

(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
30 avril 2009 (30.04.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/053333 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61N 1/05 (2006.01) A61B 5/04 (2006.01)
A61N 1/36 (2006.01)

boulevard Blaise Pascal, F-93162 Noisy le Grand Cedex (FR). UNIVERSITE BORDEAUX 1 [FR/FR]; 351, cours de la Libération, F-33405 Talence Cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2008/064133

(72) Inventeurs; et

(22) Date de dépôt international :
20 octobre 2008 (20.10.2008)

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : JOUCLA, Sébastien [FR/FR]; 9, rue Hilaire Turpaud, F-33110 Le Bouscat (FR). YVERT, Blaise [FR/FR]; 15, allée de la Haute Prairie, F-33360 Carignan de Bordeaux (FR). ROUSSEAU, Lionel [FR/FR]; 104, boulevard Alsace Lorraine, F-94170 Le Perreux sur Marne (FR).

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
07/07369 22 octobre 2007 (22.10.2007) FR

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau; Espace Performance, F-35769 Saint-Gregoire (FR).

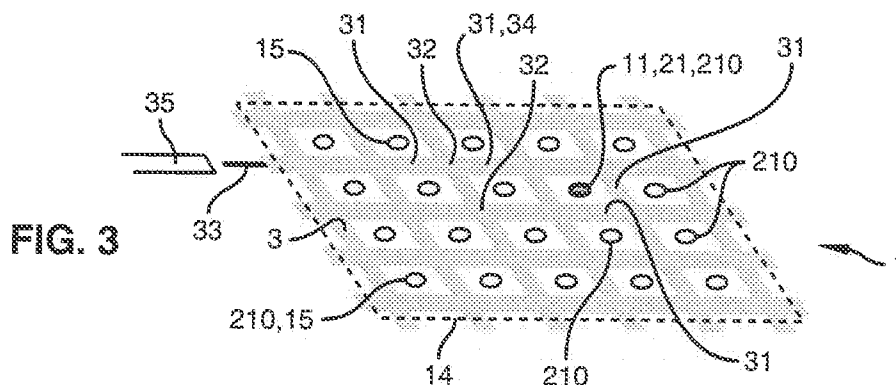
(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR). GROUPE ECOLE SUPERIEURE D'INGENIEURS EN ELECTRONIQUE ET ELECTROTECHNIQUE [FR/FR]; Cité Descartes BP99, 2,

(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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DEVICE FOR STIMULATING LIVING TISSUE BY MICROELECTRODES, AND REMOVABLE MODULE AND USE THEREOF

(54) Titre : DISPOSITIF DE STIMULATION D'UN TISSU VIVANT PAR MICROELECTRODES, SES MODULE AMOVIBLE ET UTILISATION



(57) Abstract: The invention relates to a device for stimulating living tissue, comprising an array (1) of stimulating microelectrodes (11) that are placed in a defined configuration side by side and able to be selected by applying an electrical signal for stimulation by one of the microelectrodes. According to the invention, an additional conducting surface (3) for application against the living tissue, is provided in the vicinity of a defined plurality of sections (210) for local application of microelectrodes (11), connecting means (32) being provided for electrical connection between the zones (31), and the additional conducting surface (3) being also connected to a lead (33) and being formed so as to ensure local stimulation via a microelectrode (11).

(57) Abrégé : L'invention concerne un dispositif de stimulation d'un tissu vivant, comprenant une matrice (1) de microélectrodes (11) de stimulation, disposées selon une configuration déterminée côte à côte et sélectionnables pour l'application d'un signal électrique de stimulation par l'une des microélectrodes. Suivant l'invention, il est prévu une surface supplémentaire (3) conductrice d'application contre le tissu vivant, au voisinage d'une pluralité déterminée de sections (210) d'application locale de microélectrodes (11), des moyens (32) de liaison étant prévus pour assurer une liaison électrique entre les zones (31), la surface conductrice supplémentaire (3) étant reliée en outre à un accès (33) et étant formée pour assurer une stimulation focale à partir d'une microélectrode (11).



WO 2009/053333 A1



LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

Dispositif de stimulation d'un tissu vivant par microélectrodes, ses module amovible et utilisation

L'invention concerne un dispositif de stimulation d'un tissu vivant par une matrice de microélectrodes.

Les matrices de microélectrodes sont utilisées par exemple dans des applications neurophysiologiques et pharmacologiques.

5 Ces matrices sont utilisées pour enregistrer les activités électriques d'un tissu vivant (activités cellulaires ou multicellulaires). Elles sont également utilisées pour stimuler électriquement un tissu. Ceci s'applique pour tout type de tissu excitable, notamment tissu nerveux, tissu musculaire, par exemple cardiaque, ou cellules souches.

10 On cherche notamment à pouvoir stimuler un tissu nerveux de manière focale.

Une application à terme concerne les neuroprothèses, et vise à mettre au point des microstimulateurs implantés dans le corps (notamment humain, mais également chez l'animal) pour générer des stimulations électriques, afin de
15 compenser des dysfonctionnements des réseaux neuronaux dans le cas d'une maladie ou d'une anomalie d'un organe. Il s'agit par exemple de stimulations profondes du cerveau dans le cas de maladies neurodégénératives (par exemple Parkinson, Alzheimer, démences), de la moelle épinière dans le cas de troubles moteurs ou de traitement de la douleur par exemple, des muscles, ou encore des structures
20 sensorielles comme les nerfs périphériques, la rétine, la cochlée (oreille interne), ou autres relais sensoriels.

Pour pouvoir stimuler des neurones vivants, la matrice de microélectrodes doit donc être dimensionnée à l'échelle du tissu vivant à stimuler.

Les microélectrodes de stimulation ont habituellement un diamètre de l'ordre
25 de quelques dizaines de micromètres ou moins et un espacement de quelques centaines de micromètres ou moins. Cependant, pour la stimulation plus macroscopique du système nerveux central ou périphérique, des électrodes plus grandes (de l'ordre du mm ou du cm) sont utilisées.

Les documents [1] à [6] mentionnés ci-dessous décrivent des matrices
30 d'électrodes de stimulation, ainsi que des méthodes pour les utiliser. La matrice peut comporter plusieurs dizaines ou plusieurs centaines de microélectrodes de stimulation.

Le document [1] prévoit ainsi une matrice ayant 36 microélectrodes de stimulation et 4 électrodes de référence.

Le document [5] prévoit quant à lui que les microélectrodes soient réparties en deux groupes, l'un utilisé pour la stimulation et l'autre utilisé pour l'enregistrement, ce qui double le nombre de microélectrodes.

5 L'un des problèmes rencontrés avec les microélectrodes est d'obtenir une stimulation focale du tissu vivant. En effet, dans la matrice de microélectrodes de stimulation, si l'on envoie un signal de stimulation à l'une des microélectrodes, c'est pour stimuler la zone du tissu nerveux située en vis-à-vis de cette microélectrode.

On connaît ainsi les stimulations monopolaires, dans lesquelles la stimulation d'une cellule vivante VIV s'effectue entre une microélectrode de stimulation 11
10 parmi les microélectrodes 10 de stimulation de la matrice 1 et une masse distante MD de la matrice 1 de microélectrodes de stimulation, ainsi que cela est représenté à la figure 1.

Dans le cas d'une stimulation bipolaire, ainsi que cela est représenté à la figure 2, la stimulation est effectuée entre deux microélectrodes de stimulation
15 11&12 de la matrice 1.

Ces deux types de stimulation ne sont toutefois pas satisfaisants, dans la mesure où, pour une stimulation monopolaire, une électrode loin d'un neurone peut quand même activer ce neurone avec le même courant qu'une électrode proche de ce neurone, et où, pour une stimulation bipolaire, il existe une zone aveugle où des
20 neurones proches des électrodes stimulantes ne sont pas excités.

Le document [8] WO 2005/087309 décrit une disposition d'électrodes pour l'excitation de nerfs ou de muscles qui consiste à remplacer des électrodes de grandes tailles par un groupe d'électrodes de plus petites tailles occupant au total une dimension comparable à celle de la grande électrode. Ces groupes forment un
25 unique site de stimulation. Chaque site de stimulation comporte trois ou cinq groupes constitués chacun d'éléments surfaciques conducteurs de l'électricité qui sont reliés entre eux par des pistes conductrices. Une matrice d'électrodes comporte sept sites de stimulation ayant chacun cinq groupes constitués chacun d'éléments surfaciques conducteurs de l'électricité qui sont reliés entre eux par des pistes
30 conductrices. L'utilisation de groupes d'électrodes pour chaque site de stimulation permet d'obtenir une distribution de potentiel plus homogène dans la zone stimulée en regard du site de stimulation que celle obtenue avec une seule électrode de grande taille. Ceci entraîne une homogénéisation des stimulations, ce qui joue au détriment de leur focalisation.

35 Le document [7] prévoit un procédé de stimulation préférentielle de somas neuraux, prévoyant de positionner au voisinage de la région du tissu neural une électrode de stimulation comprenant une première région intérieure conductrice en forme de disque, entourée par une deuxième région conductrice annulaire, les

première et deuxième régions conductrices étant séparées par une région isolante. Le courant de stimulation est délivré entre le conducteur circulaire central et le conducteur annulaire, ce dernier fournissant une boucle de retour de courant. La dispersion latérale du courant dans le tissu neural est contenue dans une zone plus
5 locale qu'avec une stimulation monopolaire, de sorte que le nombre de somas activés par l'électrode est limité, incluant uniquement ceux proches de l'électrode centrale.

Ce dispositif présente le double inconvénient de devoir doubler la connectique de l'électrode de stimulation, et de devoir délivrer des courants plus importants pour parvenir à stimuler les cellules locales.

10 L'invention vise à pallier ces inconvénients pour une matrice de microélectrodes de stimulation, disposées selon une configuration déterminée côté à côté et sélectionnables pour l'application d'un signal électrique de stimulation par l'une des microélectrodes.

En particulier, le dispositif de stimulation doit pouvoir être généralisé à un
15 grand nombre de microélectrodes de stimulation dans la matrice, tout en étant simple à mettre en œuvre.

A cet effet, l'invention a pour objet un dispositif de stimulation d'un tissu vivant, comprenant une matrice de microélectrodes, disposées selon une configuration déterminée côté à côté et sélectionnables pour l'application d'un signal
20 électrique de stimulation par l'une des microélectrodes, les microélectrodes étant isolées l'une de l'autre et comportant chacune un conducteur d'envoi d'un signal de stimulation, ayant une section d'application locale au tissu vivant,

caractérisé en ce qu'il comporte, en plus des conducteurs des microélectrodes, au moins une surface conductrice supplémentaire d'application en
25 tout ou partie contre le tissu vivant, qui est isolée des conducteurs des microélectrodes, et comporte une pluralité de zones conductrices situées respectivement au voisinage d'une pluralité déterminée de sections d'application locale de microélectrodes de la matrice,

des moyens de liaison étant prévus pour assurer une liaison électrique entre
30 les zones conductrices de la surface supplémentaire,

la surface conductrice supplémentaire étant reliée en outre à au moins un accès destiné à être relié à un conducteur extérieur de retour au moins partiel du signal de stimulation et étant formée pour assurer une stimulation focale à partir d'au moins une de la pluralité déterminée de microélectrodes.

35 Suivant des modes de réalisation de l'invention :

- La surface conductrice supplémentaire est intégrée au même support que celui des microélectrodes.

- Ou la surface conductrice supplémentaire est intégrée sur un support différent de celui des microélectrodes.
- La surface conductrice supplémentaire est en forme de grille, dont les zones conductrices sont formées par des mailles passant autour de microélectrodes, les
5 moyens de liaison étant formés sur la surface supplémentaire par les intersections des mailles entre elles.
- Lesdites mailles passant autour de microélectrodes entourent chacune une seule microélectrode.
- La grille est formée par des lignes rectilignes sécantes.
- 10 - Chacune des mailles de la grille entourant une microélectrode forme un pixel de stimulation restreint à l'espace délimité par cette maille.
- La surface conductrice supplémentaire passe entre des microélectrodes.
- La surface conductrice supplémentaire entoure des microélectrodes.
- La surface conductrice supplémentaire est continue avec des ouvertures de
15 passage des sections d'application locale de microélectrodes.
- La surface conductrice supplémentaire comporte des branches électriquement en parallèle entre des microélectrodes et passant chacune au voisinage de plusieurs microélectrodes.
- Les moyens de liaison électrique entre les différentes zones conductrices
20 sont situés au moins en partie dans la surface conductrice supplémentaire.
- Les moyens de liaison électrique sont situés au moins en partie à l'extérieur de la surface conductrice supplémentaire, à l'intérieur ou à l'extérieur d'un support de la surface conductrice supplémentaire ou dans un circuit électrique extérieur supplémentaire.
- 25 - La surface conductrice supplémentaire présente une conductivité électrique surfacique d'interface (conductivité d'interface entre l'électrode et le tissu) supérieure ou égale à 100 S/m^2 à une fréquence de 100 Hz à 1000 Hz.
- La surface conductrice supplémentaire présente une conductivité électrique surfacique d'interface (conductivité d'interface entre l'électrode et le tissu)
30 supérieure ou égale à 1000 S/m^2 à une fréquence de 100 Hz à 1000 Hz, et de préférence supérieure ou égale à 40000 S/m^2 à une fréquence de 100 Hz à 1000 Hz.
- La matrice de microélectrodes possède un pas d'écartement entre microélectrodes, et lesdites zones conductrices de la surface supplémentaire passent à une distance de la pluralité des microélectrodes, inférieure ou égale à cinq fois le
35 pas d'écartement maximum entre microélectrodes, et de préférence à une distance inférieure ou égale au pas d'écartement minimum entre microélectrodes.
- Lesdites zones conductrices de la surface supplémentaire passent à une distance de la pluralité des microélectrodes, inférieure ou égale à $500 \mu\text{m}$.

- Le dispositif comporte une multiplicité d'accès électriques aux microélectrodes, qui sont associés respectivement à la multiplicité de microélectrodes de la matrice, l'accès de la surface conductrice (3) supplémentaire étant unique et distinct des accès électriques des microélectrodes.

5 - Le dispositif comporte une multiplicité d'accès électriques aux microélectrodes, qui sont associés respectivement à la multiplicité de microélectrodes de la matrice, l'accès de la surface conductrice supplémentaire étant multiple et distinct des accès électriques des microélectrodes .

10 - Le dispositif comporte une multiplicité d'accès électriques aux microélectrodes, qui sont associés respectivement à la multiplicité de microélectrodes de la matrice, l'accès de la surface conductrice supplémentaire étant unique et distinct des accès électriques des microélectrodes, ceci pour chaque surface conductrice supplémentaire dans le cas de leur pluralité.

15 - Les microélectrodes situées au bord de la matrice délimitent une région d'application contre le tissu vivant et le bord ou l'accès de la surface conductrice supplémentaire est situé à l'extérieur de la région d'application des microélectrodes.

20 - Le dispositif comporte en outre un premier système de génération de stimulus électriques ou courants de stimulation et de délivrance de ceux-ci au tissu via les microélectrodes, et également d'amplification et de multiplexage des signaux enregistrés avec les microélectrodes. Ce système est relié aux microélectrodes et à l'accès de la surface. Le dispositif comporte également un deuxième système d'acquisition et de contrôle muni d'une interface homme – machine pour la commande du premier système afin d'envoyer à au moins l'une présélectionnée des microélectrodes un signal de stimulation prédéterminé sur l'interface homme – machine, et de recueillir l'activité du tissu vivant en réponse ou non au signal de stimulation et la restituer sur l'interface homme – machine.

25 - Les microélectrodes situées au bord de la matrice délimitent une région d'application contre le tissu vivant et l'accès de la surface est situé à l'intérieur de la région d'application des microélectrodes.

30 - Le dispositif est mis en œuvre au contact d'un tissu vivant, ou une partie d'un organe vivant, in vivo ou in vitro, une préparation cellulaire, un explant, un organisme vivant, un système de laboratoire, un organe vivant isolé, une partie d'organe vivant isolé, ou un implant pour un être vivant.

35 Un deuxième objet de l'invention est un ensemble amovible destiné à être monté dans le dispositif tel que décrit ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comporte sur un même module amovible ou répartis sur plusieurs modules amovibles séparés la matrice de microélectrodes, ladite surface supplémentaire, et un circuit d'interface électrique d'entrée-sortie pour la connexion électrique des microélectrodes et de la

surface supplémentaire avec l'extérieur, comportant une multiplicité de bornes d'accès électriques à respectivement la multiplicité de microélectrodes de la matrice et une borne d'accès de surface supplémentaire, distincte des bornes d'accès électriques des microélectrodes.

5 Un troisième objet de l'invention est une utilisation du dispositif tel que décrit ci-dessus pour l'enregistrement de signaux émis par un tissu vivant.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description qui va suivre, donnée uniquement à titre d'exemple non limitatif en référence aux dessins annexés, sur lesquels :

10 - les figures 1 et 2 sont des vues schématiques en perspective d'exemples connus de matrice de microélectrodes,

- les figures 3, 5, 6, 7, 8, 9 sont des vues schématiques en perspective de premier, deuxième, troisième, quatrième, cinquième et sixième modes de réalisation d'une matrice de microélectrodes de stimulation suivant l'invention,

15 - la figure 4 est une vue d'un exemple de réalisation d'une matrice linéaire de microélectrodes de stimulation suivant l'invention,

- la figure 10 représente un système électronique de mesure et de stimulation pouvant être utilisé avec la matrice de microélectrodes suivant l'invention.

20 - la figure 11 est un diagramme montrant le potentiel électrique en fonction de la distance par rapport à une microélectrode stimulante pour différents types de stimulation,

25 - la figure 12 est un diagramme montrant le potentiel électrique en fonction de la distance par rapport à une microélectrode stimulante pour différentes configuration, et

- la figure 13 est un diagramme montrant le potentiel électrique en fonction de la distance par rapport à une microélectrode stimulante pour différentes conductivité surfaciques.

La stimulation électrique extracellulaire d'un tissu vivant consiste à faire
30 passer un courant électrique à travers une combinaison d'électrodes placées au contact du tissu. Certaines électrodes injectent un courant positif dans le tissu, alors que d'autres injectent simultanément un courant négatif dans le tissu, de telle sorte que la somme des amplitudes des courants positifs est égale à la somme des amplitudes des courants négatif. Afin d'injecter ces courants, des valeurs de potentiel
35 sont appliquées aux électrodes. Ces valeurs sont déterminées par rapport à une électrode de masse qui, par définition, est au potentiel 0V.

La stimulation la plus simple est la stimulation monopolaire. Celle-ci consiste à injecter un courant (positif ou négatif) dans une seule électrode : un potentiel est

appliqué à une seule électrode. Ainsi, le retour de courant s'effectue par la masse qui est au potentiel 0 V. Classiquement, la masse est située à une grande distance des électrodes de stimulation, en général de l'ordre du mm.

Afin d'obtenir des stimulations plus focales spatialement, des stimulations
5 multipolaires sont classiquement utilisées : non plus une seule, mais plusieurs électrodes sont utilisées en combinaison sur lesquelles sont appliqués des potentiels différents (d'où le terme multipolaire). Par exemple, une stimulation bipolaire est utilisée en appliquant des valeurs de potentiel différentes sur 2 électrodes
10 généralement situées côte à côte, de telle sorte qu'en général les courants traversant les deux électrodes sont d'amplitudes identiques et de signes opposés. De même, une stimulation tripolaire utilise 3 électrodes, en général de telle sorte que le courant injecté par une électrode centrale revient à parts égales par les deux autres l'entourant. Dans les configurations multipolaires, si les niveaux de potentiel appliqués aux différentes électrodes ne permettent pas aux courants positifs et
15 négatifs de se compenser parfaitement, un courant résiduel reviendra par l'électrode de masse.

Lors d'une stimulation multipolaire, plusieurs électrodes portées à des potentiels différents sont utilisées en combinaison. Cependant, malgré la pluralité des électrodes mises en jeu, ce groupe d'électrodes constitue une unique unité de
20 stimulation. L'utilisation de matrices d'électrodes permet de construire des matrices contenant plusieurs unités de stimulation. Le cas le plus simple est celui pour des stimulations monopolaires où chaque électrode de la matrice constitue (avec la masse) une unité. Il y a dans ce cas autant d'unités que d'électrodes. Afin de focaliser les stimulations, chaque unité de stimulation peut être constituée de
25 plusieurs électrodes. Par exemple, il est possible de créer des unités bipolaires constituées de paires d'électrodes, mais cette approche a cependant l'inconvénient de devoir doubler le nombre de microélectrodes de la matrice pour disposer du même nombre d'unités de stimulation.

Un des intérêts de l'invention est de disposer d'un nombre d'unités de
30 stimulation égal au nombre d'électrodes de la matrice, tout en obtenant un gain en focalité des stimulations. Un autre avantage est de ne pas perdre beaucoup en amplitude de stimulation.

Aux figures 3 à 10, chaque microélectrode 11 de la matrice 1 comporte un conducteur 21 d'application destiné à être appliqué contre un tissu vivant et est apte
35 à servir de microélectrode de stimulation, pour lui envoyer un signal de stimulation. Dans ce conducteur 21 passe donc le courant de stimulation. Ce conducteur est isolé des conducteurs des autres électrodes, et est isolé en partie du tissu vivant. Chaque conducteur 21 de microélectrode comporte une section 210 d'application locale au

tissu vivant, qui est sa partie tournée vers le tissu vivant et devant toucher celui-ci, par exemple formée par l'extrémité du conducteur 21 et par exemple circulaire. Chaque conducteur 21 de microélectrode comporte également un accès 13 extérieur généralement individuel, permettant la connexion d'un circuit électrique au support
5 40 de la matrice 1. Le pas d'écartement entre les microélectrodes 11 peut être fixé à une valeur déterminée pour toute la matrice ou avoir des valeurs différentes pour des régions différentes de la matrice. Les accès 13 sont en général isolés entre eux au niveau du support de la matrice.

Une ou plusieurs surfaces conductrices supplémentaires 3 sont disposées à
10 proximité de certaines ou de toutes les microélectrodes 11. Chaque surface 3 et les microélectrodes 11 sont positionnées pour pouvoir être appliquées conjointement contre le tissu vivant, et la surface 3 sert à retourner le courant de stimulation envoyé par une microélectrode voisine en le focalisant à proximité de celle-ci. Les sections
15 210 et la surface 3 sont en général tournées vers un même côté vis à vis du tissu. Les accès 13 aux microélectrodes 11 de stimulation, les conducteurs 21 et les sections 210 sont électriquement isolés de la surface 3, par exemple en passant dans des couches différentes de celle(s) de la surface 3, au-dessus ou au-dessous de celle-ci. Les sections conductrices 210 et la surface conductrice 3 sont nues du côté d'application contre ou dans le tissu vivant.

20 La surface 3 comporte donc des zones conductrices 31 localisées au voisinage de certaines sections 210 d'application de microélectrodes, qui sont reliées entre elles pour être sensiblement équipotentielles.

La surface 3 sert de moyen de focalisation en commun pour plusieurs sections 210 d'application de microélectrodes 11 différentes.

25 Suivant l'invention, la grille ou surface supplémentaire 3 n'est pas au même potentiel que les microélectrodes stimulantes 11, ce qui n'est pas le cas pour le document [8] WO 2005/087 309, où le but est d'homogénéiser la stimulation et donc où le potentiel est le même sur toutes les microélectrodes du même site de stimulation.

30 Chaque microélectrode 11 forme en général un unique site de stimulation. Toutefois, plusieurs microélectrodes peuvent être sélectionnées simultanément pour la stimulation, ce qui correspond à l'utilisation simultanée de plusieurs sites de stimulation. Chaque section 210 d'application locale forme en général un unique site de stimulation. La surface supplémentaire 3 ou grille est mise par son accès 33, 35 à
35 un potentiel électrique généralement différent du potentiel envoyé aux microélectrodes 11 par leur accès 13, par exemple pour une stimulation par la section 210 d'application de la microélectrode 11 ayant été sélectionnée. Le potentiel de la surface supplémentaire 3 est en général fixé à zéro Volt mais peut être fixé à

une valeur différente de zéro Volts. La surface supplémentaire peut assurer le retour complet ou partiel du courant de stimulation délivré par les microélectrodes 11 sélectionnées pour la stimulation. En général, une unique surface supplémentaire 3 est prévue en commun pour toutes les microélectrodes 11. Plusieurs surfaces
5 supplémentaires 3 peuvent être utilisées individuellement ou conjointement de préférence au même potentiel. Il peut également y avoir plusieurs supplémentaires 3, portées à des potentiels différents, par exemple d'au moins 0.1 millivolt (0.1 mV).

Le potentiel de la au moins une surface supplémentaire 3 est différent du potentiel d'au moins une microélectrode 11 de ladite pluralité déterminée de
10 microélectrodes 11, par exemple d'au moins 0.1 millivolt (0.1 mV).

Le nombre de surfaces supplémentaires utilisées sera de préférence inférieur au dixième du nombre de microélectrodes 11 de la matrice pouvant être sélectionnées pour la stimulation dans le domaine d'application considéré.

Dans le mode de réalisation représenté à la figure 3, la surface
15 supplémentaire est formée par une grille conductrice 3 insérée entre les microélectrodes 11 tout en entourant celles-ci. La grille 3 comporte des mailles 31 formant les zones conductrices entourant les microélectrodes 11, ces zones 31 étant reliées de manière conductrice les unes aux autres par les nœuds et branches 32 de la grille 3. La grille 3 comporte des mailles 31 disposées dans l'espace situé entre des
20 microélectrodes voisines 11.

Dans le mode de réalisation des figures 3, 4, 5, 6 et 7, chaque maille 31 ou ouverture 36 entoure une seule microélectrode 11 associée. Chaque maille peut toutefois entourer une pluralité de microélectrodes.

Chaque microélectrode 11 de stimulation et son conducteur 21 associé sont
25 isolés électriquement de la surface 3.

Dans les modes de réalisation des figures 3, 4, 5, 6, et 8, la surface 3 ne nécessite qu'un seul conducteur extérieur 35 pour le retour du signal de stimulation envoyé par l'une des microélectrodes 11 de stimulation au tissu vivant et une seule borne d'accès 33 pour relier la surface 3 au conducteur 35 extérieur de retour. Par
30 conséquent, on se dispense de devoir insérer un conducteur d'accès supplémentaire entre les microélectrodes 11 de stimulation pour le retour du signal de stimulation. La matrice de microélectrodes 11 de stimulation munie de la surface 3 et de leurs accès 13 et 33 peut être prévue dans un module autonome amovible 1, ayant dans son circuit 16 d'interface électrique d'entrée-sortie avec l'extérieur les accès
35 électriques 13 aux microélectrodes 11 et la borne d'accès 33 à la surface 3. Ce module autonome 1 peut être monté sur un réceptacle 4 comportant des bornes 41 de connexion électrique respectivement aux accès 13 des microélectrodes 11 de stimulation et la borne 35 de connexion électrique à l'accès 33. Ce module 1 peut

également contenir lui-même tout ou partie de l'électronique d'enregistrement et de stimulation, notamment dans le cas d'implants.

On obtient ainsi une stimulation à la fois focale et homogène spatialement du tissu vivant autour de la microélectrode 11 stimulante. Le problème de la focalisation
5 des stimulations est résolu de manière technologiquement très simple avec une seule contre-électrode formée par la surface 3 assurant le retour du courant, même si plusieurs microélectrodes 11 stimulent simultanément. L'invention permet ainsi d'introduire la notion de pixel de stimulation restreint à chaque microélectrode 11 de stimulation, ce qui pourra être d'une importance capitale dans la construction
10 d'implants rétinien, où chaque zone de la rétine doit être stimulée localement de manière non corrélée aux autres régions. De plus, l'invention permet de s'affranchir des stimulations multipolaires qui nécessitent de multiplier le nombre d'électrodes stimulantes, qui nécessitent davantage de courant pour activer les cellules, et qui créent des zones de stimulations non homogènes.

15 Les microélectrodes 11 ont par exemple une disposition régulière, comme par exemple en lignes et en colonnes orthogonales à la figure 3, la grille 3 pouvant alors être formée de lignes rectilignes orthogonales passant dans les espaces entre les microélectrodes 11 de stimulation. Bien entendu, les microélectrodes 11 et la grille 3 pourraient avoir toute autre disposition.

20 Les microélectrodes 11 de stimulation sont réparties dans une région 14 d'application du dispositif de stimulation contre le tissu vivant, cette région d'application 14 étant délimitée par les microélectrodes 15 de stimulation situées au bord de la matrice 1. L'accès 33 à la surface 3 se trouve en général à l'extérieur de la région 14 d'application des microélectrodes 11, sans passer entre les microélectrodes
25 11 de stimulation, contrairement aux dispositifs décrits ci-dessus de l'état de la technique. Cependant un accès direct à la surface 3 est envisageable hors plan des microélectrodes 11, par exemple à travers l'épaisseur du support des microélectrodes.

Bien entendu, une masse distante des microélectrodes 11 de stimulation et de
30 la surface 3 peut être prévue en plus de la surface 3 pour le retour du courant de stimulation. Cependant, si la conductivité de la masse distante est plus élevée que celle de la surface 3, la stimulation pourra être moins focale qu'en absence de la masse distante.

Les sections 210 21 d'application des microélectrodes 11 de stimulation ainsi
35 que la surface 3 peuvent être inscrites dans toute forme, par exemple plane, mais également courbe. La surface 3 peut éventuellement être insérée sur un support différent de celui des microélectrodes 11, par exemple dans le cas d'applications 3D in vivo.

Dans le mode de réalisation de la figure 4, la surface 3 est en forme de grille selon la figure 3, avec des sections 210 d'application de microélectrodes 11 de stimulation alignées suivant une ligne horizontale, chaque section 210 étant entourée par une maille 31, la grille 3 pouvant comporter d'autres mailles 32 n'entourant aucune microélectrode.

Dans le mode de réalisation représenté à la figure 5, la surface 3 supplémentaire conductrice est continue dans la région 14 avec des ouvertures 36 de passage des sections 210 des microélectrodes 11, séparées d'une distance déterminée de celle-ci et par exemple de forme correspondant à celles-ci.

Dans les modes de réalisation représentés aux figures 6 et 7, les zones conductrices 31 au voisinage des sections 210 entourent chacune une section 210 à distance de celle-ci. Les zones conductrices 31 sont par exemple de forme correspondant à celle des sections 210, par exemple annulaire pour des sections 210 circulaires.

Dans le mode de réalisation représenté à la figure 6, les zones 31 au voisinage des sections 210 sont reliées les unes aux autres par des pattes également conductrices 37, par exemple suivant deux directions sécantes dans la région 14, ces pattes 37 faisant partie de la surface 3 pour être appliquées ou non contre le tissu vivant et pouvant être rectilignes ou non.

Dans le mode de réalisation représenté à la figure 7, les zones 31 au voisinage des sections 210 sont reliées les unes aux autres par des conducteurs extérieurs 38 à la surface 3 et non appliqués contre le tissu vivant lorsque la matrice 1 et la surface 3 sont appliquées. Les conducteurs extérieurs 38 sont reliés à l'accès 33.

Dans le mode de réalisation représenté aux figures 8 et 9, les zones 31 au voisinage des sections 210 comportent des branches 39 s'étendant entre des sections 210 suivant un chemin continu déterminé passant à proximité de plusieurs sections 210 successives situées du même côté, par exemple entre plusieurs rangées de sections 210. Les branches 39 sont électriquement en parallèle en étant reliées les unes aux autres, par exemple par une traverse 50, cette traverse 50 faisant partie de la surface 3 pour être appliquée contre le tissu vivant et pouvant être rectilignes ou non et/ou des moyens de liaison 52 similaires aux conducteurs 38 peuvent être prévus. Les branches 39 sont par exemple rectilignes et physiquement parallèles entre elles.

Dans le mode de réalisation représenté à la figure 9, au moins une des branches 39 comporte de plus des extensions transversales 51 entre deux sections 210 successives situées du même côté de la branche 39. Ces extensions 51 sont par exemple alternes le long de la branche 39. Ces extensions. Dans l'exemple représenté, lorsque plusieurs branches 39 sont prévues, les extensions 51 d'une

branche 39 ne touchent pas les autres branches 39 et en plus alternent d'une branche 39 à la branche voisine.

Bien entendu, ce qui est indiqué ci-dessus pour la surface 3 peut être prévu pour tout (ainsi que représenté) ou pour un sous-ensemble de microélectrodes 11 de la matrice 1.

A la figure 10, le dispositif 8 de stimulation comporte un système 4 de génération de stimuli, par exemple formé par un circuit intégré à application spécifique (ASIC), relié d'une part aux bornes 13 d'accès aux microélectrodes 11 de la matrice 1 et à la borne 33 d'accès à la surface 3 et d'autre part à un système 5 d'acquisition, de stimulation et de contrôle muni d'une interface homme – machine 6, par exemple formée par un ordinateur. La matrice 1 est appliquée par sa région 14, laquelle comprend les sections 210 des microélectrodes 11 de stimulation et la surface 3, contre le tissu vivant T ayant des neurones N in vitro. On envoie à la matrice 1, par l'intermédiaire du système 4 sous la commande du système 5, des signaux de stimulation, ayant été prédéterminés sur l'interface 6, ainsi que représenté par les flèches verticales dirigées vers le haut à la figure 7. La matrice 1 peut également prélever l'activité du tissu vivant T en réponse ou non aux signaux de stimulation, qui est transmise au système 4, puis au système 5 pour pouvoir être restituée sur l'interface 6, ainsi que représenté par les flèches verticales dirigées vers le bas à la figure 7. Bien entendu, la matrice 1 de microélectrodes suivant l'invention pourrait également servir d'électrode de référence pour mesurer les variations de potentiels dans un tissu vivant reflétant les activités électriques de cellules excitables composant ce tissu. La matrice peut également être appliquée sur un tissu in vivo, pour la réhabilitation fonctionnelle notamment (audition, vision, maladies neurodégénératives ou cardiaques, par exemple) ou pour l'exploration du système nerveux central ou d'autres types de systèmes (recherche fondamentale).

La focalisation d'une stimulation extracellulaire est directement liée à la raideur du champ de potentiel autour de l'électrode de stimulation : plus ce champ est raide (i.e., croît vite avec la distance), plus il faut de courant pour stimuler à une grande distance.

Ainsi, focaliser une stimulation revient à focaliser le champ de potentiel autour de l'électrode de stimulation. Les figures 11, 12, 13 montrent l'évolution du champ de potentiel pour différentes configurations d'électrodes.

La figure 11 montre l'évolution du potentiel V (en valeur absolue) sur une ligne passant 50 microns au-dessus des électrodes, pour des stimulations monopolaire (courbe C1), bipolaire (courbe C2), et tripolaire (courbe C3). Une stimulation monopolaire consiste à faire passer le courant entre une électrode et une masse distante, une stimulation bipolaire consiste à faire passer le courant entre deux

électrodes voisines, et une stimulation tripolaire consiste à injecter un courant dans une électrode et faire revenir la moitié du courant dans deux électrodes situées de part et d'autre. Dans la figure 11, les trois disques gris D1, D2, D3 indiquent les positions à 0 μm , -50 μm et + 50 μm des électrodes alignées suivant l'axe x des abscisses dans le cas tripolaire. Dans le cas monopolaire, seule l'électrode centrale D1 est utilisée. Dans le cas bipolaire les deux électrodes de gauche D1 et D2 sont utilisées. En monopolaire, l'évolution C1 du potentiel est peu raide et donc peu focale. En bipolaire, la courbe C2 est plus raide, mais présente une zone proche des électrodes où le potentiel est très bas (zone aveugle ZA). De même en tripolaire, la courbe C3 est encore plus raide mais cette fois, on observe deux zones aveugles ZA proches des électrodes. Ainsi, les configurations multipolaires sont plus focales mais le champ n'est pas homogène autour des électrodes et présente notamment des zones aveugles où les cellules, pourtant proches des électrodes, ne seront pas stimulées.

Dans un mode de réalisation de l'invention, on utilise une grille (ou un plan = grille remplie, plus généralement surface) qui passe autour de toutes les électrodes de la matrice et qui assure le retour de tout ou partie du courant de stimulation quelle que soit l'électrode qui stimule. Le potentiel de cette surface est de préférence maintenu au potentiel de la masse, bien que ceci ne soit pas une nécessité. La figure 12 montre l'évolution du potentiel V pour 3 types de configurations, en fonction de la distance x en abscisse par rapport à une microélectrode stimulante située à $x = 0$ μm :

- courbe C1 dans la première configuration monopolaire de la figure 11,
- courbe C4 dans une deuxième configuration selon le brevet US-A- 5 411 540, dans laquelle il est prévu une seule électrode, formée par un disque intérieur conducteur de diamètre 10 microns, entouré par un anneau conducteur de diamètre extérieur 25 microns et de largeur radiale 3 microns centré sur le disque,
- courbe C5 dans une troisième configuration de la présente invention, avec une surface 3 comme en figure 5 dont les ouvertures 36 ont un diamètre de 25 microns et les électrodes centrales 11 sont des disques de diamètre 10 microns, centrés sur ces ouvertures.

Le potentiel obtenu par la courbe C5 est continu et monotone en fonction de la distance par rapport à la microélectrode stimulante. Dans la deuxième configuration, lorsque, l'anneau est au même potentiel qu'une masse distante, le champ de potentiel est identique à celui C1 généré en configuration monopolaire et la focalité de la stimulation n'est pas améliorée. Dans la deuxième configuration selon la courbe C4, lorsque l'anneau assure le retour complet du courant sans qu'aucun courant ne revienne par une masse distante, la stimulation est plus

focale qu'en monopolaire, mais pour un même courant délivré, le potentiel électrique est beaucoup plus bas et donc moins efficace. La présente invention avec une grille de masse selon la courbe C5 donne une stimulation très focale, et une amplitude du potentiel très proche de l'amplitude obtenue en monopolaire à proximité de l'électrode de stimulation. De plus, pour une distance supérieure à 200 microns, la grille de masse focalise mieux le potentiel que l'anneau de la deuxième configuration: l'atténuation de la courbe C5 est plus importante que celle de la courbe C4. Cette solution présente donc trois avantages par rapport à la deuxième configuration: 1) de ne pas doubler le nombre d'électrodes, 2) de nécessiter moins de courant pour une amplitude identique du potentiel proche de l'électrode, ce qui est important au regard du fait qu'il est difficile de concevoir des électrodes de faible taille qui ne se dégradent pas pour des courants élevés, et 3) une meilleure focalisation du potentiel à partir de quelques centaines de microns.

Une autre caractéristique de l'invention concerne la conductivité surfacique de l'interface entre la grille de masse ou plus généralement la surface 3 et l'électrolyte, étant précisé que l'on ne considère pas la conductivité du métal qui constitue la grille de masse, mais bien de la conductivité de l'interface électrochimique métal/liquide physiologique ou métal/tissu. Les conductivités surfaciques sont considérées pour des fréquences de signal comprises entre 10 et 100000 Hz et notamment de 100 Hz à 1000 Hz, la fréquence standard étant de 1000 Hz. La figure 13 montre l'évolution du potentiel V en fonction de la distance x en abscisse par rapport à une microélectrode stimulante située à $x = 0$ microns pour différentes conductivités surfaciques de la grille de masse : 40 S/m² (courbe C51), 400 S/m² (courbe C52), 4000 S/m² (courbe C53), 40000 S/m² (courbe C54), conductivité infinie (courbe C55). Plus la conductivité surfacique de la grille de masse est grande, plus la stimulation est focale. En pratique, on peut prendre des valeurs >1000 S/m² qui sont supérieures à celles des électrodes en platine, et qui peuvent être obtenues par exemple avec d'autres matériaux ou des surfaces rugueuses, poreuses, ou fonctionnalisées (par exemple platine noir). Il est entendu que le type de conductivité considéré ici est la conductivité par unité de surface géométrique et non de surface réelle. En effet, une interface rugueuse ou poreuse aura une surface réelle (déployée/développée) plus grande qu'une même surface géométrique lisse. Des valeurs de conductivité de l'ordre de 400 S/m² sont obtenues par exemple par des parties conductrices en platine brut blanc. Des valeurs de conductivité de l'ordre de 40000 S/m² sont obtenues par exemple par des parties conductrices en platine traité noir.

Liste des references citées :

- [1] Microelectrode arrays for stimulation of neural slice preparations.
D.A. Borkholder, J. Bao, N.I. Maluf, E.R. Perl, G.T.A. Kovacs, Journal of Neuroscience Methods 77 (1997) 61-66.
- [2] Fabrication of microelectrode arrays for neural measurements from retinal
5 tissue.
W. Cunningham, K. Mathieson, F.A. Mc Ewan, A. Blue, R. McGeachy, J.A. McLeod, C. Morris-Ellis, V.O'Shea, K. M. Smith, A. Litke, M. Rahman, Journal of Physics D : Applied Physics 34 (2001) 2804-2809.
- [3] Sheet conductor model of brain slices for stimulation and recording with
10 planar electronic contacts.
P. Fromherz, Eur Biophys J (2002) 31 : 228-231.
- [4] Effective parameters for stimulation of dissociated cultures using multi-electrode arrays.
Daniel A. Wagenaar, Jerome Pine, Steve M. Potter, Journal of Neuroscience
15 Methods 138 (2004) 27-37.
- [5] Multi-electrode stimulation and recording in the isolated retina.
Andrew E. Grumet, John L. Wyatt, Joseph F. Rizzo, Journal of Neuroscience Methods 101 (2000) 31-42.
- [6] A three-dimensional multi-electrode array for multi-site stimulation and
20 recording in acute brain slices.
Marc Olivier Heuschkel, Michael Fejtl, Mario Raggenbass, Daniel Bertrand, Philippe Renaud, Journal of Neuroscience Methods 114 (2002) 135-148.
- [7] brevet US-A-5 411 540.
- [8] demande de brevet WO 2005/087309.

REVENDICATIONS

1. Dispositif de stimulation d'un tissu vivant, comprenant une matrice (1) de microélectrodes (11) disposées selon une configuration déterminée côte à côte, chaque microélectrode comportant une section (210) d'application locale au tissu vivant et un conducteur (21) d'envoi d'un signal de stimulation et étant
- 5 sélectionnable pour l'application d'un signal électrique de stimulation,
- les microélectrodes (11) étant isolées l'une de l'autre,
- les conducteurs (21) d'envoi de signal de stimulation étant isolés l'un de l'autre,
- les sections (210) d'application locale étant isolées l'une de l'autre,
- 10 une pluralité de zones conductrices (31) étant localisées, respectivement pour une pluralité déterminée de microélectrodes (11), au voisinage de la pluralité des sections (210) d'application locale desdites microélectrodes (11) déterminées de la matrice en étant isolées de ces sections (210) d'application locale,
- caractérisé en ce que
- 15 ladite pluralité des zones conductrices (31) font partie d'une surface conductrice (3) supplémentaire aux microélectrodes (11) et distincte des microélectrodes (11), la surface conductrice (3) supplémentaire servant à l'application en tout ou partie contre le tissu vivant,
- des moyens (32, 37, 38, 50, 52) de liaison étant prévus pour assurer une
- 20 liaison électrique entre ladite pluralité des zones (31) conductrices de la surface supplémentaire (3) pour toute ladite pluralité déterminée des microélectrodes (11) isolées l'une de l'autre, pour que les zones (31) conductrices de la surface supplémentaire (3) soient sensiblement équipotentiellles,
- la surface conductrice supplémentaire (3) étant reliée en outre à au moins un
- 25 accès (33) destiné à être relié à un conducteur extérieur (35) de retour au moins partiel du signal de stimulation et étant formée pour assurer une stimulation focale à partir d'au moins une de la pluralité déterminée de microélectrodes (11) et pour servir de moyen de focalisation en commun pour plusieurs sections (210) d'application de microélectrodes (11) différentes déterminées.
- 30 2. Dispositif suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte une seule surface conductrice (3) supplémentaire.
3. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le nombre de surfaces supplémentaires (3) est inférieur au dixième du nombre de microélectrodes (11) de la matrice.
- 35 4. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 et 3, caractérisé en ce qu'il y a plusieurs surfaces supplémentaires (3), sensiblement équipotentiellles.

5. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 et 3, caractérisé en ce qu'il y a plusieurs surfaces supplémentaires (3) à des potentiels sensiblement différents.

6. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le potentiel de la au moins une surface supplémentaire (3) est différent du potentiel d'au moins une microélectrode (11) de ladite pluralité déterminée de microélectrodes (11).

7. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la surface conductrice (3) supplémentaire est intégrée au même support que celui des microélectrodes (11).

8. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la surface conductrice (3) supplémentaire est intégrée sur un support différent de celui des microélectrodes (11).

9. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la surface conductrice (3) supplémentaire est en forme de grille, dont les zones conductrices sont formées par des mailles (31) passant autour de microélectrodes (11), les moyens de liaison étant formés sur la surface supplémentaire par les intersections (32) des mailles (31) entre elles.

10. Dispositif suivant la revendication 9, caractérisé en ce que lesdites mailles (31) passant autour de microélectrodes (11) entourent chacune une seule microélectrode (11).

11. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 9 et 10, caractérisé en ce que la grille (3) est formée par des lignes rectilignes sécantes.

12. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 9 à 11, caractérisé en ce que chacune des mailles (31) de la grille (3) entourant une microélectrode (11) forme un pixel de stimulation restreint à l'espace délimité par cette maille (31).

13. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la surface conductrice (3) supplémentaire passe entre des microélectrodes (11).

14. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la surface conductrice (3) supplémentaire entoure des microélectrodes (11).

15. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la surface conductrice (3) supplémentaire est continue avec des ouvertures (36) de passage des sections (210) d'application locale de microélectrodes (11).

16. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la surface conductrice (3) supplémentaire comporte des

branches (39) électriquement en parallèle entre des microélectrodes (11) et passant chacune au voisinage de plusieurs microélectrodes (11).

17. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que les moyens (32, 37, 50) de liaison électrique entre les différentes zones
5 conductrices (31) sont situés au moins en partie dans la surface conductrice (3) supplémentaire.

18. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que les moyens (38, 52) de liaison électrique sont situés au moins en partie à l'extérieur de la surface conductrice (3) supplémentaire, à l'intérieur ou à l'extérieur
10 d'un support de la surface conductrice (3) supplémentaire ou dans un circuit électrique extérieur supplémentaire.

19. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la surface conductrice (3) supplémentaire présente une conductivité électrique surfacique d'interface avec le tissu vivant supérieure ou égale
15 à 100 S/m^2 à une fréquence de 100 Hz à 1000 Hz.

20. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la surface conductrice (3) supplémentaire présente une conductivité électrique surfacique d'interface avec le tissu vivant supérieure ou égale
20 à 1000 S/m^2 à une fréquence de 100 Hz à 1000 Hz, et de préférence supérieure ou égale à 40000 S/m^2 à une fréquence de 100 Hz à 1000 Hz.

21. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la matrice de microélectrodes (11) possède un pas d'écartement entre microélectrodes, et lesdites zones conductrices (31) de la surface supplémentaire (3) passent à une distance de la pluralité des microélectrodes (11),
25 inférieure ou égale à cinq fois le pas d'écartement maximum entre microélectrodes, et de préférence à une distance inférieure ou égale au pas d'écartement minimum entre microélectrodes.

22. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que lesdites zones conductrices (31) de la surface supplémentaire
30 (3) passent à une distance de la pluralité des microélectrodes, inférieure ou égale à $500 \mu\text{m}$.

23. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comporte une multiplicité d'accès électriques (13) aux microélectrodes (11), qui sont associés respectivement à la multiplicité de
35 microélectrodes (11) de la matrice (1), l'accès (33) de la surface conductrice (3) supplémentaire étant unique et distinct des accès électriques (13) des microélectrodes (11).

24. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 à 22, caractérisé en ce qu'il comporte une multiplicité d'accès électriques (13) aux microélectrodes (11), qui sont associés respectivement à la multiplicité de microélectrodes (11) de la matrice (1), l'accès (33) de la surface conductrice (3) supplémentaire étant multiple et distinct des accès électriques (13) des microélectrodes (11).

25. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les microélectrodes (15) situées au bord de la matrice (1) délimitent une région (14) d'application contre le tissu vivant et l'accès (33) de la surface (3) est situé à l'extérieur de la région (14) d'application des microélectrodes (11).

26. Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 à 24, caractérisé en ce que les microélectrodes (15) situées au bord de la matrice (1) délimitent une région (14) d'application contre le tissu vivant et l'accès (33) de la surface (3) est situé à l'intérieur de la région (14) d'application des microélectrodes (11).

27 Dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comporte en outre un premier système (4) de génération de stimulus électriques, d'amplification et de multiplexage des signaux enregistrés avec les microélectrodes, relié aux microélectrodes (11) et à l'accès (33) de la surface (3), un deuxième système (5) d'acquisition et de contrôle muni d'une interface homme – machine (6) pour la commande du premier système (4) afin d'envoyer à au moins l'une présélectionnée des microélectrodes (11) un signal de stimulation prédéterminé sur l'interface homme – machine (6), et de recueillir la réponse du tissu vivant au signal de stimulation et la restituer sur l'interface homme – machine (6).

28. Utilisation in vitro du dispositif suivant l'une quelconque des revendications précédentes, pour la mise en œuvre en contact avec une préparation cellulaire, un explant, un organisme vivant, un système de laboratoire, un organe vivant isolé, une partie d'organe vivant isolé.

29. Ensemble amovible destiné à être monté dans le dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 à 27, caractérisé en ce qu'il comporte sur un même module amovible ou répartis sur plusieurs modules amovibles séparés la matrice (1) de microélectrodes, ladite surface (3) supplémentaire, et un circuit (16) d'interface électrique d'entrée-sortie pour la connexion électrique des microélectrodes (11) et de la surface (3) supplémentaire avec l'extérieur, comportant une multiplicité de bornes d'accès électriques (13) à respectivement la multiplicité de microélectrodes (11) de la matrice (1) et une borne d'accès (33) de surface (3) supplémentaire, distincte des bornes d'accès électriques (13) des microélectrodes (11).

30. Utilisation du dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 à 27 pour l'enregistrement de signaux émis par un tissu vivant.

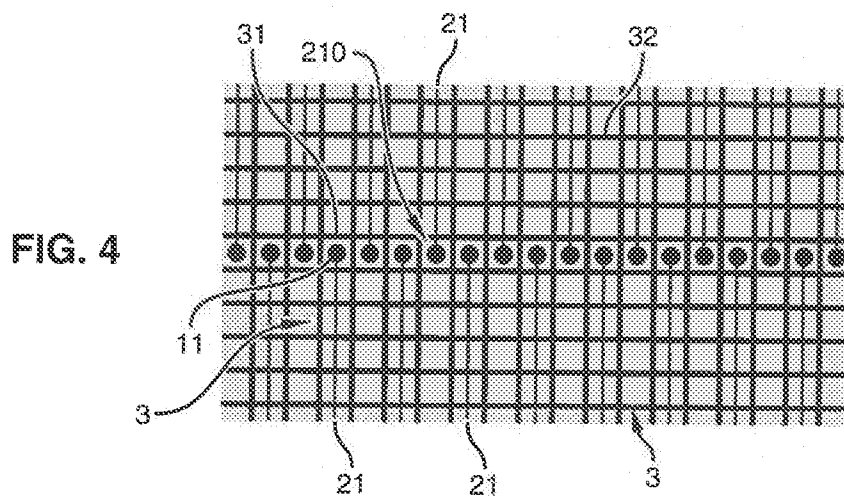
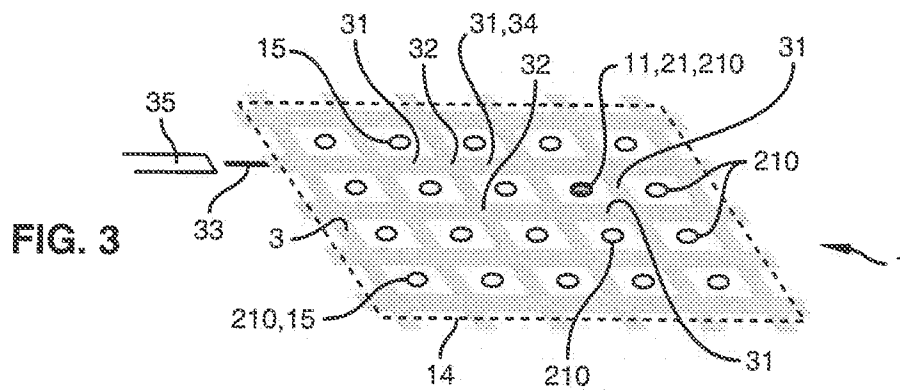
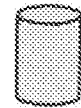
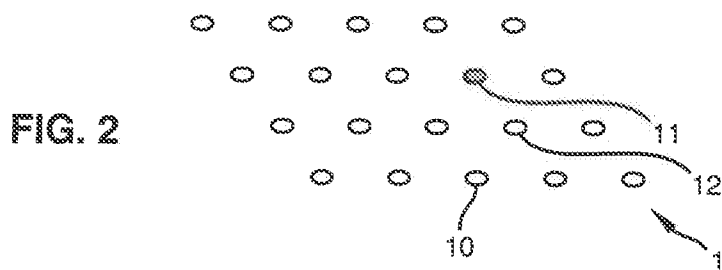
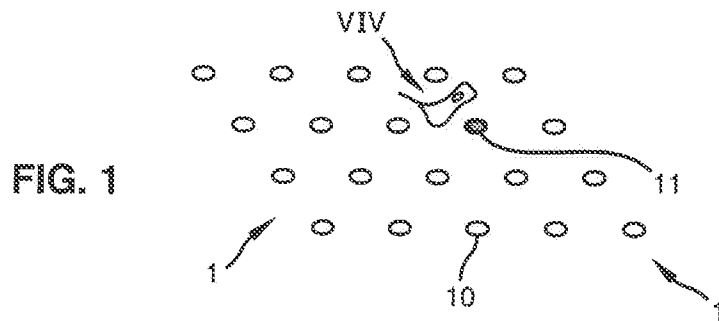


FIG. 5

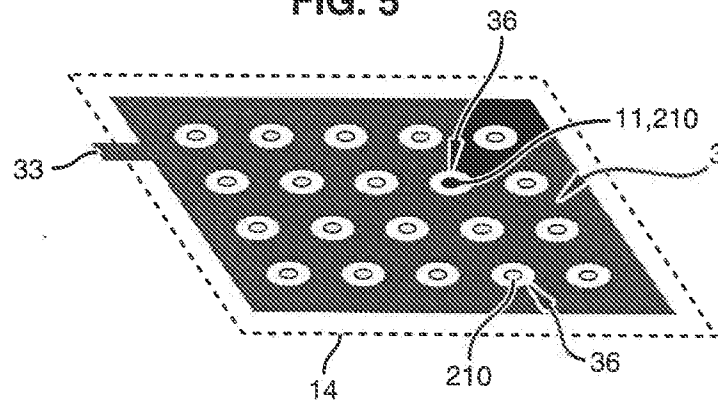


FIG. 6

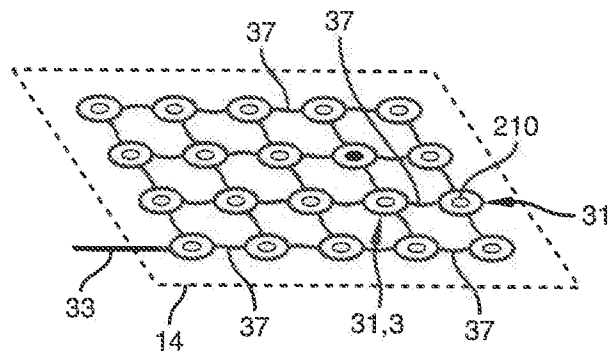


FIG. 7

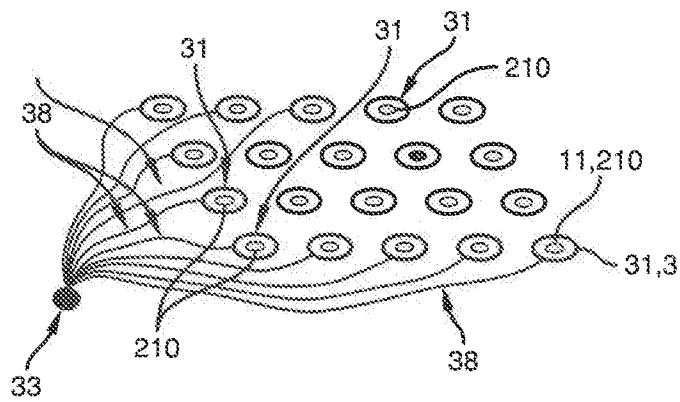


FIG. 8

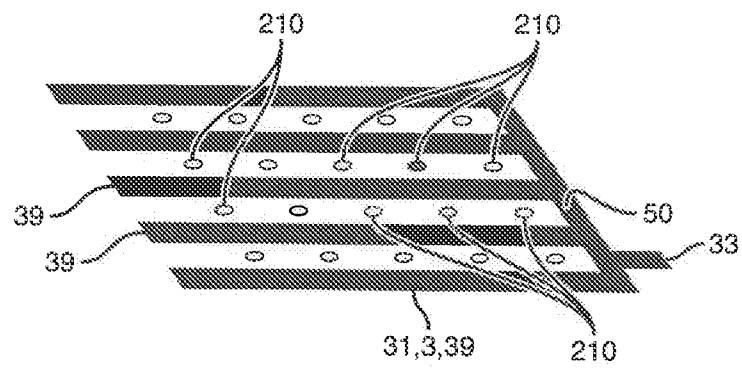


FIG. 9

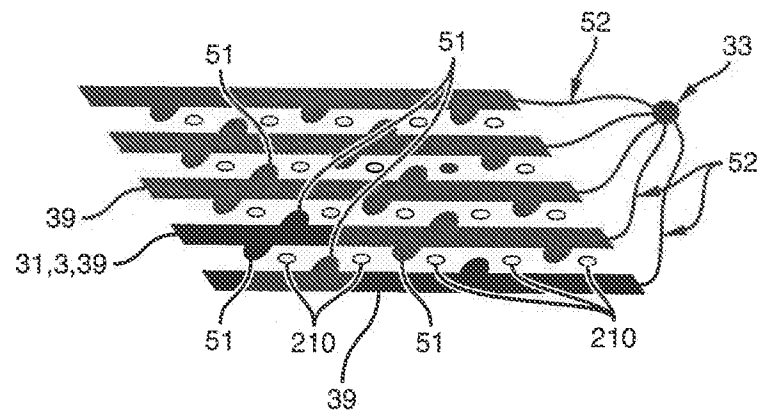
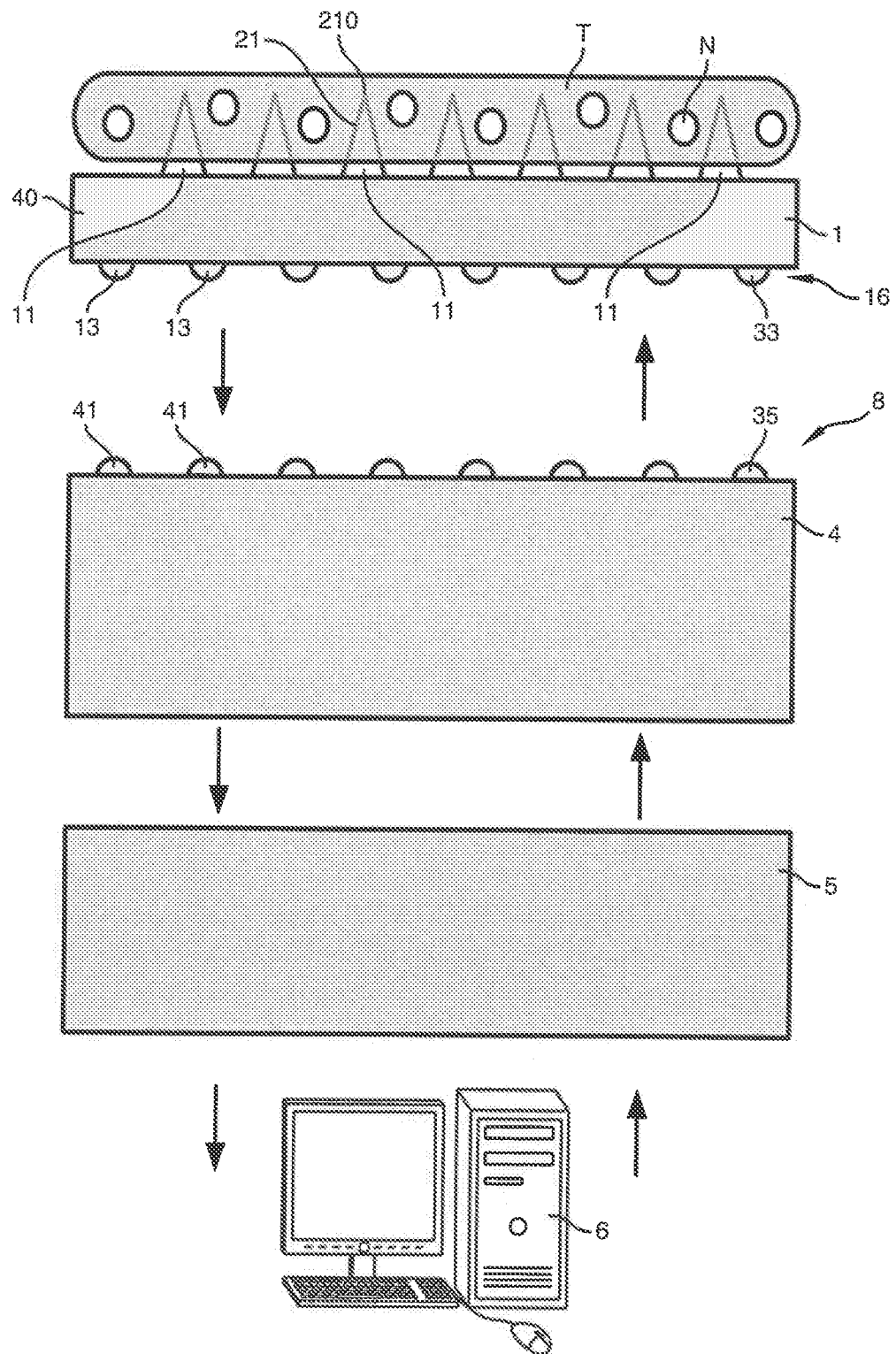
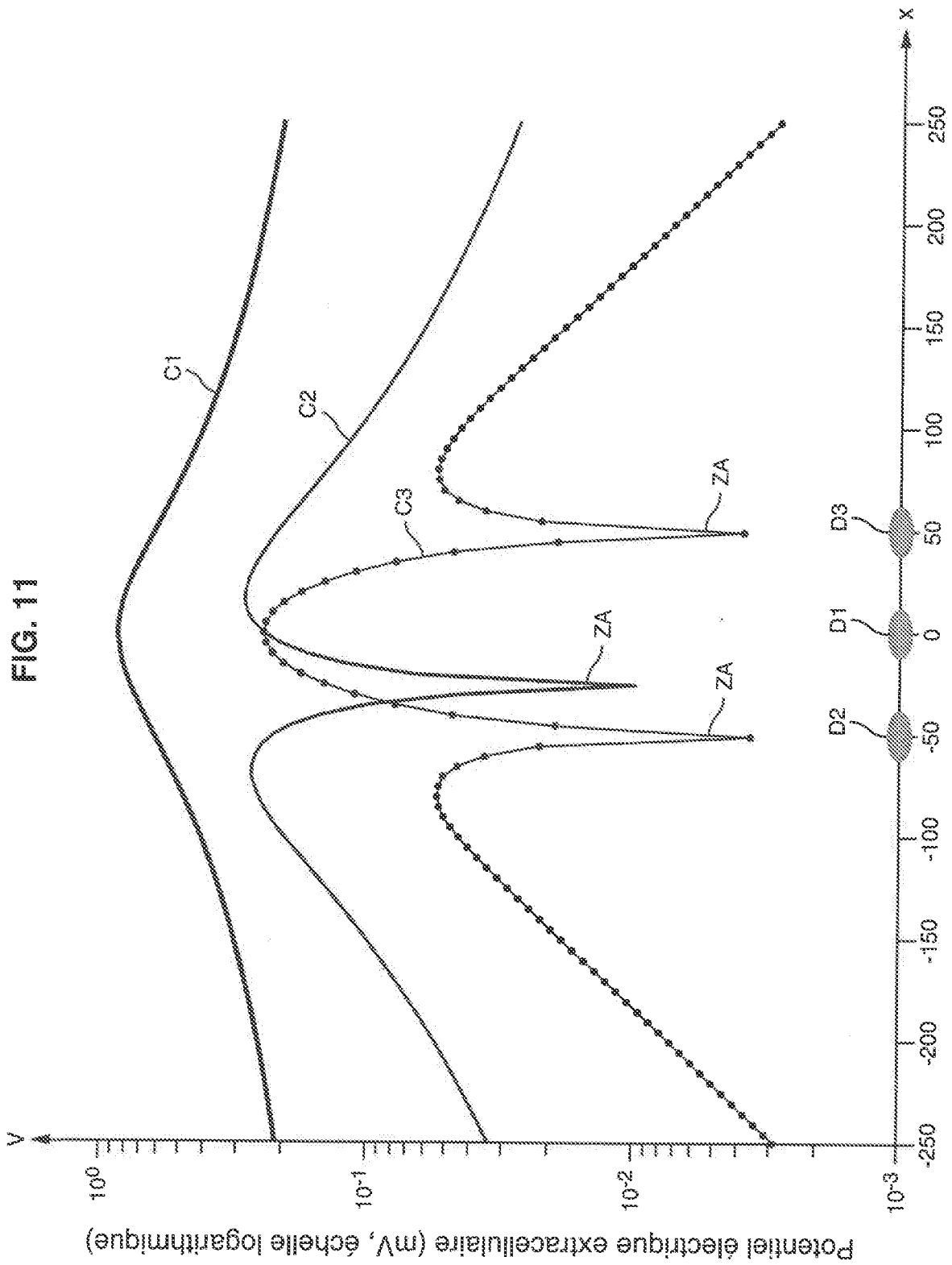
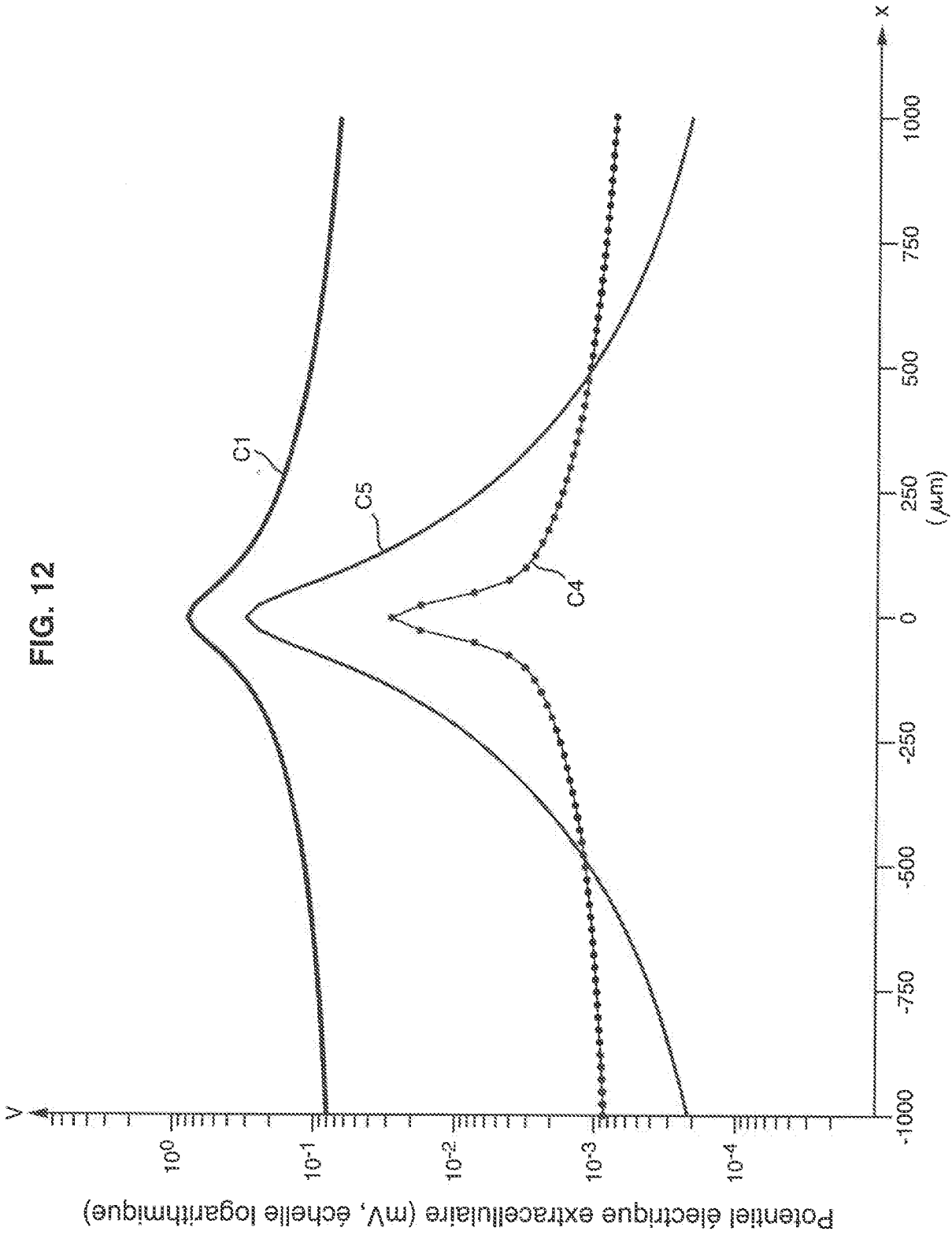
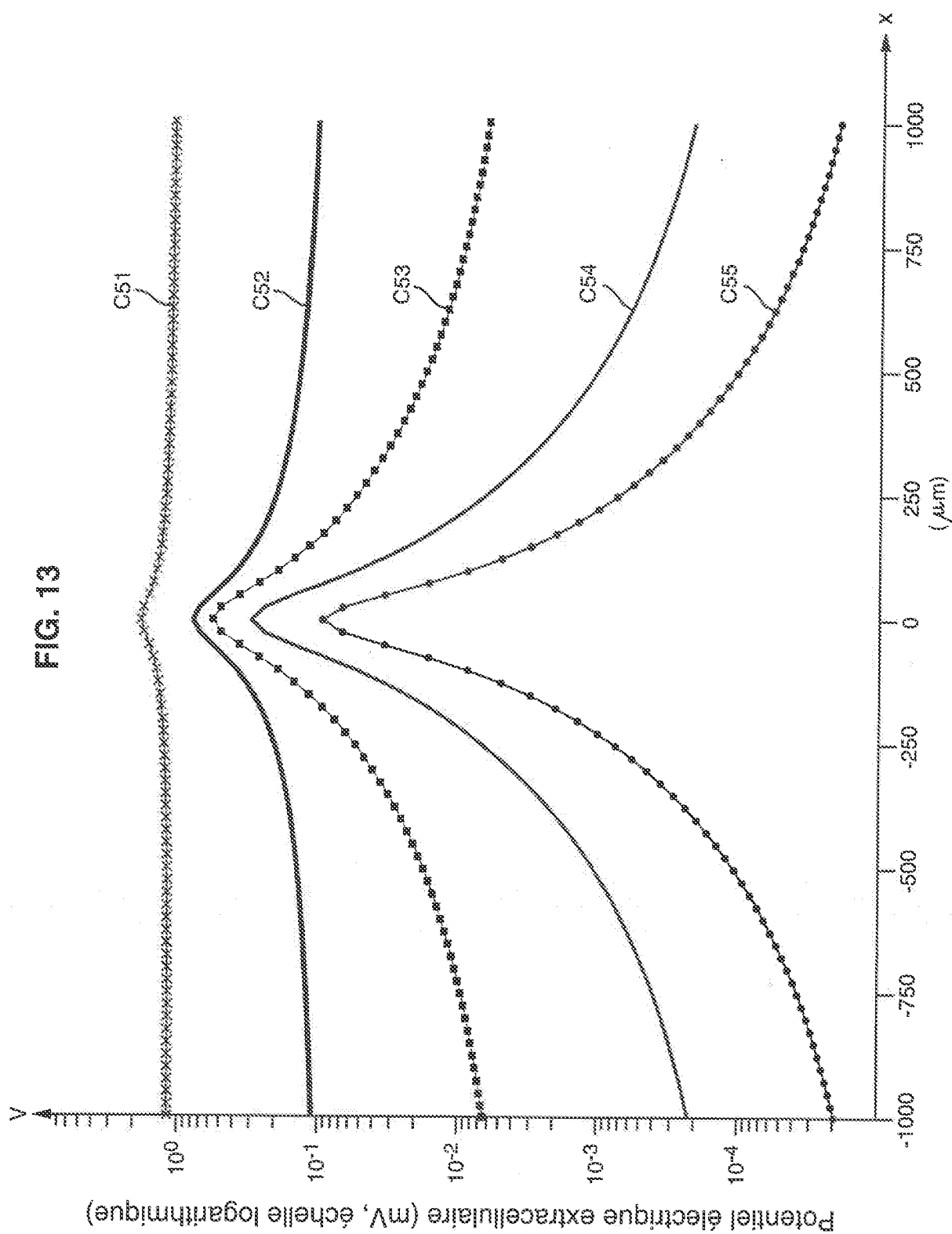


FIG. 10









INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/064133

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61N1/05

ADD. A61N1/36 A61B5/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61N

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

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

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/087309 A (IIP TECHNOLOGIES GMBH [DE]; HOSDORF STEFAN [DE]; LUETKE NOTARP DIETMAR) 22 September 2005 (2005-09-22) cited in the application abstract; figures 1-3,5,7 page 3, line 28 - page 4, line 7 page 4, line 37 - page 5, line 18 page 6, lines 26-34 page 8, line 32 - page 9, line 2 page 9, line 37 - page 10, line 15	1-27,29
A	US 2007/142863 A1 (BRADLEY KERRY [US]) 21 June 2007 (2007-06-21) abstract; figures 1,4,12 paragraphs [0035] - [0038] paragraphs [0049] - [0052] ----- -/-	1-27,29

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 janvier 2009

Date of mailing of the international search report

28/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Pereda Cubián, David

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/064133

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **28, 30**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

PCT Rule 39.1(iv) - Method for treatment of the human or animal body by therapy
PCT Rule 39.1(iv) - Diagnostic method applied to the human or animal body
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/064133

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/135862 A1 (TOOTLE JOHN S [US] ET AL) 22 June 2006 (2006-06-22) the whole document -----	1-27,29
A	US 7 006 859 B1 (OSORIO IVAN [US] ET AL) 28 February 2006 (2006-02-28) the whole document -----	1-27,29
A	US 2005/203366 A1 (DONOGHUE JOHN P [US] ET AL) 15 September 2005 (2005-09-15) abstract; figures 1-5 paragraphs [0071] - [0088] -----	1-27,29
A	EP 1 723 983 A (IMEC INTER UNI MICRO ELECTR [BE]; LEUVEN K U RES & DEV [BE]) 22 November 2006 (2006-11-22) the whole document -----	1-27,29
A	US 2004/267344 A1 (STETT ALFRED [DE] ET AL STETT ALFRED [DE] ET AL) 30 December 2004 (2004-12-30) the whole document -----	1-27,29
A	FROMHERZ PETER: "Sheet conductor model of brain slices for stimulation and recording with planar electronic contacts" EUROPEAN BIOPHYSICS JOURNAL, vol. 31, no. 3, June 2002 (2002-06), pages 228-231, XP002474128 ISSN: 0175-7571 cited in the application the whole document -----	1-27,29
A	HEUSCHKEL M O ET AL: "A three-dimensional multi-electrode array for multi-site stimulation and recording in acute brain slices" JOURNAL OF NEUROSCIENCE METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHER B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 114, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 135-148, XP002425883 ISSN: 0165-0270 cited in the application the whole document -----	1-27,29
A	MCINTYRE C C ET AL: "Finite element analysis of the current-density and electric field generated by metal microelectrodes" ANNALS OF BIOMEDICAL ENGINEERING BIOMED. ENG. SOC USA, vol. 29, no. 3, March 2001 (2001-03), pages 227-235, XP002474127 ISSN: 0090-6964 the whole document -----	1-27,29
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/064133

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 032 062 A (NISCH WILFRIED [DE]) 29 February 2000 (2000-02-29) the whole document -----	1-27,29
A	US 5 938 689 A (FISCHELL ROBERT E [US] ET AL) 17 August 1999 (1999-08-17) abstract; figures 2,3,4A-C,5A-B,6 column 2, line 47 - column 4, line 43 column 5, lines 1-44 -----	1-27,29
A	US 4 969 468 A (BYERS CHARLES L [US] ET AL) 13 November 1990 (1990-11-13) the whole document -----	1-27,29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/064133

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005087309 A	22-09-2005	DE 102004012564 A1 EP 1722849 A1	06-10-2005 22-11-2006
US 2007142863 A1	21-06-2007	US 2008275515 A1	06-11-2008
US 2006135862 A1	22-06-2006	NONE	
US 7006859 B1	28-02-2006	NONE	
US 2005203366 A1	15-09-2005	EP 1734860 A1 WO 2005092183 A1	27-12-2006 06-10-2005
EP 1723983 A	22-11-2006	US 2006265039 A1	23-11-2006
US 2004267344 A1	30-12-2004	AT 361773 T DE 10151650 A1 WO 03033069 A1 EP 1448264 A1 JP 2005505388 T	15-06-2007 08-05-2003 24-04-2003 25-08-2004 24-02-2005
US 6032062 A	29-02-2000	WO 9705922 A2 DE 19529371 A1 EP 0844896 A1 JP 3979665 B2 JP 11511248 T	20-02-1997 13-02-1997 03-06-1998 19-09-2007 28-09-1999
US 5938689 A	17-08-1999	NONE	
US 4969468 A	13-11-1990	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2008/064133

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. A61N1/05

ADD. A61N1/36 A61B5/04

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

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

A61N

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, INSPEC, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2005/087309 A (IIP TECHNOLOGIES GMBH [DE]; HOSDORF STEFAN [DE]; LUETKE NOTARP DIETMAR) 22 septembre 2005 (2005-09-22) cité dans la demande abrégé; figures 1-3,5,7 page 3, ligne 28 - page 4, ligne 7 page 4, ligne 37 - page 5, ligne 18 page 6, ligne 26-34 page 8, ligne 32 - page 9, ligne 2 page 9, ligne 37 - page 10, ligne 15	1-27, 29
A	US 2007/142863 A1 (BRADLEY KERRY [US]) 21 juin 2007 (2007-06-21) abrégé; figures 1,4,12 alinéas [0035] - [0038] alinéas [0049] - [0052] ----- -/--	1-27, 29



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
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 janvier 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/01/2009

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

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

Fonctionnaire autorisé

Pereda Cubián, David

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 2006/135862 A1 (TOOTLE JOHN S [US] ET AL) 22 juin 2006 (2006-06-22) le document en entier -----	1-27,29
A	US 7 006 859 B1 (OSORIO IVAN [US] ET AL) 28 février 2006 (2006-02-28) le document en entier -----	1-27,29
A	US 2005/203366 A1 (DONOGHUE JOHN P [US] ET AL) 15 septembre 2005 (2005-09-15) abrégé; figures 1-5 alinéas [0071] - [0088] -----	1-27,29
A	EP 1 723 983 A (IMEC INTER UNI MICRO ELECTR [BE]; LEUVEN K U RES & DEV [BE]) 22 novembre 2006 (2006-11-22) le document en entier -----	1-27,29
A	US 2004/267344 A1 (STETT ALFRED [DE] ET AL STETT ALFRED [DE] ET AL) 30 décembre 2004 (2004-12-30) le document en entier -----	1-27,29
A	FROMHERZ PETER: "Sheet conductor model of brain slices for stimulation and recording with planar electronic contacts" EUROPEAN BIOPHYSICS JOURNAL, vol. 31, no. 3, juin 2002 (2002-06), pages 228-231, XP002474128 ISSN: 0175-7571 cité dans la demande le document en entier -----	1-27,29
A	HEUSCHKEL M O ET AL: "A three-dimensional multi-electrode array for multi-site stimulation and recording in acute brain slices" JOURNAL OF NEUROSCIENCE METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHER B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 114, 1 janvier 2002 (2002-01-01), pages 135-148, XP002425883 ISSN: 0165-0270 cité dans la demande le document en entier -----	1-27,29
A	MCINTYRE C C ET AL: "Finite element analysis of the current-density and electric field generated by metal microelectrodes" ANNALS OF BIOMEDICAL ENGINEERING BIOMED. ENG. SOC USA, vol. 29, no. 3, mars 2001 (2001-03), pages 227-235, XP002474127 ISSN: 0090-6964 le document en entier -----	1-27,29
	-/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2008/064133

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 6 032 062 A (NISCH WILFRIED [DE]) 29 février 2000 (2000-02-29) le document en entier -----	1-27,29
A	US 5 938 689 A (FISCHELL ROBERT E [US] ET AL) 17 août 1999 (1999-08-17) abrégé; figures 2,3,4A-C,5A-B,6 colonne 2, ligne 47 - colonne 4, ligne 43 colonne 5, ligne 1-44 -----	1-27,29
A	US 4 969 468 A (BYERS CHARLES L [US] ET AL) 13 novembre 1990 (1990-11-13) le document en entier -----	1-27,29

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2008/064133

Cadre n° II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Le rapport de recherche internationale n'a pas été établi en ce qui concerne certaines revendications conformément à l'article 17.2)a) pour les raisons suivantes :

1. ☒ Les revendications n°s 28, 30 se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration chargée de la recherche internationale n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :
Règle 39.1(iv) PCT – Méthode de traitement thérapeutique du corps humain ou animal
Règle 39.1(iv) PCT – Méthode de diagnostic appliquée au corps humain ou animal
2. ☐ Les revendications n°s parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :
3. ☐ Les revendications n°s parce qu'elles sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre n° III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles exigées ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les revendications qui se prêtent à la recherche ont pu faire l'objet de cette recherche sans effort particulier justifiant des taxes additionnelles, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucunes taxes de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s:
4. ☐ Aucunes taxes additionnelles demandées n'ont été payées dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s:

Remarque quant à la réserve ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant et, le cas échéant, du paiement de la taxe de réserve.

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant mais la taxe de réserve n'a pas été payée dans le délai prescrit dans l'invitation.

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2008/064133

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005087309	A	22-09-2005	DE 102004012564 A1 EP 1722849 A1	06-10-2005 22-11-2006
US 2007142863	A1	21-06-2007	US 2008275515 A1	06-11-2008
US 2006135862	A1	22-06-2006	AUCUN	
US 7006859	B1	28-02-2006	AUCUN	
US 2005203366	A1	15-09-2005	EP 1734860 A1 WO 2005092183 A1	27-12-2006 06-10-2005
EP 1723983	A	22-11-2006	US 2006265039 A1	23-11-2006
US 2004267344	A1	30-12-2004	AT 361773 T DE 10151650 A1 WO 03033069 A1 EP 1448264 A1 JP 2005505388 T	15-06-2007 08-05-2003 24-04-2003 25-08-2004 24-02-2005
US 6032062	A	29-02-2000	WO 9705922 A2 DE 19529371 A1 EP 0844896 A1 JP 3979665 B2 JP 11511248 T	20-02-1997 13-02-1997 03-06-1998 19-09-2007 28-09-1999
US 5938689	A	17-08-1999	AUCUN	
US 4969468	A	13-11-1990	AUCUN	