



(51) Classification internationale des brevets :
A61N 1/368 (2006.01) A61B 5/0452 (2006.01)
A61N 1/37 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2016/080880

(22) Date de dépôt international :
14 décembre 2016 (14.12.2016)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1562739 18 décembre 2015 (18.12.2015) FR

(71) Déposant : SORIN CRM SAS [FR/FR]; Parc d'Affaires
NOVEOS, 4 avenue Réaumur, 92140 Clamart (FR).

(72) Inventeurs : MILPIED, Paola; 134 avenue du Général
Leclerc, 75014 Paris (FR). FEUERSTEIN, Delphine; 20
rue Hoche, 92130 Issy les Moulineaux (FR).

(74) Mandataire : GRÜNECKER PATENT- UND RECHT-
SANWÄLTE PARTG MBB; Leopoldstr. 4, 80802 Mün-
chen (DE).

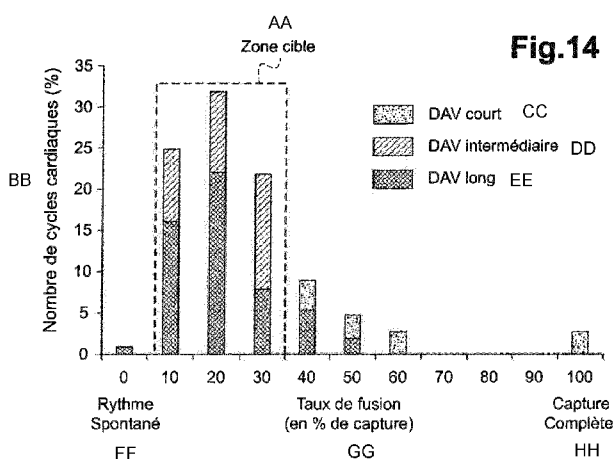
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS,
RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY,
TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : ACTIVE IMPLANTABLE MEDICAL DEVICE SUCH AS A CARDIAC RESYNCHRONISER WITH DYNAMIC ADAPTATION OF ATRIOVENTRICULAR DELAY DEPENDING ON A DETECTED AND QUANTIFIED DEGREE OF FUSION

(54) Titre : DISPOSITIF MÉDICAL IMPLANTABLE ACTIF DE TYPE RESYNCHRONISEUR CARDIAQUE AVEC ADAP-
TATION DYNAMIQUE DU DÉLAI ATRIOVENTRICULAIRE EN FONCTION D'UN DEGRÉ DE FUSION DÉTECTÉ ET
QUANTIFIÉ



AA Target area
BB Number of cardiac cycles (%)
CC Short AVD
DD Intermediate AVD
EE Long AVD
FF Spontaneous rhythm
GG Rate of fusion (in % of capture)
HH Full capture

(57) Abstract : The device comprises means for stimulating the left ventricle, means for detecting atrial and ventricular events, and means for applying an atrioventricular delay (AVD) between a detected or stimulated atrial event and the delivery of a stimulation to the left ventricle. The fusion between the stimulation of the left ventricle and the spontaneous contraction of the right ventricle is detected, and quantified (Rate of fusion) between two limit values corresponding to a full capture and to a rhythm with spontaneous depolarisation. The atrioventricular delay is adapted dynamically depending on a comparison between i) the current value of the rate of fusion calculated by the quantifying means, and ii) a target value (Target area) for the rate of fusion.

(57) Abrégé : Le dispositif comprend des moyens de stimulation

[Suite sur la page suivante]



Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

du ventricule gauche, des moyens de détection d'événements auriculaires et ventriculaires, et des moyens d'application d'un délai atrioventriculaire (DAV) entre un événement auriculaire détecté ou stimulé et la délivrance d'une stimulation au ventricule gauche. La fusion entre la stimulation du ventricule gauche et la contraction spontanée du ventricule droit est détectée, et quantifiée (Taux de fusion) entre deux valeurs extrêmes correspondant à une capture complète et à un rythme avec dépolarisation spontanée. Le délai atrioventriculaire est adapté dynamiquement en fonction d'une comparaison opérée entre i) la valeur courante du taux de fusion calculée par les moyens quantificateurs, et ii) une valeur cible (Zone cible) de taux de fusion.

**Dispositif médical implantable actif de type resynchroniseur
cardiaque avec adaptation dynamique du délai atrioventriculaire
en fonction d'un degré de fusion détecté et quantifié**

- 5 L'invention concerne les "dispositifs médicaux implantables actifs" tels que définis par la directive 90/385/CEE du 20 juin 1990 du Conseil des communautés européennes, plus précisément les implants permettant de surveiller en continu le rythme cardiaque et délivrer si nécessaire au cœur des impulsions électriques de stimulation en cas de trouble du rythme détecté par le dispositif.
- 10 L'invention concerne plus particulièrement les thérapies de resynchronisation, dites "CRT" (*Cardiac Resynchronization Therapy*) ou "BVP" (*Bi-Ventricular Pacing*), consistant à surveiller en continu le rythme cardiaque et délivrer si nécessaire au cœur des impulsions électriques permettant de
- 15 provoquer une contraction conjointe des ventricules gauche et droit (ou des oreillettes gauche et droite) afin de resynchroniser ces derniers. Une telle thérapie CRT permet d'optimiser le cycle contraction/relaxation avec un bénéfice direct facilitant le travail du cœur, notamment dans les pathologies d'insuffisance cardiaque où l'on cherche à stabiliser le phénomène de remodelage cardiaque (c'est-à-dire l'ensemble des modifications du cœur engendrées en réponse à une pathologie, et qui est généralement associé à un plus mauvais pronostic), et même de contrer ce
- 20 phénomène ("remodelage inverse"), avec pour le patient un meilleur pronostic.
- 25 L'invention concerne plus précisément, dans ce contexte, la situation dite de "fusion", c'est-à-dire l'application dans une cavité, de façon plus ou moins concomitante à une dépolarisation spontanée produite naturellement par le nœud sinusal (dans le cas de fusion atriale) et/ou par le nœud atrioventriculaire (dans le cas de fusion ventriculaire), d'une stimulation
- 30 destinée à induire dans cette même cavité une onde de dépolarisation dite "onde évoquée".
- En particulier, la thérapie CRT peut être mise en œuvre avec stimulation du seul ventricule gauche, lorsque la conduction atrioventriculaire droite native est préservée. Le ventricule droit se contracte spontanément, et la
- 35 stimulation du ventricule gauche est contrôlée de manière que ce dernier

se contracte en synchronisme avec le ventricule droit. Ceci réduit le besoin d'une stimulation droite, inutile voire délétère.

Dans ce cas, il convient de chercher à favoriser la fusion de la stimulation du ventricule gauche avec la conduction spontanée du ventricule droit.

- 5 On notera toutefois que ce cas particulier n'est pas limitatif de l'invention, qui peut également s'appliquer à d'autres situations de stimulation d'une cavité pour se synchroniser sur le rythme spontané de la cavité opposée : par exemple le cas de la resynchronisation des deux oreillettes entre elles, ou celui d'une stimulation du ventricule droit synchronisée sur la
- 10 contraction du ventricule gauche.

- En présence d'une capture complète (c'est-à-dire lorsque la dépolarisation du ventricule gauche ne résulte que de la stimulation, l'onde évoquée précédant toute dépolarisation spontanée), ou si la stimulation engendre une dépolarisation trop proche de la capture complète, le délai atrioventriculaire (DAV ou AVD) devra être allongé pour garantir la fusion et obtenir
- 15 l'effet mécanique souhaité de resynchronisation des deux ventricules.

- Diverses techniques de détection d'une situation de fusion ont été déjà proposées, essentiellement pour des dispositifs de stimulation "double chambre" classiques, c'est-à-dire où le dispositif surveille l'activité ventriculaire après un événement auriculaire spontané ou stimulé, et déclenche
- 20 une stimulation du ventricule droit si aucune activité spontanée ventriculaire n'a été détectée à l'issue d'un certain délai. Cette détection d'une éventuelle fusion est notamment utile dans le contexte d'un "test de capture" consistant, après avoir stimulé une cavité, à détecter dans cette cavité la présence ou non de l'onde évoquée, ceci afin de déterminer si la stimulation a été efficace ou non et adapter si nécessaire le seuil d'efficacité ou "seuil d'entraînement", afin que l'énergie délivrée soit suffisante pour induire de façon certaine une onde évoquée, mais sans être excessive de
- 25 manière à ne pas obérer la durée de vie du dispositif.

- 30 Le EP 2 324 885 A1 (Sorin CRM) décrit une telle technique, avec classification de chaque cycle cardiaque en i) cycle en capture complète, ii) cycle en fusion ou iii) cycle avec perte de capture. Cette technique présente l'inconvénient de fonctionner en "tout-ou-rien" pour ce qui est de la fusion : c'est-à-dire que tout ce qui ne ressemble ni à une capture complète,
- 35 ni à une perte de capture est considéré, à défaut, comme une situation de

fusion. En d'autres termes, il s'agit d'une technique de classification, binaire. Il ne s'agit pas d'une technique de quantification de la fusion qui permettrait d'évaluer sur une échelle le décalage temporel plus ou moins important entre l'onde évoquée et l'onde du rythme sinusal.

- 5 Mais ce document n'envisage pas d'appliquer la détection ou la quantification de la fusion au pilotage d'un dispositif CRT.

Le EP 2 756 865 A1 décrit une autre technique, permettant non seulement de déterminer les situations de fusion mais en plus de quantifier une fusion. Cette technique repose sur l'analyse d'un EGM unipolaire avec
10 comparaison, pour chaque cycle cardiaque, de l'EGM enregistré avec deux signaux de référence, pour produire deux indices de corrélation adaptatifs signés (ASCI), compris entre -1 et +1. Ces indices sont ensuite multipliés pour traduire la ressemblance plus ou moins grande du cycle cardiaque aux références enregistrées, une situation intermédiaire correspondant à une fusion, quantifiée par le produit des deux indices calculés
15 pour le cycle cardiaque.

Toutefois, cette technique ne permet pas toujours de mettre en évidence la fusion, le signal sur la voie unipolaire ne reflétant pas toujours suffisamment certains changements caractéristiques de la morphologie ou du
20 synchronisme temporel produits par une fusion.

On notera d'ailleurs qu'en stimulation double chambre la fusion est considérée comme un phénomène délétère, et inapproprié dans le cas d'un test de capture, situation qui est l'exacte opposée de celle d'un dispositif CRT où une fusion entre stimulation ventriculaire gauche et contraction
25 spontanée du ventricule droit est recherchée et considérée comme bénéfique.

Le but de l'invention est d'appliquer une technique de détermination d'un degré de fusion au pilotage d'un dispositif de resynchronisation CRT implanté, en particulier d'un dispositif CRT pouvant opérer dans un mode de
30 stimulation du seul ventricule gauche, qui permette d'optimiser le fonctionnement de ce dispositif notamment par un ajustement dynamique et automatique du DAV.

Plus précisément, l'invention propose un dispositif comprenant, de manière en elle-même connue d'après le EP 2 324 885 A1 précité : des
35 moyens de stimulation ventriculaire, aptes à produire des impulsions de

stimulation destinées à être délivrées au moins au ventricule gauche d'un patient porteur du dispositif ; des moyens de détection d'évènements auriculaires et ventriculaires ; et des moyens d'application d'un délai atrioventriculaire, DAV, entre un évènement auriculaire détecté ou stimulé et la
5 délivrance d'une impulsion de stimulation ventriculaire.

De façon caractéristique de l'invention, ce dispositif comprend en outre : des moyens de quantification d'un degré de fusion entre la délivrance d'une impulsion de stimulation à une cavité, gauche ou droite, et une contraction spontanée d'une autre cavité, opposée, respectivement droite ou
10 gauche, ces moyens étant aptes à calculer une valeur de taux de fusion comprise entre deux valeurs extrêmes correspondant respectivement à une situation de capture complète et à une situation de dépolarisation spontanée de ladite cavité ; et des moyens d'adaptation dynamique du DAV, aptes à modifier la valeur du DAV appliqué à la délivrance de ladite
15 impulsion de stimulation ventriculaire, en fonction d'une comparaison opérée entre i) la valeur courante du taux de fusion calculée par les moyens quantificateurs, et ii) une valeur cible de taux de fusion.

Selon diverses caractéristiques subsidiaires avantageuses :

- les moyens de quantification d'un degré de fusion sont des moyens de
20 quantification d'un degré de fusion entre la délivrance d'une impulsion de stimulation au ventricule gauche, et une contraction spontanée du ventricule droit, ces moyens étant aptes à calculer une valeur de taux de fusion comprise entre deux valeurs extrêmes correspondant respectivement à une situation de capture complète et à une situation de
25 dépolarisation spontanée du ventricule gauche ;
- les moyens de détection d'évènements auriculaires et ventriculaires comprennent des moyens aptes à recueillir au cours d'un même cycle cardiaque, concurremment sur des voies respectives distinctes, au moins deux signaux différents d'électrogramme endocavitaire, EGM, et
30 en dériver au moins deux composantes temporelles distinctes respectives, et les moyens de quantification d'un degré de fusion comprennent des moyens d'analyse du cycle cardiaque courant, comportant : des moyens aptes à combiner les au moins deux composantes temporelles en au moins une caractéristique 2D paramétrique représentative
35 dudit cycle cardiaque, à partir des variations de l'une des composantes

- temporelles en fonction de l'autre ; et des moyens aptes à opérer une comparaison de la caractéristique 2D du cycle courant avec au moins une caractéristique 2D de référence obtenue antérieurement et mémorisée par le dispositif ;
- 5 — les moyens de quantification d'un degré de fusion sont aptes à calculer ladite valeur de taux de fusion sur un nombre donné C de cycles cardiaques, $C \geq 1$, avantageusement un nombre variable, fonction d'un niveau d'activité du patient ;
- 10 — les moyens d'adaptation dynamique du DAV comprennent des moyens de modification incrémentale du DAV, aptes à opérer : une incrémentation d'au moins un pas du DAV lorsque la valeur courante du taux de fusion a évolué par rapport au(x) cycle(s) précédent(s) dans le sens d'un rapprochement vers ladite situation de capture complète, et une
- 15 — la décrémentation d'au moins un pas du DAV lorsque la valeur courante du taux de fusion a évolué par rapport au(x) cycle(s) précédent(s) dans le sens d'un rapprochement vers ladite situation de de contraction spontanée ;
- 20 — dans ce dernier cas, ladite incrémentation/décrémentation est avantageusement une incrémentation/décrémentation d'un nombre variable de pas, ledit nombre de pas étant fonction de l'écart entre la valeur courante et la valeur cible du taux de fusion ;
- 25 — le dispositif comprend en outre des moyens de comparaison de la valeur de DAV déterminée par les moyens d'adaptation dynamique du DAV avec un seuil limite supérieur, et des moyens de modification sélective du mode de fonctionnement du dispositif en cas de franchissement dudit seuil limite supérieur ;
- 30 — les moyens d'adaptation dynamique du DAV comprennent des moyens de limitation de ladite valeur de DAV modifiée à une valeur plancher minimale ;
- 35 — le dispositif comprend en outre : des moyens de stimulation auriculaire, sélectivement commutables entre un mode avec stimulation auriculaire et un mode sans stimulation auriculaire ; des moyens de détection et de comptage, dans un premier compteur, des commutations entre modes avec et sans stimulation auriculaire ; des moyens de détection et de comptage, dans un second compteur, des occurrences

- où la variation de la valeur courante du taux de fusion entre cycles consécutifs excède un seuil prédéterminé ; et des moyens de modification sélective du mode de fonctionnement du dispositif en cas de dépassement par le premier et le second compteur de valeurs de compte respectives prédéterminées ;
- 5 — le dispositif comprend en outre : des moyens de stimulation auriculaire, sélectivement commutables entre un mode avec stimulation auriculaire et un mode sans stimulation auriculaire ; des moyens de détection et de comptage, dans un premier compteur, des commutations
- 10 entre modes avec et sans stimulation auriculaire ; des moyens de détection et de comptage, dans un second compteur, des occurrences où la variation de la valeur courante du taux de fusion entre cycles consécutifs excède un seuil prédéterminé ; et des moyens de modification sélective du mode de fonctionnement du dispositif en cas de
- 15 dépassement par le premier compteur d'une première valeur de compte prédéterminée, alors que le second compteur reste au-dessous d'une seconde valeur de compte prédéterminée, et *vice versa*.

◇

20

On va maintenant décrire un exemple de mise en œuvre de la présente invention, en référence aux dessins annexés où les mêmes références désignent d'une figure à l'autre des éléments identiques ou fonctionnellement semblables.

25 La Figure 1 est une vue générale montrant un dispositif de stimulation CRT avec son générateur et des sondes cardiaques droite et gauche implantées dans le cœur.

La Figure 2 est un exemple de signaux EGM obtenus sur des voies respectivement ventriculaire bipolaire et ventriculaire unipolaire de l'une des

30 sondes de la Figure 1.

La Figure 3 illustre des exemples de signaux recueillis sur une voie bipolaire et sur une voie unipolaire, pour différentes situations correspondant à une capture complète, à une perte totale de capture laissant apparaître le

35 rythme sinusal normal NSR, et pour un certain nombre de cycles intermédiaires à tester, avec présence éventuelle d'une fusion plus ou moins

marquée, pour des DAV intermédiaires entre les deux situations de capture et de perte de capture.

La Figure 4 illustre la manière de combiner entre eux les signaux bipolaire et unipolaire recueillis dans une même cavité ventriculaire pour construire
5 une caractéristique bidimensionnelle de type vectogramme.

La Figure 5 est un exemple de vectogramme échantillonné obtenu pour un cycle cardiaque échantillonné à 128 Hz, avec représentation des vecteurs vitesse en divers points successifs.

La Figure 6 est un schéma de principe illustrant la mise en œuvre d'une
10 technique préférentielle de quantification du degré de fusion.

La Figure 7 est un organigramme simplifié présentant la séquence d'étapes exécutée pour l'analyse d'un cycle courant.

La Figure 8 est une représentation, dans un espace bidimensionnel, des nuages de points correspondant à diverses valeurs de couples de descripteurs relevées, sur un certain nombre de cycles courants, lors de la comparaison avec les deux références correspondant respectivement à une
15 capture et un rythme sinusal.

La Figure 9 est une représentation montrant les variations de la distance entre les points de l'espace de la Figure 8 et l'origine de ce même espace, pour des valeurs croissantes du DAV.
20

La Figure 10 est un organigramme présentant la séquence d'étapes exécutée lors de l'élaboration préalable des deux références utilisées ensuite pour la détermination du degré de fusion d'un cycle courant.

Les Figures 11 et 12 illustrent deux techniques de fenêtrage différentes pour la comparaison du cycle à tester avec la référence en rythme sinusal.
25

La Figure 13 est un histogramme montrant la répartition des taux de fusion mesurés à chaque cycle cardiaque, évalués statistiquement sur une durée de plusieurs semaines.

La Figure 14 illustre, en superposition, une série d'histogrammes du même type que celui de la Figure 13, relevés pour des durées différentes de délai atrioventriculaire.
30

La Figure 15 est un organigramme donnant un exemple d'enchaînement d'étapes du procédé d'ajustement dynamique du DAV selon l'invention.

La Figure 16 est un organigramme explicitant un contrôle complémentaire, mis en œuvre en cas de commutations multiples entre mode stimulé et mode spontané au niveau de l'oreillette.

La Figure 17 est un organigramme explicitant un autre contrôle complémentaire, mis en œuvre en cas d'instabilité détectée des intervalles PR ou AR.

◇

On va maintenant décrire un exemple de mise en œuvre de la technique de l'invention.

En ce qui concerne ses aspects logiciels, l'invention peut être mise en œuvre par une programmation appropriée du logiciel de commande d'un stimulateur connu, par exemple de type stimulateur cardiaque, resynchroniseur et/ou défibrillateur, comprenant des moyens d'acquisition d'un signal fourni par des sondes endocavitaires et/ou un ou plusieurs capteurs implantés.

L'invention peut notamment être appliquée aux dispositifs implantables tels que ceux des familles *Reply CRT-P*, *Paradym CRT-D*, *Intensia CRT-D* et *Platinum CRT-D*, produits et commercialisés par Sorin CRM, Clamart, France.

Il s'agit de dispositifs à microprocesseur programmable comportant des circuits pour recevoir, mettre en forme et traiter des signaux électriques recueillis par des électrodes implantées, et délivrer des impulsions de stimulation à ces électrodes. Il est possible d'y transmettre par télémetrie des logiciels qui seront conservés en mémoire et exécutés pour mettre en œuvre les fonctions de l'invention qui seront décrites ci-dessous. L'adaptation de ces appareils à la mise en œuvre des fonctions de l'invention est à la portée de l'homme du métier, et elle ne sera pas décrite en détail.

Le procédé de l'invention est mis en œuvre par des moyens principalement logiciels, au moyen d'algorithmes appropriés exécutés par un microcontrôleur ou un processeur numérique de signal. Pour la clarté de l'exposé, les divers traitements appliqués seront décomposés et schématisés par un certain nombre de blocs fonctionnels distincts présentés sous forme de circuits interconnectés, mais cette représentation n'a toutefois qu'un caractère illustratif, ces circuits comprenant des éléments communs

et correspondant en pratique à une pluralité de fonctions globalement exécutées par un même logiciel.

La Figure 1 illustre la configuration de stimulation à laquelle est appliquée l'invention, à savoir une stimulation biventriculaire, notamment afin de ré-

5 tablir la synchronisation entre les deux ventricules.
Un générateur d'impulsions 10 est associé à une première sonde 12 implantée dans le ventricule droit 14. La tête de cette sonde comporte deux électrodes, à savoir une électrode distale (*tip*) 16 et une électrode proximale (*ring*) 18. Une deuxième sonde 20 est pourvue d'électrodes auricu-
10 laires de détection distale 22 et proximale 24 situées au niveau de l'oreillette droite 26 pour la détection des signaux dans cette cavité et l'application éventuelle d'une stimulation auriculaire (en variante, ces électrodes auriculaires 22, 24 peuvent être des électrodes flottantes disposées sur la sonde 12 au niveau de l'oreillette). Dans certaines configurations, la
15 sonde ventriculaire droite 12 peut être également pourvue d'un bobinage (*coil*) ventriculaire 28 formant électrode de défibrillation et permettant aussi de recueillir un signal endocavitaire (ce bobinage pouvant alors être utilisé à la place de l'électrode proximale *ring* 18).

Pour la stimulation du ventricule gauche, le générateur d'impulsions 10 est
20 pourvu d'une troisième sonde 30, par exemple une sonde disposée dans le réseau coronaire, comportant une ou plusieurs électrodes 32, 34 disposées au voisinage du ventricule gauche 36 (dans le cas d'une sonde gauche "multi-électrodes", la sonde gauche peut également comporter une ou plusieurs électrodes intermédiaires située(s) dans une position
25 médiane entre les électrodes 32 et 34). Il est ainsi possible d'assurer la stimulation concomitante, ou avec un léger décalage temporel contrôlé (délai interventriculaire DVV), des deux ventricules droit et gauche pour rétablir la synchronisation entre ces deux cavités et améliorer l'hémodynamique générale du patient. Dans le cas d'une sonde gauche multi-
30 électrodes, on peut également appliquer une stimulation multisite à gauche pour traiter un trouble du synchronisme intraventriculaire.

Il est également possible – et ce cas est celui considéré spécifiquement par la présente invention – de stimuler le seul ventricule gauche, lorsque la conduction atrioventriculaire droite native est préservée. Dans ce cas le
35 ventricule droit se contracte spontanément, et la stimulation du ventricule

gauche est contrôlée de manière que ce dernier se contracte en synchronisme avec le ventricule droit. Ceci réduit le besoin d'une stimulation droite, inutile voire délétère.

En ce qui concerne spécifiquement la stimulation du ventricule gauche, il est possible d'utiliser une configuration bipolaire (entre les deux électrodes 32 et 34 de la sonde 30) ou unipolaire (entre l'une des électrodes 32 ou 34 et le boîtier *can*) du générateur 10, ou encore entre l'une des électrodes 32 ou 34 et une électrode de la sonde 12. Une sonde quadripolaire peut être également utilisée à ces mêmes fins. Des "vecteurs de stimulation" correspondants sont référencés 38 et 40 sur la Figure 1. Ces mêmes vecteurs peuvent être utilisés également pour le recueil d'un signal de dépolarisation ventriculaire gauche. On notera que dans le cas d'une sonde multipolaire il existe un grand nombre de vecteurs bipolaires et unipolaires possibles, définis à partir de chacune des électrodes (on peut également utiliser simultanément plusieurs vecteurs gauches, dans l'hypothèse évoquée plus haut d'une stimulation multisite à gauche).

Comme cela sera décrit en détail plus bas, la technique de l'invention met en œuvre une combinaison de deux signaux d'électrogramme endocavitaire différents recueillis simultanément, en particulier des signaux issus de la même cavité ventriculaire, par exemple du ventricule droit.

La Figure 2 illustre un exemple de tracés d'EGMs *Vbip* et *Vuni* observés respectivement sur la voie bipolaire ventriculaire et la voie unipolaire ventriculaire de la configuration de la Figure 1.

Les EGMs recueillis à cet effet dans le ventricule droit peuvent comprendre par exemple :

- une composante ventriculaire droite *Vbip*, dérivée d'un signal EGM *near-field* bipolaire recueilli entre l'électrode distale 16 et l'électrode proximale 18 de la sonde ventriculaire droite 12, et
- une autre composante ventriculaire droite *Vuni*, dérivée d'un signal EGM *far-field* unipolaire recueilli entre le bobinage de défibrillation 36 de la sonde ventriculaire droite 12 et le boîtier métallique du générateur 10.

D'autres configurations peuvent être utilisées, à partir de signaux de type *far-field* (par exemple entre l'une des électrodes 16 ou 18 et le boîtier 10,

ou entre les électrodes 18 et 32) et de type *near-field* (par exemple entre deux électrodes 32 et 34 de la même sonde ventriculaire).

La Figure 3 illustre des exemples de signaux recueillis sur une voie bipolaire (*Vbip*) et sur une voie unipolaire (*Vuni*), pour différentes situations
5 correspondant à une capture complète, à une perte totale de capture laissant apparaître le rythme ventriculaire spontané, et pour un certain nombre de cycles intermédiaires à tester, avec présence d'une éventuelle fusion plus ou moins marquée, pour des DAV intermédiaires entre les deux situations de capture et de perte de capture.

10 On peut voir en particulier sur cette figure que l'information n'est pas la même sur les voies bipolaire et unipolaire et que, par exemple, les cycles en fusion (dans cet exemple, avec un DAV à 170 ms) sont beaucoup plus proches morphologiquement du rythme spontané que de la capture sur l'EGM bipolaire, et beaucoup plus proches de la capture sur l'EGM unipolaire.
15

En ne considérant que l'EGM unipolaire – comme dans la technique décrite par le EP 2 756 865 A1 précité –, la différence est beaucoup moins marquée entre cycles en fusion et cycles de référence avec capture complète ce qui conduirait, si l'on voulait quantifier la fusion, à un pourcentage
20 de fusion (exprimé en pourcentage de capture) beaucoup plus important que la réalité.

Pour ces raisons notamment, il est avantageusement prévu dans cette invention d'utiliser une représentation 2D des deux EGMs.

La combinaison des deux composantes bipolaire et unipolaire en une caractéristique unique permet de disposer d'une référence contenant de façon
25 plus globale toute l'information disponible issue de l'EGM, ce qui permet de quantifier de façon précise et robuste une éventuelle fusion présente avec le cycle cardiaque courant.

Plus précisément, les deux signaux bipolaire et unipolaire sont combinés
30 en une caractéristique unique de type "boucle cardiaque" ou "vectogramme" (VGM), qui est la représentation dans un espace à deux dimensions de l'un des deux signaux EGM (en ordonnée) par rapport à l'autre (en abscisse). Chaque cycle cardiaque est alors représenté par un vectogramme dans le plan $\{Vbip, Vuni\}$ ainsi défini, vectogramme dont la géométrie (forme de la courbe) fait donc abstraction de la dimension tempo-
35

relle – qui n'intervient que comme un paramètre décrivant la manière dont la courbe est parcourue.

On soulignera que ce "vectogramme" (VGM), qui est obtenu à partir de signaux d'électrogramme (EGM) issu de sondes intracardiaques, ne doit pas être confondu avec le "vectocardiogramme" (VCG) qui est, lui, obtenu à partir de signaux d'électrocardiogramme (ECG) issu d'électrodes externes placées sur le thorax du patient.

La construction d'un VGM et son analyse pour quantifier des données cardiaques sont décrites par exemple dans Milpied et al., "Arrhythmia Discrimination in Implantable Cardioverter Defibrillators using Support Vector Machines applied to a new Representation of Electrograms," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, June 2011, 58(6):1797-1803.

L'analyse d'un VGM a en outre été déjà proposée, comme exposé en introduction, par le EP 2 324 885 A1 (Sorin CRM) pour décider d'une suspicion de fusion afin d'invalidier un test de capture.

On notera par ailleurs que l'analyse "bidimensionnelle" ou "en deux dimensions" (2D) évoquée ici ne doit pas être entendue de manière en elle-même limitative. la technique décrite peut en effet s'appliquer aussi bien à une analyse dans un espace multidimensionnel d'ordre supérieur (3D ou plus), par extrapolation des enseignements de la présente description à une situation où des signaux EGM provenant d'une même cavité sont recueillis simultanément sur trois voies ou plus.

Comme illustré Figure 4, les signaux EGM $V_{uni}(t)$ et $V_{bip}(t)$ recueillis sont échantillonnés, et les échantillons successifs des deux composantes sont mémorisés puis combinés entre eux pour produire une courbe paramétrique (la caractéristique VGM) du type $VGM = (V_{bip}(t), V_{uni}(t))$ ou $\{x = V_{bip}(t), y = V_{uni}(t)\}$.

Cette courbe est une courbe paramétrée par le temps, tracée à partir des variations de l'une des composantes temporelles (V_{uni}) en fonction de l'autre (V_{bip}). Elle constitue un vectogramme (VGM) représentatif du cycle cardiaque à analyser, et sera également désignée "caractéristique 2D paramétrique". Elle présente graphiquement la forme d'une boucle, le temps n'apparaissant plus que dans la manière dont la boucle est parcourue sur la durée du cycle.

En pratique, comme illustré Figure 5, l'échantillonnage produit un VGM en forme de polygone ouvert où chaque sommet correspond à un point d'échantillonnage de la mesure du signal V_{uni} et V_{bip} de l'EKG. Dans l'exemple de la Figure 5, l'échantillonnage est opéré à une fréquence de 128 Hz, ce qui donne environ 22 points de mesure pour un intervalle de temps de 164 ms, qui sont autant de valeurs qui peuvent être mises en mémoire pour être analysées (concrètement, il est possible de conserver en mémoire un plus grand nombre de points, par exemple 60 points, la comparaison entre deux vectogrammes étant en revanche opérée sur un nombre plus restreint de points, typiquement 11 ou 21 points).

On a également représenté sur la Figure 5 l'allure du vecteur vitesse V_i en divers points successifs P_i du VGM pour une fréquence d'échantillonnage de 128 Hz. En un point donné, la vitesse est une donnée vectorielle (la vitesse étant définie par son orientation et sa norme), et le vecteur vitesse peut être calculé en chaque point du VGM à partir d'un filtre discret qui approxime les dérivées premières $V_{bip}(t)/dt$ et $V_{uni}(t)/dt$ qui, pour une caractéristique échantillonnée, peuvent être calculées à partir du point précédent et du point suivant sur la courbe.

La caractéristique VGM recueillie est mémorisée sous forme d'une série de paramètres descripteurs basés sur les vecteurs vitesse en chaque point de la courbe et comprenant la norme du vecteur vitesse et l'orientation de ce vecteur vitesse, c'est-à-dire l'angle qu'il fait par rapport à l'axe des abscisses du VGM.

Pour quantifier la fusion, on procède avantageusement par une comparaison morphologique entre, d'une part, le VGM courant (mémorisé sous forme des valeurs des normes et des angles des vecteurs vitesse aux différents points d'échantillonnage) et, d'autre part, deux VGMs de référence (mémorisés sous forme de descripteurs homologues), l'un obtenu en situation de capture complète du ventricule et l'autre obtenu en situation de rythme exclusivement spontané dans le ventricule, c'est-à-dire avec un taux de fusion de 0 % en termes de pourcentage de capture.

La comparaison entre le VGM du cycle courant et ces deux VGMs de référence permet, en cas de détection d'une fusion (c'est-à-dire d'une situation qui n'est ni celle d'une capture complète ni celle d'un rythme spontané ventriculaire), d'évaluer un taux de fusion, permettant ainsi de quantifier

par une métrique le décalage temporel plus ou moins important entre l'onde de dépolarisation évoquée consécutive à la stimulation, et l'onde de dépolarisation spontanée liée au rythme naturel.

La comparaison entre le VGM du cycle courant et l'un ou l'autre des

- 5 VGMs de référence consistera à quantifier leurs ressemblances à partir :
- du coefficient de corrélation C entre les normes des vecteurs vitesse respectifs du VGM courant et du VGM de référence, et
 - de la valeur moyenne θ de l'angle que font entre eux les vecteurs vitesse respectifs du VGM courant et du VGM de référence.
- 10 On pourra considérer que les courbes se ressemblent si C (qui reflète la corrélation entre les normes des vecteurs vitesse est suffisamment grand, c'est-à-dire proche de l'unité, et θ (qui reflète les écarts angulaires d'orientation) est suffisamment petit, c'est-à-dire proche de zéro. Plus la valeur de C s'éloignera de 1 et plus celle de θ s'éloignera de 0, plus les deux
- 15 VGMs seront dissemblables.
- On notera que l'utilisation des paramètres C et θ pour opérer la comparaison entre deux VGMs n'est pas limitative, et que d'autres paramètres peuvent être utilisés. De la même façon, l'utilisation combinée de C et θ est particulièrement avantageuse, mais il serait également possible d'éva-
- 20 luer la ressemblance des VGMs à partir d'un seul des deux paramètres C ou θ , ou d'un nombre plus important de paramètres, trois paramètres et plus. Les descripteurs C et θ sont cependant préférés, en raison de leur faible sensibilité aux artefacts et de la relative facilité qu'il y a à les calculer.
- 25 La Figure 6 illustre de façon très générale la manière dont est mise en œuvre cette technique préférentielle de quantification.
- À partir des EGMs bipolaire et unipolaire recueillis, un VGM est construit (bloc 100). Au préalable, deux VGMs de référence sont constitués dans des conditions stables (rythme sinusal lent, de préférence la nuit) (bloc
- 30 102, détaillé Figure 10) et conservés en mémoire (bloc 104). Les VGMs courants seront ultérieurement comparés (bloc 106) aux deux VGMs de référence mémorisés, pour produire en sortie une métrique quantifiant un taux de fusion compris entre 0 et 100 %.
- Le "taux de fusion" peut être exprimé uniquement en termes de taux de
- 35 rythme spontané – c'est-à-dire qu'un taux de fusion de 0 % correspondra

à une capture complète et un taux de fusion de 100 % correspondra à une situation de rythme exclusivement spontané. On peut également exprimer ce taux de fusion par rapport à une situation de capture, le taux de fusion variant alors de 100 % à 0 % dans le sens inverse.

- 5 La Figure 7 illustre le test du bloc 106, sous forme d'un organigramme simplifié présentant la séquence d'étapes exécutées pour l'analyse d'un cycle courant.

Le VGM du cycle courant est comparé à la fois au VGM de référence correspondant à une situation de capture complète, ci-après "Référence n°1" (bloc 108a) et au VGM correspondant à une situation de rythme spontané ventriculaire, ci-après "Référence n°2" (bloc 108b).

Ces deux comparaisons produisent deux couples respectifs de descripteurs C et θ (blocs 110a et 110b), qui peuvent être représentés dans un espace bidimensionnel illustré Figure 8. L'étape suivante (blocs 112a et 112b) consiste à calculer les distances des divers points $[C, \theta]$ de l'espace bidimensionnel correspondant aux descripteurs obtenus par rapport au point d'origine $[0,1]$ de ce même espace, afin de déterminer, à partir de ces distances et de la manière que l'on décrira plus bas, une métrique quantifiant un taux de fusion du cycle courant.

- 20 La Figure 8 illustre, dans l'espace bidimensionnel dont les deux dimensions correspondent aux deux descripteurs C et θ , un exemple de répartition des points obtenus pour quelques dizaines de cycles courants avec un même DAV, ajusté en l'espèce à 170 ms. Cet exemple montre deux nuages de points, l'un obtenu par comparaison des cycles courants avec la Référence n°1 (capture complète), l'autre par comparaison avec la Référence n°2 (rythme spontané ventriculaire). Les points P1 et P2 indiquent les barycentres respectifs de ces deux nuages de points.

Le point $[0,1]$ correspond à une situation théorique idéale où le cycle courant serait identique à l'un ou l'autre des cycles de référence, avec un coefficient de corrélation C égal à l'unité et un angle moyen θ nul entre les vecteurs vitesse respectifs des deux VGMs.

La comparaison des VGMs des cycles courants avec chacune des Références 1 et 2 est évaluée :

- soit par comparaison avec des seuils prédéterminés sur C et/ou θ : on considère par exemple que les courbes se ressemblent si $C > \text{Seuil 1}$ et $\theta < \text{Seuil 2}$;
- soit par une relation entre C et θ : on considère par exemple que les courbes se ressemblent si $C > \theta$;
- soit, avantageusement, à l'aide de la distance calculée dans le plan $[C, \theta]$ des descripteurs entre le point courant et le point $[0,1]$: plus cette distance est petite, plus les VGMs se ressemblent.

Ainsi, si dans l'exemple illustré on considère la distance entre chacun des points $P1$ et $P2$ et le point d'origine $[0,1]$, on constate que les résultats des deux comparaisons respectives montrent que le nuage de points de la comparaison avec la Référence n°2 (rythme spontané) est plus proche de cette origine que le nuage de points de la comparaison avec la Référence n°1 (capture complète), ce qui signifie que les cycles courants sont, en fusion, plus proches d'un rythme ventriculaire spontané que d'une capture complète – donc avec un taux de fusion, exprimé en pourcentage de capture, inférieur à 50 % – sans être toutefois suffisamment proche du point $[0,1]$ pour conclure à un rythme purement spontané.

La Figure 9 est une représentation dans laquelle on a fait varier le DAV entre toutes les valeurs d'ajustement possibles, depuis une valeur minimale $DAV = 30$ ms produisant en toutes circonstances une capture complète du ventricule, jusqu'à une valeur maximale de DAV suffisamment longue pour laisser s'exprimer le rythme spontané. En ordonnée est portée la distance d entre l'origine $[0,1]$ de l'espace bidimensionnel de la Figure 8 et le point $[C,\theta]$ résultant de la comparaison avec la Référence n°1 (points représentés par des "+") ou avec la Référence n°2 (points représentés par des "x").

Pour un DAV minimal $DAV = 30$ ms en capture ventriculaire complète, on obtient respectivement les repères $X1$ et $X2$, et pour un DAV maximal (ici de 210 ms) on obtient les repères respectifs $Y1$ et $Y2$.

Sur les figures ont également été indiqués les pourcentages de fusion, exprimés en termes de pourcentages de capture (" $\%(C)$ ") et en termes de pourcentages de rythme spontané (" $\%(S)$ ").

Si le cycle courant en fusion est plus proche d'une capture que d'un rythme spontané (partie gauche de la Figure 9, cas des repères A1 et A2), alors le pourcentage de capture est supérieur à 50 % et le pourcentage de rythme spontané est inférieur à 50 %. Inversement, si le cycle courant en fusion est plus proche d'un rythme spontané que d'une capture (partie droite de la Figure 10, cas des repères B1 et B2 correspondant aux points P1 et P2 de la Figure 9), alors le pourcentage de capture est inférieur à 50 % et le pourcentage de rythme spontané supérieur à 50 %.

Pour quantifier le degré de fusion, on va considérer l'écart entre les repères X1 et X2 obtenus en capture complète, écart qui est dans cet exemple de l'ordre de $X2 - X1 = 1,4$. De la même façon, l'écart entre les repères Y1 et Y2 en rythme spontané complet est de l'ordre de $Y1 - Y2 = 1,6$. Dans le cas d'un cycle courant en fusion plus proche de la capture que du rythme spontané (repères A1 et A2, où $A2 > A1$), on devrait toujours avoir $A2 - A1 < 1,4$, et l'on devrait s'éloigner de la capture ($A1 > X1$) et se rapprocher du rythme spontané ($A2 < X2$).

Si $A2 > A1$ et $A2 - A1 < X2 - X1$ et si $A1 > X1$ et $A2 < X2$ (à une tolérance près, par exemple une tolérance de 0,1 près), alors le pourcentage de capture sera :

$$50 + [50 \cdot (A2 - A1) / (X2 - X1)]$$

Dans le cas contraire, aucun degré de fusion ne sera calculé pour le cycle en question, qui correspond peut-être à une extrasystole et ne suit pas la progression attendue. Un compteur pourra être incrémenté, car si ce cas de figure est trop fréquent, il peut signifier que les références et distances de référence X2 et X1 sont à remettre à jour.

On pourra considérer qu'un pourcentage de capture supérieur à un seuil donné, par exemple supérieur à 90 %, correspond à une situation de capture complète, et non de fusion.

Le pourcentage de rythme spontané peut alors être calculé comme étant :

$$100 - \text{le pourcentage de capture.}$$

Si le cycle courant en fusion est plus proche du rythme spontané que de la capture (repères B1 et B2, où $B1 > B2$), pour calculer le pourcentage de

rythme spontané on peut se baser sur la distance entre les repères en rythme spontané Y1 et Y2.

Pour un cycle courant en fusion, on devrait toujours obtenir une valeur $B1-B2 < 1,6$ et l'on devrait se rapprocher de la capture ($B1 < Y1$) et s'éloigner du rythme spontané ($B2 > Y2$).

Si $B1 > B2$ et $B1-B2 < Y1-Y2$ et si $B1 < Y1$ et $B2 > Y2$ (à une tolérance près, par exemple une tolérance de 0,1 près), alors le pourcentage de rythme spontané sera :

$$50 + [50 * (B1-B2)/(Y1-Y2)].$$

Dans le cas contraire, aucun degré de fusion ne sera calculé pour le cycle en question. Un compteur pourra être incrémenté, car si ce cas de figure est trop fréquent, il peut signifier que les références et distances de référence Y2 et Y1 sont à remettre à jour.

On pourra considérer qu'un pourcentage de rythme spontané supérieur à un seuil donné, par exemple supérieur à 95 %, correspond à une situation de rythme spontané et non de fusion.

Le pourcentage de capture peut alors être calculé comme étant :

$$100 - \text{le pourcentage de rythme spontané.}$$

Le taux de fusion final pourra être exprimé soit en termes de taux de capture, soit en termes de taux de rythme spontané, soit par une combinaison de ces deux taux.

En référence aux Figures 10 à 12, on va maintenant décrire la manière d'obtenir les deux références utilisées pour la détermination du taux de fusion.

Ces références sont créées et actualisées de façon périodique et en conditions stables (en particulier la nuit), par exemple une fois par jour ou une fois par semaine.

Pour établir la référence en capture complète (Référence n°1), le DAV est programmé à la valeur la plus courte possible, par exemple $DAV = 30$ ms, de préférence avec stimulation de l'oreille à une fréquence de stimulation notablement supérieure au rythme sinusal (bloc 116) de manière à

s'éloigner le plus possible des conditions d'apparition d'une fusion éventuelle.

On enregistre dans ces conditions une pluralité de cycles en capture complète, qui sont ensuite comparés de manière à établir ou choisir un cycle représentatif unique (bloc 118). Une première méthode consiste à enregistrer plusieurs VGMs et à les comparer deux à deux, puis vérifier qu'un nombre minimum de VGMs, par exemple deux VGMs se ressemblent. Une autre méthode consiste à rechercher, au fur et à mesure de l'enregistrement des cycles, deux VGMs qui se ressemblent, avec un nombre maximum de VGMs à tester, par exemple cinq VGMs ; si l'on constate une ressemblance suffisante entre les cycles, alors la Référence n°1 est créée et mémorisée, soit en sélectionnant l'un des cycles, soit en moyennant les cycles qui se ressemblent.

Pour la référence en rythme spontané (Référence n°2), un DAV très long est programmé, par exemple DAV = 300 ms, de manière à laisser s'exprimer le rythme spontané avant toute stimulation (bloc 120). Une pluralité de cycles sont ainsi produits de la même façon que pour les cycles en capture complète, et la Référence n°2 est créée pareillement par détermination d'un cycle représentatif unique (bloc 122) après comparaison des différents cycles produits.

Toutefois, pour l'établissement de cette Référence n°2 une fenêtre de mesure plus large est nécessaire, car la partie de l'EGM utilisée pour la comparaison ultérieure des cycles à tester dépendra du DAV desdits cycles à tester. De plus, l'instant de survenue de la dépolarisation n'est pas le même dans le cas d'un événement auriculaire stimulé (événement A) que dans celui d'une dépolarisation spontanée de l'oreillette (événement P).

Une première possibilité consiste à établir deux références distinctes en rythme ventriculaire spontané, l'une avec stimulation de l'oreillette et l'autre avec dépolarisation spontanée de l'oreillette (rythme sinusal).

Une autre solution, préférée, consiste à établir une référence unique, par exemple avec dépolarisation stimulée de l'oreillette, et à prévoir une valeur de compensation temporelle ou *offset*, déterminée comme étant la différence des temps de conduction dans le ventricule constatés pour une

dépolarisation spontanée de l'oreillette (P) et pour une dépolarisation stimulée de l'oreillette (A) : $offset = AR - PR$.

Ce décalage est établi par une programmation temporaire d'un DAV long avec une fréquence de stimulation très inférieure au rythme sinusal (bloc 124), puis sélection, comme précédemment, d'un cycle représentatif (bloc 126) pour obtenir une référence provisoire (Référence n°3) permettant de déterminer le décalage ci-dessus (bloc 128).

Dans une variante simplifiée, ce décalage peut être établi lors du calcul de la Référence n° 2 en mesurant des intervalles AR, ainsi que des intervalles PR, sans Référence n°3 mais seulement dans les conditions de DAV long et faible fréquence de stimulation (bloc 124), ceci sur quelques cycles (8 cycles par exemple) et en prenant la différence entre la valeur moyenne des intervalles AR et la valeur moyenne des intervalles PR.

Une fois établies les deux références Référence n°1 et Référence n°2, une dernière étape consiste à comparer ces deux références en appliquant un DAV fictif de 30 ms et un *offset* si nécessaire (de manière que la condition de l'oreillette et le DAV soient les mêmes). Les deux références sont alors comparées (bloc 130) :

- si la Référence n°1 est bien en capture complète, alors la dépolarisation de la Référence n°2 doit arriver plus tard que celle de la Référence n°1 (pas de superposition dans le temps), la comparaison des courbes devant donc donner une différence importante entre les références. Les références sont alors validées et analysées (bloc 132) de manière à déterminer les repères X1, X2 et Y1, Y2 et les écarts X2-X1 et Y1-Y2 (bloc 132) ;

- si, en revanche, la distance dans l'espace bidimensionnel des descripteurs C et θ entre le point courant et le point [0,1] est inférieure à un seuil donné, par exemple inférieure à l'unité, alors on considère que les références sont trop proches, la Référence n°1 étant sans doute déjà en fusion et non pas en capture complète. Il ne sera donc pas possible de déterminer un degré de fusion correct et la Référence n°1 est alors invalidée comme référence de capture complète.

Dans ce dernier cas, il est possible de réitérer le calcul de la Référence n°1 en produisant une pluralité de cycles supplémentaires en mode VVI à une fréquence supérieure à la fréquence de base du patient, par exemple

à une fréquence de 100 bpm permettant de récupérer une référence en capture complète. Il suffira alors de comparer à la Référence n°2 tous les cycles ainsi obtenus et de prendre celui qui en diffère le plus tout en étant très proche de la réponse évoquée avec un DAV = 30 ms, cette sélection

5 étant opérée comme précédemment par application de seuils aux valeurs de C et θ . Une autre possibilité consiste à utiliser une Référence n°1 plus ancienne (si elle existe) et la revalider avec la nouvelle Référence n°2. Les Figures 11 et 12 illustrent deux techniques de fenêtrage différentes pour la comparaison du cycle à tester avec la référence en rythme spontané.

10 En effet, lorsqu'il s'agit de comparer un cycle courant stimulé avec la référence en rythme spontané, un DAV est appliqué au cycle courant alors que les cycles de la référence avaient été obtenus sans DAV. Comme illustré Figure 11, pour comparer des cycles à tester stimulés avec des DAV variables à la Référence n°2 en rythme spontané, le dispositif applique un "DAV fictif" (fictif, car on est en rythme spontané) ajouté à l'offset en cas de non-stimulation de l'oreillette, produisant ainsi un décalage de la fenêtre W_{DAV} d'analyse des EGMs bipolaire et unipolaire. On peut ainsi disposer d'une Référence n°2 unique quelle que soit la valeur

15 du DAV programmable (de 30 à 250 ms typiquement). Par exemple, si l'on veut tester un cycle avec stimulation de l'oreillette et un DAV à 125 ms, on utilisera la Référence n°2 avec un DAV fictif de 125 ms. En effet, le séquençement des EGMs par rapport au marqueur auriculaire A est aussi important que la morphologie des signaux lorsqu'il s'agit de comparer entre eux deux VGMs obtenus à partir de signaux EGM bipolaire et

20 unipolaire respectifs. La Figure 12 illustre une variante consistant à utiliser, au lieu de la fenêtre mobile de la Figure 11, une fenêtre unique W centrée sur le pic caractéristique (extremum R) du signal EGM V_{bip} ou V_{uni} , indépendamment du

25 type de dépolarisation auriculaire, spontanée ou stimulée. Toutefois, cette solution n'est pas optimale dans la mesure où elle ne tient pas compte du délai de conduction.

30

*Application de la mesure du taux de fusion au contrôle du DAV
dans un stimulateur CRT à stimulation du ventricule gauche*

- On va maintenant décrire un exemple spécifique d'exploitation des données de taux de fusion obtenues dynamiquement à chaque cycle cardiaque de la manière qui a été décrite plus haut.
- 5 L'application que l'on va exposer n'est toutefois pas limitée à cette technique particulière de détermination du taux de fusion, et elle peut être mise en œuvre sur la base de mesures du taux de fusion obtenues d'une
- 10 autre manière.
- Plus précisément, l'application objet de la présente invention se situe dans le contexte d'une thérapie CRT avec stimulation d'une cavité pour se synchroniser sur le rythme spontané de la cavité opposée.
- Dans l'exemple qui suit, on considèrera une stimulation du seul ventricule
- 15 gauche synchronisé sur la dépolarisation spontanée du ventricule droit, mais ce cas n'est pas limitatif, l'invention pouvant s'appliquer aussi bien, comme indiqué en introduction, par exemple au cas de la resynchronisation des deux oreillettes entre elles, ou à celui d'une stimulation du ventricule droit synchronisée sur la dépolarisation spontanée du ventricule
- 20 gauche.
- Cette thérapie peut être mise en œuvre lorsque la conduction atrioventriculaire droite native est préservée : le ventricule droit se contracte alors spontanément, et la stimulation du ventricule gauche est déclenchée et contrôlée de manière que ce dernier se contracte en synchronisme avec
- 25 le ventricule droit.
- On notera que cette technique peut être mise en œuvre aussi bien à partir d'une contraction spontanée de l'oreillette, le rythme étant alors le rythme sinusal naturel spontané, que d'une contraction de l'oreillette déclenchée par une impulsion de stimulation générée par le dispositif implanté.
- 30 En tout état de cause, la conduction atrioventriculaire droite étant par hypothèse préservée, dès lors qu'a été obtenue une contraction de l'oreillette, stimulée (évènement A) ou spontanée (évènement P), le ventricule droit se contractera spontanément (évènement R) après un intervalle PR ou AR suivant la contraction de l'oreillette droite.

Dans une telle situation, il convient de chercher à favoriser la fusion de la stimulation du ventricule gauche avec la conduction spontanée du ventricule droit.

Le délai atrioventriculaire DAV, qui commande l'instant de la stimulation du ventricule gauche, devra donc être adapté pour garantir la fusion et obtenir l'effet mécanique souhaité de resynchronisation des deux ventricules.

Toutefois, en pratique le degré de fusion peut varier d'un cycle cardiaque à l'autre en fonction du mode de fonctionnement programmé pour le dispositif, de l'activité du patient, etc.

La Figure 13 est un histogramme typique de valeurs du taux de fusion (exprimé en pourcentage de capture) relevées sur une période longue, de l'ordre de trois mois. La "zone de fusion" correspond à la zone dans laquelle on considère qu'il y a une fusion, plus ou moins importante, les classes extrêmes 0 et 100, correspondant respectivement à un rythme spontané pur et à une capture complète, étant considérées comme une absence de fusion.

Dans le cas d'une stimulation CRT du ventricule gauche, on va chercher à restreindre cette zone de fusion à une "zone cible" correspondant à un nombre réduit de classes de l'histogramme, par exemple un degré de fusion compris entre 10 % et 30 % (exprimé en pourcentage de capture). Cette zone cible, correspondant à un degré optimal de fusion recherché, variera en fonction de l'application, et sera déterminée *a priori* à partir de mesures hémodynamiques (échographie, mesure de $dP/dt_{\max}$, etc.), de mesures électriques (électrocardiogramme, mesure des intervalles PR, du temps de conduction LVp-RVs) ou de mesures délivrées par d'autres capteurs, ou de valeurs paramétrées manuellement par le médecin. La valeur cible, correspondant au degré optimal de fusion, pourra être affectée d'une certaine tolérance pour tenir compte des variations de mesure et de précision cycle à cycle : par exemple, pour une cible de taux de fusion de 20 % (en pourcentage de capture) on peut prévoir une tolérance de 20 ± 10 %, soit une zone cible comprise entre 10 et 30 % de taux de fusion (en pourcentage de capture).

La Figure 14 illustre un histogramme du même type que celui de la Figure 13, où on a délimité une zone cible correspondant à cet exemple, à savoir 10 à 30 % de taux de fusion (en pourcentage de capture).

En pratique, si l'on fait varier le DAV, on constate que cet histogramme se modifie :

- 5 – pour un DAV court, un nombre important de cycles cardiaques se situent en dehors de la zone cible ;
- pour un DAV de valeur intermédiaire, la quasi-totalité des cycles cardiaques sont situés dans la zone cible ;
- 10 – pour un DAV long, on retrouve, comme dans le cas du DAV court, un nombre non négligeable de cycles situés en dehors de la zone cible.

Le but de la technique que l'on va exposer consiste, sur la base d'une mesure dynamique du taux de fusion, opérée cycle à cycle, à ajuster le DAV de façon automatique pour maximiser le nombre de cycles cardiaques présentant un taux de fusion compris dans la zone cible. Il est vraisemblable que le degré de fusion varie peu lorsque les conditions adrénergiques du patient sont stables, et pour préserver la batterie du dispositif, il est avantageux de ne mesurer le taux de fusion que tous les C cycles ($1 \leq C \leq 60$ par exemple). La fréquence (C) d'évaluation du taux de fusion peut être réduite (C peut passer de 8 à 1 par exemple) sur détection d'un effort et accélération du rythme cardiaque du patient, ou lorsque le taux de fusion entre deux mesures est très variable.

La décision de modifier le DAV pour maintenir le degré de fusion autour de la valeur cible pourra être prise cycle à cycle, ou bien selon un critère majoritaire de X cycles sur Y (par exemple 6 cycles sur 8).

Essentiellement, après avoir mesuré le degré de fusion du cycle courant, le dispositif évalue l'écart entre la valeur mesurée et la valeur cible. Si cet écart se situe dans le sens de la capture (vers la droite sur l'histogramme de la Figure 14), il conviendra d'augmenter le DAV pour le cycle suivant ;

30 inversement, pour une variation dans le sens du rythme spontané (vers la gauche sur l'histogramme de la Figure 14) il conviendra de réduire le DAV. L'incrément de variation du DAV peut être fixe (1 ou 2 pas prédéterminés), ou variable en fonction de l'écart entre le taux de fusion courant mesuré et le taux de fusion cible.

Si le DAV est modifié cycle à cycle en fonction du degré de fusion du cycle précédent, le dispositif s'adapte alors automatiquement et rapidement au rythme cardiaque et à l'état adrénergique du patient.

La Figure 15 est un exemple d'organigramme mettant en œuvre cette manière de procéder.

5 L'étape 200 correspond à l'application d'une valeur de DAV courant à un cycle cardiaque. Le degré de fusion de ce cycle est mesuré (bloc 202), puis il est comparé à des bornes limites prédéterminées, par exemple 95 % (en rythme spontané) en limite supérieure et 30 % (en rythme spontané) en limite inférieure.

10 Si cette condition est vérifiée, alors on examine si le degré de fusion mesuré est ou non compris dans la plage cible (bloc 206), à savoir entre 10 et 30 % de capture dans l'exemple exposé plus haut. Dans l'affirmative, aucune action particulière n'est prise (retour au bloc 200). Dans la négative, il convient de modifier le DAV pour ramener le degré de fusion dans la plage cible.

15 Le DAV est alors, selon le cas, incrémenté ou décrémenté (bloc 208) comme expliqué plus haut.

Avant d'appliquer la valeur modifiée du DAV, on vérifie que celui-ci reste dans des limites permises maximale et minimale DAV_{max} et DAV_{min} (bloc 20

25 Si la borne supérieure DAV_{max} est atteinte (bloc 212), ceci résulte très vraisemblablement de l'apparition d'un bloc atrioventriculaire, imposant de modifier le mode de fonctionnement du dispositif (bloc 214) par exemple pour déclencher une stimulation forcée du ventricule droit. On notera que cette technique permet, par une surveillance en continu du degré de fusion, d'identifier la survenue de blocs atrioventriculaires sans qu'il soit nécessaire de monitorer l'intervalle PR ou AR, évitant ainsi un risque de stimulation insuffisante du patient.

30 Si la borne inférieure DAV_{min} est atteinte (bloc 216), le DAV n'est pas réduit, mais limité à cette valeur minimale (bloc 218). On notera que cette limite DAV_{min} peut être une limite variable, notamment en fonction de l'activité du patient, par exemple $DAV_{min} = 65$ ms au repos et $DAV_{min} = 32$ ms à l'exercice.

De plus si, comme détecté au bloc 204, le degré de fusion d'une majorité de cycles sur par exemple la dernière heure (ou demi-heure, ou tout autre intervalle de temps) tombe en dehors de bornes limites, un compteur est incrémenté (bloc 220) et périodiquement testé (bloc 202). S'il est avéré
5 qu'un nombre important de cycles se situent hors de la zone cible, le mode de stimulation n'est vraisemblablement pas approprié, et un autre mode de fonctionnement est choisi (bloc 214), par exemple une capture complète biventriculaire.

La Figure 16 est un organigramme explicitant un contrôle complémentaire, mis en œuvre en cas de commutations multiples entre mode stimulé
10 et mode spontané au niveau de l'oreillette.

Comme on l'a exposé plus haut en référence notamment aux Figures 11 et 12, en cas de passage d'un rythme auriculaire spontané (événements P) à un cycle avec stimulation de l'oreillette (événement A), ou *vice versa*, le dispositif applique au DAV courant un *offset* ou décalage, préalablement déterminé, pendant la création des références (comme décrit à
15 propos de la Figure 10), afin de garder un degré de fusion comparable entre les cycles en rythme spontané et en rythme stimulé. Cependant, si la fréquence de stimulation auriculaire est proche de la fréquence sinusale du patient, alors il peut arriver que le dispositif commute à plusieurs reprises entre mode avec stimulation de l'oreillette et mode avec contraction spontanée de l'oreillette. On peut alors considérer que pour la plupart des cycles on obtient une fusion entre le rythme sinusal et la stimulation auriculaire, et donc que l'*offset* n'est pas adéquat et produit un DAV trop long
20 qui privilégie la dépolarisation spontanée du ventricule.

Ainsi, comme illustré Figure 16, à chaque commutation A/P détectée (bloc 300), on incrémente un premier compteur (bloc 302) et si la valeur de ce compteur dépasse un seuil prédéterminé (bloc 304), par exemple dix commutations dans la dernière minute, on évalue la variation du degré
30 de fusion (bloc 306) entre cycles consécutifs :

- si cette variation est inférieure à une tolérance donnée, par exemple 10 %, alors on considère que la variation n'est pas significative ;
- dans le cas contraire, à chaque fois que cette variation change de signe un compteur est incrémenté (bloc 308).

Si le compteur dépasse un seuil donné (bloc 310), par exemple dix variations significatives dans la dernière minute, alors on considère que le degré de fusion est trop instable. Une action est alors entreprise (bloc 312), par exemple :

- 5 – ne plus appliquer l'*offset* lors des changements suivants de rythme auriculaire spontané vers un rythme auriculaire stimulé ;
- ou bien reprogrammer automatiquement la fréquence de stimulation auriculaire : selon le cas en abaissant cette fréquence afin de privilégier le rythme spontané du patient, ou en accélérant cette fréquence
- 10 afin d'éviter des commutations inutiles du fait d'une trop grande proximité avec la fréquence sinusale.

La Figure 17 est un organigramme explicitant un autre contrôle complémentaire, mis en œuvre en cas d'instabilité détectée des intervalles PR ou AR.

- 15 On a décrit à la Figure 10 la manière d'élaborer les deux références, à savoir la Référence n° 1 en capture et la Référence n° 2 en rythme spontané. Lorsque la Référence n° 2 est élaborée avec un DAV fictif (comme illustré Figure 11), les références obtenues correspondent à un intervalle PR précis. Mais si l'intervalle PR est instable, pour des mêmes paramètres de stimulation, le degré de fusion ne sera pas le même d'un cycle
- 20 à l'autre.

Il peut être de ce fait intéressant de mettre en évidence l'instabilité de l'intervalle PR ou AR, sans modification des paramètres courants de stimulation, ni inhibition de la stimulation.

- 25 Comme dans le cas de la Figure 16, on peut monitorer les variations de pourcentage de capture entre cycles consécutifs (étapes 306 et 310 de la Figure 17, identiques aux mêmes étapes décrites plus haut à propos de la Figure 16).

- 30 Lorsque le degré de fusion devient trop instable (bloc 310), alors il convient (bloc 312) :

- soit de commuter vers un autre mode de stimulation, par exemple en capture complète biventriculaire ;
- soit de rester en stimulation du seul ventricule gauche tant que le degré de fusion reste dans les limites autorisées. Dans ce dernier cas, il

pourra être préférable d'utiliser une unique référence en rythme spontané (Référence n° 2), centrée sur un point caractéristique du signal.

REVENDICATIONS

1. Un dispositif médical implantable actif de type resynchroniseur cardiaque, comprenant :
- des moyens de stimulation ventriculaire (10, 12, 30), aptes à produire des impulsions de stimulation destinées à être délivrées au moins au ventricule gauche (36) d'un patient porteur du dispositif ;
 - des moyens (10, 12, 20, 30) de détection d'évènements auriculaires et ventriculaires ; et
 - des moyens d'application d'un délai atrioventriculaire, DAV, entre un évènement auriculaire détecté ou stimulé et la délivrance d'une impulsion de stimulation ventriculaire,
- dispositif caractérisé en ce qu'il comprend en outre :
- des moyens de quantification (202) d'un degré de fusion entre la délivrance d'une impulsion de stimulation à une cavité, gauche ou droite, et une contraction spontanée d'une autre cavité, opposée, respectivement droite ou gauche, ces moyens étant aptes à calculer une valeur de taux de fusion comprise entre deux valeurs extrêmes correspondant respectivement à une situation de capture complète et à une situation de dépolarisation spontanée de ladite cavité ; et
 - des moyens d'adaptation dynamique du DAV (206, 208), aptes à modifier la valeur du DAV appliqué à la délivrance de ladite impulsion de stimulation ventriculaire, en fonction d'une comparaison opérée entre i) la valeur courante du taux de fusion calculée par les moyens quantificateurs, et ii) une valeur cible de taux de fusion.
2. Le dispositif de la revendication 1, dans lequel les moyens de quantification (202) d'un degré de fusion sont des moyens de quantification (202) d'un degré de fusion entre la délivrance d'une impulsion de stimulation au ventricule gauche, et une contraction spontanée du ventricule droit, ces moyens étant aptes à calculer une valeur de taux de fusion comprise entre deux valeurs extrêmes correspondant respectivement à une situation de capture complète et à une situation de dépolarisation spontanée du ventricule gauche.

3. le dispositif de la revendication 1, dans lequel :
- les moyens (10, 12, 20, 30) de détection d'évènements auriculaires et ventriculaires comprennent des moyens aptes à recueillir au cours d'un même cycle cardiaque, concurremment sur des voies respectives distinctes, au moins deux signaux différents d'électrogramme endocavitaire, EGM, et en dériver au moins deux composantes temporelles (*Vbip*, *Vuni*) distinctes respectives ; et
 - lesdits moyens de quantification d'un degré de fusion comprennent des moyens d'analyse du cycle cardiaque courant, comportant :
 - des moyens (100) aptes à combiner les au moins deux composantes temporelles (*Vbip*, *Vuni*) en au moins une caractéristique 2D paramétrique (VGM) représentative dudit cycle cardiaque, à partir des variations de l'une des composantes temporelles en fonction de l'autre ; et
 - des moyens (106) aptes à opérer une comparaison de la caractéristique 2D du cycle courant avec au moins une caractéristique 2D de référence obtenue antérieurement et mémorisée par le dispositif.
4. le dispositif de la revendication 1, dans lequel lesdits moyens de quantification d'un degré de fusion sont aptes à calculer ladite valeur de taux de fusion sur un nombre donné C de cycles cardiaques, $C \geq 1$.
5. le dispositif de la revendication 3, dans lequel ledit nombre donné C de cycles cardiaques est un nombre variable, fonction d'un niveau d'activité du patient.
6. Le dispositif de la revendication 1, dans lequel les moyens d'adaptation dynamique du DAV (206, 208) comprennent des moyens de modification incrémentale du DAV (208), aptes à opérer :
 - une incrémentation d'au moins un pas du DAV lorsque la valeur courante du taux de fusion a évolué par rapport au(x) cycle(s) précédent(s) dans le sens d'un rapprochement vers ladite situation de capture complète, et
 - une décrémentation d'au moins un pas du DAV lorsque la valeur courante du taux de fusion a évolué par rapport au(x) cycle(s) précédent(s)

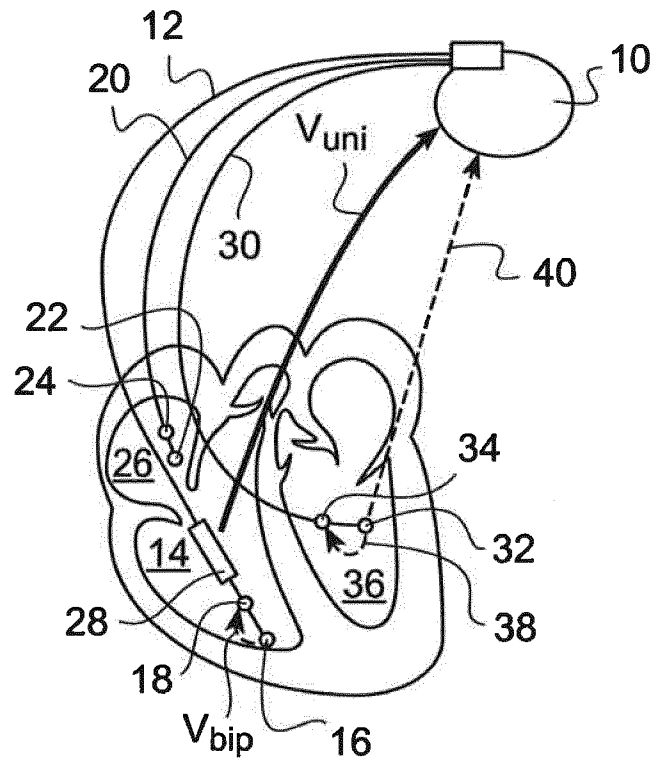
dans le sens d'un rapprochement vers ladite situation de de contraction spontanée.

- 5 7. Le dispositif de la revendication 6, dans lequel ladite incrémentation/décrémentation est une incrémentation/décrémentation d'un nombre variable de pas, ledit nombre de pas étant fonction de l'écart entre la valeur courante et la valeur cible du taux de fusion.
- 10 8. Le dispositif de la revendication 1, comprenant en outre des moyens de comparaison (210, 212) de la valeur de DAV déterminée par les moyens d'adaptation dynamique du DAV (208) avec un seuil limite supérieur (DAV_{max}), et des moyens de modification sélective du mode de fonctionnement du dispositif (214) en cas de franchissement dudit seuil limite supérieur.
- 15 9. Le dispositif de la revendication 1, dans lequel les moyens d'adaptation dynamique du DAV comprennent des moyens de limitation (210, 216) de ladite valeur de DAV modifiée à une valeur plancher minimale (DAV_{min}).
- 20 10. Le dispositif de la revendication 1, comprenant en outre :
- des moyens (10, 20) de stimulation auriculaire, sélectivement commutables entre un mode avec stimulation auriculaire (A) et un mode sans stimulation auriculaire (P) ;
 - 25 – des moyens de détection et de comptage (300, 302), dans un premier compteur (Compteur 1), des commutations entre modes avec et sans stimulation auriculaire ;
 - des moyens de détection et de comptage (306, 308) , dans un second compteur (Compteur 2), des occurrences où la variation de la valeur courante du taux de fusion entre cycles consécutifs excède un seuil
 - 30 prédéterminé ; et
 - des moyens de modification sélective (312) du mode de fonctionnement du dispositif en cas de dépassement par le premier et le second compteur de valeurs de compte respectives prédéterminées.

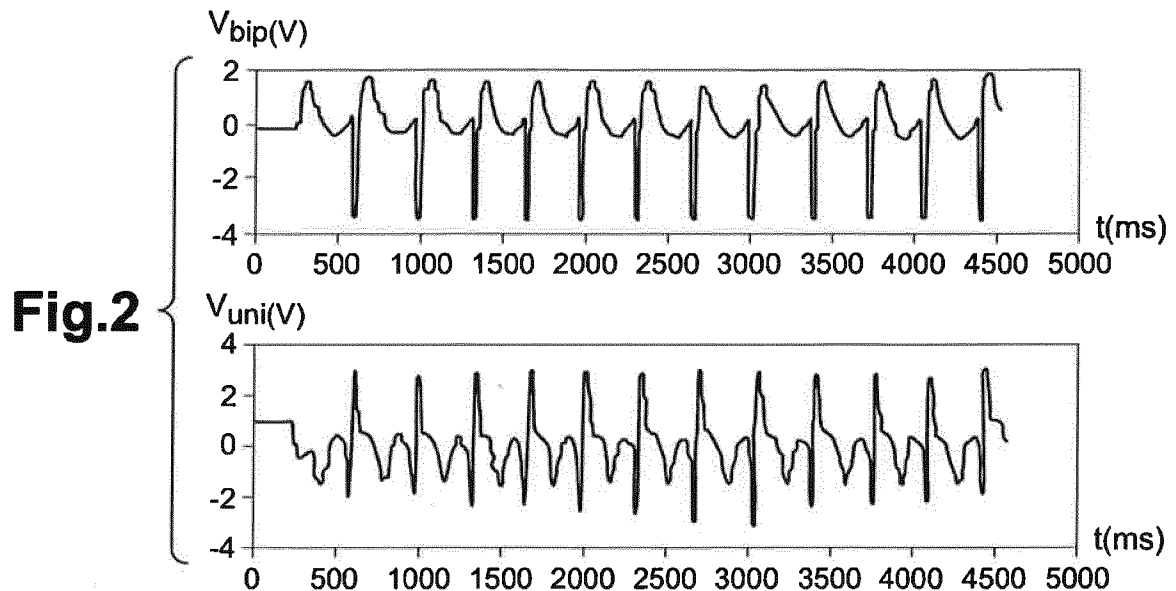
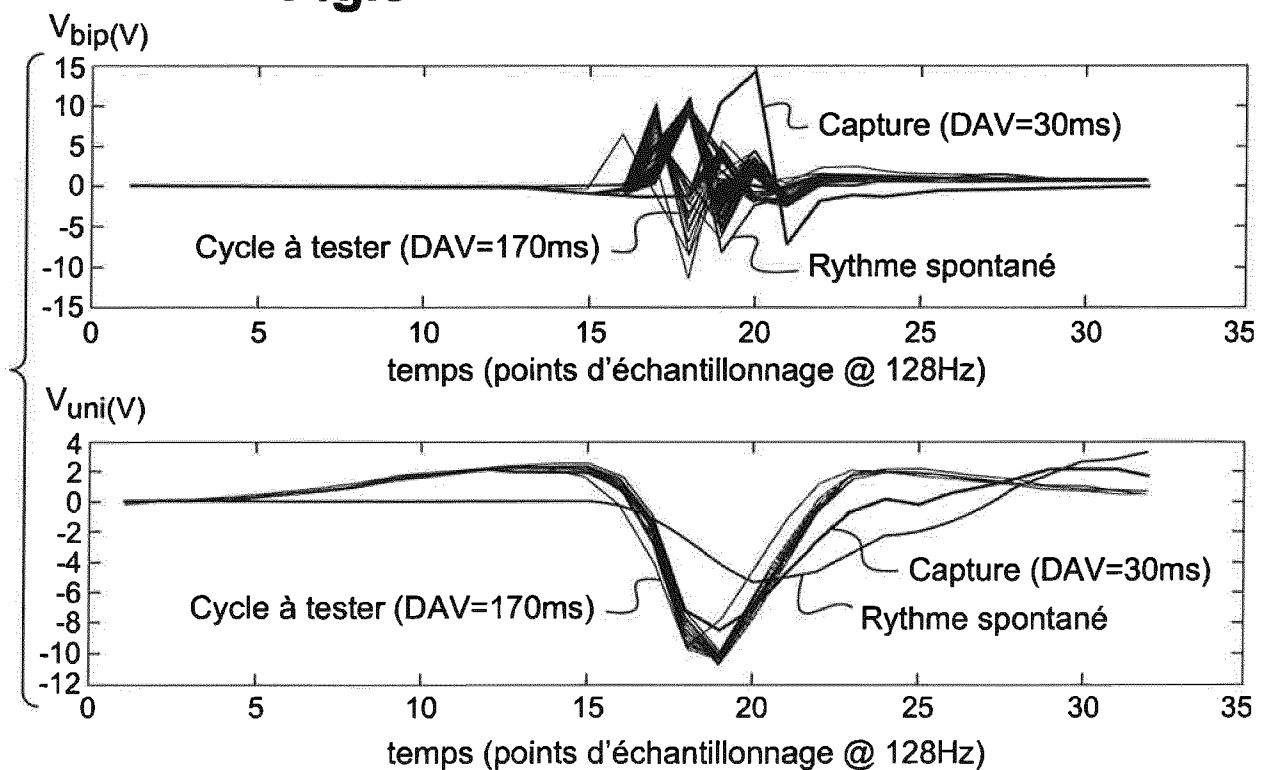
11. Le dispositif de la revendication 1, comprenant en outre :
- des moyens (10, 20) de stimulation auriculaire, sélectivement commutables entre un mode avec stimulation auriculaire (A) et un mode sans stimulation auriculaire (P) ;
 - 5 – des moyens de détection et de comptage (300, 302), dans un premier compteur (Compteur 1), des commutations entre modes avec et sans stimulation auriculaire ;
 - des moyens de détection et de comptage (306, 308), dans un second compteur, (Compteur 2) des occurrences où la variation de la valeur
10 courante du taux de fusion entre cycles consécutifs excède un seuil prédéterminé ; et
 - des moyens de modification sélective (312) du mode de fonctionnement du dispositif en cas de dépassement par le premier compteur d'une première valeur de compte prédéterminée, alors que le second
15 compteur reste au-dessous d'une seconde valeur de compte prédéterminée, et *vice versa*.
-

1/10

Fig.1



2/10

**Fig.3**

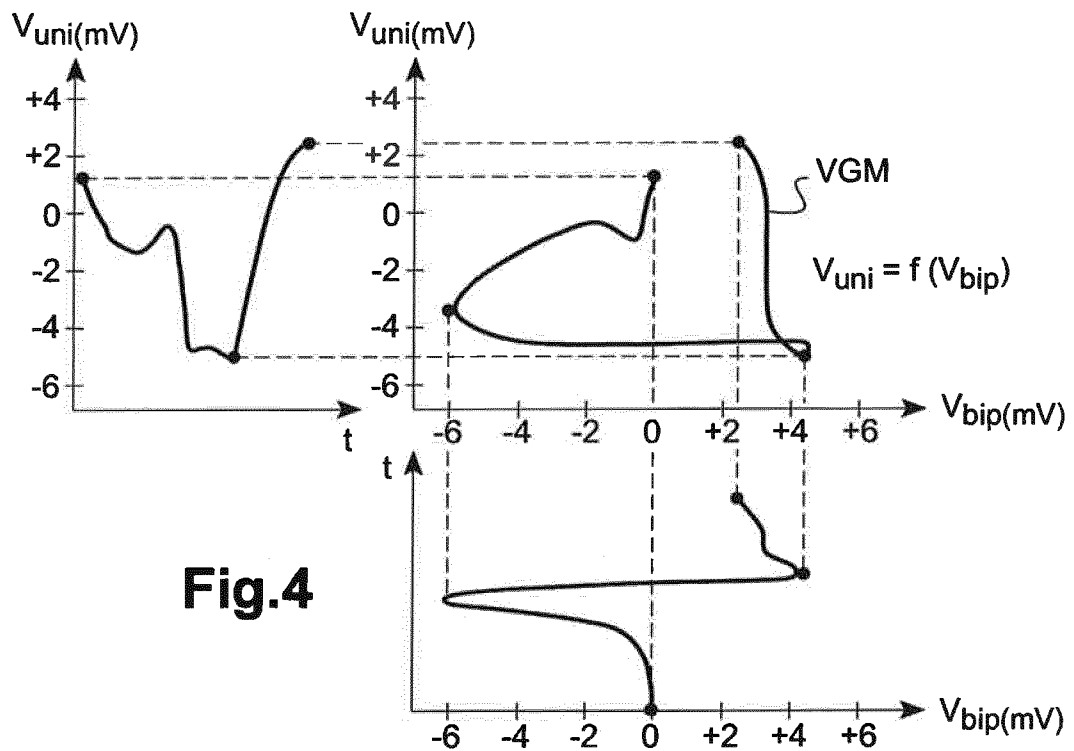
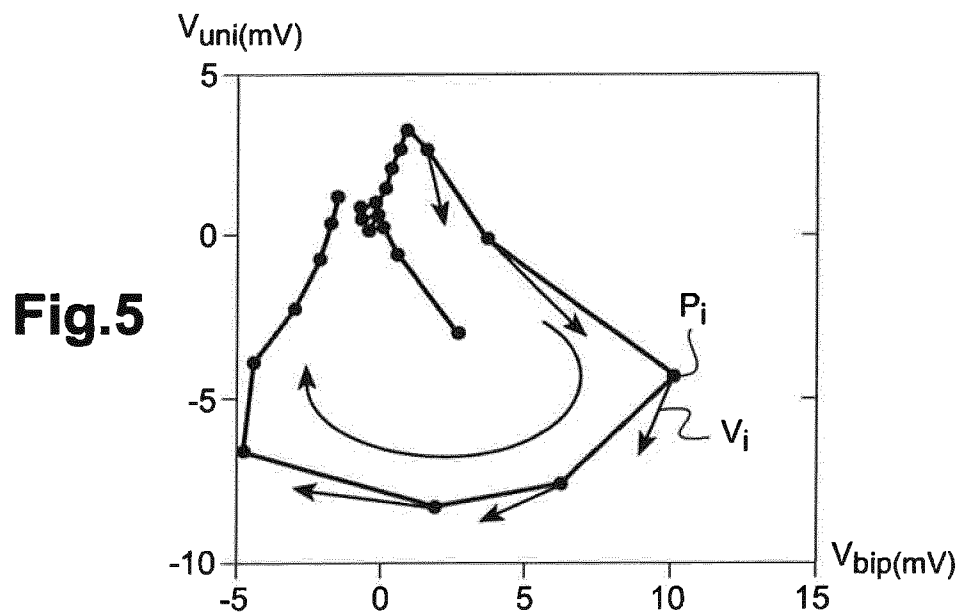
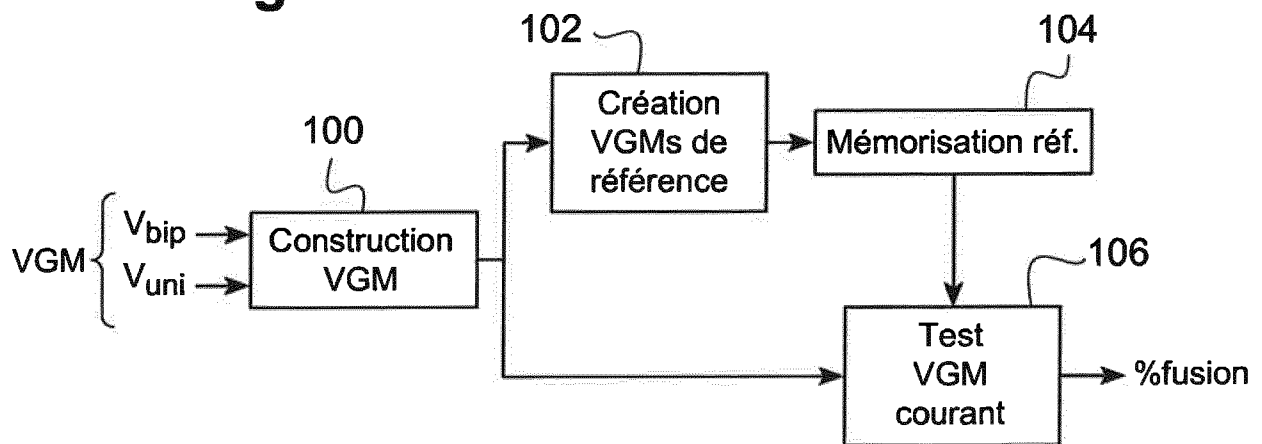
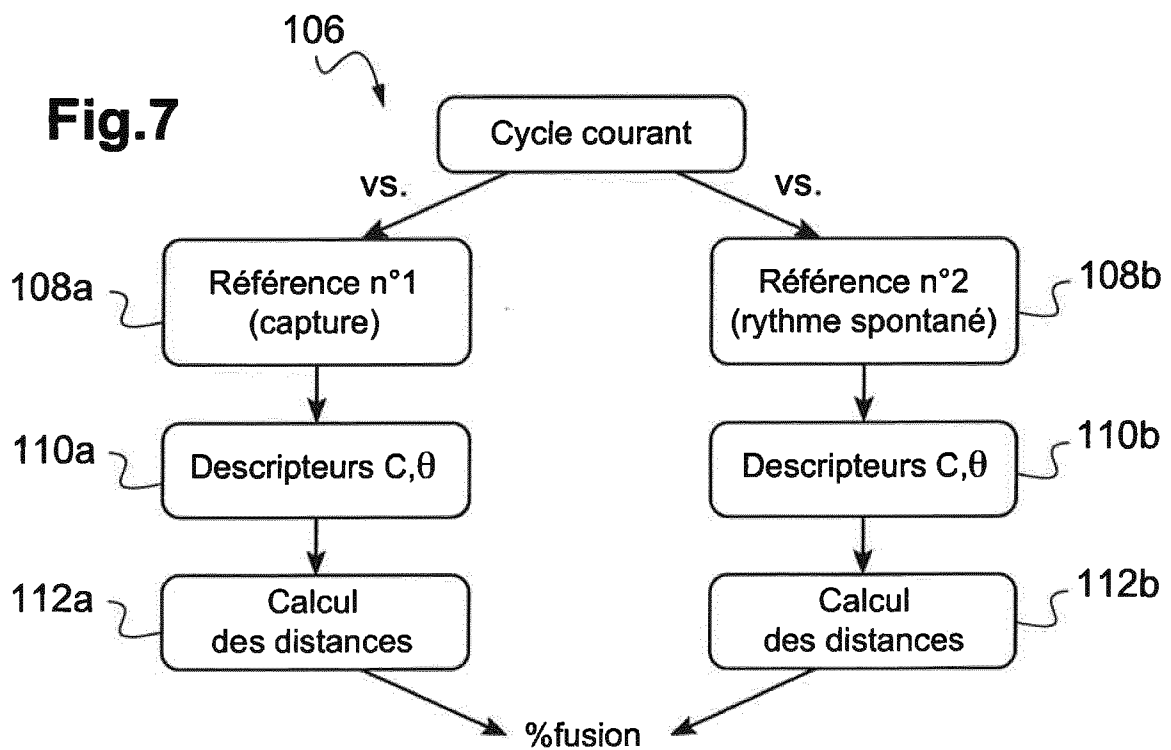
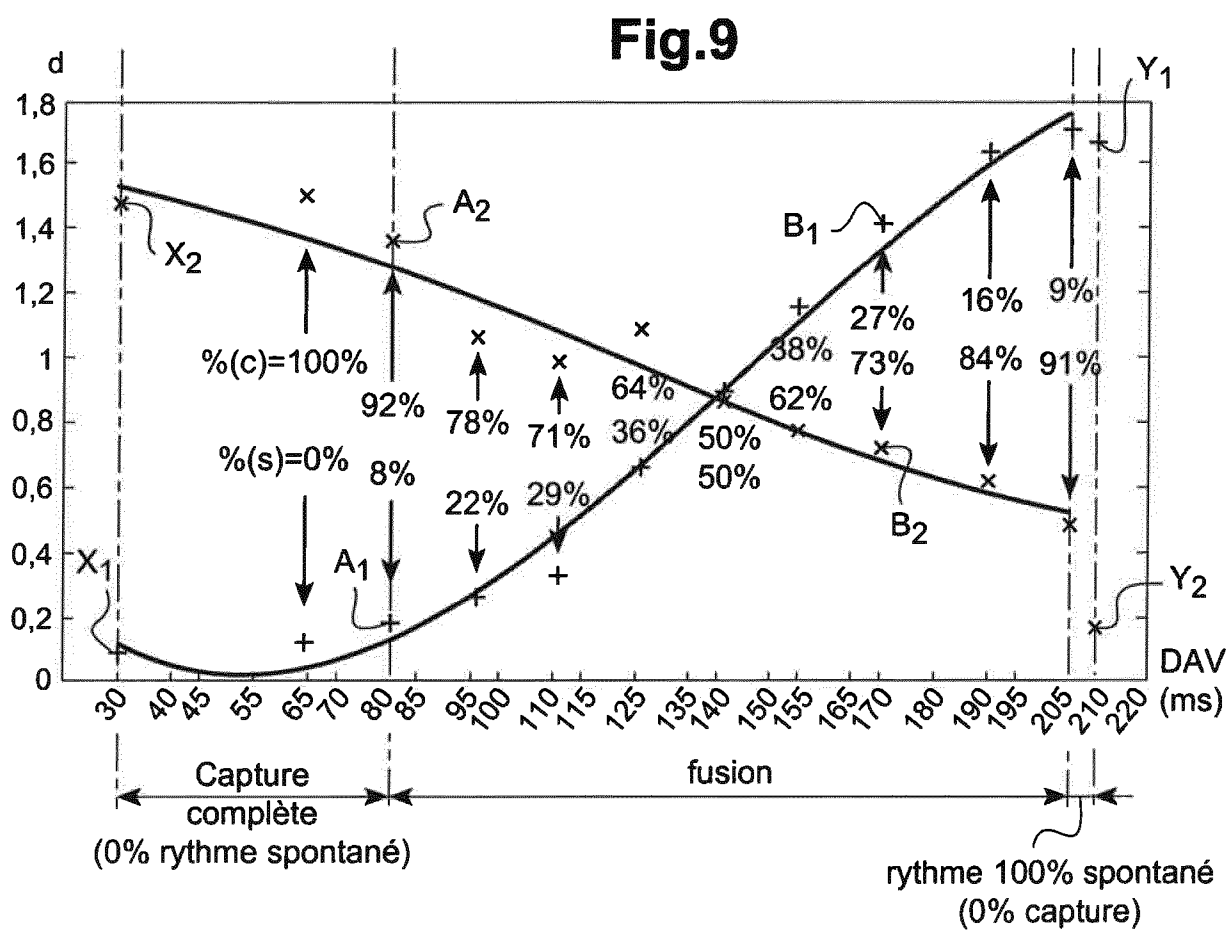
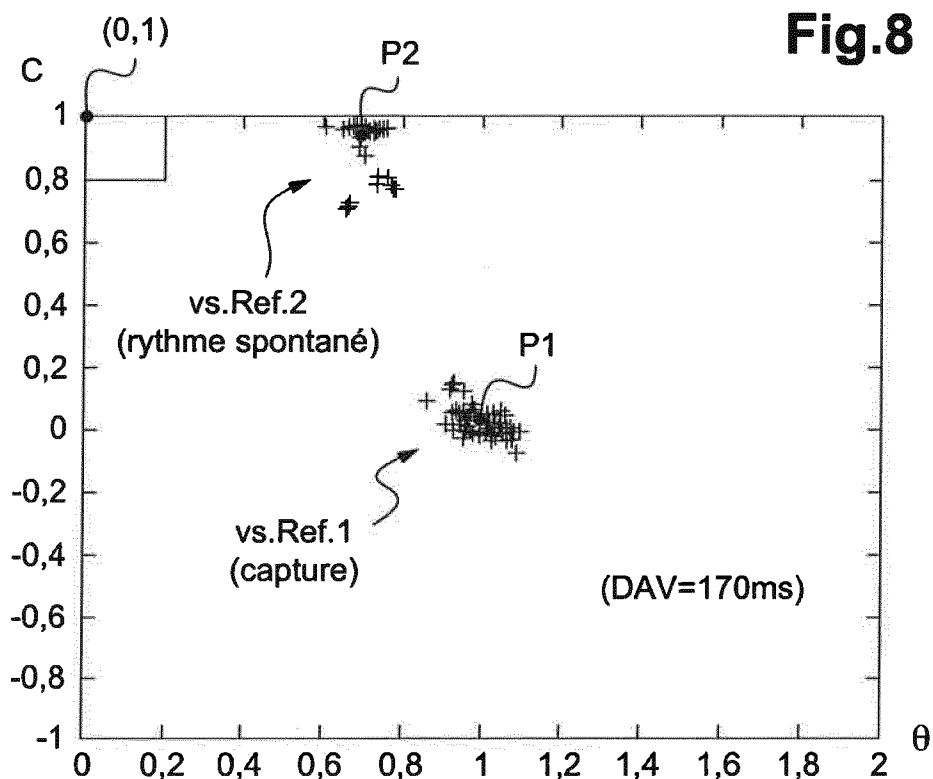
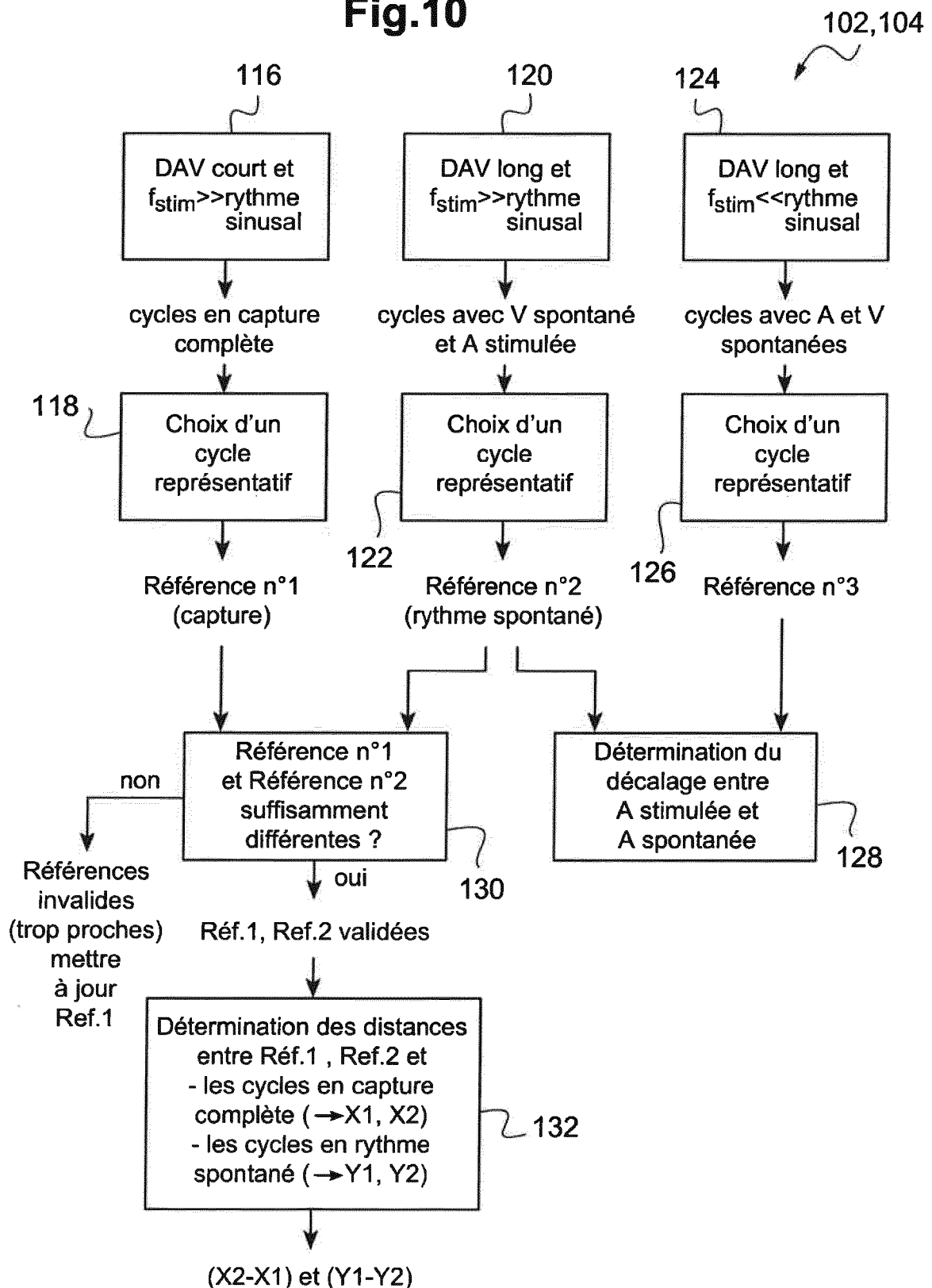
**Fig.4****Fig.5**

Fig.6**Fig.7**



6/10

Fig.10



7/10

Fig.11

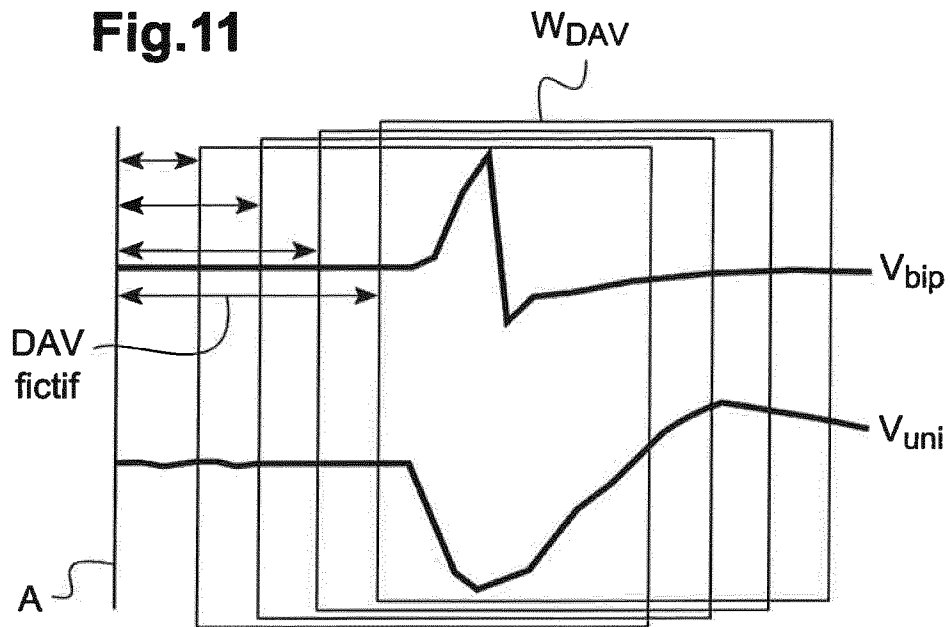


Fig.12

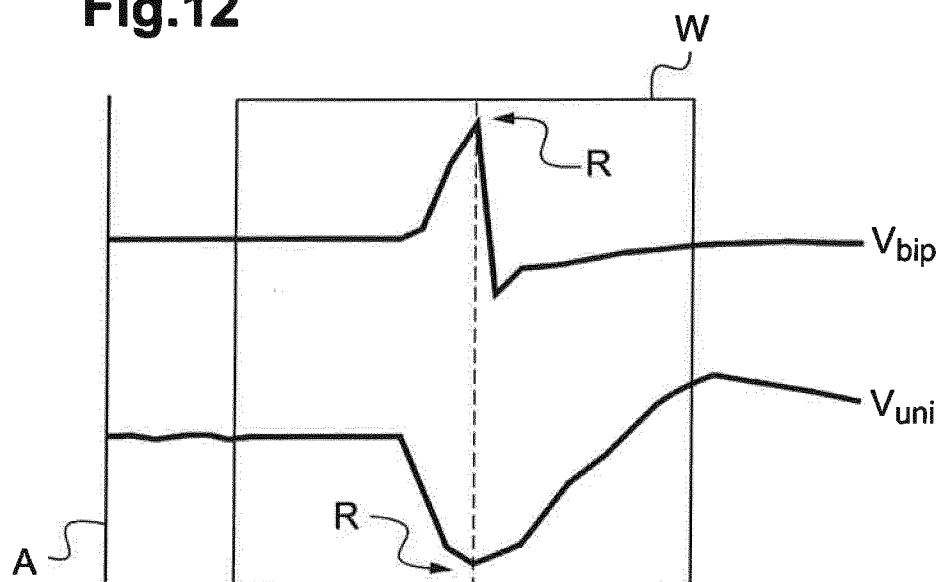
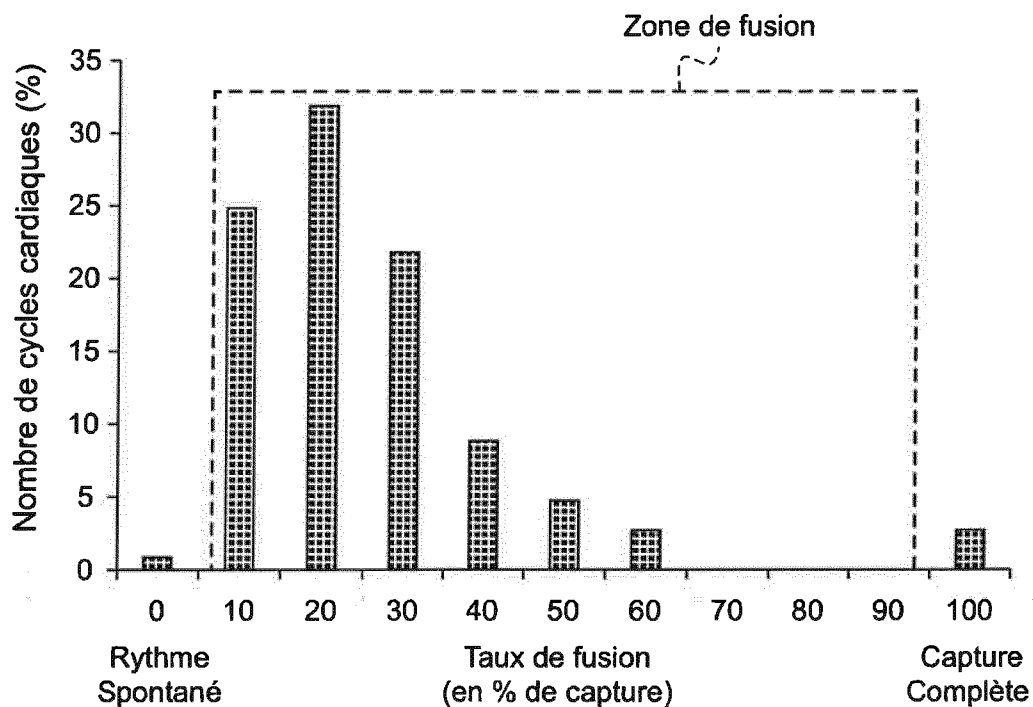
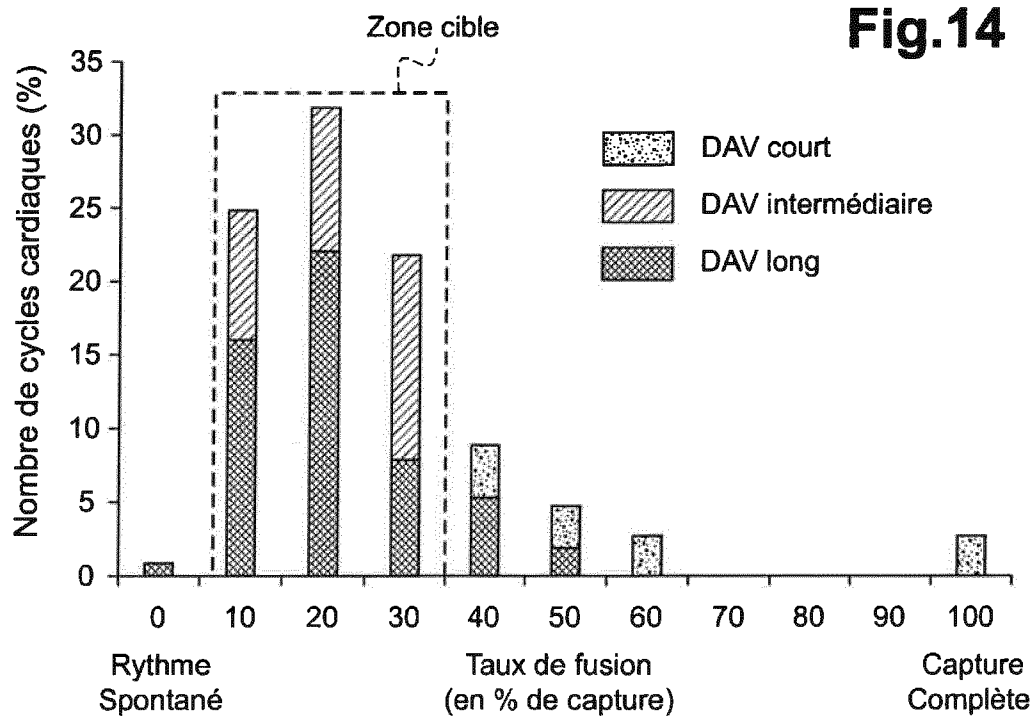
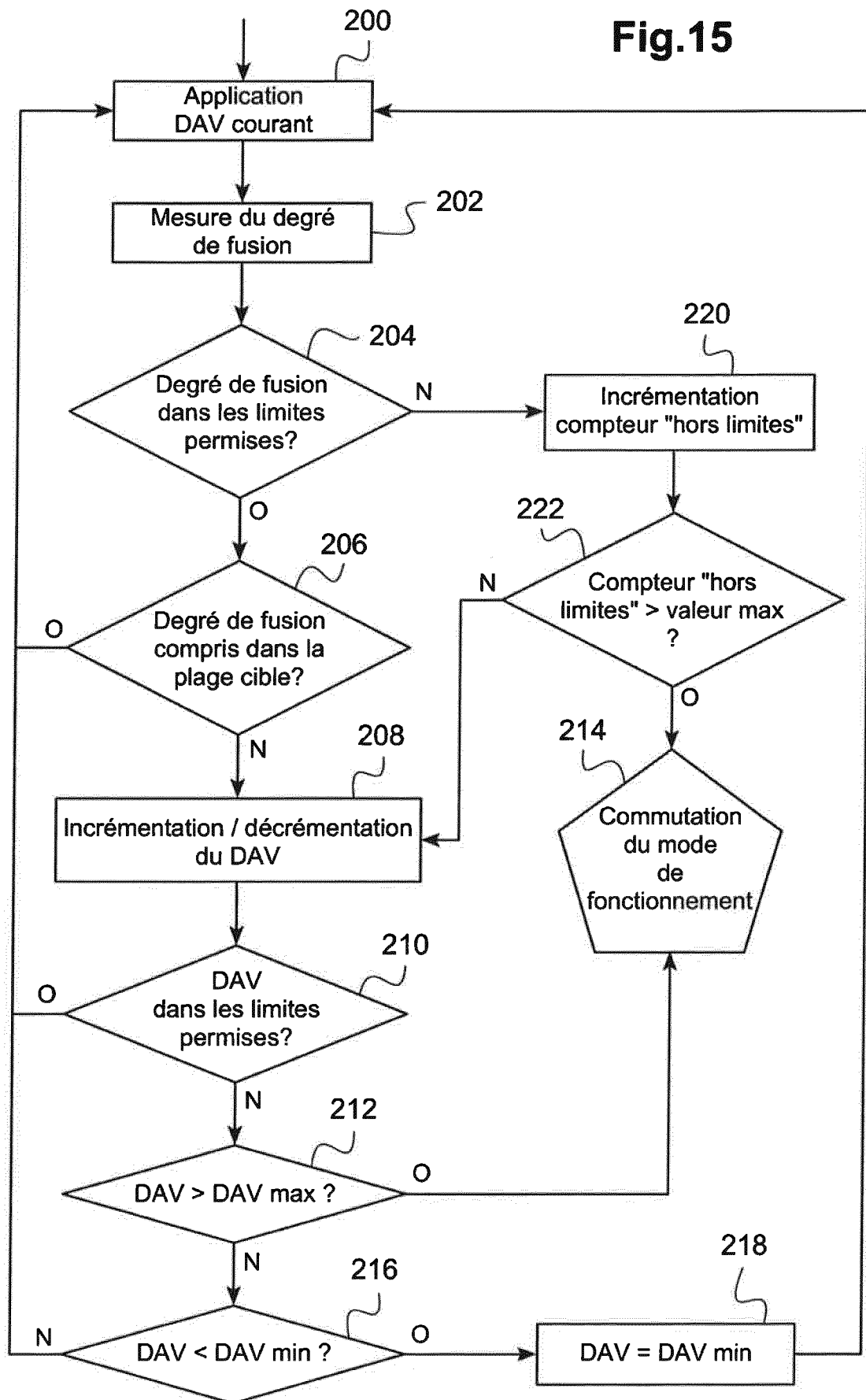


Fig.13**Fig.14**

9/10

Fig.15



10/10

Fig.16

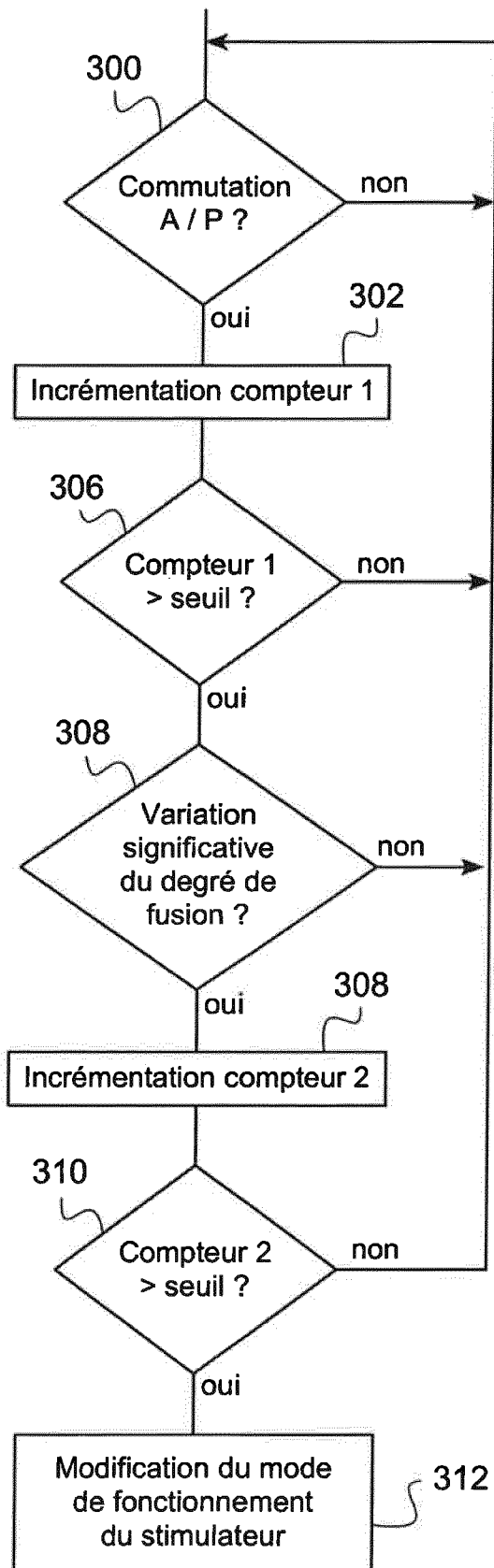
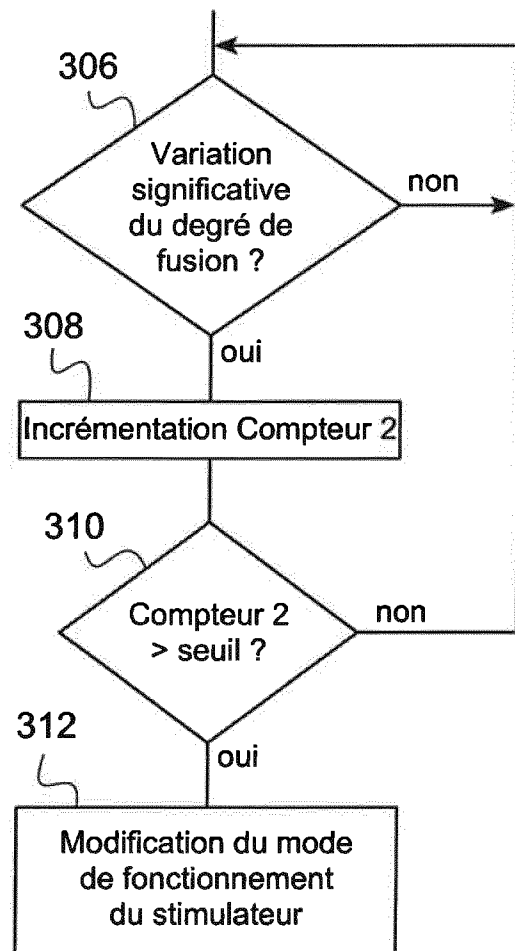


Fig.17



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/080880

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61N1/368 A61N1/37 A61B5/0452
ADD.

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)

A61N A61B

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 practicable, 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	EP 1 205 214 A1 (ELA MEDICAL SA [FR]) 15 May 2002 (2002-05-15) abstract; figures 2,4 paragraphs [0012] - [0017]; claim 1 -----	1-11
A	EP 2 803 385 A1 (SORIN CRM SAS [FR]) 19 November 2014 (2014-11-19) the whole document -----	1-11
A	EP 2 742 971 A1 (SORIN CRM SAS [FR]) 18 June 2014 (2014-06-18) the whole document -----	1-11
A	EP 2 742 973 A1 (SORIN CRM SAS [FR]) 18 June 2014 (2014-06-18) the whole document -----	1-11
	-/--	



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 application or patent 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

6 March 2017

Date of mailing of the international search report

17/03/2017

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Pereda Cubián, David

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/080880

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2 324 885 A1 (SORIN CRM SAS [FR]) 25 May 2011 (2011-05-25) cited in the application the whole document -----	1-11
A	EP 2 311 524 A1 (SORIN CRM SAS [FR]) 20 April 2011 (2011-04-20) the whole document -----	1-11
A	EP 1 905 480 A1 (BIOTRONIK CRM PATENT AG [CH]) 2 April 2008 (2008-04-02) the whole document -----	1-11
A	US 6 832 112 B1 (BORNZIN GENE A [US]) 14 December 2004 (2004-12-14) the whole document -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/080880

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1205214	A1	15-05-2002	AT 522245 T 15-09-2011
		EP 1205214 A1	15-05-2002
		FR 2816218 A1	10-05-2002
		US 2002095183 A1	18-07-2002
EP 2803385	A1	19-11-2014	EP 2803385 A1 19-11-2014
		US 2014343619 A1	20-11-2014
		US 2016228714 A1	11-08-2016
EP 2742971	A1	18-06-2014	EP 2742971 A1 18-06-2014
		US 2014172036 A1	19-06-2014
EP 2742973	A1	18-06-2014	EP 2742973 A1 18-06-2014
		FR 2999440 A1	20-06-2014
		US 2014172037 A1	19-06-2014
EP 2324885	A1	25-05-2011	EP 2324885 A1 25-05-2011
		US 2011118804 A1	19-05-2011
EP 2311524	A1	20-04-2011	AT 513579 T 15-07-2011
		EP 2311524 A1	20-04-2011
		US 2011093027 A1	21-04-2011
EP 1905480	A1	02-04-2008	AT 457776 T 15-03-2010
		EP 1905480 A1	02-04-2008
		US 2008082134 A1	03-04-2008
US 6832112	B1	14-12-2004	NONE

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2016/080880

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61N1/368 A61N1/37 A61B5/0452 ADD.		
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) A61N A61B		
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	EP 1 205 214 A1 (ELA MEDICAL SA [FR]) 15 mai 2002 (2002-05-15) abrégé; figures 2,4 alinéas [0012] - [0017]; revendication 1 -----	1-11
A	EP 2 803 385 A1 (SORIN CRM SAS [FR]) 19 novembre 2014 (2014-11-19) le document en entier -----	1-11
A	EP 2 742 971 A1 (SORIN CRM SAS [FR]) 18 juin 2014 (2014-06-18) le document en entier -----	1-11
A	EP 2 742 973 A1 (SORIN CRM SAS [FR]) 18 juin 2014 (2014-06-18) le document en entier ----- -/-	1-11
☒ 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 6 mars 2017		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 17/03/2017
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, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Pereda Cubián, David

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	EP 2 324 885 A1 (SORIN CRM SAS [FR]) 25 mai 2011 (2011-05-25) cité dans la demande le document en entier -----	1-11
A	EP 2 311 524 A1 (SORIN CRM SAS [FR]) 20 avril 2011 (2011-04-20) le document en entier -----	1-11
A	EP 1 905 480 A1 (BIOTRONIK CRM PATENT AG [CH]) 2 avril 2008 (2008-04-02) le document en entier -----	1-11
A	US 6 832 112 B1 (BORNZIN GENE A [US]) 14 décembre 2004 (2004-12-14) le document en entier -----	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2016/080880

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1205214	A1	15-05-2002	AT 522245 T	15-09-2011
			EP 1205214 A1	15-05-2002
			FR 2816218 A1	10-05-2002
			US 2002095183 A1	18-07-2002
EP 2803385	A1	19-11-2014	EP 2803385 A1	19-11-2014
			US 2014343619 A1	20-11-2014
			US 2016228714 A1	11-08-2016
EP 2742971	A1	18-06-2014	EP 2742971 A1	18-06-2014
			US 2014172036 A1	19-06-2014
EP 2742973	A1	18-06-2014	EP 2742973 A1	18-06-2014
			FR 2999440 A1	20-06-2014
			US 2014172037 A1	19-06-2014
EP 2324885	A1	25-05-2011	EP 2324885 A1	25-05-2011
			US 2011118804 A1	19-05-2011
EP 2311524	A1	20-04-2011	AT 513579 T	15-07-2011
			EP 2311524 A1	20-04-2011
			US 2011093027 A1	21-04-2011
EP 1905480	A1	02-04-2008	AT 457776 T	15-03-2010
			EP 1905480 A1	02-04-2008
			US 2008082134 A1	03-04-2008
US 6832112	B1	14-12-2004	AUCUN	