

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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
22 mai 2020 (22.05.2020)



(10) Numéro de publication internationale
WO 2020/099581 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61B 5/055 (2006.01) *G01R 33/20* (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2019/081367

(22) Date de dépôt international :

14 novembre 2019 (14.11.2019)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1860540

15 novembre 2018 (15.11.2018) FR

(71) Déposants : UNIVERSITÉ DE BORDEAUX [FR/FR] ;
35, place Pey Berland, 33000 BORDEAUX (FR). INSTI-

TUT POLYTECHNIQUE DE BORDEAUX [FR/FR]
; 1, avenue du Docteur Albert Schweitzer, 33402 TA-
LENCE CEDEX (FR). CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR] ; 3 rue Mi-
chel Ange, 75016 PARIS (FR). COMMISSARIAT À
L'ENERGIE ATOMIQUE ET AUX ENERGIES AL-
TERNATIVES [FR/FR] ; Bâtiment Le Ponant D, 25 rue
Leblanc, 75015 PARIS (FR).

(72) Inventeurs : PINAUD, Noël ; 11 rue Ardouin, 33130
Bègles (FR). WONG, Alan, Chuet, Wing ; 23 allée de
Bièvre Apt A02, 92160 Antony (FR). CREMILLIEUX,
Yannick ; 5 avenue de Belle France, 33700 Mérignac (FR).

(74) Mandataire : CABINET BECKER ET ASSOCIES ; 25,
rue Louis le Grand, 75002 PARIS (FR).

(54) Title: MICRO-PROBE FOR NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE ANALYSIS

(54) Titre : MICROSONDE POUR ANALYSE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

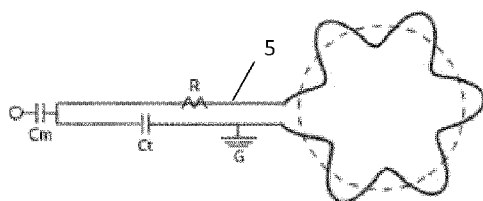


FIGURE 1

(57) Abstract: The invention relates to a submillimetre-sized micro-probe (10) comprising a capillary (1), said capillary comprising a distal end (2) and a proximal end (3), an expandable micro-balloon (4) secured to the proximal end of the capillary and in fluid communication with the capillary (1) and a magnetic resonance circuit (5), in particular in expandable form, secured to the expandable micro-balloon (4), particularly by fixing points (6), said balloon having a deflated position, or an inflated position following the injection of a liquid or a gas into the capillary (1) through its distal end (2). The micro-probe (10) according to the invention can be included in a hollow micro-needle (8), in order to form an insertion kit (20) allowing the micro-probe (10) to be placed in a sample to be analysed. The invention thus also relates to a device for imaging or for magnetic resonance spectroscopy comprising a micro-probe, as well as to a method for metabolic analysis of or for imaging a biological sample using the micro-probe.

(57) Abrégé : L'invention concerne une microsonde (10) de taille submillimétrique comprenant un capillaire (1), ledit capillaire comprenant une extrémité distale (2) et une extrémité proximale (3), un microballon expansible (4) solidaire de l'extrémité proximale du capillaire et en communication fluide avec le capillaire (1) et un circuit de résonance magnétique (5), notamment sous forme expansible, solidaire au microballon expansible (4), notamment par des points de fixation (6), ledit ballon présentant une position dégonflée, ou gonflée après injection d'un liquide ou d'un gaz dans le capillaire (1) par son extrémité distale (2). La microsonde (10) selon l'invention peut être comprise dans une microaiguille creuse (8), pour

(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, 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))

former un kit d'insertion (20) permettant la mise en place de la microsonde (10) dans un échantillon à analyser. L'invention concerne ainsi également un dispositif d'imagerie ou de spectroscopie par résonance magnétique comprenant une microsonde ainsi qu'un procédé d'analyse métabolique ou d'imagerie d'un échantillon biologique à l'aide de la microsonde.

Microsonde pour analyse par résonance magnétique nucléaire

DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention concerne le domaine de la résonance magnétique nucléaire (RMN).

- 5 L'invention vise, plus précisément, le domaine des microsondes pouvant être mises en œuvre dans un dispositif d'analyse spectroscopique par RMN (SRM) ou d'imagerie par RMN (IRM), notamment pour l'analyse d'un échantillon biologique.

ARRIERE PLAN TECHNOLOGIQUE

- 10 La RMN est une méthode spectroscopique d'analyse de la matière, fondée sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques. Malgré son utilisation répandue et ses applications variées, notamment dans le domaine médical, les techniques qui découlent de la RMN comme la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont des techniques intrinsèquement peu sensibles comparées aux techniques d'analyse par
- 15 fluorescence, spectrométrie de masse ou imagerie nucléaire. La sensibilité de la RMN s'évalue par la mesure du rapport signal/bruit (RSB) des acquisitions dans le domaine temporel ou fréquentiel. Ce rapport dépend, entre autres, de la taille de l'échantillon, de la concentration des noyaux, de la fréquence de Larmor et de l'efficacité B_1/i de la sonde RMN, où B_1 est le champ magnétique oscillant généré par la sonde RMN et i est l'intensité du courant appliqué dans la sonde. Le rapport
- 20 B_1/i est inversement proportionnel à la taille de la sonde RMN. Pour cette raison, la taille des sondes RMN est, de manière quasi systématique, adaptée au volume de l'échantillon, du tissu ou de l'organe analysé ou imagé par RMN. La sensibilité de l'analyse RMN est ainsi liée à la taille de la sonde RMN.

- A l'heure actuelle, les sondes RMN implantables sont de taille centimétrique ou millimétrique et
- 25 se présentent sous la forme de structures rigides planaires ou solénoïdales. La rigidité de leur structure permet de réaliser l'implantation de la sonde RMN dans des tissus mous (tels que l'encéphale ou la cavité péritonéale) et la géométrie planaire de la sonde assure une sensibilité de détection optimale sur les tissus situés en vis à vis de la sonde.

- Le principal problème posé par ce type de structures est lié à leur aspect invasif et destructif vis à
- 30 vis des tissus. Aussi, les dimensions de ce type de sondes RMN sont contraintes par la nécessité de préserver les tissus au moment de l'insertion, le long du trajet et à la position finale d'implantation de la sonde RMN. C'est pour cette raison que les sondes RMN actuelles sont généralement implantées dans le lumen d'organes (estomac, œsophage, etc.) afin d'éviter la

destruction des tissus environnant. Ainsi, les sondes RMN ne sont pas implantées directement dans le tissu à analyser, mais à proximité immédiate seulement.

Le compromis actuel entre innocuité et performances (sensibilité) de la sonde RMN, ne permet pas l'utilisation des sondes RMN directement dans les tissus ou organes à imager ou à analyser, puisque leur implantation au sein du tissu d'intérêt entraînerait la destruction des tissus alentour.

Il existe donc un besoin en sondes RMN pouvant être utilisées pour l'analyse ou l'imagerie d'échantillons biologiques, qui permettent une analyse précise sans destruction préjudiciable des tissus.

10 RESUME DE L'INVENTION

La présente invention vise donc à remédier aux inconvénients des sondes RMN actuelles, en proposant une microsonde RMN extensible de taille submillimétrique, avantageusement flexible. L'invention permet une implantation des microsondes invasive à minima, tout en assurant une biocompatibilité et une sensibilité de détection RMN adaptées aux études SRM/IRM *in vivo*.

Ces microsondes RMN implantables selon l'invention peuvent avantageusement être utilisées pour réaliser des analyses SRM ou IRM à haute sensibilité de détection, notamment sur échantillons biologiques de faible volume. La sensibilité des sondes selon l'invention permet d'envisager le profilage (détection, quantification) d'espèces chimiques biologiques (par exemple des métabolites, neurotransmetteurs ou petites molécules), de noyaux (par exemple ^{23}Na , ^{31}P ou ^{13}C) présents en faibles quantités dans les échantillons analysés, notamment en quantités inférieures à la nanomole, ou bien encore de réaliser des images à haute résolution spatiale d'échantillons biologiques.

La présente invention concerne particulièrement une microsonde implantable d'imagerie ou de spectroscopie par résonance magnétique comprenant :

- un capillaire comprenant une extrémité distale et une extrémité proximale, ledit capillaire ayant un diamètre externe compris entre 50 et 300 micromètres,
- au moins un microballon expansible solidaire de l'extrémité proximale du capillaire, ledit microballon étant en communication fluide avec ledit capillaire, et ledit microballon ayant un diamètre compris entre 50 et 300 micromètres en position dégonflée et un diamètre compris entre 500 et 1000 micromètres en position gonflée ; et
- au moins un circuit de résonance magnétique expansible solidaire du microballon, ledit circuit de résonance magnétique présentant un périmètre compris entre 300 et 500 micromètres.

De préférence, le circuit de résonance magnétique expansible est fixé sur la surface interne et/ou la surface externe du microballon, le au moins un circuit de résonance magnétique expansible étant préférentiellement disposé de façon à couvrir l'ensemble de la surface interne et/ou externe du au moins un microballon.

5 Avantageusement, le circuit de résonance magnétique expansible est sous forme plissée.

Avantageusement, le circuit de résonance magnétique expansible comprend au moins un microfil de cuivre, ayant un diamètre compris entre 10 et 70 micromètres, de préférence entre 20 et 60 micromètres, plus préférentiellement entre 30 et 50 micromètres.

10 Dans un mode de réalisation, la microsonde comprend au moins deux circuits de résonance magnétique expansibles, préférentiellement disposés sans recouvrement entre eux lorsque le microballon est en position gonflée.

15 Dans un mode de réalisation particulier, la microsonde comprend deux microballons expansibles disposés l'un dans l'autre de manière à former un microballon interne et un microballon externe, et au moins un circuit de résonance magnétique expansible fixé sur le microballon interne et/ou externe.

Avantageusement, le microballon est constitué par un polymère silicone extensible, de préférence de type élastomère polydiméthylsiloxane.

Dans un mode de réalisation, le volume de détection de la microsonde est compris entre 100 et 500 nanolitres, de préférence entre 200 et 300 nanolitres.

20 L'invention concerne également un kit d'insertion d'une microsonde comprenant une micro-aiguille creuse et une microsonde selon l'invention.

De préférence, la micro-aiguille a un diamètre externe compris entre 300 et 500 micromètres et/ou un diamètre interne compris entre 100 et 300 micromètres.

25 Dans un mode de réalisation particulier, le kit d'insertion d'une microsonde comprend en outre des molécules thérapeutiques.

L'invention porte également sur une utilisation d'un kit d'insertion d'une microsonde pour l'analyse métabolique d'un échantillon biologique.

30 L'invention a également trait à un dispositif d'imagerie ou de spectroscopie par résonance magnétique comprenant une microsonde selon l'invention, ledit dispositif d'imagerie ou de spectroscopie par résonance magnétique comprenant en outre un circuit d'accord-adaptation disposé à distance du circuit de résonance magnétique de la microsonde.

L'invention concerne également un procédé d'analyse métabolique d'un échantillon biologique, ledit procédé comprenant :

- l'insertion d'une microsonde selon l'invention, de préférence par une micro-aiguille creuse comprenant ladite microsonde, dans un échantillon biologique ;
- 5 - l'expansion du microballon par l'introduction d'un liquide ou d'un gaz introduit à l'extrémité distale du capillaire ; et
- l'analyse métabolique de l'échantillon biologique, de préférence en utilisant un système de spectroscopie par résonance magnétique.

10 L'invention concerne finalement un procédé d'imagerie par résonance magnétique, ledit procédé comprenant :

- l'insertion de la microsonde selon l'invention, de préférence par une micro-aiguille creuse comprenant ladite microsonde, dans un échantillon biologique ;
- l'extension du microballon par l'introduction d'un liquide ou d'un gaz introduit à l'extrémité distale du capillaire ; et
- 15 - la prise d'image de l'échantillon biologique par résonance magnétique, de préférence en utilisant un système d'imagerie par résonance magnétique.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

20 L'invention a pour objet une microsonde implantable d'imagerie ou de spectrométrie par résonance magnétique comprenant un capillaire comprenant une extrémité proximale et une extrémité distale, au moins un microballon expansible solidaire de l'extrémité proximale du capillaire, ledit microballon étant en communication fluide avec ledit capillaire, et au moins un circuit de résonance magnétique expansible solidaire du microballon.

25 On entend par « microsonde pour résonance magnétique nucléaire » la partie d'un appareil pour l'analyse par résonance magnétique nucléaire destinée à générer un champ magnétique radiofréquence pour exciter les spins nucléaires d'un échantillon et/ou pour détecter un champ magnétique. Une telle microsonde comprend généralement un circuit résonant de type LC (circuit RLC) qui assure le couplage avec un champ magnétique radiofréquence externe, ainsi qu'un circuit d'adaptation d'impédance.

30 Par « implantable », on entend que la microsonde peut être insérée dans un échantillon, notamment dans un échantillon biologique tel qu'un tissu, éventuellement au sein d'un organe.

Par « échantillon biologique » on entend un ensemble de cellules regroupées en amas, réseau ou faisceau. Dans un mode de réalisation, l'échantillon biologique est un organe ou une portion d'organe. Notamment, l'échantillon biologique peut être un prélèvement tissulaire obtenu par exemple par biopsie, une partie d'organe, un tissu cancéreux, etc. Dans un mode de réalisation particulier, l'échantillon biologique est un liquide, préférentiellement contenu dans une cavité tissulaire ou osseuse, tel que le liquide céphalorachidien, le liquide pleural, le liquide péritonéal, le liquide cardiaque ou le sang. L'échantillon biologique peut être d'origine animale, humaine ou végétale. L'échantillon biologique peut être analysé ou imagé in vivo ou ex vivo/ in vitro.

Avantageusement, le capillaire a une forme tubulaire cylindrique. Avantageusement, le capillaire est en matériau biocompatible, de préférence en verre.

Dans un mode de réalisation, le capillaire a un diamètre externe compris entre 50 et 300 micromètres, entre 75 et 250 micromètres, entre 100 et 300 micromètres ou entre 90 et 290 micromètres. De préférence, le capillaire a un diamètre externe compris entre 90 et 290 micromètres.

Par « extrémité proximale », on entend la portion du capillaire la plus rapprochée du microballon et/ou de la zone implantable. Inversement, par « extrémité distale » on entend la portion du capillaire la plus éloignée du microballon et/ou de la zone implantable.

Par « expansible » on entend la possibilité de développement en volume et/ou en surface de la microsonde, du microballon et/ou du circuit RLC. Notamment, l'expansion de la sonde RMN est liée à l'expansion du microballon et du circuit RLC. Lors de l'inflation du microballon, le circuit se déploie à la surface du microballon. Pour assurer l'expansion du microballon, un gaz ou un liquide sous pression (quelques centaines de mbar) peut être injecté à l'intérieur du capillaire par son extrémité distale, ce qui permet le déploiement du microballon et du circuit RLC.

Avantageusement, le circuit RLC est expansible. De préférence, le circuit RLC est réalisé sous une forme plissée pour permettre son déploiement. Par « plissée » on entend que le circuit est plié en accordéon, les plis pouvant être réguliers ou irréguliers tant par leur taille que par leur disposition. Le circuit RLC peut avoir une forme plissée lorsque le microballon est en position dégonflée et/ou gonflée. Alternativement, le circuit RLC peut présenter une forme ondulée ou incurvée pour épouser parfaitement la surface du microballon lorsque celui-ci est en position gonflée. Bien entendu, il est possible que le circuit présente une forme plissée, ondulée ou incurvée uniquement lorsque le microballon est en position dégonflée.

Dans un mode de réalisation, le circuit RLC est fixé de façon solidaire à la surface du microballon, de préférence par des points de fixation, notamment des points de colle biocompatible.

Alternativement, le circuit peut être fixé sur toute sa longueur à la surface du microballon, notamment par une prise dans la masse du circuit dans le microballon, par exemple lors du séchage de l'élastomère qui compose le microballon, ou par tout autre procédé adapté. De préférence, le circuit est fixé de manière irréversible sur la surface du microballon. Alternativement, le circuit
5 peut être fixé de manière réversible sur la surface du microballon.

Dans un mode de réalisation, au moins un circuit de résonance magnétique expansible est fixé sur la surface interne et/ou la surface externe du microballon.

Dans un mode de réalisation, au moins un circuit de résonance magnétique expansible est fixé sur la surface interne et sur la surface externe du microballon.

10 Bien entendu, il est possible qu'au moins un circuit de résonance magnétique expansible soit fixé uniquement sur la surface interne du microballon, de manière à être totalement recouvert par le microballon. Alternativement, il est également possible qu'au moins un circuit de résonance magnétique expansible soit uniquement fixé sur la surface externe du microballon, de façon à être directement exposé à l'environnement dans lequel la microsonde sera implantée.

15 Dans un mode de réalisation, le circuit de résonance magnétique expansible est disposé de façon à couvrir l'ensemble de la surface interne et/ou externe du microballon. De manière alternative, le circuit RLC peut recouvrir au moins 50% ou au moins 75% de la surface interne et/ou externe du microballon. Alternativement, le circuit RLC peut recouvrir moins de 75% ou moins de 50% de la surface interne et/ou externe du microballon.

20 Dans un mode de réalisation particulier, le circuit de résonance magnétique expansible présente un périmètre compris entre 300 et 800 micromètres, entre 300 et 700 micromètres, entre 300 et 600 micromètres ou entre 300 et 500 micromètres. De préférence, le circuit de résonance magnétique expansible présente un périmètre compris entre 300 et 500 micromètres. Le périmètre du circuit représente la distance que parcourt le circuit RLC à la surface du microballon.

25 Dans un autre mode de réalisation, le circuit de résonance magnétique expansible présente un périmètre compris entre 400 et 800 micromètres, entre 400 et 700 micromètres, entre 400 et 600 micromètres ou entre 400 et 500 micromètres.

Ainsi, le circuit de résonance magnétique expansible présente avantageusement un périmètre compris entre 1000 et 3500 micromètres, entre 1250 et 3500 micromètres, entre 1500 et 3500
30 micromètres, entre 1500 et 3000 micromètres, 1500 et 2600 micromètres, entre 1500 et 2200 micromètres, entre 500 et 1500 micromètres, ou entre 500 et 1000 micromètres, lorsque le microballon est en position gonflée. De préférence, le circuit de résonance magnétique expansible

présente un périmètre compris entre 1500 et 3500 micromètres lorsque le microballon est en position gonflée.

Selon un mode de réalisation, le périmètre du circuit de résonance magnétique en position gonflé est au minimum égal au périmètre du microballon en position gonflée, préférentiellement supérieur au périmètre du microballon en position gonflée. Ainsi, le circuit de résonance magnétique épouse avantageusement la circonférence du microballon. Par exemple, lorsque le microballon présente un diamètre compris entre 500 et 1000 micromètres en position gonflée, le circuit de résonance magnétique expansé peut notamment présenter un périmètre compris entre 1500 et 3500 micromètres à la surface du microballon.

10 Bien entendu, comme illustré à la figure 2A, le circuit de résonance magnétique comprend deux extrémités, s'étendant de part et d'autre de la partie expansible, qui s'étendent à l'intérieur du capillaire. Plus précisément, lesdites extrémités du circuit de résonance magnétique s'étendent vers l'extrémité distale du capillaire, du côté opposé au microballon.

15 Le circuit de résonance magnétique expansible peut être réalisé à l'aide de procédures de réalisation de systèmes micro-électromécaniques (Micro-Electro-Mechanical Systems ou MEMS) par micro-gravure de circuit électrique (alliage de cuivre) sur un substrat de Parylene C (PaC), un polymère biocompatible et flexible. Particulièrement, le circuit de résonance magnétique est formé d'un métal et/ou d'une encre conductrice. De préférence, le circuit de résonance magnétique comprend un microfil de cuivre.

20 Dans un mode de réalisation, le microfil de cuivre a un diamètre inférieur à 150 micromètres ou inférieur à 100 micromètres, de manière préférée inférieur à 70 micromètres, à 60 micromètres, à 50 micromètres, à 40 micromètres, à 30 micromètres ou à 20 micromètres. Préférentiellement, le microfil de cuivre a un diamètre inférieur ou égal à 50 micromètres. Alternativement, le microfil de cuivre a un diamètre compris entre 10 et 70 micromètres, entre 20 et 60 micromètres ou entre 25 30 et 50 micromètres. De préférence, le microfil de cuivre a un diamètre compris entre 30 et 50 micromètres.

Dans un mode de réalisation particulier, la microsonde comprend une pluralité de circuits de résonance magnétique expansibles. De préférence, la microsonde comprend au moins 2, au moins 3, au moins 4, au moins 5, au moins 6, au moins 7, au moins 8, au moins 9, au moins 10 circuits RLC. De manière préférée, la microsonde comprend 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 circuits RLC. Préférentiellement, lesdits circuits RLC sont disposés sans recouvrement entre eux sur la surface du microballon lorsque celui-ci est en position gonflée. Par « sans recouvrement » est entendu que

les circuits ne se rencontrent pas, ne se chevauchent pas, ni ne se recoupent entre eux sur la surface du microballon lorsque celui-ci est en position gonflée.

Dans un mode de réalisation, le microballon a un diamètre externe compris entre 100 et 400 micromètres, entre 100 et 300 micromètres ou entre 100 et 200 micromètres en position dégonflée.

5 De préférence, le microballon a un diamètre externe compris entre 100 et 300 micromètres en position dégonflée.

Dans un mode de réalisation, le microballon a un diamètre externe compris entre 500 et 1000 micromètres, entre 500 et 900 micromètres, entre 500 et 800 micromètres, ou entre 500 et 700 micromètres en position gonflée. De préférence, le microballon a un diamètre compris entre 500
10 et 1000 micromètres en position gonflée. Selon un mode particulier, le microballon a un diamètre externe compris entre 300 et 1000 micromètres, entre 300 et 800 micromètres, entre 300 et 700 micromètres, entre 300 et 600 micromètres, entre 300 et 500 micromètres, entre 400 et 1000 micromètres, entre 400 et 800 micromètres, entre 400 et 700 micromètres, entre 400 et 600 micromètres, entre 400 et 500 micromètres en position gonflée. De préférence, le microballon a
15 un diamètre compris entre 300 et 1000 micromètres en position gonflée. Préférentiellement, le microballon a un diamètre externe inférieur à 1 millimètre en position gonflée.

Dans un mode de réalisation particulier, la microsonde comprend au moins deux microballons disposés l'un à l'intérieur de l'autre. De préférence, la microsonde comprend deux microballon(s) expansible(s) disposés l'un à l'intérieur de l'autre. Dans ce mode de réalisation, un circuit de
20 résonance magnétique peut être fixé sur la surface interne et/ou externe du premier microballon, et/ou du deuxième microballon.

De préférence, la microsonde selon l'invention comprend deux microballons expansibles disposés l'un dans l'autre de manière à former un microballon interne et un microballon externe, et au moins un circuit de résonance magnétique expansible fixé sur le microballon interne et/ou externe.
25 Particulièrement, le au moins un circuit de résonance magnétique est fixé sur la surface interne et/ou externe du microballon interne et/ou du microballon externe.

Dans un mode de réalisation, la microsonde selon l'invention comprend au moins un circuit de résonance magnétique expansible fixé sur la surface interne du microballon interne.

Dans un autre mode de réalisation, la microsonde selon l'invention comprend au moins un circuit
30 de résonance magnétique expansible fixé sur la surface externe du microballon interne.

Dans un autre mode de réalisation, la microsonde selon l'invention comprend au moins un circuit de résonance magnétique expansible fixé sur la surface interne du microballon externe.

Dans un autre mode de réalisation, la microsonde selon l'invention comprend au moins un circuit de résonance magnétique expansible fixé sur la surface externe du microballon externe.

Dans un autre mode de réalisation, la microsonde selon l'invention comprend au moins un circuit de résonance magnétique expansible fixé sur la surface interne du microballon interne et au moins

5 un circuit de résonance magnétique expansible fixé sur la surface interne du microballon externe.

Dans un autre mode de réalisation, la microsonde selon l'invention comprend au moins un circuit de résonance magnétique expansible fixé sur la surface externe du microballon externe.

Dans un autre mode de réalisation, la microsonde selon l'invention comprend au moins un circuit de résonance magnétique expansible fixé sur la surface interne du microballon externe.

10 Dans un autre mode de réalisation, la microsonde selon l'invention comprend au moins un circuit de résonance magnétique expansible fixé sur la surface interne du microballon interne et au moins un circuit de résonance magnétique expansible fixé sur la surface externe du microballon externe.

Dans un mode de réalisation, le microballon est fixé de façon solidaire à l'extrémité proximale du capillaire de manière à être en communication fluidique avec le capillaire.

15 Par « fixation solidaire », on entend une liaison étroite entre le microballon et le capillaire. De préférence, le microballon est fixé de manière irréversible sur l'extrémité proximale du capillaire. Alternativement, le microballon est fixé de manière réversible sur l'extrémité proximale du capillaire.

20 Par « communication fluidique » on entend que le capillaire et le microballon sont liés ou connectés entre eux de manière à pouvoir faire passer un fluide, par exemple un liquide ou un gaz, du capillaire au microballon et/ou du microballon au capillaire. De préférence, cette connexion est étanche.

25 L'expansion de la microsonde selon l'invention est notamment réalisée par l'expansion, c'est-à-dire le gonflement, du microballon. L'expansion du microballon peut être réalisée par l'introduction d'un fluide ou d'un gaz à l'extrémité distale du capillaire. Dans un mode de réalisation particulier, le liquide est choisi parmi l'eau, un fluide sans proton tel que l'eau deutérée et un perfluorocarbure de type perfluorodécane. Dans un autre mode de réalisation particulier, le gaz est choisi parmi l'air, l'azote et un gaz inerte tel que l'hélium.

30 Les positions « gonflée »/« expansée » et « dégonflée »/« non expansée » du microballon s'entendent par ailleurs respectivement de la position pour laquelle le microballon est tendu après inflation, notamment après son remplissage par un liquide ou un gaz, et de la position dans laquelle

le microballon est vide, par exemple avant ou pendant l'implantation de la microsonde, et avant remplissage par un gaz ou un liquide.

Avantageusement, le microballon expansible a une forme ovoïde en position non expansée et une forme sphérique en position expansée. Avantageusement, le microballon est constitué d'un matériel biocompatible, de préférence un polymère silicone extensible, préférentiellement de type élastomère polydiméthylsiloxane.

Dans un mode de réalisation particulier, la réalisation du microballon pourra suivre la procédure suivante rapportée par Cao et collègues (Biosens Bioelectron. 2014 Apr. 15 ; 54 :610-6) :

- une goutte de photorésine est déposée à l'extrémité d'un capillaire,

- la goutte de photorésine est enduite, à l'exception de son sommet, d'une couche de silicone (par exemple PDMS ou PMMA). L'ensemble est séché à haute température puis la photorésine est éliminée par dissolution chimique (par exemple acétone, DMSO, etc.).

- la couche de silicone est scellée au sommet par addition de silicone au sommet afin de former le microballon. L'ensemble est séché à haute température.

L'invention a également pour objet un kit d'insertion d'une microsonde comprenant une micro-aiguille creuse et une microsonde selon l'invention. De préférence, la microaiguille comporte un embout biseauté pour faciliter son introduction dans l'échantillon biologique. Le positionnement de microsondes RMN à l'aide d'une micro-aiguille comprise dans un kit d'insertion, suivi du déploiement et de l'expansion de ces microsondes permet par exemple d'accéder et d'explorer par SRM/IRM l'ensemble des tissus d'un échantillon biologique de façon invasive a minima.

De préférence, une microsonde selon l'invention peut être montée en translation dans une microaiguille. Le kit peut ainsi soit comporter une microaiguille prête à l'emploi dans laquelle est déjà logée en translation une microsonde, soit une microaiguille et une microsonde prête à être montée en translation à l'intérieur de la microaiguille.

Dans un mode de réalisation, la micro-aiguille a un diamètre externe compris entre 100 et 800 micromètres, entre 200 et 700 micromètres, entre 200 et 600 micromètres, entre 300 et 500 micromètres ou entre 300 et 400 micromètres. De préférence, la micro-aiguille a un diamètre externe compris entre 300 et 500 micromètres.

Dans un mode de réalisation, la micro-aiguille a un diamètre interne compris entre 100 et 400 micromètres, entre 100 et 300 micromètres ou entre 100 et 200 micromètres. De préférence, la micro-aiguille a un diamètre interne compris entre 100 et 300 micromètres.

D'une manière générale, le diamètre de la microaiguille est strictement supérieur au diamètre externe de la microsonde, de manière à pouvoir monter la microsonde en translation à l'intérieur de la microaiguille.

De préférence, la micro-aiguille est en matériau biocompatible, de préférence en métal, en particulier en métal de type acier inoxydable.

Le kit d'insertion peut également comprendre des molécules thérapeutiques. Dans un mode de réalisation, le kit d'insertion comprend des molécules thérapeutiques pour leur administration à un sujet. Dans le contexte de l'invention, le terme « sujet » désigne un mammifère, et préférentiellement un humain, y compris un adulte, un enfant ou un nourrisson. Le terme « sujet » peut également désigner un animal non humain, en particulier un primate non humain.

Dans le contexte de l'invention, une telle administration de molécules thérapeutiques permet l'analyse de l'activité des molécules thérapeutiques administrées par la microsonde RMN selon l'invention. Ainsi, l'invention a également pour objet l'utilisation d'un kit d'insertion d'une microsonde pour l'analyse métabolique d'un échantillon biologique. L'échantillon biologique peut être analysé in vivo ou ex vivo, notamment après prélèvement d'un échantillon, tissu ou organe chez un sujet.

L'invention a également pour objet un dispositif d'imagerie ou de spectroscopie par résonance magnétique comprenant la microsonde selon l'invention, ledit dispositif d'imagerie ou de spectroscopie par résonance magnétique comprenant en outre un circuit d'accord-adaptation disposé à distance du circuit de résonance magnétique de la microsonde.

Dans un mode de réalisation, la microsonde est interfacée (via la chaîne d'amplification, de numérisation et de traitement des signaux) avec le système d'imagerie par résonance magnétique pour la production d'images et de spectres par résonance magnétique.

Avantageusement, le dispositif d'imagerie par résonance magnétique comprenant la microsonde selon l'invention permet d'obtenir des spectres d'un échantillon biologique avec une résolution spectrale inférieure à 5 Hz.

L'invention a également pour objet un procédé d'analyse métabolique d'un échantillon biologique, ledit procédé comprenant :

- l'insertion de la microsonde selon l'invention, de préférence par une micro-aiguille creuse comprenant ladite microsonde, dans un échantillon biologique ;
- l'expansion du microballon par l'introduction d'un liquide ou d'un gaz introduit à l'extrémité distale du capillaire ; et

- l'analyse métabolique de l'échantillon biologique, de préférence en utilisant un système de spectrométrie par résonance magnétique.

Dans un mode de réalisation, l'insertion de la microsonde dans un échantillon biologique et l'analyse métabolique de cet échantillon sont réalisés *in vivo* ou *ex vivo*, de préférence sur un échantillon préalablement prélevé sur le sujet.

Particulièrement, la microsonde selon l'invention a un volume de détection de l'échantillon biologique compris entre 100 et 400 nanolitres, entre 100 et 300 nanolitres ou entre 100 et 200 nanolitres, de préférence entre 150 et 300 nanolitres, entre 150 et 250 nanolitres, entre 150 et 200 nanolitres ou entre 200 et 250 nanolitres. Préférentiellement, la microsonde a un volume de détection de l'échantillon biologique d'environ 200 nanolitres. Par « volume de détection » on entend le volume de la région de l'échantillon biologique dans laquelle la microsonde a la capacité de recueillir et de transmettre le signal RMN.

Par exemple, la sensibilité de la microsonde selon l'invention a été évaluée *in vitro* sur des solutions de lactate ainsi qu'en situation d'implantation *in situ* dans des grains de raisins. Des seuils de détection de 1 mM sur le lactate ont été obtenus avec des temps d'acquisition de l'ordre de la seconde. Ces seuils de détection sont compatibles avec les concentrations de nombreux métabolites et molécules d'intérêt présents *in vivo* (NAA, lactate, créatine, glutamate, etc.), notamment dans un corps animale ou humain.

L'invention a également pour objet un procédé d'imagerie anatomique par résonance magnétique, ledit procédé comprenant :

- l'insertion de la microsonde selon l'invention, de préférence par une micro-aiguille creuse comprenant ladite microsonde, dans un échantillon biologique ;
- l'extension du microballon par l'introduction d'un liquide ou d'un gaz introduit à l'extrémité distale du capillaire ; et
- la prise d'image de l'échantillon biologique par résonance magnétique, de préférence en utilisant un système d'imagerie par résonance magnétique.

Dans un mode de réalisation, l'insertion de la microsonde dans un échantillon biologique et la prise d'images de cet échantillon sont réalisés *in vivo* ou *ex vivo*. De préférence, l'échantillon biologique est un tissu et/ou un organe d'un sujet et la microsonde est insérée à un emplacement anatomique d'intérêt dans un tissu et/ou un organe d'un sujet. L'utilisation d'une telle sonde se rapproche ainsi d'une méthode de biopsie *in situ* et non destructive sur des tissus vivants.

Particulièrement, les pathologies concernées par l'utilisation de microsondes implantables pour de l'imagerie ou de la spectroscopie RMN sont :

- le cancer, par exemple pour le développement de biomarqueurs, l'évaluation du grade de la tumeur, le suivi de la tumeur, l'évaluation de traitements thérapeutiques. Le type de cancer ciblé pouvant être le gliome, le cancer du sein, le cancer du foie, le cancer du poumon, ou les sarcomes,
- les maladies neurodégénératives, par exemple pour la quantification de neurotransmetteurs dans la maladie de Parkinson, le développement de biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaques,
- les pathologies métaboliques telles que la stéatose hépatique ou le diabète.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description qui suit et à l'examen des figures qui l'accompagnent. Celles-ci sont présentées à titre indicatif et nullement limitatif de l'invention.

Figure 1 : Représentation schématique d'un circuit RLC compris dans une microsonde selon un mode de réalisation de l'invention.

Figure 2A-2B : Représentation schématique du déploiement d'une microsonde selon un mode de réalisation de l'invention, en position dégonflée (A) et gonflée (B).

Figure 3A-3C : Représentation schématique d'un mode d'utilisation d'un kit d'insertion d'une microsonde selon la figure 2.

La figure 1 montre de manière schématique une des formes envisagées ici une forme ondulée que peut prendre un circuit RLC 5 à la surface d'un microballon selon l'invention.

La figure 2A montre de manière schématique un exemple de réalisation d'une microsonde selon l'invention comprenant un capillaire 1 comprenant une extrémité distale 2 et une extrémité proximale 3, un microballon expansible 4 solidaire de l'extrémité proximale et en communication fluide avec le capillaire 1 et un circuit de résonance magnétique 5 solidaire par des points de fixation 6 au microballon expansible 4, le microballon étant en position dégonflée. Dans ce mode de réalisation, le circuit RLC 5 est sous forme plissée lorsque le microballon est en position dégonflée.

La figure 2B montre de manière schématique ladite microsonde 10 lorsque le microballon est en position gonflée, notamment suite à l'introduction d'un fluide ou gaz 7 par l'extrémité distale 2 du capillaire 1. Dans ce mode de réalisation, le circuit RLC 5 conserve une forme plissée lorsque le microballon est en position gonflée.

La figure 3 montre de manière schématique un exemple d'utilisation d'un kit d'insertion 20 d'une microsonde 10 selon l'invention.

- Dans une première étape A, la micro-aiguille 8, à l'intérieur de laquelle est positionnée la microsonde 10, est insérée dans l'échantillon biologique d'intérêt (non représenté) ;
 - 5 - Dans une deuxième étape B, la micro-aiguille 8 est retirée et la microsonde RMN 10 laissée implantée à la position désirée.
 - Enfin, dans une troisième étape C, le microballon 4 est gonflé par l'injection d'un gaz ou liquide au niveau de l'extrémité distale 2 du capillaire 1 pour permettre le déploiement du circuit RLC 5 de la microsonde 10 avant analyse par RMN/IRM.
- 10 C'est le déploiement local de la microsonde par l'expansion du microballon qui permet d'adapter sa géométrie à la zone à analyser en SRM/IRM et d'optimiser la sensibilité en élargissant la zone de détection.

REVENDEICATIONS

1. Microsonde (10) implantable d'imagerie ou de spectroscopie par résonance magnétique comprenant :

- un capillaire (1) comprenant une extrémité distale (2) et une extrémité proximale (3), ledit capillaire ayant un diamètre externe compris entre 50 et 300 micromètres,

- au moins un microballon (4) expansible solidaire de l'extrémité proximale (3) du capillaire (1), ledit microballon (4) étant en communication fluidique avec ledit capillaire (1), et ledit microballon (4) ayant un diamètre compris entre 100 et 300 micromètres en position dégonflée et un diamètre compris entre 500 et 1000 micromètres en position gonflée ; et

- au moins un circuit de résonance magnétique expansible (5) solidaire du microballon (4), ledit circuit de résonance magnétique (5) présentant un périmètre compris entre 300 et 500 micromètres.

2. Microsonde (10) selon la revendication 1, comprenant au moins un circuit de résonance magnétique expansible (5) fixé sur la surface interne et/ou la surface externe du au moins un microballon (4), le au moins un circuit de résonance magnétique expansible (5) étant préférentiellement disposé de façon à couvrir l'ensemble de la surface interne et/ou externe du au moins un microballon (4).

3. Microsonde (10) selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le circuit de résonance magnétique expansible (5) est sous forme plissée, et/ou dans laquelle le circuit de résonance magnétique expansible (5) comprend au moins un microfil de cuivre, ayant un diamètre compris entre 10 et 70 micromètres, de préférence entre 20 et 60 micromètres, plus préférentiellement entre 30 et 50 micromètres.

4. Microsonde (10) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, comprenant une pluralité de circuits de résonance magnétique expansibles (5), préférentiellement disposés sans recouvrement entre eux lorsque le microballon est en position gonflée.

5. Microsonde (10) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle la microsonde comprend deux microballons expansibles disposés l'un dans l'autre de manière à former un microballon interne et un microballon externe, et au moins un circuit de résonance magnétique expansible étant fixé sur le microballon interne et/ou externe, et/ou dans laquelle le microballon (4) est constitué par un polymère silicone extensible, de préférence de type élastomère polydiméthylsiloxane.

6. Microsonde (10) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le volume de détection de la microsonde est compris entre 100 et 500 nanolitres, de préférence entre 200 et 300 nanolitres.
7. Kit d'insertion (20) d'une microsonde (10) comprenant une micro-aiguille (8) creuse et une
5 microsonde (10) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ladite micro-aiguille (8) ayant avantageusement un diamètre externe compris entre 300 et 500 micromètres et/ou un diamètre interne compris entre 100 et 300 micromètres.
8. Kit d'insertion (20) d'une microsonde (10) selon la revendication 7, comprenant en outre des molécules thérapeutiques.
- 10 9. Utilisation d'un kit d'insertion (20) d'une microsonde (10) selon la revendication 8 ou 9, pour l'analyse métabolique in vitro / ex vivo d'un échantillon biologique.
10. Dispositif d'imagerie ou de spectroscopie par résonance magnétique comprenant une microsonde (10) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ledit dispositif d'imagerie ou de spectroscopie par résonance magnétique comprenant en outre un circuit d'accord-adaptation
15 disposé à distance du circuit de résonance magnétique de la microsonde.
11. Procédé d'analyse métabolique in vitro / ex vivo d'un échantillon biologique, ledit procédé comprenant :
- l'insertion d'une microsonde (10) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, de préférence par une micro-aiguille creuse (8) comprenant ladite microsonde (10), dans un échantillon
20 biologique;
 - l'expansion du microballon (4) par l'introduction d'un liquide ou d'un gaz (7) introduit à l'extrémité distale (2) du capillaire ; et
 - l'analyse métabolique de l'échantillon biologique, de préférence en utilisant un système de spectroscopie par résonance magnétique.
- 25 12. Procédé d'imagerie par résonance magnétique in vitro / ex vivo, ledit procédé comprenant:
- l'insertion de la microsonde (10) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, de préférence par une micro-aiguille (8) creuse comprenant ladite microsonde (10), dans un échantillon biologique;
 - l'extension du microballon (4) par l'introduction d'un liquide ou d'un gaz (7) introduit à
30 l'extrémité distale (2) du capillaire ; et

- la prise d'image de l'échantillon biologique par résonance magnétique, de préférence en utilisant un système d'imagerie par résonance magnétique.

1/2

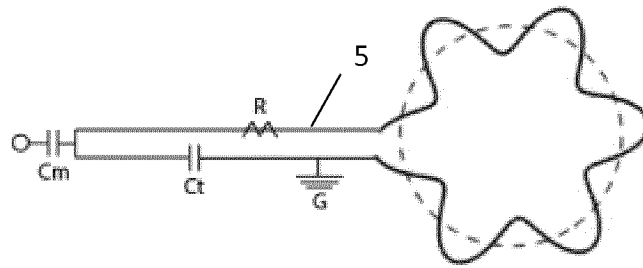


FIGURE 1

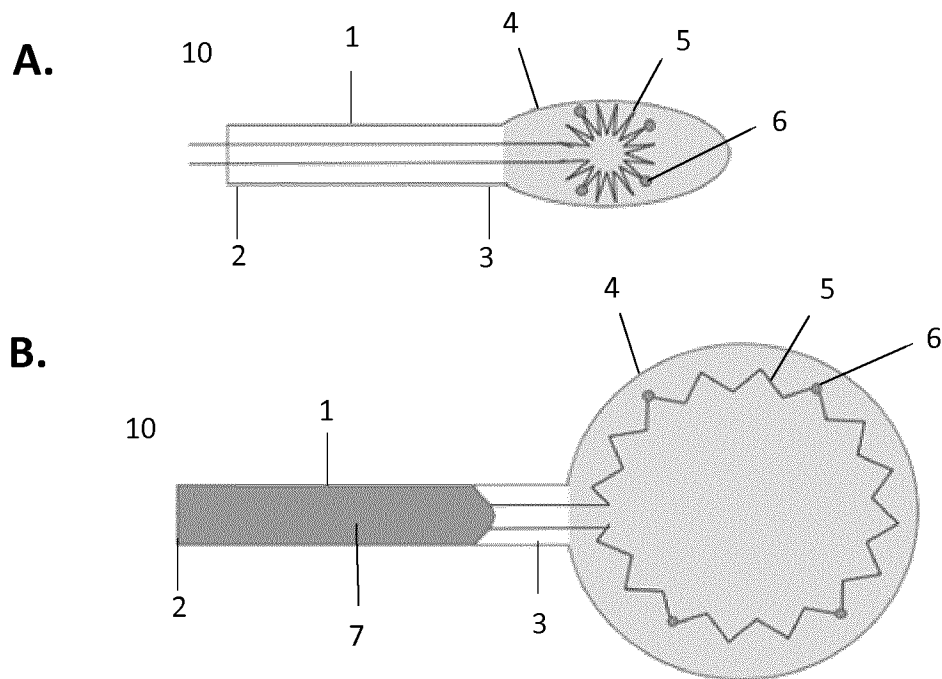


FIGURE 2

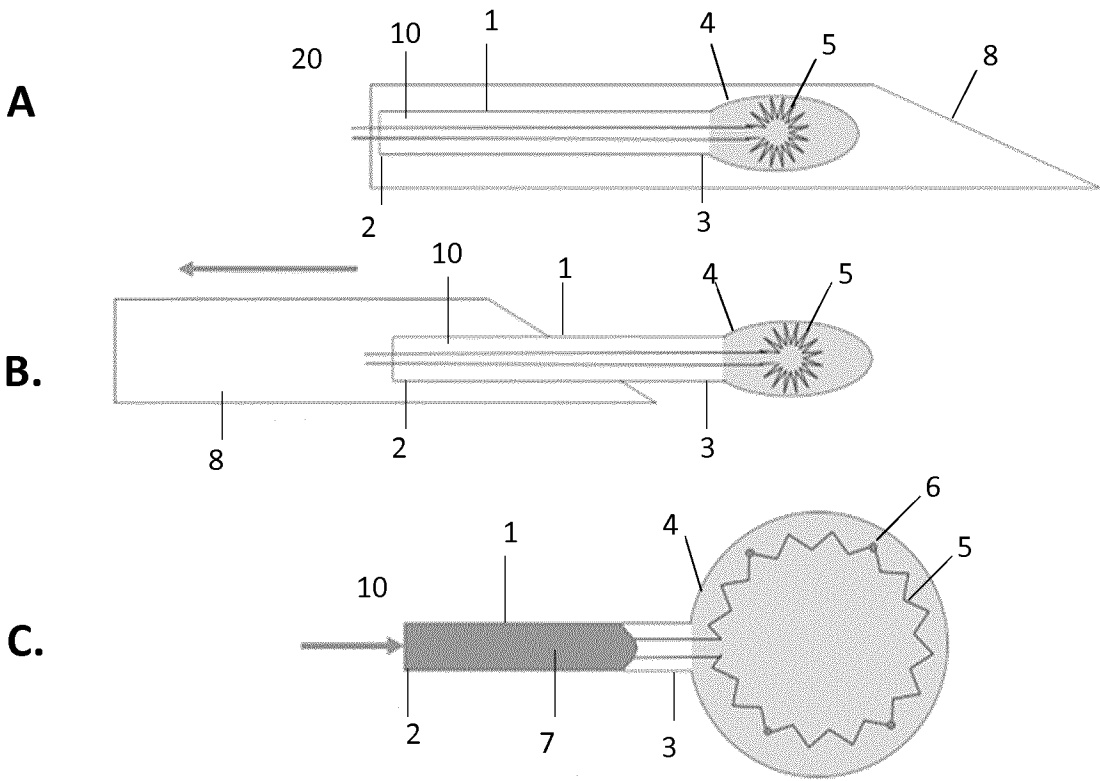


FIGURE 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2019/081367

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*A61B 5/055*(2006.01)i; *A61B 5/00*(2006.01)i; *G01R 33/20*(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B; G01R

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, BIOSIS, EMBASE, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015099965 A1 (VOLLAND NELLY A [US] ET AL) 09 April 2015 (2015-04-09) paragraphs [0024] - [0026]; figure 2	1-12
X	US 2018321338 A1 (HADLEY JOHN [US] ET AL) 08 November 2018 (2018-11-08) paragraph [0029]; figure 2	1-12
X	US 7912531 B1 (CHIU JESSICA G [US] ET AL) 22 March 2011 (2011-03-22) column 7, paragraph 6	1-12
X	HUNG CAO ET AL. "Stretchable electrochemical impedance sensors for intravascular detection of lipid-rich lesions in New Zealand White rabbits" <i>BIOSENSORS AND BIOELECTRONICS</i> , AMSTERDAM, NL, Vol. 54, 01 April 2014 (2014-04-01), pages 610-616 DOI: 10.1016/j.bios.2013.11.059 ISSN: 0956-5663, XP055626956 abstract; figure 1	1-12

☐ 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

04 February 2020

Date of mailing of the international search report

14 February 2020

Name and mailing address of the ISA/EP

European Patent Office
p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk
Netherlands

Telephone No. (+31-70)340-2040

Facsimile No. (+31-70)340-3016

Authorized officer

Clevorn, Jens

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2019/081367

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2015099965	A1	09 April 2015	NONE			
US	2018321338	A1	08 November 2018	EP	3373801	A1	19 September 2018
				US	2018321338	A1	08 November 2018
				WO	2017083498	A1	18 May 2017
US	7912531	B1	22 March 2011	NONE			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2019/081367

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. A61B5/055 A61B5/00 G01R33/20
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)
A61B G01R

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, BIOSIS, EMBASE, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2015/099965 A1 (VOLLAND NELLY A [US] ET AL) 9 avril 2015 (2015-04-09) alinéas [0024] - [0026]; figure 2 -----	1-12
X	US 2018/321338 A1 (HADLEY JOHN [US] ET AL) 8 novembre 2018 (2018-11-08) alinéa [0029]; figure 2 -----	1-12
X	US 7 912 531 B1 (CHIU JESSICA G [US] ET AL) 22 mars 2011 (2011-03-22) colonne 7, alinéa 6 ----- -/-	1-12

☒ 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

4 février 2020

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/02/2020

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

Clevorn, Jens

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2019/081367

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	HUNG CAO ET AL: "Stretchable electrochemical impedance sensors for intravascular detection of lipid-rich lesions in New Zealand White rabbits", BIOSENSORS AND BIOELECTRONICS, vol. 54, 1 avril 2014 (2014-04-01), pages 610-616, XP055626956, AMSTERDAM, NL ISSN: 0956-5663, DOI: 10.1016/j.bios.2013.11.059 abrégé; figure 1 -----	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2019/081367

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2015099965 A1	09-04-2015	AUCUN	
US 2018321338 A1	08-11-2018	EP 3373801 A1	19-09-2018
		US 2018321338 A1	08-11-2018
		WO 2017083498 A1	18-05-2017
US 7912531 B1	22-03-2011	AUCUN	