus, le mercure possède un isotope radioactif (Hg 197) bien adapté à la thérapie. De la sorte, le principe actif Hg 197 est inclu dans la nanoparticule de mercure. En outre et comme déjà dit, le mercure réalise des amalgames avec la plupart des métaux, ce qui permet donc de fixer d'autres produits radioactifs métalliques sous forme de traces, le mercure restant liquide.

L'invention et les avantages qui en découlent ressortiront bien de l'exemple de réalisation ci-après, à l'appui des figures annexées.

20

La figure 1 est une représentation schématique de l'installation intégrant le tube implantable de l'invention.

La figure 2 est une représentation du tube implantable de l'invention selon un premier mode de réalisation.

25 La figure 3 est un agrandissement de la partie distale du tube de la figure 2.

La figure 4 est un second mode de réalisation du tube implantable de l'invention.

Sur la figure 1, on a représenté schématiquement une installation destinée au traitement par thermoablation de tissus, et en particulier de tumeurs. Plus précisément, cette installation est destinée à délivrer en régime pulsé, directement au niveau de la tumeur, de l'eau sous forme vaporisée à une température d'environ 400°C.

L'installation comprend cinq éléments principaux, respectivement une unité de stockage de liquide à vaporiser (1), une unité d'injection (2), une rallonge (3), le tube implantable de l'invention (4) et un générateur de courant (5) intégrant un système de programmation des pulses, de gestion de capteurs de pression et de température et de mouvement.

L'unité d'injection (2) comprend un vérin pneumatique de grande dimension (6) solidaire d'un vérin hydraulique de petite dimension se déplaçant dans une chambre (7) où le liquide est mis sous pression, débouchant elle-même dans un tube (8) alimenté par l'unité de stockage (1).

La course, la force et la vitesse de déplacement du vérin pneumatique sont programmées en fonction du rythme, du volume et de la pression d'injection souhaitée du liquide caloporteur dans le tube (8).

La rallonge (3) se présente en pratique sous la forme d'un tube d'une taille de l'ordre de 2.5 m, dont le diamètre externe est égal à 250 μm et le diamètre interne à 150 μm . Elle est réalisée en platine/irridium, de résistivité égale à 25 $\mu\Omega\cdot\text{cm}$. Comme il sera vu ensuite, elle constitue le prolongement du tube métallique du tube implantable. La rallonge est connectée, à son extrémité proximale, au tube (8) et à son extrémité distale, au tube implantable (4) par un système type luer-lock, ou HPLC.

Le microtube (4) est plus particulièrement représenté sur la figure 2. Il est divisé en trois parties, respectivement :

- une partie proximale (9) correspondant en pratique à la partie non implantée du tube au moment du traitement ;
- une partie médiane (10) correspondant en pratique à la portion du tube lorsqu'il est implanté, située entre le plan cutané (11) et la zone à traiter (12), et

- une portion distale (13) située, au moment du traitement, dans la zone à traiter.

Le microtube implantable présente en outre à son extrémité proximale des moyens
5 de connexion (14, 15) aux bornes de la source électrique (5), ainsi qu'un moyen
de connexion (16) à l'extrémité distale de la rallonge (3).

Selon une caractéristique essentielle, les parties médiane et proximale du tube
présentent une résistance inférieure à $0,01 \Omega$, tandis que la partie proximale a une
10 résistance comprise entre $0,2$ et 2Ω , les parties médiane et proximale étant reliées
électriquement en série à la partie distale. La différence de résistance de ces zones
permet de chauffer le liquide exclusivement au niveau de la zone distale du
microtube, et non entre la zone à traiter et le plan cutané, évitant ainsi d'échauffer
les tissus non concernés par le traitement.

15

On a représenté sur la figure 3 un agrandissement de la structure du microtube.

Ce tube est constitué du centre vers la périphérie d'un tube proprement dit (17)
réalisé en platine/irridium, présentant une longueur variable en fonction de la
20 profondeur de la zone à traiter. En pratique, la taille du tube est inférieure à 50 cm.
Le matériau constitutif du tube a une résistivité égale à $25 \mu\Omega.cm$ et présente un
diamètre interne égal à $150 \mu m$ et un diamètre externe égal à $250 \mu m$.

Dans ces parties médiane et proximale, le tube (17) est recouvert d'un revêtement
25 électrolytique de cuivre (18) d'épaisseur égale à $30 \mu m$ en contact au niveau de
l'extrémité proximale avec la connexion (15) à la source d'électricité (5) assurant
l'arrivée du courant. La partie distale du tube (17), à l'exception de son extrémité
distale (19), est recouverte d'une gaine isolante électriquement (20) réalisée en un
revêtement sous vide d'oxyde de titane, cette gaine recouvrant le revêtement de
30 cuivre assurant l'arrivée du courant sur les parties médiane et proximale du tube.

Sur la gaine isolante (20), et en contact avec l'extrémité distale (19) du tube (17), le tube implantable de l'invention présente un revêtement électrolytique de cuivre (21) assurant le retour du courant, lequel est en contact avec le second connecteur (14) relié à la source de courant (5). La gaine la plus extérieure est une gaine biocompatible (22) se présentant sous la forme d'un revêtement électrolytique d'or.

En pratique, le liquide froid arrive à l'extrémité proximale du tube sous forme de pulse et est légèrement réchauffé sous l'effet des pulses synchrones de courant. Ce réchauffement reste faible du fait du choix de la résistance, inférieure à 0,01 Ω . Au niveau de la partie distale, le courant circule directement dans la paroi du tube (17) pour repartir au niveau de l'extrémité distale (19) par la gaine (20).

Le tube implantable de l'invention peut présenter deux conformations distinctes.

Dans la première conformation représentée sur la figure 2, celui-ci est obturé à son extrémité libre distale (19) et présente, dans la partie distale, des perforations (23) de taille égale à 70 micromètres.

Ce type de microtube est utilisé pour les traitements au long cours, nécessitant le maintien du microtube dans l'organisme jusqu'à la fin dudit traitement. La mise en place du tube s'effectue au moyen d'une aiguille de ponction latéralement fendue et servant de guide. Une fois que l'ensemble est introduit dans le tissu à traiter, l'aiguille est dégagée du tube, puis retirée.

Dans une seconde forme de réalisation, le tube implantable de l'invention est utilisé pour des traitements ponctuels. Dans cette hypothèse, le tube est retiré systématiquement après chaque intervention. Dans ce cas, on met en œuvre le système représenté sur la figure 4.

En pratique, le microtube est identique à celui représenté sur la figure 2, si ce n'est qu'il présente une extrémité libre distale ouverte, et qu'il est dépourvu de perforations. Les perforations (23) sont en revanche prévues dans l'aiguille de ponction (24) introduite dans le tissu à traiter.

5

Bien entendu, ces aiguilles de ponction perforées peuvent être également utilisées avec des microtubes eux-mêmes perforés, tels que représentés sur la figure 3.

L'utilisation du système va maintenant être décrite plus en détail.

10

L'opérateur détermine le volume de substance à injecter en fonction de la taille de la tumeur. De par son expérience, dans le cas de la thermoablation, le Demandeur a constaté qu'il était nécessaire, en général, d'injecter un volume de liquide représentant 5 à 10% du volume de la tumeur à traiter pour obtenir une nécrose satisfaisante (à 400°C). L'opérateur détermine ensuite le volume de chaque injection et en déduit le nombre d'impulsions nécessaires pour parvenir à délivrer le volume total de liquide. Le déclenchement, la course, la force et la vitesse du vérin pneumatique sont alors programmés pour permettre l'injection de N fois le volume de liquide à intervalles réguliers, en pratique compris entre 0,05 et 1 ml, par pulse de durée comprise entre 1 et 2 secondes à une pression de 2 200 bars.

La manipulation débute alors en injectant le premier volume d'eau froide dans la rallonge. En même temps que l'injection, une tension de 6 à 20 Volts est appliquée aux bornes (14) et (15) du tube. La résistance très faible des parties proximale et médiane du tube permet de limiter l'échauffement du fluide, la température étant en pratique de l'ordre de 45°C. Au niveau de la zone distale qui présente une résistance égale à 2 Ω , la température atteint en 4 à 5 secondes, 400°C pour une pression de 2 200 bars. A l'impulsion d'eau froide suivante, l'eau alors vaporisée s'échappe par les perforations du tube ou par son extrémité distale

30

et la vapeur se condense en eau chaude voisine de la température d'ébullition par libération de calories dans la tumeur.

L'invention et les avantages qui en découlent ressortent bien de la description qui précède. On note en particulier l'absence d'unité de chauffage indépendante et
5 l'avantage de pouvoir chauffer un certain volume d'eau directement au niveau de la zone à traiter.

REVENDICATIONS

1/ Tube implantable (4) apte à chauffer par conduction notamment un fluide caloporteur destiné à être injecté dans tout ou partie d'un tissu humain ou animal, le tube étant muni d'une paroi présentant des parties distale (13), médiane (10) et proximale (9) et comprenant des moyens de solidarisation directs ou indirects (16) de la partie distale à un réservoir de fluide, caractérisé en ce qu'il est muni de deux moyens de connexion (14, 15) aux bornes d'une source électrique (15) assurant l'arrivée et le retour du courant dans la paroi, et en ce qu'il présente une résistance inférieure à 0.01Ω dans ses parties médiane (10) et proximale (9) et une résistance comprise entre 0.2 et 2Ω dans sa partie distale (13), les parties médiane (10) et proximale (9) étant reliées électriquement en série à la partie distale (13), le tube étant dépourvu de résistance électrique additionnelle.

2/ Tube selon la revendication 1, caractérisé en ce que la paroi présente en section, du centre vers la périphérie :

- un tube métallique (17) dans lequel circule le fluide à injecter,
- à l'exception de la partie distale (13), une gaine (18) assurant l'arrivée du courant, réalisée en un matériau conducteur solidaire d'un moyen de connexion (15) à une des bornes de la source électrique (5),
- à l'exception de l'extrémité libre (19) de la partie distale (13), une gaine (20) isolante électriquement,
- une gaine (21) assurant le retour du courant, réalisée en un matériau conducteur solidaire d'un moyen de connexion (14) à l'autre borne de la source électrique (5).

3/ Tube selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la paroi est munie d'une gaine extérieure biocompatible (22).

4/ Tube selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que le tube métallique (17) a une résistivité comprise entre 20 et $100 \mu\Omega.cm$.

5/ Tube selon l'une des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que le tube métallique (17) présente les caractéristiques suivantes :

- longueur inférieure à 50 cm,
- 5 - diamètre externe compris entre 200 μm et 800 μm , avantageusement égal à 250 μm ,
- diamètre interne compris entre 100 μm et 250 μm , avantageusement égal à 150 μm .

10 6/ Tube selon la revendication 4, caractérisé en ce que le tube métallique (17) est réalisé en un alliage platine/irridium, ou nickel-titane, ou titane ou acier inoxydable.

15 7/ Tube selon la revendication 2, caractérisé en ce que la gaine (18, 21) assurant l'arrivée et le retour du courant est constituée d'un revêtement électrolytique de cuivre d'épaisseur comprise entre 20 μm et 50 μm .

20 8/ Tube selon la revendication 2, caractérisé en ce que la gaine (20) isolante électriquement est constituée d'un revêtement sous vide d'oxyde de titane d'épaisseur comprise entre 200 nm et 400 nm.

9/ Tube selon la revendication 3, caractérisé en ce que la gaine (22) extérieure est réalisée en un revêtement électrolytique d'or d'épaisseur d'environ 1 μm .

25 10/ Tube selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que la partie distale (13) est munie de perforations (23) et en ce que son extrémité libre est obturée.

30 11/ Tube selon la revendication 10, caractérisé en ce que les perforations (23) ont une taille comprise entre 50 μm et 150 μm .

12/ Tube selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'extrémité libre (19) de la partie distale (13) est munie d'un orifice débouchant.

5 13/ Installation destinée à l'injection notamment de fluide caloporteur en régime pulsé, dans tout ou partie d'un tissu humain ou animal, caractérisée en ce qu'elle contient :

- une unité de stockage (1) du fluide ;
- une unité d'injection (2) dudit fluide ;
- 10 - le tube implantable (4) objet de l'une des revendications 1 à 12 ;
- une rallonge (3) reliant l'extrémité proximale du tube implantable (4) à l'unité d'injection (2).

14/ Installation selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'unité d'injection
15 (2) se présente sous forme d'une chambre (7) contenant la substance à injecter et dans laquelle un vérin hydraulique est piloté par un vérin (6) électrique, pneumatique, piézo-électrique ou mécanique, dont le déclenchement et/ou la course et/ou la force et/ou la vitesse de déplacement sont déterminés en fonction du rythme, du volume et de la pression d'injection souhaitée de la substance dans
20 la rallonge (3) par le vérin hydraulique.

1/4

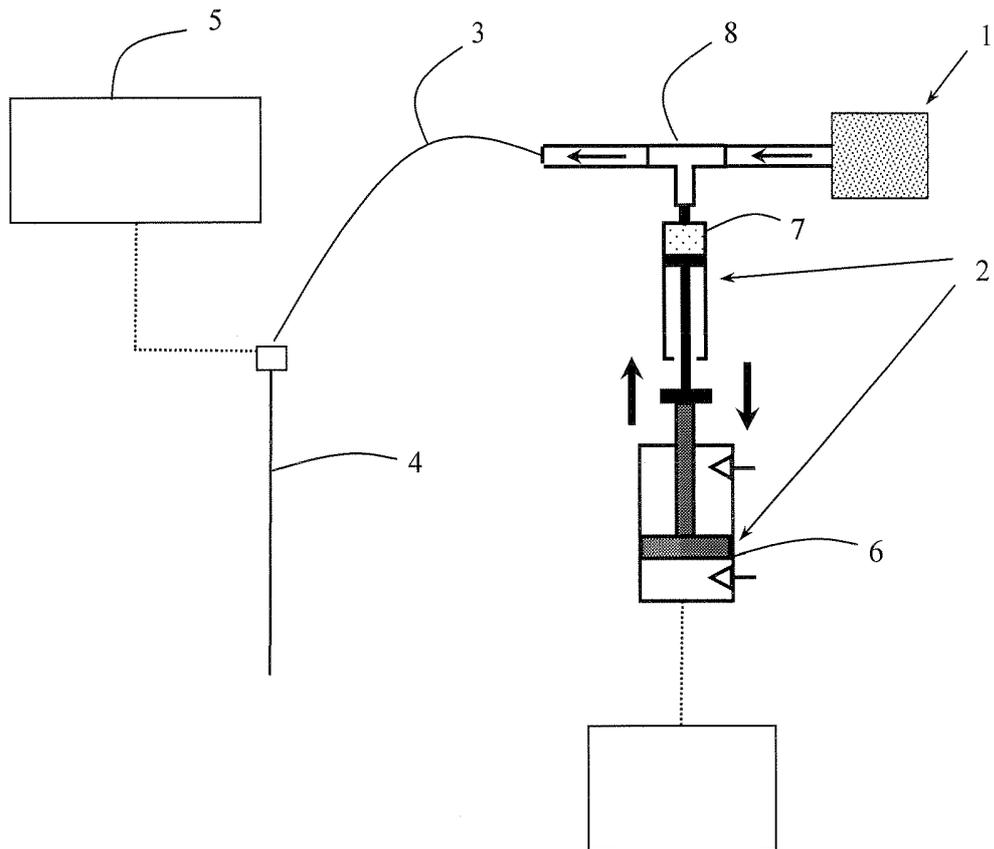


Figure 1

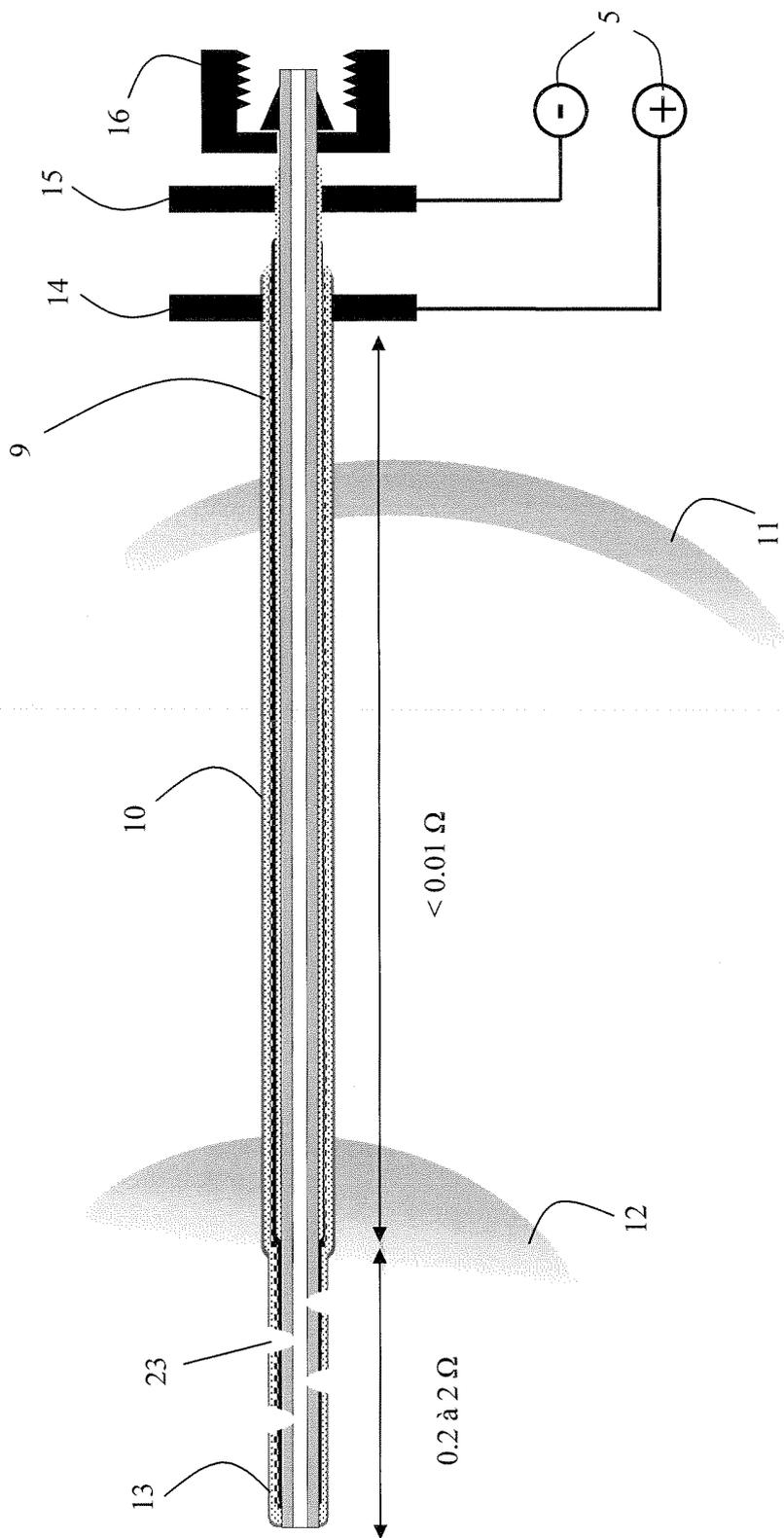


Figure 2

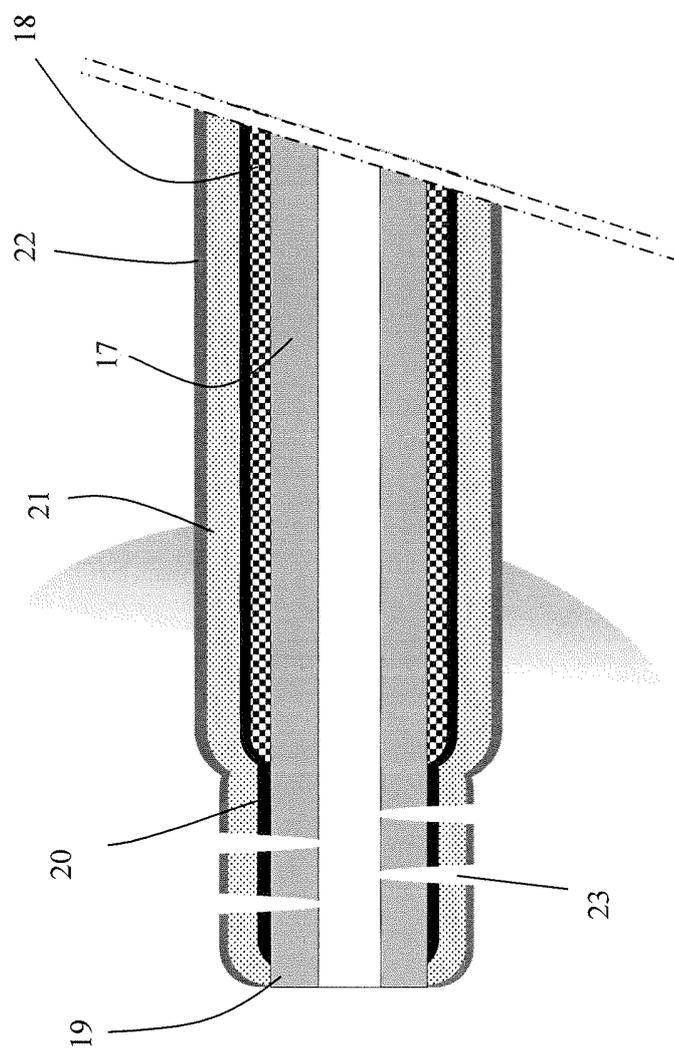


Figure 3

4/4

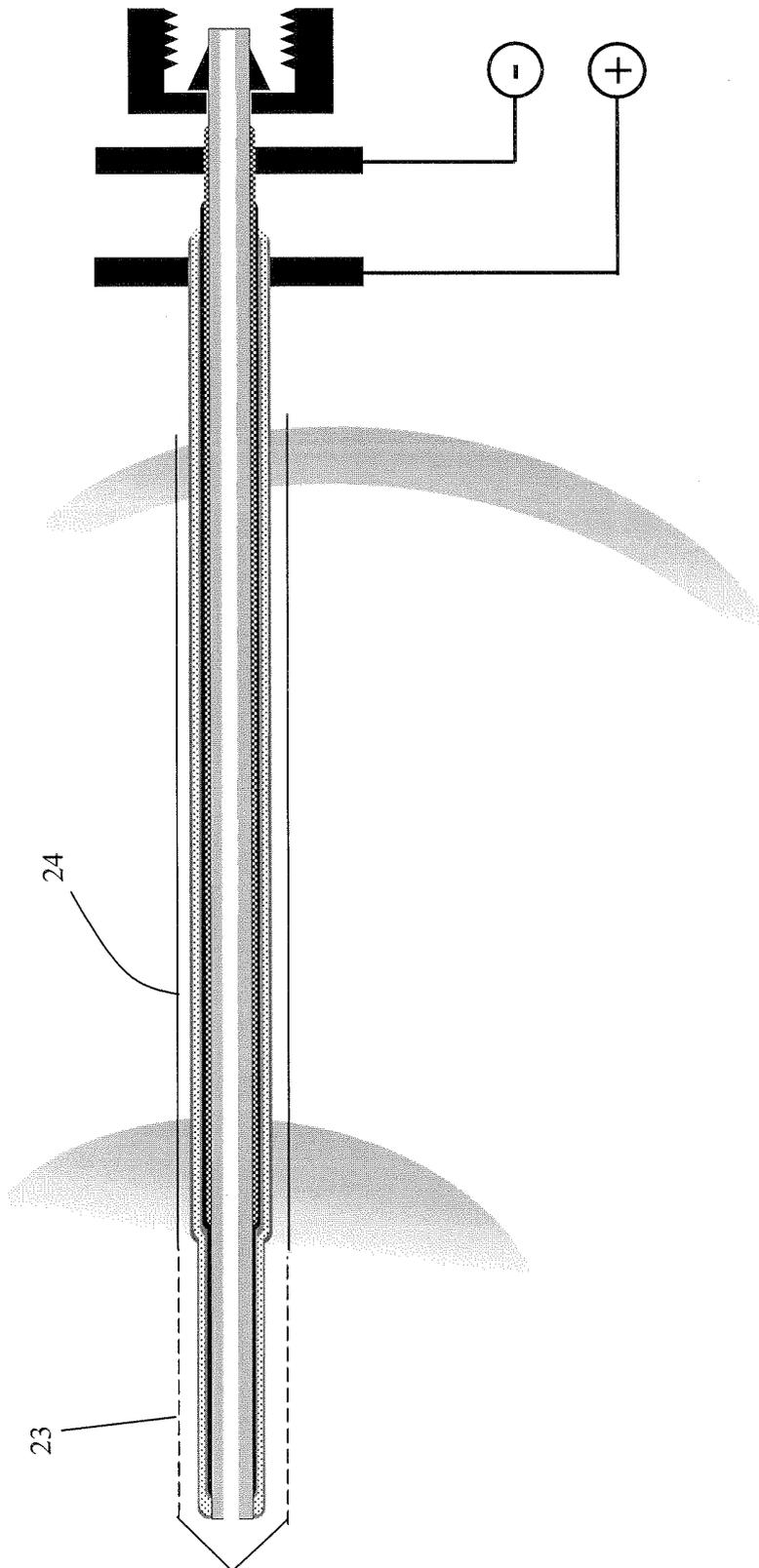


Figure 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/050218

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61M5/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61B A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 02/069821 A (THERMEMED CORP) 12 September 2002 (2002-09-12) figures 1-23 page 6, line 17 - page 7, line 21 page 17, line 18 - page 19, line 28	1-3, 10, 12-14 4-9, 11
A	FR 2 790 965 A (MEHIER HENRI) 22 September 2000 (2000-09-22) figures 1-4 page 6, line 1 - page 8, line 13	1-14
A	US 6 328 735 B1 (CURLEY MICHAEL G ET AL) 11 December 2001 (2001-12-11) cited in the application figures 1-6 column 3, line 66 - column 8, line 53	1-14
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 June 2006

Date of mailing of the international search report

11/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Reinbold, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/050218

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/070302 A (MEHIER, HENRI) 28 August 2003 (2003-08-28) cited in the application figures 1-6 page 3, line 1 - page 15, line 30 -----	1-14
A	E-MÉMOIRES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE CHIRURGIE, [Online] 26 May 2004 (2004-05-26), XP002335290 2004 Retrieved from the Internet: URL: http://www.bium.univ-paris5.fr/acad-chirurgie/ememoires/005_2004_3_2_43x50.pdf the whole document -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/FR2006/050218

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date																								
WO 02069821	A	12-09-2002	NONE																								
FR 2790965	A	22-09-2000	NONE																								
US 6328735	B1	11-12-2001	NONE																								
WO 03070302	A	28-08-2003	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">AT</td> <td style="width: 40%;">322922</td> <td style="width: 10%;">T</td> <td style="width: 40%;">15-04-2006</td> </tr> <tr> <td>AU</td> <td>2003219236</td> <td>A1</td> <td>09-09-2003</td> </tr> <tr> <td>EP</td> <td>1476212</td> <td>A1</td> <td>17-11-2004</td> </tr> <tr> <td>FR</td> <td>2836047</td> <td>A1</td> <td>22-08-2003</td> </tr> <tr> <td>JP</td> <td>2005517503</td> <td>T</td> <td>16-06-2005</td> </tr> <tr> <td>US</td> <td>2004254532</td> <td>A1</td> <td>16-12-2004</td> </tr> </table>	AT	322922	T	15-04-2006	AU	2003219236	A1	09-09-2003	EP	1476212	A1	17-11-2004	FR	2836047	A1	22-08-2003	JP	2005517503	T	16-06-2005	US	2004254532	A1	16-12-2004
AT	322922	T	15-04-2006																								
AU	2003219236	A1	09-09-2003																								
EP	1476212	A1	17-11-2004																								
FR	2836047	A1	22-08-2003																								
JP	2005517503	T	16-06-2005																								
US	2004254532	A1	16-12-2004																								

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/050218

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 INV. A61M5/44

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

 Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 A61B A61M

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X A	WO 02/069821 A (THERMEMED CORP) 12 septembre 2002 (2002-09-12) figures 1-23 page 6, ligne 17 - page 7, ligne 21 page 17, ligne 18 - page 19, ligne 28 -----	1-3, 10, 12-14 4-9, 11
A	FR 2 790 965 A (MEHIER HENRI) 22 septembre 2000 (2000-09-22) figures 1-4 page 6, ligne 1 - page 8, ligne 13 -----	1-14
A	US 6 328 735 B1 (CURLEY MICHAEL G ET AL) 11 décembre 2001 (2001-12-11) cité dans la demande figures 1-6 colonne 3, ligne 66 - colonne 8, ligne 53 ----- -/--	1-14

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

 Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 juin 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11/07/2006

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Reinbold, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/050218

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 03/070302 A (MEHIER, HENRI) 28 août 2003 (2003-08-28) cité dans la demande figures 1-6 page 3, ligne 1 - page 15, ligne 30 -----	1-14
A	E-MÉMOIRES DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE CHIRURGIE, [Online] 26 mai 2004 (2004-05-26), XP002335290 2004 Extrait de l'Internet: URL: http://www.bium.univ-paris5.fr/acad-chirurgie/ememoires/005_2004_3_2_43x50.pdf le document en entier -----	1-14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/050218

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02069821	A	12-09-2002	AUCUN	
FR 2790965	A	22-09-2000	AUCUN	
US 6328735	B1	11-12-2001	AUCUN	
WO 03070302	A	28-08-2003	AT 322922 T	15-04-2006
			AU 2003219236 A1	09-09-2003
			EP 1476212 A1	17-11-2004
			FR 2836047 A1	22-08-2003
			JP 2005517503 T	16-06-2005
			US 2004254532 A1	16-12-2004