

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
**INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**
—
COURBEVOIE
—

①1 N° de publication :

3 020 938

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

14 54338

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 B 5/02** (2014.01), A 61 B 5/021, A 61 B 5/026,
A 61 B 8/06

⑫

BREVET D'INVENTION

B1

⑤4 METHODE D'EVALUATION CONTINUE DU COUPLAGE VENTRICULO-AORTIQUE DE
PATIENTS A RISQUE, PAR ANALYSE DE BOUCLES PRESSION-FLUX.

②2 Date de dépôt : 15.05.14.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public
de la demande : 20.11.15 Bulletin 15/47.

④5 Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 08.11.24 Bulletin 24/45.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : ASSISTANCE PUBLIQUE -
HOPITAUX DE PARIS Etablissement public — FR.

⑦2 Inventeur(s) : VALLEE FABRICE, MEBAZZA
ALEXANDRE, GAYAT ETIENNE, LE GALL ARTHUR
et JOACHIM JONA.

⑦3 Titulaire(s) : ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX
DE PARIS Etablissement public, université Paris Cité
établissement public à caractère scientifique, culturel
et professionnel expérimental.

⑦4 Mandataire(s) : GEVERS & ORES.

FR 3 020 938 - B1



Méthode d'évaluation continue du couplage ventriculo-aortique de patients à risque, par analyse de boucles Pression-Flux

La présente invention concerne le domaine de la réanimation cardio-vasculaire. Plus précisément, elle présente une nouvelle méthode de suivi du couplage ventriculo-aortique de patients à risque, qui peut être mise en œuvre avec les appareils de monitoring couramment utilisés au bloc opératoire, en réanimation et dans les services d'urgences.

Le choix de la stratégie optimale pour la réanimation cardio-vasculaire (expansion volémique ou administration de vasoconstricteurs, choix du vasoconstricteur, choix du volume ou de la dose de médicament, *etc.*) des patients à risque ou des patients instables est un enjeu majeur mais reste compliqué. En effet, il n'existe pas, aujourd'hui, de réel consensus sur le choix des différents paramètres à surveiller, sur les moyens de les mesurer ni sur les valeurs "cibles" à obtenir. Il est certes recommandé de monitorer la pression artérielle moyenne en continu (PAM) chez ce type de patients et d'obtenir une valeur minimale autour de 65 mm Hg, mais le débat reste ouvert quant au seuil réel de PAM à obtenir (65 ou 85mm Hg : [1]). De plus, une quantité croissante de littérature suggère que guider la thérapeutique pour optimiser le débit cardiaque (DC) dans la période péri-opératoire des patients à risque ou des patients instables peut améliorer le pronostic de ces patients [2]. De tous les appareils disponibles, le Doppler trans-œsophagien (DTO), qui mesure de débit sanguin dans l'aorte thoracique, semble être le moniteur du débit cardiaque associé avec la reproductibilité la plus convaincante, tout en restant peu invasif. Pour les patients à risque cardiovasculaire, un monitoring du débit cardiaque, via le DTO, associé à une mesure invasive de la PAM par un cathéter artériel, est donc une attitude actuellement recommandée.

Le couplage ventriculo-aortique est un concept physiologique permettant d'intégrer les interactions qui existent entre le cœur et les vaisseaux lors d'un cycle cardiaque. Ce concept a vu le jour avec les travaux d'Otto Franck décrivant les boucles Pression/Volume ventriculaire (Fig. 1). Reprenant et poursuivant les travaux de Franck, Suga et son équipe ont défini l'élastance myocardique (Ees) et l'élastance artérielle (Ea) [3]. Ees reflète la fonction contractile du myocarde et Ea définit les propriétés viscoélastiques artérielles, en intégrant la notion de post-charge ventriculaire, composée des résistances vasculaires, de la compliance artérielle, et de l'impédance d'entrée de l'aorte. Le couplage ventriculo-aortique (Cv-a) est alors quantifié par le ratio Ea/Ees , avec un couplage adéquat défini par $Ea/Ees \cong 0,8$, et pathologique quand $Ea/Ees > 1$. De plus, l'aire de la courbe Pression/Volume ventriculaire (PVA) est proportionnelle au travail ventriculaire réalisé par le cœur au cours d'un cycle cardiaque et à la consommation en oxygène du myocarde [3]. Ainsi, l'analyse de la boucle Pression/Volume cardiaque permet une estimation complète des paramètres hémodynamiques. Cependant, ce concept n'a jamais été mis en place en pratique clinique du

fait de la difficulté d'obtenir la courbe de pression artérielle centrale associée à la mesure simultanée des volumes ventriculaires.

Récemment, une méthode utilisant des outils déjà couramment utilisés en clinique pour suivre l'état des patients au cours des réanimations cardio-vasculaires a été décrite [4]. Cette méthode intègre les informations de pression artérielle (obtenues par un cathéter artériel radial) et de débit aortique (obtenues par Doppler trans-œsophagien), en analysant, en temps réel : (i) les boucles (*PQ loops*) représentant le débit en fonction de la pression (un cycle cardiaque correspondant à une boucle) et (ii) l'impédance vasculaire artérielle. Les auteurs de cette publication proposent une définition "fonctionnelle" de l'efficacité mécanique cardiaque, correspondant au débit divisé par l'aire de la boucle. Si cette méthode est immédiatement applicable en clinique, elle reste toutefois insuffisamment informative. En effet, l'analyse de la surface totale de la boucle pression-débit ne suffit pas pour mesurer le couplage ventriculo-aortique. En particulier, elle ne renseigne que très imparfaitement sur la rigidité artérielle ni sur l'inotropisme du patient. Les auteurs de cette publication ont donc couplé l'analyse de la boucle débit/pression au calcul de l'impédance vasculaire. Toutefois, ce paramètre, décrit depuis longtemps et dont le calcul et l'analyse sont complètement indépendants de la boucle débit/pression, n'a jamais été utilisé par les praticiens du fait de la complexité de son analyse.

Dans une démarche initialement similaire à celle de Thiele et al., les inventeurs ont choisi d'utiliser les technologies disponibles en clinique (en particulier, la technologie du Doppler trans-œsophagien et la mesure de la pression artérielle) pour construire une boucle Pression/Débit aortique (et non Pression/Volume ventriculaire). Par une analyse de cette boucle différente de celle proposée par Thiele et al., la présente invention propose une méthode de suivi du couplage ventriculo-aortique d'un patient, qui permet d'apporter au clinicien, de façon visuelle, rapide et continue, une information précieuse sur, notamment, la rigidité artérielle du patient et sa réponse à un traitement vasoactif. La présente invention combine donc les avantages des différentes méthodes décrites précédemment, puisqu'elle allie la richesse d'information des méthodes basées sur l'analyse des courbes Pression/Volume décrites par Burkhoff et al. [3] et qu'elle peut être mise en œuvre en utilisant les moniteurs de débit cardiaque (Doppler œsophagien ou autre) ainsi que les scopes multiparamétriques disponibles au bloc opératoire, en réanimation et dans les secteurs d'urgence. En outre, elle est utilisable en clinique de façon très visuelle et intuitive, puisque le praticien peut apprécier directement, par l'allure de la courbe, la qualité du couplage ventriculo-aortique du patient (ceci est illustré notamment à la Fig. 10).

Un premier aspect de la présente invention est donc une méthode pour évaluer le couplage ventriculo-aortique d'un patient en temps réel à partir de la boucle pression / flux aortique dudit patient, comprenant les étapes suivantes :

5 (i) déterminer, sur la boucle pression-flux, les coordonnées des points suivants :

A : point de la boucle où le flux est nul et la pression minimale (point juste avant le début de la systole : Pression diastolique),

B : point de la boucle où le flux est le plus important,

C : point de la boucle où la pression est la plus grande (pression systolique),

10 D : point de la boucle où le flux est nul et la pression maximale (pression dicrote, à la fermeture des valves aortiques : début de la diastole) ;

(ii) calculer le pourcentage de l'aire (Stot) de la boucle de la partie (S2) située entre les droites (AB) et (AC) et/ou l'angle γ entre ces deux droites ;

(iii) interpréter les résultats de la façon suivante :

15 - si $S2/Stot \leq 15\%$ et/ou $\gamma \leq Gb$, le patient présente un bon couplage ventriculo-artériel ;

- si $S2/Stot \geq 40\%$ et/ou $\gamma \geq Gm$, le patient présente un mauvais couplage ventriculo-artériel ;

20 - dans une situation intermédiaire, la qualité du couplage ventriculo-artériel du patient est intermédiaire,

Gb et Gm étant des seuils prédéterminés.

Dans ce qui précède, le "flux" désigne, de façon générale, le déplacement de la colonne de sang dans l'aorte. Il peut être mesuré, comme cela est le cas actuellement par les appareils Doppler, comme un débit (en ml/s). Toutefois, comme le débit aortique est calculé en multipliant la vitesse du sang dans l'aorte par la section de l'aorte, qui est un chiffre fixe
25 donné selon des abaques, la méthode est également applicable en mesurant le flux comme la vitesse de la colonne de sang. Dans le présent texte, le flux désigne donc, indifféremment, un débit ou une vitesse, et tout le raisonnement décrit dans la partie expérimentale ci-dessous peut être transposé à l'analyse de la boucle Pression/Vitesse (en prenant la vitesse comme axe
30 des abscisses, en m/s). Les seuils et valeurs des paramètres angulaires seront alors différents.

L'homme du métier pourra déterminer, en fonction des paramétrages (échelles) de la boucle obtenue avec un dispositif donné, les angles seuils Gb et Gm. Dans les exemples expérimentaux ci-dessous, où les boucles sont représentées en choisissant un ratio entre les échelles en ordonnée et en abscisse tel que 20mmHg et 100ml/s sont représentés par
35 la même distance, $Gb = 5^\circ$ et $Gm = 15^\circ$. Des valeurs seuils du même ordre pourront être obtenues avec une mesure du flux en vitesse en choisissant un ratio entre les échelles en ordonnée et en abscisse tel que 1mmHg et 1 cm/s sont représentés par la même distance.

Selon une mise en œuvre particulière de la méthode de l'invention, la surface S1, située entre la droite (AB) et la partie inférieure de la boucle, est également calculée (par exemple, en pourcentage de la surface totale de la boucle). Cette surface donne l'information suivante (laquelle se rajoute, pour l'interprétation, à celle de S2 et/ou γ) :

- 5 - $S1/Stot \geq 50\%$ indique que le patient a un bon couplage ventriculo-artériel ;
- $S1/Stot \leq 25\%$ indique que le patient a un mauvais couplage ventriculo-artériel ;
- dans une situation intermédiaire, la qualité du couplage ventriculo-artériel du patient est intermédiaire.

Selon une autre mise en œuvre particulière de la méthode de l'invention, on mesure également l'angle α formé par la droite (AB) et l'axe des flux et/ou l'angle β formé par la droite (AC) et l'axe des flux. Ces angles fournissent les indications suivantes (qui s'ajoutent à celles obtenues au moins par S2 et/ou γ) :

- 15 - $\alpha \leq Ab$ et/ou $\beta \leq Bb$ indiquent que le patient a un bon couplage ventriculo-artériel ;
- $\alpha \geq Am$ et/ou $\beta \geq Bm$ indiquent que le patient a un mauvais couplage ventriculo-artériel ;
- dans une situation intermédiaire, la qualité du couplage ventriculo-artériel du patient est intermédiaire.

De même que pour Gb et Gm ci-dessus, les valeurs seuils Ab, Am, Bb et Bm peuvent être aisément déterminées par l'homme du métier en fonction du matériel et des échelles qu'il utilise, à partir de mesures sur des patients ou sur des individus témoins dont il connaît la qualité du couplage ventriculo-artériel. La détermination des valeurs seuils est un simple travail d'"étalonnage" pour l'homme du métier. L'angle α fournit une information sur l'inotropisme, alors que β , qui est la somme de α et γ , fournit également une information sur la rigidité artérielle (comme γ).

Les méthodes selon l'invention peuvent également comprendre, à l'étape (ii), le calcul de l'aire Stot de la boucle et, à l'étape (iii) l'interprétation de Stot comme reflétant l'efficacité du système cardiovasculaire (cette efficacité étant d'autant plus grande que cette surface est faible). Ici encore ; l'homme du métier pourra définir, avec le matériel dont il dispose et les unités qu'il utilise (notamment pour la mesure du flux, en ml/s ou en m/s), une ou plusieurs valeurs seuils pour interpréter la mesure de Stot.

Bien évidemment, d'autres paramètres des boucles pression/flux peuvent être analysés lors de la mise en œuvre des méthodes selon l'invention. En particulier, à partir de la première partie de la boucle (pente initiale de la boucle - proche de la pente Ees décrite par Franck et al -, aire S1 et le débit Max), on peut mesurer des paramètres reliés à l'inotropisme et la contractilité. De même, l'aire de la boucle Pression/Débit peut être utilisée

pour évaluer le travail d'éjection systolique fourni par le cœur à chaque battement, à l'image des travaux de Suga et Sagawa. La surface de la courbe jusqu'à l'axe des abscisses (Fig. 14) peut également être calculée, pour évaluer l'énergie potentielle ventriculaire qui, rapportée à la surface de la boucle, permettrait une estimation de l'efficacité du système cardio-vasculaire.

Il est important de noter que, contrairement à la méthode décrite par Thiele et al. (*supra*), la présente méthode ne nécessite pas de calculer le spectre d'amplitude de l'impédance vasculaire artérielle. En effet, les informations fournies par les différents paramètres mesurés, en particulier le pourcentage de la surface de la boucle située entre les droite (AB) et (AC) ainsi que les angles, suffisent à évaluer précisément le couplage ventriculo-artériel du patient.

Les méthodes décrites ci-dessus permettent avantageusement d'identifier un patient à risque cardiovasculaire. En effet, un mauvais couplage ventriculo-artériel est indicatif d'un patient à risque cardiovasculaire.

Selon un autre aspect avantageux de l'invention, les méthodes décrites plus haut sont utilisées pour déterminer l'efficacité d'un traitement vasoactif pour un patient en réanimation cardiovasculaire. Pour cela, le couplage ventriculo-artériel du patient est évalué par une méthode selon l'invention, avant et après l'administration du traitement, et les résultats obtenus sont comparés. Un traitement vasoactif est considéré comme satisfaisant s'il permet la restauration d'une pression artérielle suffisante, sans toutefois entraîner une trop grande augmentation de la rigidité artérielle, reflétée par l'augmentation de S_2 et γ .

Selon un autre aspect de la présente invention, les méthodes d'évaluation du couplage ventriculo-artériel décrites ci-dessus sont utilisées pour comparer les effets de différents traitements vasoactifs, soit pour un patient donné, pour choisir celui qui lui convient le mieux en fonction de ses caractéristiques individuelles, soit de manière plus générale, sur une ou plusieurs cohortes représentatives de patients pour qui ce type de traitement est nécessaire, en vue par exemple de fournir des recommandations. Selon cet aspect de l'invention, une méthode pour comparer les effets de différents traitements vasoactifs comprend l'évaluation (par une méthode telle que décrite plus haut) du couplage ventriculo-artériel de patients recevant les traitements à comparer, avant et après chaque administration d'un des traitements. Les résultats sont ensuite analysés selon les pratiques courantes pour ce type de comparaison.

La présente invention porte également sur un dispositif pour évaluer le couplage ventriculo-artériel d'un patient en temps réel en mettant en œuvre une méthode telle que décrite ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens informatiques paramétrés pour :

5 (i) recevoir et traiter, en temps réel, des signaux provenant, d'une part, de moyens de mesure du flux sanguin artériel et, d'autre part, de moyens de mesure de la pression artérielle ;

(ii) afficher, en temps réel, le tracé d'au moins une boucle pression / flux artériel ;

10 (iii) déterminer, sur la dernière boucle pression-flux complétée, les coordonnées des points suivants :

A : point de la boucle où le flux est nul et la pression minimale,

B : point de la boucle où le flux est le plus important,

C : point de la boucle où la pression est la plus grande,

15 D : point de la boucle où le flux est nul et la pression maximale ; et

(iv) calculer les paramètres décrits plus haut, et en particulier le pourcentage de l'aire de la boucle (Stot) occupé par la partie S2 située entre les droites (AB) et (AC) et/ou l'angle γ entre ces deux droites.

20 Il est à noter que dans la partie expérimentale présentée ci-dessous, les inventeurs ont utilisé, pour la mesure du débit aortique, le Doppler œsophagien, mais que d'autres dispositifs de monitoring Doppler peuvent être utilisés pour cela, comme le Doppler sus-sternal ou l'échographie cardiaque, qu'elle soit trans-thoracique, trans-œsophagienne ou autre. Ces systèmes alternatifs peuvent donc, bien évidemment être utilisés avec les dispositifs selon l'invention (ou intégrés à ces dispositifs).

25 De même, les inventeurs ont utilisé des cathéters invasifs de mesure de la pression artérielle (en radial ou en fémoral). Ces moyens pourraient toutefois être remplacés par des moyens mesurant la pression artérielle de manière peu voire non invasive (type tonomètre, Nexfin *etc.*), qui peuvent donc également être utilisés avec les dispositifs selon l'invention (ou intégrés à ces dispositifs).

30 Par ailleurs, la forme de la courbe de pression étant différente en radial et en fémoral par rapport à la pression centrale aortique, l'utilisation de la courbe de pression centrale serait plus juste pour évaluer la rigidité aortique et le travail myocardique. L'obtention de cette courbe peut être réalisée aisément par l'application d'une fonction mathématique de transfert à partir de la courbe de pression radiale ou fémorale. Selon une
35 réalisation particulière du dispositif selon l'invention, les moyens informatiques sont également paramétrés pour calculer la pression centrale aortique, à partir de la pression artérielle mesurée.

Selon une autre mise en œuvre du dispositif de l'invention, les moyens informatiques sont également paramétrés pour afficher l'évolution de S_2 et/ou de γ en fonction du temps. Ceci peut être utile pour assurer un meilleur suivi du patient sur la durée et pour conserver un historique de son couplage ventriculo-aortique et de ses réactions aux différents traitements vasoactifs qu'il aura reçus.

Les exemples et figures suivants illustrent l'invention sans toutefois limiter son étendue.

Légende des figures :

Figure 1 : Figure 1 : Schéma d'une boucle pression-volume au niveau du ventricule gauche (VG : ventricule gauche. PTS : pression télé-systolique. PTD : pression télé-diastolique. VTS : volume télé-systolique. VTD : volume télé-diastolique, Es : élastance ventriculaire, Ea : élastance artérielle). Point A : ouverture de la valve mitrale, point B : Fermeture de la valve mitrale, point C : ouverture de la valve Aortique, point D : fermeture de la valve aortique.

Figure 2 : Courbes de pression et de débit, en fonction du temps.

Figure 3 : Boucle Pression/Débit - définition des points remarquables.

Figure 4 : Correspondance des points de la boucle P/D dans le domaine temporel.

Figure 5 : Les surfaces de la boucle Pression/Débit.

Figure 6 : Les angles de la boucle Pression/Débit.

Figure 7 : exemple de courbe pression-débit pour un patient présentant un bon couplage.

Figure 8 : exemple de courbe pression-débit pour un patient présentant un mauvais couplage.

Figure 9 : exemples de de courbes pression-débit pour des chiens de 3 races très différentes.

Figure 10 : A : Bon couplage ventriculo-aortique: Profil de lévrier ; B : Couplage ventriculo-aortique intermédiaire: Profil de berger allemand ; C : Mauvais couplage ventriculo-aortique: Profil de bulldog.

Figure 11 : Evolution des ondes de pression périphérique (en haut) et centrale (en bas), chez le sujet sain (à gauche) et le sujet souffrant d'artériosclérose (à droite). Chez le sujet sain, la résultante des pressions incidente et réfléchie n'augmente pas la pression systolique : ici l'Aix mesuré est de 91%. Chez le patient à risque à droite, l'augmentation de rigidité artérielle est responsable de la précocité des ondes de réflexions qui amplifie la pression systolique centrale, l'Aix résultante est de 126%.

Figure 12 : Corrélation entre Central Aix et les paramètres de la boucle.

Figure 13 : Comparaison de l'évolution de la boucle P/D en fonction du vasoconstricteur utilisé.

Figure 14 : Signification de l'aire de la boucle (Stot) et visualisation de l'énergie potentielle permettant de calculer l'efficacité du système.

EXEMPLES

Exemple 1 : Construction de la boucle Pression/Débit aortique

5 *1.1 - Paramètres mesurés*

- Le signal de Pression est collecté en mm Hg (Fig. 2), par un cathéter artériel radial ou fémoral.

- Le signal Doppler œsophagien donnant le débit aortique en ml/s (Fig. 2) est collecté via le moniteur combi Q Deltex®.

10 • La boucle Pression/Débit est construite battement par battement cardiaque avec les valeurs simultanées de débit aortique en abscisse et de pression en ordonnée.

1.2 - Description des différents paramètres issus de la boucle Pression/Débit aortique :

15 • Les différents points spécifiques de la boucle (Fig. 3-4) :

- **A** : Pression diastolique : le débit est nul avant le début de la systole.

- **B** : Débit maximum.

- **C** : Pression maximum (Pression systolique).

20 ○ **D** : Pression Dicrotique : pression à la fermeture des valves aortique : débit à 0, début de la diastole.

- Les différentes droites spécifiques de la boucle :

- Droite passant par les points A et B : droite entre le début du cycle et le point où le débit est maximal.

25 ○ Droite passant par les points A et C : droite entre le début du cycle et le point où la pression est maximale.

- Les différentes surfaces spécifiques de la boucle (Fig. 5) :

- **Stot** : surface totale de la boucle Pression/débit

- **S1** : surface entre la partie inférieure de la courbe et la droite (AB)

- **S2** : surface de la boucle comprise entre les deux droites (AB) et (AC)

30 ○ **S3** : surface de la boucle comprise entre la droite (AC) et le bord supérieur de la boucle.

- Les différents angles de la boucle (Fig. 6) :

- **Alpha** : angle entre l'horizontale passant par le point A et la droite (AB)

35 ○ **Beta** : angle entre l'horizontale passant par le point A et la droite (AC).

- **Gamma** : angle entre les deux droites (AB) et (AC).

Exemple 2 : Principe physiologique de l'analyse des différents paramètres issus de la boucle Pression/Débit aortique

Un bon couplage ventriculo-artériel entraîne une augmentation de la pression artérielle lors de l'éjection ventriculaire, avec une diminution de la pression lorsque le débit d'éjection diminue : le débit et la pression vont grossièrement dans le même sens au cours de la systole. Un mauvais couplage ventriculo-artériel apparaît lorsque durant la systole, la pression artérielle augmente alors que le débit d'éjection diminue. Cela arrive avec l'apparition d'ondes de réflexion précoce, favorisées par une augmentation de la rigidité aortique. Il en résulte une augmentation de la pression systolique en télé-systole avec une baisse concomitante du débit d'éjection.

La rigidité aortique augmente avec l'âge et les facteurs de risques cardiovasculaires, ainsi que par une vasoconstriction médicamenteuse excessive.

Sur la boucle Pression/Débit, ce phénomène sera représenté par une grande surface **S2** de la boucle P/D et du fait de la montée et précoce de la pression, des angles **beta** et **gamma** importants.

Pour un patient présentant un bon couplage ventriculo-artériel (Patient 1, Fig. 7, Tableau 1), on observe donc :

- une forme allongée de la boucle P/D ;
- une surface S1 prédominante par rapport à S2 et S3, et une surface S2 représentant un faible pourcentage de la surface totale; et
- un angle gamma presque nul.

Pour un patient présentant un mauvais couplage ventriculo-artériel (Patient 2, Fig. 8, Tableau 1), on observe en revanche :

- Une forme plus tassée et carrée de la courbe P/D ;
- Une surface totale importante avec une surface S2 représentant au moins la moitié de la surface totale et une surface S3 représentant un pourcentage important de la surface totale ;
- Un angle gamma (donc également bêta) important.

Indices	Patient 1	Patient 2
Surface totale	5344 ml/s * mmHg	6495 ml/s * mmHg
S1	3710 ml/s * mmHg – 69%	1444 ml/s * mmHg – 22%
S2	484 ml/s * mmHg – 9%	3324 ml/s * mmHg – 51%
S3	1150 ml/s * mmHg – 22%	1727 ml/s * mmHg – 27 %
Alpha	5,2°	9,2°
Beta	5,4°	24,5°
Gamma	0,2°	15 ,2°

Tableau 1 : valeur des paramètres de la boucle pression/débit pour des patients représentatifs d'un bon (patient 1) ou d'un mauvais (patient 2) couplage ventriculo-artériel

Cette méthode a été mise en œuvre sur des chiens de trois races différentes :

- le lévrier : chien longiligne, aux longues pattes fines, au corps souple et léger, très musclé, tendineux, bâti pour la course ;
- le bulldog anglais : exemple type du molosse, massif et très peu endurant à l'effort ;
- le berger allemand : chien sportif et polyvalent, moins rapide toutefois que le lévrier, intermédiaire entre les deux précédents.

Les résultats obtenus (Fig. 9 et tableau 2) montrent 3 profils différents : le lévrier a un profil typique d'un excellent couplage ventriculo-aortique, à l'opposé de celui du bulldog, tandis que le berger allemand présente un profil intermédiaire.

	Lévrier	Berger Allemand	Bulldog
Stot	5200	6900	6500
S1	40%	35%	22%
S2	25%	32%	51%
S3	35%	33%	27%
Alpha	2.1	3.2	7.1
Beta	3.3	7.1	21
Gamma	1.2	3.9	12.9

Tableau 2 : paramètres mesurés pour 3 chiens de races différentes

Ces résultats ont conduit les inventeurs à proposer un moyen particulièrement intuitif pour reconnaître au premier coup d'œil la qualité du couplage ventriculo-aortique d'un patient (Fig. 10) : un patient ayant un très bon couplage ventriculo-aortique aura une boucle de la forme du profil de la tête du lévrier, une boucle ressemblant davantage au profil d'une tête de berger allemand correspondra plutôt à un couplage ventriculo-aortique moyen, tandis qu'un patient ayant un mauvais couplage ventriculo-aortique sera immédiatement identifié par une boucle pression/flux ayant une forme ressemblant au profil de la tête du bulldog, massive (Fig. 10).

La représentation visuelle de la boucle Pression/Débit avec l'analyse couplée des différentes surfaces et des différents angles permettent facilement d'évaluer le couplage ventriculo-artériel des patients :

- à l'état de base, en fonction de leurs facteurs cardio-vasculaires ; et

- en suivant l'évolution en fonction de la réponse à une thérapeutique vasoactive.

Exemple 3 : Suivi de patients et de leur réponse à une thérapeutique vasoactive, comparaison de différents médicaments vasoactifs

5 **3.1 - Méthodes**

Patients

L'étude a été menée au bloc opératoire sur des patients majeurs de neurochirurgie, après accord du comité d'éthique (CE SRLF 11-356) et recueil du consentement éclairé. En plus du monitoring standard, un dispositif de mesure simultanée de la pression artérielle invasive et du débit cardiaque par Doppler trans-œsophagien (CombiQ®, Deltex Medical) était mis en place après induction de l'anesthésie générale. Par ailleurs, pour avoir un reflet de l'élastance artérielle et de la rigidité artérielle, un tonomètre artériel (SphygmoCor®, AtCor Medical) a été utilisé pour obtenir la courbe de pression artérielle centrale et les indices de rigidité artérielle. Cet appareil est actuellement la référence pour quantifier la rigidité artérielle (représentée par l'augmentation index : Aix, Fig. 11) et suivre son évolution en fonction des thérapeutiques vasoactives.

Les patients ayant des épisodes de baisse de pression artérielle (baisse de 20% par rapport à la pression cible), et nécessitant l'administration de vasoconstricteur ont été inclus. Avant chaque injection de vasopresseur (T0) puis au moment du pic d'effet du vasopresseur (T1), les boucles Pression/Débit ont été tracées et les paramètres dérivés de la boucle ont été calculés. Au même moment, à l'aide du SphygmoCor®, l'augmentation index (Aix) et l'élastance artérielle (Ea) ont été recueillis.

Les patients ont reçu, selon le choix de l'anesthésiste, soit 9mg d'Ephedrine, soit 50 µg de Néophényléphrine, soit 5 µg Noradrénaline administrée sur une voie veineuse périphérique.

Analyse statistique:

- Recherche de la corrélation entre l'Aix mesuré par le SphygmoCor®, avec les paramètres de la boucle P/D à T0 et à T1.
- Comparaison de l'évolution des paramètres de la boucle P/D en fonction de l'utilisation d'Ephedrine, de Néosynéphrine ou de Noradrénaline.
- Comparaison des paramètres de la boucle P/D à T0 entre les patients porteurs de facteurs de risques cardiovasculaires et les patients non porteurs de facteurs de risques.
- Etude des variations des paramètres de la boucle P/D avant et après vasoconstriction en fonction du terrain du patient et du type de vasoconstricteur utilisés.

3.2 - Corrélation des paramètres de la courbe P/D avec la rigidité artérielle, mesurée par un tonomètre artériel

Cent quatre bolus de vasoconstricteurs (25 d'Ephedrine, 40 de Néophényléphrine et 39 de Noradrénaline), administrés à 15 patients (47 ans d'âge médian, 67 hommes/ 8 femmes) ont été étudiés. Sept patients n'avaient aucun facteur de risques cardiovasculaires (*Healthy*), et 8 patients avaient au moins un facteur de risques cardiovasculaire (*Comorbid*).

Les résultats montrent que l'Aix est très fortement corrélé à beta, gamma et S2, moyennement corrélé à Stot et S3 et très peu à alpha et S1 (Fig. 12 et tableau 3).

10

	Coefficient de corrélation de Pearson (IC à 95%) avec Aix
Stot	0.37 [0.23 – 0.49]
S1	-0.12 [-0.27 – 0.04]
S2	0.47 [0.34 – 0.58]
S3	0.27 [0.12 – 0.41]
Alpha	0.23 [0.08 – 0.37]
Beta	0.63 [0.53 – 0.71]
Gamma	0.67 [0.57 – 0.74]

Tableau 3 : Coefficient de corrélation de Pearson (IC à 95%) avec Aix

3.3 - Comparaison des effets induits par différents médicaments vasoactifs

L'Ephedrine, la Noradrénaline et la Néosynéphrine induisent majoritairement une augmentation significative des différentes surfaces (Stot, S1, S3 S3) et angles (alpha, beta et gamma) avant et après vasoconstriction (Tableau 4). Cependant, la Neosynéphrine induit une augmentation plus importante que les deux autres vasoconstricteurs pour Stot, beta, gamma et S2 (en valeur absolue et en pourcentage par rapport à Stot (S2/Stot)) (Tableau 5).

EPHEDRINE			
	Base	Pic	p value
S tot	4889 (4004 à 5807)	6974 (5862 à 8831)	0.0001
S1	1997 (1644.7 à 2310.4)	2722 (1999.3 à 3762.6)	0.0018
S2	1709 (833.3 à 2331.8)	2694.4 (762.9 à 3299)	0.0302
S3	1658.8 (1081 à 1875.7)	2242.5 (1590.9 à 2557.6)	0.0014
S2/Stot	34.2 (17.7 à 40.6)	32.6 (12.1 à 40.7)	0.5554
Alpha	7.4 (5.1 à 9.2)	9.5 (6.3 à 11.3)	0.0012
Beta	10.9 (6.8 à 12.7)	13.3 (8.4 à 19.3)	0.0002
Gamma	1.8 (0.9 à 3.8)	2.4 (0.9 à 5.6)	0.055
NORADRENALINE			
	Base	Pic	p value
S tot	5291 (4094.5 à 6151)	6582 (5170.5 à 7445)	0.0037
S1	1775 (1480.5 à 2208.4)	1963.2 (1628.5 à 2776.1)	0.0787
S2	1215.9 (750 à 2504.4)	1957.4 (1139.8 à 2614.2)	0.0979
S3	1860.8 (1350.8 à 2290.6)	2311.5 (1561.8 à 2800.3)	0.0146
S2/Stot	26.4 (17 to 39.7)	27.9 (19.9 to 37.3)	0.7722
Alpha	8.5 (5.2 à 11.2)	10.6 (7.2 à 13.8)	<0.0001
Beta	11.5 (7.2 à 15.8)	14.2 (9.8 à 22.9)	<0.0001
Gamma	2.2 (1.2 à 4)	3.2 (1.7 à 9.3)	0.0011
NEOSYNEPHRINE			
	Base	Pic	p value
S tot	5344 (4029.5 à 7087.5)	7412 (6247.5 à 9019)	<0.0001
S1	2028 (1437.8 à 2478.4)	2516 (1574.5 à 3184.5)	0.0725
S2	1255.2 (286.4 à 2980.9)	2624.7 (1502.6 à 3318.1)	0.0043
S3	1851.1 (1306.9 à 2381.5)	2452.2 (2008.1 à 3267.5)	0.0033
S2/Stot	26.9 (7.9 to 38.4)	31.2 (23.5 to 41.7)	0.165
Alpha	8.5 (5.1 à 10.4)	10.6 (7.3 à 13.6)	<0.0001
Beta	11.2 (7.3 à 15.2)	16.2 (11.1 à 23.6)	<0.0001
Gamma	2.1 (0.9 à 3.6)	5.4 (2.3 à 11.5)	0.0011

Tableau 4 : Variation des paramètres de la boucle P/D suite à un traitement vasoactif

NEOSYNEPHRINE vs NORADRENALINE		
	Variations (Diff [95% CI])	p value
S tot	1072.27 [414.96 à 1729.59]	0.002
S1	266.01 [-139.2 à 671.22]	0.2022
S2	615.97 [296.49 à 935.46]	0.0003
S3	221.27 [-146.76 à 589.31]	0.2424
S1/Stot %	-4.61 [-9.76 à 0.55]	0.084
S2/Stot %	6.6 [1.31 à 11.9]	0.0169
S3/Stot %	-2.13 [-6.37 à 2.12]	0.3294
Alpha	-0.02 [-0.72 à 0.69]	0.9619
Beta	2.55 [1.27 à 3.82]	0.0002
Gamma	2.59 [1.5 à 3.69]	<0.0001

Tableau 5 : comparaison des effets de la Neosynéphrine et de la Noradrénaline

Sur la figure 13, on remarque que la Neosynéphrine augmente les angles Beta et Gamma significativement plus que la Noradrénaline et que l'Ephedrine, pour des augmentations similaires de pression induites par les vasoconstricteurs.

3.4 - Comparaison des paramètres de la boucle P/D entre patients porteurs ou non de facteurs de risques ainsi que de l'évolution de la boucle après vasoconstricteurs

A l'état de base, les patients présentant des facteurs de risque (*Comorbid*) ont des angles alpha, beta et gamma plus grands que les patients n'en présentant pas (*Healthy*)(Tableau 6).

	Healthy	Comorbid	p value
S tot	5374 (4360.2 à 6704)	5047 (4006 à 6424.8)	0.6484
S1	2101.5 (1223.7 à 2750.2)	1737 (1494 à 2217.8)	0.9137
S2	1322.1 (831.6 à 2424.3)	1110.2 (407.7 à 2871.4)	0.5147
S3	1928.1 (1208.1 à 2417.8)	1802 (1418.5 à 2271.9)	0.8851
Alpha	5.2 (4.8 à 8.3)	10.4 (8.6 à 12.3)	0.0276
Beta	7.1 (6.3 à 10)	15.7 (11.8 à 18.4)	0.0007
Gamma	1.5 (0.9 à 2.1)	3.7 (1.5 à 9.1)	0.0304

Tableau 6 : Paramètres en fonction de la présence ou non de facteurs de risques

Conclusion:

Cette étude montre que la représentation visuelle de la boucle Pression/Débit avec l'analyse couplée des différentes surfaces et des différents angles permet facilement d'évaluer le couplage ventriculo-artériel des patients de la manière suivante :

- 5 • La mesure de l'angle beta et/ou gamma renseigne en continu sur la rigidité aortique des patients.
- Pour la même augmentation de pression artérielle, l'évolution de la forme de la boucle P/D est différente en fonction du type de vasoconstricteurs utilisés. Bien que les angles et Stot augmentent avec tous les vasoconstricteurs, l'effet de la Neosynéphrine
10 implique une augmentation de S2 et des angles beta et gamma plus importante que les autres vasoconstricteurs. Ceci reflète un effet délétère de ce médicament sur le couplage ventriculo-aortique. La Neosynéphrine étant un puissant vasoconstricteur artériel, cet effet sur la post-charge ventriculaire est attendu, mais la représentation de la boucle P/D permet de le visualiser et de le quantifier directement. L'évolution de la forme de la boucle P/D permet
15 donc de suivre et de comparer les effets des médicaments vasoactifs.
- Les angles Beta et Gamma de la boucle P/D permettent de différencier les patients porteurs ou non de facteurs de risque cardiovasculaires. La forme de la boucle permet donc d'identifier immédiatement les patients à risque cardiovasculaire.
- L'analyse seule de la surface totale Stot comme paramètre reflétant le
20 couplage ventriculo-aortique ne suffit pas pour une analyse complète. En effet, aucune différence de Stot n'apparaît entre les patients avec ou sans facteurs de risque, et Stot augmente quel que soit le vasoconstricteur utilisé.

REFERENCES

- 1- High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, 5 Gergaud S, Weiss N, Legay F, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez F, Guitton C, Tamion F, Tonnelier JM, Guezennec P, Van Der Linden T, Vieillard-Baron A, Mariotte E, Pradel G, Lesieur O, Ricard JD, Hervé F, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul JL, Radermacher P; SEPSISPAM Investigators. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1583-93.
- 2- Improving perioperative outcomes: fluid optimization with the 10 esophageal Doppler monitor, a metaanalysis and review. Phan TD, Ismail H, Heriot AG, Ho KM. *J Am Coll Surg*. 2008 Dec; 207(6):935-41.
- 3- Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure- 15 volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. Daniel Burkhoff, Israel Mirsky and Hiroyuki Suga. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289:H501-H512, 2005.
- 4- Real-time Doppler-based arterial vascular impedance and peripheral 15 pressure-flow loops: a pilot study. Thiele RH, Bartels K, Esper S, Ikeda K, Gan TJ. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Feb;28(1):36-41.

REVENDICATIONS

1. Dispositif pour évaluer le couplage ventriculo-artériel d'un patient en temps réel, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens informatiques paramétrés pour :
- 5 (i) recevoir et traiter, en temps réel, des signaux provenant, d'une part, de moyens de mesure du flux sanguin artériel et d'autre part, de moyens de mesure de la pression artérielle ;
- (ii) afficher, en temps réel, le tracé d'au moins une boucle pression / flux artériel ;
- 10 (iii) déterminer, sur la dernière boucle pression / flux complétée, les coordonnées des points suivants :
- A : point de la boucle où le flux est nul et la pression minimale,
B : point de la boucle où le flux est le plus important,
C : point de la boucle où la pression est la plus grande,
- 15 D : point de la boucle où le flux est nul et la pression maximale ;
- (iv) calculer le pourcentage de l'aire de la boucle (Stot) occupé par la partie S2 située entre les droites (AB) et (AC) et/ou l'angle γ entre ces deux droites ;
- (v) interpréter les résultats de la façon suivante :
- 20 si $S2/Stot \leq 15\%$ et/ou $\gamma \leq Gb$, le patient présente un bon couplage ventriculo-artériel ;
si $S2/Stot \geq 50\%$ et/ou $\gamma \geq Gm$, le patient présente un mauvais couplage ventriculo-artériel ;
dans une situation intermédiaire, la qualité du couplage
- 25 ventriculo-artériel du patient est intermédiaire,
Gb et Gm étant des seuils prédéterminés.
2. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel les moyens de mesure du flux sanguin artériel comprennent un appareil Doppler œsophagien ou un appareil Doppler
- 30 sus-sternal ou des moyens d'échographie cardiaque.
3. Dispositif selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel les moyens de mesure de la pression artérielle comprennent un cathéter de mesure de la pression artérielle radiale ou fémorale, ou un tonomètre.
- 35
4. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel les moyens informatiques sont également paramétrés pour afficher l'évolution de S2 et/ou de γ en fonction du temps.

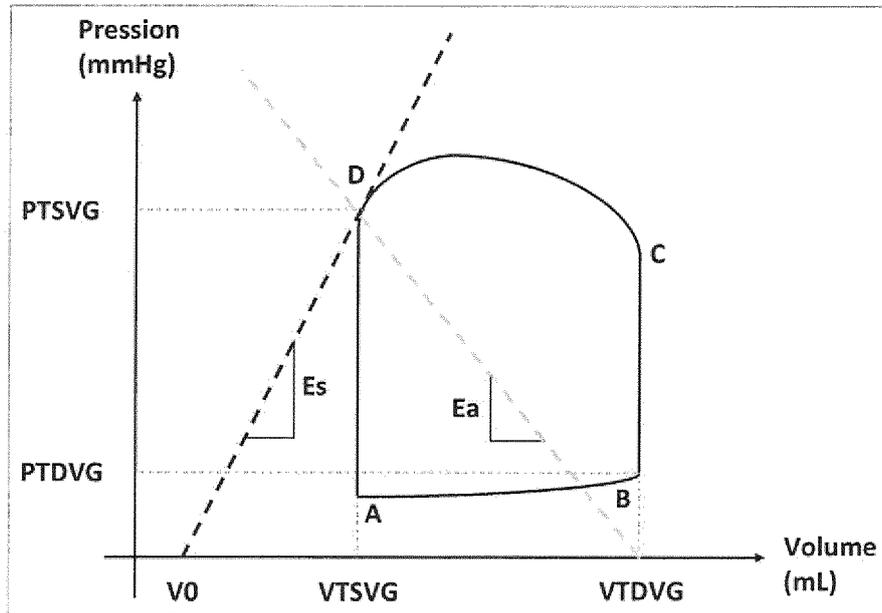


Figure 1

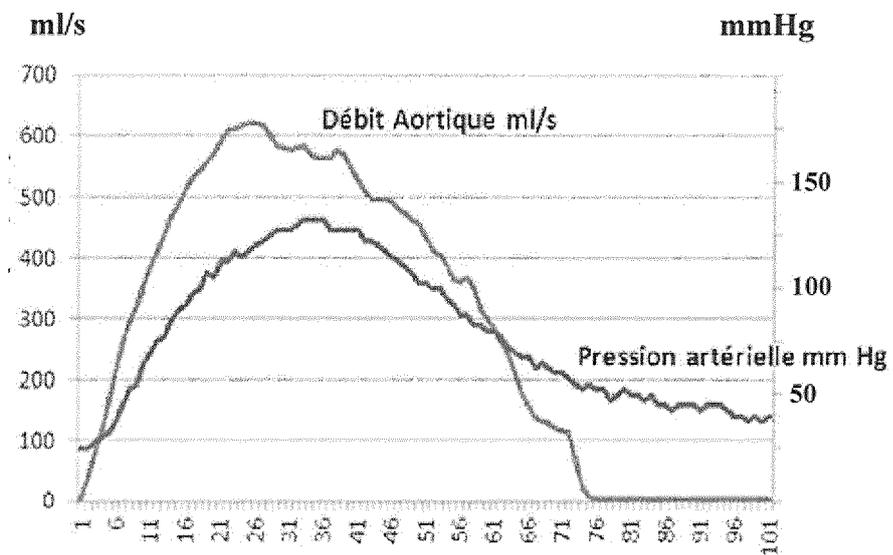


Figure 2

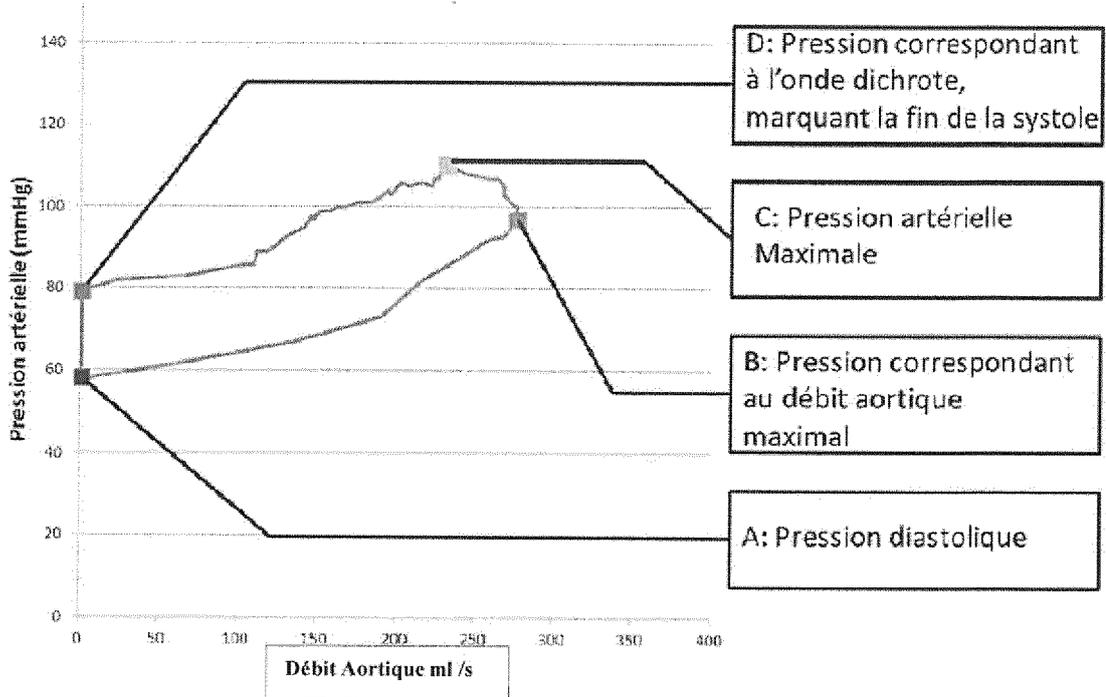


Figure 3

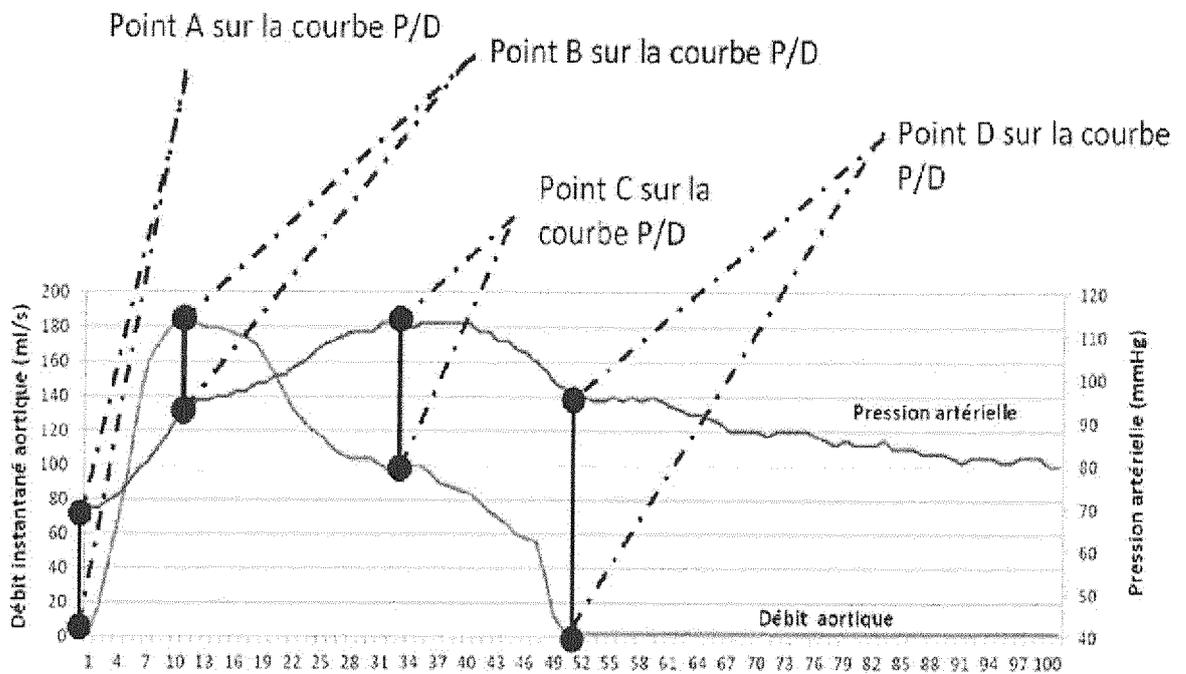


Figure 4

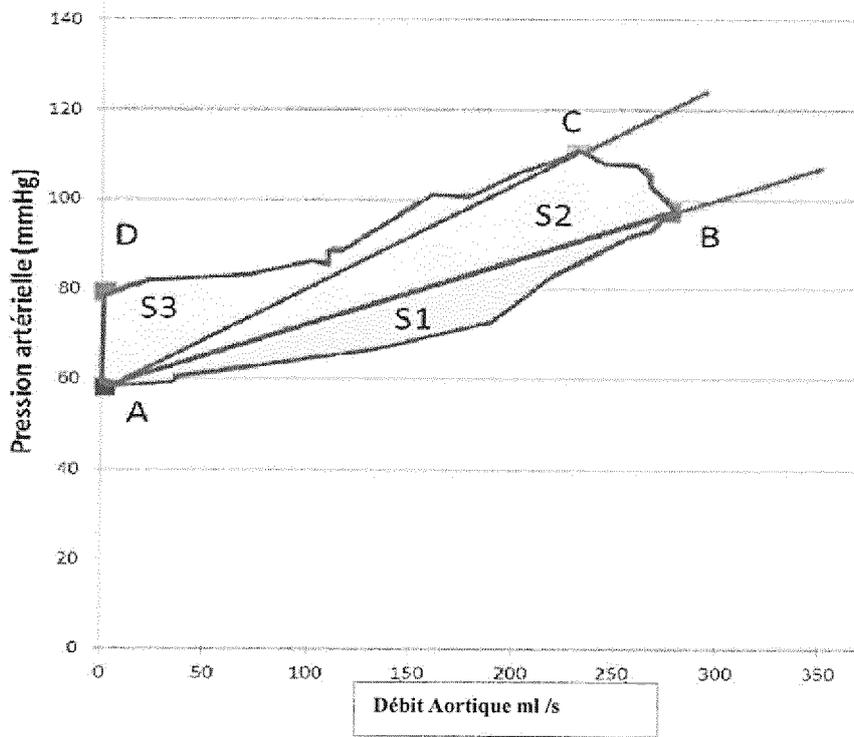


Figure 5

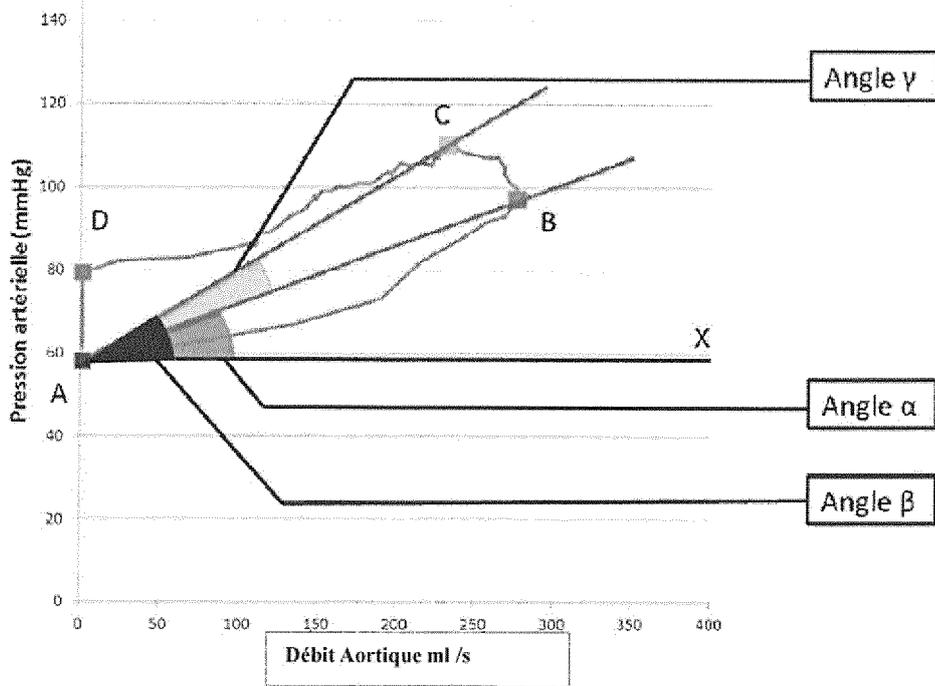


Figure 6

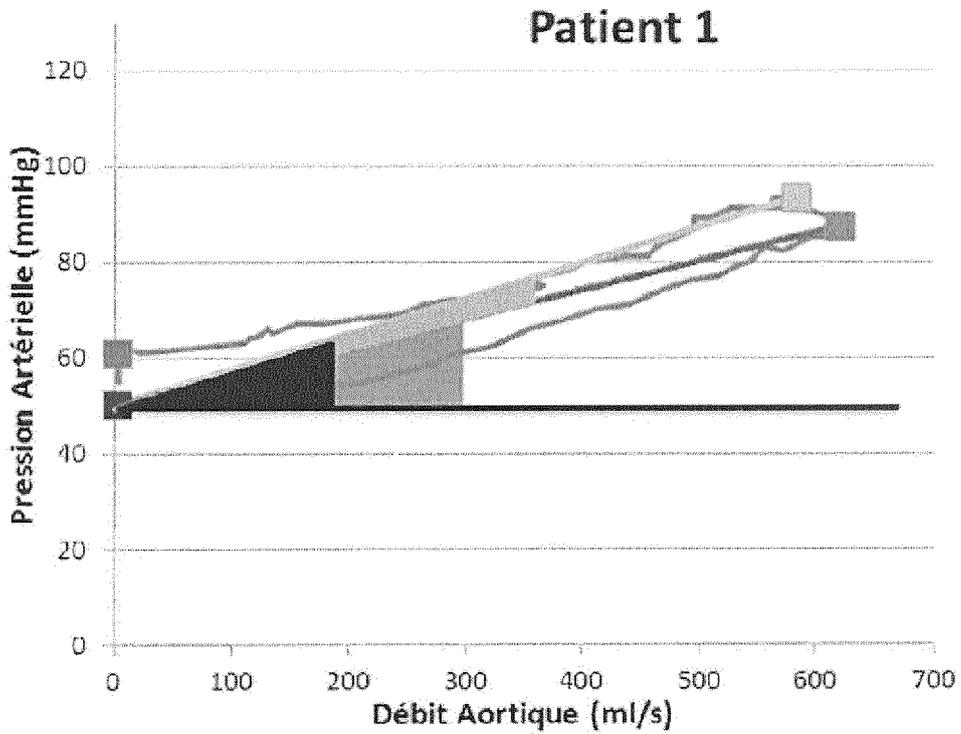
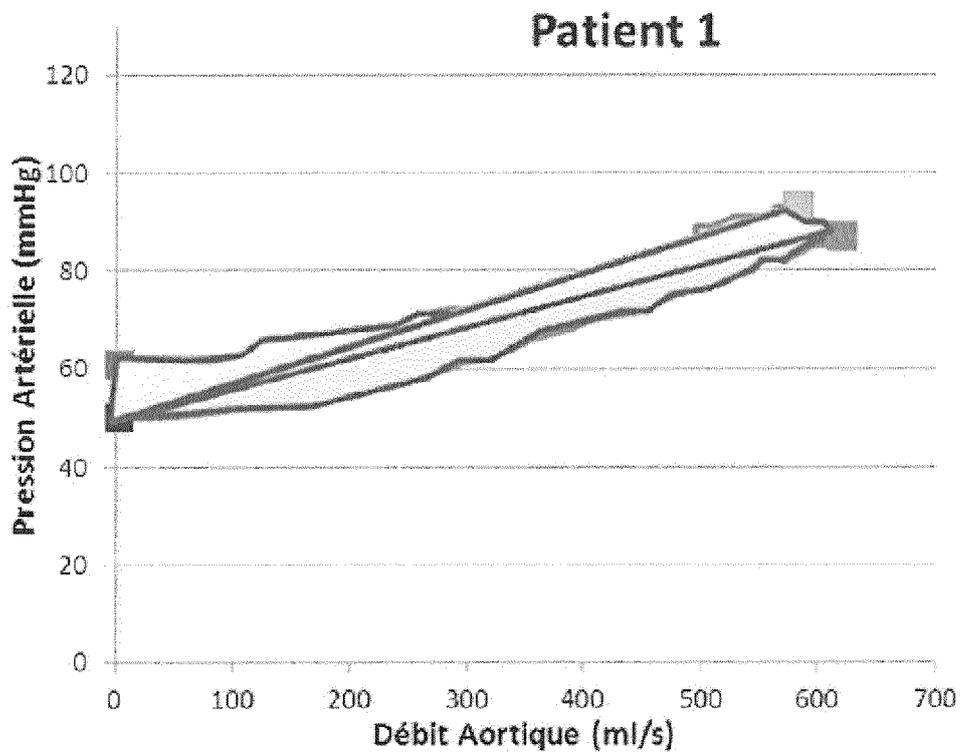
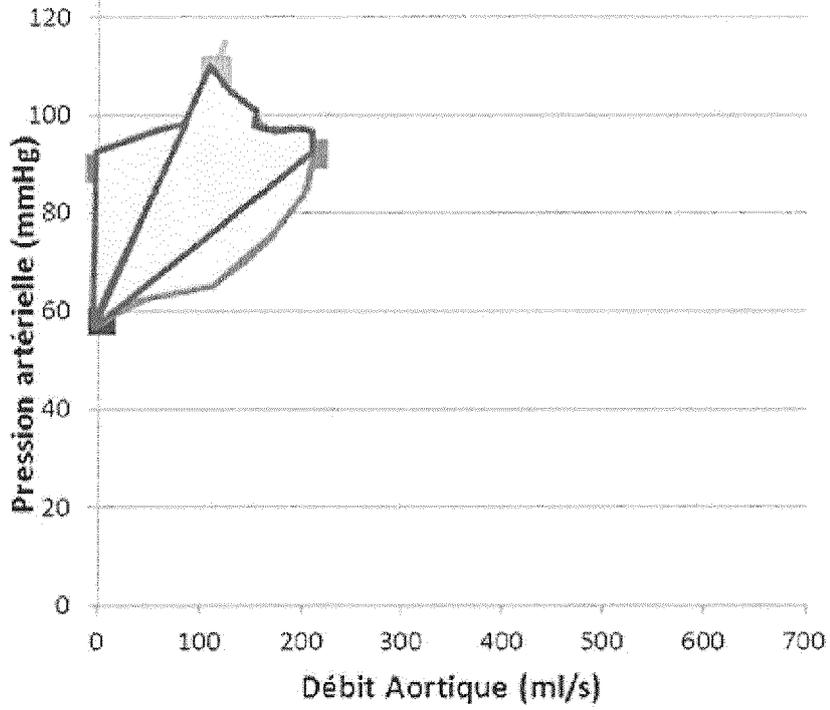


Figure 7

Patient 2



Patient 2

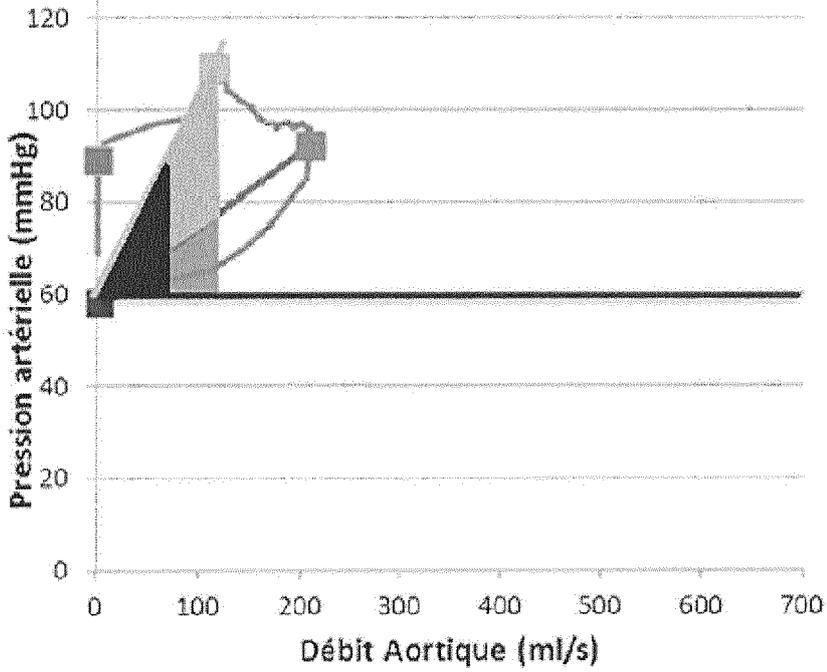


Figure 8

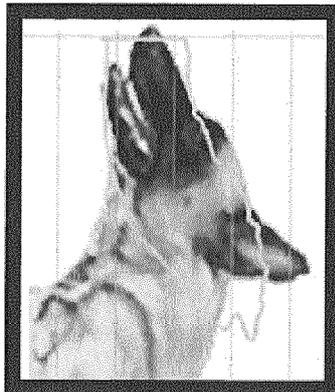
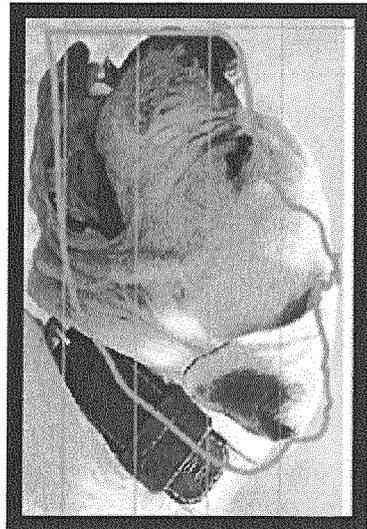
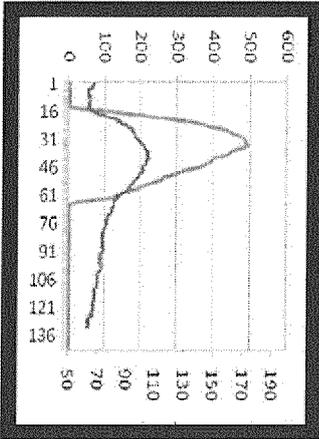
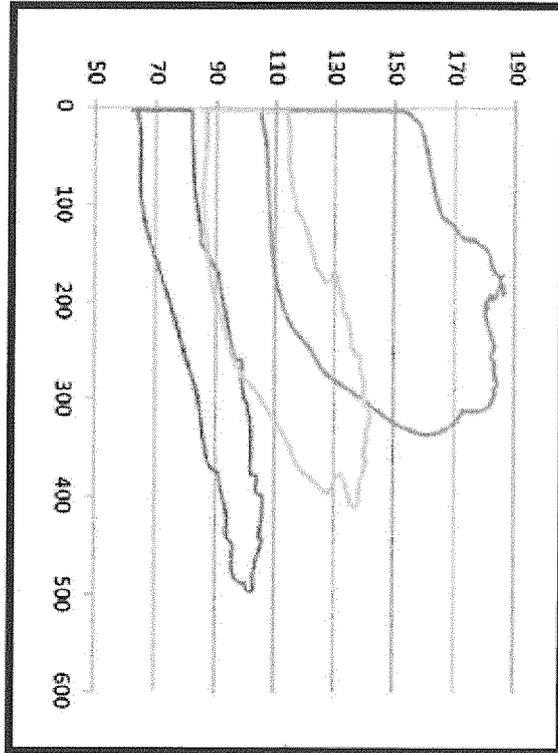
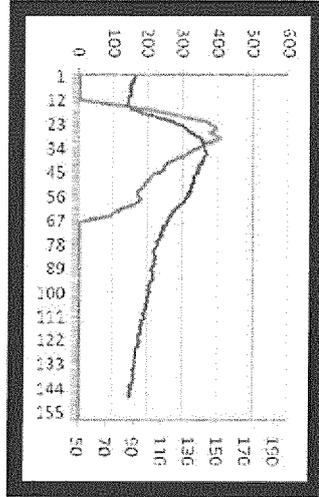
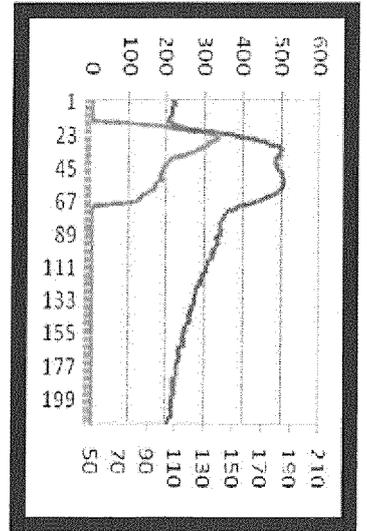
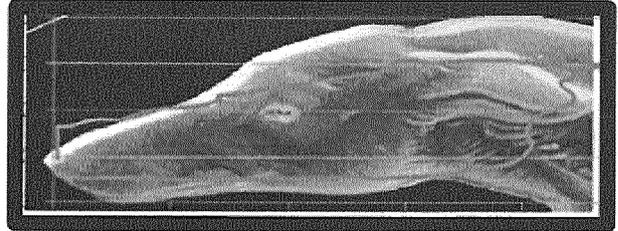
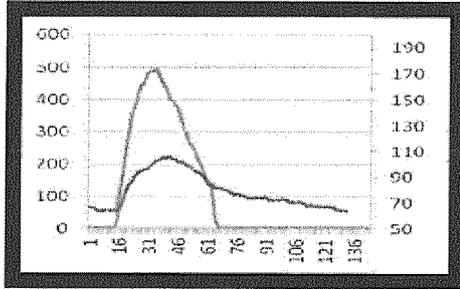
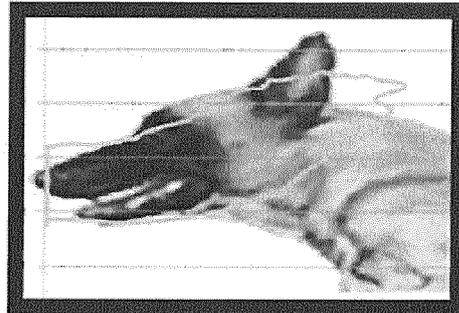
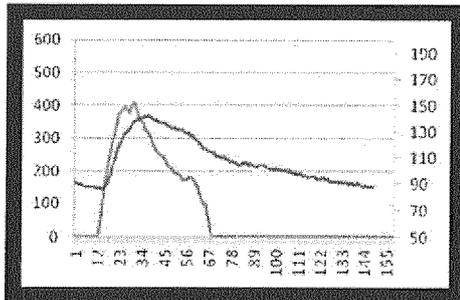


Figure 9

A



B



C

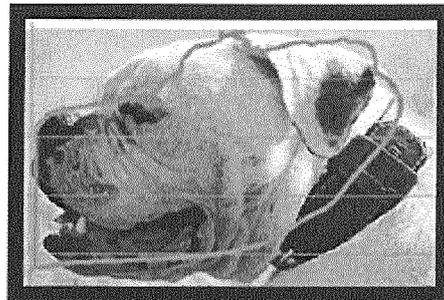
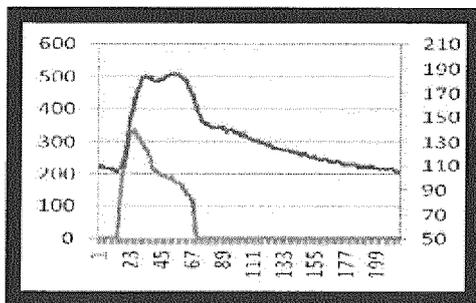


Figure 10

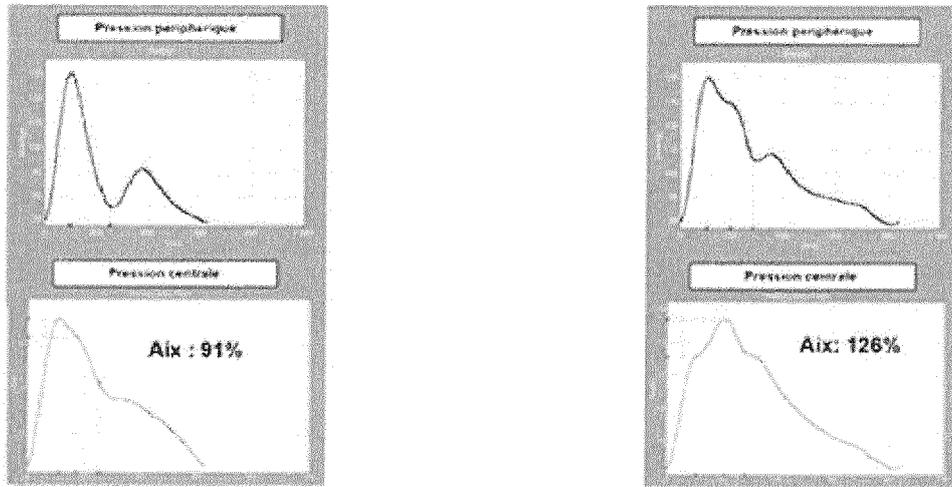


Figure 11

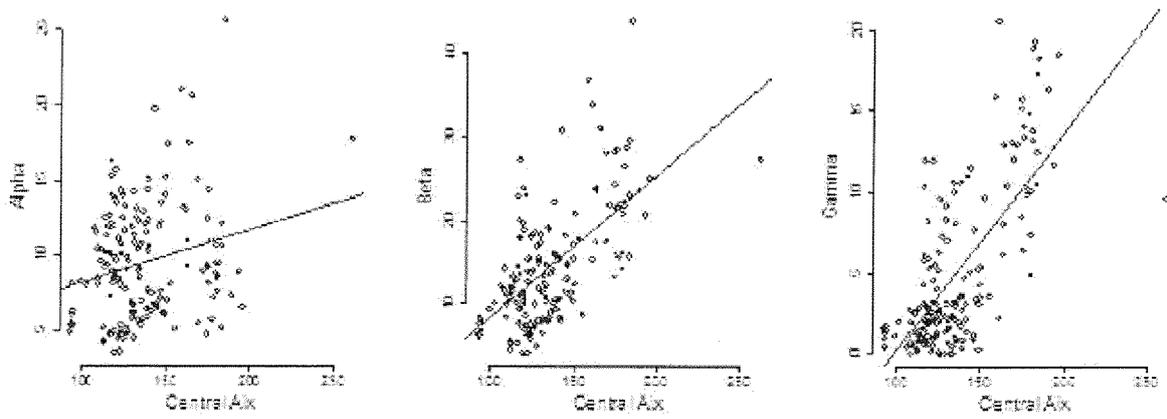


Figure 12

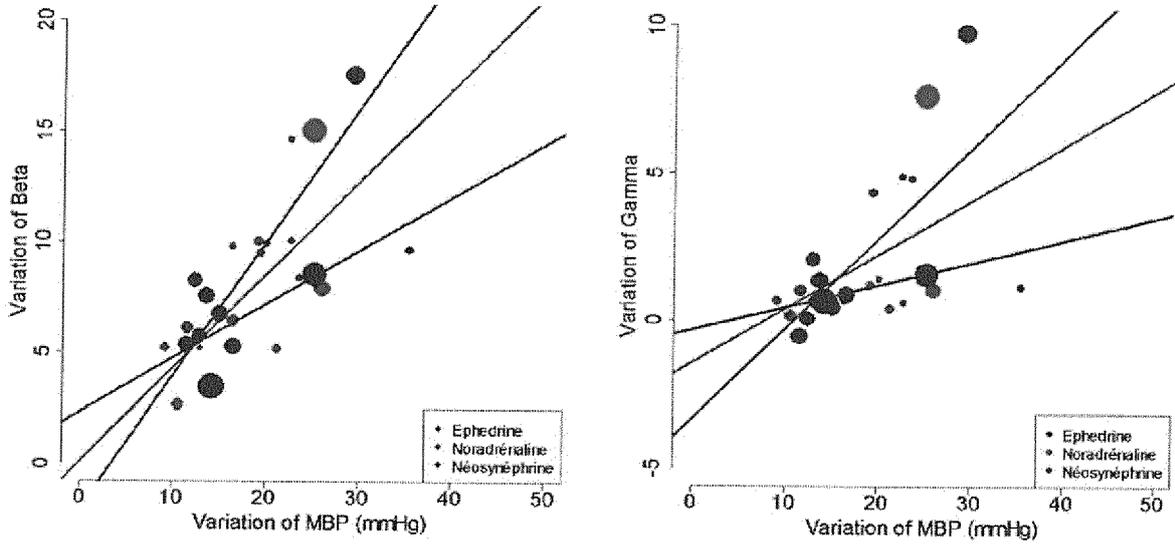


Figure 13

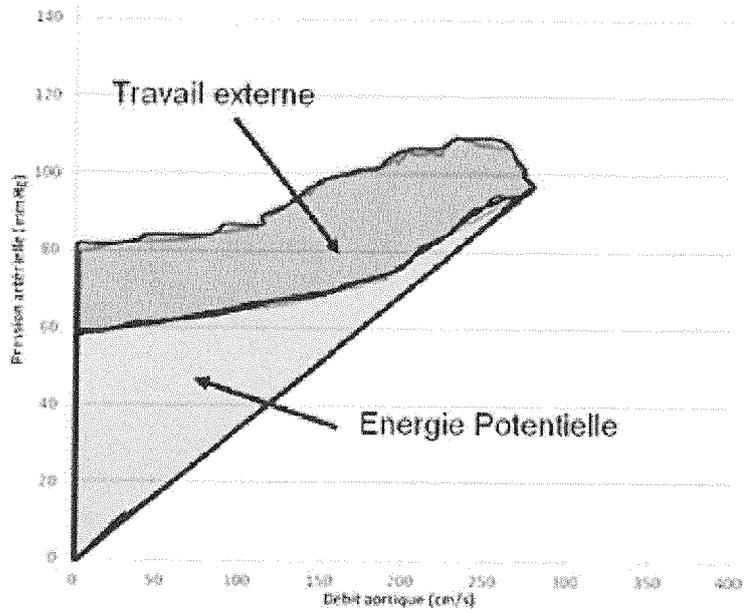


Figure 14

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

Le demandeur a maintenu les revendications.

Le demandeur a modifié les revendications.

Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION

NEANT

2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL

THIELE ROBERT H ET AL: "Real-Time Doppler-Based Arterial Vascular Impedance and Peripheral Pressure-Flow Loops: A Pilot Study", JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 28, no. 1, 25 septembre 2013 (2013-09-25), pages 36-41, XP028809187, ISSN: 1053-0770, DOI: 10.1053/J.JVCA.2013.04.021

T. NOZAWA ET AL: "Efficiency of energy transfer from pressure-volume area to external mechanical work increases with contractile state and decreases with afterload in the left ventricle of the anesthetized closed-chest dog", CIRCULATION, vol. 77, no. 5, 1 mai 1988 (1988-05-01), pages 1116-1124, XP055163324, ISSN: 0009-7322, DOI: 10.1161/01.CIR.77.5.1116

WO 03/037181 A2 (HIRSH ROBERT ALAN [US]) 8 mai 2003 (2003-05-08)

US 2007/161914 A1 (ZDEBLICK MARK [US] ET AL) 12 juillet 2007 (2007-07-12)

3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES

NEANT