

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

⑫

N° 82 02323

Se référant : au brevet n° 81 05948 du 25 mars 1981.

⑮ Dispositif pour mesurer l'état d'oxydo-réduction d'un organe vivant *in situ*.

⑯ Classification internationale (Int. Cl.³). G 01 N 21/64; A 61 B 5/00; G 02 B 5/14.

⑰ Date de dépôt 12 février 1982.

⑱ ⑳ ㉑ Priorité revendiquée :

㉒ Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 33 du 19-8-1983.

㉓ Déposant : COMPAGNIE INDUSTRIELLE DES LASERS, société anonyme et RENAULT Guy.
— FR.

㉔ Invention de : Guy Renault.

㉕ Titulaire : *Idem* ㉓

㉖ Mandataire : Christian Lheureux, SOSPI,
14-16, rue de la Baume, 75008 Paris.

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Dispositif pour mesurer l'état d'oxydo-réduction d'un organe vivant in situ

La présente invention concerne un dispositif pour mesurer l'état d'oxydo-réduction d'un organe vivant in situ, ayant fait l'objet d'un brevet principal déposé sous le numéro 81 05 948 le 25 mars 1981.

Selon la revendication 1 du brevet principal, ce dispositif comprend

- un premier générateur laser capable d'émettre des impulsions d'un rayonnement ultraviolet,
- 10 - un second générateur laser capable d'émettre des impulsions d'un autre rayonnement,
- des moyens de concentration de ces impulsions en un même point,
- une fibre optique dont une première extrémité est disposée dans ledit organe et une deuxième extrémité est disposée audit même point, de façon,
15 . à transmettre dans un sens lesdites impulsions, de la deuxième à la première extrémité, afin d'illuminer ledit organe
. et à transmettre en sens inverse d'une part la fluorescence émise par l'organe en réponse à l'illumination par le rayonnement ultraviolet et d'autre part une partie de l'autre rayonnement, renvoyée par ledit
20 organe,
- un premier récepteur photoélectrique disposé pour détecter la fluorescence transmise en sens inverse par la fibre optique
- et un deuxième récepteur photoélectrique disposé pour détecter ladite
25 partie de l'autre rayonnement transmise en sens inverse par la fibre optique

Dans le dispositif selon le brevet principal, l'utilisation d'une fibre optique unique pour transmettre les impulsions du rayonnement d'émission et de réception pose un problème car les réflexions parasites de ces signaux sur les faces extrêmes de la fibre risquent de provoquer des fausses mesures.

La présente invention a pour but de perfectionner le dispositif selon le brevet principal afin de résoudre ce problème.

Elle a pour objet un dispositif pour mesurer l'état d'oxydo-réduction d'un organe vivant in situ, selon la revendication 1 du brevet principal, comprenant

- 2 -

- un premier générateur laser capable d'émettre des impulsions d'un rayonnement ultraviolet,
 - un second générateur laser capable d'émettre des impulsions d'un autre rayonnement,
 - 5 - des moyens de concentration de ces impulsions en un même point,
 - une fibre optique dont une première extrémité est disposée dans ledit organe et une deuxième extrémité est disposée audit même point, de façon,
 - . à transmettre dans un sens lesdites impulsions, de la deuxième extrémité à la première extrémité, afin d'illuminer ledit organe, et
 - 10 . à transmettre en sens inverse d'une part la fluorescence émise par l'organe en réponse à l'illumination par le rayonnement ultraviolet et d'autre part une partie de l'autre rayonnement renvoyée par ledit organe en réponse à l'illumination par l'autre rayonnement,
 - un premier récepteur photoélectrique disposé pour détecter la fluores-
 - 15 - cence transmise en sens inverse par la fibre optique,
 - et un deuxième récepteur photoélectrique disposé pour détecter ladite partie de l'autre rayonnement transmise en sens inverse par la fibre optique
- caractérisé en ce que, la première et la deuxième extrémités de la fibre
- 20 comportant respectivement une première et une deuxième faces extrêmes, la normale à la première face extrême fait avec l'axe de transmission de la fibre à sa première extrémité, un angle suffisamment grand pour qu'aucune partie des rayonnements transmis par la fibre de la deuxième à la première extrémité et réfléchis sur la première face extrême ne soit
- 25 retransmise en sens inverse par la fibre vers la deuxième extrémité.

Des formes particulières d'exécution de l'objet de la présente invention sont décrites ci-dessous, à titre d'exemple, en référence aux dessins annexés dans lesquels :

- la figure 1 représente schématiquement un mode de réalisation du dis-
- 30 - positif selon l'invention
- et les figures 2 et 3 sont respectivement deux vues plus détaillées et à plus grande échelle des parties II et III du dispositif illustré par la figure 1.

Sur la figure 1, un générateur laser à azote 1 émet une impulsion

35 de rayonnement ultra violet 2 de longueur d'onde 337nm vers la cuve d'un

laser à colorant 3 suivant un axe 4, à travers un système optique de concentration 5.

5 Cette cuve est munie d'une cavité optique résonnante, de façon à émettre une impulsion d'un rayonnement infrarouge de longueur d'onde 805nm suivant un axe 6 perpendiculaire à l'axe 4.

Une lame optique 7 est disposée à la sortie du laser 1 et inclinée à 45° sur l'axe 4, pour réfléchir à 90°, suivant un axe 8, dix pour cent de l'énergie de l'impulsion 2 et laisser passer 90 pour cent de l'énergie de cette impulsion suivant l'axe 4 vers le système optique 5.

10 Le long d'un axe 9 parallèle à l'axe 4 sont disposés successivement,

- une lentille convergente 14 centrée sur l'axe 9,

- une lame optique 15 disposée à l'intersection des axes 8 et 9 et inclinée à 45° sur l'axe 9 perpendiculairement à la lame 7,

15 - une lame optique 16 disposée à l'intersection des axes 6 et 9 parallèlement à la lame 15,

- une lame optique 17 disposée parallèlement à la lame 16, à l'intersection d'un axe de renvoi 18 avec l'axe 9,

- un filtre optique 19 disposé perpendiculairement à l'axe 9

20 - et un récepteur photoélectrique 20.

Sur l'axe 8, un atténuateur optique 21 peut être disposé entre les lames 7 et 15, et un récepteur photoélectrique 22 peut être placé au delà de la lame 15.

25 De même, sur l'axe 6, un atténuateur optique 23 peut être disposé entre le laser 3 et la lame 16, et un récepteur photoélectrique 24 peut être placé au delà de la lame 16.

Sur l'axe 18, est disposé un récepteur photoélectrique 25 et un filtre 26 situé entre la lame 17 et le récepteur 25.

30 Les sorties électriques des récepteurs 20, 22, 24 et 25 sont connectées respectivement à quatre entrées 27, 28, 29 et 30 d'un circuit de traitement 31.

Une face extrême 10 d'une fibre optique 11 est placée à un foyer de la lentille 14, l'autre face extrême 12 étant disposée dans un organe vivant 13.

35 Le fonctionnement du dispositif représenté sur la figure 1 est le

suisant.

On déclenche l'impulsion ultraviolette 2 du laser à azote 1. La partie de l'énergie de cette impulsion réfléchiée par la lame 7 est reçue par la lame 15. Celle-ci réfléchit une partie de l'énergie du rayonnement ultraviolet ; cette partie est renvoyée suivant l'axe 9 pour être concentrée sur la face 10 de la fibre 11 par la lentille 14. L'autre partie de l'énergie ultraviolette reçue par la lame 15 traverse cette lame pour être reçue par le récepteur 22.

La partie de l'énergie de l'impulsion 2 transmise suivant l'axe 4 par la lame 7 est concentrée par la lentille 5 dans la cuve du laser à colorant 3, de façon à l'exciter. Le laser 3 émet alors une impulsion infrarouge de longueur d'onde 805nm suivant l'axe 6. La lame 16 est partiellement réfléchissante à la longueur d'onde de 805nm ; elle renvoie suivant l'axe 9 la moitié de l'énergie de l'impulsion provenant du laser 3 et laisse passer l'autre moitié de cette énergie vers le récepteur photoélectrique 24. La lame 15 est transparente au rayonnement de longueur d'onde 805nm. Elle laisse donc passer vers la lentille 14 l'impulsion renvoyée par la lame 16. La lentille 14 concentre cette impulsion sur la face 10 de la fibre 11. Les deux impulsions ultraviolette et infrarouge arrivent ainsi sensiblement au même instant à l'entrée de la fibre optique.

La fibre 11 transmet ces deux impulsions de la face 10 à la face 12 de façon à illuminer l'organe 13 qui peut être par exemple le coeur d'un malade en cours d'opération.

L'impulsion ultraviolette provoque dans l'organe 13 une fluorescence bleue de longueur d'onde moyenne 480nm qui est transmise par la fibre 11 en sens inverse de la face 12 à la face 10. Puis cette fluorescence est dirigée par la lentille 14 le long de l'axe 9 en traversant successivement les lames 15 et 16 qui sont transparentes au rayonnement de longueur d'onde 480nm.

La lame 17 réfléchit le rayonnement de fluorescence suivant l'axe 18 vers le récepteur 25 à travers le filtre 26 qui est un filtre passe-bande ne transmettant que la fluorescence.

L'impulsion infrarouge transmise par la fibre de la face 10 à la face 12 est réfléchiée par l'organe 13, puis transmise en sens inverse de

la face 12 à la face 10. L'impulsion infrarouge réfléchie est ensuite dirigée par la lentille 14 suivant l'axe 9 et traverse la lame 15 transparente au rayonnement de longueur d'onde 805nm. La moitié de l'énergie de cette impulsion traverse la lame 16 vers la lame 17 qui est transparente à ce rayonnement. L'impulsion infrarouge réfléchie est finalement reçue sur le récepteur 20 après traversée du filtre 19 qui est un filtre passe bande ne transmettant que le rayonnement infrarouge de longueur d'onde 805nm.

Les atténuateurs 21 et 23 permettent de régler les intensités respectives des impulsions ultraviolette et infrarouge, de façon à les adapter aux différents types d'organes à examiner.

Le circuit de traitement 31 effectue le rapport entre le signal de fluorescence reçu à l'entrée 30 et le signal d'émission du laser ultraviolet reçu à l'entrée 28. On obtient ainsi un signal de fluorescence F indépendant de l'énergie délivrée par le laser 1.

De même, le circuit de traitement effectue le rapport entre le signal de réflexion infrarouge reçu à l'entrée 27 et le signal d'émission du laser infrarouge reçu à l'entrée 29. On obtient ainsi un signal de réflexion infrarouge I indépendant de l'énergie délivrée par le laser 3.

Le circuit de traitement 31 calcule, à partir des valeurs de F et I, une valeur F_0 répondant à l'équation

$$I_0/I = 1 + K \ln (F_0/F)$$

dans laquelle I_0 et F_0 désignent les valeurs de fluorescence et de réflexion infrarouge qu'il est possible d'obtenir lorsque l'organe est complètement vidé de son sang, K et I_0 étant des constantes qui peuvent être déterminées par des essais antérieurs.

La valeur de F_0 ainsi obtenue est indépendante de la concentration intratissulaire en hématies ; elle est représentative de l'état d'oxydo-réduction de l'organe considéré.

Selon une disposition de l'invention, l'angle que fait la normale à la face de sortie 12 de la fibre avec l'axe de transmission de cette fibre est soumis à la condition suivante : cet angle est suffisam-

ment grand pour qu'aucune partie des rayonnements laser transmis par la fibre et réfléchis par la face 12 ne soit transmise par la fibre en sens inverse de la face 12 à la face 10.

Cette disposition est illustrée de façon plus précise sur la figure 2. On a considéré le cas où la fibre 11 comporte un coeur 101 d'indice de réfraction n_1 entouré par une gaine 102 d'indice de réfraction n_2 inférieur à n_1 . La normale 103 au point 104 de la face de sortie 12 de la fibre fait un angle C avec l'axe de transmission 105 de la fibre. On a représenté un faisceau conique 106 de rayonnement laser transmis par la fibre et concentré au point 104 de la face 12. La plus grande partie de l'énergie du faisceau 106 traverse la face 12 suivant un faisceau 115 illuminant l'organe 13. L'autre partie de l'énergie du faisceau 106 est réfléchi sur la face 12 suivant un faisceau 107. On sait que les rayons du faisceau 106 font avec l'axe de transmission 105 des angles inférieurs à l'angle limite A de transmission dans la fibre. La valeur de l'angle A est donnée par la relation

$$\cos A = \frac{n_2}{n_1}$$

Dans la position représentée sur la figure, il est clair que tous les rayons du faisceau 107 font avec l'axe de transmission 105 un angle supérieur à A : tous ces rayons sont donc réfractés et absorbés dans la gaine 102 et ne peuvent être transmis en sens inverse par la fibre vers la face 10. Il en sera ainsi tant que le rayon limite 116 du faisceau 106 sera du même côté de la normale 103 que l'axe 105. Pour que la totalité du faisceau 107 soit réfractée et absorbée dans la gaine, il faut donc que

$$C > A$$

30

La fibre optique 11 satisfait à cette condition.

Toute réflexion parasite sur la face 12 des faisceaux de rayonnement émis par les lasers 1 et 3 et transmis par la fibre de la face 10 à la face 12 est donc absorbée dans la gaine de la fibre. Une telle réflexion parasite ne peut ainsi être retransmise par la fibre en sens

35

- 7 -

inverse et, après traversée de la lentille 14 et des lames 15 et 16, être captée par les récepteurs 20 et 25 pour provoquer une fausse mesure.

A titre d'exemple, pour une fibre constituée de silice dopée et de silice pure, d'indices respectifs $n_1 = 1,4585$ et $n_2 = 1,448$, la condition $C > A$ conduit approximativement à

$$C > 7^\circ$$

Selon une autre disposition de l'invention, l'angle d'incidence, sur la face d'entrée 10 de la fibre, de l'axe des rayonnements laser concentrés par la lentille 14 est soumis à la condition suivante : cet angle est suffisamment grand pour que la partie de ces rayonnements réfléchi par la face d'entrée 10 soit renvoyée en dehors de la lentille 14.

Cette disposition est illustrée de façon plus précise sur la figure 3. La fibre 11 comporte un coeur 101 d'indice de réfraction n_1 entouré par une gaine 102 d'indice de réfraction $n_2 < n_1$. On a représenté le faisceau conique 108 d'axe 9 sortant de la lentille 14 (figure 1) et concentré en un point 109 de la face d'entrée 10 de la fibre 11. Le point 109 est disposé sur l'axe de transmission 110 de la fibre 11 et l'axe 9 fait avec la normale 111 à la face 10 un angle d'incidence B. Une partie de l'énergie du faisceau 108 est réfléchi par la face 10 suivant un faisceau conique 112. Pour que la condition précédemment énoncée soit satisfaite, il faut que le faisceau 112 soit situé entièrement en dehors d'un cône 113 ayant pour sommet le point 109 et s'appuyant sur les bords de la lentille 14.

Si E est le demi-angle du sommet du cône 113 et D le demi-angle au sommet du cône 108, la condition s'écrit

$$B > \frac{E + D}{2}$$

Cette disposition permet d'éviter que les réflexions parasites sur la face 10 ne soit captées par les récepteurs 20 et 25 après traversée en sens inverse de la lentille 14 et des lames 15 et 16. Il est possible de disposer un corps absorbant dans la direction moyenne 114 de réflexion

sur la face 10.

Bien entendu, pour que la proportion la plus grande possible d'énergie laser soit transmise effectivement dans la fibre à travers la face 10, il importe que le faisceau de rayonnement 108 qui se propage
5 suivant l'axe 9 soit réfracté dans le coeur de la fibre suivant l'axe de transmission 110. Si F est l'angle que fait l'axe 110 avec la normale 111, on doit avoir

$$n_3 \sin B = n_1 \sin F$$

10

n_3 étant l'indice de réfraction du milieu environnant.

A titre d'exemple, on a figuré sur la figure 3 un angle B de 45°. Si on a $n_1 = 1,4585$ et $n_3 = 1$, le milieu environnant étant l'air, l'angle F est égal 29° environ.

15 Bien entendu, l'invention n'est nullement limitée au mode de réalisation décrit et représenté qui n'a été donné qu'à titre d'exemple. En particulier, on peut, sans sortir du cadre de l'invention remplacer certains moyens techniques par des moyens équivalents.

C'est ainsi que le rayonnement laser dont la réflexion sur
20 l'organe est utilisée comme référence pour la mesure de l'état d'oxydo-réduction peut avoir une longueur d'onde quelconque n'interférant pas avec la longueur d'onde de fluorescence. Dans ce cas, le système de traitement 31 doit comporter des moyens pour appliquer les corrections nécessaires à la mesure de l'état d'oxydo-réduction.

25 De préférence, ce rayonnement laser a une longueur d'onde dite "isosbestique", pour laquelle le coefficient de réflexion de l'organe ne dépend ni de son état d'oxydo-réduction, ni de l'état d'oxygénation du sang qui y circule.

On connaît en particulier deux longueurs d'onde isosbestique : une
30 longueur d'onde infrarouge de 805nm et une longueur d'onde orange de 585nm.

Le laser 3 représenté sur la figure 1 est un laser à colorant dont la cuve est remplie par exemple d'un mélange d'iodure de diéthylloxatri-carbocyanine et d'iodure d'hexaméthylindotricarbocyanine, ce mélange
35 étant en solution dans du diméthylsulfoxyde. Ce laser présente le double

avantage d'émettre un rayonnement à la longueur d'onde isosbestique de 805nm et de pouvoir être excité par le laser ultraviolet 1.

Il existe un autre laser à colorant émettant à la longueur d'onde isosbestique de 585nm.

5 Par ailleurs, il est à noter qu'il est possible de supprimer du schéma de la figure 1 les récepteurs photoélectriques 22 et 24 ainsi que les atténuateurs 21 et 23, dans la mesure où les lasers 1 et 3 délivrent des impulsions de puissance stable pour une mesure spécifique donnée.

10 Le dispositif selon la présente invention peut être utilisé pour effectuer des mesures continues in situ du rapport NADH/NAD.

Ce dispositif peut être appliqué notamment à l'étude du métabolisme cardiaque et, en particulier, à l'étude des variations de ce métabolisme en pathologie et lors d'interventions chirurgicales cardiaques. Il peut être appliqué aussi à l'étude d'autres organes (cerveau, foie, rein) dans les circonstances les plus diverses.

15

20

25

30

35

REVENDEICATIONS

- 1/ Dispositif pour mesurer l'état d'oxydo-réduction d'un organe vivant in situ, selon la revendication 1 du brevet principal, comprenant
- un premier générateur laser capable d'émettre des impulsions d'un rayonnement ultraviolet,
 - un second générateur laser capable d'émettre des impulsions d'un autre rayonnement,
 - des moyens de concentration de ces impulsions en un même point,
 - une fibre optique dont une première extrémité est disposée dans ledit organe et une deuxième extrémité est disposée audit même point, de façon,
 - . à transmettre dans un sens lesdites impulsions, de la deuxième extrémité à la première extrémité, afin d'illuminer ledit organe, et
 - . à transmettre en sens inverse d'une part la fluorescence émise par l'organe en réponse à l'illumination par le rayonnement ultraviolet et d'autre part une partie de l'autre rayonnement renvoyée par ledit organe en réponse à l'illumination par l'autre rayonnement,
 - un premier récepteur photoélectrique disposé pour détecter la fluorescence transmise en sens inverse par la fibre optique
 - et un deuxième récepteur photoélectrique disposé pour détecter ladite partie de l'autre rayonnement transmise en sens inverse par la fibre optique,
- caractérisé en ce que, la première et la deuxième extrémités de la fibre (11) comportant respectivement une première (12) et une deuxième (10) faces extrêmes, la normale (103) à la première face extrême (12) fait avec l'axe de transmission (105) de la fibre (11) à sa première extrémité, un angle (C) suffisamment grand pour qu'aucune partie des rayonnements transmis par la fibre de la deuxième à la première extrémité et réfléchis sur la première face extrême (12) ne soit retransmise en sens inverse par la fibre vers la deuxième extrémité.
- 2/ Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que, lesdits moyens de concentration comportant un système optique (14) disposé pour former un faisceau de concentration (108) centré autour d'un axe de concentration (9), ledit même point (109) étant situé sur la deuxième face extrême (10) de sorte que les rayonnements transmis en sens inverse

- par la fibre (11) traversent le système optique (14) avant d'être détectés par les premier et second récepteurs (25, 20), l'axe de concentration (9) fait avec la normale (111) à la deuxième face extrême (10) un angle d'incidence (B) suffisamment grand pour que la
- 5 partie (112) du faisceau de concentration réfléchi par la deuxième face extrême soit située en dehors du système optique (14).
- 3/ Dispositif selon la revendication 2, caractérisé en ce que le rayon se propageant suivant l'axe de concentration (9) est réfracté dans la fibre suivant l'axe de propagation (110) dans la fibre (11).
- 10 4/ Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que, la fibre optique (11) comportant un coeur (101) entouré d'une gaine (102), l'indice de réfraction du coeur étant supérieur à celui de la gaine, l'angle (C) que fait la normale (103) à la première face extrême (12) avec l'axe de transmission (105) de la fibre (11) est supérieur à
- 15 l'angle limite (A) de transmission dans la fibre (11).
- 5/ Dispositif selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que ledit autre rayonnement a la longueur d'onde isosbestique de 805nm.
- 6/ Dispositif selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que ledit autre rayonnement a la longueur d'onde isosbestique de 585nm.
- 20 7/ Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte un circuit de traitement (31) recevant les signaux électriques délivrés par les premiers (25) et le deuxième (20) récepteurs, ce circuit étant capable d'élaborer, à partir de ces signaux, un signal électrique de sortie indépendant du taux de concentration en hématies dans l'organe,
- 25 ce signal étant représentatif de l'état d'oxydo-réduction de l'organe (13).

FIG. 1



