

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

(19) Organisation Mondiale de la  
Propriété Intellectuelle  
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2020/083725 A1**

(43) Date de la publication internationale  
30 avril 2020 (30.04.2020)

(51) Classification internationale des brevets :

A61B 8/08 (2006.01) A61B 8/00 (2006.01)  
A61N 7/00 (2006.01) A61B 17/00 (2006.01)  
A61M 37/00 (2006.01)

(71) Déposant : COMMISSARIAT A L'ENERGIE  
ATOMIQUE ET AUX ENERGIES [FR/FR] ; 25 rue Le-  
blanc - Bâtiment "Le Ponant D", 75015 PARIS (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2019/078098

(72) Inventeurs : NOVELL, Anthony ; 12, Rue du Conseil de  
l'Europe, 91300 MASSY (FR). SALLES KAMIMURA,  
Hermes ; 520, West 168 th Street, NEW YORK, New York  
10032 (US). LARRAT, Benoît ; 71, Rue Bobillot, 75013  
PARIS (FR).

(22) Date de dépôt international :

16 octobre 2019 (16.10.2019)

(74) Mandataire : TANGUY, Yannick et al. ; Immeuble  
VISIUM, 22 avenue Aristide Briand, 94117 ARCUEIL Ce-  
dex (FR).

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1859826 24 octobre 2018 (24.10.2018) FR

(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,

(54) Title: METHOD AND SYSTEM FOR SPECTRAL ANALYSIS AND DETERMINATION OF A MARKER MAKING IT POSSIBLE TO ENSURE THE SAFETY OF THERAPEUTIC ULTRASOUND INTERVENTIONS

(54) Titre : PROCÉDÉ ET SYSTÈME D'ANALYSE SPECTRALE ET DE DÉTERMINATION D'UN MARQUEUR PERMETTANT D'ASSURER LA SÉCURITÉ D'INTERVENTIONS D'ULTRASONS THÉRAPEUTIQUES

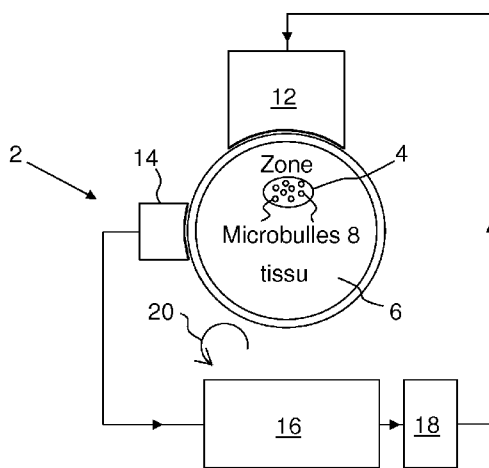


FIG.1

6 Tissue zone  
4 Microbubbles

(57) Abstract: Disclosed is a method for spectral analysis and determination of a safety marker comprising a set of steps whereby: - regularly during the burst Bb at a series of instants ta, the temporal evolution of the spectral lines corresponding to the subharmonic and ultra-harmonic frequencies of a received microbubble acoustic response signal is measured (106, 108), and - the temporal evolution of a safety marker over the ta instants is determined and quantified (110, 112), the safety marker being defined at each instant ta by a number MDDa equal to the ratio of the sum of the areas of the spectral lines, measured at the instant ta and corresponding to the subharmonic and/or ultra-harmonic frequencies of the received microbubble acoustic response signal, to the sum of the areas of the spectral lines, measured at the first instant t1 and corresponding to the subharmonic and/or ultra-harmonic frequencies of the microbubble acoustic response signal. A system for spectral analysis and determination of a safety marker implements the method.

(57) Abrégé : Un procédé d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité comprend un ensemble par lesquels : - régulièrement au cours du tir Bb en une série d'instant ta, l'évolution temporelle des raies spectrales correspondant aux fréquences subharmoniques et ultra-harmoniques d'un signal de réponse acoustique des microbulles reçu est mesurée (106, 108), et - l'évolution temporelle sur les instants ta d'un marqueur de sécurité est déterminée et quantifiée (110, 112), le marqueur de sécurité étant défini à chaque instant ta par un nombre MDDa égal au rapport de la somme des aires des raies spectrales, mesurées à



WO 2020/083725 A1

EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, 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), eurasién (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).

**Publiée:**

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

---

l'instant  $t_a$  et correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultra-harmoniques du signal reçu de réponse acoustique des microbulles, sur la somme des aires des raies spectrales, mesurées au premier instant  $t_I$  et correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultra-harmoniques du signal de réponse acoustique des microbulles. Un système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité met en œuvre ledit procédé.

## **Procédé et système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur permettant d'assurer la sécurité d'interventions d'ultrasons thérapeutiques**

5 La présente invention concerne un procédé d'analyse spectrale de la réponse acoustique d'un tissu biologique et de détermination d'un marqueur de sécurité permettant d'assurer la sécurité d'interventions d'ultrasons thérapeutiques.

L'invention concerne également un système correspondant à l'analyse  
10 spectrale de la réponse acoustique d'un tissu biologique et de détermination d'un marqueur de sécurité permettant d'assurer la sécurité d'interventions d'ultrasons thérapeutiques.

Le tissu biologique est un tissu biologique mou vascularisé quelconque, par exemple un tissu compris dans l'ensemble des tissus du  
15 cerveau, du foie, du cœur, des muscles, des seins, des reins, des yeux, de la thyroïde, de la prostate, de l'utérus, des tendons, du pancréas, de la peau, et de préférence un tissu cérébral.

Malgré l'accroissement du nombre de médicaments actifs et l'avènement des thérapies ciblées en oncologie, les progrès  
20 thérapeutiques pour les maladies cérébrales (cancer inclus) restent encore modestes. L'un des obstacles majeurs réside dans l'absence de délivrance spécifique et contrôlée des molécules thérapeutiques au sein des tissus. En effet, les parois des vaisseaux sanguins cérébraux forment une barrière endothéliale très efficace appelée barrière hémato-encéphalique. Elle limite  
25 le passage de molécules du sang vers les cellules à traiter. Les méthodes actuelles pour administrer les agents thérapeutiques sont invasives, non localisées ou présentent un risque élevé pour le patient. En outre, la libre circulation des substances thérapeutiques dans l'organisme provoque des effets indésirables sur les tissus sains. L'acheminement efficace, spécifique  
30 et localisé de molécules thérapeutiques constitue donc un défi majeur. Depuis 2000, de nombreuses études ont démontré que les ultrasons focalisés peuvent être utilisés pour accomplir cette tâche. Combinés à l'injection par voie intraveineuse de microbulles de gaz, les ultrasons peuvent être utilisés afin d'induire une ouverture localisée et réversible des barrières  
35 biologiques. En effet, les forces mécaniques (i.e., micro-flux et oscillations)

issues des interactions bulles-ultrasons (cavitation) fragilisent la barrière et favorisent le passage de molécules vers le tissu cérébral en général, et en particulier la région pathologique que l'on cherche à traiter si cette dernière est correctement visée par le faisceau d'ultrasons. La durée pouvant aller  
5 jusqu'à plusieurs heures, l'efficacité de l'ouverture de la barrière en termes de passage de larges molécules ainsi que la sécurité de la technique peuvent être contrôlées en modifiant les paramètres ultrasonores.

La « dose de cavitation » délivrée joue un rôle prépondérant dans l'efficacité et la sécurité de cette technologie. La pression acoustique au sein  
10 du tissu traité doit être suffisante pour entraîner une oscillation maîtrisée des microbulles (régime de cavitation stable) et engendrer une perméabilisation réversible et non lésionnelle des parois vasculaires.

En revanche, soumises à de trop fortes pressions acoustiques, les microbulles entrent alors dans un régime de cavitation inertielle impliquant  
15 des phénomènes physiques localement violents (i.e., onde de chocs, micro-jet, implosion locale de la bulle) pouvant conduire à une détérioration des tissus et en l'apparition d'effets secondaires graves (e.g., inflammation, hémorragie).

L'écart entre dose efficace et dose lésionnelle est faible et nécessite  
20 de développer de nouvelles méthodes précises de dosimétrie in situ. Le contrôle de la dose de cavitation en temps réel est donc un enjeu majeur à l'heure où cette technologie entame son passage en essais cliniques.

Dans le cadre de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique par ultrasons, l'objectif consiste à conserver un haut degré de cavitation stable  
25 (efficacité) pendant le traitement tout en maintenant la cavitation inertielle à un faible niveau (sécurité). Lors d'une thérapie par ultrasons transcrâniens, l'hétérogénéité du crâne peut avoir une influence indésirable sur l'efficacité et la sécurité de la technique.

En effet, l'épaisseur du crâne variant selon les zones, l'atténuation du  
30 faisceau ultrasonore s'en trouve modifiée. L'amplitude de l'onde ultrasonore peut aisément varier d'un facteur 2 d'un point à l'autre chez l'Homme. Pour les gros animaux et plus particulièrement les primates non humains, la présence de tissus (e.g., des muscles) entre la peau et le crâne peut également modifier le faisceau ultrasonore.

Ainsi, lorsque les ultrasons sont transmis au travers une région plus épaisse qu'attendu, l'amplitude de l'onde ultrasonore dans la zone d'intérêt sera plus faible et le traitement potentiellement inefficace (i.e., la pression acoustique ne sera pas suffisante pour permettre une oscillation notable des microbulles).

Au contraire, si la zone est moins épaisse, l'amplitude de l'onde ultrasonore sera sous-estimée et des problèmes de sécurité résultant de la cavitation inertielle des bulles pourront se produire.

La détection passive de cavitation peut être réalisée à l'aide de transducteurs ultrasonores disposés autour de la zone traitée. Ces capteurs permettent de mesurer la réponse fréquentielle issue des microbulles et ainsi de déterminer en temps réel le régime de cavitation induit, comme décrit dans l'article de Coussios et al., intitulé « Role of acoustic cavitation in the delivery and monitoring of cancer treatment by high-intensity focused ultrasound (HIFU) » et publié dans Int. J. Hyperthermia, March 2007, 23(2), pp.105-120.

Un défi actuel consiste à discriminer la réponse des microbulles de celle des tissus environnants puis d'assurer que cette réponse correspond à une cavitation stable. Par convention, la dose de cavitation stable est déterminée par le signal harmonique des microbulles :  $(n+1) f_0$  (avec  $n \in \mathbb{N}^*$  et  $f_0$  la fréquence d'émission des ultrasons) alors que la dose de cavitation inertielle correspond à la mesure du signal émis à toutes les fréquences (signal large bande), comme le décrit l'article de Konofagou et al. (2012), intitulé « Ultrasound-Induced Blood-Brain Barrier Opening » et publié dans Curr. Parma. Biotechnol. ;13(7), pp. 1332-1345.

Toutefois, ces marqueurs de cavitation manquent de robustesse et de sensibilité. Des événements indésirables (e.g., œdèmes) peuvent survenir malgré les précautions. D'autres indicateurs plus fiables et reproductibles sont donc nécessaires.

De manière connue, les microbulles sont généralement composées d'un gaz lourd (perfluorocarbène, hexafluorure de soufre) afin de réduire leur cinétique de dissolution dans le sang et d'augmenter ainsi la durée de l'examen échographique qui atteint plusieurs minutes. Ce gaz est entouré d'une coque dont la fonction est de protéger la bulle. L'épaisseur de la paroi

varie de quelques nm à plusieurs centaines de nm. Elle est généralement composée de protéines, de phospholipides, de surfactants ou de polymères.

De récents travaux *in vitro*, décrits dans l'article de Shekar et al. (2014), intitulé « The delayed onset of subharmonic and ultraharmonic emissions from a phospholipid contrast agent » et publié dans *Ultrasound in Med. & Biol.*, 40(4), pp. 727-738, ont montré l'apparition d'oscillations spécifiques des microbulles lorsque ces dernières sont soumises à des conditions particulières. En effet, au cours du temps, le gaz contenu dans la bulle se diffuse dans le milieu environnant résultant sur un état de flambage de son enveloppe (e.g., excès de lipide sur l'enveloppe de la bulle). Cet état est associé à l'apparition de fréquences spécifiques (sub-harmonique et ultra-harmonique :  $\frac{(2n+1)}{2} f_0$  avec  $n \in \mathbb{N}$  et  $f_0$  la fréquence d'émission des ultrasons) et peut conduire à la disparition de la microbulle.

Ce phénomène est accentué par l'application de longues séquences ultrasonores qui favorisent la diffusion du gaz, comme décrit dans l'article de O'Brien et al. (2013), intitulé « Surfactant shedding and gas diffusion during pulsed ultrasound through a microbubble contrast agent suspension » et publié dans *J. Acoust. Soc. Am.*, 134, 1416-27, et le flambage de l'enveloppe de la microbulle comme décrit dans l'article de Kooiman et al. (2017), intitulé "Focal areas of increased lipid concentration on the coating of microbubbles during short tone-burst ultrasound insonification" et publié dans *PLoS ONE* 12(7):e0180747.

Cet état de déstabilisation des microbulles apparaît au cours de l'excitation ultrasonore et n'est pas à ce jour utilisé comme marqueur du risque d'effets indésirables lors d'une thérapie ultrasonore assistée par microbulles de gaz.

Il semblerait donc que l'on puisse en réalité définir trois régimes d'activité de microbulles : cavitation stable (rayonnement harmonique uniquement), cavitation inertielle (rayonnement harmonique, sub-harmonique, ultra-harmonique et large-bande) et un régime intermédiaire correspondant à une déstabilisation de la coque des microbulles (rayonnement harmonique, sub-harmonique et ultra-harmonique).

Aujourd'hui, les travaux mesurant l'activité de cavitation s'intéressent principalement aux composantes harmoniques et au spectre large-bande.

Actuellement, aucun consensus au niveau de la communauté scientifique n'est établi sur l'utilisation des composantes sub/ultra-harmoniques comme marqueur d'activité stable ou de cavitation inertielle, ainsi qu'en atteste l'article de Haqshenas et al. (2015), intitulé « Multi-  
5 resolution analysis of passive cavitation detector signals, et publié dans Journal of Physics, doi :10.1088/1742-6596/581/1/012004.

Afin d'éviter les effets délétères liés à l'utilisation d'une trop forte pression acoustique, les travaux actuels déterminent un seuil de cavitation « tolérable » basé sur l'exploitation du signal large bande ou sur l'analyse  
10 d'une ou plusieurs composantes fréquentielles spécifiques (e.g., harmoniques, sub-harmonique, ultra-harmoniques). Parmi ces travaux actuels, peuvent être cités les documents suivants :

- l'article de O'Reilly et al. (2012), intitulé « Blood-Brain Barrier : Real-time Feedback-controlled Focused Ultrasound Disruption by Using an  
15 Acoustic Emissions-based Controller », et publié dans Radiology, 263(1), pp. 96-106 ;

- l'article de Tsai et al. (2016), intitulé "Real-time monitoring of focused ultrasound bloodbrain barrier opening via subharmonic acoustic emission  
20 detection: implementation of confocal dual-frequency piezoelectric transducers", et publié dans Phys.Med. Biol., 61, pp. 2926-2946 ;

- l'article de Kamimura et al. (2018), intitulé "Feedback control of microbubble cavitation for ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption  
in non human primates under magnetic resonance guidance", et publié dans J. Cereb. Blood Flow Metab. 1:271678X17753514 ;

25 - la demande de brevet WO2012042423 A1 ; et

- la demande de brevet WO2008062342 A3.

Qu'ils traitent l'information en temps-réel ou pas, avec une rétroaction ou pas sur le tir ultrasonore en cours, et qu'ils s'intéressent au spectre de rayonnement absolu ou relatif, ces travaux actuels ont comme point commun  
30 de calculer des doses de cavitation tir après tir, une valeur pour chaque tir. Ces marqueurs de sécurité souffrent d'un manque de sensibilité et n'empêchent pas dans certains cas l'apparition d'effets délétères.

Le problème technique est de fournir un marqueur de sécurité plus sensible, plus robuste et plus fiable qui permette d'éviter l'apparition d'effets  
35 délétères sur un tissu soumis à une exposition d'ultrasons thérapeutiques,

et de fournir un procédé permettant de déterminer ce marqueur thérapeutique.

A cet effet, l'invention a pour objet un procédé d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité, représentatif d'un état de  
5 déstabilisation de microbulles contenues dans une zone d'un tissu biologique mou vascularisé, lesdites microbulles étant soumises à un signal d'excitation ultrasonore à une fréquence d'émission  $f_0$  prédéterminée pour induire une ouverture localisée et réversible des barrières biologiques dans ladite zone, et ledit état de déstabilisation des microbulles étant dommageable pour le  
10 tissu biologique, et ledit signal d'excitation ultrasonore étant formé par une séquence ultrasonore composée d'un nombre entier prédéterminé  $N_b$ , supérieur ou égal à 1, de train(s) d'onde, appelés « tir(s) ». Le procédé de détection et de détermination d'un marqueur de sécurité est caractérisé en ce qu'après le déclenchement de chaque tir  $B_b$ ,  $b$  compris entre 1 et  $N_b$ , un  
15 système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité :

- mesure régulièrement au cours du tir  $B_b$  en une série d'instant  $t_a$ , l'évolution temporelle des raies spectrales correspondant aux fréquences subharmoniques et ultra-harmoniques du signal de réponse acoustique des microbulles reçu, le signal de réponse reçu étant détecté par un détecteur  
20 passif de cavitation ayant une bande passante de détection prédéterminée, et

- détermine en la quantifiant l'évolution temporelle sur les instants  $t_a$  d'un marqueur de sécurité, défini à chaque instant  $t_a$  par un nombre  $MDD_a$  égal au rapport de la somme des aires des raies spectrales, mesurées à  
25 l'instant  $t_a$  et correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultra-harmoniques du signal reçu de réponse acoustique des microbulles, sur la somme des aires des raies spectrales, mesurées au premier instant  $t_1$  et correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultra-harmoniques du signal de réponse acoustique des microbulles dans leur état initial.

30 Suivant des modes particuliers de réalisation, le procédé d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité comprend l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- la mesure à chaque instant  $t_a$  des raies spectrales correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultra-harmoniques du signal de  
35 réponse acoustique des microbulles reçu exploite le signal de réponse reçu

dans une fenêtre d'observation  $w_a$  contenant l'instant  $t_a$  et incluse dans l'intervalle temporel de réception correspondant au tir considéré ;

- les fenêtres d'observation ou d'analyse  $w_a$  sont adjacentes ou séparées ou se recouvrent deux à deux partiellement ;

5 - le procédé d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité décrit ci-dessus comprend pour un tir donné  $B_b$ ,  $b$  compris entre 1 et  $N_b$ , une première étape de mesure et de segmentation dans laquelle le signal de réponse acoustique des microbulles au train d'onde  $B_b$ , reçu et mesuré par le détecteur passif de cavitation, est décomposé suivant un  
10 nombre entier prédéterminé  $k$ , supérieur ou égal à 2, de fenêtres temporelles  $w_a$ ,  $a$  variant de 1 à  $k$ , d'égales durées qui permettent de déterminer l'évolution des composantes fréquentielles au cours du train d'onde ultrasonore  $B_b$  ;

- le nombre  $k$  de fenêtres et leurs tailles  $t_w$  dépendent directement de  
15 la durée et de la fréquence d'excitation  $f_0$  du tir ultrasonore  $B_b$ , la durée du tir ultrasonore étant comprise entre quelques microsecondes et plusieurs centaines de millisecondes ;

- la durée des fenêtres  $w_a$  est comprise entre la durée de 8 cycles du signal d'excitation et la moitié de la durée d'un tir, et/ou le nombre  $k$  de  
20 fenêtres  $w_a$  est supérieur ou égal à 2 et inférieur ou égal au huitième du produit de la durée d'un tir  $T_B$  par la fréquence d'excitation ultrasonore  $f_0$  ;

- le procédé d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité décrit ci-dessus comprend pour un tir  $B_b$  donné,  $b$  compris entre 1 et  $N_b$ , une deuxième étape de calcul de spectres, exécutée après la première  
25 étape, dans laquelle pour chaque fenêtre  $w_a$  du tir  $B_b$ ,  $a$  variant de 1 à  $k$ , le système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité calcule le spectre fréquentiel de la portion du signal de réponse acoustique des microbulles au train d'onde  $B_b$ , contenue dans ladite fenêtre  $w_a$  ;

- la méthode de calcul des spectres fréquents utilise une  
30 transformée de Fourier ;

- le procédé d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité, défini ci-dessus, comprend pour un tir  $B_b$  donné,  $b$  compris entre 1 et  $N_b$ , une troisième étape de calcul de l'évolution au cours du tir d'un signal de cavitation  $s(a)$ , exécutée après la deuxième étape, dans laquelle pour  
35 chaque fenêtre temporelle  $w_a$ ,  $a$  variant de 1 à  $k$ , le système d'analyse

spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité calcule le signal de cavitation  $s(a)$  comme la somme des aires des raies spectrales, mesurées à l'instant  $t_a$  et correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultra-harmoniques du signal de réponse acoustique des microbulles ;

5           - le nombre des composantes ultra-harmoniques et/ou subharmoniques considéré pour le calcul du signal de cavitation  $s(a)$  dépend de la bande passante du ou des transducteur(s) utilisé(s) pour la détection de cavitation et formant le détecteur passif de cavitation ;

10           - l'amplitude des pics mesurés pour les composantes ultra-harmonique(s) et/ou subharmonique(s) comprises dans la bande passante du détecteur passif de cavitation sont utilisés en complément ou en remplacement dans le calcul du signal de cavitation  $s(a)$  ;

15           - le procédé d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité, décrit ci-dessus, comprend pour un tir  $B_b$  donné,  $b$  compris entre 1 et  $N_b$ , une quatrième étape de calcul de l'évolution au cours du tir d'un marqueur de cavitation  $s(a)$ , exécutée après la troisième étape (108), dans laquelle pour chaque fenêtre temporelle  $w_a$  du tir  $B_b$ ,  $a$  variant de 1 à  $k$ , le système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité calcule un marqueur de sécurité, appelé « dose de cavitation  $MDD_a$  », défini  
20 par un nombre  $MDD_a$ , égal au rapport du signal de cavitation  $s(a)$  de la  $a$ -ième fenêtre  $w_a$  sur le signal de cavitation  $s(1)$  de la première fenêtre temporelle  $w_1$ , la dose de cavitation  $MDD_a$  étant exprimé dans une échelle linéaire ou logarithmique ;

25           - le procédé d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité, décrit ci-dessus, comprend pour un tir  $B_b$  donné,  $b$  compris entre 1 et  $N_b$ , une cinquième étape de calcul de l'évolution au cours du tir d'un premier paramètre d'alerte  $AI1(a)$  et/ou d'un deuxième paramètre d'alerte  $AI2(a)$ , exécutée après la quatrième étape, dans laquelle le premier paramètre d'alerte  $AI1$  est mis dans un état actif lorsque le marqueur de  
30 sécurité  $MDD_a$  dépasse une première valeur seuil de sécurité  $Th1$  prédéterminée, et le deuxième paramètre d'alerte  $AI2$  est mis dans un état actif lorsque le nombre de fois  $n_f$  où le marqueur de sécurité  $MDD_a$  a dépassé la première valeur de seuil  $Th1$  a dépassé une deuxième valeur de seuil  $Th2$  prédéterminée ;

- le procédé d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité, décrit ci-dessus, comprend pour un tir Bb donné, b compris entre 1 et Nb, une sixième étape, exécutée après la quatrième ou la cinquième étape, dans laquelle le système d'analyse spectral et de détermination d'un  
5 marqueur de sécurité transmet à un dispositif de commande et de contrôle qui intervient dans une boucle de rétroaction des paramètres de tir : les doses de cavitation  $MDD_a$  évoluant au cours du tir fournies dans la quatrième étape, et/ou les états A11(a), A12(a) du premier paramètre d'alerte et/ou du deuxième paramètre d'alerte déterminés dans la cinquième étape.

10 L'invention a également pour objet un système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité, représentatif d'un état de déstabilisation de microbulles, contenues dans une zone d'un tissu biologique, lesdites bulles étant soumises à un signal d'excitation ultrasonore émis à une fréquence d'émission  $f_0$  prédéterminée pour induire une  
15 ouverture localisée et réversible des barrières biologiques dans ladite zone du tissu, et ledit état de déstabilisation des microbulles étant dommageable pour le tissu biologique, ledit signal d'excitation ultrasonore étant formé par une séquence ultrasonore composée d'un nombre entier prédéterminé Nb, supérieur ou égal à 1 de train(s) d'onde, appelés « tir(s) ». Le système  
20 d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité est caractérisé en ce qu'il est configuré pour, après le déclenchement de chaque tir Bb, b compris entre 1 et Nb :

- mesurer régulièrement au cours du tir Bb en une série d'instant  $t_a$ , l'évolution temporelle des raies spectrales correspondant aux fréquences  
25 subharmoniques et/ou ultra-harmoniques d'un signal de réponse acoustique des microbulles reçu, le signal de réponse reçu étant détecté par un détecteur passif de cavitation ayant une bande passante de détection prédéterminée, et

- déterminer en la quantifiant l'évolution temporelle sur les instants  $t_a$   
30 de la série temporelle un marqueur de sécurité, défini à chaque instant  $t_a$  par un nombre  $MDD_a$  égal au rapport de la somme des aires des raies spectrales, mesurées à l'instant  $t_a$  et correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultra-harmoniques du signal reçu de réponse acoustique des microbulles, sur la somme des aires des raies spectrales,  
35 mesurées au premier instant  $t_1$  et correspondant aux fréquences

subharmoniques et/ou ultra-harmoniques du signal de réponse acoustique des microbulles.

Suivant des modes particuliers de réalisation, le système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité comprend l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- 5 - à chaque instant  $t_a$ , la mesure des raies spectrales correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultra-harmoniques du signal de réponse acoustique des microbulles reçu, exploite le signal de réponse reçu dans une fenêtre d'observation  $w_a$  contenant l'instant  $t_a$  et incluse dans  
10 l'intervalle temporel de réception correspondant au tir considéré ;
- les fenêtres d'observation ou d'analyse  $w_a$  sont adjacentes ou séparées ou se recouvrent deux à deux partiellement et faiblement par leurs bords.

L'invention a également pour objet un produit ou programme  
15 d'ordinateur comprenant un ensemble d'instructions configurées pour mettre en œuvre le procédé d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité, défini ci-dessus, lorsqu'elles sont chargées dans et exécutées par un calculateur ou plusieurs calculateurs implémentés dans le système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité défini ci-  
20 dessus.

L'invention a également pour objet un système d'assistance ultrasonore d'un traitement thérapeutique visant une zone d'un tissu biologique mou vascularisé contenant des microbulles, comprenant :

- 25 - un dispositif d'excitation et d'émission d'une séquence thérapeutique de tir(s) d'excitation à une fréquence d'émission prédéterminée  $f_0$ , focalisés sur la zone à traiter du tissu biologique,
  - un capteur passif de cavitation pour détecter et mesurer la réponse des microbulles contenues dans la zone en réponse aux tirs de la séquence,
  - un système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur  
30 de sécurité, représentatif d'un état de déstabilisation des microbulles, décrit ci-dessus,
  - un dispositif de commande et de contrôle des paramètres de tir(s) du dispositif d'excitation ultrasonore,
- le capteur passif de cavitation, le système d'analyse spectrale et de  
35 détermination d'un marqueur de sécurité, le dispositif de commande et de

contrôle et le dispositif d'excitation ultrasonore étant mis en série selon un chaîne de sorte à former une boucle rétroactive de sécurité.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description de plusieurs formes de réalisation qui va suivre, donnée uniquement à titre  
5 d'exemple et faite en se référant aux dessins sur lesquels :

- la Figure 1 est une vue schématique d'un système d'assistance ultrasonore d'un traitement thérapeutique visant une zone d'un tissu biologique contenant des microbulles, un système d'analyse spectrale et de  
10 détermination d'un marqueur de sécurité étant intégré dans ledit système d'assistance ultrasonore ;

- la Figure 2 est une vue d'une séquence ultrasonore pour la thérapie avec microbulles de gaz (e.g., ouverture de la barrière hémato-encéphalique, sono-perméabilisation) ;

- la Figure 3 est une vue du contenu fréquentiel de la réponse des  
15 microbulles en réponse à l'application de séquences de tirs ultrasonores ;

- la Figure 4 est une vue du procédé d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité, ledit procédé étant exécuté lors de chaque tir d'une séquence ;

- la Figure 5 est une vue de la décomposition en plusieurs fenêtres  
20 temporelles  $w_a$ ,  $a$  variant de 1 à  $k$ , du signal de cavitation reçu, issu des microbulles pendant un tir ultrasonore ;

- la Figure 6 est une vue d'un exemple de réponses spectrales avant et après déstabilisation des microbulles au cours d'un tir d'excitation ultrasonore transmis à 0,5 MHz dans le cerveau de primate ;

- la Figure 7 est une vue de l'évolution de la dose de composantes  
25 ultra-harmoniques ( $1,5f_0$  ;  $2,5f_0$  ;  $3,5f_0$ ) issues du signal des microbulles (SonoVue) au cours d'un tir de 10 ms à 500 kHz appliqué dans le cerveau de primate, un premier exemple aboutissant à l'apparition d'une hémorragie et un deuxième exemple sans survenue d'hémorragie ;

- les Figures 8A et 8B sont des vues de mesure du signal ultra-  
30 harmonique au cours des séquences ultrasonores chez le primate dans un cas non hémorragique pour la Figure 8A et un cas hémorragique pour la Figure 8B.

Suivant la Figure 1, un système d'assistance ultrasonore 2 d'un traitement thérapeutique visant une zone 4 d'un tissu biologique 6 contenant des microbulles 8 comprend :

- 5 - un dispositif 12 d'excitation et d'émission d'une séquence thérapeutique de trains d'onde d'excitation à une fréquence d'émission prédéterminée  $f_0$ , appelés « tirs », focalisés sur la zone 4 à traiter du tissu biologique 6 ;
- un capteur passif de cavitation 14, réalisé à l'aide d'un ou plusieurs transducteurs de réception, pour détecter et mesurer la réponse des  
10 microbulles contenues dans la zone 4 en réponse aux tirs de la séquence ;
- un système selon l'invention 16 d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité, représentatif d'un état de déstabilisation des microbulles 8 ; et
- un dispositif 18 de commande et de contrôle des paramètres de tir(s)  
15 du dispositif d'excitation 12.

La fréquence d'excitation  $f_0$  est choisie de sorte à permettre d'induire une ouverture localisée et réversible des barrières biologiques dans la zone traitée 4 du tissu 8.

20 Le capteur passif de cavitation 14 a une bande passante de réception qui dépend de la ou des bandes passantes des transducteurs électroacoustiques de réception.

Le système selon l'invention 16 d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité est réalisé, par exemple, par un ou plusieurs calculateurs électroniques.

25 Le système selon l'invention 16 d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité est configuré pour, après le déclenchement de chaque tir Bb d'une séquence d'un nombre Nb prédéterminé de tirs, Nb étant un nombre entier supérieur ou égal à 1 et b étant un indice d'ordre dans la séquence compris entre 1 et Nb :

- 30 - mesurer régulièrement au cours du tir Bb en une série d'instant  $t_a$ , l'évolution temporelle des raies spectrales correspondant aux fréquences subharmoniques et ultra-harmoniques d'un signal de réponse acoustique des microbulles reçu, le signal de réponse reçu étant détecté par un détecteur passif de cavitation ayant une bande passante de détection prédéterminée,  
35 et

- déterminer en la quantifiant l'évolution temporelle sur les instants  $t_a$  de la série temporelle un marqueur de sécurité, défini à chaque instant  $t_a$  par un nombre  $MDD_a$  égal au rapport de la somme des aires des raies spectrales, mesurées à l'instant  $t_a$  et correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultra-harmoniques du signal reçu de réponse  
5 acoustique des microbulles, sur la somme des aires des raies spectrales, mesurées au premier instant  $t_1$  et correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultra-harmoniques du signal de réponse acoustique des microbulles.

10 Le dispositif 18 de commande et de contrôle des paramètres de tir(s) du dispositif d'excitation 12 est configuré pour recevoir en temps réel l'information du marqueur de sécurité et/ou des informations d'alerte et à partir de ces informations inhiber le dispositif d'excitation (arrêt du ou des tirs, modulation des paramètres de la séquence de tir(s)) lorsque la mise en  
15 sécurité du tissu l'exige.

Une boucle rétroactive de sécurité 20 automatique peut être mise en œuvre par la mise en série selon une chaîne du capteur de cavitation 14, du système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité 16, du dispositif de commande et de contrôle 18 des paramètres de tir(s), et  
20 du dispositif d'excitation et d'émission 12 d'une séquence thérapeutique de tir(s) ultrasonore(s), comme illustré sur la Figure 1.

Un signal d'excitation ultrasonore est formé par une séquence ultrasonore composée d'un nombre entier prédéterminé  $N_b$ , supérieur ou égal à 1, de train(s) d'onde, appelés « tir(s) »; et

25 Suivant la Figure 2, la séquence ultrasonore thérapeutique 52 est composée de plusieurs trains d'onde 54 (en anglais « burst »), appelés par la suite « tirs », répétés et séparés par des temps de repos. Typiquement, des tirs d'une durée comprise entre 3 et 10 ms sont répétés à une fréquence de répétition, de valeur comprise typiquement entre 5 et 10Hz, pendant une  
30 durée de séquence ou d'exposition de 30 secondes à 10 minutes.

Comme il a été déjà décrit en préambule, actuellement, la détection de cavitation (stable ou inertielle) est réalisée sur l'analyse spectrale de la réponse acoustique globale des microbulles à un train d'onde, c'est à dire la moyenne sur la durée totale de chaque tir. Comme mentionné

précédemment, les microbulles peuvent émettre des fréquences spécifiques (sub-harmoniques et ultra-harmoniques) liées à leur déstabilisation.

Suivant la Figure 3, l'apparition dans le contenu spectral 62 d'un tir pris dans sa globalité de raies à des fréquences subharmoniques et ultra-harmoniques est illustrée. Ici, une raie subharmonique 64 à  $0,5 f_0$  est observé et trois raies ultra-harmoniques 66, 68, 70, respectivement à  $1,5 f_0$ ;  $2,5 f_0$ ;  $3,5 f_0$  sont observées. L'apparition des raies subharmoniques et ultra-harmoniques est augmentée lorsque des tirs de longues durée, c'est-à-dire de plusieurs cycles d'onde à  $f_0$  sont transmis.

10 Dans l'invention, les signaux de cavitation sont utilisés et exploités afin de déterminer un marqueur de sécurité en temps réel de la thérapie ultrasonore.

L'invention repose sur la mesure de l'évolution des fréquences subharmoniques et ultra-harmoniques au cours d'un tir ultrasonore (un train d'onde d'excitation émis) afin d'assurer la sécurité de la séquence thérapeutique. Les données ayant conduit à l'invention indiquent que l'apparition de raies à des fréquences subharmoniques et ultra-harmoniques dans le contenu spectral est un phénomène soudain qui se produit au cours du tir ultrasonore et qui perdure ensuite le temps de celui-ci. La détection de ce phénomène peut être utilisée immédiatement pour arrêter le tir ultrasonore avant de reprendre le tir suivant une fois des nouvelles bulles intactes entrées dans le volume de tir. La séquence peut aussi être ajustée dynamiquement en terme d'amplitude ultrasonore et/ou de durée des tirs afin d'éviter la répétition du phénomène.

25 L'idée d'observer l'apparition de ce phénomène au cours du tir permet donc de définir précisément le temps à partir duquel ledit phénomène se produit et ainsi d'ajuster en conséquence la durée des tirs suivants de la séquence ultrasonore soit de façon fixe, soit préférentiellement de façon dynamique.

30 La mesure de ce phénomène au cours du tir suivant le procédé de l'invention est plus sensible que les outils de détection conventionnels basés sur l'analyse fréquentielle d'un tir complet.

Dans le cas de l'analyse conventionnelle des données mesurées par le capteur de cavitation, ces phénomènes d'apparition soudaine peuvent se produire sans être détectés. En effet, l'analyse conventionnelle revient à

35

réaliser une moyenne du contenu fréquentiel sur le tir complet. Il devient évident que dans le cas où le phénomène apparaît à la fin du tir, le moyennage masquera les composantes subharmoniques et ultraharmoniques qui n'apparaîtront pas (ou trop peu) lors de l'analyse  
5 fréquentielle.

En plus de ce phénomène de dilution du paramètre utile par moyennage, il faut noter que le suivi tir à tir observe des réalisations indépendantes sur des nuages de bulles différents à chaque tir. Les stratégies conventionnelles, actuellement proposées, qui analysent le signal  
10 de réponse sur le tir complet, utilisent comme référence un signal acquis avant injection des microbulles. Cette acquisition permet de prendre entre autre en considération le signal réfléchi par l'os et la propagation non linéaire des ultrasons dans le milieu. Toutefois, cette acquisition est réalisée plusieurs secondes à plusieurs minutes avant le traitement. Cette acquisition  
15 est contraignante car elle doit être répétée pour toutes les amplitudes ultrasonores potentiellement évaluées lors de l'injection des microbulles et les positions du transducteur pendant la thérapie. Elle nécessite une parfaite immobilisation du système ultrason et du patient pendant tout le traitement.

A contrario, dans l'invention, ce qui est observé est l'évolution du signal des mêmes bulles au sein du tir, c'est-à-dire la dynamique de leur déstabilisation sous ultrasons, en comparant les bulles à elles-mêmes en début de tir. La référence étant prise sur les même bulles quelques cycles auparavant, avec comme seule variable leur exposition récente aux ultrasons, il est logique d'exhiber des paramètres plus physiquement  
20 pertinents d'une telle analyse. Avec le procédé de l'invention, les difficultés évoquées précédemment, rencontrées avec les stratégies conventionnelles disparaissent, puisque le signal de référence est établi sur la première fenêtre  $w_1$  du tir pendant le traitement et l'application des ultrasons. Il en résulte un gain de temps et l'absence de perturbation.

De manière générale, un procédé d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon l'invention est mis en œuvre par le système 16 d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité.  
30

Le marqueur de sécurité selon l'invention est représentatif d'un état de déstabilisation de microbulles contenues dans la zone 4 du tissu biologique  
35

6, lesdites microbulles 8 étant soumises au signal d'excitation ultrasonore à la fréquence d'émission  $f_0$  prédéterminée pour induire une ouverture localisée et réversible des barrières biologiques dans la zone 4, et ledit état de déstabilisation des microbulles 8 étant dommageable pour le tissu biologique 6.

Le signal d'excitation ultrasonore est formé par une séquence ultrasonore composée d'un nombre entier prédéterminé  $N_b$ , supérieur ou égal à 1 de tirs.

Le procédé d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité est caractérisé en ce qu'après le déclenchement de chaque tir  $B_b$ ,  $b$  compris entre 1 et  $N_b$ , le système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité :

- mesure régulièrement au cours du tir  $B_b$  en une série d'un nombre entier prédéterminé  $k$  d'instant  $t_a$ ,  $a$  variant de 1 à  $k$ , l'évolution temporelle des raies spectrales correspondant aux fréquences subharmoniques et ultraharmoniques du signal de réponse acoustique des microbulles reçu, le signal de réponse reçu étant détecté par un détecteur passif de cavitation ayant une bande passante de détection prédéterminée, et

- détermine en la quantifiant l'évolution temporelle sur les instants  $t_a$  d'un marqueur de sécurité, défini à chaque instant  $t_a$  par un nombre  $MDD_a$  égal au rapport de la somme des aires des raies spectrales, mesurées à l'instant  $t_a$  et correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultraharmoniques du signal reçu de réponse acoustique des microbulles, sur la somme des aires des raies spectrales, mesurées au premier instant  $t_1$  et correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultraharmoniques du signal de réponse acoustique des microbulles.

La mesure à chaque instant  $t_a$  des raies spectrales correspondant aux fréquences subharmoniques et ultraharmoniques du signal de réponse acoustique des microbulles reçu exploite le signal de réponse reçu dans une fenêtre d'observation  $w_a$  contenant l'instant  $t_a$  et incluse dans l'intervalle temporel de réception correspondant au tir considéré.

Les fenêtres d'observation ou d'analyse  $w_a$  sont adjacentes ou séparées ou se recouvrent deux à deux partiellement et faiblement par leurs bords.

Il est à remarquer que la première fenêtre  $w_1$  qui sert de référence peut d'une part être légèrement décalée par rapport au début du tir pour attendre la stabilisation du signal et d'autre part la durée de la fenêtre  $w_1$  sur laquelle on calcule le spectre de référence peut être plus grande que la  
5 durée d'une fenêtre d'observation consécutive ou la durée de la somme de plusieurs fenêtres consécutives. Cela permet d'obtenir un spectre de référence moins bruité.

Suivant la Figure 4, un procédé 102 d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon l'invention, exécuté lors de  
10 chaque tir  $B_b$  d'une séquence,  $b$  étant compris entre 1 et  $N_b$ , comprend un ensemble d'étapes 106, 108, 110, 112, 114 et 116.

Dans une première étape 106 de mesure et de segmentation, le signal de réponse temporelle des microbulles 8 au tir ultrasonore  $B_b$ , reçu et détecté au préalable par le détecteur passif de cavitation 14, est décomposé  
15 suivant un nombre entier prédéterminé  $k$ , supérieur ou égal à 2, de fenêtres temporelles  $w_a$ ,  $a$  variant de 1 à  $k$ , d'égales durées qui permettent de déterminer l'évolution des composantes fréquentielles au cours du train d'onde ultrasonore  $B_b$ .

Le nombre  $k$  de fenêtres  $w_a$  et leurs tailles  $t_w$  vont directement  
20 dépendre de la longueur  $T_B$  et de la fréquence  $f_0$  du tir ultrasonore utilisés pour la thérapie.

Typiquement, les travaux actuels montrent une ouverture réversible de la barrière pour des tirs ultrasonores dont la longueur varie de quelques  
25 microsecondes à plusieurs dizaines de millisecondes. D'un point de vue théorique, deux fenêtres temporelles de taille équivalentes suffisent pour réaliser la méthode. La première fenêtre temporelle  $w_1$  est alors utilisée comme référence, la seconde  $w_2$  permet d'observer l'évolution du signal reçu des microbulles.

Toutefois, si le nombre de fenêtres  $k$  n'est pas suffisamment grand, il  
30 sera impossible de déterminer avec précision, la précision étant déterminée par le nombre et la taille de la fenêtre, le temps d'apparition des fréquences subharmoniques et ultra-harmoniques, et donc d'ajuster efficacement les temps et amplitude de tir ultrasonore dans la séquence. D'autre part, l'utilisation de fenêtres temporelles trop longues induira un moyennage du  
35 contenu fréquentiel du signal reçu rendant difficile la détection des

fréquences sub-harmoniques et ultra-harmoniques. Il est donc recommandé de subdiviser le signal récupéré en une multitude de fenêtres temporelles  $k$  consécutives, relativement courtes (si possible quelques dizaines de cycles ultrasonores) afin d'augmenter la sensibilité de la méthode.

5 Dans une deuxième étape 108 de calcul de spectres, exécutée après la première étape 106, pour chaque fenêtre temporelle  $w_a$  ( $a$ ,  $1 < a < k$ ), le spectre fréquentiel de la portion du signal de réponse acoustique des microbulles au train d'onde  $B_b$ , contenue dans la fenêtre  $w_a$ , est calculé afin d'effectuer une analyse du signal dans le domaine fréquentiel.

10 De manière préférée, la méthode de calcul des spectres fréquents utilise une transformée de Fourier.

Le nombre de cycle  $n_c$  dans le signal temporel considéré doit être suffisamment grand ( $n_c > 8$  cycles ultrasonores) afin d'éviter le recouvrement des composantes fréquentielles lors de l'analyse spectrale.

15 En résumé, et prenant en compte les exigences concernant la première étape 106 et la deuxième étape 108, la durée des fenêtres  $w_a$  est comprise entre 8 cycles et la moitié de la durée  $T_B$  d'un tir. Le nombre  $k$  de fenêtres  $w_a$  est supérieur ou égal à 2 et inférieur ou égal au huitième du produit de la durée d'un tir  $T_B$  par la fréquence d'excitation ultrasonore  $f_0$ .

20 Dans une troisième étape 110 de l'évolution au cours du tir  $B_b$  d'un signal de cavitation  $s(a)$ , exécutée après la deuxième étape 108, pour chaque fenêtre temporelle  $w_a$ ,  $a$  variant de 1 à  $k$ , le signal de cavitation  $s(a)$  est calculé à partir de la représentation du signal dans le domaine fréquentiel, fournie dans la deuxième étape 108, comme la somme des aires  
25 des raies spectrales, mesurées à l'instant  $t_a$  et correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultra-harmoniques du signal de réponse acoustique des microbulles.

Le nombre de composantes ultra-harmoniques à considérer peut varier selon les dispositifs et la bande passante du ou des transducteur(s)  
30 utilisé(s) pour la détection de cavitation. C'est une question de rapport signal sur bruit de la détection des différentes composantes. L'analyse peut être réalisée sur une composante, de préférence  $f_0/2$  ou  $3 f_0/2$  qui sont les plus intensément rayonnées par les bulles, ou plusieurs composantes, par exemple  $f_0/2$ ,  $3 f_0/2$ ,  $5 f_0/2$ ,  $7 f_0/2$  et plus si le capteur passif de cavitation  
35 le permet.

Il est à remarquer que l'amplitude des pics à ces composantes ultra-harmoniques et/ou subharmoniques peut également être considérée dans ce calcul du signal de cavitation, en complément ou remplacement de l'aire des raies spectrales sous la courbe de bandes spectrales. Les bandes spectrales  $\Delta f$  utilisées pour calculer ces composantes fréquentielles dépendent de la fréquence d'émission  $f_0$  et de la fréquence d'échantillonnage du dispositif de mesure et de la durée des fenêtres temporelles  $w_a$ . Les travaux concernant cette invention montrent que la méthode peut être appliquée efficacement pour des bandes spectrales  $\Delta f$  allant de  $0,04 * f_0$  à  $0,5 * f_0$  avec une préférence autour de  $0,1 * f_0$ . La largeur de la bande spectrale doit être adaptée au nombre de cycle de la fenêtre temporelle afin de minimiser la mesure du bruit. Lorsque le nombre de cycles  $n_c$  est grand, la bande spectrale  $\Delta f$  doit être petite, et inversement lorsque le nombre de cycles  $n_c$  est petit, la bande spectrale  $\Delta f$  doit être grande.

Il est à remarquer qu'en variante on peut calculer séparément le signal de cavitation pour chacune des composantes ultra-harmoniques et/ou subharmoniques et considérer de manière associée des stratégies de rétroaction plus complexes dans un arbre de décision. Par exemple, selon la bande passante du capteur de cavitation et le bruit électronique ambiant (plus présent à basse fréquence), si l'amplitude de la composante à  $f_0/2$  « explose », c'est à dire est excessive, mais que l'amplitude de la composante à  $3 f_0/2$  reste admissible, alors dans une tentative de rétroaction l'amplitude du faisceau est diminuée sans le couper puis si l'amplitude de la composante à  $3 f_0/2$  finit par « exploser » alors le tir est vraiment coupé.

Dans une quatrième étape 112 de calcul de l'évolution au cours du tir Bb d'un marqueur de cavitation  $s(a)$ , exécutée après la troisième étape 110, pour chaque fenêtre  $w_a$  du tir Bb,  $a$  variant de 1 à  $k$ , le système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité calcule un marqueur de sécurité  $MDD_a$ , appelé « dose de cavitation  $MDD_a$  » (en anglais « Microbubble Destabilization Dose »), défini par un nombre  $MDD_a$ , égal au rapport du signal de cavitation  $s(a)$  de la  $a$ -ième fenêtre  $w_a$  sur le signal de cavitation  $s(1)$  de la première fenêtre temporelle  $w_1$ , soit  $MDD_a = \frac{s(a)}{s(1)}$ , la dose de cavitation  $MDD_a$  étant exprimée dans une échelle linéaire ou logarithmique.

De manière générale, les fenêtres d'observation ou d'analyse  $w_a$  sont adjacentes ou séparées ou se recouvrent deux à deux partiellement.

L'exécution des première, deuxième, troisième et quatrième peut être mise en œuvre dans enchaînement en mode série ou en mode pipeline.

5 Par exemple, dans un premier mode de réalisation, l'analyse du signal de réponse temporelle est conduite sur des fenêtres temporelles adjacentes successives.

Dans un deuxième mode de réalisation, l'analyse du signal de réponse temporelle est conduite sur des fenêtres temporelles glissantes avec  
10 toujours une normalisation par rapport au signal de cavitation  $s(1)$  de la première fenêtre.

Dans une cinquième étape 114 de calcul de l'évolution au cours du tir  $B_b$  d'un premier paramètre d'alerte  $AI1$  et/ou d'un deuxième paramètre d'alerte  $AI2$ , exécutée par le système d'analyse spectrale et de détermination  
15 d'un marqueur de sécurité après la quatrième étape 112, le premier paramètre d'alerte  $AI1$  est mis dans un état actif lorsque le marqueur de sécurité  $MDD_a$  dépasse une première valeur seuil de sécurité  $Th1$  prédéterminée, et le deuxième paramètre d'alerte  $AI2$  est mis dans un état actif lorsque le nombre de fois  $n_f$  où le marqueur de sécurité  $MDD_a$  a dépassé la première valeur de seuil  $Th1$  a dépassé une deuxième valeur de seuil  $Th2$  prédéterminée. Ce nombre de fois  $n_f$  peut être comptabilisé soit  
20 pour des tirs consécutifs ou en variante pour des tirs non nécessairement consécutifs.

Dans une sixième étape 116, exécutée après la quatrième 112 ou la  
25 cinquième étape 115, le système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité transmet les données suivantes au dispositif de commande et de contrôle qui intervient dans une boucle de rétroaction sur les paramètres de tir :

- les doses de cavitation  $MDD_a$  évoluant au cours du tir fournies dans  
30 la quatrième étape ; et/ou

- les états  $AI1(a)$ ,  $AI2(a)$  du premier paramètre d'alerte et/ou du deuxième paramètre d'alerte déterminés dans la cinquième étape.

Par exemple, si la dose de cavitation  $MDD_a$  dépasse un premier seuil de sécurité  $Th1$  qui peut varier entre 6 et 22 dB selon les données et leurs  
35 post traitements avec une valeur préférentielle autour de 8 dB, la séquence

ultrasonore de tirs peut être soit ajustée en temps réel par une boucle de  
rétrocontrôle, les paramètres de contrôle étant compris parmi la diminution  
de la pression acoustique, la réduction de la durée de tirs, et éventuellement  
l'espacement des tirs, ou arrêtée pour éviter tout effet indésirable lié aux  
5 ultrasons. Il est aussi possible de définir un deuxième seuil de sécurité Th2  
comme un nombre maximum de tirs tolérables pouvant dépasser la dose  
MDD seuil, i.e. le premier seuil de sécurité Th1, tirs consécutifs ou non  
consécutifs.

A ce jour, aucun procédé et système d'assistance ultrasonore d'un  
10 traitement thérapeutique utilisant le marqueur MDD<sub>a</sub> de l'invention pour  
contrôler la sécurité d'une séquence ultrasonore thérapeutique n'est connu.  
Actuellement, l'analyse fréquentielle du signal de cavitation est effectuée sur  
la globalité du signal de réponse émis par les microbulles en réponse à  
chaque tir.

15 La décomposition du signal de réception de réponse à un tir sur au  
moins deux fenêtres temporelles permet d'observer l'apparition des raies  
correspondantes à composantes subharmoniques et/ou ultra-harmoniques  
au cours du tir. Ce phénomène d'apparition ne peut être ni observé ni  
quantifié correctement sans décomposition du signal de cavitation reçu sur  
20 au moins deux fenêtres temporelles.

De manière avantageuse, le bio-marqueur de sécurité MDD<sub>a</sub> selon  
l'invention, ses méthodes de calcul ainsi que son utilisation dans le cadre  
d'une boucle de rétrocontrôle sur les propriétés acoustiques du faisceau de  
tir permettent d'éviter la déstabilisation de la bulle engendrée par la  
25 modification de son enveloppe et par la diffusion du gaz contenu initialement  
à l'intérieur de celle-ci, laquelle déstabilisation peut entraîner des effets  
physiques localement violents comme cause possible d'effets biologiques  
délétères.

De manière avantageuse encore et bien que la motivation majeure de  
30 l'invention soit l'amélioration de la sécurité du protocole de traitement, le fait  
d'éviter la déstabilisation des microbulles permet de les maintenir actives  
dans le flux sanguin plus longtemps et ainsi d'augmenter la durée totale  
pendant laquelle on peut solliciter lesdites microbulles pour ouvrir la barrière  
hémato-encéphalique BHE et ainsi d'augmenter l'efficacité du traitement.

L'utilisation du marqueur de sécurité MDD selon l'invention peut permettre d'allonger les tirs, augmenter l'amplitude du faisceau ou augmenter le rapport cyclique des tirs (en anglais « duty cycle ») tant que le seuil délétère établi, par exemple un seuil de 8 dB, n'est pas atteint en cours  
5 de tir. En garantissant une moindre déstabilisation des microbulles, il allonge leur temps de circulation dans le sang et donc leur temps total d'interaction possible avec les parois de vaisseaux. Le marqueur de sécurité MDD selon l'invention peut donc servir d'outil d'optimisation d'efficacité, cet outil pouvant être combiné à d'autres outils plus classiques comme celui de la dose de  
10 cavitation harmonique.

Suivant la Figure 5, un exemple d'un signal de réponse acoustique 202 d'un milieu formé de microbulles, de tissu osseux et de tissus mous à un train d'onde, i.e un tir, de 10 ms transmis chez le primate à une fréquence  $f_0$  de 0,5 MHz. La réponse 202 des microbulles au tir ultrasonore a été  
15 décomposée en 75 fenêtres temporelles 208 équivalentes  $w_a$ , a variant de 1 à 75, de 128  $\mu$ s de durée.

Il est à remarquer que la première fenêtre  $w_1$  ne débute pas nécessairement au temps de début du signal de réponse acquis. Ici sur la Figure 5, un délai de 160  $\mu$ s a été pris. Cela permet au signal électronique de  
20 mesure de se stabiliser et rend possible la comparaison avec les autres fenêtres.

La Figure 6 montre un exemple de l'évolution 212 de la dose des composantes ultra-harmoniques 214, 216, 218 aux fréquences respectives  $1,5f_0$ ;  $2,5f_0$ ;  $3,5f_0$  entre une première réponse spectrale 222 en trait noir  
25 avant déstabilisation des microbulles et une deuxième réponse spectrale 224 en trait gris après déstabilisation des microbulles. Les première et deuxième réponses spectrales 222, 224 ont été mesurées dans deux fenêtres d'observations temporelles consécutives au cours d'un tir de 10 ms à 500 kHz appliqué dans le cerveau de primate pour l'ouverture de la barrière  
30 hémato-encéphalique et à partir du signal de réponse des microbulles reçu par le capteur passif de cavitation. Le signal de réponse reçu est mesuré avec un transducteur acoustique, formant le capteur de cavitation, dont la bande passante de réception est centrée à 1,5 MHz.

L'intervalle de temps séparant la mesure de la première réponse spectrale et la mesure de la deuxième réponse spectral est égale à la durée d'une fenêtre d'observation temporelle, soit 128  $\mu$ s.

Le signal ultra-harmonique aux fréquences ultra-harmoniques 1,5 $f_0$ ,  
5 2,5 $f_0$ , 3,5 $f_0$  correspondant à une déstabilisation des microbulles apparaît nettement dans le deuxième spectre par rapport au premier spectre avec une augmentation nette du signal de cavitation  $s(a)$  associé.

Ainsi, à partir de l'analyse spectrale réalisée sur chaque fenêtre  
10 temporelle du signal de réponse au tir, la déstabilisation des microbulles peut être détectée.

Suivant la Figure 7, l'évolution 252 de la dose de composantes ultra-harmoniques (1,5 $f_0$  ; 2,5 $f_0$  ; 3,5 $f_0$ ) issues du signal des microbulles (SonoVue) au cours d'un tir de 10ms à 500 kHz appliqué dans le cerveau de primate est illustrée, un premier exemple aboutissant à l'apparition d'une hémorragie  
15 étant décrit par une première courbe 254 en trait noir, et un deuxième exemple sans survenue d'hémorragie étant décrit par une deuxième courbe 256 en trait gris.

Les première et deuxième courbes 254, 256 d'évolution démontrent que l'apparition des composantes ultra-harmoniques est un phénomène  
20 soudain se produisant à partir d'un certain temps en fonction des paramètres ultrasonores appliqués, du patient et du milieu soumis aux ultrasons. En effet, une excitation longue entraîne une oscillation répétée des bulles conduisant à leur potentielle déstabilisation à partir de plusieurs cycles d'excitation. Dans les conditions ultrasonores présentes, c'est-à-dire des  
25 trains d'ondes de 10ms à 500 kHz chez le primate et à 650 kHz chez le rat, les résultats d'étude concernant l'invention indiquent que le temps moyen d'apparition du phénomène est de 5,4 ms dans le cerveau de primate et de 3,2 ms dans le cerveau de rat. En pratique, un seuil de MDD de 8 dB a été  
30 considéré comme marqueur d'un évènement de déstabilisation des microbulles.

Les Figures 8A et 8B montrent des exemples d'un cas (Figure 8A) où aucun effet délétère n'a été visualisé et d'un cas (Figure 8B) où une hémorragie a été observée dans le cerveau du primate.

La déstabilisation des microbulles induite par la séquence ultrasonore  
35 est caractérisée par l'apparition de fréquences ultra-harmoniques, en clair

sur la Figure 8B au cours du tir ultrasonore. La visualisation de ce phénomène spécifique est associée à l'observation d'une hémorragie chez le primate, confirmée par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique).

5 Pour ces exemples, sur une période d'excitation ultrasonore de 30s, la fréquence d'apparition du phénomène est de 73,8% dans le cas hémorragique et de 0,7% dans le cas non hémorragique. L'apparition répétée de ce phénomène, c'est-à-dire plus de deux évènements pour des tirs consécutifs, est associée à la présence d'effets indésirables (œdèmes et hémorragies) chez l'animal.

10 Il est à noter que cet exemple se limite à l'étude des fréquences ultra-harmoniques (trois premières ultra-harmoniques) car la bande passante limitée en réception du capteur ultrasonore de cavitation ne permet pas une mesure fiable de la composante subharmonique dans cet exemple. Toutefois, l'utilisation d'un transducteur de détection de cavitation adapté à la  
15 mesure du signal subharmonique permet de réaliser une étude similaire sur la composante subharmonique.

Sur la Figure 8B, on peut mettre en évidence deux temps distincts :  
verticalement, le nombre de tirs avant que les bulles ne commencent à  
émettre des ultra-harmoniques pendant le tir. Puis horizontalement à partir  
20 de ce temps, la durée au début du tir avant qu'elles ne commencent à en émettre. Ces deux temps sont importants et renseignent sur la qualité des bulles dans le milieu.

## REVENDEICATIONS

1- Système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité, représentatif d'un état de déstabilisation de microbulles (8) 5  
contenues dans une zone (4) d'un tissu biologique (6) mou vascularisé, lesdites microbulles(8) étant soumises à un signal d'excitation ultrasonore à une fréquence d'émission  $f_0$  prédéterminée pour induire une ouverture localisée et réversible des barrières biologiques dans ladite zone (4), et ledit état de déstabilisation des microbulles (8) étant dommageable pour le tissu 10  
biologique (6),

ledit signal d'excitation ultrasonore étant formé par une séquence ultrasonore composée d'un nombre entier prédéterminé  $N_b$ , supérieur ou égal à 1 de train(s) d'onde, appelés « tir(s) » ; et

le système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité étant caractérisé en ce qu'il est configuré pour, après le 15  
déclenchement de chaque tir  $B_b$ ,  $b$  compris entre 1 et  $N_b$  :

- mesurer (106, 108) régulièrement au cours du tir  $B_b$  en une série d'instant  $t_a$ , l'évolution temporelle des raies spectrales correspondant aux fréquences subharmoniques et ultra-harmoniques du signal de réponse 20  
acoustique des microbulles reçu, le signal de réponse reçu étant détecté par un détecteur passif de cavitation ayant une bande passante de détection prédéterminée, et

- déterminer (110, 112) en la quantifiant l'évolution temporelle sur les instants  $t_a$  d'un marqueur de sécurité, défini à chaque instant  $t_a$  par un 25  
nombre  $MDD_a$  égal au rapport de la somme des aires des raies spectrales, mesurées à l'instant  $t_a$  et correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultra-harmoniques du signal reçu de réponse acoustique des microbulles, sur la somme des aires des raies spectrales, mesurées au premier instant  $t_1$  et correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou 30  
ultra-harmoniques du signal de réponse acoustique des microbulles dans leur état initial.

2- Système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon la revendication 1, dans lequel la mesure à chaque instant 35  
 $t_a$  des raies spectrales correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou

ultra-harmoniques du signal de réponse acoustique des microbulles reçu exploite le signal de réponse reçu dans une fenêtre d'observation  $w_a$  contenant l'instant  $t_a$  et incluse dans l'intervalle temporel de réception correspondant au tir considéré.

5

3- Système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon la revendication 2, dans lequel les fenêtres d'observation ou d'analyse  $w_a$  sont adjacentes ou séparées ou se recouvrent deux à deux partiellement.

10

4- Système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, configuré pour un tir donné  $B_b$ ,  $b$  compris entre 1 et  $N_b$ ,

dans une première étape (104) de mesure et de segmentation, décomposer le signal de réponse acoustique des microbulles au train d'onde  $B_b$ , reçu et mesuré par le détecteur passif de cavitation, suivant un nombre entier prédéterminé  $k$ , supérieur ou égal à 2, de fenêtres temporelles  $w_a$ ,  $a$  variant de 1 à  $k$ , d'égales durées qui permettent de déterminer l'évolution des composantes fréquentielles au cours du train d'onde ultrasonore  $B_b$ .

20

5- Système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon la revendication 4, dans lequel

le nombre  $k$  de fenêtres et leurs tailles  $t_w$  dépendent directement de la durée et de la fréquence d'excitation  $f_0$  du tir ultrasonore  $B_b$ ,

la durée du tir ultrasonore étant comprise entre quelques microsecondes et plusieurs centaines de millisecondes.

25

6- Système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon la revendication 4 ou la revendication 5, dans lequel

la durée des fenêtres  $w_a$  est comprise entre la durée de 8 cycles du signal d'excitation et la moitié de la durée d'un tir ; et/ou

30

le nombre  $k$  de fenêtres  $w_a$  est supérieur ou égal à 2 et inférieur ou égal au huitième du produit de la durée d'un tir  $T_B$  par la fréquence d'excitation ultrasonore  $f_0$ .

35

7- Système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, configuré pour, un tir Bb étant donné avec b compris entre 1 et Nb,

5 dans une deuxième étape (106) de calcul de spectres, exécutée après la première étape (104), calculer pour chaque fenêtre wa du tir Bb, a variant de 1 à k, le spectre fréquentiel de la portion du signal de réponse acoustique des microbulles au train d'onde Bb, contenue dans ladite fenêtre wa.

10 8- Système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon la revendication 7, dans lequel le calcul des spectres fréquents utilise une transformée de Fourier.

15 9- Système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon l'une quelconque des revendications 7 à 8, configuré pour, un tir Bb étant donné avec b compris entre 1 et Nb,

20 dans une troisième étape (108) de calcul de l'évolution au cours du tir d'un signal de cavitation s(a), exécutée après la deuxième étape (106), calculer pour chaque fenêtre temporelle wa, a variant de 1 à k, le signal de cavitation s(a) comme la somme des aires des raies spectrales, mesurées à l'instant ta et correspondant aux fréquences subharmoniques et/ou ultra-harmoniques du signal de réponse acoustique des microbulles.

25 10- Système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon la revendication 9, dans lequel

le nombre des composantes ultra-harmoniques et/ou subharmoniques considéré pour le calcul du signal de cavitation s(a) dépend de la bande passante d'un ou plusieurs transducteur(s) utilisé(s) pour la détection de cavitation et formant le détecteur passif de cavitation.

30

11- Système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon l'une des revendications 9 à 10, dans lequel

l'amplitude des pics mesurés pour les composantes ultra-harmonique(s) et/ou subharmonique(s) comprises dans la bande passante

du détecteur passif de cavitation sont utilisés en complément ou en remplacement dans le calcul du signal de cavitation  $s(a)$ .

5 12- Système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, configuré pour, un tir  $B_b$  étant donné avec  $b$  compris entre 1 et  $N_b$ ,

dans une quatrième étape (110) de calcul de l'évolution au cours du tir d'un signal de cavitation  $s(a)$ , exécutée après la troisième étape (108), calculer pour chaque fenêtre temporelle  $w_a$  du tir  $B_b$ ,  $a$  variant de 1 à  $k$ , un marqueur de sécurité, appelé « dose de cavitation  $MDD_a$  », défini par un nombre  $MDD_a$ , égal au rapport du signal de cavitation  $s(a)$  de la  $a$ -ième fenêtre  $w_a$  sur le signal de cavitation  $s(1)$  de la première fenêtre temporelle  $w_1$ , la dose de cavitation  $MDD_a$  étant exprimé dans une échelle linéaire ou logarithmique.

15

13- Système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon la revendication 12, configuré pour, un tir  $B_b$  étant donné, avec  $b$  compris entre 1 et  $N_b$ ,

20 dans une cinquième étape (112) de calcul de l'évolution au cours du tir d'un premier paramètre d'alerte  $AI_1(a)$  et/ou d'un deuxième paramètre d'alerte  $AI_2(a)$ , exécutée après la quatrième étape (110),

mettre le premier paramètre d'alerte  $AI_1$  dans un état actif lorsque le marqueur de sécurité  $MDD_a$  dépasse une première valeur seuil de sécurité  $Th_1$  prédéterminée, et

25

mettre le deuxième paramètre d'alerte  $AI_2$  dans un état actif lorsque le nombre de fois  $n_f$  où le marqueur de sécurité  $MDD_a$  a dépassé la première valeur de seuil  $Th_1$  a dépassé une deuxième valeur de seuil  $Th_2$  prédéterminée.

30

14- Système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité selon l'une quelconque des revendications 12 à 13, configuré pour, un tir  $B_b$  étant donné avec  $b$  compris entre 1 et  $N_b$ ,

dans une sixième étape (114), exécutée après la quatrième (110) ou la cinquième étape (112), transmettre à un dispositif de commande et de

contrôle qui intervient dans une boucle de rétroaction des paramètres de tir :

- les doses de cavitation  $MDD_a$  évoluant au cours du tir fournies dans la quatrième étape ; et/ou

5 - les états AI1(a), AI2(a) du premier paramètre d'alerte et/ou du deuxième paramètre d'alerte déterminés dans la cinquième étape.

15- Système d'assistance ultrasonore d'un traitement thérapeutique visant une zone (4) d'un tissu biologique (6) mou vascularisé contenant des microbulles (8), comprenant :

- un dispositif (12) d'excitation et d'émission d'une séquence thérapeutique de tir(s) d'excitation à une fréquence d'émission prédéterminée  $f_0$ , focalisés sur la zone (4) à traiter du tissu biologique (6),

15 - un capteur passif de cavitation (14) pour détecter et mesurer la réponse des microbulles (8) contenues dans la zone (4) en réponse aux tirs de la séquence,

- un système d'analyse spectrale et de détermination (16) d'un marqueur de sécurité, représentatif d'un état de déstabilisation des microbulles (8), défini selon l'une des revendications 1 à 14,

20 - un dispositif de commande et de contrôle (18) des paramètres de tir(s) du dispositif d'excitation ultrasonore (12),

le capteur passif de cavitation (14), le système d'analyse spectrale et de détermination d'un marqueur de sécurité (16), le dispositif de commande et de contrôle (18) et le dispositif d'excitation ultrasonore (12) étant mis en série selon un chaîne de sorte à former une boucle rétroactive de sécurité (20).

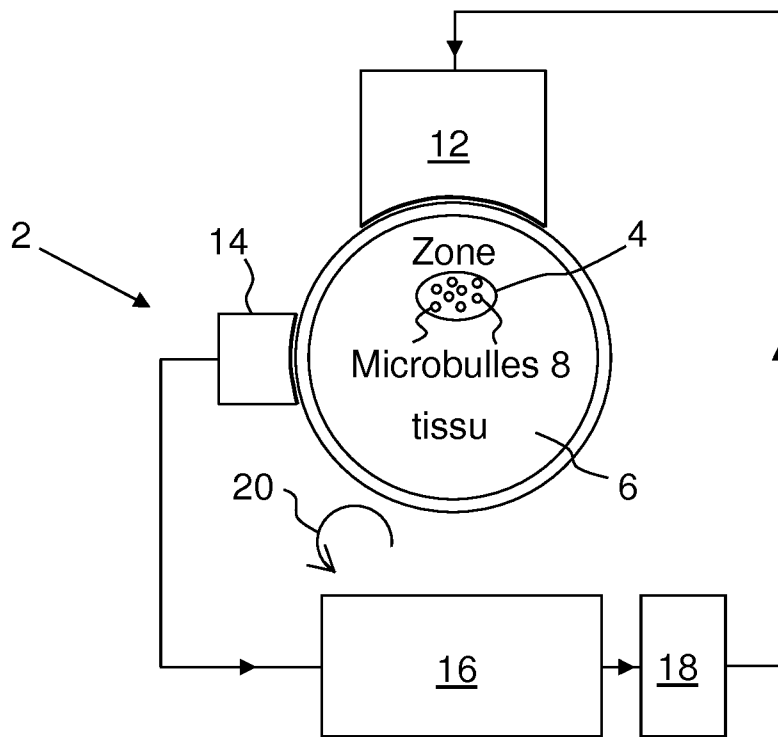


FIG.1

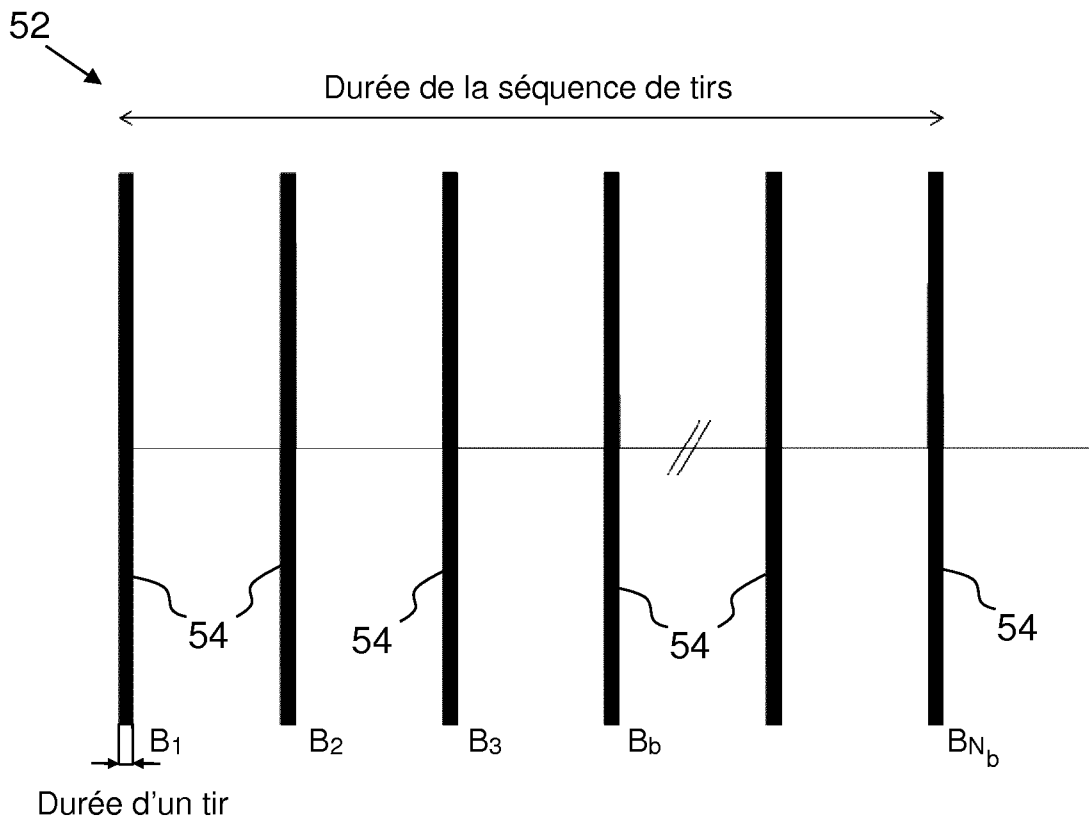


FIG.2

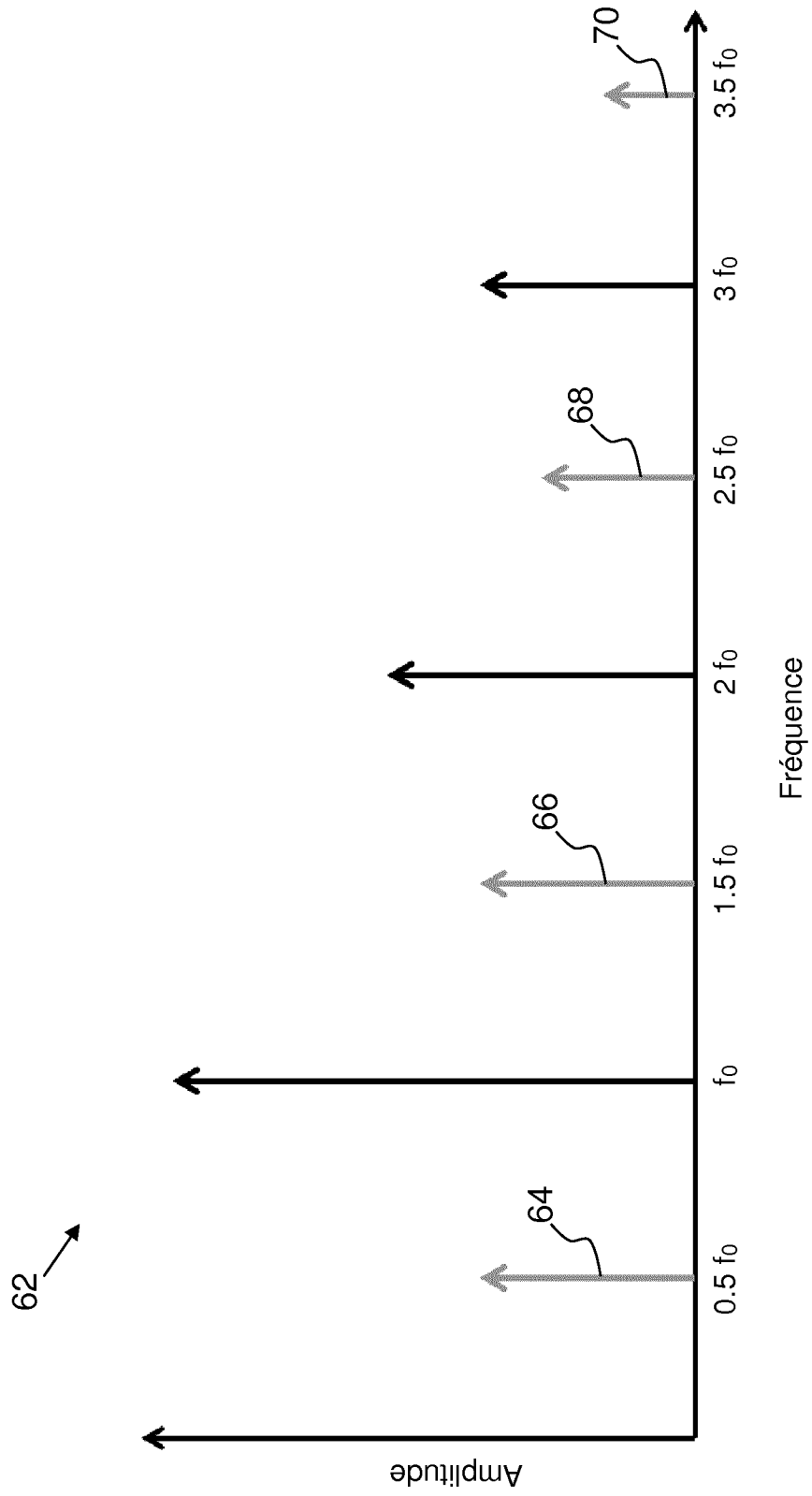


FIG.3

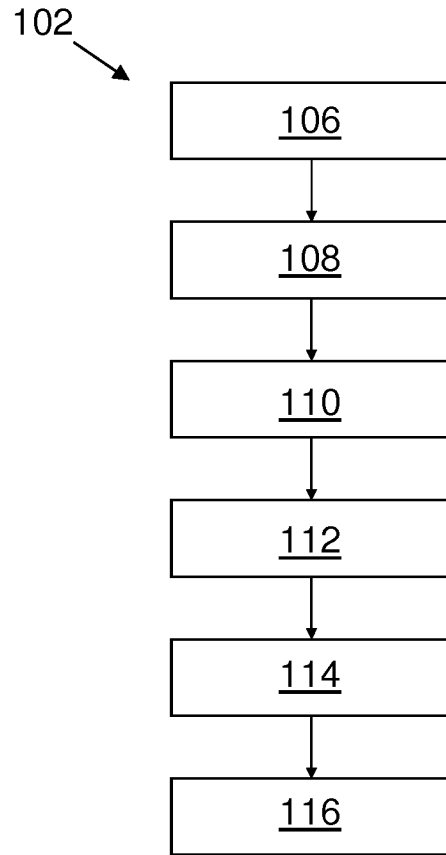


FIG.4

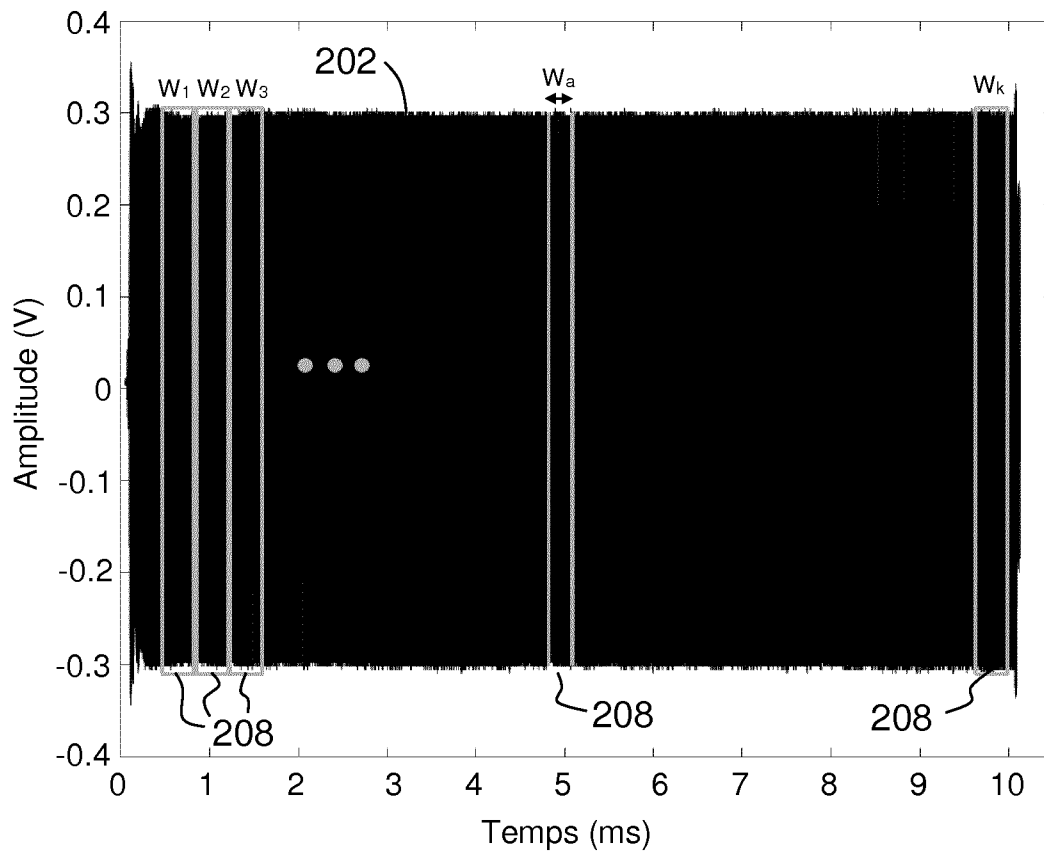


FIG.5

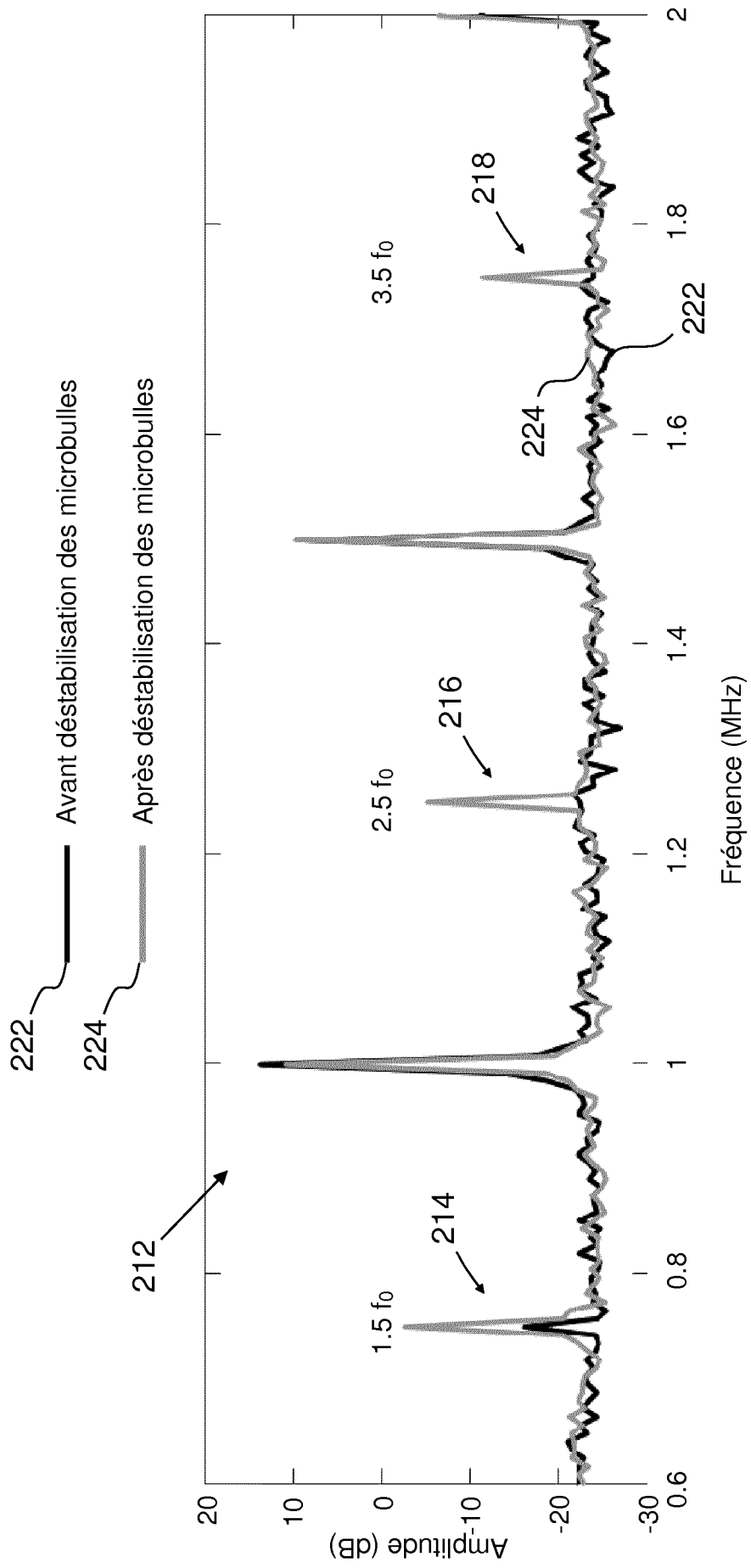


FIG.6

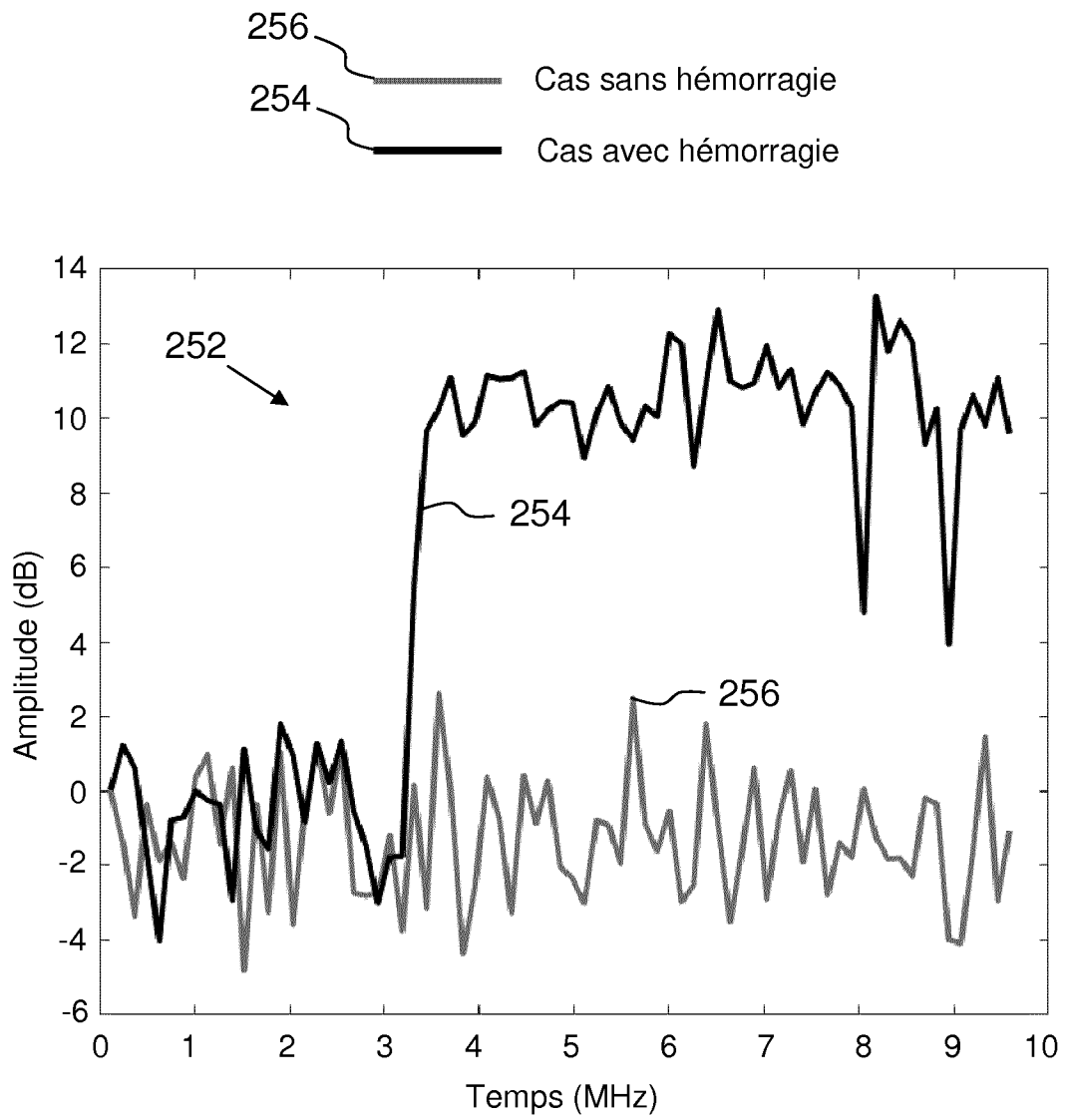


FIG.7

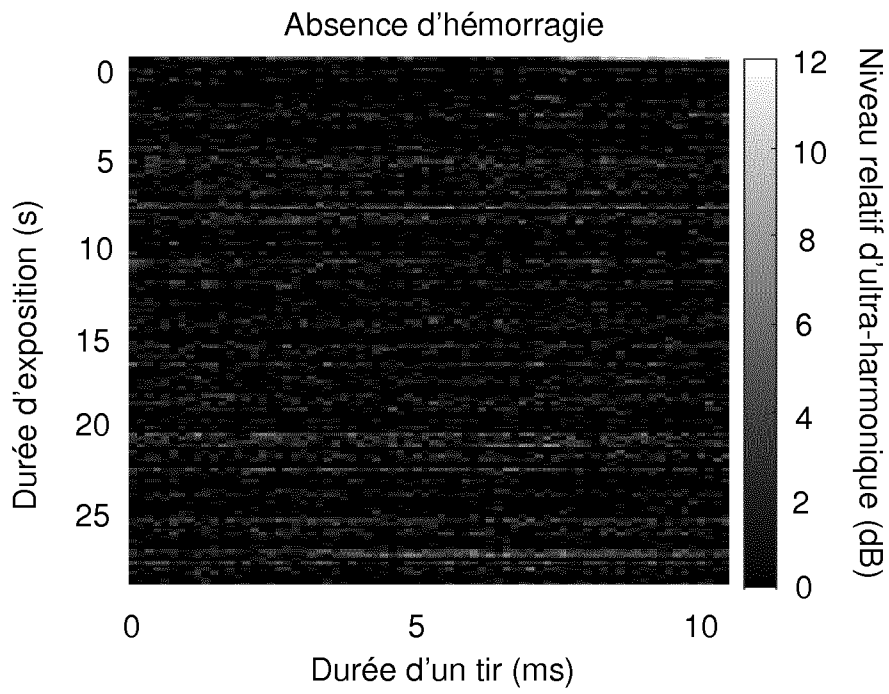


FIG.8A

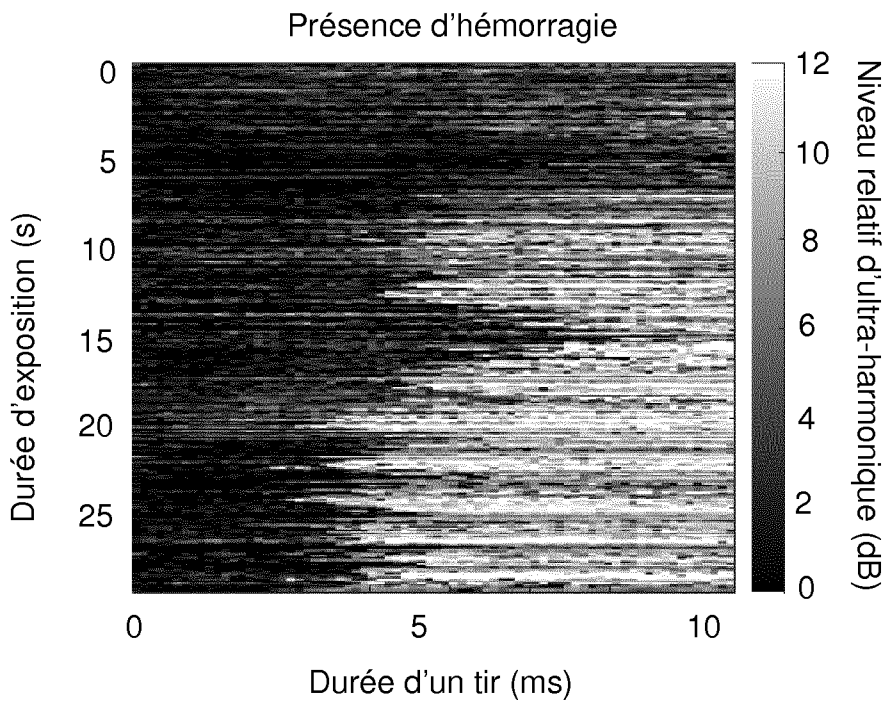


FIG.8B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/EP2019/078098**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<i>A61B 8/08</i> (2006.01)i; <i>A61N 7/00</i> (2006.01)i; <i>A61M 37/00</i> (2006.01)i; <i>A61B 8/00</i> (2006.01)n; <i>A61B 17/00</i> (2006.01)n		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B; A61N; 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013006106 A1 (O'REILLY MEAGHAN ANNE [CA] ET AL) 03 January 2013 (2013-01-03)	1-5,15
A	paragraph [0011] paragraph [0017] paragraph [0025] paragraph [0026] paragraph [0029] paragraph [0032] paragraph [0018] paragraph [0019] figures 1-4	6-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>27 November 2019</b>		Date of mailing of the international search report <b>04 December 2019</b>
Name and mailing address of the ISA/EP <b>European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands</b> Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer <b>De la Hera, Germán</b>  Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MCDANNOLD N ET AL. "Targeted disruption of the blood-brain barrier with focused ultrasound: association with cavitation activity; Cavitation activity and ultrasound-induced BBB disruption" <i>PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL GB</i> , Vol. 51, No. 4, 21 February 2006 (2006-02-21), pages 793-807 DOI: 10.1088/0031-9155/51/4/003 ISSN: 0031-9155, XP020096136 section: "3. Results"; page 798 - page 803 figures 4,5	1-15
A	US 2010056924 A1 (POWERS JEFFRY E [US]) 04 March 2010 (2010-03-04) paragraph [0024] paragraph [0023] paragraph [0021] - paragraph [0022] paragraph [0004] - paragraph [0005] figures 1-6	1-15
A	HERMES AS KAMIMURA ET AL. "Feedback control of microbubble cavitation for ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption in non-human primates under magnetic resonance guidance" <i>JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW &amp; METABOLISM, US</i> , Vol. 39, No. 7, 30 January 2018 (2018-01-30), pages 1191-1203 DOI: 10.1177/0271678X17753514 ISSN: 0271-678X, XP055602157 cited in the application the whole document	1-15

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No. <b>PCT/EP2019/078098</b>
---

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US	2013006106	A1	03 January 2013	CA 2840014 A1	03 January 2013
				EP 2726152 A1	07 May 2014
				US 2013006106 A1	03 January 2013
				WO 2013000091 A1	03 January 2013
-----					
US	2010056924	A1	04 March 2010	US 2010056924 A1	04 March 2010
				WO 2008062342 A2	29 May 2008
-----					

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n° PCT/EP2019/078098
--

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> INV. A61B8/08      A61N7/00      A61M37/00 ADD. A61B8/00      A61B17/00				
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61B A61N 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				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>				
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées		
X A	US 2013/006106 A1 (O'REILLY MEAGHAN ANNE [CA] ET AL) 3 janvier 2013 (2013-01-03) alinéa [0011] alinéa [0017] alinéa [0025] alinéa [0026] alinéa [0029] alinéa [0032] alinéa [0018] alinéa [0019] figures 1-4  -----  -/--	1-5, 15  6-14		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</td> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe			
* Catégories spéciales de documents cités: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">                     "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                 </td> <td style="width: 50%; border: none;">                     "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                      "&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets                 </td> </tr> </table>			"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
"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		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
27 novembre 2019		04/12/2019		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale		Fonctionnaire autorisé		
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		De la Hera, Germán		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/EP2019/078098

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	<p>MCDANNOLD N ET AL: "Targeted disruption of the blood-brain barrier with focused ultrasound: association with cavitation activity; Cavitation activity and ultrasound-induced BBB disruption", PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL GB, vol. 51, no. 4, 21 février 2006 (2006-02-21), pages 793-807, XP020096136, ISSN: 0031-9155, DOI: 10.1088/0031-9155/51/4/003 Section: "3. Results"; page 798 - page 803 figures 4,5</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-15
A	<p>US 2010/056924 A1 (POWERS JEFFRY E [US]) 4 mars 2010 (2010-03-04) alinéa [0024] alinéa [0023] alinéa [0021] - alinéa [0022] alinéa [0004] - alinéa [0005] figures 1-6</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-15
A	<p>HERMES AS KAMIMURA ET AL: "Feedback control of microbubble cavitation for ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption in non-human primates under magnetic resonance guidance", JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW &amp; METABOLISM, vol. 39, no. 7, 30 janvier 2018 (2018-01-30), pages 1191-1203, XP055602157, US ISSN: 0271-678X, DOI: 10.1177/0271678X17753514 cité dans la demande le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-15

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2019/078098

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2013006106 A1	03-01-2013	CA 2840014 A1	03-01-2013
		EP 2726152 A1	07-05-2014
		US 2013006106 A1	03-01-2013
		WO 2013000091 A1	03-01-2013
-----			
US 2010056924 A1	04-03-2010	US 2010056924 A1	04-03-2010
		WO 2008062342 A2	29-05-2008
-----			