

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 18.12.17.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 21.06.19 Bulletin 19/25.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATO-
MIQUE ET AUX ENERGIES ALTERNATIVES Etablis-
sement public — FR.

⑦2 Inventeur(s) : BENAHMED SELIMEN, DANTAS DE
MORAIS BARBARA, LEMONNIER HERVE, RATEL
DAVID, SAUTER-STARACE FABIEN, TORRES-MAR-
TINEZ NAPOLEON et COSTECALDE THOMAS.

⑦3 Titulaire(s) : COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATO-
MIQUE ET AUX ENERGIES ALTERNATIVES Etablis-
sement public.

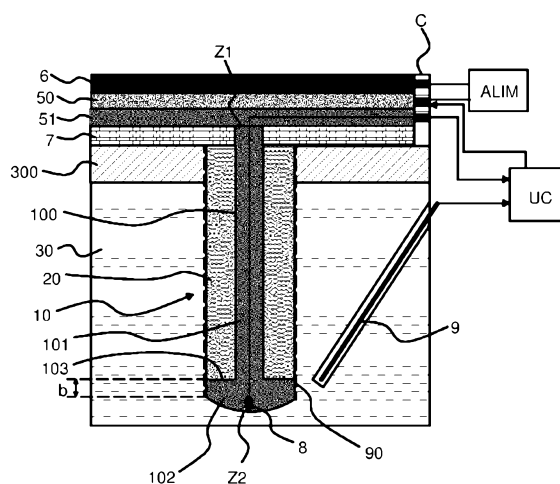
⑦4 Mandataire(s) : INNOVATION COMPETENCE
GROUP.

⑤4 **SONDE IMPLANTABLE POUR DISPOSITIF DE REFROIDISSEMENT LOCALISE ET DISPOSITIF INCLUANT
LADITE SONDE.**

⑤7 L'invention concerne une sonde (10) implantable pour
dispositif de refroidissement (1) localisé d'un organe d'un
être vivant, présentant une forme allongée suivant un axe
longitudinal, ladite sonde comportant :

Une âme conductrice (100) présentant une extrémité
proximale et une extrémité distale, ladite âme conductrice
(100) comprenant une première zone de contact (Z1) desti-
née à être en contact avec un dispositif refroidissant à son
extrémité proximale, une deuxième zone de contact (Z2)
destinée à venir en contact avec ledit organe à son extré-
mité distale et une tige (101) agencée entre sa première zone
de contact et sa deuxième zone de contact pour former une
zone de transfert de froid de sa première zone de contact
vers sa deuxième zone de contact,

Un élément isolant (20a, 20b) de la chaleur présentant
un canal central dans lequel est insérée ladite tige (101).



Sonde implantable pour dispositif de refroidissement localisé et dispositif incluant ladite sonde

La présente invention se rapporte à une sonde implantable employée dans un
5 dispositif de refroidissement localisé d'un organe, tel que par exemple le cerveau humain. L'invention concerne également le dispositif de refroidissement localisé incluant ladite sonde.

État de la technique

10 Il est connu de traiter certaines maladies en effectuant un refroidissement localisé des tissus. C'est le cas par exemple des maladies comme l'épilepsie pour lesquelles un refroidissement localisé de la zone épileptogène permet de bloquer l'émergence de crises ou de limiter leur propagation. Ceci présente un intérêt pour les patients atteints de cette pathologie et que l'on ne peut traiter par les médicaments
15 conventionnels, du fait de leur caractère pharmaco-résistant.

Pour réaliser un tel refroidissement, ces dispositifs comportent une sonde permettant de réaliser un transfert de froid généré par un module à effet Peltier vers une extrémité distale de la sonde. L'extrémité ainsi refroidie du dispositif est appliquée sur la zone à traiter.

20 Un tel dispositif est par exemple décrit dans le document **US2009/005843A1**. Ce document propose un dispositif dans lequel la sonde présente une chambre sur toute sa longueur, dans laquelle est placé un fluide permettant de réaliser un transfert thermique de son extrémité proximale en contact avec un dispositif refroidissant vers son extrémité distale (caloduc). Cependant, une telle solution s'avère peu efficace en
25 raison des pertes thermiques qui se produisent le long de la sonde. Ainsi, pour obtenir un niveau de refroidissement satisfaisant en bout de sonde, il sera nécessaire de fournir beaucoup d'énergie en entrée. De plus, la température particulièrement élevée appliquée en entrée pourra entraîner des dégâts au niveau des tissus de l'être vivant qui sont présents au contact du dispositif ou à proximité. Enfin, compte tenu de ses fortes
30 pertes thermiques, rien n'est assuré quant à l'obtention d'un refroidissement suffisant en bout de sonde.

Un objectif de l'invention est ainsi de proposer une sonde destinée à être employée dans un dispositif de refroidissement, qui permette de limiter les pertes
35 thermiques, améliorant ainsi son efficacité. La sonde devra également être

techniquement réalisable et fonctionnelle pour des applications de type pré-clinique ou clinique.

La sonde pourra présenter une configuration adaptée à une utilisation préclinique ou à une implantation clinique longue durée, qui minimise les risques médicaux, que ce soit lors de son implantation ou en fonctionnement et qui peut
5 notamment dans l'une de ses variantes fonctionner à tout instant sur commande, en boucle fermée ("closed loop"), par exemple lors des prémices d'une crise d'épilepsie.

10 **Exposé de l'invention**

L'objectif évoqué ci-dessus est ainsi rempli par une sonde implantable pour dispositif de refroidissement localisé d'un organe d'un être vivant, présentant une forme allongée suivant un axe longitudinal, ladite sonde comportant :

- Une âme conductrice présentant une extrémité proximale et une extrémité
15 distale, ladite âme conductrice comprenant une première zone de contact destinée à être en contact avec un dispositif refroidissant à son extrémité proximale, une deuxième zone de contact destinée à venir en contact avec ledit organe à son extrémité distale et une tige agencée entre sa première zone de contact et sa deuxième zone de contact pour former une zone de
20 transfert de froid de sa première zone de contact vers sa deuxième zone de contact,
- Un élément isolant de la chaleur présentant un canal central dans lequel est insérée ladite tige.

Selon une réalisation particulière, ledit élément isolant de la chaleur comporte
25 une enceinte à double-paroi définissant entre deux parois un espace creux fermé de manière hermétique. Selon une particularité, ledit espace creux est placé sous-vide.

Selon une autre particularité, ledit élément isolant de la chaleur comporte un matériau isolant thermique placé dans ledit espace creux. Il peut s'agir d'un gaz inerte.

Selon une autre réalisation particulière, ledit élément isolant de la chaleur
30 comporte un manchon réalisé dans un matériau isolant et un revêtement hermétique recouvrant ledit manchon. Ledit manchon peut être réalisé dans un matériau de type aérogel de silice et ledit revêtement du manchon peut être formé d'un assemblage de couches de type SiOx/Parylene-C.

Selon une particularité, ladite tige présente une section transversale constante
35 sur toute sa longueur.

Selon une autre particularité, ladite âme conductrice comporte une section transversale élargie par rapport à ladite tige, formant un épaulement et comprenant ladite deuxième zone de contact.

5 Selon une autre particularité, ladite âme conductrice est fabriquée dans un matériau à forte conductivité thermique choisi parmi le cuivre, l'or, le diamant et le graphite.

Selon une autre réalisation particulière, ladite âme conductrice comporte une traversée formant un canal longitudinal sur toute sa longueur débouchant sur sa deuxième zone de contact.

10 Selon une autre particularité, la sonde comporte un organe d'obturation agencé pour venir occuper ledit canal formé par ladite traversée.

L'invention concerne également un dispositif de refroidissement localisé d'un organe d'un être vivant, comprenant un dispositif refroidissant, ledit dispositif de
15 refroidissement comportant une sonde telle que celle définie ci-dessus, ladite première zone de contact de la sonde étant en contact avec ledit dispositif refroidissant.

Selon une particularité, le dispositif refroidissant comporte un élément refroidissant et un élément échangeur thermique agencé entre ledit élément refroidissant et ladite première zone de contact de la sonde.

20 Selon une autre particularité, l'élément refroidissant comporte un module à effet Peltier.

Selon une autre particularité, le dispositif comporte une sonde de température agencée à proximité de ladite deuxième zone de contact de la sonde.

25 Selon une autre particularité, le dispositif comporte une gaine agencée autour dudit élément isolant de la chaleur et comportant des contacts électriques configurés pour mesurer une activité électrique.

Selon un aspect particulier de l'invention, il faut noter que la sonde peut être
30 utilisée pour des applications cliniques (chez l'humain) mais toutes les variantes définies peuvent être utilisées en préclinique (animaux non humains). La version avec traversée pour injection de médicament présente un intérêt particulier dans une application de cancérologie. Elle permet d'allier un apport de froid à une injection médicamenteuse.

35 Selon un aspect particulier de l'invention, dans les applications cliniques (chez l'humain), les matériaux présentant les conductivités thermiques les plus élevées seront privilégiés (le diamant pur par exemple) pour réaliser l'âme conductrice.

Le dispositif de l'invention pourra notamment être intégré dans un système fonctionnant en boucle fermée et employant des moyens de détection adaptés. Les moyens de détection sont par exemple agencés pour détecter un foyer épileptogène et le dispositif de l'invention est alors adapté pour générer un refroidissement d'intensité adaptée pour contribuer alors à l'arrêt de la crise ou à bloquer son émergence.

Brève description des figures

D'autres caractéristiques et avantages vont apparaître dans la description détaillée qui suit faite en regard des dessins annexés dans lesquels :

- 10 - La figure 1 représente de manière schématique, le principe de fonctionnement du dispositif de refroidissement de l'invention ;
- La figure 2 représente de manière schématique, le dispositif de refroidissement de l'invention, dans lequel la sonde est réalisée suivant une première variante de réalisation ;
- 15 - Les figures 3A et 3B représentent de manière schématique, le dispositif de l'invention, dans lequel la sonde est réalisée suivant une deuxième variante de réalisation ;
- Les figures 4A et 4B représentent de manière schématique l'élément isolant employé dans le dispositif de refroidissement de l'invention selon une première variante de réalisation ;
- 20 - Les figures 5A et 5B représentent de manière schématique l'élément isolant employé dans le dispositif de refroidissement de l'invention selon une deuxième variante de réalisation ;
- Les figures 6 à 9 représentent des courbes de simulation de fonctionnement d'un dispositif conforme à l'invention, selon différentes options de réalisation ;
- 25

Description détaillée d'au moins un mode de réalisation

L'invention concerne notamment un dispositif de refroidissement localisé d'un organe en vue de refroidir ses tissus. De manière non limitative, ledit organe sera par exemple le cerveau 30 d'un être vivant.

De manière non limitative, le dispositif de l'invention sera par exemple adapté au traitement de différentes pathologies, par exemple :

- Epilepsie,
- 35 - Traumatisme crânio-encéphalique,
- Neuro-Cancer,

- Maladie de Parkinson ou autres maladies du mouvement telles que les dystonies, les tremblements essentiels, la chorée de Huntington.

Bien entendu, moyennant certaines adaptations, il faut comprendre qu'il pourra être employé pour traiter d'autres pathologies.

5 Dans le cas du traitement d'une crise d'épilepsie, la source de froid générée est destinée à être mise au contact des foyers épileptogènes ou de toute autre zone du cerveau 30 accessible chirurgicalement en utilisant des méthodes minimalement invasives stéréotaxiques. Le refroidissement généré contribue alors à l'arrêt de la crise ou à bloquer son émergence.

10 En référence aux figures 1 à 5B, l'invention se présente sous la forme d'un dispositif de refroidissement 1 localisé, biocompatible et pour implantation chronique. Il pourra par exemple agir sur commande à tout instant, par exemple lorsque l'apparition d'une crise d'épilepsie est détectée, en utilisant des algorithmes de détection des crises en boucle fermée ("closed loop").

15 Le dispositif de refroidissement peut être utilisé pour des applications cliniques (chez l'humain) mais toutes les variantes présentées ci-dessous peuvent être utilisées en préclinique (animaux non humains).

Le dispositif de refroidissement 1 comporte une sonde 10.

20 La sonde 10 se présente sous la forme d'un élément allongé suivant un axe dit longitudinal (vertical dans le plan de la feuille sur les figures annexées).

Selon sa constitution, la sonde 10 pourra présenter une architecture rigide sur toute sa longueur ou une architecture souple. Par architecture souple, on entend une architecture permettant de courber la sonde 10 avec un coefficient de déformation non nul. Ce coefficient de déformation pourra être variable selon l'application visée.

25 La sonde 10 comporte une âme thermiquement conductrice 100 s'étendant sur toute la longueur de la sonde et comprenant une extrémité proximale et une extrémité distale.

L'âme conductrice 100 peut présenter une symétrie de révolution autour de son axe central.

30 L'âme conductrice 100 pourra être réalisée dans un matériau choisi pour permettre un transfert de frigorie efficace et adapté aux contraintes de refroidissement à conférer au dispositif. De manière non limitative, il pourra s'agir d'un matériau métallique tel que par exemple le cuivre, l'or ou d'un matériau de type graphite ou diamant pur synthétique ou naturel. Dans le cas d'une âme conductrice 100 en or, celle-ci pourra être

réalisée sous la forme d'une tresse souple. Il pourra également s'agir d'une âme conductrice en cuivre uniformément recouverte d'environ 10µm d'un matériau biocompatible (Parylène, SiOx, Or...).

5 L'âme conductrice 100 comporte une première zone de contact Z1 du côté de son extrémité proximale et une deuxième zone de contact Z2 du côté de son extrémité distale. Entre sa première zone de contact et sa deuxième zone de contact, l'âme conductrice comporte une tige 101.

La tige 101 peut présenter une section transversale circulaire.

10 Sa première zone de contact est destinée à être en contact avec un dispositif refroidissant. Cette première zone de contact Z1 peut être élargie de manière à maximiser l'échange thermique.

Sa deuxième zone de contact Z2 est formée à la surface d'un doigt 102 présentant une section transversale élargie par rapport à la section transversale de la tige. La différence de section entre ledit doigt 102 et ladite tige 101 crée un épaulement
15 103.

La sonde 10 comporte également un élément isolant 20 de la chaleur.

Cet élément isolant 20 est destiné à venir isoler de la chaleur la zone de transfert de l'âme conductrice 100 afin d'assurer un transfert de froid efficace de la
20 première zone de contact Z1 vers la deuxième zone de contact Z2. L'élément isolant 20 permet de limiter les échanges thermiques entre le cerveau 30 qui est à la température de 37°C et l'âme conductrice, afin d'assurer un transfert de froid de la première zone de contact Z1 vers la deuxième zone de contact Z2.

En références aux figures 4A à 5B, l'élément isolant 20a, 20b peut être réalisé
25 selon différentes variantes de réalisation. De manière générale, Il comporte un canal 201 central axial dans lequel est insérée ladite tige 101 de la sonde. Une fois en place, l'élément isolant 20a, 20b vient en appui par une section d'extrémité contre l'épaulement 103 formé sur l'âme conductrice 100. L'élément isolant 20a, 20b présente un espace à fonction d'isolation thermique, rempli d'un matériau isolant thermiquement ou placé
30 sous-vide.

Le canal central peut être réalisé suivant une section circulaire et présenter un diamètre interne compris entre 0.5mm et 1.8mm maximum.

Dans une première variante de réalisation représentée sur les figures 4A et 4B, l'élément isolant 20a se présente sous la forme d'une enceinte 200a à double-paroi latérale, définissant entre les deux parois un espace creux 203a. Les deux parois 202a ainsi réalisées peuvent être à section circulaire et agencées de manière concentrique.

- 5 Les parois 202a peuvent être réalisées dans un matériau présentant une conductivité thermique faible tel que par exemple un acier inoxydable, le zirconium ou le verre. Des entretoises 204a peuvent être ajoutées pour assurer une fermeture hermétique de l'espace creux, du côté inférieur et du côté supérieur de l'enceinte. Les deux entretoises 204a peuvent être réalisées en verre et permettent de maintenir une distance
- 10 d'écartement suffisante entre les deux parois. Des soudures LASER ou des brasures peuvent être employées pour assurer la fixation et le scellement des entretoises.

L'espace creux 203a est utilisé pour remplir une fonction d'isolation thermique. Pour cela, il peut être placé sous vide (pression comprise entre 10^{-2} à 10^{-5} mbar) ou comporter un matériau isolant tel qu'un gaz inerte (Argon, Azote sec).

- 15 Dans une autre variante de réalisation représentée sur les figures 5A et 5B, l'élément isolant 20b se présente sous la forme d'un manchon 200b réalisé dans un matériau isolant thermiquement sur lequel est réalisé un revêtement 202b formant une double-paroi autour du matériau isolant. Ce revêtement 202b du manchon 20b peut être réalisé dans un matériau hermétique vendu sous la dénomination Hermesal® (marque
- 20 déposée). Le matériau isolant 203b est avantageusement un super isolant tel que de l'aérogel de silice. Il pourra être fabriqué à partir d'un moule dédié. Le revêtement peut se composer d'un empilement de couches SiOx / Parylene-C. Le procédé de fabrication du revêtement dans ce matériau consiste en un dépôt CVD (dépôt chimique en phase vapeur) d'un empilement de couches SiOx / Parylene-C. En fonction du nombre de
- 25 couches, l'épaisseur peut varier de quelques μm s à quelques dizaines de μm s (1 jour de dépôt = $20\mu\text{m}$). Ce procédé garantit une homogénéité tridimensionnelle et s'effectue à température ambiante. Une fois le processus de revêtement terminé, le manchon d'aérogel revêtu est nettoyé par solvant.

- L'un des avantages de l'élément isolant 20b selon ce deuxième mode de
- 30 réalisation réside dans sa souplesse. Combiné avec une âme conductrice 100 de type tresse (or ou cuivre revêtu), il permet de créer une sonde 10 présentant un profil souple, permettant notamment de faciliter son installation et de diminuer l'ampleur des dommages occasionnés lors de son implantation.

En référence à la figure 2, l'âme conductrice 100 peut présenter une section transversale pleine sur toute sa longueur.

Dans une variante représentée sur les figures 3A et 3B, l'âme conductrice 100 peut également comporter une traversée 104 centrale axiale débouchant d'un côté au niveau de première zone de contact Z1 et de l'autre côté au niveau de sa deuxième zone de contact Z2.

De manière non limitative, la traversée 104 centrale axiale peut être employée pour faire passer une tubulure permettant l'injection de médicaments, pour le passage d'une ou plusieurs fibres optiques, d'une sonde de température ou pour porter une sonde portant des contacts permettant des enregistrements électrophysiologiques. Un dispositif d'injection 105, comprenant notamment une pompe et un dispositif d'évacuation des bulles d'air, pourra être connecté sur ladite tubulure pour l'injection d'un fluide.

Sur la figure 3B, le dispositif de refroidissement peut comporter un organe d'obturation 4 comprenant au moins une tige d'obturation 40 destinée à être insérée dans la traversée 104 pour occuper le canal formé par la traversée lorsque celle-ci n'est pas employée. La tige d'obturation peut être réalisée dans un matériau identique à celui de l'âme conductrice.

L'organe d'obturation 4 peut également comporter un élément de préhension 41 solidaire de ladite tige d'obturation, agencé du côté de son extrémité proximale. Ledit élément de préhension 41 est destiné à faciliter la manipulation de la tige d'obturation 40 et peut être réalisé dans un matériau isolant thermiquement.

Cette variante de réalisation des figures 3A et 3B sera adaptée pour une application clinique, notamment sur l'être humain, dans le domaine de la cancérologie. Elle permet d'allier traitement médicamenteux (chimiothérapie) et application d'un refroidissement localisé. De manière non limitative, cette solution présente un intérêt pour le traitement des métastases cérébrales et des tumeurs non résécables (dont certaines tumeurs cérébrales) :

1. Cas des métastases cérébrales : dans le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer du poumon à petites cellules, le cancer du sein et le cancer colorectal, les patients atteints de métastases cérébrales ont de manière générale un mauvais pronostic et une médiane de survie de quelques mois

après diagnostic (Jandial R, 2017, Ulahannan D, 2017, Lukas RV, 2017, Silva IL, 2017).

2. Concernant les tumeurs cérébrales, certaines sont non résécables car situées dans les zones fonctionnelles : l'emplacement et la taille de la tumeur cérébrale, ainsi que d'autres facteurs individuels, déterminent si une tumeur est résécable ou non résécable. Certaines tumeurs sont considérées comme non résécables si elles sont situées dans des zones critiques du cerveau, où l'exérèse chirurgicale serait trop dangereuse ou causerait trop de dommages au tissu cérébral sain. L'invention permettrait de cibler dans un premier temps les gliomes qui sont non résécables et qui présentent un mauvais pronostic (Iaccarino C, 2015).

En référence aux figures 2, 3A et 3B, le dispositif de refroidissement, incluant ladite sonde, comporte pour sa part un dispositif refroidissant.

- 15 Ce dispositif refroidissant est agencé en contact avec ladite première zone de contact Z1 de l'âme conductrice 100 de la sonde afin d'assurer un transfert thermique de l'un à l'autre. Le dispositif refroidissant peut être situé à l'extérieur de l'être vivant.

Le dispositif refroidissant peut comporter un élément refroidissant 50. De manière non limitative, l'élément refroidissant 50 peut comporter un module à effet Peltier.

- 20 Le dispositif refroidissant peut comporter un élément échangeur thermique 51 destiné à être agencé entre ledit élément refroidissant 50 et ladite première zone de contact Z1 de l'âme conductrice 100. L'élément échangeur thermique 51 est choisi avec des caractéristiques de conductivité thermique élevées, ce qui permet notamment de déporter l'élément refroidissant 50 par rapport à l'âme conductrice. L'élément échangeur thermique peut présenter une partie élargie par rapport à la tige 101 de l'âme conductrice afin de maximiser les échanges thermiques avec l'élément refroidissant 50. L'élément échangeur thermique 51 et l'âme conductrice sont avantageusement réalisés à partir de deux pièces distinctes assemblées entre elles.

30

Le dispositif de refroidissement peut comporter un dissipateur thermique 6 (figure 2) agencé en contact avec l'élément refroidissant 50, avec la partie chaude du module à effet Peltier si ce type de module est employé. Le dissipateur thermique 6 peut être de type passif et/ou actif. De type passif, il peut alors comporter des ailettes ou

autres solutions classiques permettant de dissiper de la chaleur vers l'extérieur. De type actif, le dissipateur thermique peut comporter un ventilateur ou un système de refroidissement par liquide. Toute autre solution de dissipation pourrait être envisagée.

5 Selon une réalisation particulière, le dispositif de refroidissement peut comporter un élément de transduction thermique 60 (figures 3A et 3B) destiné à être en contact avec la partie chaude de l'élément refroidissant pour convertir la chaleur en énergie électrique. L'énergie électrique générée est par exemple employée pour charger la batterie du dispositif. Cet élément peut venir compléter ou remplacer le dissipateur thermique 6.

10

Le dispositif de refroidissement peut comporter un élément isolant thermique 7 (figures 2, 3A et 3B) agencé sous l'élément échangeur thermique 51 et destiné à isoler le patient (le crane 300) par rapport audit échangeur.

15 Le dispositif de refroidissement peut comporter une unité de commande et de traitement UC.

L'unité de commande et de traitement UC comporte au moins un microprocesseur et des moyens de mémorisation. Elle est destinée à exécuter des instructions logicielles représentatives d'une séquence de traitement de la pathologie par le dispositif. Elle comporte notamment des moyens de commande du dispositif de
20 refroidissement. Elle comporte également une ou plusieurs interfaces de communication destinées à communiquer avec les différentes entités, notamment des moyens de détection. Les liaisons de communication pourront être filaire ou sans-fil.

Le dispositif de refroidissement 1 intègre préférentiellement au moins un capteur de température 8 pour déterminer la température au niveau du doigt froid de la sonde. Les données de températures T° mesurées par le capteur sont avantageusement
25 envoyées vers l'unité de commande et de traitement UC en vue de contrôler en temps réel le niveau de refroidissement appliqué par le dispositif de l'invention et de le réguler si nécessaire en exécutant une boucle de régulation de température. Le capteur de température 8 peut être un thermocouple placé en bout de sonde 10, au niveau de sa
30 deuxième zone de contact Z2, et connecté via une liaison sans fil ou filaire à ladite unité de commande et de traitement UC. En cas de liaison filaire, le fil peut traverser l'âme conductrice 100 suivant une direction parallèle à son axe.

Le dispositif de refroidissement comporte une source d'alimentation électrique ALIM, pour alimenter l'élément refroidissant 50 et les autres éléments tels que le

dissipateur thermique si celui-ci est actif. De manière non limitative, la source d'alimentation électrique ALIM peut être une batterie rechargeable.

Le dispositif de refroidissement peut comporter un connecteur C adapté pour relier l'élément refroidissant et le dissipateur thermique (actif) à la source d'alimentation électrique ainsi que le capteur de température à l'unité de commande et de traitement UC.

Des moyens de détection 9 peuvent être employés en parallèle pour détecter l'apparition de la pathologie à traiter. Dans le cas d'une crise d'épilepsie, ces moyens de détection 9 sont implantés au niveau crânien pour détecter une zone épileptogène (figure 1). Lorsque les prémices d'une crise sont détectées, les moyens de détection 9 envoient un signal S1 à l'unité de commande et de traitement UC. L'unité de commande et de traitement UC émet alors une commande (S2) vers le dispositif de refroidissement de l'invention. Le dispositif de refroidissement de l'invention est commandé pour générer un refroidissement adapté à la pathologie traitée. Une régulation de température T° est opérée grâce au capteur de température 8 en fonction d'une température de consigne. La température de consigne peut être déterminée automatiquement par l'unité de commande et de traitement UC ou manuellement. S'il s'agit d'une crise d'épilepsie, l'intensité du refroidissement et sa durée d'application seront préférentiellement liés au niveau d'intensité de la crise qui a été mesuré par les moyens de détection 9. Les moyens de détection peuvent comporter des électrodes de type EEG ou des électrodes de types SEEG (stéréoélectroencéphalographie). Selon un aspect particulier de l'invention, une électrode comprenant plusieurs contacts peut être réalisée sur la surface externe d'une gaine 90 formée dans un matériau biocompatible et agencée autour de l'élément isolant 20a, 20b (figures 2 à 3B). Ces contacts permettent de mesurer une activité cérébrale. Ils peuvent venir directement au contact de l'organe situé en périphérie de la sonde. La gaine 90 pourra être rétractable. Sur les figures 2 à 3B, pour marquer son caractère optionnel, la gaine est indiquée en pointillés autour de l'élément isolant 20a, 20b. Cette gaine 90 de mesure peut être employée en remplacement ou en complément des moyens de détection 9.

De manière non limitative, la section transversale du dispositif de refroidissement (âme, manchon ou enceinte) peut présenter un diamètre externe allant de 1 à 3.3mm. Dans sa version sans traversée, l'âme conductrice peut présenter un

diamètre compris entre 0.5 et 1.2mm. Dans sa version avec une traversée centrale axiale, l'âme conductrice peut présenter un diamètre compris entre 0.8 et 1.5mm. Dans ce cas, la traversée peut présenter un diamètre compris entre 0.4 et 0.7mm. Par ailleurs, la sonde du dispositif pourra s'enfoncer sur une longueur allant de 1 à 10cm en fonction de la cible à atteindre.

De manière non limitative, les différents composants du dispositif qui ne sont pas implantés pourront être placés dans un même boîtier destiné à venir se positionner sur la sonde. Le boîtier pourra notamment renfermer un ou plusieurs des éléments suivants choisis parmi l'élément isolant thermique 7, l'élément échangeur thermique 51, l'élément refroidissant 50, le transducteur thermique 60 et/ou le dissipateur 6, la batterie, l'unité de commande et de traitement UC.

Tenant compte des différentes caractéristiques exposées ci-dessus, les figures 2, 3A et 3B proposent plusieurs variantes de réalisation possibles du dispositif de refroidissement. Ces variantes sont à considérer de manière non limitative.

Figure 2

Le dispositif de refroidissement comporte :

- Une âme conductrice 100 présentant une section transversale pleine circulaire sur toute sa longueur ;
- L'âme conductrice 100 comporte un doigt froid de section élargie à son extrémité distale ;
- Un élément isolant 20 réalisé selon l'un des modes de réalisation exposés ci-dessus est agencé autour de la tige 101 de l'âme conductrice 100 ;
- L'élément isolant est enfilé par son canal central autour de la tige 101 de l'âme conductrice et vient s'appuyer contre l'épaulement 103 ;
- Un élément refroidissant 50 est employé pour assurer le refroidissement ;
- Un élément échangeur thermique 51 est placé en contact d'un côté avec l'âme conductrice et de l'autre côté avec l'élément refroidissant ;
- Un élément isolant thermique 7 est agencé entre la surface du crâne et l'élément échangeur thermique ;

- Un dissipateur thermique 6 est agencé en contact de l'élément refroidissant pour dissiper la chaleur générée vers l'extérieur ;
- Le dissipateur thermique 6 est par exemple choisi actif ;
- Une alimentation ALIM permet d'alimenter en électricité l'élément refroidissant et/ou le dissipateur thermique
- L'unité de traitement et de commande UC reçoit les données des moyens de détection 9 et applique une régulation de température en commandant l'élément refroidissant 50 de manière adaptée ;
- La gaine 90 est également agencée pour réaliser des mesures, en complément ou en remplacement des moyens de détection 9 ;

Figures 3A et 3B

Par rapport au dispositif de refroidissement de la figure 2, cette deuxième configuration présente les particularités suivantes :

- Le dispositif présente une traversée 104 formant un canal central axial dans l'âme conductrice 100, permettant l'injection d'un médicament (figure 3A) par exemple via une tubulure, le passage d'une ou plusieurs fibres optiques, d'une sonde de température et/ou d'une électrode d'enregistrement ;
- Un dispositif d'injection 105 peut être employé pour injecter le médicament, par exemple sous forme liquide, à travers une tubulure passant dans la traversée ;
- Dans le cadre d'une application préclinique, la traversée 104 peut être occupée par le dispositif d'obturation si elle n'est pas employée (figure 3B) ;
- Un capteur de température 8 placé en bout de sonde est décalé radialement pour permettre la création de la traversée ;
- Un transducteur thermique 60 permet de convertir l'énergie thermique générée par l'élément refroidissant 50 en énergie électrique ;
- L'unité de traitement et de commande reçoit les données des moyens de détection et applique une régulation de température en commandant l'élément refroidissant 50 de manière adaptée et peut également commander le dispositif d'injection 105 pour contrôler l'injection d'un médicament par la traversée ;

Les figures 6 à 9 permettent d'illustrer le comportement thermique du dispositif de refroidissement de l'invention, selon différents paramètres.

Sur chaque diagramme, la courbe C1 en haut correspond au refroidissement par rapport à la température du cerveau et la courbe C2 plus basse correspond au refroidissement en surface externe de l'isolant thermique. L'abscisse (D) correspond à la longueur du dispositif normalisée. Ainsi, $D=0$ correspond à la partie froide de l'élément Peltier et $D=1$ correspond au bout de la sonde. L'ordonnée (T) correspond à la température (en °C). Les simulations ont été réalisées pour différentes longueurs "b" de la partie cylindrique de la tête de la sonde (voir figures 2, 3A et 3B). La puissance à extraire des tissus pour arriver à atteindre les 10°C de refroidissement varie selon le paramètre "b".

Figure 6 – 1^{ère} configuration

Dans cette configuration, la sonde comporte un élément isolant de type manchon d'aérogel de silice, entourant une âme conductrice.

1. Revêtement manchon : SiOx/Parylene-C.

Conductivité thermique : 0.082W/m/K

Épaisseur par parois : 10µm (4 parois)

2. Isolant thermique Aérogel de Silice

Conductivité Thermique : 0.015W/m/K

Épaisseur par parois: 730µm (2 parois)

Diamètre intérieur « d_{co} »: 1.8mm

Diamètre extérieur « d »: 3.3mm

3. Âme conductrice pleine :

Matériaux : Or ou cuivre revêtu d'or (10µm d'épaisseur)

Longueur « L »: 70mm

Diamètre intérieur de la partie cylindrique « d_{ci} »: 0

Diamètre extérieur de la partie cylindrique « d_{co} »: 1.8mm

Concernant les courbes C1, nous observons que pour atteindre un refroidissement de 10°C en bout de sonde, il faudra refroidir d'une valeur relative comprise entre 22.66°C (figure 6.1) dans la meilleure configuration et jusqu'à 32.44°C

dans la moins performante des solutions (figure 6.6). Les valeurs de température de refroidissement en entrée sont facilement atteignables avec les dispositifs de refroidissement, type PELTIER, proposés dans le commerce.

La meilleure configuration en ce qui concerne l'isolation thermique est celle présentée sur la courbe C2 de la figure 6.1, avec 1.52°C de refroidissement en entrée et 0.67°C en sortie de l'isolant.

Figure 7 – 2ème configuration

Dans cette configuration, l'isolation thermique sera réalisée à partir d'une enceinte sous vide. Les parois de l'enceinte seront soit en zircone soit en acier Inox qui sont deux matériaux mauvais conducteurs thermiques. L'âme conductrice est choisie creuse avec une traversée axiale.

1. Paramètres de l'enceinte

Conductivité Thermique Acier Inox : 16 W/m/K

Conductivité Thermique Zircone : 2.5 W/m/K

Épaisseur par parois : 250µm (4 Parois)

Épaisseur de vide entre 2 parois : 400µm

Pression « Vide »: 10^{-2} mbar

Diamètre intérieur : 1.5mm

Diamètre extérieur : 3.3mm

2. Âme conductrice

Matériaux : Or ou cuivre (revêtu de 10µm d'or)

Longueur : 70mm

Diamètre intérieur de la partie cylindrique : 0.45mm

Diamètre extérieur de la partie cylindrique : 1.5mm

Diamètre extérieur de la partie Hémisphérique : 3.3mm (bout de la sonde)

Les diagrammes 7.1, 7.2 et 7.3 correspondent à une âme en cuivre pour différentes valeurs de "b". A partir des courbes C1, on peut voir que pour atteindre en bout de sonde 10°C de refroidissement, les températures de refroidissement d'entrée nécessaires varient entre 24.52°C et 31.28°C. Ces valeurs varient selon la puissance à extraire et donc directement en fonction de la valeur de « b ».

A partir des courbes C2, la variation va de 0.41°C à 0.52°C de refroidissement en entrée de la sonde ce qui nous indique des pertes minimales sur la surface extérieure de l'isolant thermique.

5 D'autre part si nous comparons les diagrammes 7.2 et 7.4 nous pouvons observer qu'il n'y a pas d'effet notable de remplacer la zircone par de l'acier inox malgré une conduction thermique de l'inox huit fois plus importante que celle de la zircone, mais dont les coûts de transformation sont beaucoup moins onéreux.

Figure 8

10 Le diagramme 8.1 (âme conductrice en Or) nous indique qu'il faut appliquer une température qui permet un refroidissement en entrée du dispositif de 31.21°C pour atteindre les 10°C de refroidissement en sortie de la sonde, température d'entrée à comparer avec celle du diagramme 7.2 qui est de 26.55°C. Le cuivre est un meilleur conducteur thermique que l'Or même si l'écart constaté est relativement faible.

15

Figure 9

Dans le cas d'une âme conductrice en graphite pyrolytique ou en diamant pur synthétique nous obtenons de bien meilleurs résultats, leurs conductivités thermiques étant bien supérieures à celle de l'Or ou du cuivre (figure 9-diagramme 9.1). Ces solutions peuvent répondre à l'exigence de biocompatibilité et seraient privilégiées pour un usage clinique du système.

20

La solution de l'invention présente ainsi de nombreux avantages, parmi lesquels :

- 25 - Une efficacité certaine, permise par l'association de l'âme conductrice métallique et de l'élément isolant, permettant un transfert thermique avec un minimum de pertes ;
- Une architecture simple et facile à faire fonctionner, n'utilisant pas de fluide pour réaliser le refroidissement des tissus;
- 30 - Une architecture facile à manipuler et à implanter ;
- Une possibilité de réaliser une double fonction de refroidissement et d'injection de médicament ;

- Une possibilité de réaliser une sonde présentant une architecture souple, en employant un manchon souple doté d'aérogel de silice et une tresse métallique comme âme conductrice ;

REVENDICATIONS

1. Sonde (10) implantable pour dispositif de refroidissement (1) localisé d'un organe d'un être vivant, présentant une forme allongée suivant un axe longitudinal, caractérisée en ce qu'elle comporte :

- 5 - Une âme conductrice (100) présentant une extrémité proximale et une extrémité distale, ladite âme conductrice (100) comprenant une première zone de contact (Z1) destinée à être en contact avec un dispositif refroidissant à son extrémité proximale, une deuxième zone de contact (Z2) destinée à venir en contact avec ledit organe à son extrémité distale et une
- 10 tige (101) agencée entre sa première zone de contact et sa deuxième zone de contact pour former une zone de transfert de froid de sa première zone de contact vers sa deuxième zone de contact,
- Un élément isolant (20a, 20b) de la chaleur présentant un canal central dans lequel est insérée ladite tige (101).

15 2. Sonde selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit élément isolant de la chaleur (20a) comporte une enceinte (200a) à double-paroi (202a) définissant entre deux parois un espace creux (203a) fermé de manière hermétique.

 3. Sonde selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit espace creux (203a) est placé sous-vide.

20 4. Sonde selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit élément isolant de la chaleur (20a) comporte un matériau isolant thermique (203a) placé dans ledit espace creux (203a).

 5. Sonde selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit élément isolant (20b) de la chaleur comporte un manchon (200b) réalisé dans un matériau isolant

25 et un revêtement (202b) hermétique recouvrant ledit manchon.

 6. Sonde selon la revendication 5, caractérisé en ce que ledit manchon est réalisé dans un matériau de type aérogel de silice.

 7. Sonde selon la revendication 5, caractérisé en ce que ledit revêtement (202b) du manchon est formé d'un assemblage de couches de type SiOx/Parylene-

30 C.

 8. Sonde selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que ladite tige (101) présente une section transversale constante sur toute sa longueur.

9. Sonde selon la revendication 6, caractérisée en ce que ladite âme conductrice (100) comporte une section transversale élargie par rapport à ladite tige, formant un épaulement (103) et comprenant ladite deuxième zone de contact (Z2).

5 10. Sonde selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que ladite âme conductrice (100) est fabriquée dans un matériau à forte conductivité thermique choisi parmi le cuivre, l'or, le diamant et le graphite.

11. Sonde selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que ladite âme conductrice (100) comporte une traversée (104) formant un canal longitudinal sur toute sa longueur débouchant sur sa deuxième zone de contact (Z2).

10 12. Sonde selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle comporte un organe d'obturation agencé pour venir occuper ledit canal formé par ladite traversée (104).

13. Dispositif de refroidissement localisé d'un organe d'un être vivant, comprenant un dispositif refroidissant, caractérisé en ce qu'il comporte une sonde (10) telle que définie dans l'une des revendications 1 à 12, ladite première zone de contact (Z1) de la sonde étant en contact avec ledit dispositif refroidissant.

14. Dispositif selon la revendication 13, caractérisé en ce que le dispositif refroidissant comporte un élément refroidissant (50) et un élément échangeur thermique (51) agencé entre ledit élément refroidissant et ladite première zone de contact (Z1) de la sonde.

15. Dispositif selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'élément refroidissant (50) comporte un module à effet Peltier.

16. Dispositif selon l'une des revendications 13 à 15, caractérisé en ce qu'il comporte une sonde de température (8) agencée à proximité de ladite deuxième zone de contact (Z2) de la sonde.

17. Dispositif selon l'une des revendications 13 à 16, caractérisé en ce qu'il comporte une gaine agencée autour dudit élément isolant de la chaleur et comportant des contacts électriques configurés pour mesurer une activité électrique.

Fig. 1

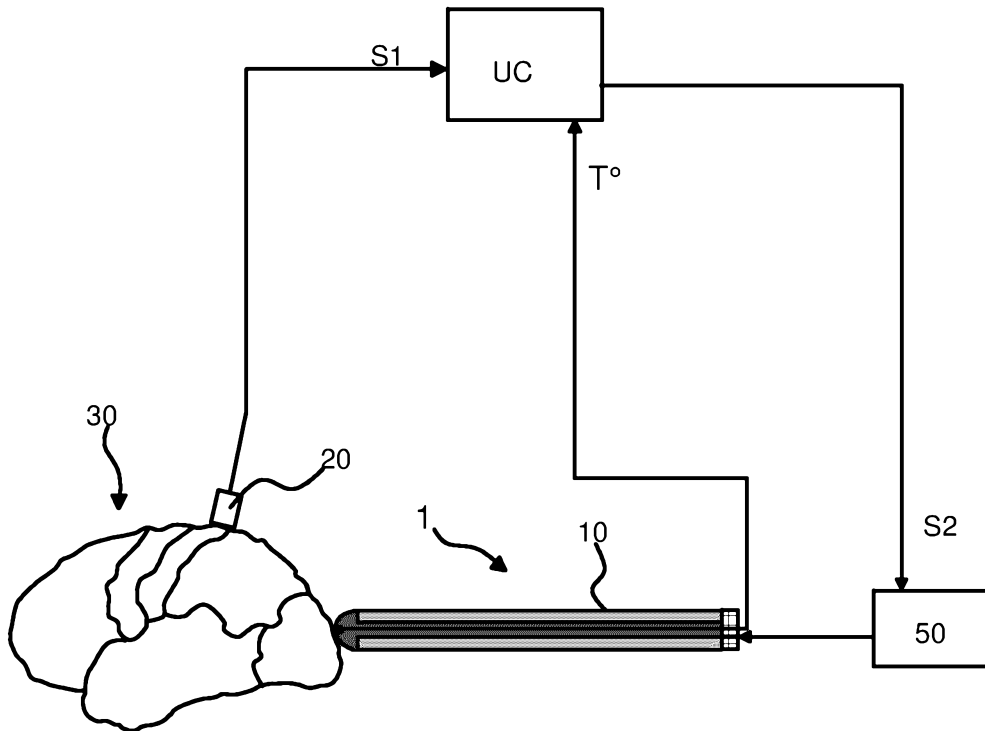


Fig. 2

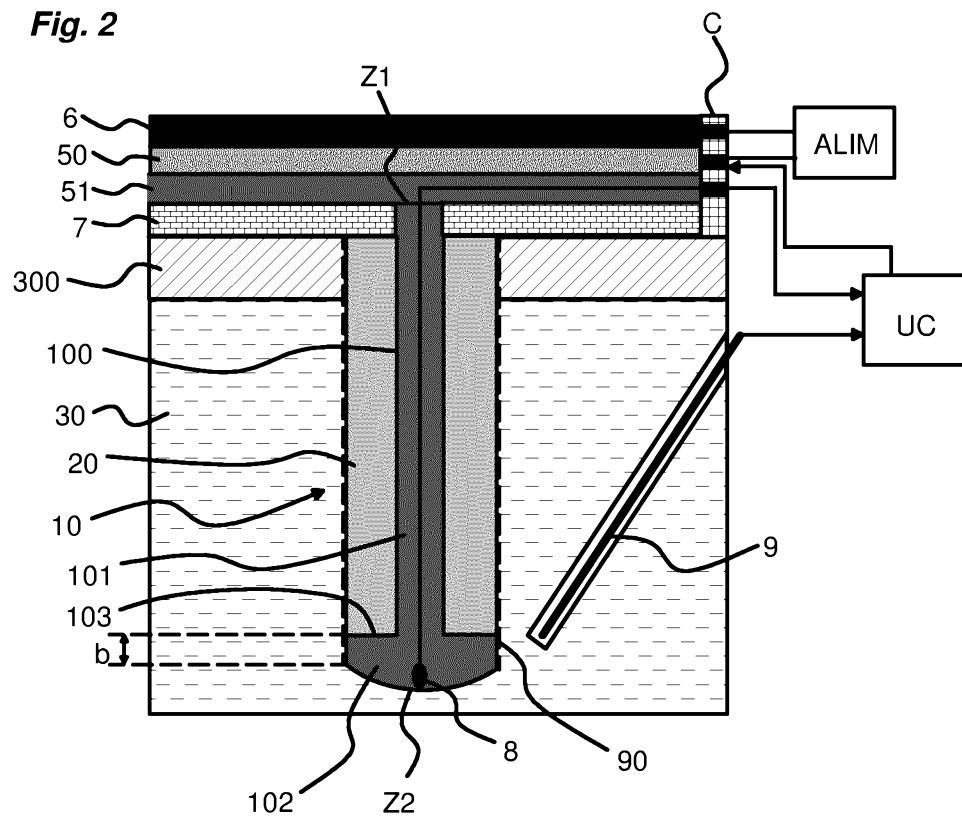


Fig. 3A

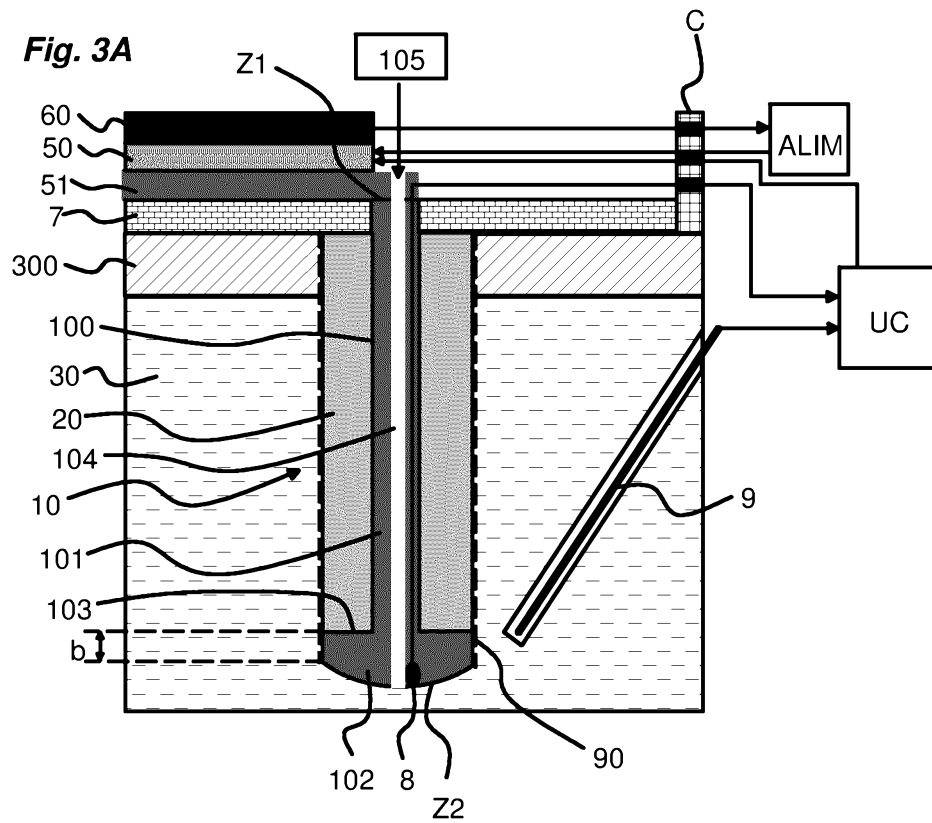


Fig. 3B

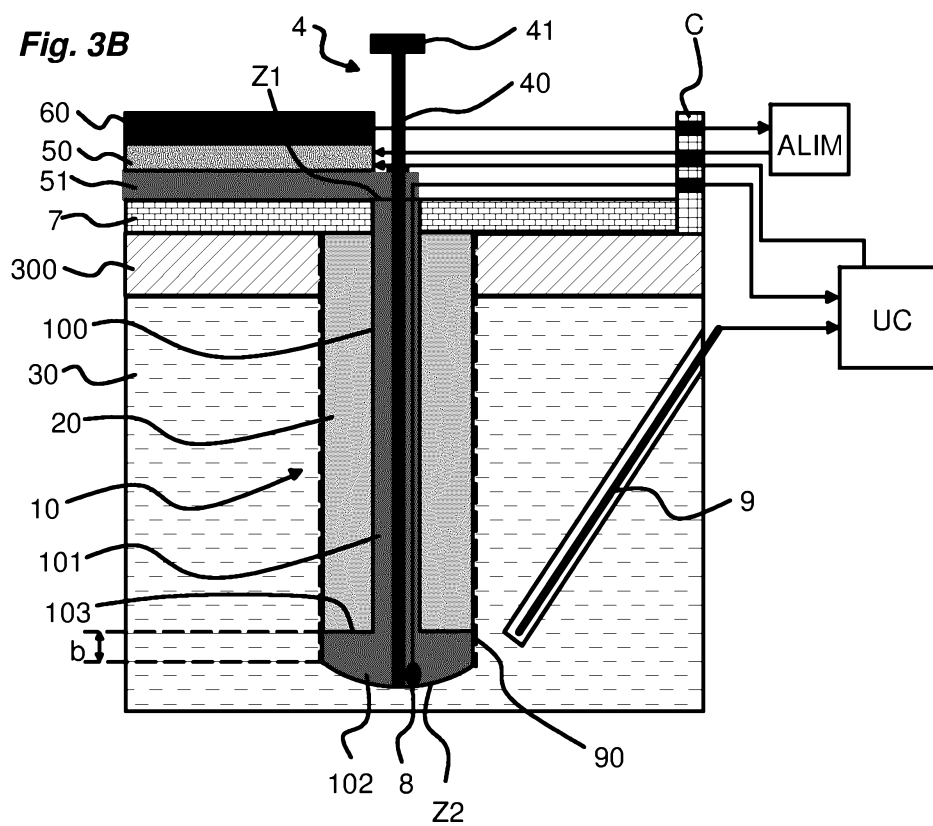


Fig. 4A

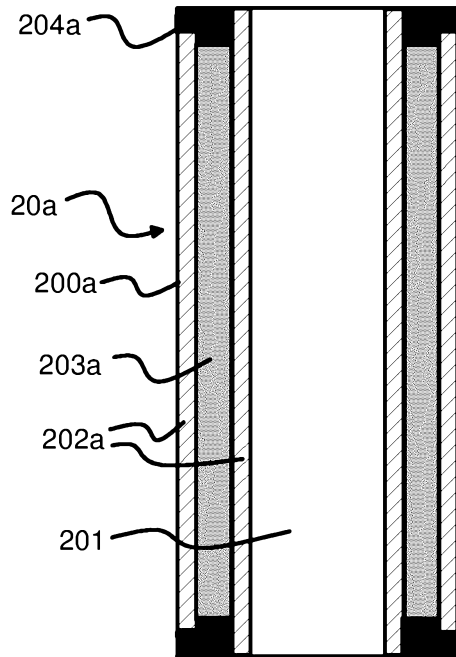


Fig. 4B

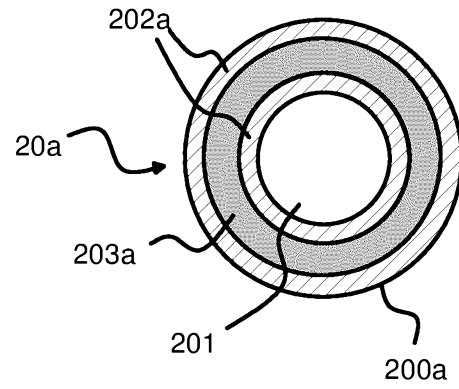


Fig. 5A

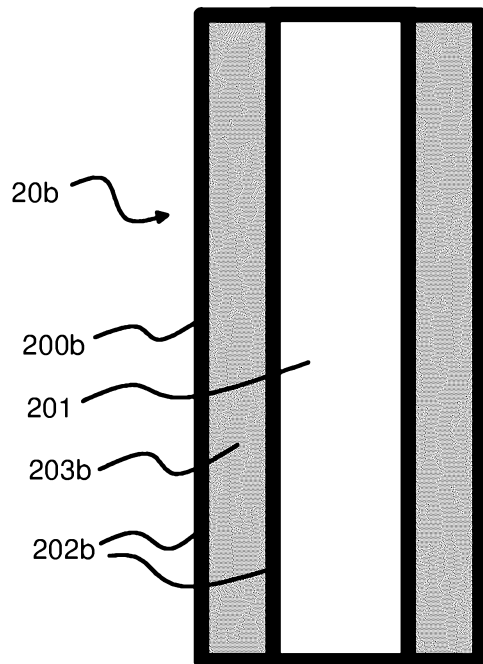


Fig. 5B

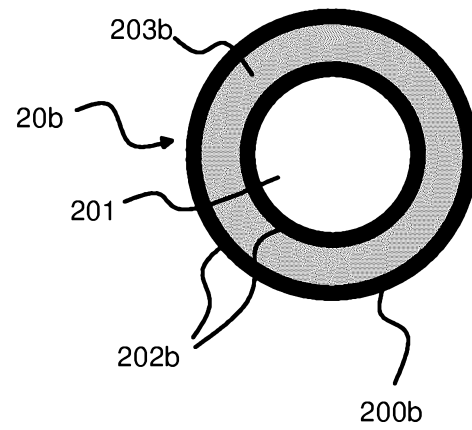


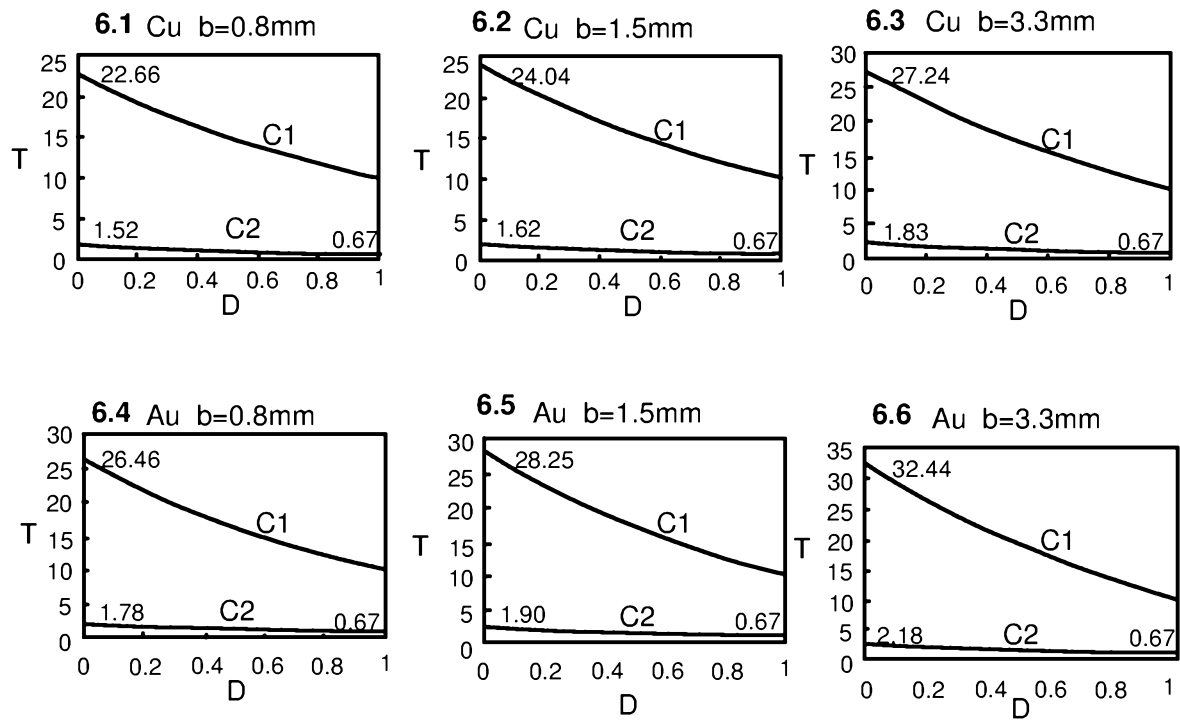
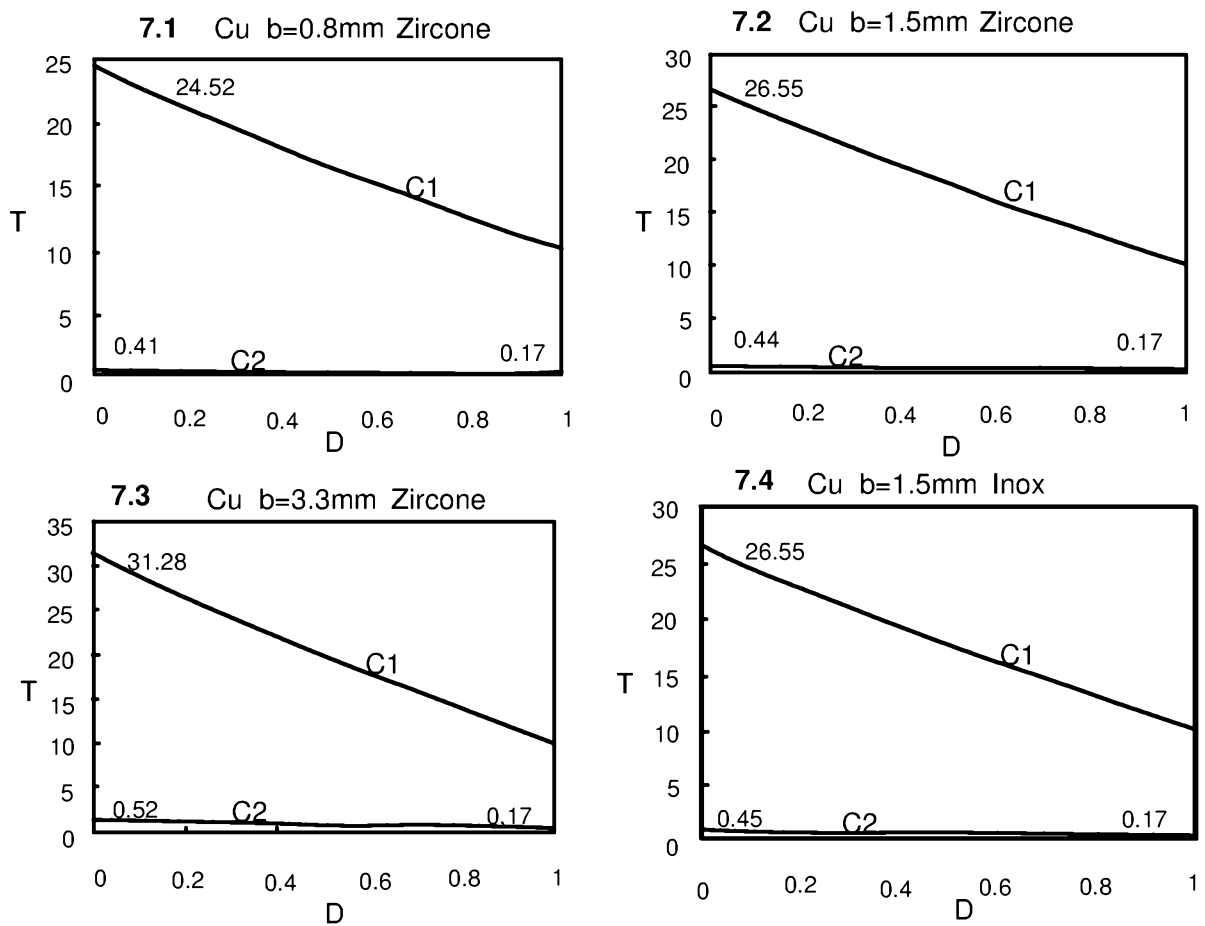
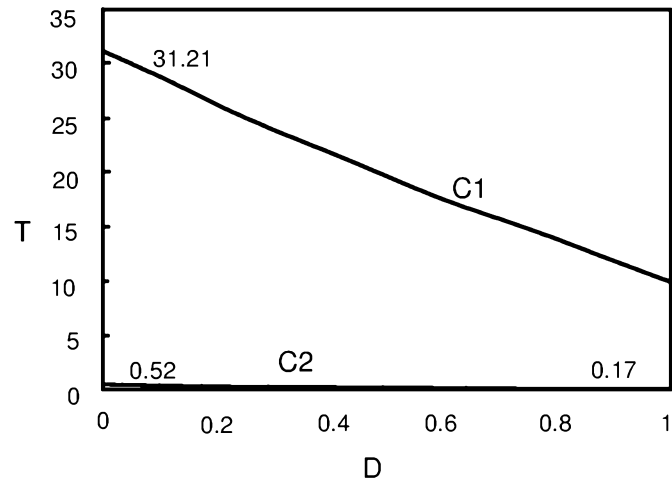
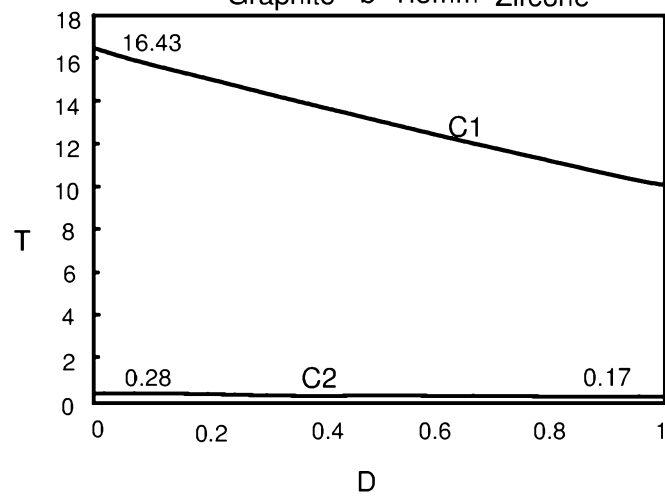
Fig. 6**Fig. 7**

Fig. 8**8.1** Au b=1.5mm Zirconone**Fig. 9****9.1** Graphite b=1.5mm Zirconone

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 850080
FR 1762393

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X,D Y Y Y Y	US 2009/005843 A1 (SMYTH MATTHEW D [US]) 1 janvier 2009 (2009-01-01) * alinéa [0014] - alinéa [0016]; figures 2-4 * ----- US 2008/147055 A1 (DUONG THACH [US] ET AL) 19 juin 2008 (2008-06-19) * alinéa [0008] * * alinéa [0018]; figure 1 * ----- US 2009/149846 A1 (HOEY MICHAEL [US] ET AL) 11 juin 2009 (2009-06-11) * alinéa [0090]; figure 12d * * alinéa [0097]; figure 15a * ----- WO 2007/091424 A1 (UNIV YAMAGUCHI [JP]; SAITO TAKASHI [JP]; UCHIYAMA JOJI [JP]; SUZUKI MI) 16 août 2007 (2007-08-16) * alinéa [0012] - alinéa [0021]; figures 1, 3 * * alinéa [0028] * ----- US 2014/316373 A1 (DHALL SANJAY [US]) 23 octobre 2014 (2014-10-23) * alinéa [0015] - alinéa [0019] * -----	1,8, 11-17 2-7,9,10 2-4 5-7 9 10	A61F7/12 A61F A61B
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
31 août 2018		Petter, Erwin	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1762393 FA 850080

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
 Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **31-08-2018**
 Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2009005843 A1	01-01-2009	AUCUN	

US 2008147055 A1	19-06-2008	US 2008147055 A1	19-06-2008
		US 2011125142 A1	26-05-2011
		WO 2008079696 A2	03-07-2008

US 2009149846 A1	11-06-2009	EP 2170198 A1	07-04-2010
		US 2009149846 A1	11-06-2009
		US 2014025057 A1	23-01-2014
		US 2014200570 A1	17-07-2014
		US 2018199982 A1	19-07-2018
		WO 2009009398 A1	15-01-2009

WO 2007091424 A1	16-08-2007	JP 2007209523 A	23-08-2007
		WO 2007091424 A1	16-08-2007

US 2014316373 A1	23-10-2014	AU 2014257323 A1	26-11-2015
		CN 105307564 A	03-02-2016
		EP 2988663 A1	02-03-2016
		HK 1220881 A1	19-05-2017
		JP 2016522020 A	28-07-2016
		KR 20160005049 A	13-01-2016
		US 2014316373 A1	23-10-2014
		WO 2014176162 A1	30-10-2014
