(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
28 mai 2015 (28.05.2015)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2015/075396 A1

(51) Classification internationale des brevets : *B01L 3/00* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2014/052990

(22) Date de dépôt international : 21 novembre 2014 (21.11.2014)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
13 61489 21 novembre 2013 (21.11.2013) FR

(71) Déposants : **UNIVERSITE DE RENNES 1** [FR/FR]; 2, rue du Thabor, Rennes, 35000 (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS -** [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, Paris Cedex 16, 75794 (FR). **INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE)** [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, Paris, 75013 (FR).

(72) Inventeurs : **FAUTREL, Alain**; 53 rue Nationale, F-35235 Thorigne Fouillard (FR). **LE CAM, Jean-Benoît**; 3 rue Auguste Renoir, F-35770 Vern Sur Seiche (FR). **GUIN, Jean-Pierre**; 17 lieu-dit Chantepie, F-35340 Ercé près Liffré (FR).

(74) Mandataire : **CABINET PLASSERAUD**; 52 rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

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

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

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

[Suite sur la page suivante]

(54) **Title** : SAMPLE TEST SYSTEM AND METHOD

(54) **Titre** : SYSTÈME ET PROCÉDÉ DE TEST D'ÉCHANTILLON

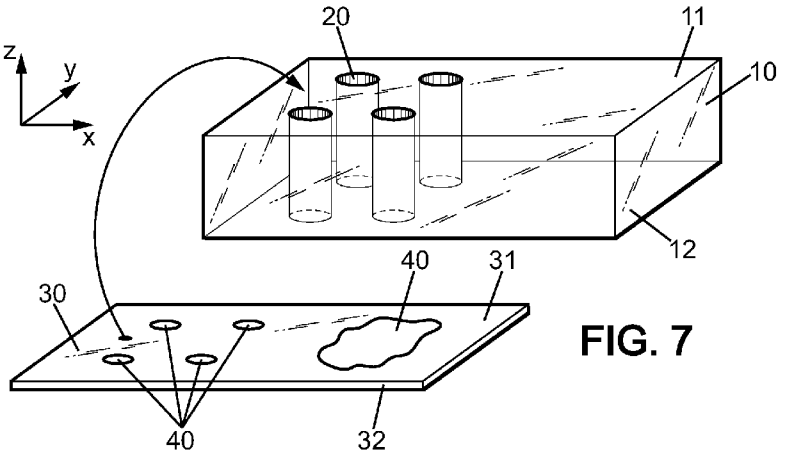


FIG. 7

(57) **Abstract** : A sample test system and method. ABSTRACT: A sample test method that comprises providing a first device (10) comprising first and second opposing faces (11 and 12), and comprising a network of wells (20) extending between the first face (11) and the second face (12) of the first device (10), each well (20) opening on at least the first face (11) and each well (20) containing a reagent, and that comprises providing at least one sample (40), and that comprises bringing the first face (11) of the first device (10) into contact with the sample (40), with at least two wells (20) each sealingly facing at least one respective portion of the sample (40), so as to form an assembly (80), then bringing the reagent into contact with the sample (40). FIGURE 7

(57) **Abrégé** :

[Suite sur la page suivante]

WO 2015/075396 A1

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))*

Système et Procédé de test d'échantillon. ABREGE Procédé de test d'échantillon comprenant de fournir un premier dispositif (10) comportant une première et une deuxième face opposées (11 et 12), et comprenant un réseau de puits (20) s'étendant entre la première face (11) et la deuxième face (12) du premier dispositif (10), chaque puits (20) débouchant sur au moins la première face (11) et chaque puits (20) contenant un réactif, et comprenant de fournir au moins un échantillon (40), et comprenant de mettre en contact la première face (11) du premier dispositif (10) avec l'échantillon (40), avec au moins deux puits (20) en regard chacun avec au moins une partie respective de l'échantillon (40) de manière étanche, pour former un ensemble (80), puis de mettre en contact le réactif avec l'échantillon (40). FIGURE 7

Système et Procédé de test d'échantillon.

La présente invention est relative aux systèmes et procédés de test d'échantillon.

Dans le domaine de l'histologie, et du criblage haut débit différencié notamment, pour le test d'échantillons biologiques tels que des tissus, le haut débit est réalisé avec le Système TMA (Tissue Micro Array). Il permet soit d'évaluer par immuno-histochimie l'expression d'une même protéine sur des centaines d'échantillons d'un même tissu de différents individus, soit d'évaluer l'expression d'une même protéine sur différents échantillons de tissus d'un même animal (cœur, rate, foie, poumons,…). Un tel système reste limité à la recherche d'expression d'une protéine cible sur un grand nombre d'échantillons disposés sur une même lame ou sur un même support. La présente invention a notamment pour but de pallier à ces inconvénients en permettant d'effectuer un grand nombre d'analyses différentes sur un même support, par exemple simultanément.

A cet effet, l'invention concerne un procédé de test d'échantillon comprenant :

- Fournir un premier dispositif comportant une première et une deuxième face opposées, et comprenant un réseau de puits s'étendant entre la première face et la deuxième face du premier dispositif, chaque puits débouchant sur au moins la première face et chaque puits contenant un réactif,
- Fournir au moins un échantillon,
- Mettre en contact la première face du premier dispositif avec l'échantillon, avec au moins deux

puits en regard chacun avec au moins une partie respective de l'échantillon de manière étanche, pour former un ensemble,

- Mettre en contact le réactif avec l'échantillon.

Grâce à ces dispositions, il sera possible de tester plusieurs Anticorps différents sur une même lame. Plus généralement, un grand nombre d'échantillons biologiques pourront être testés simultanément et par différents réactifs, visant une augmentation du débit d'analyses réalisées. Dans une même perspective de procédé de test haut débit, un même échantillon biologique pourra être testé par plusieurs réactifs simultanément, permettant des études statistiques. Un tel procédé de test va notamment dans la direction d'une possible automatisation du système.

Comme autre avantage il sera aussi possible d'optimiser, rapidement sur un même support, des protocoles expérimentaux.

Dans des modes de réalisation préférés du procédé de tests d'échantillon biologique selon l'invention, on peut éventuellement avoir recours en outre à l'une et/ou à l'autre des dispositions suivantes :

- l'échantillon est un échantillon biologique.
- la mise en contact du réactif avec les échantillons se fait par agitation de l'ensemble.
- l'au moins un échantillon est porté par un deuxième dispositif comportant une première et une deuxième face opposées et portant des échantillons sur au moins une de ses faces, et pour lequel la première face du premier dispositif et l'une des faces du deuxième dispositif sont

mises en contact, avec au moins un puits en regard avec au moins une partie d'au moins un échantillon porté par au moins une des faces du deuxième dispositif.

- au moins un des puits débouche sur les deux faces opposées du premier dispositif.
- le procédé comprend les étapes suivantes:
    - Positionner l'ensemble de sorte que le premier dispositif soit au-dessus du deuxième dispositif,
    - Remplir l'au moins un des puits du premier dispositif par la deuxième face du premier dispositif.
- le procédé comprend d'observer par des moyens optiques les échantillons depuis la deuxième face du premier dispositif.
- le procédé comprend de fermer le débouché de l'au moins un puits sur la deuxième face du premier dispositif par une plaque.

Dans des modes de réalisation préférés du système de tests d'échantillon biologique selon l'invention, on peut éventuellement avoir recours en outre à l'une et/ou à l'autre des dispositions suivantes :

- Le système comprend au moins un premier dispositif comportant une première et une deuxième face opposées, et comprenant un réseau de puits s'étendant entre la première face et la deuxième face du premier dispositif, chaque puits débouchant sur au moins la première face et chaque puits contenant un réactif, le système comprenant également au moins un échantillon, et le système étant adapté pour mettre en contact la première face du premier dispositif avec l'échantillon, avec au moins deux puits en regard chacun avec au moins une partie respective de l'échantillon

de manière étanche, pour former un ensemble adapté pour mettre en contact le réactif et l'échantillon.

- Le système comprend en outre au moins un deuxième dispositif comportant une première et une deuxième faces opposées, adapté pour porter des échantillons sur au moins une de ses faces et adapté pour que la première face du premier dispositif et l'une des faces du deuxième dispositif soient mises en contact, avec au moins un puits de la première face du premier dispositif en regard avec au moins une partie d'au moins un échantillon porté par au moins une des faces du deuxième dispositif.

- la première face du premier dispositif est localement hydrophobe autour du débouché d'au moins un puits sur la première face du premier dispositif.

- Le système comprend en outre un réservoir adapté pour être connecté à au moins un puits du premier dispositif, ledit réservoir étant adapté pour remplir individuellement ledit puits.

- Le système comprend en outre des alésages préalablement usinés dans le premier dispositif, lesdits alésages étant adaptés pour aider la séparation du premier dispositif et du deuxième dispositif après la mise en contact du réactif et de l'échantillon.

- le premier dispositif est en polymère et adapté au thermo moulage des puits.

- le dispositif est en matériau anti Ultra-Violet au moins en surface.

- au moins un des puits a une géométrie conique et pour lequel la section de débouché dudit puits sur la première

face (11) est supérieure à la section du puits entre la première face et la deuxième face du premier dispositif.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront au cours de la description suivante de plusieurs de ses formes de réalisation, donnée à titre d'exemple non limitatif, en regard des dessins joints.

Sur les dessins :

- la figure 1 montre le système selon un mode de réalisation de l'invention avec le premier dispositif,
- la figure 2 montre une géométrie conique de puits,
- la figure 3 schématise le remplissage individualisé des puits,
- la figure 4 montre le remplissage commun de tous les puits par un réservoir commun,
- la figure 5 schématise les étapes du procédé de test pour le système selon le mode de réalisation de l'invention avec le premier dispositif,
- les figures 6a-6d illustrent des possibles configurations d'étanchéité du premier dispositif,
- la figure 7 montre le système selon un mode de réalisation de l'invention avec le premier et le second dispositif,
- les figures 8a et 8b représentent le maintien du premier et du deuxième dispositif par une chambre d'hybridation,
- les figures 9a-9d schématisent les étapes du procédé de test pour le système selon le mode de réalisation de l'invention avec le premier et le second dispositif,
- la figure 10 montre les alésages dans le premier dispositif,
- la figure 11 montre le premier dispositif avec

des puits débouchants sur les deux faces de la pièce,

- les figures 12a-12d schématisent des étapes du procédé de test dans le cas de puits débouchants sur les deux faces de la pièce.
- la figure 13 illustre le cas de puits débouchants sur chaque face et de géométrie conique,
- la figure 14 illustre le cas de puits alimentés en solution ou en gaz par des connecteurs latéraux,
- la figure 15 illustre l'automatisation du système.

Sur les différentes figures, les mêmes références désignent des éléments identiques ou similaires.

Dans tout ce qui suivra, on notera z un axe vertical dans l'espace tel que représenté à la figure 1. On notera également x et y deux axes perpendiculaires entre eux et perpendiculaires à z de manière à ce que les axes (x, y, z) forment un repère orthonormé.

Le système selon un premier mode de réalisation comprend un premier dispositif 10 comportant une première et une deuxième face opposées, 11 et 12 comme représenté à la figure 1.

Le premier dispositif 10 est en matériau biocompatible. En variante, il est en matériau non bio-compatible dont la surface intérieure des puits serait bio-compatible. Il est facile à nettoyer et à réutiliser fréquemment. Il peut s'agir par exemple d'une plaque de verre d'épaisseur de l'ordre du centimètre par exemple. Le premier dispositif 10 peut être également une plaque en matériau polymère adapté ou soumis à un traitement de surface adapté. En effet les matériaux polymères peuvent

générer une fixation aspécifique des molécules biologiques (protéines, acides nucléiques,…) et un traitement de surface préalable avec un composé hydrophobe assurera une fiabilité dans la concentration des composés à tester.

Le premier dispositif 10 comprend un réseau de puits 20 qui peuvent être réalisés s'étendant entre la première face 11 et la deuxième face 12 du premier dispositif 10. Un réseau de puits 20 peut comprendre par exemple des puits 20 disposés de manière ordonnée en lignes et en colonnes. Les lignes définissent alors la direction x. Chaque puits 20 débouche sur au moins la première face 11.

Les puits 20 peuvent être par exemple cylindriques d'axe parallèle à z. Un puits cylindrique 20 peut avoir une section quelconque fixe en fonction de z comme représenté à la figure 1. Dans un autre mode de réalisation, la géométrie des puits peut être adaptée en fonction des applications visées. La section du puits 20 peut par exemple être variable en fonction de z. Le puits 20 peut également par exemple avoir une forme conique comme représentée à la figure 2. Un puits 20 aura par exemple une taille de diamètre comprise entre 1 mm et 15 mm, de préférence entre 5 mm et 10 mm, en fonction des applications visées.

Les puits 20 auront typiquement une profondeur de l'ordre de quelques millimètres, et qui pourra être corrélée au diamètre des puits.

Dans une plaque en verre, les puits 20 sont fabriqués par exemple par usinage ultrasonore au travers d'un masque ou par gravage ou encore par pressage à chaud

contre une préforme. Une attaque par l'acide fluorhydrique HF peut être utilisée pour améliorer l'état de surface final des puits. Dans le cas de l'usinage de puits 20 dans un matériau polymère, la mise en forme peut être faîte par traitement thermique, par moulage par exemple.

Chaque puits 20 est adapté pour recevoir un réactif. Les puits 20 débouchent sur la première face 11, et sont obturés du côté opposé. Ils pourront recevoir un traitement de surface au préalable qui conditionne également la dimension des puits en fonction du traitement souhaité.

La densité et la taille des puits 20 du premier dispositif 10 sont des paramètres qui peuvent varier en fonction de la taille des matériaux et du volume de réactif que doivent contenir les puits 20. Ce réactif peut être différent d'un puits 20 à l'autre. Certains puits 20 du premier dispositif 10 peuvent également par exemple être laissés vides comme représenté à la figure 3.

Le premier dispositif 10 peut être translucide pour permettre l'observation temporelle continue ou séquentielle du réactif contenu dans les puits 20 par des moyens optiques ou spectroscopiques. Le réactif peut être par exemple un liquide, un solide éventuellement sous forme de poudre, par exemple un aérosol.

Le remplissage des puits 20 peut se faire simultanément pour tous les puits 20 par la mise en contact de la première face 11 du premier dispositif 10 sur laquelle débouchent les puits 20, avec un réservoir contenant le réactif destiné à remplir les puits 20. Le remplissage par un réservoir commun, tel que représenté à

la figure 4, vise par exemple le gain de temps, et à terme par exemple l'automatisation du procédé.

Les puits 20 peuvent également être remplis individuellement par des réactifs identiques dans chaque puits 20 ou par des réactifs différents.

Le système de l'invention comprend également par exemple au moins un échantillon 40 de dimensions allant de quelques microns (µm) à quelques centimètres (cm). Il peut s'agir par exemple d'un échantillon biologique : peau, tissu ou cellules. Il peut s'agir d'un morceau de polymère pour des applications industrielles, ou encore d'un échantillon végétal, d'un matériau quelconque ou d'une micro ou nano-structure électromécanique. La structure peut être par exemple à fonction passive telle qu'un film avec un substrat ou à fonction active telle qu'un capteur.

Dans le mode de réalisation qui sera ici décrit, on considèrera par soucis de simplification le cas d'un échantillon biologique.

Le premier dispositif 10 est mis en contact avec l'échantillon biologique 40 comme représenté à la figure 5. Pour cela l'échantillon biologique 40 est positionné sur le premier dispositif 10 de manière à ce que, si l'échantillon biologique 40 doit être testé sur une face préférentiellement, ce soit cette face de l'échantillon biologique 40 qui soit mise face au premier dispositif 10. Au moins un puits 20 est placé en regard avec au moins une partie de l'échantillon biologique 40. L'échantillon biologique 40 est d'étendue spatiale suffisamment étendue pour recouvrir plusieurs puits voisins les uns des autres, et d'une rigidité telle qu'au repos il ne rentre pas au

contact avec le réactif contenu dans les puits. Le réactif et l'échantillon biologique sont alors mis en contact. Pour cela l'ensemble 80 formé par l'échantillon biologique 40 et le premier dispositif 10 maintenus ensemble est par exemple retourné autour d'un axe du plan (x,y) pour que, sous l'effet de la gravité, le réactif contenu dans l'au moins un puits 20 entre en contact avec l'échantillon biologique 40. L'ensemble 80 est ensuite retourné à nouveau autour d'un axe du plan (x,y), vers sa position initiale par exemple, de manière à ce que le réactif contenu dans le puits 20, s'l est liquide, redescende par gravité au fond des puits 20. L'échantillon 40 et le premier dispositif 10 sont séparés. Pour amener en contact le réactif avec l'échantillon biologique, l'ensemble 80 peut également en variante être retourné autour d'un axe du plan (x,y) plus de deux fois ou secoué verticalement ou de façon plus générale agité, avant de séparer l'échantillon 40 et le premier dispositif 10.

Dans tout ce qui suivra le terme « agitation » sera utilisé de façon générale pour décrire aussi bien un simple retournement du système autour d'un axe du plan (x,y), que plusieurs retournements consécutifs du système autour d'un axe du plan (x,y), qu'un mouvement translationnel du système selon une direction quelconque, qu'un mouvement périodique du système, qu'un mouvement aléatoire en direction et en périodicité adapté pour l'amenée en contact du réactif et de l'échantillon biologique. Une telle « agitation » pourra notamment être automatisée.

L'étanchéité entre les puits 20 du premier dispositif 10 doit être assurée pour éviter la contamination inter-puits lors de l'agitation par exemple

de l'ensemble 80, par exemple si des liquides différents sont placés dans chaque puits 20. La première face 11 du premier dispositif 10 sur laquelle débouchent les puits 20 va par exemple subir un traitement de surface pour être rendue localement hydrophobe entre les puits 20. La première face 11 sera traitée par une texturation mécanique, par un traitement chimique ou par un dépôt de matériau sur la première face 11 du premier dispositif 10. La première face 11 sera par exemple traitée par un dépôt de nanoparticules de silice.

La première face 11 du premier dispositif 10 sera par exemple ainsi subdivisée en petites zones entourant chacun des puits, et séparées les unes des autres par une zone hydrophobe de manière à ce qu'après mise en contact et agitation de l'ensemble 80, le réactif comme par exemple un liquide, contenu dans les puits 20 ne puisse pas transiter entre les puits 20, c'est-à-dire que la jonction entre les puits 20 soit étanche comme représentée à la figure 6a.

L'hydrophobicité peut être obtenue par texturation de la surface ou par l'ajout d'une matière hydrophobe ou dont la structuration de surface la rend hydrophobe.

La première face 11 pourra être par exemple rendue hydrophobe sur toute sa surface, puis localement traitée pour libérer certaines zones de l'hydrophobie, par un traitement au travers d'un masque par exemple, tel qu'un gravage au travers d'un masque. Ces zones de la première face 11 rendues hydrophobes peuvent être des lignes délimitant les puits 20. Ces lignes peuvent être épaisses (figure 6b) ou multiples telles que de doubles lignes (figure 6c). La première face 11 pourra en variante être

localement traitée pour être rendue hydrophobe seulement dans certaines zones, par traitement au travers d'un masque directement par exemple.

L'étanchéité entre les puits 20 peut également être assurée par de la graisse silicone étalée autour des dits puits 20. On utilise par exemple un produit pâteux, comme une graisse, qu'on dispose tout autour du puits, par exemple sous la forme d'un cordon. On choisit de préférence un produit ne coulant pas, afin que ce dernier ne risque pas de se placer dans le puits, et/ou présentant une grande neutralité chimique (par exemple vis-à-vis d'anticorps) afin de ne pas influer sur le test. La graisse silicone a montré des performances supérieures, en termes d'étanchéité, par rapport à d'autres produits testés, lors de tests comparatifs effectués à l'aide de deux plaques de verre. En variante la première face 11 est enduite de graisse qui entre dans les puits 20. Ces derniers sont ensuite nettoyés pour retirer la graisse qui y est entrée.

L'étanchéité entre les puits 20 peut également être assurée par des entretoises 70 placées entre les puits 20, tel que représenté à la figure 6d, assemblées de manière étanche au premier dispositif 10, et assemblées de manière étanche à l'échantillon 40.

On pourrait également assurer l'étanchéité en utilisant un film polymère ou métallique adhésif que l'on viendrait coller sur le dispositif 10, assurant ainsi l'étanchéité des puits du côté de la surface 12.

Dans ce mode de réalisation, un disque de tissu initialement congelé à tester est par exemple sélectionné, et mis en contact avec le liquide réactif placé dans les puits 20 du premier dispositif 10 par exemple distants de 1

à 2 mm deux à deux. Pour que la réponse du tissu au liquide réactif soit représentative, une surface minimum du tissu devra être mise en contact avec le liquide de test, via un ou plusieurs puits 20. La dimension caractéristique de la surface la plus petite sera par exemple typiquement de l'ordre de 600µm.

En variante de ce mode de réalisation, il peut s'agir par exemple d'un procédé pour effectuer des tests d'allergologie, faits sur la peau du patient qui constituera l'échantillon biologique 40. La peau est dans un premier temps rendue sensible par des coups d'aiguille ou en la grattant. Les puits 20 sont remplis de réactifs différents entre les puits 20 qui sont des substances allergènes. Les puits 20 sont alors mis en contact de façon étanche avec la surface de la peau subissant le test. Le bras du patient peut par exemple être positionné au-dessus du premier dispositif 10, puis l'ensemble du bras et du dispositif 10 est assemblé par du scotch par exemple. Le patient secoue ensuite par exemple son bras puis revient à la position initiale. Le patient peut également par exemple retourner son bras pour mettre en contact les allergènes et sa peau pendant une heure ou plus généralement agiter son bras solidarisé au dispositif 10. Après que le patient a remis son bras dans sa position initiale, le premier dispositif 10 est séparé du bras du patient sur lequel les réactifs ont réagi avec la peau du patient. Le procédé décrit précédemment permet donc par exemple de réaliser le test d'allergologie.

Dans ce mode de réalisation un même tissu sera sectorisé pour effectuer conjointement une série d'analyses différentes.

Le remplissage individualisé des puits permettra de tester différents composés réactifs ou différentes concentrations de réactif lors d'un même essai.

Dans un autre exemple de ce mode de réalisation, en agronomie on peut par exemple tester l'impact de différents produits phytosanitaires ou différentes doses sur des feuilles de végétaux ou l'impact de pathogènes différents sur une même feuille. Ce type de test peut se faire sur plants en culture. Dans cet exemple le dispositif fonctionne en environnement non maitrisé, au sens où, contrairement aux tests en laboratoire, il faut intégrer les effets du rayonnement solaire, des variations de température, de la pluie etc… Il s'agit donc, dans de telles conditions, d'assurer que les produits testés sur les plants ne se dégradent pas et que le test demeure valide.

Pour éviter les effets du rayonnement solaire en particulier on peut envisager plusieurs solutions qui sont d'utiliser un matériau constitutif du dispositif 10 non transparent aux UV, ou de réaliser un traitement de surface anti-UV (non transparent aux UV) sur le dispositif 10 ou encore rajouter un autre matériau, sous forme de tissu ou de voile par exemple, autour de la zone sur laquelle les tests sont réalisés.

Dans un tel mode de réalisation, pour faire des tests en dehors d'un laboratoire, le dispositif pourra par exemple être instrumenté, typiquement avec une sonde de température ou un « patch » affecté par le rayonnement UV ou si sa température excède une certaine valeur. Cette affection pourrait se traduire de toute manière détectable, telle qu'un changement de couleur par exemple.

En variante pour d'autres applications, industrielles par exemple, pour lesquelles de plus grandes quantités de produits doivent être testées sur de grandes surfaces, des dimensions de dispositif et de puits beaucoup plus grandes pourraient être envisagées.

Pour l'ensemble des modes de réalisation ci-dessus, le suivi de la réaction peut se faire par exemple de façon instrumentée, in situ via des méthodes spectroscopiques.

Selon un deuxième mode de réalisation, le système de l'invention peut également comprendre un deuxième dispositif 30, qui comporte une première et une deuxième faces opposées 31 et 32 comme représenté à la figure 7.

Il peut s'agir par exemple d'une plaque de verre 30 telle qu'une plaque de microscope. La plaque de verre 30 peut avoir typiquement des dimensions comprises entre 1cm et 10cm, par exemple 2,5cm par 7cm.

Le deuxième dispositif 30 est adapté pour recevoir au moins un échantillon biologique 40 sur au moins une de ses faces. Il peut s'agir par exemple de la face 31 recevant un échantillon biologique 40. L'échantillon biologique 40 peut être par exemple un prélèvement de tissu. Dans ce mode de réalisation, l'échantillon biologique 40 est solidarisé à la face 31 du deuxième dispositif 30 en utilisant tout moyen mécanique et/ou chimique adapté permettant d'avoir accès à une portion de l'échantillon biologique. On utilise par exemple de la paraffine qui permet le positionnement et l'adhésion de

l'échantillon biologique 40 à la face 31 du deuxième dispositif 30. Le deuxième dispositif 30 est alors placé sur le premier dispositif 10 de sorte que la face 31 du deuxième dispositif 30 soit face à la première face 11 du premier dispositif 10 comme illustré à la figure 9a. Pour que le procédé de test puisse être mis en œuvre, l'échantillon biologique 40 est positionné sur le deuxième dispositif 30 de sorte qu'au moins un puits 20 contenant du réactif soit mis en contact avec au moins une partie de l'échantillon biologique 40. L'ensemble 80 formé par le premier dispositif 10 et le deuxième dispositif 30 portant l'échantillon biologique maintenus ensemble est alors agité pour que le réactif contenu dans au moins un des puits 20 soit mis en contact avec l'échantillon biologique 40. Le premier dispositif 10 et le deuxième dispositif 30 sont maintenus ensemble par des pinces, du ruban adhésif ou tout autre moyen adapté.

Un moyen de pression pourra être utilisé afin de garantir une bonne étanchéité à l'interface entre le premier dispositif 10 et le deuxième dispositif 30 pendant le temps nécessaire. L'étanchéité inter-puits peut être assurée par pressage mécanique par exemple entre le premier dispositif 10 et le deuxième dispositif 30. Dans ce cas, notamment dans le cas d'une faible rugosité de la lame de microscope, l'adhésion entre le premier dispositif 10 et le deuxième dispositif 30 peut être forte.

Des alésages préalablement usinés dans le premier dispositif 10 et en correspondance avec d'autres dans le second dispositif 30 peuvent être par exemple adaptés pour assurer cette mise en contact étanche du premier dispositif 10 et du deuxième dispositif 30 par utilisation d'une tige par exemple filetée et traversant

les deux dispositifs 10 et 30 et en les maintenant en contact via des boulons positionnés de part et d'autre de l'ensemble 80 et qui maintiennent le contact. L'étanchéité peut également par exemple être assurée par l'utilisation de deux autres surfaces venant prendre en sandwich l'ensemble 80 pour améliorer le contact entre le premier dispositif 10 et le deuxième dispositif 30.

En variante, l'étanchéité inter-puits est assurée selon l'une quelconque des façons décrites ci-dessus pour le premier mode de réalisation.

En variante le premier dispositif 10 et le deuxième dispositif 30 sont maintenus ensemble en utilisant une chambre d'hybridation 100. La chambre d'hybridation comporte un cadre 102, par exemple métallique, un support de positionnement 110, un tiroir de positionnement 109.

Plus précisément l'ensemble 80 du premier dispositif 10 et du deuxième dispositif 30 est maintenu par le cadre 102 de la chambre d'hybridation 100 venant emprisonner la bordure de l'ensemble 80 comme illustré à la figure 8a. Le cadre 102 comprend une partie supérieure 108, une partie inférieure 106 séparées et un élément de liaison 112 assurant la liaison entre la partie supérieure 108 et la partie inférieure 106.

L'ensemble 80 est positionné sur le tiroir de positionnement 109. Le tiroir de positionnement 109 se présente par exemple comme un cadre permettant le maintien ensemble et relativement l'un à l'autre des premier et deuxième dispositifs 10, 30. Le tiroir de positionnement permet notamment d'assurer la mise en correspondance géométrique des puits 20 du premier dispositif 10 avec les

échantillons du deuxième dispositif 30. Le tiroir de positionnement 109, sur lequel a été chargé l'ensemble 80, est placé sur le support de positionnement 110. Le tiroir de positionnement 109 est en variante collé au support de positionnement 110. Le support de positionnement 110, ainsi chargé du tiroir de positionnement 109 lui-même chargé de l'ensemble 80, est ensuite déplacé, par exemple glissé, entre la partie inférieure 106 et la partie supérieure 108 de la chambre d'hybridation 100.

La partie inférieure 106 est d'épaisseur variable, qui augmente continument entre l'extrémité opposée à l'élément de liaison 112 et l'extrémité qui jouxte l'élément de liaison 112, comme illustré à la figure 8b.

Donc, lors du coulissement horizontal du support de positionnement 110 chargé, entre la partie inférieure 106 et la partie supérieure 108 de la chambre d'hybridation 100, l'ensemble 80 monté sur le tiroir de positionnement 109 sera maintenu comprimé entre la partie inférieure 106 et la partie supérieure 108 de la chambre d'hybridation 100.

Une vis 104 est utilisée pour mettre en translation le support de positionnement 110 chargé, à l'intérieur de la chambre d'hybridation 100. La vis 104 permet également de bloquer le tiroir de positionnement 109 sur lequel est chargé l'ensemble 80 dans la chambre d'hybridation 100, comme illustré à la figure 8b.

La vis 104, insérée dans un trou traversant horizontalement l'élément de liaison 112 et débouchant de part et d'autre, sera vissée à l'intérieur d'un trou fileté

114 percé horizontalement dans le tiroir de mise en position 110. La vis 104 est accessible pour un serrage, par exemple avec une clef de type BTR ou autre. L'actionnement de la vis 104 provoque donc un coulissement du tiroir jusque dans une position où il est maintenu serré par les formes biseautées de la partie inférieure 106 et du support de positionnement 110. Pour libérer l'ensemble 80 et son tiroir de mise en position 110, il faudra desserrer c'est à dire tourner la dite vis dans le sens inverse.

Le premier dispositif 10 peut être préalablement inséré sous la partie supérieure 108 de la chambre d'hybridation 100 puis le deuxième dispositif 30 porté par le tiroir de positionnement 109 peut être inséré entre la partie supérieure 108 et la partie inférieure 106 de la chambre d'hybridation 100.

En variante, les parties supérieure et inférieure 106, 108, et l'élément de liaison 112, seront moulées ensemble.

Ainsi, selon un aspect, indépendamment d'autres considérations, si on cherche à maintenir étanche l'ensemble 80, une invention se rapporte à une chambre d'hybridation 100 comprenant au moins un cadre 102, un support de positionnement 110, un tiroir de positionnement 109, une vis 104,

le cadre 102 comprenant une partie supérieure 108, une partie inférieure 106, et un élément de liaison 112 entre la partie supérieure 108 et la partie inférieure 106, la partie inférieure 106 ayant une épaisseur croissante entre une extrémité opposée à l'élément de liaison 112 et une extrémité jouxtant l'élément de liaison 112,

le tiroir de positionnement 109 étant adapté pour recevoir un dispositif expérimental,

le support de positionnement 110 étant adapté pour recevoir le tiroir de positionnement 109, le support de positionnement 110 comprenant un trou fileté 114,
la vis 104 étant adaptée, par son insertion dans le trou fileté 114, pour entrainer et maintenir le support de positionnement 110 entre la partie supérieure 108 et la partie inférieure 106.

La variation d'épaisseur de la partie inférieure permet d'assurer un bon maintien du dispositif expérimental monté sur le tiroir de positionnement.
Le serrage du support de positionnement 110 entre les deux parties supérieure 108 et inférieure 109 par un système de vis située dans l'épaisseur du support de positionnement permet de dégager le dispositif expérimental.

Selon un autre aspect, on prévoira en complément la caractéristique décrite ici, quand compatible avec cette invention:

- La partie supérieure 108 est percée d'une trouée.

Une telle trouée permet d'accéder par l'extérieur de la chambre d'hybridation 100 au dispositif expérimental placé dans la chambre d'hybridation.

Puis l'ensemble 80 est agité. Le premier dispositif 10 et le deuxième dispositif 30 sont ensuite séparés comme représenté respectivement aux figures 9a à 9d.

Dans ce mode de réalisation la séparation du premier dispositif 10 et du deuxième dispositif 30 peut être aidée par exemple par des alésages 90. Les alésages 90 peuvent être par exemple traversants du premier dispositif 10 comme représenté à la figure 10. Des tiges peuvent alors

venir en appui à travers les alésages 90 sur le deuxième dispositif 30, et lui appliquer un effort permettant le décollement de ce deuxième dispositif 30 du premier dispositif 10.

Dans cette configuration du système, l'échantillon biologique 40 peut être testé par exemple par plusieurs réactifs différents placés dans les différents puits 20 du premier dispositif 10 tous en regard avec une partie respective de l'échantillon biologique 40 lors de l'agitation de l'ensemble 80 et deuxième dispositif 30. Lorsque le premier dispositif 10 et le deuxième dispositif 30 sont séparés, un réactif a réagi avec l'échantillon biologique 40 dans chaque zone dans laquelle un réactif a été mis en contact avec une zone de l'échantillon biologique 40.

Dans cet exemple de réalisation, le deuxième dispositif 30 peut recevoir plusieurs échantillons biologiques 40 à tester par exemple simultanément. Le deuxième dispositif 30 comprend par exemple un réseau d'emplacements susceptibles de recevoir les échantillons biologiques 40, ce réseau étant correspondant du réseau de puits 20 fourni par le premier dispositif 10. Les échantillons biologiques 40 sont donc, dans ce cas, positionnés de telle sorte que chaque échantillon biologique 40 fasse face à au moins un puits 20 du premier dispositif 10. Certains puits 20 peuvent ne faire face à aucun échantillon biologique 40.

Les échantillons biologiques 40 sont solidarisés au deuxième dispositif 30 qui joue le rôle de porte échantillon comme décrit ci-dessus, et par exemple par l'utilisation de paraffine. Chaque échantillon biologique

40 est par exemple coulé dans de la paraffine puis placé sur le deuxième dispositif 30.

Les puits 20 du premier dispositif 10 peuvent contenir un réactif identique ou différent entre les puits 20.

L'ensemble 80 et deuxième dispositif 30 est ensuite agité pour mettre en contact les échantillons biologiques 40 avec les réactifs contenus dans les puits.

Les échantillons biologiques 40 peuvent être tous testés par un même réactif ou par différents réactifs contenus dans les différents puits 20 mis en regard avec des échantillons biologiques 40.

Dans un mode de réalisation du système dans cette configuration, des échantillons de 0.6mm à 2mm de diamètre et de quelques micromètres d'épaisseur sont prélevés dans des tissus imprégnés et inclus en paraffine. Ces échantillons sont ensuite positionnés sur une plaque jouant le rôle de deuxième dispositif 30. Les puits 20 sont alors par exemple de diamètre supérieur à la taille de l'échantillon biologique 40 déposé sur la plaque. Le diamètre des puits pourra être par exemple compris entre 1mm et 15mm. La distance entre les puits pour éviter la contamination pourra être par exemple de 1mm. En variante on pourra avoir des puits de 1mm de diamètre, avec une distance entre deux puits typiquement de 2mm. La plaque utilisée pour déposer les échantillons biologiques 40 pourra avoir typiquement des dimensions de l'ordre de 25x70cm, et une épaisseur de l'ordre de 1 à 2mm.

Dans un autre mode de réalisation, une culture

cellulaire est déposée, sous forme de culture de cellules arrêtée, sur une lame de microscope comme deuxième dispositif 30, pour tester par exemple l'efficacité des anticorps. La culture de cellules peut être arrêtée en étant fixée ou congelée. La culture de cellules est fixée par un agent fixant, par exemple par du para formaldéhyde, de l'acétone ou de l'éthanol.

Dans un autre mode de réalisation, en envisageant l'absence de problèmes de contamination, des échantillons biologiques 40 peuvent être placés sur les deux faces 31 et 32 du deuxième dispositif 30. Dans ce mode de réalisation, des tests de chacune des faces 31 et 32 peuvent être réalisés successivement par mise en contact de chacune des faces 31 et 32 du deuxième dispositif 30 avec le réactif contenu dans les puits 20 du premier dispositif 10 via la mise en contact de la première face 11 du premier dispositif 10 successivement avec les faces 31 et 32 du deuxième dispositif 30.

Dans un autre mode de réalisation, au moins un puits 20 peut également déboucher sur la deuxième face 12. Dans ce mode de réalisation, le fond du puits 20 sur la deuxième face 12 peut être alors constitué d'une plaque de verre supplémentaire 50, jointe à la deuxième face 12 du premier dispositif 10 de façon étanche et amovible comme représenté à la figure 11.

Dans ce mode de réalisation le dispositif 10' qui peut remplacer le premier dispositif 10 de l'invention, peut être constitué du premier dispositif 10 et d'une plaque 50 par exemple en verre qui est associée à la deuxième face 12 du premier dispositif 10 de façon étanche pour en constituer le fond.

Une telle configuration permet par exemple un nettoyage plus facile des puits 20 du premier dispositif 10.

Dans cette configuration, comme représenté à la figure 12a, le premier dispositif 10 est positionné retourné, c'est-à-dire avec la deuxième face 12 au-dessus de la première face 11, et le premier dispositif 10 est positionné au-dessus du deuxième dispositif 30 comportant des échantillons biologiques 40 d'assemblés à celui-ci. Les puits 20 peuvent être remplis simultanément ou individuellement, à ras bord, comme représenté sur les figures 12a et 12b. Un réservoir au niveau de la surface 12, sur laquelle débouche chaque puit, peut par exemple permettre un remplissage de l'ensemble des puits en une seule opération comme représenté aux figures 12a à 12c. En variante les puits peuvent également déboucher individuellement sur la deuxième face 12.

Les échantillons biologiques 40 sont donc à ce stade mis en contact avec les réactifs contenus dans les puits 20. Une plaque telle que la plaque en verre supplémentaire 50 peut alors être positionnée au-dessus de la deuxième face 12 du premier dispositif 10 comme représenté sur la figure 12c. La plaque 50 peut également permettre d'éviter l'évaporation du réactif et le changement de sa concentration. La plaque 50 peut également par exemple aider en ajoutant du poids qui étanchéifie à la jonction premier dispositif 10- deuxième dispositif 30. Le contact entre le premier dispositif 10 et la plaque 50 est alors rendu étanche, avant d'agiter par exemple l'ensemble plaque 50- premier dispositif 10- deuxième dispositif 30 si nécessaire en variante.

En variante de cette configuration, le procédé peut ne comporter que les deux premières étapes illustrées aux figures 12a et 12b. Les échantillons biologiques 40 mis en contact avec le réactif contenu dans les puits peuvent alors être par exemple observés par des moyens optiques sans avoir à séparer les dispositifs 10 et 30 et sans avoir à vider les puits 20, les échantillons biologiques 40 ayant déjà été mis en contact avec le/les réactifs. L'observation se fait par exemple au travers du réactif contenu dans les puits 20.

Dans le cas de puits 20 débouchant sur les deux faces 11 et 12, on peut envisager de fabriquer le premier dispositif 10 par un usinage par jets d'eau.

En variante le premier dispositif 10 peut également comporter au moins un puits 20 ayant une géométrie conique. Par exemple dans une telle configuration, la section de débouché dudit puits 20 sur la première face 11 peut être inférieure à la section du puits 20 entre la première face 11 et la deuxième face 12 du premier dispositif 10 comme représenté à la figure 13. Dans une telle configuration, dans le cas où les puits 20 débouchent de part et d'autre du premier dispositif 10, le premier dispositif 10 peut être par exemple retourné la deuxième face 12 au-dessus de la première face 11. La première face 11 du premier dispositif 10 est mise en contact avec la face 31 du deuxième dispositif 30 comportant les échantillons biologiques 40, les débouchés des puits sur la première face 11 étant mis en regard avec les échantillons biologiques 40. Les puits 20 peuvent alors être remplis par la deuxième face 12 du premier dispositif 10. Chaque puits 20 étant rempli par la face sur laquelle

sa section est la plus évasée, vers la partie où sa section est la plus étroite, l'air piégé sous le réactif lors du remplissage, dans le cas d'un réactif liquide par exemple, peut être plus facilement évacué.

Les échantillons biologiques 40 mis en contact avec le réactif contenu dans les puits 20 peuvent alors être par exemple observés par des moyens optiques sans avoir à séparer les dispositifs 10 et 30, les échantillons biologiques 40 ayant déjà été mis en contact avec le/les réactifs.

L'ensemble 80 maintenu, formé du premier dispositif et du deuxième dispositif 30 portant l'échantillon biologique, est alors recouvert sur la deuxième face 12 du premier dispositif 10 par exemple par une plaque en verre 50. L'étanchéité entre la deuxième face 12 du premier dispositif 10 et la plaque 50 est ensuite assurée par exemple par pressage mécanique.

En variante, le système comprenant l'ensemble 80 et la plaque 50 maintenus ensemble, peut être ensuite retourné et le deuxième dispositif 30 comprenant les échantillons biologiques 40 et se trouvant au-dessus peut être ensuite séparé du premier dispositif 10. Ce système peut au préalable avoir été agité.

Dans un mode particulier de réalisation le réactif peut également être gazeux. Dans cette variante le remplissage des puits 20 peut se faire par exemple par des connecteurs latéraux et des canaux transversaux 61 tel que représenté à la figure 14, au moins une face débouchante des puits 20 du dispositif 10 étant mise en contact avec des échantillons biologiques 40 du dispositif 30. La mise

en contact entre les échantillons biologiques 40 et les puits 20 est directement assurée par cette configuration. Les puits peuvent également être alimentés en solution par des connecteurs latéraux.

Ces connecteurs latéraux, dans le cas des liquides ou des gaz peuvent intercepter les puits à différentes hauteurs, en fonction de leur application.

Après la mise en contact de l'échantillon biologique 40 avec le ou les réactifs et la séparation de l'échantillon biologique 40 du dispositif 10, l'échantillon biologique 40 est analysé. En particulier, l'échantillon biologique 40 est mesuré pour déterminer l'occurrence d'une réaction entre l'échantillon biologique 40 et le/les réactif(s). Une telle mesure peut être visuelle, optique ou autre.

En variante on pourra utiliser à la place du second dispositif 30 portant l'échantillon biologique, une lame de Tissue Micro Array (TMA) sur laquelle chaque échantillon pourra être analysé indépendamment. Il sera, dans ce mode de réalisation, possible de tester plusieurs Anticorps différents et ainsi de valider, sur une même lame, des séries d'hybridomes lors de la synthèse d'anticorps (Ac) monoclonaux aussi bien sur des tissus inclus en paraffine que des tissus congelés. Il sera également possible d'optimiser, rapidement sur le même support, les protocoles par exemple pour l'utilisation d'un Ac en immuno-histochimie (tampon de démasquage, dilution des Ac, kit de révélation).

Le système pourra en particulier être utilisé pour le criblage d'immunoglobuline et pour l'évaluation

simultanée de l'interaction de molécules avec des coupes fines de tissus.

Dans le cadre d'applications industrielles pourront par exemple être testés la réaction de morceaux de polymères par des substances chimiques.

L'automatisation du système est par exemple appliquée à différentes étapes du procédé, tel qu'illustré à la figure 15. Le second dispositif 30 est par exemple convoyé automatiquement d'un bout à l'autre du processus. Le remplissage du premier dispositif 10 se fait par exemple automatiquement en parallèle du processus de convoyage du second dispositif 30 pour mener à l'assemblage du premier et du second dispositif. L'ensemble 80 est alors secoué dans une nouvelle étape automatisée puis l'ensemble est convoyé et désassemblé. Le premier dispositif 10 est transporté jusqu'à la station de nettoyage alors que le deuxième dispositif 30 est convoyé vers la station d'analyse, munie par exemple d'un microscope. Le deuxième dispositif 30 est ensuite convoyé après analyse vers la sortie.

REVENDICATIONS

1. Procédé de test d'échantillon comprenant :

- Fournir un premier dispositif (10) comportant une première et une deuxième face opposées (11 et 12), et comprenant un réseau de puits (20) s'étendant entre la première face (11) et la deuxième face (12) du premier dispositif (10), chaque puits (20) débouchant sur au moins la première face (11) et chaque puits (20) contenant un réactif,

- Fournir au moins un échantillon (40),

- Mettre en contact la première face (11) du premier dispositif (10) avec l'échantillon (40), avec au moins deux puits (20) en regard chacun avec au moins une partie respective de l'échantillon (40) de manière étanche, pour former un ensemble (80),

- Mettre en contact le réactif avec l'échantillon (40).

2. Procédé de test d'échantillons selon la revendication 1 pour lequel l'échantillon (40) est un échantillon biologique.

3. Procédé de test d'échantillons selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 pour lequel la mise en contact du réactif avec les échantillons (40) se fait par agitation de l'ensemble (80).

4. Procédé de test d'échantillons selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour lequel l'au moins un échantillon (40) est porté par un deuxième dispositif (30) comportant une première et une deuxième face opposées (31 et 32) et portant des échantillons

(40) sur au moins une de ses faces, et pour lequel la première face du premier dispositif (10) et l'une des faces du deuxième dispositif (30) sont mises en contact, avec au moins un puits (20) en regard avec au moins une partie d'au moins un échantillon (40) porté par au moins une des faces du deuxième dispositif (30).

5. Procédé selon la revendication 4 dans lequel l'ensemble (80) est maintenu étanche en utilisant une chambre d'hybridation (100).

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour lequel au moins un des puits (20) débouche sur les deux faces opposées (11, 12) du premier dispositif (10).

7. Procédé selon la revendication 6 comprenant les étapes suivantes:

- Positionner l'ensemble (80) de sorte que le premier dispositif (10) soit au-dessus du deuxième dispositif (30),
- Remplir l'au moins un des puits (20) du premier dispositif (10) par la deuxième face (12) du premier dispositif (10).

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 et 7 comprenant d'observer par des moyens optiques les échantillons (40) depuis la deuxième face (12) du premier dispositif (10).

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 comprenant de fermer le débouché de l'au moins un puits (20) sur la deuxième face (12) du premier dispositif (10) par une plaque (50).

10. Système comprenant au moins un premier dispositif (10) comportant une première et une deuxième face opposées (11 et 12), et comprenant un réseau de puits (20) s'étendant entre la première face (11) et la deuxième face (12) du premier dispositif (10), chaque puits (20) débouchant sur au moins la première face (11) et chaque puits (20) contenant un réactif, le système comprenant également au moins un échantillon (40), et le système étant adapté pour mettre en contact la première face (11) du premier dispositif (10) avec l'échantillon (40), avec au moins deux puits (20) en regard chacun avec au moins une partie respective de l'échantillon (40) de manière étanche, pour former un ensemble (80) adapté pour mettre en contact le réactif et l'échantillon (40).

11. Système selon la revendication 10 comprenant en outre au moins un deuxième dispositif (30) comportant une première et une deuxième faces opposées (31 et 32), adapté pour porter des échantillons (40) sur au moins une de ses faces et adapté pour que la première face du premier dispositif (10) et l'une des faces du deuxième dispositif (30) soient mises en contact, avec au moins un puits (20) de la première face du premier dispositif (10) en regard avec au moins une partie d'au moins un échantillon (40) porté par au moins une des faces du deuxième dispositif (30).

12. Système selon la revendication 11 comprenant en outre une chambre d'hybridation (100), l'ensemble (80) étant maintenu étanche par ladite chambre d'hybridation (100).

13. Système selon l'une quelconque des revendications 10 et 12 pour lequel la première face (11) du premier dispositif (10) est localement hydrophobe autour du

débouché d'au moins un puits (20) sur la première face (11) du premier dispositif (10).

14. Système selon l'une quelconque des revendications 10 à 13 comprenant un réservoir (60) adapté pour être connecté à au moins un puits (20) du premier dispositif (10), ledit réservoir (60) étant adapté pour remplir individuellement ledit puits (20).

15. Système selon l'une quelconque des revendications 10 à 14 comprenant des alésages (90) préalablement usinés dans le premier dispositif (10), lesdits alésages (90) étant adaptés pour aider la séparation du premier dispositif (10) et du deuxième dispositif (30) après la mise en contact du réactif et de l'échantillon (40).

16. Système selon l'une quelconque des revendications 10 à 15 pour lequel le premier dispositif (10) est en polymère et adapté au thermo moulage des puits (20).

17. Système selon l'une quelconque des revendications 10 à 16 pour lequel le dispositif (10) est en matériau anti Ultra-Violet au moins en surface.

18. Système selon l'une quelconque des revendications 10 à 17 pour lequel au moins un des puits (20) a une géométrie conique et pour lequel la section de débouché dudit puits (20) sur la première face (11) est supérieure à la section du puits (20) entre la première face (11) et la deuxième face (12) du premier dispositif (10).

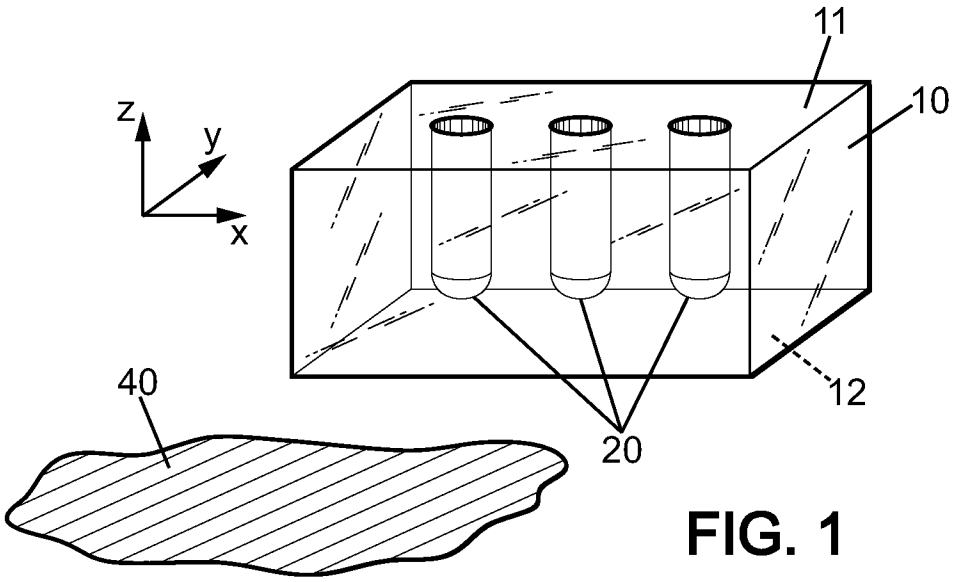


FIG. 1

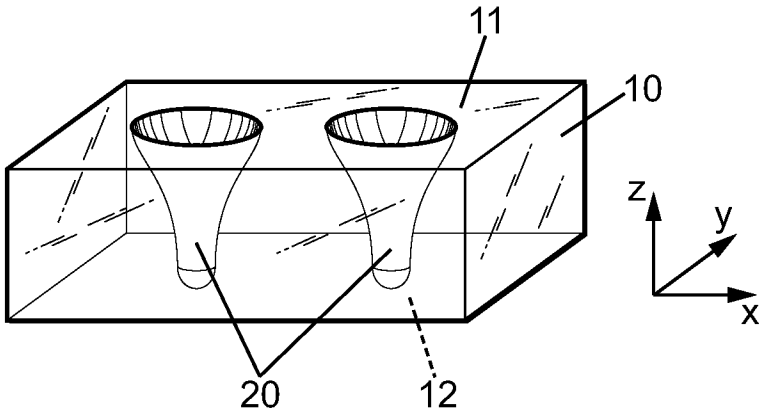


FIG. 2

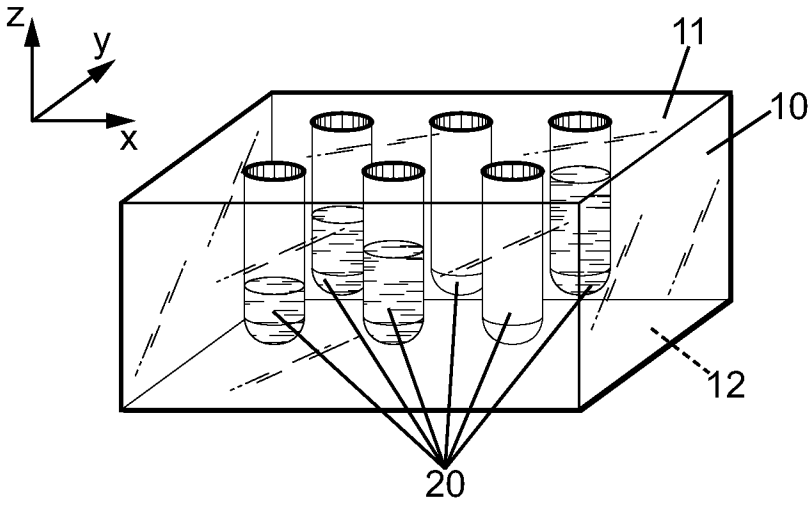


FIG. 3

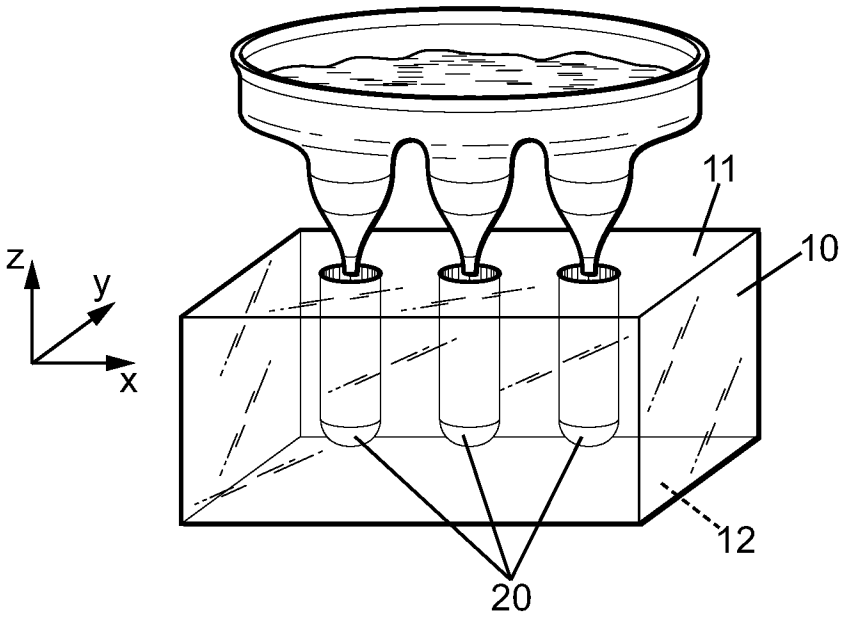


FIG. 4

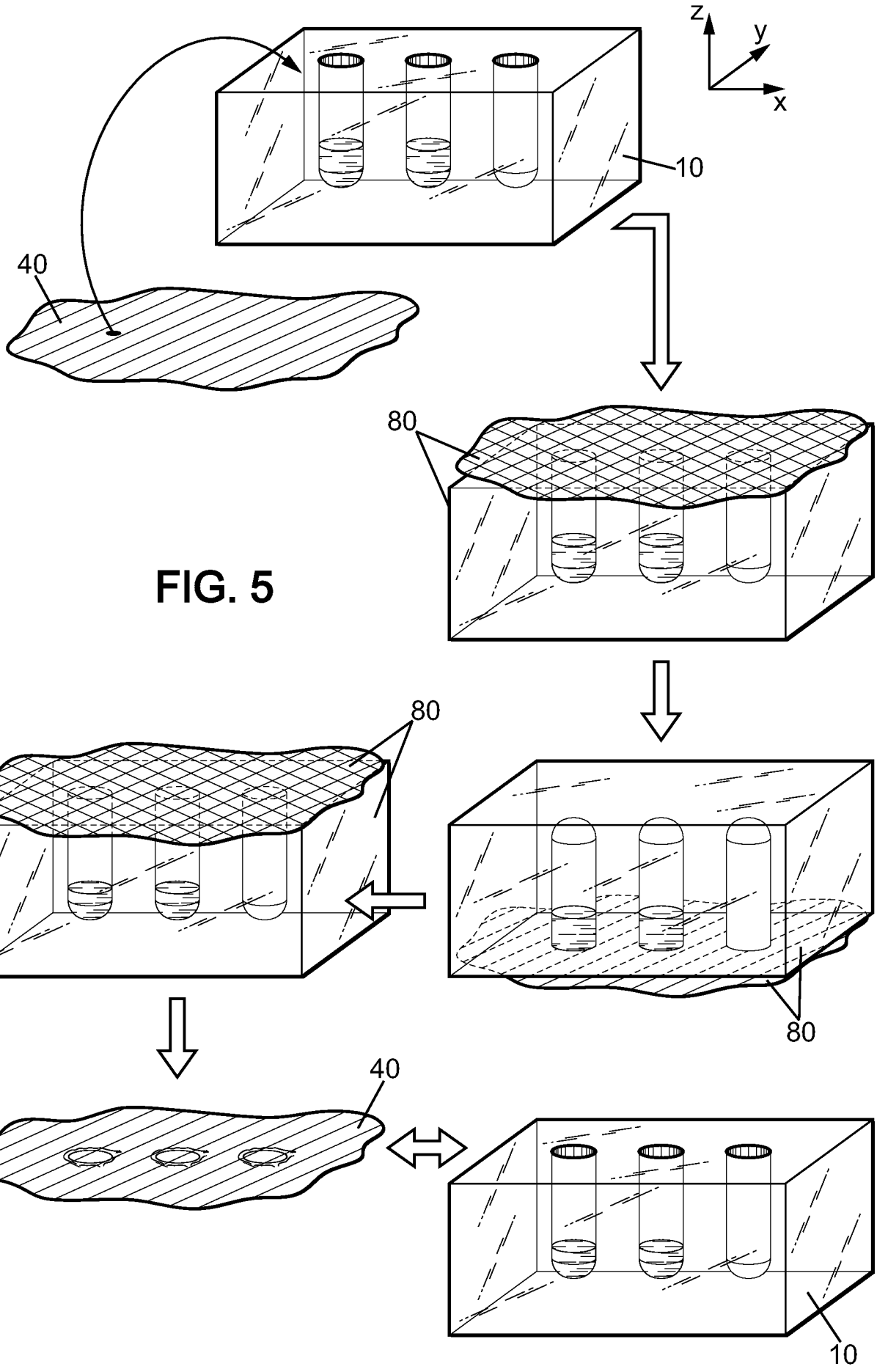


FIG. 5

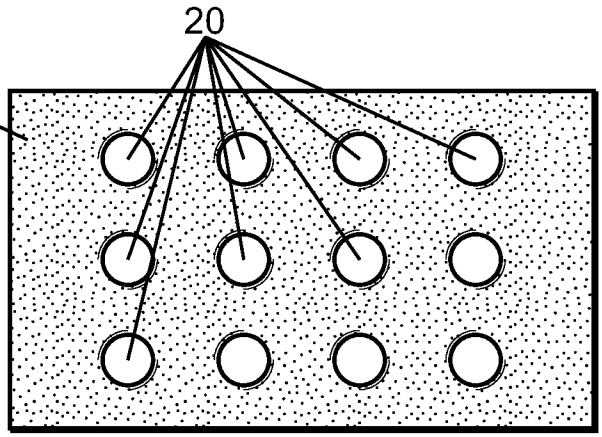


FIG. 6a

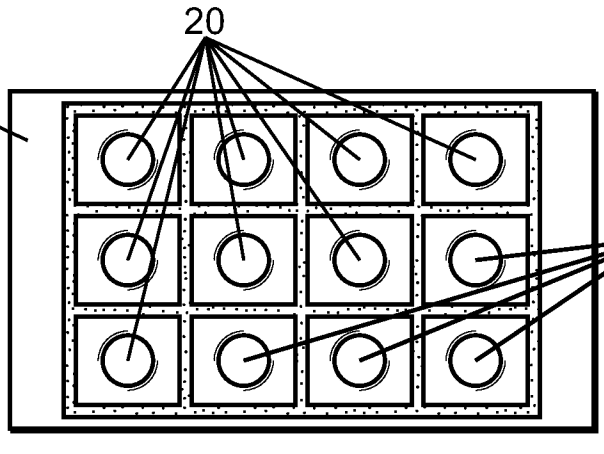


FIG. 6b

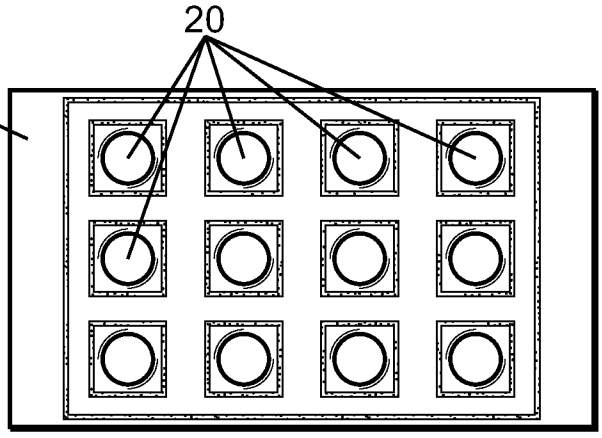


FIG. 6c

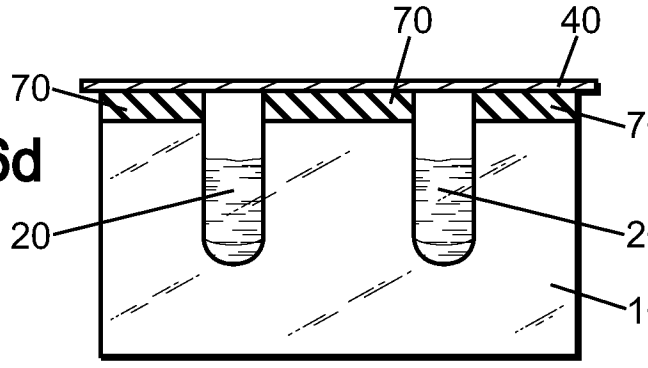


FIG. 6d

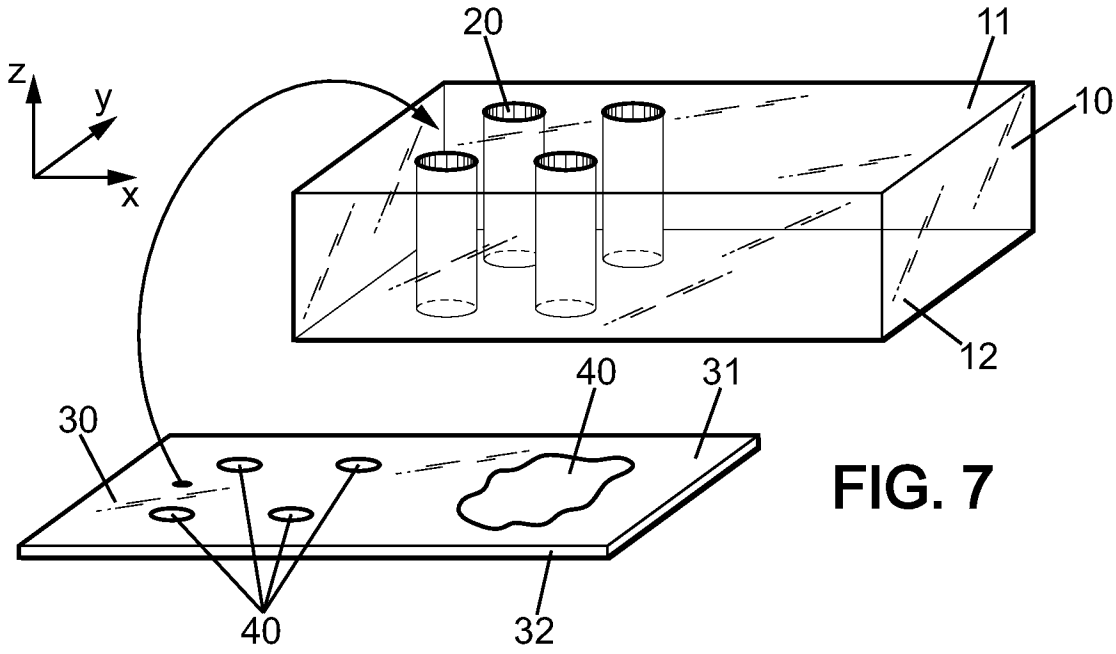


FIG. 7

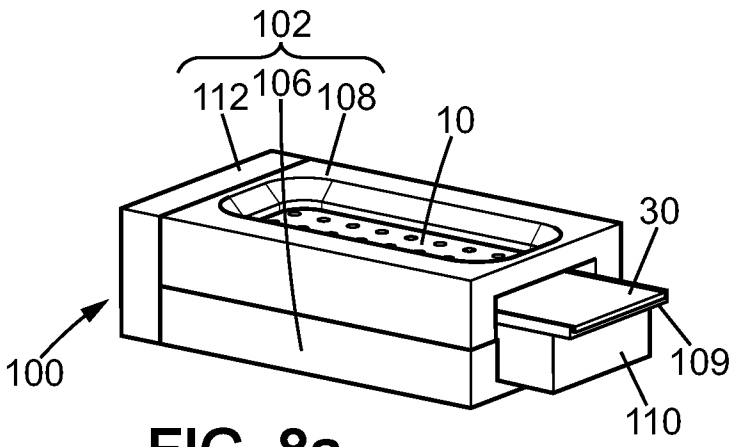


FIG. 8a

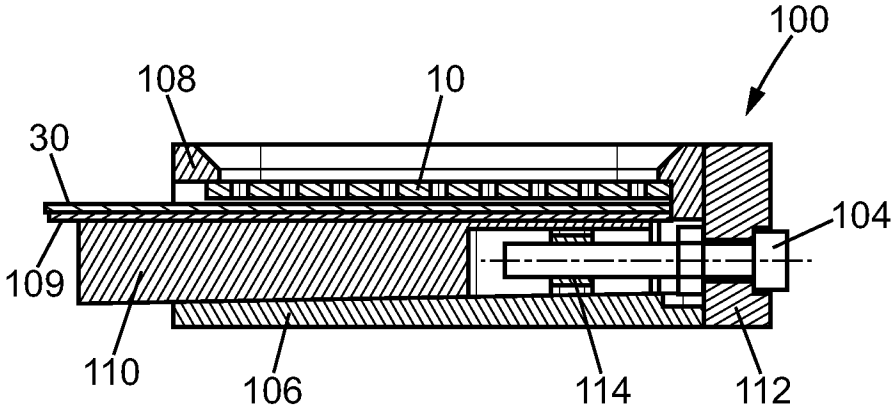


FIG. 8b

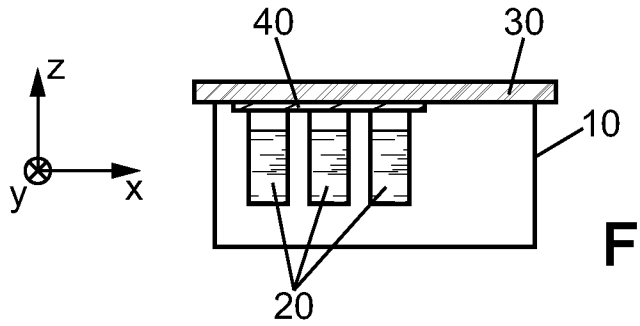


FIG. 9a

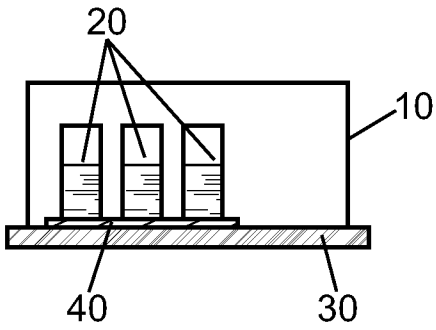


FIG. 9b

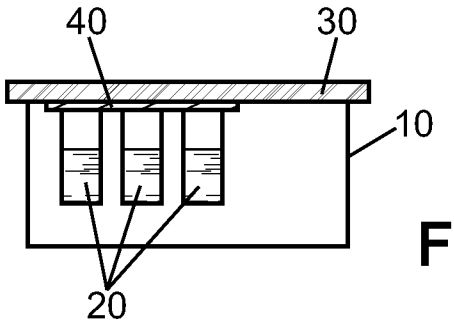


FIG. 9c

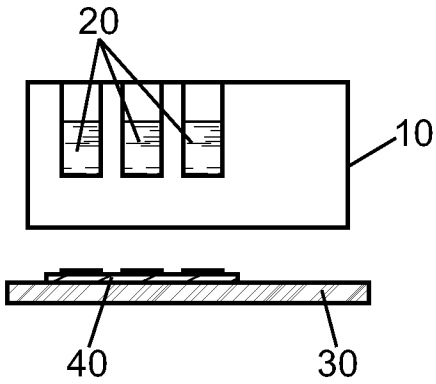


FIG. 9d

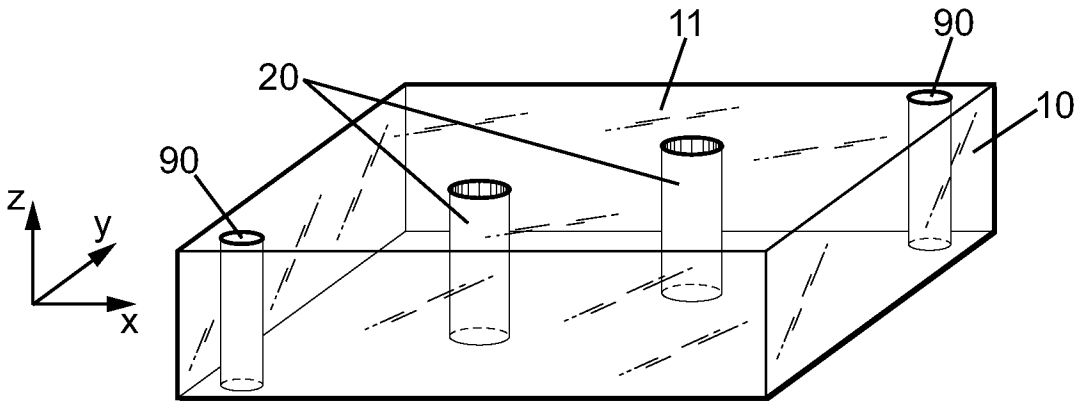


FIG. 10

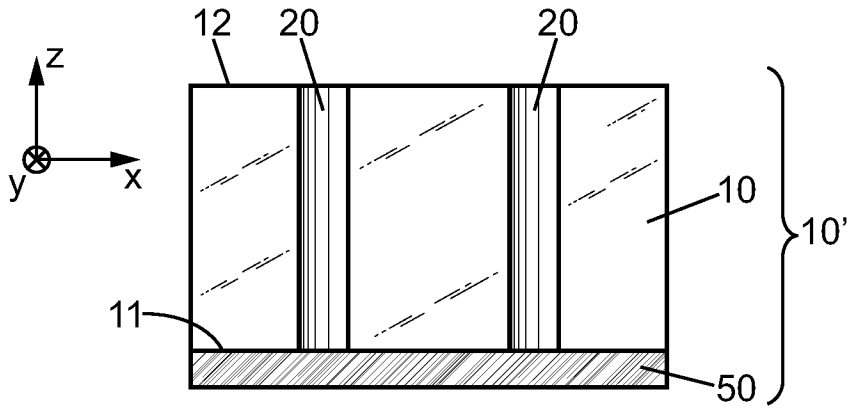


FIG. 11

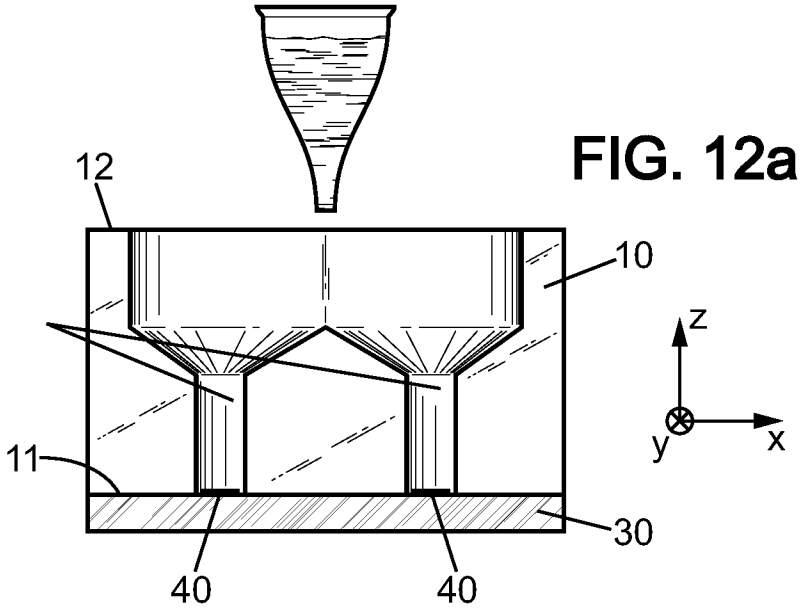


FIG. 12a

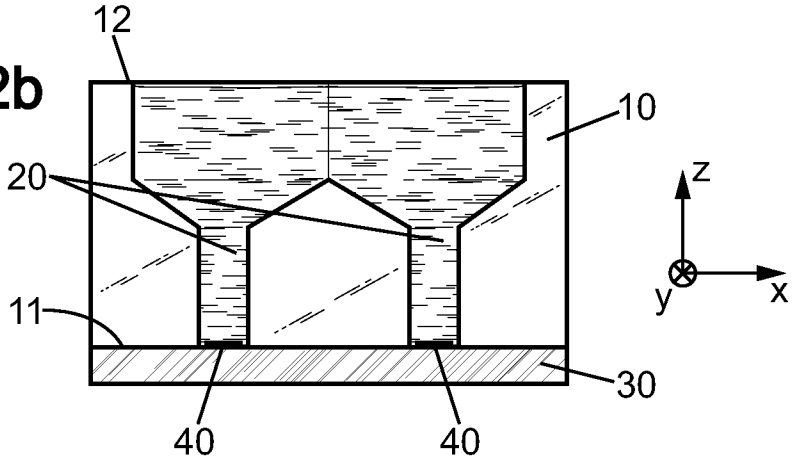


FIG. 12b

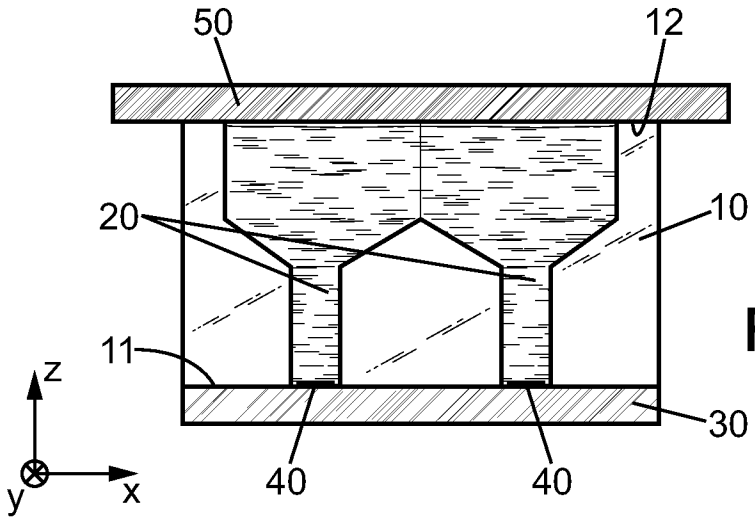


FIG. 12c

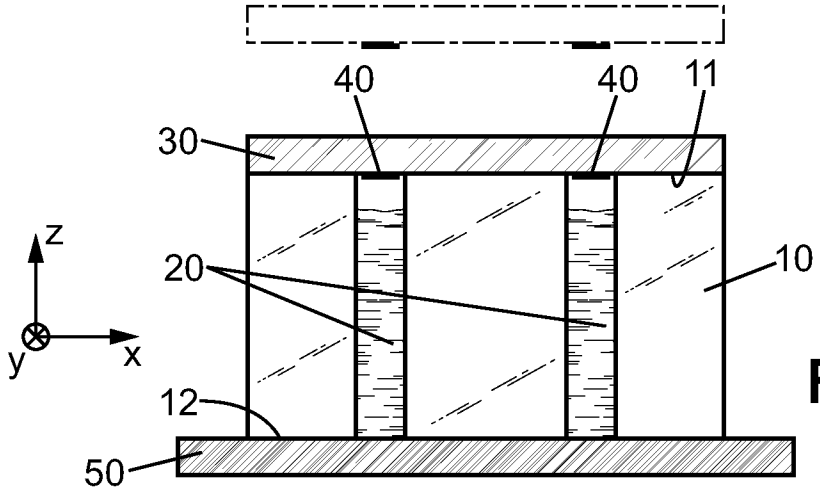
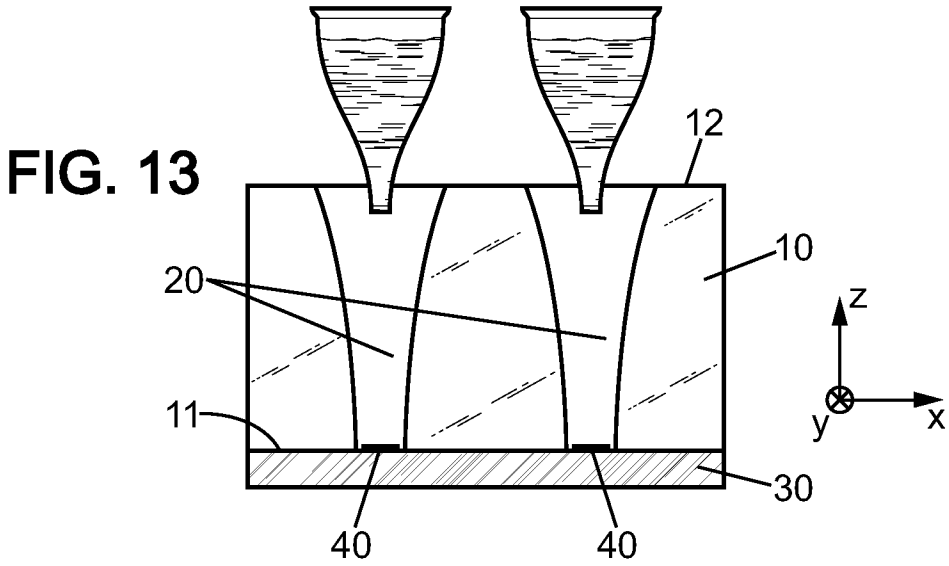


FIG. 12d

FIG. 13



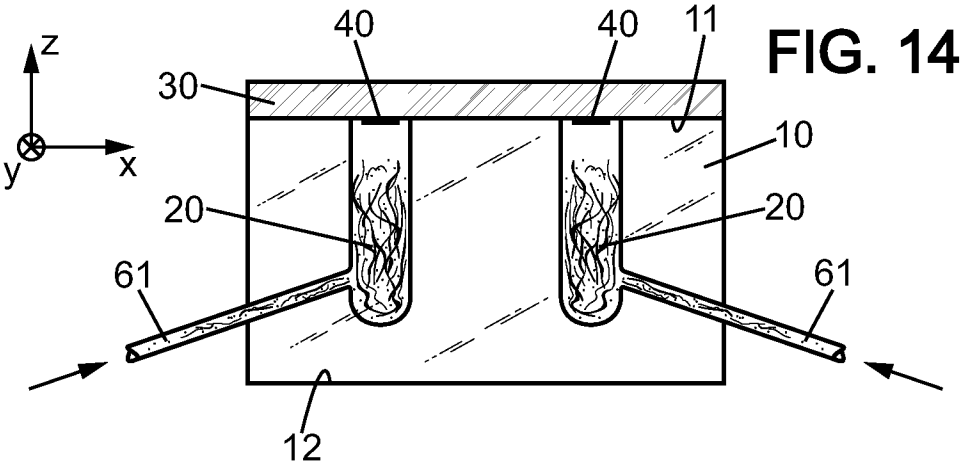


FIG. 14

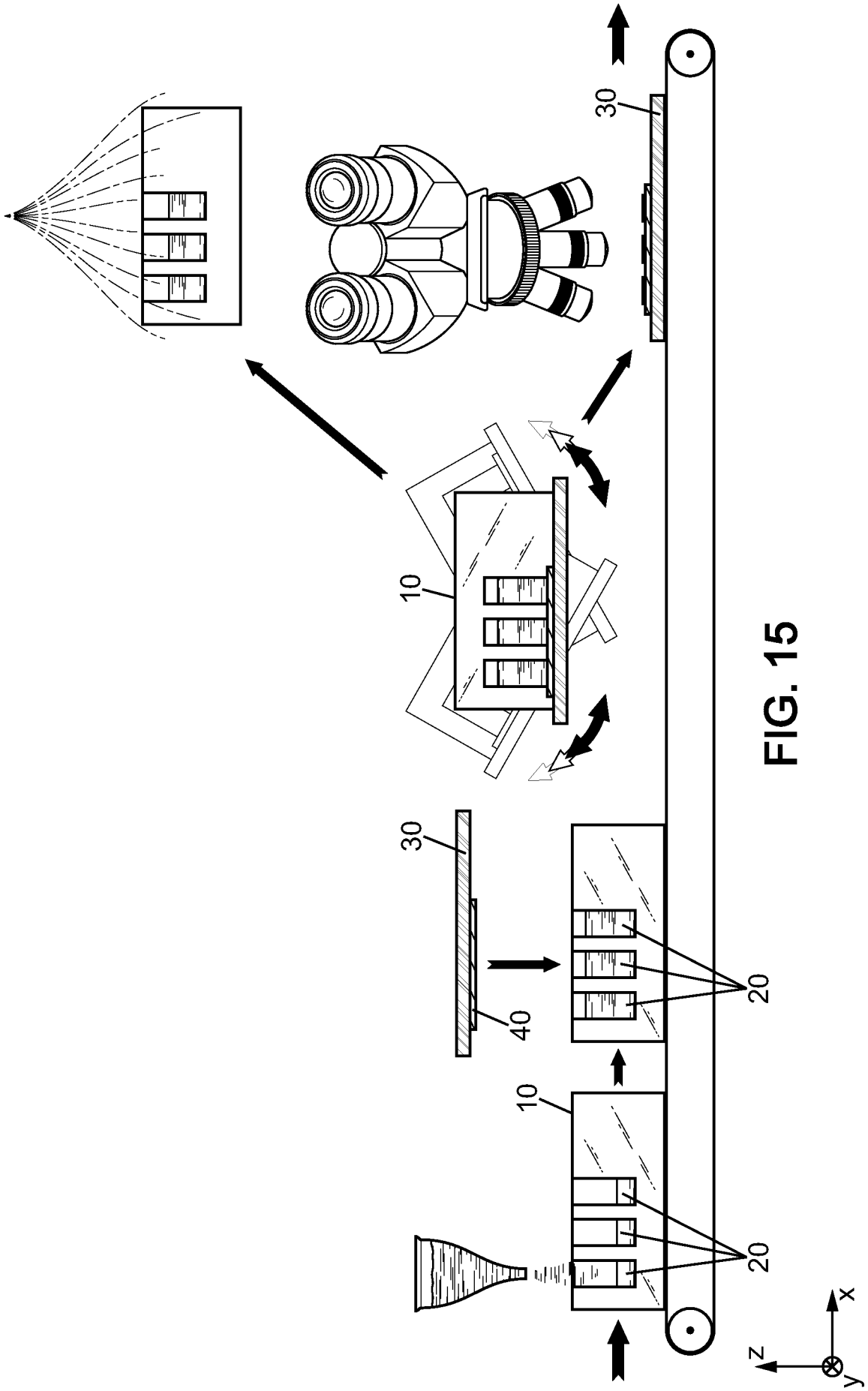


FIG. 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2014/052990

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. B01L3/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
B01L

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/084627 A1 (YANG JEONG SUONG [KR] ET AL) 4 April 2013 (2013-04-04) figure 5	1-18
A	WO 2013/025543 A1 (SOLIDUS BIOSCIENCES INC [US]; LEE MOO-YEAL [CA]; JEONG SE HOON [KR]; K) 21 February 2013 (2013-02-21) the whole document	1-18
A	WO 03/022421 A2 (CORNING INC [US]) 20 March 2003 (2003-03-20) the whole document	1-18
A	US 2011/130308 A1 (LUCKEY JOHN A [US] ET AL) 2 June 2011 (2011-06-02) the whole document	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 March 2015	19/03/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Skowronski, Maik

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2014/052990

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013084627 A1	04-04-2013	KR 101208145 B1	04-12-2012
		US 2013084627 A1	04-04-2013
WO 2013025543 A1	21-02-2013	US 2014273053 A1	18-09-2014
		WO 2013025543 A1	21-02-2013
WO 03022421 A2	20-03-2003	EP 1425090 A2	09-06-2004
		JP 2005528582 A	22-09-2005
		US 2003124029 A1	03-07-2003
		US 2008103059 A1	01-05-2008
		US 2009186776 A1	23-07-2009
		WO 03022421 A2	20-03-2003
US 2011130308 A1	02-06-2011	EP 2506973 A2	10-10-2012
		US 2011130308 A1	02-06-2011
		WO 2011067234 A2	09-06-2011

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2014/052990

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. B01L3/00
ADD.

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
B01L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2013/084627 A1 (YANG JEONG SUONG [KR] ET AL) 4 avril 2013 (2013-04-04) figure 5	1-18
A	WO 2013/025543 A1 (SOLIDUS BIOSCIENCES INC [US]; LEE MOO-YEAL [CA]; JEONG SE HOON [KR]; K) 21 février 2013 (2013-02-21) le document en entier	1-18
A	WO 03/022421 A2 (CORNING INC [US]) 20 mars 2003 (2003-03-20) le document en entier	1-18
A	US 2011/130308 A1 (LUCKEY JOHN A [US] ET AL) 2 juin 2011 (2011-06-02) le document en entier	1-18

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
9 mars 2015	19/03/2015

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Skowronski, Maik

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2014/052990

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2013084627 A1	04-04-2013	KR 101208145 B1	04-12-2012
		US 2013084627 A1	04-04-2013
WO 2013025543 A1	21-02-2013	US 2014273053 A1	18-09-2014
		WO 2013025543 A1	21-02-2013
WO 03022421 A2	20-03-2003	EP 1425090 A2	09-06-2004
		JP 2005528582 A	22-09-2005
		US 2003124029 A1	03-07-2003
		US 2008103059 A1	01-05-2008
		US 2009186776 A1	23-07-2009
		WO 03022421 A2	20-03-2003
US 2011130308 A1	02-06-2011	EP 2506973 A2	10-10-2012
		US 2011130308 A1	02-06-2011
		WO 2011067234 A2	09-06-2011