

(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
14 décembre 2017 (14.12.2017)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2017/211831 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61B 8/06 (2006.01) A61K 49/22 (2006.01)

A61B 8/08 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2017/063718

(22) Date de dépôt international :

06 juin 2017 (06.06.2017)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1655360

10 juin 2016 (10.06.2016)

FR

(71) Déposants : CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE D'AMIENS-PICARDIE [FR/FR] ; Place Vic-

tor Pauchet, 80054 AMIENS (FR). UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE [FR/FR] ; Chemin du Til, 80000 AMIENS CEDEX (FR). INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) [FR/FR] ; 75013 PARIS (FR).

(72) Inventeurs : SLAMA, Michel ; 116 rue de la 3ème DI, 80090 AMIENS (FR). MAIZEL, Julien ; 9 Chaussée Jules Ferry, 80090 AMIENS (FR). BEYLS, Christophe ; 18 rue de l'Endormie, 80000 AMIENS (FR). BOUZERAR, Roger ; 13 rue du Chauffour, 80100 ABBEVILLE (FR). BALELLENT, Olivier ; 19 rue Victor Hugo, 80800 CORBIE (FR).

(74) Mandataire : CABINET NONY ; 11 rue Saint-Georges, 75009 PARIS (FR).

(54) Title: METHOD FOR MEASURING CARDIAC OUTPUT BY ULTRASOUND

(54) Titre : PROCEDE DE MESURE DU DEBIT CARDIAQUE PAR ECHOGRAPHIE

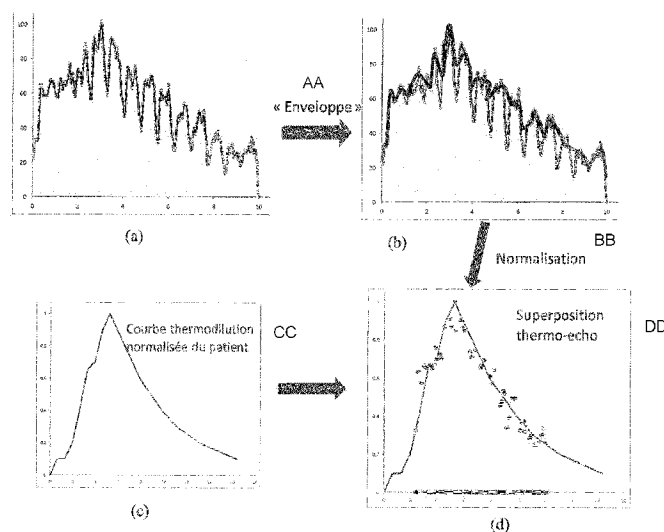


Fig. 9

AA Envelope
BB Standardisation
CC Standardised thermomodulation curve of the patient
DD Thermo-ultrasound superimposition

(57) **Abstract:** Method for measuring cardiac output using an ultrasound apparatus, wherein: a plurality of images of an area of the heart where a contrast agent has been injected is acquired by the ultrasound apparatus, at different times; values of the intensity of the area are extracted from the images; and the cardiac output is calculated from the value given to at least one parameter (k) of a reference function, adjusted so that said function best describes the changes in the intensity values measured.

(57) **Abrégé :** Procédé de mesure du débit cardiaque utilisant un appareil à échographie, procédé dans lequel : une pluralité d'images d'une zone du cœur où un produit de contraste a été injecté est acquise par l'appareil à échographie, à différents instants, des valeurs de l'intensité de la zone sont extraites des images, et le débit cardiaque est calculé à partir de la valeur donnée à au moins un paramètre (k)

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

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

Publiée:

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2(h))

Procédé de mesure du débit cardiaque par échographie

La présente invention concerne la mesure du débit cardiaque.

Le débit cardiaque représente la quantité de sang éjectée par le cœur par minute, et correspond au produit de la quantité de sang éjectée par le cœur à chaque contraction, soit le volume d'éjection systolique, par la fréquence cardiaque. Chez les personnes en réanimation ou sous anesthésie avec instabilité hémodynamique et état de choc, ce paramètre doit être surveillé avec attention. Différentes méthodes permettent de mesurer le débit cardiaque.

L'une des principales techniques est la méthode dite de « *thermodilution* ». Un cathéter dit de « *Swan-Ganz* » est introduit depuis une grosse veine centrale et poussé dans le cœur droit puis dans l'artère pulmonaire. Ce cathéter présente des orifices de sortie au niveau de l'oreillette droite et de l'artère pulmonaire. Des thermistances à faible inertie sont présentes sur le cathéter pour mesurer de faibles variations de la température du sang. Un bolus de liquide froid est injecté par un orifice dans l'oreillette droite, refroidissant le sang de quelques dixièmes de degrés. Une variation de température est enregistrée à l'extrémité du cathéter, et présente l'allure représentée à la figure 1. La connaissance de la variation de la température permet de calculer le débit cardiaque. De très nombreuses études chez l'animal et chez l'homme ont validé cette technique de mesure et en ont fait la technique de référence de mesure du débit cardiaque, en particulier chez les patients en réanimation. Une variante dite de thermodilution transpulmonaire, a aussi été développée, permettant et de recueillir les variations de température au niveau d'une grosse artère.

Ces techniques de thermodilution sont invasives, puisqu'il est nécessaire de mettre en place un ou plusieurs cathéters intravasculaires. Les complications associées à de telles interventions sont bien connues, notamment d'ordre mécanique liées aux difficultés de pose du ou des cathéters, telles que l'apparition d'hématome, de pneumothorax ou d'hémopéricarde, ainsi que des complications thromboemboliques ou infectieuses.

Le débit cardiaque peut aussi se mesurer par échocardiographie Doppler (ED).

L'ED permet de calculer la vitesse des flux dans le cœur avec précision. Le volume d'éjection systolique peut être calculé à partir de deux mesures : le diamètre de l'aorte D d'une part et l'intégrale temps-vitesse du flux aortique VT_{Iao} enregistrée en Doppler pulsé. Lors de la contraction du ventricule gauche, une certaine quantité de sang

est éjectée dans l'aorte à une vitesse donnée. Ce volume de sang parcourt dans l'aorte une distance qui est calculable si l'on connaît la vitesse moyenne et la durée d'éjection. L'ED permet de mesurer cette vitesse moyenne et de connaître la durée d'éjection. Il est ainsi possible de calculer la distance parcourue par une colonne de sang dans l'aorte, assimilée à un cylindre. Le débit cardiaque Q_c est obtenu en multipliant ce volume par la fréquence cardiaque selon la formule $Q_c = (\pi D^2/4) \times VTI_{ao} \times F_c$. Cette technique est non invasive, relativement peu complexe à mettre en oeuvre et le débit mesuré est bien corrélé à la mesure du débit par thermodilution. Néanmoins, cette technique ne peut être automatisée, et elle est parfois difficile à réaliser en réanimation par voie transthoracique car l'échogénicité du patient peut se révéler mauvaise, c'est-à-dire qu'il est difficile de bien voir les structures cardiaques. De plus, le débit étant obtenu à partir d'une mesure du diamètre de l'aorte porté au carré, toute erreur même minime à ce niveau peut engendrer des erreurs importantes sur le calcul du débit.

Dans les cas où le cœur ne peut être bien visualisé par échocardiographie transthoracique, il est possible d'utiliser une sonde que l'on place dans l'œsophage. Cette technique est appelée échocardiographie transoesophagienne. De la même façon que par voie transthoracique, il est possible de mesurer le diamètre de l'aorte et le flux afin de calculer le débit cardiaque.

Ces techniques par échocardiographie ne sont pas automatisables et sont opérateur-dépendantes. En outre, certaines pathologies faussent la mesure comme une anomalie de la valve aortique ou l'existence d'une obstruction à la sortie du ventricule gauche.

La demande internationale WO 95/29705 décrit une méthode pour mesurer le débit cardiaque, utilisant des images ultrasoniques et l'injection en intraveineuse d'un produit de contraste comprenant des microbilles. Le débit cardiaque est calculé en intégrant une relation entre le temps et la vidéo-densité des images obtenues au cours du transit des microbulles en fonction du volume injecté.

Lors d'une échocardiographie, il est fréquent d'avoir à rechercher un trou pathologique entre la partie droite du cœur et sa partie gauche, appelé foramen ovale perméable, montrant une communication interauriculaire ou interventriculaire. Pour ce faire, un mélange de 90% de sérum salé et 10% d'air est utilisé, réalisé en utilisant deux seringues et en poussant la mixture d'une seringue à l'autre afin d'obtenir un soluté avec

une multitude de microbulles en suspension. Ce mélange, injecté par une veine, permet de réfléchir de façon intense les ultrasons, créant un véritable produit de contraste visible en échographie lorsqu'il arrive dans le cœur. Si ce produit passe de la partie droite du cœur à la partie gauche, c'est qu'il existe un trou dans le cœur. Ce contraste disparaît progressivement. En l'absence de trou, la solution se dilue dans le sang et ne passe pas les capillaires pulmonaires.

De nombreux articles scientifiques enseignent de mesurer certains paramètres cardiaques par injection d'un produit de contraste comprenant des microbilles, en utilisant les images acquises par échocardiographie au cours de la dilution du produit.

10 L'article de Mehta et al. « *Validation of a novel method for cardiac output estimation by CT coronography angiography* » décrit la corrélation entre le débit cardiaque et l'atténuation du contraste de la racine aortique après injection de microbilles. L'évolution de la concentration de produit au cours du temps est déterminée par l'utilisation de régions d'intérêt sur les images acquises.

15 L'article de Yun et al « *Usefulness of ultrasound contrast media for cardiac output measurement with echocardiography* », Korean Journal of Veterinary Research, 2015, 55(1) : pages 47-52, utilise l'attribution de scores à des segments de la zone analysée après injection d'un produit de contraste pour améliorer la visualisation de zones du cœur, et utilise une méthode de Simpson pour calculer le débit cardiaque.

20 L'article de Jansen et al « *Novel ultrasound contrast agent dilution method for the assessment of ventricular ejection fraction* », European Journal of Echocardiography, 2008, vol 9, pages 489-493, décrit l'utilisation de courbes d'indicateur de dilution après injection de microbilles pour mesurer la fraction d'éjection ventriculaire, correspondant au volume de sang éjecté.

25 L'article de Choi et al « *Estimation of cardiac output and pulmonary vascular resistance by contrast echocardiography transit time measurement: a prospective pilot study* », publié dans Cardiovascular Ultrasound, 2014, 12 :44, montre une corrélation entre le temps de transit du produit de contraste et le débit cardiaque, en utilisant le temps de transit de microbilles entre les côtés droit et gauche du cœur.

30 L'article de Mischi et al « *Videodensitometric methods for cardiac output measurements* », publié dans EURASIP Journal on Applied Signal Processing 2003 :5, pages 479 à 489, décrit une méthode de mesure expérimentale du débit cardiaque réalisée

in vitro, utilisant un sac plastique pour modéliser la zone de mesure, un produit de contraste SonoVue™, étant un gaz stabilisé et ayant un cycle de vie plutôt long, et un modèle théorique de dilution fondé sur un cylindre infini non déformable exempt de recirculation. Cet article met en avant un algorithme de type statistique de mise en correspondance des courbes de dilution.

Il subsiste un besoin pour améliorer encore les méthodes permettant de mesurer le débit cardiaque, afin d'avoir une technique peu invasive, automatisée et fiable.

L'invention a pour but de répondre à ce besoin et elle y parvient, selon l'un de ses aspects, grâce à un procédé de mesure du débit cardiaque utilisant un appareil à échographie, procédé dans lequel :

- une pluralité d'images d'une zone du cœur où un produit de contraste a été injecté est acquise par l'appareil à échographie, à différents instants,
- des valeurs de l'intensité du signal d'échographie de la zone sont extraites des images, et
- le débit cardiaque est calculé à partir de la valeur donnée à au moins un paramètre d'une fonction de référence, ajusté pour que ladite fonction décrive au mieux l'évolution des valeurs d'intensité mesurées.

Par « intensité du signal d'échographie de la zone » on désigne une information représentative du niveau de gris moyen des pixels sur l'image dans la zone.

L'invention permet d'obtenir une mesure du débit cardiaque peu invasive, facilement automatisable et reproductible. La mesure peut être reproduite, étant non dépendante d'un opérateur pour effectuer des mesures. Le procédé selon l'invention peut être utilisé lors de l'anesthésie d'un patient à risque d'instabilité. En réanimation, il est utilisable chez tous les patients instables hémodynamiquement.

De la même façon que la variation de température lors de la thermodilution permet de mesurer le débit cardiaque, l'invention exploite le fait que la variation et la vitesse de disparition du produit de contraste est corrélée au débit cardiaque. L'enregistrement du signal échographique lié au passage des microbulles dans la zone du cœur observée obéit ainsi à des lois physiques qui contiennent l'information du débit d'écoulement du sang transportant les microbulles.

Grâce à l'invention, il est ainsi possible en analysant de façon automatique la vitesse de disparition du produit de contraste, d'obtenir la mesure du débit cardiaque. Le

produit de contraste est de préférence constitué par un sérum chargé de microbulles d'air. Un tel produit de contraste peut être généré très facilement et se résorbe entièrement dans l'organisme après la mesure.

Le procédé de mesure du débit cardiaque peut ainsi être précédé de l'étape d'injection de microbulles d'air en tant que produit de contraste. Cette injection peut avoir lieu de façon automatisée, à intervalles réguliers. Après chaque injection, le débit cardiaque peut également être mesuré de façon automatisée. Une alarme peut être générée en cas de détection d'une valeur de débit cardiaque anormale.

Ce procédé peut être mis en œuvre également sur l'animal, avec le cas échéant sacrifice de l'animal.

Le procédé selon l'invention est adapté à être mis en œuvre en temps réel, permettant à l'équipe médicale de réagir au plus vite selon la valeur calculée du débit cardiaque. Il peut être mis en œuvre de façon automatisée à intervalles réguliers pour surveiller l'état du patient.

L'invention peut être mise en œuvre par échocardiographie transthoracique ou transoesophagienne.

Le produit de contraste est introduit par l'oreillette droite par l'intermédiaire d'un accès veineux. Cet accès pourra être une veine jugulaire, située au niveau du cou, ou par la veine fémorale où le contraste augmente plus lentement, ou une veine périphérique.

L'observation du contraste et les mesures de l'intensité du signal échographique s'effectuent au niveau de l'oreillette droite et /ou du ventricule droit. Ces cavités cardiaques se déforment avec les systoles et diastoles. La sortie du sang de ces cavités cardiaques se fait à travers des valves qui s'ouvrent et se ferment avec la fréquence cardiaque.

Réalisation du produit de contraste

L'invention porte encore, selon un autre de ses aspects, sur un dispositif de réalisation de microbulles d'air comme produit de contraste, notamment pour la mise en œuvre du procédé de mesure de débit cardiaque selon l'invention tel que défini plus haut, le dispositif comportant :

- une seringue, reliée à un robinet,
- un mécanisme pour actionner automatiquement le piston de la seringue plusieurs fois d'affilée, par exemple entre cinq et vingt fois, en tirant le piston robinet

fermé pour créer une dépression au sein de la seringue, puis en relâchant la traction afin de casser la dépression.

L'utilisation d'un tel dispositif pour réaliser le produit de contraste permet d'obtenir sur l'image obtenue en échographie un contraste standard et reproductible, non opérateur-dépendant.

Le dispositif de réalisation d'un produit de contraste selon l'invention peut être adapté à un appareil d'échographie existant ou faire partie d'un système indépendant.

Le produit de contraste est de préférence un mélange stérile de sérum et d'air, contenant notamment entre 5 ml et 10 ml de sérum salé et entre 0.5 ml et 1 ml d'air, par exemple 4 ml de sérum et 0,5 ml d'air.

Le robinet peut être commandé automatiquement en ouverture une fois que le cycle de dépressions et de remises à pression ambiante est terminé, pour l'injection du sérum chargé de microbulles d'air.

Une fois le produit de contraste injecté, les microbulles d'air formées par le mélange ne passent pas du ventricule droit au ventricule gauche, étant arrêtées par les poumons. Les microbulles ont un cycle de vie court rendant éphémère la présence du produit de contraste dans la zone du cœur où il est injecté.

Analyse des images

La pluralité d'images de la zone du cœur où le produit de contraste a été injecté est acquise par l'appareil à échographie, à différents instants, de préférence en notant l'espacement temporel entre ces images.

Les images peuvent être enregistrées au format DICOM (pour « *Digital Imaging and COmmunications in Medicine* » en anglais), norme standard pour la gestion informatique des données issues de l'imagerie médicale. En variante, les images sont enregistrées dans tout format d'export possible, par exemple vidéo.

Une image intermédiaire de type MIP, pour « *Maximim Intensity Projection* », peut être créée pour évaluer l'extension du contraste sur l'image.

La région d'intérêt de la zone du cœur peut être déterminée manuellement ou de façon automatique, étant reportée sur l'ensemble des images acquises temporellement.

Le contour de la région d'intérêt est par exemple circulaire, ovale, polygonal, ou autre, et suit par exemple la morphologie des cavités droites.

L'intensité du signal est par exemple obtenue en moyennant les niveaux de gris des pixels de l'image à l'intérieur de ce contour.

L'évolution du contraste au cours du temps à partir des valeurs d'intensité de chaque image, notamment au niveau de la région d'intérêt, est avantageusement enregistrée.

Calcul du débit cardiaque

Un signal représentant la croissance et la décroissance, au cours du temps, des valeurs d'intensité de la zone observée, extraites des images, peut être obtenu. Ce signal peut être ajusté par une courbe de référence, produit d'une exponentielle décroissante et

10 d'une puissance du temps : $y = a \cdot t^b \cdot e^{-kt}$. ($k > 0$; $b > 0$ ou $b = 0$)

L'enveloppe de ce signal est avantageusement similaire au signal obtenu par la technique connue de thermodilution. Une formule identique à celle utilisée pour la thermodilution, appliquée à ce signal dans son entier, peut alors être utilisée pour calculer le débit cardiaque.

15 Dans une variante, un signal représentant uniquement la décroissance, au cours du temps, des valeurs de l'intensité de la zone, extraites des images, est obtenu. Ces signaux mettent en évidence l'évolution du produit de contraste injecté dans la zone du cœur sous étude.

La fonction de référence pour déterminer la quantité de produit de contraste
20 $Q(t)$ présent dans une cavité d'où il s'écoule, par bilan de masse, peut s'exprimer comme suit :

$$dQ(t) = -r \cdot c(t) \cdot dt = -r \cdot \frac{Q(t)}{V} \cdot dt$$

$$\text{ce qui entraîne } Q(t) = Q_0 \cdot e^{-kt}$$

25 où $k = r/V$ représente le ratio entre le débit de sortie r et V le volume de la zone observée. Ce ratio k correspond au paramètre de décroissance de la fonction de référence.

Le débit cardiaque est ainsi calculé à partir de la valeur donnée au paramètre de décroissance k , ajusté pour que la fonction de référence ci-dessus décrive au mieux l'évolution des valeurs d'intensité mesurées.

30 Dans le cas où le signal représentant uniquement la décroissance du contraste est enregistré, le maximum $S_{\max}$ du signal peut être défini, ainsi que le temps $T_{\max}$ lui

correspondant. Le signal peut ainsi être normalisé par le maximum $S_{\max}$ et recalé en abscisses par rapport au temps $T_{\max}$ correspondant. Un filtre passe-bas peut être appliqué sur la courbe du signal de décroissance du contraste, afin de lisser la courbe.

Relation entre le paramètre k et la taille de la zone étudiée

5 Le paramètre de décroissance k est directement lié au volume/surface de la cavité observée. Si ce volume est très grand, il y a une sous-estimation de la valeur du paramètre k mesuré donc du débit cardiaque calculé.

Pour les patients ayant des cavités de volume anormalement élevé, notamment l'oreillette, la valeur du paramètre de décroissance k peut être corrigée en la multipliant par
10 le rapport de la surface de la cavité sur la surface moyenne normalement observée pour cette cavité.

La surface moyenne normalement observée pour les cavités peut être obtenue en faisant la moyenne des surfaces obtenues pour un certain nombre de patients dits standards selon les recommandations échographiques.

15 Le procédé peut ainsi comporter l'étape consistant à déterminer l'étendue de la zone d'intérêt servant à la mesure de l'intensité du signal échographique et à calculer le débit cardiaque en tenant compte de cette étendue, soit en appliquant un correctif pour ramener les valeurs mesurées à des valeurs comparables à celles obtenues pour une zone d'étendue de référence, soit en utilisant différentes courbes de référence en fonction de
20 l'étendue de la zone observée.

Produit programme d'ordinateur

L'invention porte encore, selon un autre de ses aspects, sur un produit programme d'ordinateur pour la mise en œuvre du procédé de mesure du débit cardiaque utilisant un appareil à échographie tel que défini précédemment, le produit programme
25 d'ordinateur comportant des instructions de code qui, lorsqu'exécutées par un processeur, font que :

- une pluralité d'images d'une zone du cœur où un produit de contraste a été injecté est acquise par l'appareil à échographie, à différents instants,
- des valeurs de l'intensité de la zone sont extraites des images, et
30 - le débit cardiaque est calculé à partir de la valeur donnée à au moins un paramètre d'une fonction de référence, ajusté pour que ladite fonction décrive au mieux l'évolution des valeurs d'intensité mesurées.

Les caractéristiques énoncées ci-dessus pour le procédé selon l'invention s'appliquent au produit programme d'ordinateur.

Le produit programme d'ordinateur selon l'invention peut être intégré à un appareil d'échocardiographie, étant notamment enregistré sur une carte électronique
5 comportant un microprocesseur, intégrée dans l'appareil d'échocardiographie. Dans une variante, le produit programme d'ordinateur est intégré à un système externe.

Description détaillée

L'invention pourra être mieux comprise à la lecture de la description détaillée qui va suivre, d'exemples de mise en œuvre non limitatifs de celle-ci, et à l'examen du
10 dessin annexé, sur lequel :

- la figure 1 représente l'évolution dans le temps d'un signal de température obtenu par la méthode de thermodilution de l'art antérieur,
- la figure 2 illustre des étapes de mise en œuvre d'un exemple de procédé selon l'invention,
- 15 - la figure 3 représente des images d'échocardiographie transoesophagienne utilisées pour la mise en œuvre de l'invention, avec matérialisation du contour de la zone d'intérêt,
- la figure 4 représente un dispositif selon l'art antérieur pour la réalisation du produit de contraste,
- 20 - la figure 5 représente un dispositif selon l'invention pour la réalisation du produit de contraste,
- la figure 6 illustre l'apparition du contraste lié à l'utilisation du produit de contraste,
- les figures 7A et 7B représentent des chronogrammes de signaux de valeurs
25 d'intensité obtenus en appliquant le procédé selon l'invention,
- la figure 8A représente un exemple de signal d'évolution du contraste obtenu selon l'invention et ajusté,
- les figures 9a à 9d illustrent un autre exemple de comparaison de signaux obtenus selon l'invention et selon l'art antérieur,
- 30 - les figures 10a et 10b représentent le signal de décroissance des valeurs d'intensité obtenu en appliquant un procédé selon l'invention,

- la figure 11 représente un autre exemple de signal de décroissance, après normalisation, et avant et après filtrage,

- la figure 12 illustre l'ajustement de la fonction de référence pour la faire correspondre à la courbe de décroissance de la figure 11 après filtrage,

5 - la figure 13 représente la corrélation entre le débit cardiaque mesuré par thermodilution et le paramètre de décroissance k ,

- la figure 14 est une courbe représentant le débit cardiaque calculé en fonction du paramètre de décroissance k , pour des patients ayant une surface d'oreillette droite standard,

10 - la figure 15 représente l'inclusion sur la courbe de la figure 14 d'un patient ayant une oreillette droite dilatée (surface 28 cm²)

- la figure 16 représente la courbe de la figure 15 avec correction du paramètre de décroissance k .

15 On a représenté à la figure 2 différentes étapes permettant la mise en œuvre du procédé de mesure du débit cardiaque d'un cœur selon l'invention.

Lors d'une première étape 11, le patient est préparé pour une échocardiographie, pour permettre, entre autres, la mesure de son débit cardiaque.

20 Dans un exemple de mise en œuvre de l'invention, une sonde d'échocardiographie transoesophagienne est utilisée afin d'obtenir une visualisation de l'oreillette droite OD, comme représenté à la figure 3.

Au préalable, une ou plusieurs seringues de sérum, par exemple cinq, contenant 4ml de sérum salé et 0,5ml d'air, sont préparées. L'invention n'est pas limitée à un type de produit de contraste particulier, même si un mélange sérum/air est très largement préféré.

25 Le produit de contraste peut être réalisé en utilisant le dispositif tel qu'illustré à la figure 4, comportant deux seringues 2 et 3, reliées à un robinet trois voies 4. Le sérum contenu dans la première seringue 2 est propulsé vers la deuxième seringue 3, vide, puis réinjectée dans la première seringue 2 afin d'obtenir une solution homogène contenant des microbulles d'air.

30 En variante un dispositif 10 selon l'invention tel que représenté à la figure 5 est utilisé, comportant une unique seringue 5, reliée à un robinet 7 et à un prolongateur 6, destiné à être connecté au cathéter d'injection. Le piston 5a de la seringue 5 peut être actionné automatiquement plusieurs fois d'affilée, par un mécanisme non représenté, par

exemple dix fois, pour former les microbulles d'air. A chaque traction du piston 5a, une dépression est créée dans la seringue, puis le piston 5a est relâché pour casser le vide.

Ensuite, le robinet 7 est ouvert, et le sérum contenant les microbulles d'air est injecté.

5 L'étape 12 sur la figure 2, correspond à l'injection du produit de contraste via un cathéter dans une veine jugulaire ou par la voie d'injection située sur le Désilet introducteur du cathéter de Swan-Ganz.

Lors d'une étape 13, un enregistrement d'une pluralité d'images est effectué depuis le début de l'injection jusqu'à disparition complète du contraste en échographie. Un
10 exemple d'épreuve de contraste selon l'invention est représenté à la figure 6.

Chaque image est analysée en termes de contraste du signal par une analyse d'image. Dans l'exemple considéré lors d'une étape 14, la région d'intérêt qui est délimitée par un contour ovale sur la figure 3, est placée sur les images d'échographie, en fonction des conditions expérimentales, notamment du site d'injection.

15 L'intensité du signal d'échographie correspond à la moyenne des niveaux de gris des pixels situés dans la région d'intérêt.

L'évolution du signal A obtenu lorsque l'injection est effectuée loin de l'oreillette droite, notamment en veine fémorale, est représentée à la figure 7A. On observe une croissance et une décroissance de l'intensité du signal dans la région d'intérêt, en
20 fonction du temps. Ce signal A qui correspond à l'arrivée du produit de contraste puis à son départ est modulé par les battements cardiaques. L'enveloppe du signal A est similaire au signal obtenu par la technique de thermodilution, représenté à la figure 1. Le débit cardiaque est ensuite calculé lors d'une étape 16.

Afin de réaliser la comparaison avec la méthode de mesure par thermodilution,
25 au moins trois seringues de 5 à 10 ml de solution de microbulles ont été utilisées, et l'expérience a été répétée avec chacune de ces seringues. Le contenu de chaque seringue est injecté dans l'oreillette droite à l'aide d'un cathéter. Le débit cardiaque par thermodilution est obtenu avec la courbe de décroissance de la température, comme précédemment exposé.

30 Les signaux A et de thermodilution peuvent être ajustés par une courbe de référence, produit d'une exponentielle décroissante et d'une puissance du temps, comme

précédemment décrit. Un exemple d'ajustement est représenté à la figure 8A par la courbe en pointillés.

En figure 9, est représenté un type de signal A, dont on a extrait les points de l'enveloppe que l'on a superposés à la courbe de thermo dilution correspondante. La superposition est remarquable. Cela confirme la similarité entre les courbes obtenues par l'art antérieur et par l'invention, et montre que la dispersion d'un produit de contraste peut servir de base à la mesure du débit cardiaque.

Dans une variante ou en combinaison, un deuxième signal B, représenté à la figure 7B, est obtenu, où seule la décroissance de contraste est enregistrée. Dans ce cas, la décroissance est ajustée par une équation exponentielle, comme décrit précédemment. Un exemple de signal B extrait d'images d'échographie d'un patient est représenté sur la courbe (a) de la figure 10. L'origine de la courbe en abscisse est décalée, avant ajustement par la fonction de référence, après avoir déterminé le maximum du signal $S_{\max}$ et le temps $T_{\max}$ correspondant, comme visible sur la courbe (b) de la figure 10. L'ajustement de la courbe par une exponentielle décroissante fonction du paramètre de décroissance k est satisfaisant.

Dans l'exemple considéré, lors d'une étape 15, un filtrage passe-bas du signal B de décroissance du contraste est réalisé et conduit à la courbe (b) de la figure 11.

Comme décrit précédemment, un ajustement par la fonction de référence du signal B est avantageusement réalisé, à partir de la courbe (b) de la figure 11 dans l'exemple considéré, comme illustré à la figure 12. Le meilleur ajustement est recherché en jouant sur la valeur du paramètre k , afin que la fonction de référence décrive au mieux l'évolution des valeurs d'intensité mesurées.

On peut ainsi extraire pendant les examens de chaque patient le paramètre k , éventuellement moyenné sur chacune des épreuves de contraste réalisées, ainsi que la qualité des ajustements.

La corrélation entre le débit cardiaque et le paramètre de décroissance k est établi à partir de valeurs du paramètre k dont le débit mesuré en thermodilution est connu, comme représenté à la figure 13. Ces résultats préliminaires indiquent une excellente corrélation entre le débit mesuré en thermodilution et le paramètre k mesuré selon l'invention, avec une erreur p inférieure à 5.10^{-4} .

Les courbes des figures 14 à 16 représentent des exemples de débit cardiaque calculés en fonction du paramètre de décroissance k , selon la taille de l'oreillette droite du patient. La figure 14 correspond à des patients ayant une étendue d'oreillette droite inférieure à 18 cm^2 . La valeur obtenue pour un patient ayant une oreillette droite d'une
5 étendue de 28 cm^2 a été incluse sur cette courbe à la figure 15. Le paramètre de décroissance k est dans ce cas surestimé. Comme décrit précédemment, et comme représenté à la figure 16, le paramètre de décroissance k est alors avantageusement corrigé, par exemple par le rapport de la surface de la zone d'intérêt observée sur la surface moyenne normalement observée pour cette zone.

10 L'invention peut être utilisée sur des patients hospitalisés en réanimation médicale pour un état de choc et/ou une détresse respiratoire. De préférence, la mesure doit être faite après stabilisation de l'état hémodynamique, c'est-à-dire qu'il ne subit pas de variation de pression artérielle, ou de fréquence cardiaque, aucune modification thérapeutique, aucun changement de réglage du respirateur, le cas échéant, depuis plus
15 d'une heure. Une sonde d'échocardiographie transoesophagienne peut être mise en place et les mesures réalisées. La sonde peut être laissée en place afin de monitorer l'état hémodynamique du patient.

L'invention n'est pas limitée aux exemples qui viennent d'être décrits.

Il est ainsi possible d'effectuer les mesures par voie transthoracique.

20 L'injection du produit de contraste, et la préparation extemporanée de celui-ci préparé extérieurement peuvent s'effectuer automatiquement.

REVENDICATIONS

1. Procédé de mesure du débit cardiaque utilisant un appareil à échographie, procédé dans lequel :

5 - une pluralité d'images d'une zone du cœur où un produit de contraste a été injecté est acquise par l'appareil à échographie, à différents instants,
 - des valeurs de l'intensité de la zone sont extraites des images, et
 - le débit cardiaque est calculé à partir de la valeur donnée à au moins un paramètre (k) d'une fonction de référence, ajusté pour que ladite fonction décrive au mieux
10 l'évolution des valeurs d'intensité mesurées.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel un signal (A) représentant la croissance et la décroissance, au cours du temps, des valeurs d'intensité de la zone extraites des images, est obtenu.

3. Procédé selon la revendication précédente, dans lequel le signal (A)
15 représentant la croissance et la décroissance, au cours du temps, des valeurs d'intensité est ajusté par une courbe de référence $y = a \cdot t^b \cdot e^{-kt}$ produit d'une exponentielle décroissante et d'une puissance du temps.

4. Procédé selon la revendication 1, dans lequel un signal (B) représentant uniquement la décroissance, au cours du temps, des valeurs de l'intensité de la zone,
20 extraites des images, est obtenu.

5. Procédé selon la revendication précédente, dans lequel le débit cardiaque est calculé à partir de la valeur donnée à un paramètre de décroissance (k), ajusté pour que la fonction de référence $Q(t) = Q_0 \cdot e^{-kt}$ décrive au mieux l'évolution des valeurs d'intensité mesurées, où Q(t) la quantité de produit de contraste au cours du temps, $k = r/V$
25 le ratio entre le débit de sortie (r) et (V) le volume de la zone observée.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel une région d'intérêt servant au calcul des valeurs d'intensité est déterminée, étant reportée sur l'ensemble des images acquises.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, dans lequel le
30 maximum ($S_{\max}$) du signal de décroissance est défini, ainsi que le temps ($T_{\max}$) lui correspondant, le signal de décroissance étant normalisé par le maximum ($S_{\max}$) et recalé en abscisses par rapport au temps ($T_{\max}$) correspondant.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel un filtre passe-bas est appliqué sur la courbe du signal de décroissance du contraste.

5 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, pour les patients ayant une taille de zone observée anormalement élevée, notamment d'oreillette droite, la valeur du paramètre de décroissance (k) est corrigée, notamment en la multipliant par le rapport de la surface de la zone observée sur la surface moyenne normalement observée pour cette zone.

10 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le produit de contraste est un mélange de sérum et d'air.

11. Produit programme d'ordinateur pour la mise en œuvre du procédé de mesure du débit cardiaque utilisant un appareil à échographie, tel que défini à l'une quelconque des revendications précédentes, le produit programme d'ordinateur comportant des instructions de code qui, exécutées sur un processeur, font que :

15 - une pluralité d'images d'une zone du cœur où un produit de contraste a été injecté est acquise par l'appareil à échographie, à différents instants,
- des valeurs de l'intensité de la zone sont extraites des images, et
- le débit cardiaque est calculé à partir de la valeur donnée à au moins un paramètre (k) d'une fonction de référence, ajusté pour que ladite fonction décrive au mieux l'évolution des valeurs d'intensité mesurées.

20 12. Dispositif (10) de réalisation de microbulles d'air comme produit de contraste, destiné à être injecté dans une zone du cœur, notamment pour la mise en œuvre du procédé de mesure de débit cardiaque selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, le dispositif comportant :

25 - une unique seringue (5), reliée à un robinet (7) et à un prolongateur (6) destiné à être connecté à un cathéter,
- un mécanisme configuré pour actionner automatiquement le piston (5a) de la seringue plusieurs fois d'affilée, notamment entre 5 et 20 fois, une dépression étant générée à l'intérieur de la seringue quand le piston est tiré alors que le robinet est fermé, puis le piston étant relâché pour casser la pression.

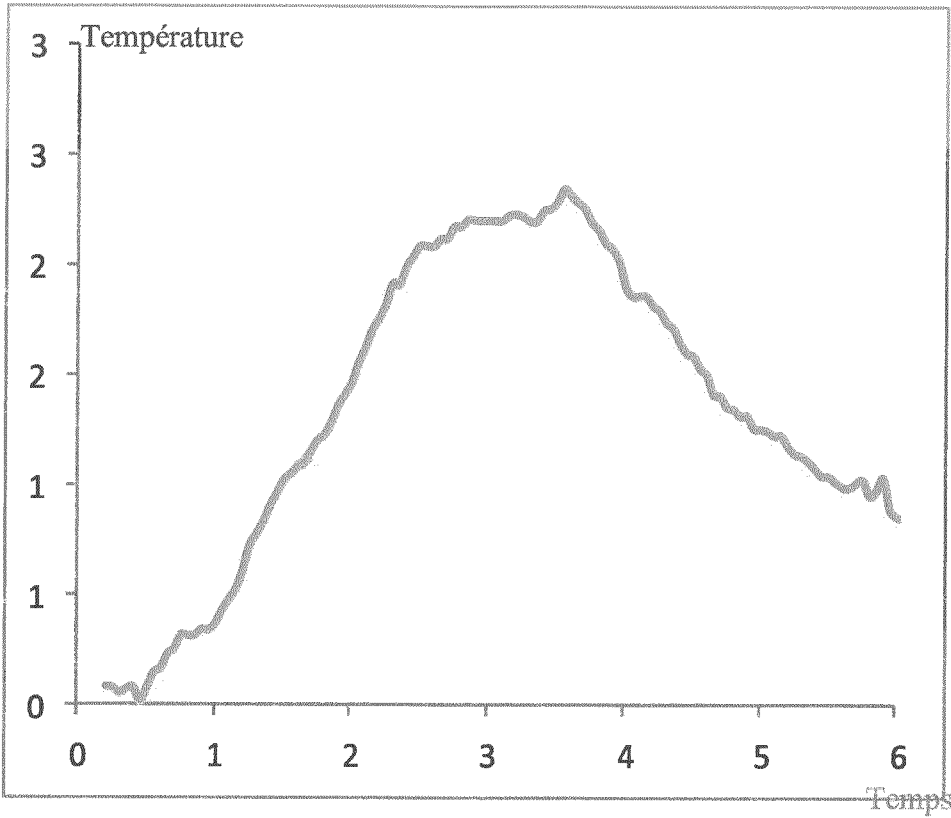


Fig. 1

ART ANTERIEUR

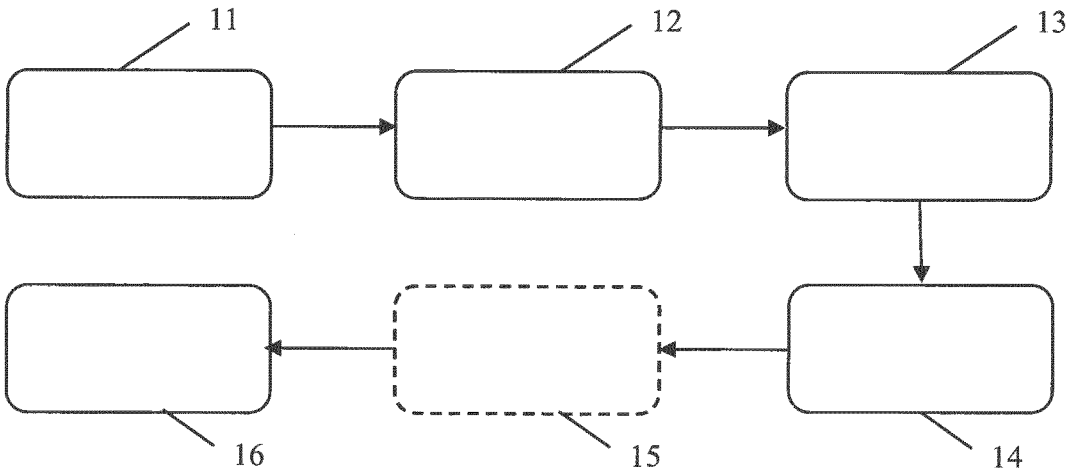


Fig. 2

2/9

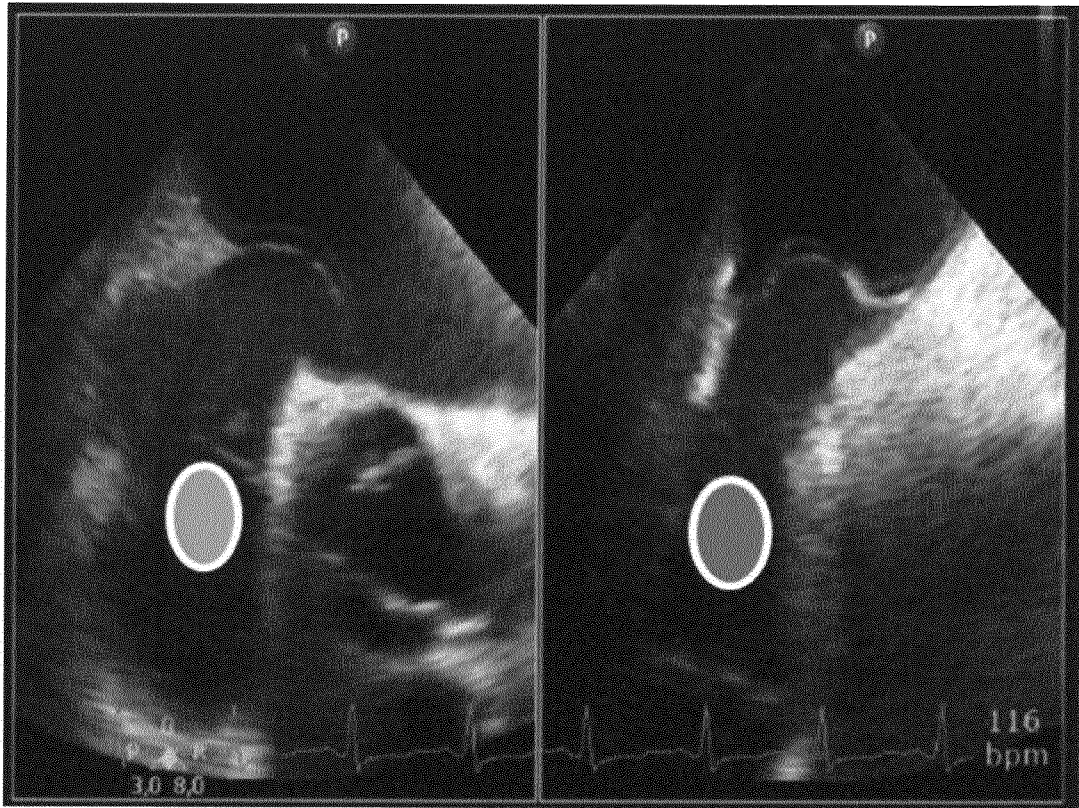


Fig. 3

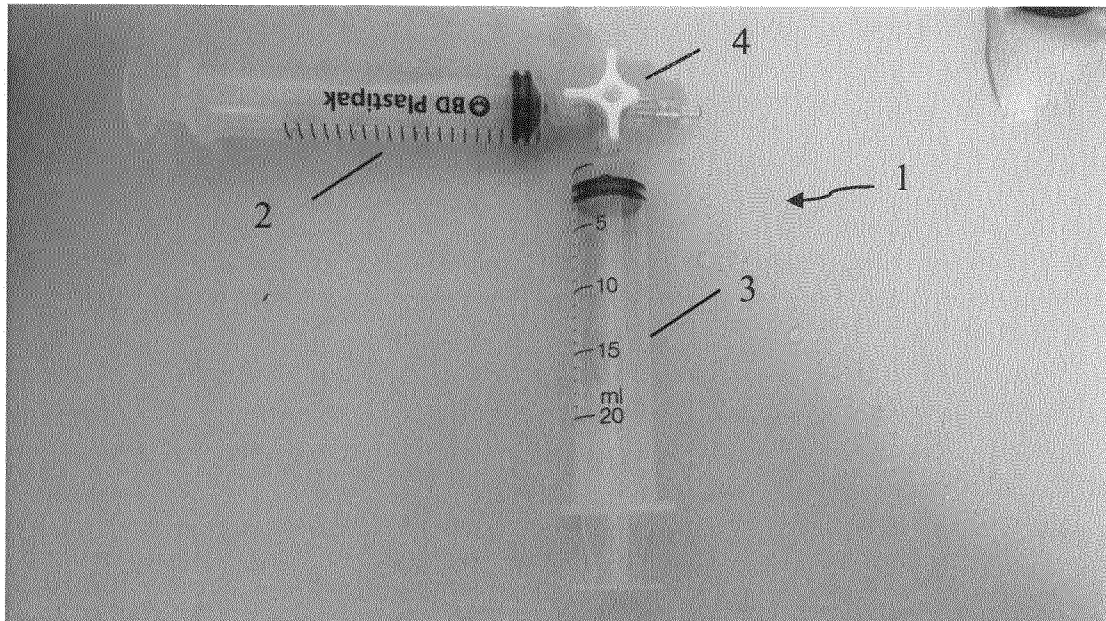


Fig. 4

ART ANTERIEUR

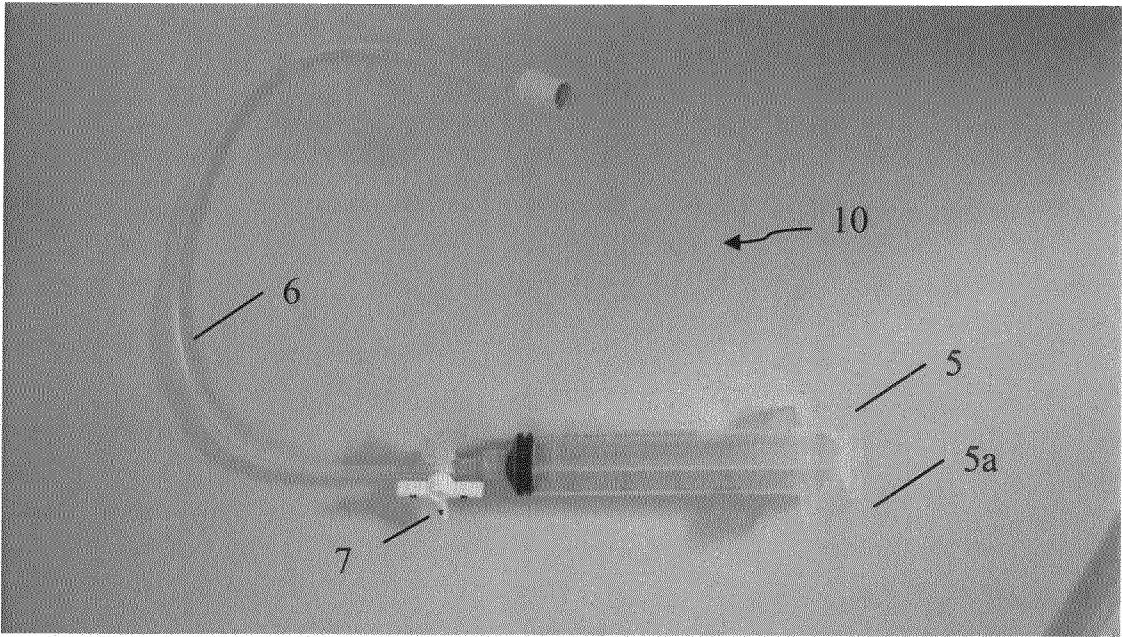


Fig. 5

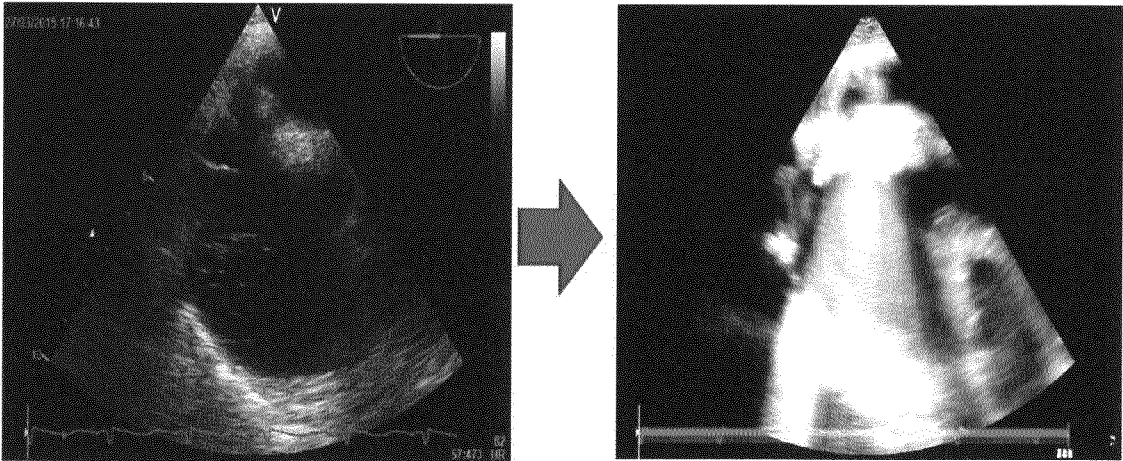


Fig. 6

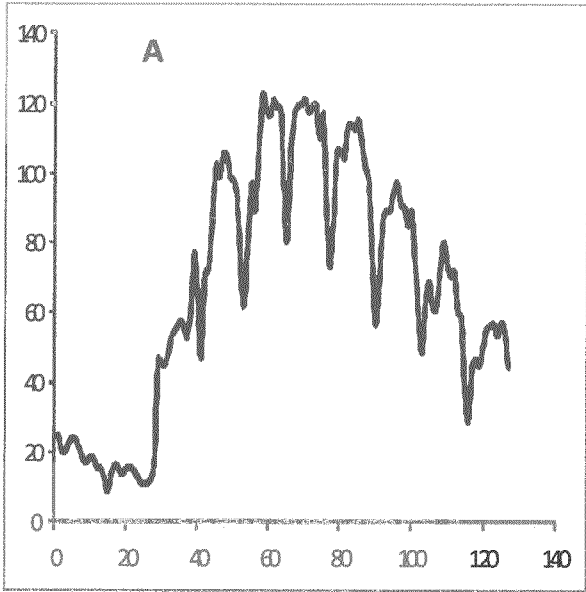


Fig. 7A

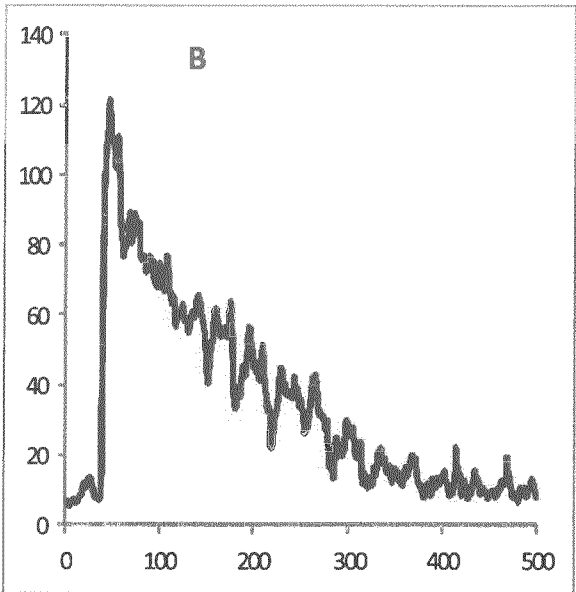


Fig. 7B

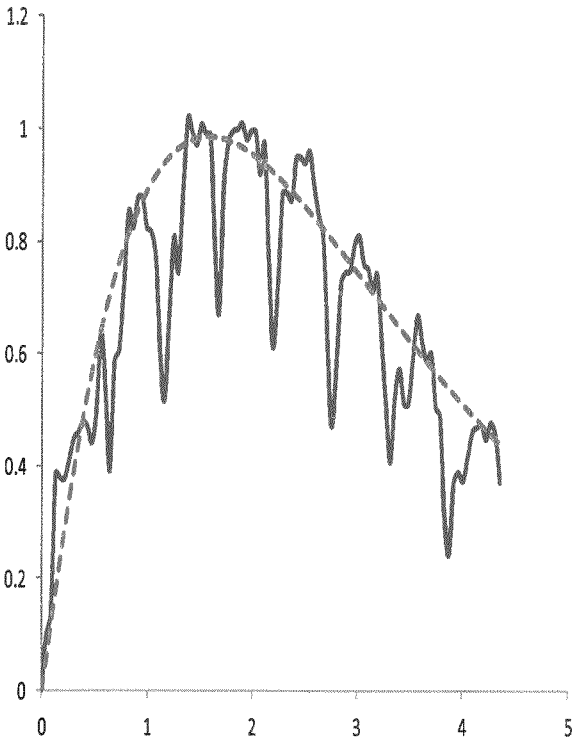


Fig. 8A

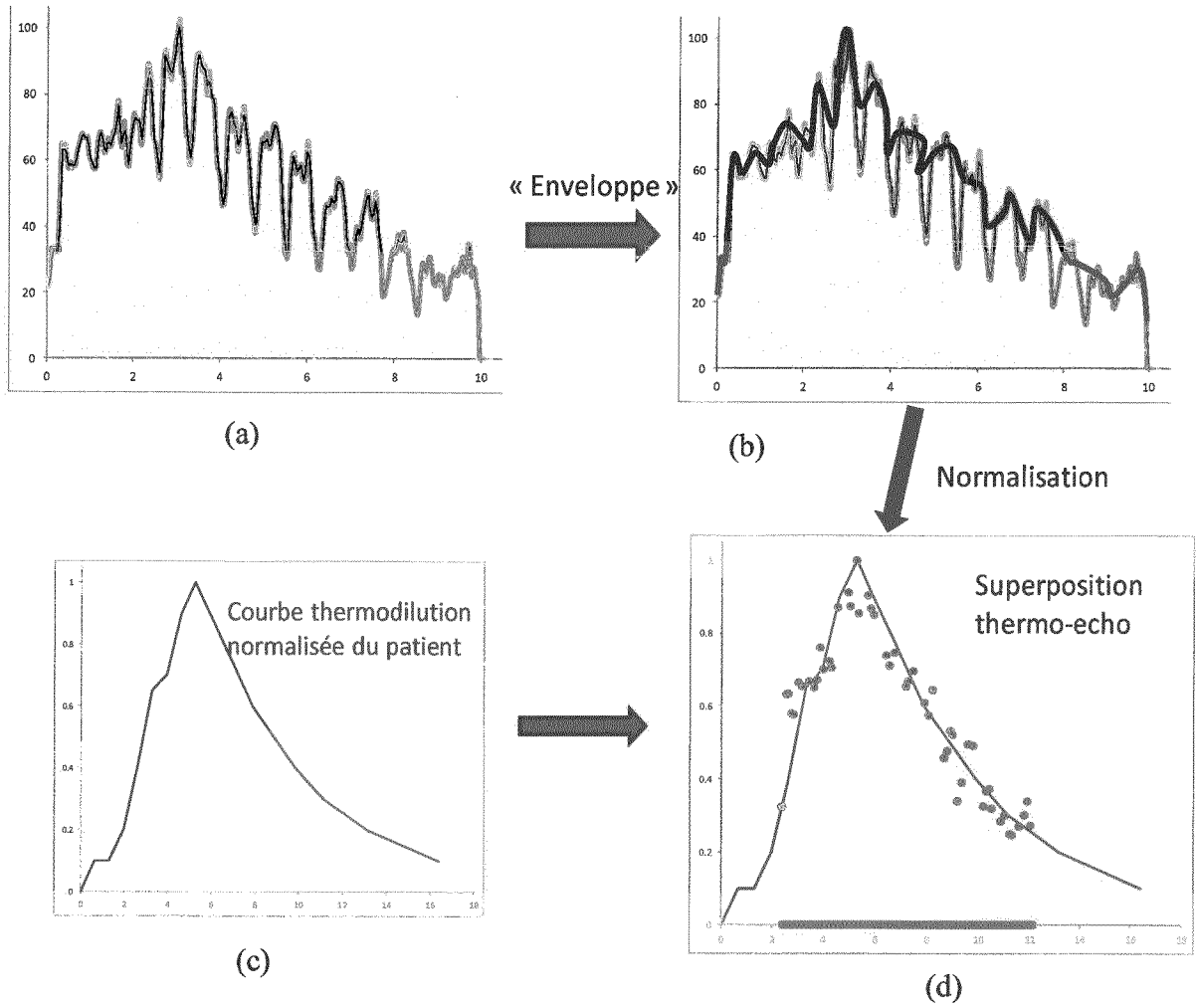


Fig. 9

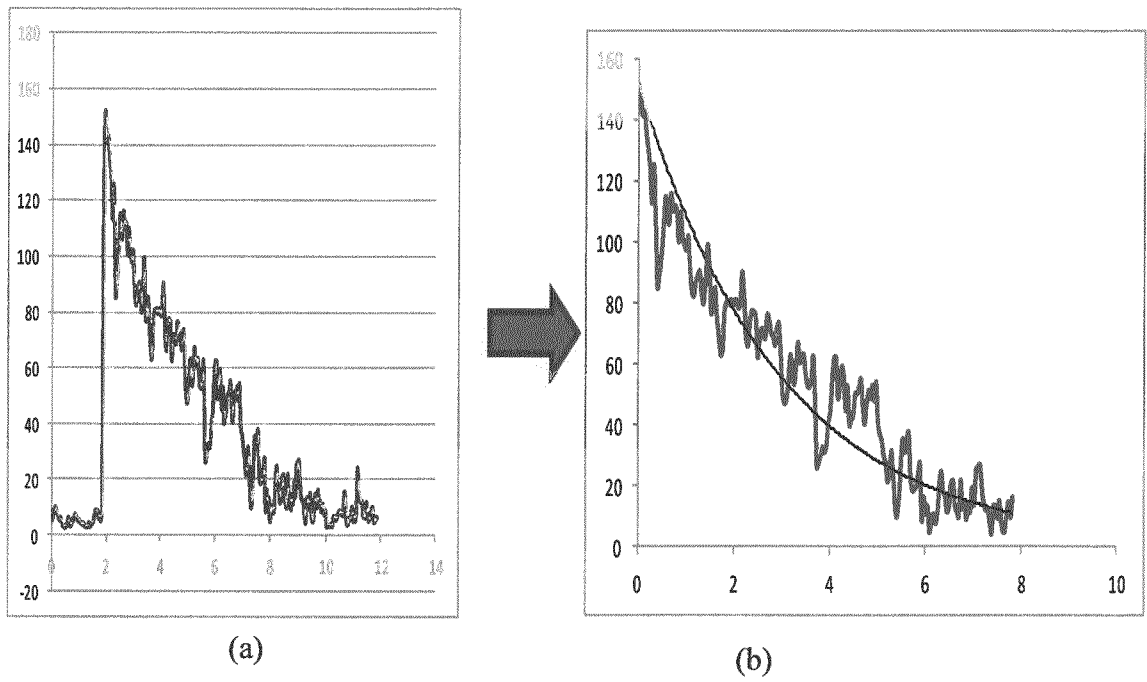


Fig. 10

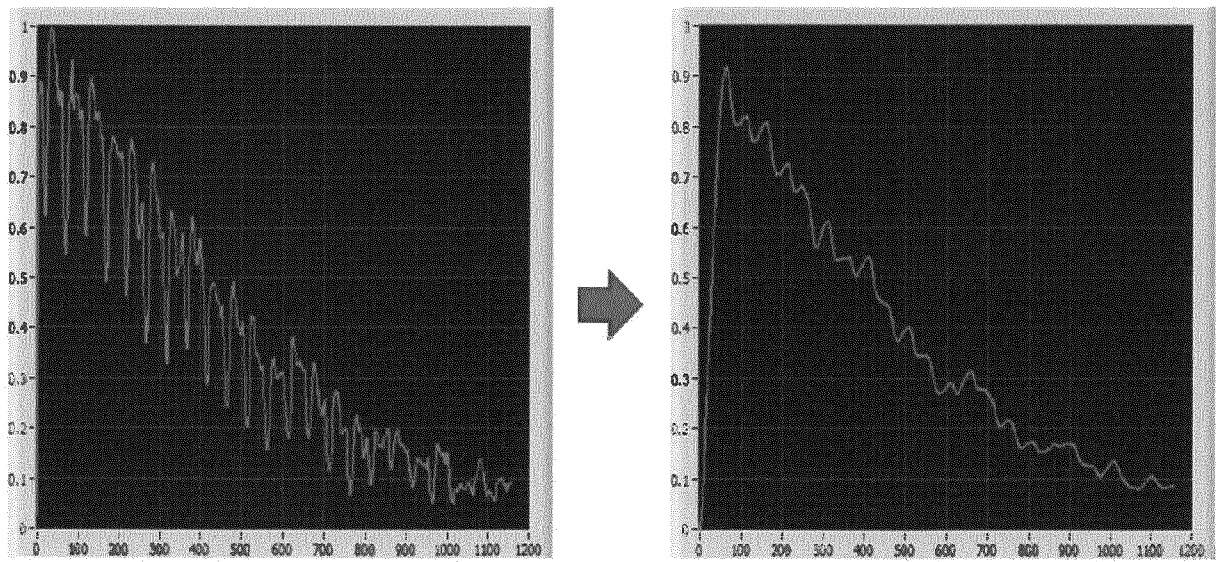


Fig. 11

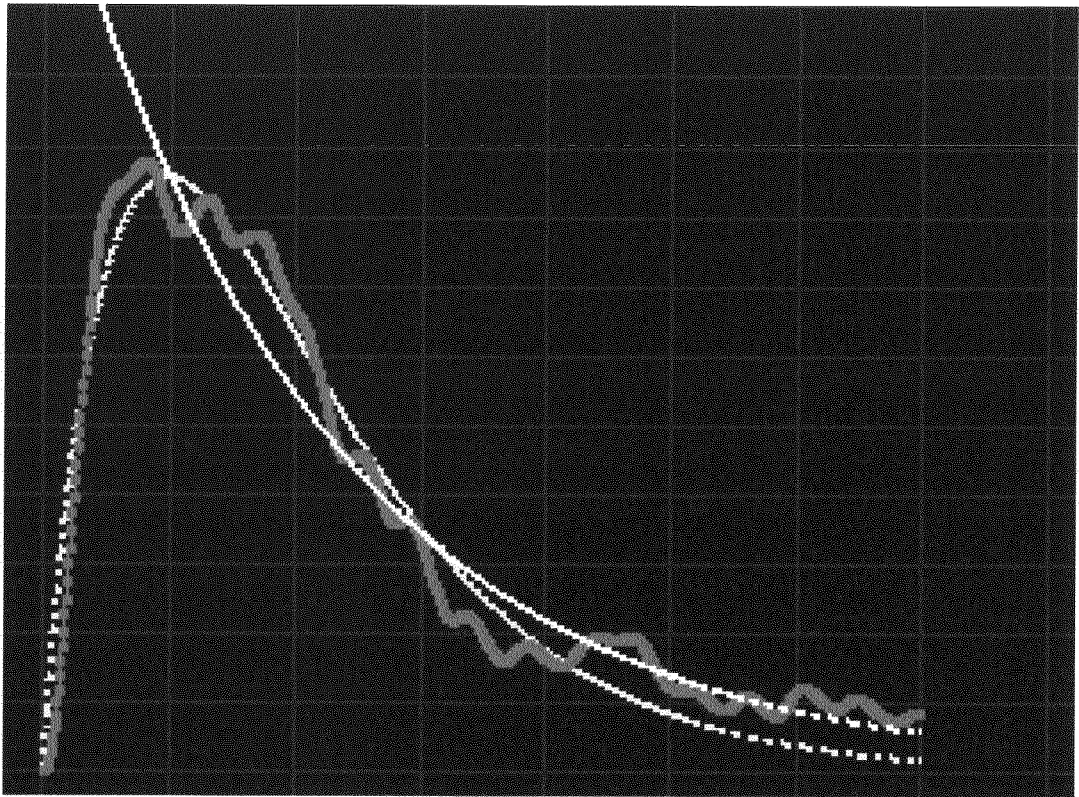


Fig. 12

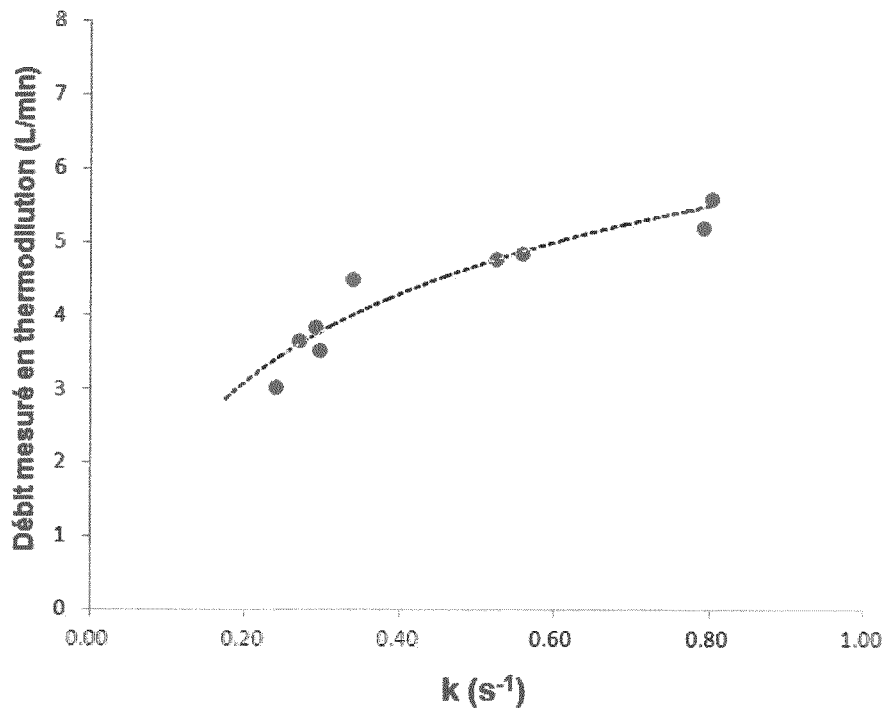


Fig. 13

Débit (L/min)

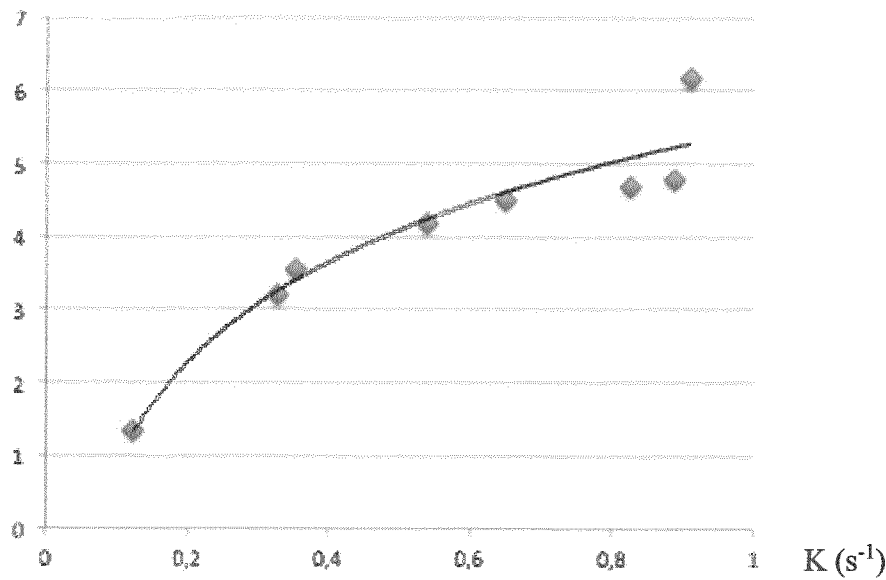


Fig. 14

Débit (L/min)

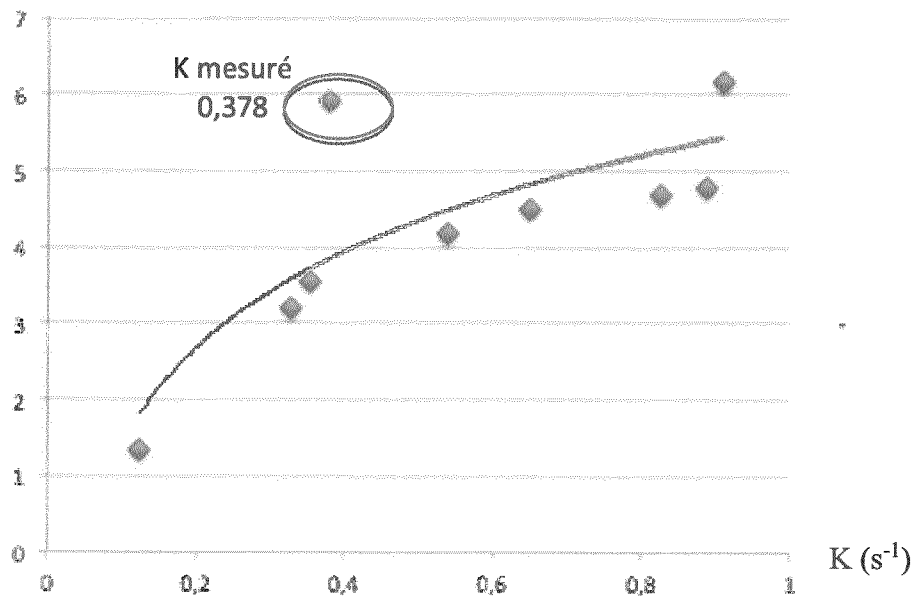


Fig. 15

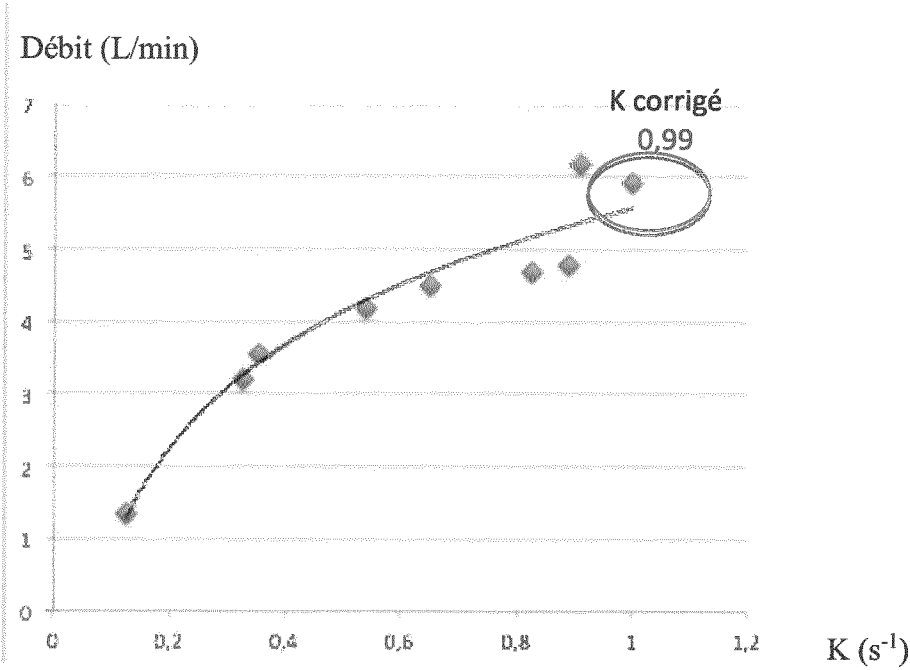


Fig. 16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/063718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61B8/06 A61B8/08 A61K49/22 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MISCHI M ET AL: "VIDEODENSITOMETRIC METHODS FOR CARDIAC OUTPUT MEASUREMENTS", EURASIP JOURNAL OF APPLIED SIGNAL PROCESSING, HINDAWI PUBLISHING CO., CUYAHOGA FALLS, OH, US, vol. 5, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 479-489, XP008036708, ISSN: 1110-8657, DOI: 10.1155/S1110865703211185	1-3,8,9, 11
Y	abstract section "1. Introduction" section "2.1. Theory of the LDRW model" section "2.3. Fitting the LDRW model" section "2.4. Experimental in vitro setup" ----- -/--	4-7
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 August 2017		Date of mailing of the international search report 18/10/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Montes, Pau

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/063718

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014/275976 A1 (MORO RICHARD J [US]) 18 September 2014 (2014-09-18)	4-7
A	abstract paragraph [0101] paragraph [0116]	1-3,8,9, 11
Y	----- Kenneth L Zierler ET AL: "Equations for Measuring Blood Flow by External Monitoring of Radioisotopes", An Official Journal of the American Heart Association APRIL VOL. XVI, 1 April 1965 (1965-04-01), XP055351857, Retrieved from the Internet: URL: http://circres.ahajournals.org/content/circresaha/16/4/309.full.pdf?download=true [retrieved on 2017-03-06]	4-7
A	abstract section "Determination of Flow per Unit Volume by External Monitoring Alone"	1-3,8,9, 11
A	----- DANIEL A. REUTER ET AL: "Cardiac Output Monitoring Using Indicator-Dilution Techniques: Basics, Limits, and Perspectives", ANESTHESIA AND ANALGESIA., vol. 110, no. 3, 1 March 2010 (2010-03-01) , pages 799-811, XP055351881, US ISSN: 0003-2999, DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cc885a the whole document -----	1-9,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2017/063718

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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:

see supplementary sheet

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.:

2-9, 11 (in full); 1 (in part)

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.

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

1. Claims: 2-9, 11 (in full); I (in part)

Method for measuring cardiac output using an ultrasound device and a contrast product and, in particular, relating to calculating cardiac output based on the measurements obtained.

2. Claims: 10, 12 (in full); I (in part)

Method for measuring cardiac output using an ultrasound device and a contrast product and, in particular, relating to a specific contrast product and a device for producing said contrast product.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/063718

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014275976 A1	18-09-2014	US 2014275976 A1	18-09-2014
		WO 2014149653 A1	25-09-2014

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2017/063718

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61B8/06 A61B8/08 A61K49/22 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61B		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	MISCHI M ET AL: "VIDEODENSITOMETRIC METHODS FOR CARDIAC OUTPUT MEASUREMENTS", EURASIP JOURNAL OF APPLIED SIGNAL PROCESSING, HINDAWI PUBLISHING CO., CUYAHOGA FALLS, OH, US, vol. 5, 1 janvier 2003 (2003-01-01), pages 479-489, XP008036708, ISSN: 1110-8657, DOI: 10.1155/S1110865703211185	1-3,8,9, 11
Y	abrégé section "1. Introduction" section "2.1. Theory of the LDRW model" section "2.3. Fitting the LDRW model" section "2.4. Experimental in vitro setup" ----- -/--	4-7
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 14 août 2017		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 18/10/2017
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Montes, Pau

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 2014/275976 A1 (MORO RICHARD J [US]) 18 septembre 2014 (2014-09-18)	4-7
A	abrégé alinéa [0101] alinéa [0116]	1-3,8,9, 11
Y	----- Kenneth L Zierler ET AL: "Equations for Measuring Blood Flow by External Monitoring of Radioisotopes", An Official Journal of the American Heart Association APRIL VOL. XVI, 1 avril 1965 (1965-04-01), XP055351857, Extrait de l'Internet: URL:http://circres.ahajournals.org/content /circresaha/16/4/309.full.pdf?download=tru e [extrait le 2017-03-06]	4-7
A	abrégé section "Determination of Flow per Unit Volume by External Monitoring Alone"	1-3,8,9, 11
A	----- DANIEL A. REUTER ET AL: "Cardiac Output Monitoring Using Indicator-Dilution Techniques: Basics, Limits, and Perspectives", ANESTHESIA AND ANALGESIA., vol. 110, no. 3, 1 mars 2010 (2010-03-01), pages 799-811, XP055351881, US ISSN: 0003-2999, DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cc885a le document en entier -----	1-9,11

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^{os} 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 :
2. ☐ Les revendications n^{os} 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^{os} 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:

voir feuille supplémentaire

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^{os} :
4. ☒ Aucune 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^{os} :
2-9, 11(complètement); 1(en partie)

- 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.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

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

1. revendications: 2-9, 11(complètement); 1(en partie)

Procédé de mesure du débit cardiaque utilisant un appareil à échographie et un produit de contraste et particulièrement concernant le calcul du débit cardiaque à partir des mesures obtenues.

2. revendications: 10, 12(complètement); 1(en partie)

Procédé de mesure du débit cardiaque utilisant un appareil à échographie et un produit de contraste et particulièrement concernant un produit de contraste particulier et un dispositif pour la réalisation dudit produit de contraste.

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

PCT/EP2017/063718

Document brevet cité
au rapport de recherche

Date de publication

Membre(s) de la
famille de brevet(s)

Date de publication

US 2014275976	A1	18-09-2014	US 2014275976	A1	18-09-2014
			WO 2014149653	A1	25-09-2014

专利名称(译)	通过超声测量心输出量的方法		
公开(公告)号	EP3468474A1	公开(公告)日	2019-04-17
申请号	EP2017727897	申请日	2017-06-06
[标]申请(专利权)人(译)	UNIV DE PICARDIE 儒勒·凡尔纳 法国国家健康医学研究院		
申请(专利权)人(译)	Université DE PICARDIE 儒勒·凡尔纳 INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)		
当前申请(专利权)人(译)	Université DE PICARDIE 儒勒·凡尔纳 INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)		
[标]发明人	SLAMA MICHEL MAIZEL JULIEN BEYLS CHRISTOPHE BOUZERAR ROGER BALEDENT OLIVIER		
发明人	SLAMA, MICHEL MAIZEL, JULIEN BEYLS, CHRISTOPHE BOUZERAR, ROGER BALEDENT, OLIVIER		
IPC分类号	A61B8/06 A61B8/08 A61K49/22		
CPC分类号	A61B8/065 A61B8/481 A61B8/5223 A61K49/0004 A61K49/223 G16H50/30 A61B8/463		
代理机构(译)	NONY		
优先权	2016055360 2016-06-10 FR		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

使用超声设备测量心输出量的方法，其中：超声设备在不同时间获取已注射造影剂的心脏区域的多个图像;从图像中提取区域强度的值;并且，根据给予参考函数的至少一个参数 (k) 的值计算心输出量，调整使得所述函数最佳地描述所测量的强度值的变化。