

12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 21.10.15.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 28.04.17 Bulletin 17/17.

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

60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

71) Demandeur(s) : CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS - Etablissement
public — FR et UNIVERSITE JOSEPH FOURIER —
FR.

72) Inventeur(s) : THIBAUT HONEGGER et BENOIT
MAISONNEUVE.

73) Titulaire(s) : CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS - Etablissement
public, UNIVERSITE JOSEPH FOURIER.

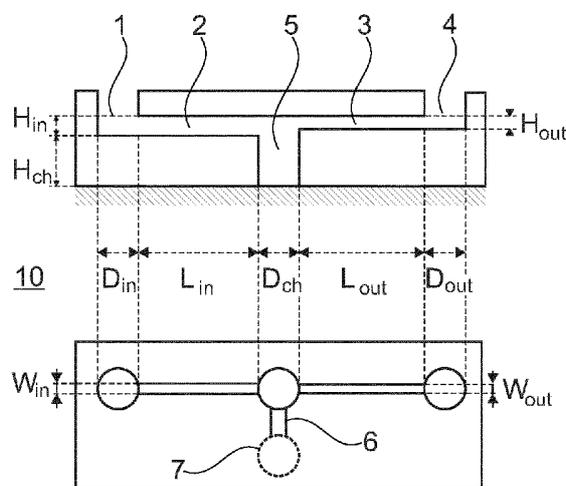
74) Mandataire(s) : NOVAGRAAF TECHNOLOGIES.

54) DISPOSITIF MICROFLUIDIQUE POUR CONFINER UN ECHANTILLON.

57) La présente invention se rapporte à un dispositif
microfluidique (10) pour confiner un échantillon, le dispositif
comportant :

- une zone d'entrée (1) adaptée pour recevoir un liquide
incluant l'échantillon;
- une zone de confinement où au moins une partie de
l'échantillon est confiné;
- une zone de sortie (4) adaptée pour évacuer le liquide;
- un premier canal (2) reliant la zone d'entrée (1) et la
zone de confinement;
- un second canal (3) reliant la zone de confinement et
la zone de sortie (4).

Le premier canal (2) et le second canal (3) ont des hau-
teurs inférieures aux hauteurs des zones d'entrée (1) et de
sortie (4) et sont disposés l'un par rapport à l'autre de telle
sorte que le liquide reçu par la zone d'entrée (1) s'écoule via
le premier canal (2), la zone de confinement puis le second
canal (3) vers la zone de sortie (4). Les dimensions respec-
tives du premier et second canal sont adaptées pour que,
lors de l'écoulement du liquide, au moins une partie de
l'échantillon est confiné dans la zone de confinement et la
distribution spatiale de l'échantillon dans la zone de confine-
ment est contrôlée.



Dispositif microfluidique pour confiner un échantillon

Domaine technique

La présente invention se rapporte à un dispositif microfluidique, et plus précisément à un dispositif microfluidique pour confiner un échantillon.

5 Etat de la technique

Un tel dispositif microfluidique est décrit dans la publication de Taylor et al. "*A microfluidic culture platform for CNS axonal injury, regeneration and transport*", Nature Methods, Vol. 2, No. 8, August 2005, pages 599-605.

En particulier, la figure 1b de cette publication décrit une première zone d'une hauteur de 3mm
10 adaptée pour recevoir un premier liquide incluant un échantillon (voir neurones dans la figure 1b qui correspondent particulièrement à un échantillon biologique) et une seconde zone d'une hauteur de 3mm adaptée pour recevoir un second liquide. En outre, la figure 1b de cette publication décrit une zone de confinement où l'échantillon biologique est confiné, cette zone de confinement correspondant à une chambre de culture de l'échantillon biologique. Cette zone
15 consiste en un premier et d'un second compartiment qui ont une hauteur de 100µm et qui sont connectées l'un par rapport à l'autre au moyen des microcanaux de liaison d'une hauteur de 3µm. Le premier compartiment est relié avec la première zone et le second compartiment est relié avec la seconde zone de manière à ce que le premier liquide de la première zone peut être diffusé vers le premier compartiment et le second liquide de la seconde zone peut être diffusé
20 vers le second compartiment.

Dans la publication mentionnée ci-dessus, le confinement de l'échantillon biologique dans la zone de confinement (chambre de culture) est fait grâce à la différence des volumes entre le premier liquide dans la première zone et le second liquide dans la seconde zone, laquelle différence des volumes crée une pression hydrostatique. Particulièrement, comme illustré dans
25 la figure 1b de cette publication, le volume du premier liquide dans la première zone est supérieur au volume du seconde liquide dans la seconde zone, et grâce à cette différence des volumes, les neurones qui sont inclus dans le premier liquide passent de la première zone à la zone de confinement (chambre de culture) où ils sont confinés. Plus particulièrement, comme illustré dans la figure 1b de cette publication, les neurones s'étendent sur le premier
30 compartiment, les microcanaux de liaison et le second compartiment qui constituent la zone de confinement (chambre de culture) comme mentionné ci-dessus.

Cependant, dans le dispositif microfluidique décrit dans cette publication, il n'est pas possible de contrôler la distribution spatiale de ces neurones dans la zone de confinement. En particulier, dans ce dispositif microfluidique, il y a toujours une quantité des neurones inclus dans le premier liquide qu'ils sont confinés dans la zone de confinement, mais il n'est pas possible de

5 contrôler la distribution spatiale des neurones dans cette zone de confinement.

Il existe donc un réel besoin pour un dispositif microfluidique pour confiner au moins une partie d'un échantillon dans une zone de confinement en contrôlant la distribution spatiale de l'échantillon dans cette zone de confinement.

Description de l'invention

10 Avec cet objectif en vue, un objet de l'invention concerne un dispositif microfluidique pour confiner un échantillon, le dispositif microfluidique comportant :

- une zone d'entrée adaptée pour recevoir un liquide incluant l'échantillon ;
- une zone de confinement où au moins une partie de l'échantillon est confiné,

le dispositif étant caractérisé en ce qu'il comporte en outre :

- 15
- une zone de sortie adaptée pour évacuer le liquide ;
 - un premier canal reliant la zone d'entrée et la zone de confinement ;
 - un second canal reliant la zone de confinement et la zone de sortie,

le premier canal et le second canal ayant des hauteurs inférieures aux hauteurs des zones d'entrée et de sortie et étant disposés l'un par rapport à l'autre de telle sorte que le liquide reçu

20 par la zone d'entrée s'écoule via le premier canal, la zone de confinement puis le second canal vers la zone de sortie, les dimensions respectives du premier et second canal étant adaptées pour que, lors de l'écoulement du liquide, au moins une partie de l'échantillon est confiné dans la zone de confinement et la distribution spatiale de l'échantillon dans la zone de confinement est contrôlée.

25 Des caractéristiques ou des modes de réalisation particuliers du dispositif, utilisables seuls ou en combinaison, sont :

- la zone de confinement correspond à une chambre disposée entre le premier canal et le second canal ;

- la zone de confinement correspond à un espace du premier canal, la largeur et/ou la hauteur du second canal étant inférieure à la largeur et/ou la hauteur respective du premier canal afin que le confinement de l'échantillon soit effectué dans ladite espace du premier canal ;
 - la largeur et/ou la hauteur du second canal sont inférieures aux dimensions de l'échantillon ;
- 5
- la zone de sortie est adaptée pour permettre une aspiration du liquide ;
 - l'échantillon est un échantillon biologique ;
 - l'échantillon biologique est au moins une cellule ;
 - la cellule est un neurone ou une cellule cancéreuse ;
 - l'échantillon biologique est au moins un explant ;
- 10
- l'explant est l'un parmi un tissu, une rétine, un ganglion et un hippocampe ;
 - l'échantillon est un échantillon non-biologique ;
 - la zone de confinement est reliée à au moins une chambre d'isolation de l'échantillon par des microcanaux de liaison ayant une résistance hydraulique permettant le passage de l'échantillon dans la chambre d'isolation, sans retour ;
- 15
- le liquide est l'un parmi l'eau, l'eau salé, un solvant, un polymère et un milieu de culture cellulaire.

Brève description des figures

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description qui suit, faite uniquement à titre d'exemple, et en référence aux figures en annexe dans lesquelles :

- 20
- La figure 1 illustre une vue de profil et une vue de haut d'un dispositif microfluidique selon un mode de réalisation de l'invention.
 - La figure 2 illustre une photographie d'une zone de confinement selon un exemple du dispositif microfluidique de la figure 1.
 - La figure 3 illustre une vue de profil et une vue de haut d'un dispositif microfluidique selon un
- 25
- autre mode de réalisation de l'invention.
 - Les figures 4 et 5 illustrent une photographie d'une zone de confinement selon un exemple du dispositif microfluidique de la figure 3.

Modes de réalisation

La figure 1 illustre une vue de profil et une vue de haut d'un dispositif microfluidique 10 pour confiner au moins une partie d'un échantillon. En particulier, la partie haute de la figure 1 illustre une vue de profil et la partie bas de la figure 1 illustre une vue de haut de ce dispositif microfluidique 10.

L'échantillon mentionné ci-dessus peut être un échantillon biologique ou un échantillon non-biologique (par exemple au moins une particule de polystyrène, au moins une particule métallique, au moins une particule de semi-conducteur ou au moins une particule de polyéthylène glycol). Il est à noter que la vitesse de sédimentation de cet échantillon (biologique ou non-biologique) est supérieure à la vitesse induite par son mouvement brownien. Par ailleurs, il est à noter que pour l'exemple de la figure 1 décrit ci-dessous, on considère que l'échantillon est un échantillon biologique. En outre, il est à noter qu'on définit par échantillon biologique, un échantillon qui comporte des informations génétiques et qui est capable de se reproduire lui-même ou d'être reproduit dans un système biologique.

Comme illustré dans la figure 1, le dispositif microfluidique 10 comporte une zone d'entrée 1 adaptée pour recevoir un liquide incluant l'échantillon biologique et une zone de sortie 4 adaptée pour évacuer ce liquide.

Dans l'exemple de la figure 1, la zone d'entrée 1 et la zone de sortie 4 correspondent aux réservoirs cylindriques qui ont les mêmes diamètres et des hauteurs différentes (la hauteur de la zone d'entrée 1 est inférieure à l'hauteur de la zone de sortie 4). En particulier, le diamètre D_{in} du réservoir qui correspond à la zone d'entrée 1 est le même que le diamètre D_{out} du réservoir qui correspond à la zone de sortie 4. Cependant, dans un autre exemple la zone d'entrée 1 et la zone de sortie 4 peuvent avoir des diamètres différents. En outre, selon un autre exemple, la zone d'entrée 1 et/ou la zone de sortie 4 peuvent avoir des autres formes au lieu de la forme cylindrique (par exemple des formes carrées).

Selon un exemple, le liquide incluant l'échantillon biologique réceptionné par la zone d'entrée 1 peut être de l'eau, de l'eau salé, un solvant, un polymère ou un milieu de culture cellulaire.

En outre, selon un exemple, l'échantillon biologique est une cellule ou une population de cellules allant de 100 cellules par millilitre à 10^{10} cellules par millilitre. Selon un autre exemple, la ou les cellules sont des neurones ou des cellules cancéreuses. Il est à noter que la ou les cellules peuvent être de n'importe quel autre type, sous la condition que la vitesse de sédimentation des cellules est supérieure à la vitesse induite par ses mouvements brownien.

Selon un autre exemple, l'échantillon biologique est un explant. Selon un exemple, l'explant est un tissu, une rétine, un ganglion ou un hippocampe. Selon un autre exemple, l'échantillon biologique est une population des explants. Il est à noter que la ou les explants peuvent être de n'importe quel autre type, sous la condition que la vitesse de sédimentation des explants est supérieure à la vitesse induite par ses mouvements brownien.

En outre, il est à noter que les dimensions (hauteur et section) de la zone d'entrée 1 sont choisies par rapport aux dimensions de l'échantillon biologique inclus dans le liquide reçu par cette zone d'entrée 1 de sorte que l'échantillon biologique peut entrer dans le dispositif microfluidique 10 par cette zone d'entrée 1. Ainsi, les dimensions de la zone d'entrée 1 lorsque l'échantillon biologique est une cellule ou une population des cellules sont inférieures aux dimensions de la zone d'entrée 1 lorsque l'échantillon biologique est un explant ou une population des explants respectivement. En outre, il est à noter qu'il est souhaitable que les dimensions de la zone d'entrée 1 soient adéquates pour pouvoir stocker la quantité des nutriments qui sont inclus dans le liquide et qui sont nécessaires à la survie des cellules ou des explants dans la zone de confinement (voir le paragraphe ci-dessous où la zone de confinement est décrite) pour une durée allant de 12 heures à 48 heures (mais non limité à ces durées), afin d'effectuer des études in vitro pour ces cellules.

Le dispositif microfluidique 10 de la figure 1 comporte en outre une zone de confinement où l'échantillon biologique est confiné. Particulièrement, comme illustré dans la figure 1, cette zone de confinement correspond à une chambre 5. Plus particulièrement, dans l'exemple de la figure 1, la chambre 5 a une forme cylindrique ayant une longueur D_{ch} et une hauteur H_{ch} . Il est à noter que dans l'exemple de la figure 1, la longueur D_{ch} (qui correspond au diamètre de la chambre cylindrique) est inférieure au diamètre D_{in} de la zone d'entrée 1 et au diamètre D_{out} de la zone de sortie 4. Cependant, dans un autre exemple la longueur D_{ch} peut être égale ou supérieure au diamètre D_{in} de la zone d'entrée 1 et au diamètre D_{out} de la zone de sortie 4. En outre, il est à noter que la chambre 5 peut avoir des autres formes, par exemple une forme allongé, triangulaire, carrée ou pentagone.

En outre, il est à noter que les dimensions (hauteur et longueur) de la chambre 5 sont déterminées en fonction du volume de liquide reçu par la zone d'entrée 1 et du type de l'échantillon biologique (cellule, population de cellules, explant ou population des explants) à confiner dans cette chambre 5, et elles peuvent varier de quelques micromètres à quelques centimètres. En outre, il a été constaté un bon fonctionnement quand les dimensions de la chambre 5 sont au moins 1% plus grandes que les dimensions de l'échantillon biologique

(cellule, population des cellules, explant ou population des explants) en suspension afin que l'échantillon biologique puisse entrer dans cette chambre 5 sans dommage.

Par ailleurs, dans la figure 1, la chambre 5 est disposée entre un premier canal 2 et un second canal 3, le premier canal 2 reliant la zone d'entrée 1 et la chambre 5 et le second canal 3 reliant la chambre 5 et la zone de sortie 4. Le premier canal 2 a une hauteur H_{in} , une longueur L_{in} et une largeur W_{in} et le second canal 3 a une hauteur H_{out} , une longueur L_{out} et une largeur W_{out} . Le premier et le second canal ont des hauteurs inférieures aux hauteurs de la zone d'entrée 1 et de la zone de sortie 4, et ils sont disposés l'un par rapport à l'autre de telle sorte que le liquide reçu par la zone d'entrée 1 s'écoule via le premier canal 2, la chambre 5 puis le second canal 3 vers la zone de sortie 4. Il est à noter que l'écoulement du liquide dans le dispositif microfluidique de la figure 1 peut être stoppé à tout moment soit en retirant le volume de liquide restant de la zone d'entrée 1, soit en rajoutant un volume de liquide équivalent dans la zone de sortie 4. En outre, il est à noter que la zone de sortie 4 peut être adaptée pour permettre une aspiration du liquide afin d'augmenter la vitesse du liquide dans le dispositif microfluidique 10. En particulier, selon un exemple, cette aspiration du liquide peut être effectuée en utilisant une pipette, un embout ou une capillaire d'aspiration et les dimensions de la zone de sortie 4 sont adaptées afin qu'elles correspondent aux dimensions de la pipette, de l'embout ou de la capillaire d'aspiration.

En outre, dans l'exemple de la figure 1, l'hauteur H_{in} et la largeur W_{in} du premier canal 2 sont supérieures à l'hauteur H_{out} et la largeur W_{out} respectives du second canal 3 et la longueur L_{in} du premier canal 2 est le même que la longueur L_{out} du second canal 3. Il est à noter que dans un autre exemple, l'hauteur H_{in} et la largeur W_{in} du premier canal 2 peuvent être égales ou inférieures à l'hauteur H_{out} et la largeur W_{out} respectives du second canal 3 et la longueur L_{in} du premier canal 2 peut être supérieure ou inférieure à la longueur L_{out} du second canal 3.

Il a été constaté que la présence du premier canal 2 en amont et du second canal 3 en aval de la zone de confinement (chambre 5) dans le dispositif microfluidique 10 de la figure 1 (les termes « en amont » et « en aval » sont déterminés par rapport au sens de l'écoulement mentionné ci-dessus du liquide qui est reçu par la zone d'entrée 1), et plus particulièrement l'adaptation adéquate des dimensions (i.e. la hauteur, la longueur et la largeur) de ces deux canaux, permet de confiner au moins une partie de l'échantillon biologique dans la zone de confinement en contrôlant la distribution spatiale de l'échantillon biologique confiné dans cette zone de confinement. En particulier, il a été constaté qu'une adaptation des dimensions respectives du premier canal 2 et du second canal 3 en fonction de la perte de charge dans le dispositif microfluidique 10 permet d'obtenir un dispositif microfluidique 10 dans lequel on peut contrôler

la vitesse de l'écoulement du liquide dans la chambre 5, et le contrôle de cette vitesse permet le contrôle de la distribution spatiale de l'échantillon biologique dans cette chambre 5 lors de l'écoulement du liquide. Il est à noter que la vitesse de l'écoulement du liquide dans la chambre 5 dépend de la différence entre le volume de liquide dans la zone d'entrée 1 et le volume de

5 liquide dans la zone de sortie 4 du dispositif microfluidique 10. Ainsi, le contrôle de la vitesse de l'écoulement du liquide dans la chambre 5 peut être effectué en contrôlant cette différence des volumes du liquide entre la zone d'entrée 1 et la zone de sortie 4. Selon un exemple, le contrôle de cette différence des volumes du liquide peut être effectué en rajoutant ou en retirant un volume de liquide soit dans la zone d'entrée 1 soit dans la zone de sortie 4.

10 En outre, il est à noter que dans le dispositif microfluidique de la publication de Taylor mentionnée dans l'état de la technique, il n'existe pas un premier canal et un second canal reliés avec la zone de confinement de Taylor (chambre de culture), comme c'est le cas dans le dispositif microfluidique 10, et ainsi, il n'est pas possible de confiner l'échantillon biologique dans la zone de confinement de Taylor en contrôlant la distribution spatiale de l'échantillon

15 biologique dans cette zone de confinement.

Comme mentionné ci-dessus, le contrôle de la vitesse de l'écoulement du liquide dans la chambre 5 permet le contrôle de la distribution spatiale de l'échantillon biologique dans cette chambre 5 lors de l'écoulement du liquide. En effet, le contrôle de la vitesse de l'écoulement du liquide incluant l'échantillon biologique dans la chambre 5 permet le confinement de

20 l'échantillon biologique dans cette chambre 5 sans l'entraîner vers la zone de sortie 4. Particulièrement, il a été constaté qu'afin de confiner tout l'échantillon biologique dans la chambre 5, la vitesse V_{ch} d'écoulement du liquide dans cette chambre 5 est inférieure ou égale à la vitesse de sédimentation V_{sedi} de l'échantillon biologique multipliée par le quotient de la hauteur H_{ch} et de la longueur D_{ch} de la chambre 5, comme décrit par l'équation ci-dessous :

25
$$V_{ch} \leq V_{sedi} \frac{H_{ch}}{D_{ch}} \quad (1)$$

Il est à noter que pour le cas de la figure 1, la hauteur de la chambre 5 du côté du premier canal 2 est inférieure à la hauteur de la chambre 5 du côté du second canal 3. La hauteur H_{ch} de l'équation (1) est la hauteur la plus petite de ces deux hauteurs mentionnées ci-dessus.

Plus particulièrement, il est à noter que l'équation (1) ci-dessus permet de déterminer trois

30 régimes de fonctionnement du dispositif microfluidique 10. L'adaptation des dimensions du premier canal 2 et du second canal 3 du dispositif microfluidique 10 en fonction de la perte de charge permet d'obtenir un dispositif microfluidique 10 dans lequel on peut contrôler la vitesse

d'écoulement du liquide dans la chambre 5 de manière à ce que seulement une partie de l'échantillon biologique soit confinée dans la chambre 5 ($V_{ch} > V_{sedi} \frac{H_{ch}}{D_{ch}}$) ou à ce que tout l'échantillon biologique soit confiné dans la chambre 5 de manière uniforme ($V_{ch} = V_{sedi} \frac{H_{ch}}{D_{ch}}$) ou de manière non-uniforme ($V_{ch} < V_{sedi} \frac{H_{ch}}{D_{ch}}$). Ainsi, l'adaptation des dimensions du premier canal 2 et du second canal 3 du dispositif microfluidique 10 de la figure 1 en fonction de la perte de charge permet le contrôle de la distribution spatiale de l'échantillon biologique dans la chambre 5.

Il est à noter que les pertes de charges qui sont considérées pour l'adaptation des dimensions du premier canal 2 et du second canal 3 sont (a) des pertes de charge régulières et (b) des pertes de charge singulières décrits ci-dessous :

a) Les pertes de charge régulières sont étroitement liées aux frottements du liquide sur les parois du premier canal 2 et du second canal 3. Dans l'exemple de la figure 1, nous avons des régimes à faible nombre de Reynolds ($Re \ll 1$) pour lesquels l'écoulement du liquide est laminaire dans tout le dispositif microfluidique 10. Les pertes de charges régulières pour ces régimes sont estimées par l'équation suivante :

$$\Delta z = \frac{\lambda \eta Q L}{W H^3 \rho g} \quad (2)$$

Dans cette équation, W , H et L représentent la largeur, la hauteur et la longueur du premier canal 2 et du second canal 3 respectivement, Q désigne le débit volumique, g désigne l'accélération gravitationnelle, η et ρ désigne la viscosité dynamique et la masse volumique du liquide respectivement et enfin λ représente un coefficient de frottement, approximé à faible nombre de Reynolds par l'équation suivante :

$$\lambda = 12 \left(1 - 6 \left(\frac{2}{\pi} \right)^5 \left(\frac{H}{W} \right) \right) \quad (3)$$

Ce coefficient de frottement λ est calculé pour le premier canal 2 et le second canal 3 dans le cas du dispositif microfluidique 10 de la figure 1. Ainsi, H et W de l'équation (3) représentent la hauteur et la largeur du premier canal 2 et du second canal 3 respectivement de ce dispositif microfluidique 10.

b) Les pertes de charges singulières sont essentiellement dues aux accidents de canalisation et ils sont liées aux changements de géométrie entre les différents éléments du dispositif microfluidique 10. Ces pertes de charges sont estimées par l'équation suivante :

$$\Delta z = \frac{Kv^2}{2g} \quad (4)$$

Dans cette équation, v représente la vitesse du liquide dans la section considérée, g désigne l'accélération gravitationnelle et K est un paramètre dépendant du type de perte de charge singulière. Il est à noter que le paramètre K est estimé en fonction du type d'accident de canalisation (rétrécissement brusque, élargissement brusque, coude brusque, coude arrondi etc.) et l'estimation de ce paramètre K est effectuée par des formules bien connues par l'homme du métier qui sont différentes pour chaque type d'accident de canalisation.

Comme on peut le comprendre par les équations (2) et (4) mentionnées ci-dessus, les pertes de charges ne dépendent pas seulement des dimensions du premier et second canal du dispositif microfluidique mais aussi du débit volumique, de la viscosité dynamique et de la masse volumique du liquide pour les pertes de charges régulières ainsi que de la vitesse du liquide dans la section considérée pour les pertes de charges singulières et du type de ces pertes de charges singulières. Ainsi, l'adaptation des dimensions du premier canal 2 et du second canal 3 dépend de ces cinq paramètres des équations (2) et (4). En outre, l'adaptation des dimensions du premier canal 2 et du second canal 3 dépend de la concentration de l'échantillon biologique dans le volume de liquide reçu par la zone d'entrée 1 ainsi que des dimensions de l'échantillon biologique. Par ailleurs, l'adaptation des dimensions du premier canal 2 et du second canal 3 dépend des dimensions de la zone d'entrée 1 et de la zone de sortie 4 ainsi que des dimensions de la chambre 5.

Ainsi, les dimensions du premier canal 2 et du second canal 3 sont adaptées en prenant en compte les cinq paramètres des équations (2) et (4) mentionnés ci-dessus, la concentration et les dimensions de l'échantillon biologique ainsi que les dimensions de la zone d'entrée 1, de la zone de sortie 4 et de la chambre 5, afin de fournir un dispositif microfluidique dans lequel on peut contrôler la vitesse V_{ch} d'écoulement du liquide dans la chambre 5 pour confiner au moins une partie de l'échantillon biologique dans cette chambre 5 en contrôlant la distribution spatiale de cet échantillon biologique dans cette chambre 5.

Dans l'exemple de la figure 1, où la perte de charge est un élément critique pour confiner au moins une partie de l'échantillon biologique dans la chambre 5 en contrôlant la distribution spatiale de cet échantillon biologique dans cette chambre 5, cet échantillon biologique peut être une cellule, une population des cellules, un explant ou une population des explants, comme mentionné ci-dessus.

Dans le cas où l'échantillon biologique de l'exemple de la figure 1 est une cellule ou une population des cellules, on comprend que la largeur W_{in} du premier canal 2 ainsi que la hauteur H_{in} du premier canal 2 est de préférence au moins 1% plus grandes que les dimensions des cellules en suspension afin que les cellules peuvent passer à travers du premier canal 2. En outre, la longueur L_{in} et la hauteur H_{in} du premier canal 2 sont adaptées afin d'éviter une sédimentation des cellules à travers du premier canal 2, c'est-à-dire avant que les cellules entrent dans la chambre 5. En particulier, il a été constaté que le fonctionnement est avantageux quand la valeur maximum de la longueur L_{in} respecte la formule $L_{in} < H_{in} \cdot (V_c / V_{sedi})$ et la valeur minimum de la hauteur H_{in} respecte la formule $H_{in} > L_{in} \cdot (V_{sedi} / V_c)$, où V_c est la vitesse du liquide dans le premier canal 2 et V_{sedi} est la vitesse de sédimentation des cellules dans le premier canal 2.

Un exemple du confinement d'une population des cellules dans la chambre 5 (zone de confinement) selon un exemple du dispositif microfluidique 10 de la figure 1, où les diamètres de la zone de l'entrée 1 et de la zone de sortie 4 ne sont pas les mêmes, est illustré dans la photographie de la figure 2 qui représente une vue en haut de la chambre 5. En particulier, la photographie de la figure 2 illustre une barre d'échelle 11 d'une longueur de 200 μ m et des cellules qui sont confinées dans la chambre 5 (zone de confinement). Ces cellules sont des neurones des dimensions d'environ 10 μ m et d'une densité surfacique de 95%. Comme le montre la figure 2, la zone de confinement est séparée entre quatre zones (voir les zones (A), (B), (C), (D) dans la figure 2). Comme illustré dans la figure 2, les neurones recouvrent uniformément la surface de la zone de confinement. Il est à noter qu'afin d'obtenir ce confinement uniforme dans la zone de confinement, les dimensions du premier canal et du second canal ont été adaptées afin de fournir un dispositif microfluidique 10 dans lequel la vitesse V_{ch} d'écoulement du liquide dans la chambre 5 peut être contrôlée. En particulier, dans le cas du confinement uniforme de l'exemple de la figure 2, la vitesse V_{ch} d'écoulement du liquide dans la chambre 5 est contrôlé afin d'être égale à la vitesse de sédimentation V_{sedi} de l'échantillon biologique multipliée par le quotient de la hauteur H_{ch} et de la longueur D_{ch} de la chambre 5 (voir l'équation $V_{ch} = V_{sedi} \frac{H_{ch}}{D_{ch}}$ mentionnée ci-dessus pour un confinement uniforme dans la zone de confinement). Il est à noter que cette adaptation des dimensions du premier canal et du second canal a été fait en prenant en compte les pertes de charge des équations (2) et (4) mentionnés ci-dessus, la concentration et les dimensions des neurones ainsi que les dimensions de la zone d'entrée 1, de la zone de sortie 4 et de la chambre 5.

En particulier, dans l'exemple de la figure 2, le canal d'entrée a une hauteur de 100 μ m, une largeur de 120 μ m et une longueur de 1500 μ m et le canal de sortie a une hauteur de 20 μ m, une largeur de 120 μ m et une longueur de 4500 μ m. En outre, la chambre 5 dans l'exemple de la figure 2 est cylindrique et a une hauteur de 100 μ m et un diamètre de 500 μ m. Par ailleurs, pour
5 l'exemple de la figure 2, la zone d'entrée est cylindrique et a une hauteur de 5mm et un diamètre de 4mm et la zone de sortie est aussi cylindrique et a une hauteur de 4mm et un diamètre et 4,5mm. Par ailleurs, le liquide utilisé dans l'exemple de la figure 2 est un milieu de culture de neurones qui comporte du Neurobasal, du b27, de la L-cystéine et du Pen/Strep et la concentration des neurones dans ce liquide est de 5 \cdot 10⁷ cellules/mL. En outre, la vitesse de
10 l'écoulement du liquide dans la chambre 5 est 41 \cdot 10⁻⁵m/s et cette vitesse a été obtenu par l'introduction d'un volume de liquide de 20 μ L dans la zone d'entrée 1.

Il est à noter que dans le dispositif microfluidique de la publication de Taylor mentionnée dans l'état de la technique, on peut pas obtenir un confinement uniforme de l'échantillon biologique dans la zone de confinement puisque, comme mentionné ci-dessus, dans ce dispositif
15 microfluidique il n'existe pas un premier canal et un second canal reliés avec la zone de confinement et ainsi, il n'est pas possible de contrôler la distribution spatiale de l'échantillon biologique dans la zone de confinement afin d'obtenir un confinement uniforme.

Dans le cas où l'échantillon biologique de l'exemple de la figure 1 est un explant ou une population des explants, les conditions mentionnées ci-dessus concernant la longueur L_{in} et la
20 hauteur H_{in} du premier canal 2 afin d'éviter une sédimentation des cellules à travers du premier canal 2, sont également valides dans le cas des explants afin d'éviter une sédimentation des explants à travers du premier canal 2. En outre, dans le cas où l'échantillon biologique est un explant ou une population des explants, la hauteur H_{in} et la largeur W_{in} du premier canal 2 sont de préférence au moins 1% plus grandes que les dimensions des explants en suspension afin que
25 les explants puissent traverser le premier canal 2.

La figure 3 illustre une vue de profil et une vue de haut d'un autre mode de réalisation du dispositif microfluidique 10 pour confiner au moins une partie d'un échantillon. En particulier, la partie haute de la figure 3 illustre une vue de profil et la partie bas de la figure 3 illustre une vue de haut de ce dispositif microfluidique 10.

30 L'échantillon mentionné ci-dessus peut être un échantillon biologique ou un échantillon non-biologique (par exemple au moins une particule de polystyrène, au moins une particule métallique, au moins une particule de semi-conducteur ou au moins une particule de polyéthylène glycol), comme c'est le cas pour l'échantillon de la figure 1. En outre, il est à noter

que la vitesse de sédimentation de cet échantillon (biologique ou non-biologique) est supérieure à la vitesse induite par son mouvement brownien, comme c'est le cas pour l'échantillon de la figure 1. Par ailleurs, il est à noter que pour l'exemple de la figure 3 décrit ci-dessous, on considère que l'échantillon est un échantillon biologique. Comme mentionné ci-dessus, on

5 définit par échantillon biologique, un échantillon qui comporte des informations génétiques et qui est capable de se reproduire lui-même ou d'être reproduit dans un système biologique.

Comme illustré dans la figure 3, le dispositif microfluidique 10 comporte une zone d'entrée 1 adaptée pour recevoir un liquide incluant l'échantillon biologique et une zone de sortie 4 adaptée pour évacuer ce liquide.

10 Dans l'exemple de la figure 3, la zone d'entrée 1 et la zone de sortie 4 correspondent aux réservoirs cylindriques qui ont les mêmes diamètres et les mêmes hauteurs. En particulier, le diamètre D_{in} du réservoir qui correspond à la zone d'entrée 1 est le même que le diamètre D_{out} du réservoir qui correspond à la zone de sortie 4. Cependant, dans un autre exemple, la zone d'entrée 1 et la zone de sortie 4 peuvent avoir des diamètres et/ou des hauteurs différentes. En

15 outre, selon un autre exemple, la zone d'entrée 1 et/ou la zone de sortie 4 peuvent avoir des autres formes au lieu de la forme cylindrique (par exemple des formes carrées).

Selon un exemple, le liquide incluant l'échantillon biologique réceptionné par la zone d'entrée 1 peut être de l'eau, de l'eau salé, un solvant, un polymère ou un milieu de culture cellulaire.

En outre, selon un exemple, l'échantillon biologique est une cellule ou une population de

20 cellules allant de 100 cellules par millilitre à 10^{10} cellules par millilitre. Selon un autre exemple, la ou les cellules sont des neurones ou des cellules cancéreuses. Il est à noter que la ou les cellules peuvent être de n'importe quel autre type, sous la condition que la vitesse de sédimentation des cellules est supérieure à la vitesse induite par ses mouvements brownien.

Selon un autre exemple, l'échantillon biologique est un explant. Selon un exemple, l'explant est

25 un tissu, une rétine, un ganglion ou un hippocampe. Selon un autre exemple, l'échantillon biologique est une population des explants. Il est à noter que la ou les explants peuvent être de n'importe quel autre type, sous la condition que la vitesse de sédimentation des explants est supérieure à la vitesse induite par ses mouvements brownien.

Il est à noter que les dimensions (hauteur et diamètre) de la zone d'entrée 1 sont choisies par

30 rapport aux dimensions de l'échantillon biologique (cellule, population des cellules, explant ou population des explants) inclus dans le liquide reçu par cette zone d'entrée 1 de sorte que l'échantillon biologique peut entrer dans le dispositif microfluidique 10 de la figure 3 par cette

zone d'entrée 1, comme c'est le cas pour la zone d'entrée 1 du dispositif microfluidique 10 de la figure 1. En outre, comme c'est le cas pour la zone d'entrée 1 du dispositif microfluidique 10 de la figure 1, il est souhaitable que les dimensions de la zone d'entrée 1 du dispositif microfluidique 10 de la figure 3 soient adéquates pour pouvoir stocker la quantité des nutriments qui sont inclus dans le liquide et qui sont nécessaires à la survie des cellules dans la zone de confinement (voir ci-dessous où la zone de confinement est décrite) pour une durée allant de 12 heures à 48 heures (mais non limité à ces durées), afin d'effectuer des études in vitro pour ces cellules.

Le dispositif microfluidique 10 de la figure 3 comporte en outre une zone de confinement où l'échantillon biologique est confiné. Cette zone de confinement, comme décrit ci-dessous, correspond à un espace du premier canal 2 (voir par exemple l'espace aval du premier canal 2 dans l'exemple des figures 4 et 5 ci-dessous) et les dimensions de cette zone de confinement peuvent varier de quelques micromètres à quelques centimètres. Par ailleurs, ce dispositif microfluidique 10 comporte un premier canal 2 et un second canal 3 qui ont des hauteurs inférieures aux hauteurs respectives de la zone d'entrée 1 et de la zone de sortie 4. En outre, comme illustré dans la figure 3, le premier canal 2 a une hauteur H_{in} , une longueur L_{in} et une largeur W_{in} et le second canal 3 a une hauteur H_{out} , une longueur L_{out} et une largeur W_{out} .

Par ailleurs, le premier canal 2 et le second canal 3 du dispositif microfluidique 10 de la figure 3 sont disposés l'un par rapport à l'autre de telle sorte que le liquide reçu par la zone d'entrée 1 s'écoule via le premier canal 2, la zone de confinement puis le second canal 3 vers la zone de sortie 4. Il est à noter que l'écoulement du liquide dans le dispositif microfluidique de la figure 3 peut être stoppé à tout moment soit en retirant le volume de liquide restant de la zone d'entrée 1, soit en rajoutant un volume de liquide équivalent dans la zone de sortie 4. En outre, il est à noter que la zone de sortie 4 peut être adaptée pour permettre une aspiration du liquide afin d'augmenter la vitesse du liquide dans le dispositif microfluidique 10. En particulier, comme c'est le cas pour l'exemple du dispositif microfluidique 10 de la figure 1, cette aspiration du liquide peut être effectuée en utilisant une pipette, un embout ou une capillaire d'aspiration et les dimensions de la zone de sortie 4 sont adaptées afin qu'elles correspondent aux dimensions de la pipette, de l'embout ou de la capillaire d'aspiration.

Il est à noter que comme c'est le cas pour le dispositif microfluidique 10 de la figure 1, les dimensions respectives du premier canal 2 et du second canal 3 du dispositif microfluidique 10 de la figure 3 sont adaptées pour que, lors de l'écoulement du liquide, au moins une partie de l'échantillon biologique est confiné dans la zone de confinement et la distribution spatiale de cet

échantillon biologique dans la zone de confinement est contrôlée. En particulier, la largeur W_{out} et/ou la hauteur H_{out} du second canal 3 est inférieure à la largeur W_{in} et/ou la hauteur H_{in} respective du premier canal 2 afin que le second canal 3 fonctionne comme une barrière physique pour l'échantillon biologique et ainsi, le confinement de l'échantillon biologique est effectué dans un espace du premier canal 2, comme mentionné ci-dessus. Selon un exemple, la

5 largeur W_{out} et/ou la hauteur H_{out} du second canal 3, en dehors d'être inférieures à la largeur W_{in} et/ou la hauteur H_{in} respectives du premier canal 2, elles sont de plus inférieures aux dimensions de l'échantillon biologique afin que le second canal 3 peut offrir une barrière physique améliorée qui est adaptée aux dimensions particulières de l'échantillon biologique afin de

10 bloquer plus efficacement son passage dans le second canal 3.

En outre, il est à noter que l'adaptation de la largeur et/ou de la hauteur du premier canal 3 et du second canal 3 du dispositif microfluidique 10 dépend de la concentration de l'échantillon biologique dans le volume de liquide reçu par la zone d'entrée 1 et des dimensions respectives de la zone d'entrée 1 et de la zone de sortie 4. Par ailleurs, l'adaptation de la largeur et/ou la

15 hauteur du premier canal 2 dépend des dimensions de l'échantillon biologique et dans tous les cas elles sont de préférence au moins 1% plus grandes que les dimensions de l'échantillon biologique en suspension afin que l'échantillon biologique puisse traverser sans dommage le premier canal 2. Par ailleurs, en ce qui concerne la longueur du premier canal 2 dans le cas où l'échantillon biologique est un explant ou une population des explants, il est souhaitable d'être

20 la plus courte possible de manière qu'elle permet aux explants d'être introduites dans le premier canal 2 et qu'elle empêche les accidents de parcours (accroche non voulue des explants aux parois du premier canal 2 avant arriver à la zone de confinement).

Ainsi, les dimensions du premier canal 2 et du second canal 3 sont adaptées en prenant en compte la concentration et les dimensions de l'échantillon biologique ainsi que les dimensions

25 de la zone d'entrée 1 et de la zone de sortie 4, afin de fournir un dispositif microfluidique 10 dans lequel on peut confiner au moins une partie de l'échantillon biologique dans la zone de confinement en contrôlant la distribution spatiale de cet échantillon biologique dans cette zone de confinement.

Dans l'exemple de la figure 3, l'élément critique pour confiner au moins une partie de l'échantillon biologique dans la zone de confinement en contrôlant la distribution spatiale de

30 l'échantillon biologique dans cette zone de confinement est la structure particulière du dispositif microfluidique 10 mentionnée ci-dessus, et pas la perte de charge comme c'est le cas pour l'exemple de la figure 1. En particulier, il a été constaté que la présence du premier canal 2 et du

second canal 3 dans le dispositif microfluidique 10 de la figure 3, et plus particulièrement l'adaptation adéquate décrite ci-dessus des dimensions respectives de ces deux canaux, permet d'obtenir un dispositif microfluidique 10 dans lequel on peut contrôler la vitesse de l'écoulement du liquide dans la zone de confinement afin de confiner au moins une partie de l'échantillon biologique dans cette zone de confinement en contrôlant la distribution spatiale de cet échantillon biologique dans cette zone de confinement. Il est à noter que dans cet exemple de la figure 3, la vitesse de l'écoulement du liquide dans la zone de confinement peut être contrôlée par l'aspiration du liquide mentionnée ci-dessus.

Les figures 4 et 5 illustrent une photographie qui représente une vue en haut d'une zone de confinement du dispositif microfluidique 10 de la figure 3. En particulier, dans la figure 4, l'explant 12 confiné est un ganglion d'un diamètre de 250 μ m et dans la figure 5 l'explant 13 confiné est un hippocampe d'une longueur de 3mm et d'une largeur de 200 μ m. Comme on peut le constater dans les figures 4 et 5, la zone de confinement correspond à un espace aval du premier canal 2 et la hauteur du second canal 3 est telle que le passage de l'explant dans le second canal 3 est bloqué. Il est à noter que dans l'exemple des figures 4 et 5, le canal d'entrée 2 a une hauteur de 1.2mm, une largeur de 2.3mm et une longueur de 3mm et le canal de sortie 3 a une hauteur de 100 μ m, une largeur de 100 μ m et une longueur de 4mm. Par ailleurs, pour l'exemple des figures 4 et 5, la zone d'entrée (non illustrée dans les figures 4 et 5) est cylindrique et a une hauteur de 5mm et un diamètre de 4mm et la zone de sortie (non illustrée dans les figures 4 et 5) est aussi cylindrique et a une hauteur de 5mm et un diamètre et 2mm. Par ailleurs, le liquide utilisé dans l'exemple des figures 4 et 5 est un milieu de culture des explants qui comporte du Neurobasal, du b27, de la L-cystéine et du Pen/Strep et la concentration des explants 12 et 13 dans ce liquide est de 1 explant par volume de liquide introduit par la zone d'entrée 1 du dispositif microfluidique 10. Dans l'exemple des figures 4 et 5, le volume de liquide introduit par la zone d'entrée 1 est 40 μ L et la vitesse de l'écoulement du liquide dans la zone de confinement est induite par aspiration.

Il est à noter que dans l'exemple des figures 4 et 5, l'échantillon biologique est un explant. Cependant, dans un autre exemple, l'échantillon biologique peut être une population des explants, une cellule ou une population des cellules. Dans tous ces cas, la distribution spatiale de l'échantillon biologique dans la zone de confinement peut être aussi contrôlée de la même manière que dans le cas où l'échantillon biologique est un explant, en utilisant le dispositif microfluidique de la figure 3 décrit ci-dessus.

En outre, il est à noter que les dimensions de la zone de confinement dans le cas d'une population d'explants sont supérieures aux dimensions de la zone de confinement dans le cas d'un seul explant. De même, les dimensions de la zone de confinement dans le cas où l'échantillon biologique est une population des cellules sont supérieures aux dimensions de la zone de confinement dans le cas d'une seule cellule. Ainsi, les dimensions de la zone de confinement dépendent des dimensions de l'échantillon biologique.

Il est à noter que selon un autre exemple, l'échantillon biologique peut couvrir un espace qui est supérieur à l'espace aval du premier canal 2 de l'exemple des figures 4 et 5, par exemple un espace qui correspond à la moitié ou même à la totalité du premier canal 2. Dans ce cas là, la zone de confinement correspond à cet espace supérieur du premier canal 2 et ainsi, elle a des dimensions supérieures aux dimensions de l'espace aval du premier canal 2 qui peuvent correspondre à la moitié ou même à la totalité du premier canal 2 selon l'exemple mentionné ci-dessus.

En outre, il est à noter que dans les modes de réalisation du dispositif microfluidique 10 de la figure 1 et de la figure 3, la zone de confinement peut être reliée à au moins une chambre d'isolation de l'échantillon biologique par des microcanaux de liaison ayant une résistance hydraulique permettant le passage de l'échantillon biologique dans cette chambre d'isolation, sans retour.

Selon un exemple, cette chambre d'isolation de l'échantillon biologique peut comporter déjà un échantillon biologique additionnel. Dans ce cas là, on peut étudier l'interaction entre l'échantillon biologique de la zone de confinement qui est isolé dans cette chambre et l'échantillon biologique additionnel qui a été déjà inclus dans cette chambre. Selon un exemple appliqué dans le domaine de la neuroscience, l'échantillon biologique isolé dans cette chambre est au moins un neurone et l'échantillon biologique additionnel est aussi au moins un neurone. Ainsi, dans cet exemple, l'interaction entre les neurones peut être étudiée.

Selon un autre exemple, cette chambre d'isolation correspond à une zone de confinement (chambre 5 pour le cas du dispositif de la figure 1 ou espace aval du premier canal 2 dans le cas du dispositif de la figure 3) d'un dispositif microfluidique additionnel qui est mis à côté du dispositif microfluidique de la figure 1 ou de la figure 3.

En particulier, la figure 1 illustre des microcanaux de liaison 6 qui relient la chambre 5 du dispositif microfluidique 10 avec une chambre 7 d'un dispositif microfluidique additionnel. Ce

dispositif microfluidique additionnel n'est pas illustré dans la figure 1 pour des raisons de clarté de la figure 1.

En outre, la figure 3 illustre des microcanaux de liaison 8 qui relient l'espace aval du premier canal 2 du dispositif microfluidique 10 avec l'espace aval du premier canal respectif d'un
5 dispositif microfluidique additionnel 9.

Par ailleurs, il est à noter que le dispositif microfluidique 10 de la figure 1 et de la figure 3 comporte un substrat couplé avec un logement. Les éléments (zone d'entrée 1, premier canal 2, zone de confinement, second canal 3 et zone de sortie 4) du dispositif microfluidique 10 peuvent être inclus soit au substrat soit au logement du dispositif microfluidique 10.

10 En outre, il est à noter que dans le cas où l'échantillon biologique est une population des cellules ou une population des explants, l'adaptation des dimensions du premier canal 2 et du second canal 3 décrit ci-dessus pour l'exemple de la figure 1 et de la figure 3, peut aussi permettre un contrôle du nombre absolu des cellules ou des explants ainsi qu'un contrôle de la concentration des cellules ou des explants dans la zone de confinement.

15 Il est à noter que dans le dispositif microfluidique de la publication de Taylor mentionnée dans l'état de la technique, on ne peut pas contrôler le nombre absolu des neurones ou la concentration des neurones dans la zone de confinement puisque dans ce dispositif microfluidique il n'existe pas un premier canal et un second canal reliés avec la zone de confinement pour permettre ce contrôle, comme c'est le cas pour le dispositif microfluidique 10
20 des figures 1 et 3.

Enfin, il est à noter que le dispositif microfluidique 10 de la figure 1 et de la figure 3 peut être utilisé dans des domaines différents. Par exemple, dans le cas où l'échantillon est un échantillon biologique, le dispositif microfluidique 10 mentionné ci-dessus peut être utilisé dans le domaine de neuroscience (par exemple si l'échantillon biologique est au moins un neurone) ou dans le
25 domaine de cancérologie (par exemple si l'échantillon biologique est au moins une cellule cancéreuse). Selon un autre exemple, dans le cas où l'échantillon est un échantillon non-biologique, le dispositif microfluidique 10 mentionné ci-dessus peut être utilisé dans le domaine de photonique si par exemple l'échantillon non-biologique est au moins une particule métallique.

30

REVENDEICATIONS

1. Un dispositif microfluidique (10) pour confiner un échantillon, le dispositif
5 microfluidique (10) comportant :

- une zone d'entrée (1) adaptée pour recevoir un liquide incluant l'échantillon ;

- une zone de confinement où au moins une partie de l'échantillon est confiné,

le dispositif étant caractérisé en ce qu'il comporte en outre :

- une zone de sortie (4) adaptée pour évacuer le liquide ;

10 - un premier canal (2) reliant la zone d'entrée (1) et la zone de confinement ;

- un second canal (3) reliant la zone de confinement et la zone de sortie (4),

le premier canal (2) et le second canal (3) ayant des hauteurs inférieures aux hauteurs des zones
d'entrée (1) et de sortie (4) et étant disposés l'un par rapport à l'autre de telle sorte que le
liquide reçu par la zone d'entrée (1) s'écoule via le premier canal (2), la zone de confinement
15 puis le second canal (3) vers la zone de sortie (4), les dimensions respectives du premier et
second canal étant adaptées pour que, lors de l'écoulement du liquide, au moins une partie de
l'échantillon est confiné dans la zone de confinement et la distribution spatiale de l'échantillon
dans la zone de confinement est contrôlée.

2. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel la zone de confinement correspond à
20 une chambre (5) disposée entre le premier canal (2) et le second canal (3).

3. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel la zone de confinement correspond à un
espace du premier canal (2), la largeur et/ou la hauteur du second canal (3) étant inférieure à la
largeur et/ou la hauteur respective du premier canal (2) afin que le confinement de l'échantillon
soit effectué dans ladite espace du premier canal (2).

25 4. Dispositif selon la revendication 3, dans lequel la largeur et/ou la hauteur du second
canal (3) sont inférieures aux dimensions de l'échantillon.

5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel la zone de sortie
(4) est adaptée pour permettre une aspiration du liquide.

6. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'échantillon est un échantillon biologique.

7. Dispositif selon la revendication 6, dans lequel l'échantillon biologique est au moins une cellule.

5 8. Dispositif selon la revendication 7, dans lequel la cellule est un neurone ou une cellule cancéreuse.

9. Dispositif selon la revendication 6, dans lequel l'échantillon biologique est au moins un explant.

10 10. Dispositif selon la revendication 9, dans lequel l'explant est l'un parmi un tissu, une rétine, un ganglion et un hippocampe.

11. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel l'échantillon est un échantillon non-biologique.

15 12. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la zone de confinement est reliée à au moins une chambre d'isolation de l'échantillon par des microcanaux de liaison ayant une résistance hydraulique permettant le passage de l'échantillon dans la chambre d'isolation, sans retour.

13. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le liquide est l'un parmi l'eau, l'eau salé, un solvant, un polymère et un milieu de culture cellulaire.

1/3

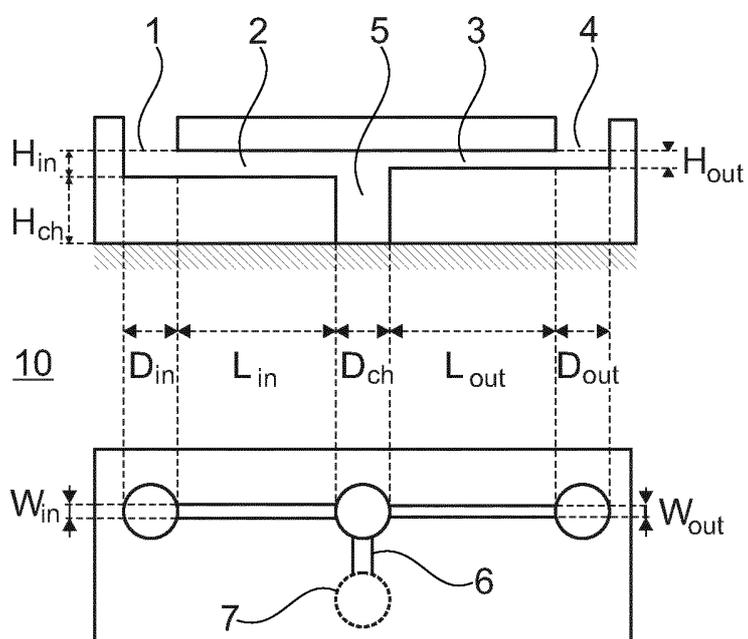


Fig. 1

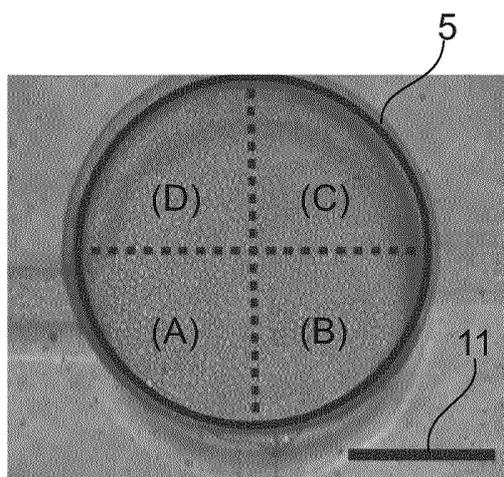


Fig. 2

2/3

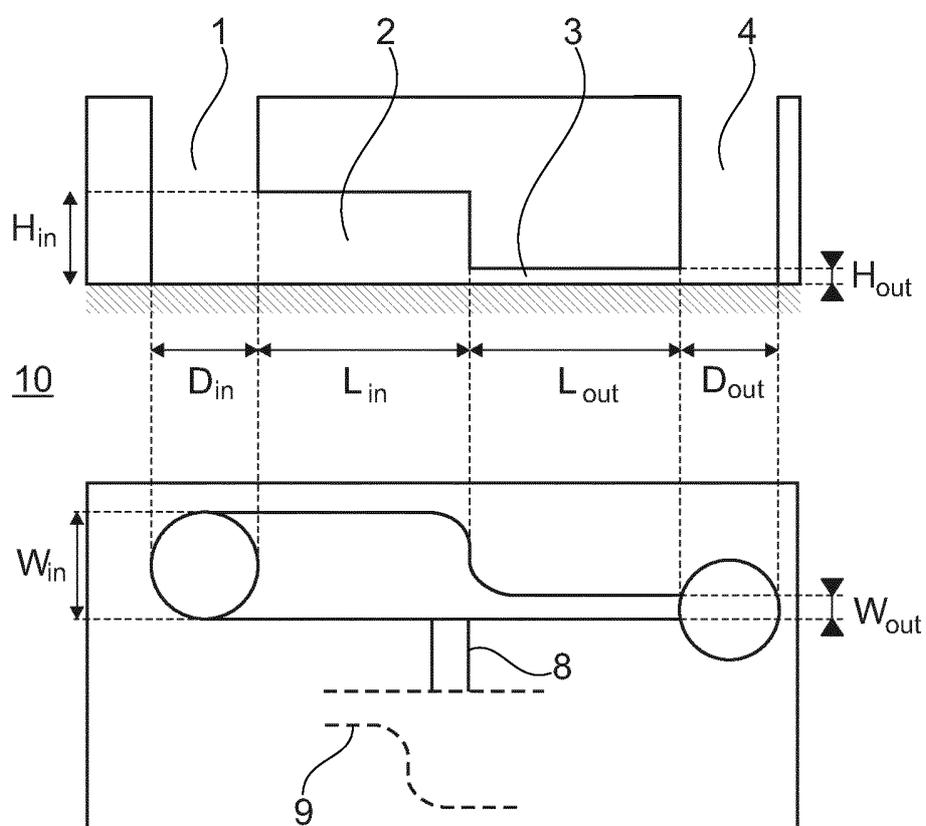


Fig. 3

3/3

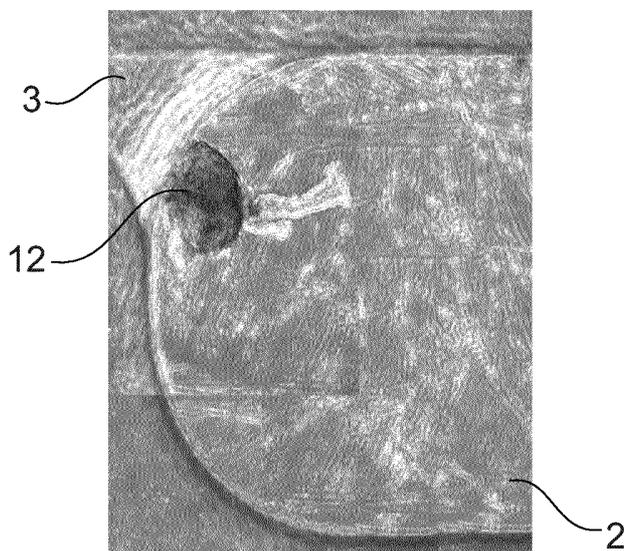


Fig. 4

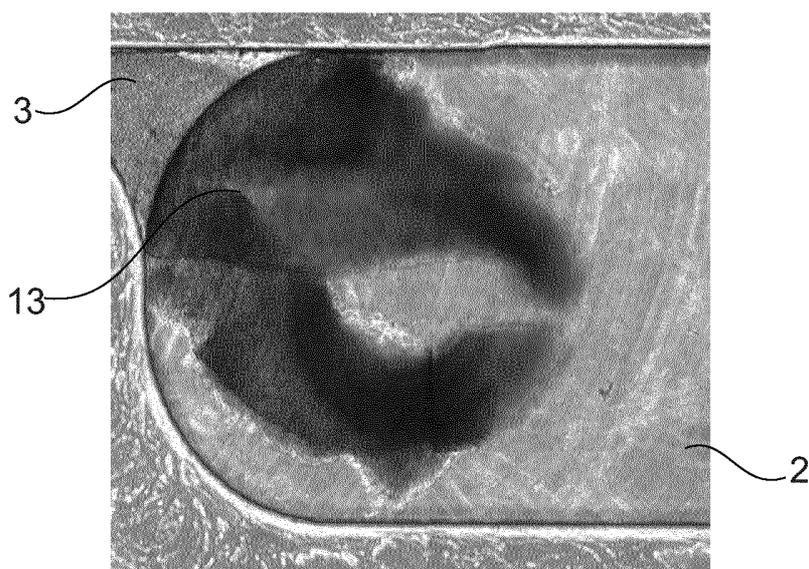


Fig. 5



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 815856
FR 1560021

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, des parties pertinentes		
X	DATABASE WPI Week 201247 Thomson Scientific, London, GB; AN 2012-H53276 XP002761483, & JP 2012 120474 A (DAINIPPON PRINTING CO LTD) 28 juin 2012 (2012-06-28) * abrégé *	1-13	C12M3/00 C12M1/00 B01L3/00 G01N33/48 C12Q1/02
A	----- US 6 653 124 B1 (FREEMAN ALEX R [US]) 25 novembre 2003 (2003-11-25) * colonne 25, ligne 46 - ligne 62 *	1-13	
A	----- WO 2007/008609 A2 (UNIV CALIFORNIA [US]; HUNG PAUL J [US]; LEE PHILIP J [US]; LEE LUKE P) 18 janvier 2007 (2007-01-18) * figure 1 *	1-13	
A	----- WO 00/50172 A1 (CALIPER TECHN CORP [US]; BURD MEHTA TAMMY [US]; KOPF SILL ANNE R [US];) 31 août 2000 (2000-08-31) * figures 2a, 2b *	1-13	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C12M B01L
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
6 septembre 2016		Jones, Laura	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1560021 FA 815856**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 06-09-2016

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 2012120474	A	28-06-2012	JP 5771962 B2	02-09-2015
			JP 2012120474 A	28-06-2012

US 6653124	B1	25-11-2003	AUCUN	

WO 2007008609	A2	18-01-2007	EP 1904619 A2	02-04-2008
			EP 3029135 A1	08-06-2016
			US 2009023608 A1	22-01-2009
			US 2016075984 A1	17-03-2016
			WO 2007008609 A2	18-01-2007

WO 0050172	A1	31-08-2000	AT 469699 T	15-06-2010
			AT 508200 T	15-05-2011
			AT 556149 T	15-05-2012
			AU 3372800 A	14-09-2000
			AU 3498900 A	14-09-2000
			EP 1163052 A1	19-12-2001
			EP 1163369 A1	19-12-2001
			EP 2177627 A1	21-04-2010
			US 6613513 B1	02-09-2003
			US 6632655 B1	14-10-2003
			US 2003215862 A1	20-11-2003
			US 2004096960 A1	20-05-2004
			US 2006275817 A1	07-12-2006
			US 2008131904 A1	05-06-2008
			US 2009137413 A1	28-05-2009
			US 2011118139 A1	19-05-2011
			US 2016040226 A1	11-02-2016
			WO 0050172 A1	31-08-2000
			WO 0050642 A1	31-08-2000
