

10 octobre 1987

8 MAI 1989



Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: **GENETIC SYSTEMS CORPORATION**,
3005 First Avenue, SEATTLE, Washington 98121 (Etats Unis
d'Amérique), représentée par Monsieur Jacques de Muyser,
agissant en qualité de mandataire

dépose(nt) ce **trente octobre 1980** quatre-vingt sept
à **15** heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg;

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
" **Instrument automatisé pour analyse d'échantillon**
de patient."

2. la description en langue **française** de l'invention en trois exemplaires;
3. **7** planches de dessin, en trois exemplaires;
4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le **28 octobre 1987**;
5. la délégation de pouvoir, datée de _____ le _____;
6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):
- **Paul C. Harris, 8717 191st Place Southwest**
Edmonds, Washington 98020 (Etats Unis d'Amérique)
- **Curtis C. Genstler, 8602 137th Northeast**
Redmond, Washington 98052 (Etats Unis d'Amérique)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
brevet déposée(s) en (8) **aux Etats Unis d'Amérique**

le (9) **31 octobre 1986**
sous le N° (10) **925.316**
au nom de (11) **inventeurs**

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35 boulevard Royal

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
avec ajournement de cette délivrance à **18** mois.

Le déposant / mandataire: _____

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: **30 octobre 1987**

à **15** heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle.

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT

(1) Il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal" à la demande de brevet principal. No. de la demande de brevet principal. (2) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (3) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (4) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (5) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (6) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (7) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (8) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (9) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (10) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (11) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (12) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (13) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (14) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (15) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (16) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (17) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (18) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (19) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (20) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (21) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (22) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (23) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (24) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (25) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (26) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (27) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (28) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (29) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (30) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (31) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (32) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (33) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (34) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (35) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (36) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (37) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (38) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (39) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (40) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (41) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (42) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (43) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (44) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (45) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (46) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (47) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (48) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (49) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (50) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (51) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (52) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (53) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (54) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (55) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (56) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (57) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (58) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (59) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (60) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (61) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (62) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (63) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (64) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (65) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (66) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (67) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (68) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (69) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (70) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (71) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (72) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (73) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (74) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (75) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (76) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (77) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (78) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (79) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (80) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (81) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (82) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (83) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (84) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (85) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (86) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (87) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (88) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (89) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (90) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (91) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (92) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (93) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (94) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (95) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (96) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (97) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (98) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (99) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal. (100) Il y a lieu "Demande de brevet d'invention" à la demande de brevet principal.

Go. A.

REVENDICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / ~~du modèle d'utilité~~

~~En~~ AUX ETATS UNIS D'AMERIQUE

Du 31 octobre 1986 (No. 925.316)

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de :

GENETIC SYSTEMS CORPORATION

SEATTLE, Washington 98121 (Etats Unis d'Amérique)

pour :

"Instrument automatisé pour analyse d'échantillon
de patient."

INSTRUMENT AUTOMATISE POUR ANALYSE
D'ECHANTILLON DE PATIENT

Cadre technique

L'invention concerne des procédés et un appareil pour effectuer des tests ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay). Plus spécifiquement, l'invention concerne un appareil automatique pour effectuer des tests ELISA.

Pratique antérieure

Les récents progrès en biotechnologie ont permis le développement de tests ELISA pour divers agents infectieux. Cette technique de recherche a acquis une importance accrue, spécialement dans le but d'analyser le sang, afin de maintenir l'intégrité des banques du sang dans les hôpitaux. La possibilité d'erreurs humaines, la rapidité limitée des techniques opératoires manuelles et les limitations des équipements ont empêché les tests ELISA d'atteindre leur plein potentiel de fiabilité. En outre, la préparation et l'exécution de la détermination peuvent être fastidieuses quand un grand nombre d'échantillons de patients doivent être analysés.

De manière spécifique, les tests ELISA sont basés sur l'utilisation de plaques Microtiter^R présentant des alvéoles pour réaction recouvertes d'un premier réactif. L'échantillon de patient, sous forme de sérum

ou de plasma et suspecté de contenir un analyte (c.a.d. un anticorps ou un antigène) capable de se fixer au premier réactif, est placé dans les alvéoles. Après une période d'incubation, l'échantillon de patient et tout analyte non fixé sont éliminés et les alvéoles pour réaction sont soigneusement lavées. Un reporteur/second réactif conjugué est ensuite ajouté dans les alvéoles pour réaction et est incubé. A la fin de cette seconde période d'incubation, le conjugué non fixé est éliminé, les alvéoles sont à nouveau lavées et un substrat chromogène est ajouté et laissé à incuber durant une troisième période d'incubation. Une coloration va ensuite se développer en fonction de la quantité d'analyte qui s'est fixée au premier réactif. A la fin de la troisième période d'incubation, les réactions dans chacune des alvéoles pour réaction sont stoppées par addition d'une solution acide. La densité optique du fluide résultant indique la quantité d'analyte fixée, qui est une indication de la quantité de l'agent infectieux ou de l'anticorps correspondant dans les échantillons. Des témoins positifs et négatifs sont inclus dans l'analyse afin de déterminer une absorbance de coupure qui indique si l'échantillon est positif ou négatif.

Les réactions chimiques sont dépendantes du temps, de la température et de la concentration. Des méthodes manuelles pour effectuer des tests ELISA impliquent invariablement des durées opératoires différentes pour des échantillons différents. Par exemple, dans une plaque Microtiter^R contenant 96 alvéoles pour réaction, 96 échantillons de patients doivent être préparés. Dans un test préparé pour la détection des anticorps du syndrome d'immuno déficience acquise (SIDA), les échantillons des patients doivent être d'abord dilués en deux étapes avec un diluant (1:400) avant que la dilution résultante puisse être ajoutée aux

alvéoles pour réaction. Le technicien doit aussi soigneusement identifier quel échantillon de patient est placé dans quelle alvéole pour réaction et, habituellement, reporte cette information sur une grille qui

5 identifie les coordonnées des alvéoles pour réaction. La préparation des échantillons de patients, le transfert des échantillons (ou des échantillons dilués), et l'identification des échantillons peuvent exiger jusqu'à une heure ou plus pour une seule analyse. Par conséquent

10 la réaction entre le premier réactif et l'analyte dans l'alvéole pour réaction chargée en premier lieu peut avoir substantiellement démarré avant la réaction dans l'alvéole pour réaction chargée en dernier lieu, et il en résulte ce qu'on appelle une "erreur de début-à-fin".

15 Des variations similaires dans les durées de réaction peuvent apparaître, particulièrement si les alvéoles pour réaction sont lavées manuellement et/ou chargées manuellement avec le reporteur/second réactif conjugué, le substrat chromogène et la solution d'arrêt.

20 Quand on utilise des machines automatiques pour laver les plaques, on constate que les machines à laver actuellement disponibles n'éliminent pas complètement le fluide des alvéoles pour réaction, et par conséquent, les alvéoles pour réaction doivent être séchées par le

25 technicien.

Un autre problème de la préparation manuelle des plaques Microtiter^R est la contamination croisée entre les échantillons des patients. Ainsi, pour prélever les échantillons des patients hors des tubes à

30 essais (et pour la dilution de ces échantillons), les techniciens utilisent des pipettes possédant des extrémités à jeter. Si par inadvertance l'échantillon du patient est prélevé trop loin dans la pipette, le rejet de l'extrémité de la pipette n'empêche pas la contamination de l'échantillon suivant. Il est souvent difficile

35 pour un technicien de détecter cette erreur, et plus

tard d'identifier si un résultat de test anormal a pu être provoqué par cette erreur de procédure.

Des variations de température parmi les alvéoles dans une plaque durant les périodes d'incubation provoquent aussi de substantielles variations des vitesses de réaction dans les alvéoles pour réaction, et par conséquent des variations de la densité optique du fluide contenu dans ces alvéoles. De manière caractéristique, les plaques Microtiter^R sont incubées essentiellement dans des petits fours. Ces incubateurs sont basés essentiellement sur la convection pour répartir la chaleur de manière uniforme parmi les alvéoles pour réaction. Il est bien connu qu'un "effet de bord" significatif se produit dans les incubateurs. Cet effet de bord est le résultat d'un gradient de température entre le centre et les bords de la plaque qui est dû à l'incapacité des courants de convection à chauffer la plaque de manière uniforme. Le problème le plus sérieux posé à l'exécution fiable et répétitive d'un test s'est révélé être la mauvaise identification de l'échantillon. Cette erreur se produit surtout à cause des erreurs de transcription et des erreurs de transfert d'échantillon. Dans le premier cas, on sait que les techniciens enregistrent parfois incorrectement l'emplacement d'un échantillon de patient dans le support de tubes à essais. Dans le second cas, on sait que les techniciens transfèrent l'échantillon de patient provenant d'un tube à essais dans une mauvaise alvéole pour réaction de la plaque Microtiter^R. Bien que des modes opératoires de transcription et des techniques de manipulation aient été développés pour éviter ce telles erreurs, il est connu que celles-ci se produisent encore. Il est possible que la nature fastidieuse de la préparation et du transfert des échantillons conduise les techniciens à ne pas consacrer toute leur attention à cette tâche manuelle. Une fois qu'une erreur de transcription ou de

transfert d'échantillon s'est produite, il est souvent impossible pour le technicien de retracer ces étapes pour rectifier l'erreur. Souvent, le fait qu'une erreur a été commise ne peut être décelé avant que l'analyse
5 n'ait été terminée et qu'il ait été impossible de reproduire des résultats positifs dans un test de vérification ultérieur. Dans ce cas, l'analyse entière doit être à nouveau effectuée.

En raison de ce qui précède, le besoin existe
10 de développer un procédé et un appareil qui réduisent substantiellement la possibilité d'erreurs humaines, augmentent l'exactitude, la vitesse et la fiabilité des tests de ce type, et surmontent les limitations de performance de l'équipement disponible jusqu'à ce jour.

15 Description de l'invention

L'invention comprend un appareil automatique utilisant des procédés qui identifient formellement et maintiennent l'identité d'un grand nombre d'échantillons de patients placés dans des conteneurs d'échantillons
20 individuels. L'appareil prépare automatiquement les dilutions des échantillons de patients et transfère les échantillons de patients et/ou les dilutions des échantillons de patients sur une ou plusieurs plaques Microtiter^R. Les plaques Microtiter^R sont mises en
25 oeuvre selon une ligne de traitement qui emploie une technique en parallèle/série. En d'autres termes, toutes les alvéoles pour réaction d'une rangée sur les deux plaques Microtiter^R sont traitées simultanément.

Dans une application préférée, une rangée de
30 huit alvéoles pour réaction est traitée toutes les quatre minutes. Par conséquent, pour une plaque Microtiter^R contenant douze rangées, avec huit alvéoles pour réaction dans chaque rangée, la différence maximum de temps de traitement entre deux alvéoles pour réaction
35 quelconques est de quatre minutes seulement. Des

alvéoles pour réaction disposées de manière correspondante dans des rangées adjacentes ont des temps de traitement identiques. On fait avancer les plaques Microtiter^R par incrément en suivant une ligne de traitement qui comprend un incubateur. De cette manière, chaque rangée de la plaque est exposée aux mêmes sections de l'incubateur durant la même période de temps que toutes les autres rangées, de telle sorte que "l'effet de bord" est minimisé.

La ligne de traitement possède des stations opératoires pour un lavage simultané et pour une addition simultanée des réactifs dans chaque alvéole pour réaction d'une rangée. Les stations opératoires sont mobiles par rapport à l'incubateur, de telle sorte que les durées d'incubation puissent varier en fonction du type d'analyse à effectuer.

Un système de régulation contrôle l'instrument, permettant de faire varier les durées d'incubation, la quantité des réactifs ajoutés, les dilutions et les autres étapes opératoires.

L'instrument possède un photodensimètre à l'extrémité de la ligne opératoire afin de déterminer les densités optiques du fluide dans les alvéoles pour réaction, permettant de déterminer si les échantillons de patients sont positifs ou négatifs. Divers filtres peuvent être utilisés avec le photodensimètre et sont choisis par le système de contrôle suivant le type d'analyse à effectuer.

Dans une application préférée, l'instrument possède deux lignes opératoires qui permettent d'effectuer simultanément deux tests différents.

Brève description des dessins

La Figure 1 est une vue isométrique d'un instrument automatique pour analyse d'échantillon de patients suivant la présente invention.

5 La Figure 2 est une représentation schématique de l'instrument présenté à la Figure 1, incluant une station de chargement, un ordinateur, et un module de service électronique qui est en interface entre l'instrument et un ordinateur programmable conventionnel.

10 La Figure 3 est une vue latérale en élévation de l'instrument présenté à la Figure 1, avec une coupe d'une partie de l'instrument et un support de tubes à essais dans l'instrument.

15 La Figure 4 est une vue supérieure en plan de l'instrument présenté à la Figure 1 avec une coupe d'une partie de l'instrument.

La Figure 5 est une vue en élévation d'une coupe partielle prise de manière générale le long de la ligne 5-5 de la Figure 4.

20 La Figure 6 est une vue agrandie d'une coupe d'un coin inférieur du support pour tubes à essais et d'un coussinet contacteur de la station de chargement.

25 La Figure 7 est une vue agrandie d'une coupe d'un coin inférieur du support pour tubes à essais placé sur l'instrument, prise de manière générale le long de la ligne 7-7 de la Figure 4.

La Figure 8 est une vue isométrique d'une plaque Microtiter^R conventionnelle dont une des languettes à alvéoles pour réaction est enlevée.

30 La Figure 9 est une vue isométrique agrandie d'une position indiquant le mécanisme de feed-back.

La Figure 10 est une vue en coupe partielle agrandie de la plaque Microtiter^R présentée à la Figure 8.

35 La Figure 11 est une vue agrandie en perspective d'une pipette automatique et d'un système de

chargement de pipette associé.

La Figure 12 est une vue en coupe partielle agrandie d'un tube à essais pour échantillons de patients contenant un échantillon de patient et dans lequel est placé l'extrémité de la pipette.

La Figure 13 est une vue isométrique d'une des deux stations de traitement identiques.

La Figure 14 est une vue agrandie d'une coupe en élévation prise le long de la ligne 14-14 de la Figure 13.

La Figure 15 est une vue agrandie d'une coupe en élévation prise le long de la ligne 15-15 de la Figure 13.

La Figure 16 est une représentation schématique d'un système optique utilisé dans une partie du photodensimètre de la présente invention.

La Figure 17 est une représentation schématique d'une partie du photodensimètre.

La Figure 18 est une vue isométrique partielle agrandie du support de tubes à essais, de la station de chargement et d'un gabarit de godets pour dilution.

Mode opératoire préféré de l'invention

Un instrument automatisé pour analyse d'échantillons de patients suivant la présente invention est de manière générale selon la représentation schématique indiquée par le numéro de référence 10 dans la Figure 2. L'instrument comporte quatre composants principaux, consistant en un instrument principal 12, comme indiqué à la Figure 1, un système de contrôle par ordinateur 14, indiqué à la Figure 2, un module de service électronique 16 et une station de chargement du support de tubes à essais 18. L'instrument est capable d'effectuer automatiquement deux tests de type ELISA différents à partir d'une série d'échantillons de patients. L'instrument élimine efficacement les résultats de tests ELISA non

reproductibles, résultant d'erreurs humaines. L'instrument accélère aussi le mode opératoire des tests, réduit le travail fastidieux de l'opérateur et diminue la variabilité durant la totalité du mode opératoire d'essai.

Vue d'ensemble

Une brève vue d'ensemble de l'opération réalisée sur l'instrument facilitera la compréhension de la description détaillée donnée ci-dessous. En se référant aux Figures 1 et 2, l'instrument principal 12 possède un transporteur de support de tubes à essais 20 qui fait avancer un support de tubes à essais 22 dans l'instrument principal 12. L'instrument principal possède aussi deux lignes de traitement de plaques Microtiter^R 24 et 26, qui acceptent les plaques Microtiter^R conventionnelles. Une plaque Microtiter^R 28 est illustrée à la Figure 2 sur une des lignes de traitement des plaques Microtiter^R 24 qui est aussi présentée à la Figure 2. Il est bien entendu que la ligne de traitement des plaques Microtiter^R 26 est identique à la ligne de traitement 24 et par conséquent elle n'est pas reprise dans la représentation schématique de la Figure 2.

Des tubes à essais 30 contenant des échantillons de patients (habituellement des sérums ou des plasmas) sont d'abord identifiés par le nom du patient ou par un nombre d'identification dans l'instrument 10 par un lecteur de code barres 32 connecté au système de contrôle par ordinateur 14, ou sont entrés manuellement dans le système de contrôle par ordinateur grâce à un clavier 34. Soit le technicien ou soit le système de contrôle par ordinateur choisit un emplacement désiré dans le support de tubes à essais 22, et le système d'ordinateur 14 commande ensuite au technicien, au moyen d'un écran 36, d'insérer le tube à essais

identifié 31 (Figure 2) dans le logement désiré du support de tubes à essais. Durant cette procédure, le support de tubes à essais est placé sur un plateau pour station de chargement 38, comme indiqué à la Figure

5 18, qui détecte la réception du tube à essais identifié dans le logement désiré.

Dans une application préférée, le système de contrôle par ordinateur choisit des logements désirés en attribuant aux tubes à essais identifiés une localisation matricielle dans le support de tubes à essais selon
10 un réseau régulier qui est familier au technicien. Par exemple, les rangées et les colonnes dans une plaque Microtiter^R sont désignées de manière caractéristique par colonnes A-H et rangées 1-12. La première position
15 dans une plaque Microtiter^R est par conséquent A,1. Le support de tubes à essais 30 est disposé par rapport aux logements pour tubes à essais 40 selon des positions matricielles identiques, de sorte que le système de
20 contrôle par ordinateur 14 présélectionne les emplacements désirés avec incrément des coordonnées des rangées et des colonnes pour remplir le support de tubes à essais, habituellement suivant une progression logique rangée par rangée.

L'opérateur/technicien reçoit un signal de
25 vérification visuel et acoustique sur l'écran 36, signifiant que le tube à essais identifié a été en effet bien placé dans le logement désiré sélectionné ou présélectionné. Ceci peut être réalisé en programmant le système d'ordinateur de telle sorte qu'apparaisse sur l'écran un
30 caractère tel que "O" pour l'emplacement désiré sélectionné ou présélectionné et tel que "X" pour des emplacements qui ont déjà reçu des tubes à essais. Quand le tube à essais identifié est inséré dans le logement à l'emplacement désiré, le caractère O devient un caractère
35 X et le système d'ordinateur émet de préférence un signal sonore de vérification. Une fois que les tubes à

essais ont été placés dans le support de tubes à essais 22, ils ne pourront plus être enlevés par l'opérateur/technicien, de telle sorte que leur emplacement en coordonnées restera identique durant toute la réalisation du test.

Si le tube venait à être inséré dans un logement autre que l'emplacement souhaité, le caractère 0 ne se changerait pas en caractère X et aucun signal sonore ne serait émis. En outre, le système de contrôle par ordinateur est programmé de façon à empêcher l'identification d'un tube à essais subséquent avant que ne soit détectée la réception du tube à essais 31 précédemment identifié, dans le logement à l'emplacement désiré dans le support de tubes à essais. De cette façon, un opérateur/technicien ne peut poursuivre les identifications d'autres tubes à essais avant que le tube à essais identifié ne soit correctement placé dans le support de tubes à essais. Après chargement complet du support de tubes à essais avec des tubes à essais identifiés, le support de tubes à essais est transféré dans le transporteur de support de tubes à essais 20 sur l'instrument principal 12.

Le transporteur de support de tubes à essais 20 fait avancer le support de tubes à essais 22 jusqu'à ce que l'on enregistre l'arrivée de la première rangée de tubes à essais directement sous une station de transfert, généralement indiquée par le numéro 44. La station de transfert transfère (et, si nécessaire, dilue) les échantillons de patients des tubes à essais identifiés 30 dans les alvéoles pour réaction correspondantes 46 de la plaque Microtiter^R 28. Après qu'une rangée d'échantillons de patients provenant des tubes à essais identifiés 30 ait été automatiquement transférée dans les alvéoles pour réaction correspondantes 46 dans la plaque Microtiter^R 28, la première rangée de la plaque Microtiter^R avance dans le sens du traitement, au-dessus

d'une première extrémité 48 d'une surface d'incubation allongée 50. La surface d'incubation a une seconde extrémité 51 décalée par rapport à la première extrémité. Le transfert des échantillons de patients d'une rangée
 5 de tubes à essais à une rangée d'alvéoles pour réaction (y compris la dilution, si nécessaire) demande moins de quatre minutes. Pour ce faire, la ligne de traitement 24 de la plaque Microtiter^R possède un transporteur de plaque Microtiter^R 52 qui fait avancer toutes les quatre
 10 minutes la plaque Microtiter^R par incrément, d'une distance centre-à-centre entre rangées d'alvéoles pour réaction.

Après transfert d'un échantillon de patient (ou sa dilution) dans une alvéole pour réaction corres-
 15 pondante, l'extrémité de la station de transfert est lavée dans une station de lavage 45, qui sera décrite de manière plus détaillée ci-après.

La ligne de traitement 24 de la plaque Microtiter^R a une première et une seconde station de traite-
 20 ment 54 et 56 qui sont espacées l'une de l'autre et de la première extrémité 48 de la surface d'incubation allongée 50, pour définir une première et une seconde période d'incubation. Les stations de traitement sont mobiles l'une par rapport à l'autre par incréments égaux
 25 à une distance entre rangées (distance parcourue par le transporteur 52 de plaques Microtiter^R toutes les quatre minutes) de façon à fournir les moyens de faire varier les périodes d'incubation en fonction du test particu-
 lier à effectuer.

30 La première station de traitement effectue un certain nombre de fonctions. Les alvéoles pour réaction 46 sont initialement enduites d'un premier réactif qui est capable de fixer un analyte suspecté d'être présent dans les échantillons de patients. Après incubation des
 35 échantillons de patients et du premier réactif durant la première période d'incubation (définie par la durée

requis pour parcourir la distance entre la première extrémité 48 de la surface d'incubation allongée 50 et l'emplacement de la première station de traitement 54), la station de traitement élimine simultanément
 5 l'échantillon du patient et tout analyte non fixé hors de chaque alvéole pour réaction dans une rangée. La première station de traitement lave ensuite soigneusement et simultanément chacune des alvéoles pour réaction d'une rangée et puis ajoute séquentiellement une
 10 quantité prédéterminée d'un reporteur/second réactif conjugué dans chaque alvéole pour réaction dans la rangée.

Pour accomplir le lavage, l'échantillon de patient et l'analyte non fixé sont d'abord éliminés des
 15 alvéoles pour réaction d'une rangée grâce à une ligne d'aspiration 58 qui se vide dans un conteneur pour produits biologiques à risques 60 contenant une solution de blanchiment. Le conteneur pour produits biologiques à risques est maintenu à une pression légèrement négative
 20 (désignée par "atmosphérique"), grâce à une pompe à vide 62.

Chaque alvéole pour réaction dans la rangée est ensuite lavée avec une solution pour lavage contenue dans un flacon pour solution de lavage 64 grâce à la
 25 ligne de lavage 66, au moyen d'une pompe 68 pulsante à liquide, opérée par solénoïde. La solution de lavage est aspirée des alvéoles pour réaction comme déjà décrit ci-dessus.

La première station de traitement ajoute
 30 ensuite séquentiellement le reporteur/second réactif conjugué provenant d'un flacon pour conjugué 70 via une ligne pour conjugué 72. La séquence aspiration/lavage/addition du conjugué peut s'effectuer en moins d'une minute. Le réactif conjugué est ensuite incubé durant la
 35 seconde période d'incubation, qui est définie par la

durée requise pour parcourir la distance entre la première station de traitement 54 et la seconde station de traitement 56.

Quand la première rangée d'alvéoles pour
 5 réaction 46 arrive à la position occupée par la seconde station de traitement 56, une séquence d'étapes commence de manière similaire à la séquence d'étapes qui s'effectuent à la première station de traitement. Le reporteur/
 10 second réactif conjugué non fixé est simultanément éliminé de chaque alvéole pour réaction dans la rangée grâce à la ligne d'aspiration 74 et est placé dans un conteneur 60 pour produits biologiques à risques. Chacune des micro-alvéoles dans la rangée est ensuite simultanément lavée avec une solution de lavage provenant
 15 d'un flacon 64 pour solution de lavage, au moyen d'une seconde pompe 76 à liquide entraînée par solénoïde dans une seconde ligne de lavage 78. Une quantité prédéterminée d'un substrat chromogène provenant d'un flacon pour substrat chromogène 80 est ensuite séquen-
 20 tiellement ajoutée à chaque alvéole d'une rangée via une ligne pour substrat 82. L'élimination du reporteur/
 second réactif conjugué non-fixé de chacune des alvéoles pour réaction dans la rangée, le lavage de chaque alvéole pour réaction d'une rangée, et l'addition d'une
 25 quantité prédéterminée d'un substrat chromogène à chacune des alvéoles pour réaction dans la rangée peuvent être effectuées en moins de dix secondes.

Après une troisième période d'incubation relativement courte, une solution d'arrêt contenue dans
 30 un flacon pour solution d'arrêt 84 est séquentiellement ajoutée à chacune des alvéoles pour réaction de la rangée via une ligne pour solution d'arrêt 86. L'addition de la solution d'arrêt peut être effectuée en moins de cinq secondes.

35 Après addition du réactif chromogène et incubation de la plaque Microtiter^R durant la troisième

période d'incubation, une coloration va se développer proportionnellement à la quantité d'analyte fixé présent. L'addition de la solution d'arrêt à la fin de la troisième période d'incubation stoppe toutes les
5 réactions dans la rangée d'alvéoles pour réaction.

Un photodensimètre 88 vertical et mobile est placé à la sortie 90 de la ligne de traitement 24 des plaques Microtiter^R. Le photodensimètre détermine la densité optique de la solution dans chacune des alvéoles
10 pour réaction d'une rangée à des longueurs d'ondes spécifiques. Pour certaines analyses, p.ex. du LAV, cette information est ensuite comparée, par le système de contrôle par ordinateur 14, aux valeurs d'absorbance pour des témoins positifs et négatifs qui ont été inclus
15 dans l'analyse par Microtiter^R. Sur base de cette comparaison, le système de contrôle par ordinateur indiquera sur l'écran 36 les résultats soit positifs ou soit négatifs des tests pour chaque échantillon de patient présent dans les tubes à essais identifiés 30. Pour
20 certaines analyses, si des résultats positifs sont enregistrés pour chaque échantillon de patient, le test doit être répété pour chaque échantillon individuel.

Il est bien évident pour les experts en cette matière que, une fois que le support de tubes à essais
25 22 a été transféré dans le transporteur de support de tubes à essais 20, une seconde série de tubes à essais pour échantillons de patients peut être identifiée et disposée dans les emplacements appropriés d'un second support de tubes à essais (non représenté), placé sur le
30 plateau 38 de la station de chargement à présent libre.

Il est important de noter qu'une fois que l'identification des tubes à essais pour échantillons de patients 30 a été enregistrée par le système de contrôle par ordinateur 14 et que le support des tubes à essais
35 22 complètement chargé a été transféré dans le transporteur de support de tubes à essais 20, aucune

intervention humaine ultérieure n'est nécessaire pour terminer le test. Par conséquent, la possibilité d'inexactitudes dans les résultats des tests, dues à des erreurs humaines, est virtuellement éliminée. En outre, la variation maximum de la durée de réaction entre deux échantillons de patients quelconques (erreur de début-à fin) est de quatre minutes, variation qui est considérée comme insignifiante. De plus, le traitement parallèle/série des rangées d'alvéoles pour réaction minimise les écarts de température et autres variations de traitement de rangée à rangée puisque chaque rangée est soumise aux mêmes conditions opératoires.

Description détaillée en utilisant un test ELISA pour l'anticorps du LAV

La description détaillée suivante utilise un test ELISA pour l'anticorps du LAV (limphadenopathy-associated virus), fabriqué par Genetic Systems, Inc. Seattle, Washington, et vendu sous la marque déposée LAV EIATM. Le test pour le LAV EIATM de Genetic Systems est produit à partir du virus propagé dans une lignée de cellules CEM. La lignée de cellules injectées est cultivée et le virus est purifié par centrifugation. Le concentré viral est interrompu et inactivé en utilisant un agent chaotropique et de la chaleur avant de couvrir les alvéoles pour réaction de la plaque Microtiter^R. La description détaillée suivante décrit aussi l'utilisation de l'instrument 10 avec un test ELISA pour la détection de l'antigène de surface de l'hépatite B, produit par Connaught Laboratories Ltd., Willowdale, Ontario, Canada

Il est bien évident que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration. L'instrument automatisé 10 pour analyse d'échantillons de patients est hautement polyvalent et peut être adapté pour

effectuer de nombreux autres tests de type ELISA.

L'application préférée a été développée pour traiter indépendamment des plaques Microtiter^R préparées pour la détection de l'anticorps du LAV et de l'antigène de surface de l'hépatitis B. Ces deux tests sont particulièrement importants dans les programmes de contrôle du sang pour les hôpitaux et autres institutions. Comme on le comprendra aisément à la lecture de la description suivante, l'appareil peut être ajusté et modifié pour effectuer divers autres tests et des tests qui doivent encore être mis au point.

Comme déjà mentionné, l'instrument automatisé pour analyse d'échantillons de patients possède quatre composants principaux : l'instrument principal 12, le système de contrôle par ordinateur 14, le module de service électronique 16 et la station de chargement du support de tubes à essais 18. Le système de contrôle par ordinateur sert à coordonner les différentes actions de l'instrument principal 12 et sert de mémoire pour la localisation des échantillons de patients. Le module de service électronique 16 convertit les signaux digitaux du système de contrôle par ordinateur en signaux analogues de commande pour divers moteurs et systèmes dans l'instrument principal 12. Le module de service électronique convertit aussi des signaux analogues provenant des sondes de feed-back et d'autres détecteurs sur l'instrument principal en signaux digitaux à utiliser par le système de contrôle par ordinateur. La station de chargement 18 des supports de tubes à essais est équipée d'un dispositif de détection confirmant la réception des tubes à essais identifiés dans les logements appropriés des supports de tubes à essais.

Une vue plus détaillée de la station de chargement 18 des supports de tubes à essais est donnée à la Figure 18. La station de chargement des supports de tubes à essais comprend le support de tubes à essais 22,

qui présente une plaque supérieure 100, une plaque intermédiaire 110 et une plaque de fond 112. Les plaques sont interconnectées, de façon à être espacées les unes des autres, par six colonnes supports verticales 114, placées à la périphérie du support de tubes à essais 22, une colonne étant placée à chaque coin du support. Chaque plaque possède une série matricielle régulière d'ouvertures circulaires 116 qui définissent les logements des tubes à essais 40. Dans cette application préférée, les logements sont conçus pour recevoir des tubes à essais de 12 x 75 mm, 13 x 100 mm ou autres dimensions standards. Le diamètre des logements 40 est légèrement plus grand que le diamètre de ces tubes à essais afin de permettre un mouvement vertical relatif des tubes à essais dans les logements après que les tubes aient été placés.

Une des colonnes verticales 114, comme indiqué à la Figure 18, est décalée par rapport à la position de coin 118. Chaque colonne verticale possède des tétons d'indexation 120 s'étendant en bout de la colonne sous la plaque de fond 112; ces tétons sont logés dans des trous pour tétons correspondants 122 dans le plateau 38 de la station de chargement. Les tétons d'indexation 120 peuvent par conséquent s'aparer aux trous pour tétons 122 uniquement quand le support de tubes à essais est orienté dans une seule direction. Le plateau 38 de la station de chargement est pourvu d'un coussinet contacteur membrane multi-position 124 placé sous le support et disposé sur le plateau de la station de chargement avec le support convenablement orienté grâce aux tétons d'indexation. Le coussinet possède un contacteur membrane 126 sensible à la pression normalement ouvert localisé sous l'emplacement de chaque logement des tubes à essais 40.

Comme on peut le constater aisément à la Figure 6, la nature élastique du contacteur membrane

surélève légèrement le tube à essais 30 par rapport à sa position de repos dans le support de tubes à essais 22. Le contacteur est seulement fermé quand le technicien/opérateur insère le tube à essais dans le logement et

5 pousse le tube vers le bas contre le contacteur membrane avec suffisamment de force pour actionner le contacteur. Celui-ci enregistre le placement du tube à essais et fait que l'écran 36 indique que le tube à essais identifié a été placé dans le logement correct désiré. Quand

10 le technicien/opérateur relâche le tube à essais, le contacteur 126 reprend sa position ouverte normale. Ce dispositif de contacteurs membranes permet d'utiliser un circuit de décodage conventionnel 128 (voir Figure 1) pour entrer dans le système d'ordinateur 14 la position

15 coordonnée d'un tube à essais inséré. D'autres systèmes pourraient y être substitués. Par exemple, des détecteurs optiques pourraient être utilisés pour déterminer si un tube à essais est présent ou non dans le logement, fournissant ainsi en continu une information constante

20 permettant de savoir si oui ou non un tube à essais a été inséré ou enlevé.

Comme déjà mentionné, il est préférable d'utiliser un lecteur de code barres 32 pour entrer l'information concernant l'échantillon de patient, à

25 partir d'un marquage par code barres 130 appliqué à l'extérieur de chaque tube à essais 30, afin d'identifier un échantillon de patient, comme cela se pratique actuellement dans de nombreux hôpitaux importants et dans d'autres institutions. Des lecteurs de code barres

30 sont disponibles pour un grand nombre d'ordinateurs personnels en tant qu'équipement facultatif. Dans le cas où un lecteur de code barres n'est pas disponible ou souhaité, l'information concernant l'échantillon de patient peut être introduite dans le système d'ordinateur

35 14 via le clavier 34. L'application préférée utilise un ordinateur personnel compatible avec IBM;

cependant, tout système d'ordinateur possédant au moins 640 kilobytes de RAM (random access memory) devrait être suffisant pour utiliser le logiciel avec l'instrument automatisé 10 pour analyse d'échantillons de patients.

5 Le système d'ordinateur 14 est aussi programmé pour afficher des instructions particulières concernant chaque test individuel à effectuer. Pour les tests du LAV EIA, deux témoins positifs et trois témoins négatifs doivent être analysés avec chaque plaque Microtiter^R ou
 10 chaque plaque Microtiter^R partielle. Les témoins positifs contiennent du sérum humain possédant une immunoglobuline anti-LAV, qui est non-réactive avec le HBsAg et non infectieuse pour le LAV. (traité thermiquement). Les témoins positifs établissent une valeur maximum
 15 acceptable pour une absorbance totale. Les témoins négatifs établissent une absorbance totale qui, ajoutée à une valeur prédéterminée, établit la valeur de coupure pour un résultat de test positif. Comme indiqué à la Figure 8, la plaque 28 possède des languettes à alvéoles
 20 pour réaction amovibles 132 (comprenant une rangée entière d'alvéoles) qui peuvent être enlevées si l'on désire analyser moins de nonante six échantillons.

Les logements 40 des tubes à essais sont espacés les uns des autres, de centre à centre,
 25 d'environ 1,9 cm. La plaque supérieure 100 comprend aussi des logements de godets pour dilution 134 qui, suivant un arrangement matriciel régulier, sont espacés les uns des autres, de centre à centre, d'environ 1,9 cm, mais latéralement décalés de 0,95 cm par rapport aux
 30 emplacements coordonnés des logements des tubes à essais 40. Par conséquent, le décalage latéral (dans les deux directions horizontales) du centre d'un logement de godet pour dilution 34 au centre d'un logement de tube à essais 40 est de 0,95 cm.

35 Une paire de courroies sans fin écartées 142 fait avancer le support de tubes à essais 22 à partir

d'une première extrémité du transporteur du support de tubes à essais 20. Comme on peut le voir à la Figure 7, les courroies présentent des dépressions 144, à des intervalles de 0,95 cm, correspondant aux distances
 5 séparant les logements des godets pour dilution 134 et les logements des tubes à essais 40. Les dépressions sont adaptées de manière à recevoir les tétons d'indexation 120 afin de positionner correctement le support de tubes à essais 22 sur le transporteur du support de
 10 tubes à essais.

Comme présenté à la Figure 4, le support de tubes à essais 22 est latéralement positionné par des barres allongées 145 placées à l'extérieur des courroies 142. Les courroies sont chacune entraînées par une paire
 15 de roues motrices écartées 146 qui, pour leur rotation, sont connectées de manière fixe aux extrémités d'un axe de transmission 148 actionné par un moteur et d'un axe libre 150. Les courroies sans fin 142 sont entraînées en incréments successifs de 0,95 cm, par un moteur 152 à
 20 courant alternatif tournant à 300 tpm, ayant un engrenage démultiplicateur 154 qui réduit la rotation de l'axe 148 jusqu'à 8 tpm quand le moteur 152 fonctionne sous son voltage nominal.

La vitesse angulaire et la rotation du moteur
 25 152, ainsi que de tous les autres moteurs à courant alternatif qui seront décrits ci-dessous, sont contrôlées par un circuit triac dans le module de service électronique 16. La position angulaire de l'axe 148 est programmée par un mécanisme de feed-back 156 indiqué à
 30 la Figure 9. Le mécanisme de feed-back a une roue à pales 158 possédant plusieurs pales 164 solidaires de l'axe afin de tourner avec celui-ci. Un couple détecteur/émetteur optique 160 chevauche la roue à pales de telle sorte que les ouvertures 162 dans la roue, qui définis-
 35 sent les pales, puissent être détectées par le couple détecteur/émetteur optique. Les émissions du couple

détecteur/émetteur 160 sont transmises au module de service électronique 16, où un circuit conventionnel compte le nombre de pales passant en fonction du temps, de sorte que le système d'ordinateur 14 peut contrôler le mouvement des courroies sans fin 142.

Les pales de la roue à pales sont décalées d'environ 0,95 cm au droit de la position du couple détecteur/émetteur. De cette manière, la détection du passage d'une pale indique que le support de tubes à essais 22 a avancé de la distance entre un centre de godet de dilution et un centre de tube à essais.

Le système d'ordinateur 14 est programmé de façon à faire avancer le support de tubes à essais 22 sur le transporteur du support de tubes à essais 20, jusqu'à ce qu'un réflecteur 166 soit détecté par un couple détecteur/émetteur optique 168, indiquant ainsi qu'une première rangée 170 de logements pour tubes à essais 40 est centrée sous la station de transfert 44. Si le réflecteur n'est pas détecté endéans une demi révolution complète des courroies sans fin 142, le système d'ordinateur indique que l'opérateur n'a pas placé le support de tubes à essais sur le transporteur du support de tubes à essais 20 ou bien que le support est mal orienté de 180° par rapport à la position correcte.

Le transporteur du support de tubes à essais 20, ainsi que d'autres composants de l'instrument principal 12, y compris les lignes de traitement de la plaque Microtiter^R 24 et 25, sont maintenus au-dessus d'un socle pour instrument principal 172 par les supports 174, comme indiqué aux Figures 3, 4 et 5.

Des parties de la station de transfert 44 et un mécanisme associé pour contrôle du diluant 180 sont présentés en détails à la Figure 11. D'autres détails de la station de transfert sont présentés aux Figures 3 et 5. La station de transfert possède des supports

verticaux 182 qui sont connectés au socle de l'instrument principal 172 latéralement à l'extérieur du transporteur de tubes à essais 20 et de la ligne de traitement de la plaque Microtiter^R 26, et qui supportent deux tiges transversales 210 et 212. Les tiges transversales supportent de manière coulissante une pipette automatique mobile 214 qui prélève l'échantillon de patient hors des tubes à essais 30 dans le support de tubes à essais 22 sur le transporteur 20, effectue les dilutions nécessaires, et transfère l'échantillon de patient dilué et non-dilué dans deux plaques Microtiter^R 28 séparées, une plaque comportant nonante six alvéoles 216 et une plaque comportant nonante six alvéoles 218, respectivement. On peut également utiliser des plaques d'autres dimensions, telles que des plaques à quarante huit alvéoles, etc.

Pour un test de l'anticorps du LAV, on utilise la plaque 216. Pour un test de l'antigène de surface de l'hépatite B, on emploie la plaque 218. La pipette automatique mobile 214 est connectée à une chaîne de transmission en boucle 220 dont une portion est entraînée sur une roue dentée libre 222 et dont la portion opposée est entraînée sur une roue dentée de transmission motrice 224. Pour lui imprimer un mouvement rotatif, la roue dentée motrice est reliée à un moteur à courant continu conventionnel 225 ayant un contrôle de feed-back type quadrature (deux détecteurs localisés de façon à être hors phase de 90° par rapport aux pales, afin d'indiquer la direction du mouvement). Le moteur 225 est contrôlé par un contrôleur DC HCTL-1000 de Hewlett-Packard placé dans le module de service électronique 16. Ce système d'entraînement permet de positionner latéralement de manière précise la pipette automatique mobile au-dessus de chaque logement de tube à essais 40 dans le support de tube à essais positionné 22.

La pipette automatique mobile 214 est

constituée d'un tube de pipette 230 possédant une extrémité ouverte 232 et une extrémité recevant le diluant 234. Comme on peut le constater de la meilleure manière aux Figures 5 et 11, l'extrémité recevant le diluant est maintenue par un bloc mobile 236 permettant son mouvement vertical. Le bloc possède un trou fileté qui reçoit une vis filetée 240. La vis filetée possède une poulie 244 fixée à une de ses extrémités et qui est actionnée par une courroie 246 entraînée sur une poulie motrice 248. La poulie motrice est actionnée par un moteur à courant continu 250 ayant un mécanisme de feed-back type quadrature 252 et contrôlé par un circuit DC HCTL-1000 de Hewlett-Packard, tel que celui décrit précédemment. La rotation choisie de la vis 240 par le moteur 250 provoque le mouvement vers le haut ou vers le bas du bloc mobile 236, qui ainsi élève ou abaisse le tube pipette 230.

Une plaque verticale 254 supporte une plaque horizontale supérieure 256 et une plaque horizontale inférieure 258. la plaque horizontale supérieure supporte le moteur à courant continu 250 et soutient, en permettant sa rotation, l'extrémité supérieure de la vis filetée 240. La plaque horizontale inférieure 258 fournit un support rotatif pour l'extrémité inférieure de la vis filetée 240 et un support coulissant pour le tube pipette 230. Le bloc mobile 236 est positionné en engagement coulissant avec la plaque verticale 254 afin d'empêcher la rotation du bloc mobile quand la vis est en rotation. Le bloc mobile possède aussi une languette solidaire 260 qui active un détecteur solidaire 262, ce qui est requis par Hewlett-Packard dans son système de contrôle de moteur à courant continu.

Comme indiqué à la Figure 12, l'extrémité ouverte du tube pipette 232 possède deux électrodes 264 qui ont leurs extrémités libres 266 positionnées au niveau d'une extrémité inférieure 268 de l'extrémité

ouverte 232. Les électrodes détectent le niveau 270 de l'échantillon de patient dans le tube à essais 30 dans lequel le tube pipette 230 est inséré et indiquent à l'appareil de contrôle du moteur à courant continu 250 de stopper la rotation de la vis filetée 240.

En se référant à la Figure 11, on peut constater que le mécanisme de contrôle du diluant 180 possède une soupape de rupture à volume mort faible 280 qui est actionnée par un moteur à courant alternatif 282, similaire au moteur à courant alternatif 152. La soupape de rupture assure une continuité soit entre un cylindre seringue de précision 284 et une ligne de fourniture du diluant 286 ou soit entre le cylindre seringue de précision et une ligne d'appoint du diluant 288. La ligne de fourniture du diluant est connectée à un flacon de réserve de diluant 280, comme indiqué à la Figure 1. La soupape de rupture 280 possède un mécanisme de feedback 290 comprenant deux détecteurs optiques 292 et 294 qui indiquent la position de la soupape en fonction de la position de rotation détectée des ouvertures 296 dans un bord périphérique 299 de la soupape.

A l'intérieur du cylindre seringue de précision 284 est monté un piston 300 à mouvement de va-et-vient. Le piston est connecté à une tige plongeur 310 qui est fixée à un bloc coulissant du piston 312 par une plaque 314. A la tige plongeur, sur le côté opposé de la plaque, est fixée une vis filetée 316 qui est vissée dans un écrou (non représenté). L'écrou est placé dans une gaine 320 qui est fixée à ses extrémités aux paliers de butée supérieur et inférieur 322 et 324, afin de tourner avec ceux-ci. Le palier de butée inférieur 324 est actionné par un moteur à courant continu 326 similaire au moteur à courant continu 250 et au moteur à courant continu 225, qui actionne la roue dentée d'entraînement 224, déjà décrite. Comme cela est requis par le circuit de contrôle DC HCTL-1000 de Hewlett-

Packard, on utilise un feed-back type quadrature et un détecteur solidaire 336.

Une plaque horizontale 328 est fixée à une plaque verticale 330. La plaque horizontale maintient le
5 moteur à courant continu 326 et le mécanisme de feed-back type quadrature associé, un système de transmission par courroie 332 et l'assemblage manchon et palier de butée 320, 322 et 324. Le bloc coulissant du piston 312 est positionné en engagement coulissé avec la plaque
10 verticale 330 afin d'empêcher la rotation du piston 300 à l'intérieur du cylindre seringue de précision 284 quand le piston a un mouvement de va-et-vient. Le bloc coulissant du piston 312 possède aussi une cache 334 qui interrompt le faisceau lumineux dans le détecteur solidaire 336, indiquant ainsi la course montante maximum du
15 piston 300.

La plaque verticale 254 sur la pipette automatique mobile 214 est aussi pourvue d'une cache (non représentée) qui interagit avec un détecteur d'indication d'une première colonne 338 pour la ligne de traitement de l'anticorps du SIDA 24 et avec un détecteur
20 d'indication d'une première colonne 340 pour la ligne de traitement de l'antigène de surface de l'hépatitis B 26. Ces détecteurs indiquent la position de la première colonne des alvéoles de chaque plaque 216 et 218, comme indiqué à la Figure 4. Un détecteur solidaire 342 est également prévu. Ces détecteurs sont montés sur une gorge horizontale 344 qui est placée entre les supports
25 verticaux 182.

30 Quand on effectue à la fois des analyses d'hépatitis B et de LAV, le système de contrôle par ordinateur 14 est programmé de manière à faire fonctionner la station de transfert 44 de la façon suivante. Le tube pipette 230 est en premier lieu chargé avec du
35 diluant provenant de la ligne d'appoint de diluant 288, grâce au mécanisme de contrôle du diluant 180. Le

mécanisme de contrôle du diluant aspire une petite bulle d'air dans la pipette 230 au travers de l'extrémité ouverte du tube pipette 232, de manière à former un petit intervalle d'air entre le diluant dans le tube
5 pipette 230 et n'importe quel échantillon ou échantillon dilué de patient qui sera ensuite aspiré. Cet intervalle d'air sert à isoler l'échantillon de fluide ou échantillon de fluide dilué aspiré vis-à-vis de la colonne de diluant située au-dessus.

10 Le système de contrôle par ordinateur 14 instruit ensuite le moteur 225, qui actionne la roue dentée 244, de positionner latéralement le tube pipette 230 au-dessus du premier échantillon de patient (les témoins positifs et négatifs sont traités d'abord sous
15 l'instruction du système contrôle par ordinateur). Par l'action du moteur à courant continu 250, le tube pipette 230 descend jusqu'à ce que le niveau de l'échantillon de patient 270 soit atteint, comme indiqué par les électrodes 264. Cinq microlitres de l'échantillon de
20 patient sont ensuite aspirés dans la pipette puis la pipette est soulevée pour dégager les sommets des tubes à essais, comme représenté à la Figure 5.

Une première dilution est préparée en déplaçant latéralement le tube pipette 230 de manière à
25 positionner le tube au-dessus d'un godet pour dilution 348 directement adjacent au tube à essais hors duquel l'échantillon a été aspiré, et en ajoutant à la totalité de l'échantillon aspiré dans le godet pour dilution 95 microlitres de diluant, mesuré et distribué dans le
30 godet pour dilution par le mécanisme de contrôle du diluant.

Une méthode préférée permettant d'alimenter les godets pour dilution est présentée à la Figure 18. Un gabarit de godets pour dilution à jeter 346 est
35 positionné au-dessus du support de tubes à essais 22 et présente des godets pour dilution 348 ajustés de manière

à être placés dans les logements pour godets à dilution 134 dans la plaque supérieure du support 100. Le gabarit possède aussi des ouvertures 350 permettant l'insertion sans contrainte des tubes à essais dans les logements pour tubes à essais 40 placés en dessous. Si on utilise ce type d'arrangement de godets pour dilution, l'échantillon de patient et le diluant formant la première dilution sont distribués dans l'alvéole pour dilution 348 immédiatement adjacente au tube à essais pour échantillon correspondant 30. Le support de tubes à essais 22 et la pipette automatique mobile 214 sont mus de manière appropriée par le moteur à courant alternatif 152 et le moteur à courant continu 225, respectivement, afin de positionner l'extrémité ouverte 132 du tube pipette au-dessus du godet pour dilution correct.

Le mécanisme pour contrôle du diluant 180 aspire ensuite une autre bulle d'air dans le tube pipette 230 avant d'aspirer dans le tube pipette cinq microlitres de la première dilution provenant du godet pour dilution. La pipette automatique mobile 214 déplace ensuite latéralement le tube pipette 230 pour le positionner au-dessus de l'alvéole pour réaction correspondante 46 dans la plaque 216, comme indiqué par le premier détecteur indicateur de colonne 338 et le dispositif de feed-back type quadrature sur le moteur à courant continu 225 qui actionne la roue dentée 224. Comme déjà indiqué, la plaque 216 est utilisée pour le test du LAV.

Les cinq microlitres de la première dilution sont distribués dans l'alvéole pour réaction correspondante 46 avec 95 microlitres supplémentaires de diluant, afin de former dans l'alvéole pour réaction une seconde dilution consistant approximativement en une partie d'échantillon de patient pour 400 parties de diluant. Le tube pipette 230 est ensuite déplacé latéralement pour le lavage de l'extrémité de la pipette 232 à la station

de lavage 45. Comme indiqué à la Figure 2, la solution de lavage provient d'un flacon pour solution de lavage 360 et est fournie à la station de lavage 45 pour extrémité de pipette via une ligne pour solution de lavage 362. Le flacon pour solution de lavage d'extrémité de pipette est pressurisé par une pompe à air régulée 364. Le débit de la solution de lavage est contrôlé par une soupape 366, dont le temps d'ouverture est contrôlé par le système de contrôle par ordinateur 14. La station de lavage d'extrémité de pipette est soumise à aspiration par une ligne pour aspiration de la solution de lavage de la station de lavage 368 qui envoie la solution de lavage aspirée dans un conteneur pour produits biochimiques à risques 60. Durant la procédure de lavage, le tube pipette 230 est balayé avec le diluant par le mécanisme de contrôle du diluant 180.

Après achèvement de la procédure de lavage de l'extrémité de pipette, une bulle d'air est à nouveau aspirée dans le tube pipette 230 et le tube pipette est déplacé latéralement de façon à reprendre une fois de plus sa position au-dessus du tube à essais 30 dans le support 22 contenant l'échantillon de patient, afin d'aspirer dans le tube pipette environ 220 microlitres du même échantillon de patient. Le tube pipette automatique mobile 214 déplace ensuite latéralement le tube pipette 230 afin de le positionner au-dessus de l'alvéole pour réaction 46 correspondante dans la plaque 218, comme indiqué par le premier détecteur indicateur de colonne 340 et le moteur à courant continu à feed-back type quadrature qui actionne la roue dentée 224. L'échantillon de patient non dilué est transféré dans l'alvéole pour réaction correspondante. On a observé que, bien que 220 microlitres de l'échantillon de patient soient aspirés dans le tube pipette, environ 20 microlitres restent sur la paroi interne de la pipette et celle-ci doit être balayée dans une séquence de

lavage d'extrémité de pipette ultérieure, comme décrit plus haut. Comme déjà indiqué, la plaque 218 est utilisée pour le test de l'antigène de l'hépatite B.

La séquence ci-dessus est répétée jusqu'à ce que la première rangée de chacune des plaques 216 et 218 soit remplie avec la quantité appropriée de l'échantillon de patient dilué et de l'échantillon de patient non dilué, respectivement. A la vitesse à laquelle l'instrument opère, les deux rangées peuvent être remplies en moins de quatre minutes. On fait par conséquent avancer les plaques toutes les quatre minutes le long des lignes de traitement 24 et 26, respectivement, en incréments égaux à l'espace compris entre les alvéoles adjacentes, de centre à centre des alvéoles pour réaction. Ceci laisse suffisamment de temps pour remplir chaque rangée successive avant que les rangées ne soient avancées de l'incrément suivant.

Comme représenté à la Figure 4, chaque ligne pour traitement de plaque 24 et 26 possède deux guides directeurs 370 et 372 ayant chacun une paire de rainures latérales, opposées, s'étendant longitudinalement, 374 et 378, adaptées pour recevoir les rebords 378 s'étendant latéralement à l'extérieur, à la base des plaques 216 et 218. Chaque guide directeur présente à son début des portions ouvertes vers le haut 380 et 382, respectivement, qui sont découpées pour faire apparaître les rainures 374 et 378, de sorte que les plaques puissent être insérées à partir du dessus dans les rainures. Chaque ligne pour traitement de plaque 24 et 26 comprend une courroie sans fin 410 et 412, respectivement, qui est entraînée par les poulies 414 et 416, respectivement, afin de déplacer les plaques dans le sens des opérations. Les courroies 410 et 412 sont garnies de griffes de prise 417 distantes d'une longueur de plaque afin de positionner correctement les plaques sur les courroies sans fin. Les poulies 414 et 416 sont garnies de dents

à la périphérie afin d'éviter le glissement des courroies.

Les poulies sont fixées à des axes d'entraînement 418 et 419, qui sont mis en rotation par des
 5 moteurs à courant alternatif 420 et 421, similaires au moteur d'entraînement à courant alternatif 152. La rotation des axes d'entraînement 418 et 419 est programmée par des mécanismes à feed-back 422 et 423, similaires au mécanisme à feed-back 156. La longueur de l'arc
 10 entre les caches de la roue à caches sur le détecteur est égale à la distance comprise entre les centres de rangée à rangée sur les plaques. Par conséquent, la détection d'une cache par le détecteur indique que la plaque a été avancée d'une rangée. Une fois que les
 15 parties de guidage découvertes 380 et 382 sont dépassées sur les guides directeurs 370 et 372, les plaques 216 et 218 peuvent être enlevées uniquement en inversant la direction des courroies sans fin 410 et 412 pour remplacer les plaques au niveau des parties ouvertes ou,
 20 par rotation, les amener à sortir à l'extrémité.

Les émetteurs optiques 424 et 426 émettent des faisceaux qui sont détectés par les détecteurs optiques 428 et 430. Les émetteurs et les détecteurs sont positionnés de façon à ce que l'interruption des faisceaux
 25 lumineux émis par les plaques 216 et 218 indique que la première rangée de chaque plaque est placée sous le tube pipette 230, par mouvement latéral approprié de la pipette automatique mobile 214.

Après que l'échantillon de patient dilué ait
 30 été ajouté à une rangée de la plaque 216 et après que l'échantillon de patient non dilué ait été ajouté à une rangée de la plaque 218, les plaques sont toutes deux déplacées, généralement simultanément, par les courroies sans fin 410 et 412, de un incrément jusqu'à la première
 35 extrémité 48 de la surface d'incubation allongée 50 pour les lignes de traitement des plaques correspondantes 24

et 26, comme décrit précédemment. Il faut remarquer que ce mouvement par incréments positionne la rangée d'alvéoles suivante pour son remplissage par le tube pipette.

5 Les surfaces d'incubation 50 sont construites chacune à partir d'une plaque d'aluminium allongée de 1,27 cm d'épaisseur. Une résistance de chauffage avec caoutchouc siliconé 436 est fixée à la face inférieure de la surface d'incubation allongée. Ce réchauffeur est
10 contrôlé par thermostats grâce à un circuit conventionnel dans le module de service électronique 16 suivant des instructions préprogrammées fournies par le système de contrôle par ordinateur 14. Pour ces tests, les thermostats sont réglés pour maintenir une température
15 d'environ 37°C. Le réchauffeur fonctionne de manière proportionnelle : plus grande est la différence de température existant entre la température mesurée par thermostats et la température souhaitée, plus longtemps le réchauffeur est maintenu en service.

20 Les premières périodes d'incubation pour chaque ligne de traitement de plaques 24 et 26 sont déterminées par la durée requise pour que les plaques parcourent par incréments la distance comprise entre la première extrémité 48 des surfaces d'incubation allon-
25 gées 50 et les premières stations de traitement 54. Pour le test de l'anticorps du LAV et le test de l'antigène de surface de l'hépatite B, la première période d'incubation pour chaque ligne de traitement doit être d'une heure. Comme déjà mentionné, les premières et secondes
30 stations de traitement 54 et 56 sont mobiles l'une par rapport à l'autre et par rapport aux surfaces d'incubation afin de choisir la longueur de la période d'incubation souhaitée. Pour établir la période d'incubation d'une heure, les premières stations de traitement
35 doivent être positionnées à une distance suffisante des premières extrémités 48 de façon à ce que chaque rangée

d'alvéoles pour réaction bénéficie de quinze incréments de quatre minutes pour incubation. Au moment où chaque rangée atteint la fin de la période d'incubation, cette rangée sera localisée sous la première station de traitement.

Les première et seconde stations de traitement 54 et 56 sont de construction substantiellement identique. Comme on peut le constater aisément aux Figures 3, 5 et 13, les première et seconde stations de traitement sont mobiles dans un plan vertical le long de la ligne de traitement. Chaque station de traitement possède un cadre 440 qui est supporté par des montants verticaux 444, dont les extrémités sont placées dans des blocs coulissants 446. Les montants passent au travers des blocs manchons 448, qui sont engagés de manière coulissante avec les brides horizontales 450 (voir Figure 4). Les blocs manchons ont des manchons au travers desquels les montants peuvent avoir un mouvement de va-et-vient. Les brides sont garnies de trous ou de cavités placés à des intervalles correspondant à la distance, de centre à centre, entre les rangées d'alvéoles pour réaction de la plaque, afin de positionner convenablement les blocs manchons. Par ces dispositifs, on peut faire varier la position des stations de traitement.

Chaque bloc coulissant 446 est monté de manière à coulisser sur une tige de connection 454, visible à la Figure 3, ayant une extrémité 456 montée excentriquement à la périphérie d'une roue manivelle 458, et une autre extrémité 457 montée excentriquement à une seconde roue manivelle 459. Les roues manivelles sont mises en rotation par un axe d'entraînement 460 qui est actionné par un moteur à courant alternatif 462 similaire au moteur à courant alternatif 152. Les roues manivelles 458 et 459 peuvent être mises en rotation pour élever et abaisser la tige de connection 454 et par

conséquent déplacer simultanément, entre une position élevée et une position basse, les première et seconde stations de traitement 54 et 56, qui sont montées sur la tige grâce aux blocs coulissants 446. Une des roues manivelles 458 possède deux caches 464 (voir Figure 5) similaires au bord périphérique 298 sur le mécanisme de feed-back 290 de la soupape de rupture 280 à faible volume mort. Les caches 464 sont placées suivant un angle de 80° , approximativement. Par conséquent, les détecteurs associés aux caches 464 signalent au système de contrôle par ordinateur 14 quand les blocs coulissants 464 et par conséquent les première et seconde stations de traitement 54 et 56, sont en position tout à fait élevée ou en position tout à fait basse.

Comme on peut le voir à la Figure 14, chaque station de traitement possède un collecteur par aspiration 466 possédant huit tubes d'aspiration verticaux. Chaque tube d'aspiration présente un orifice 470, approximativement au centre du collecteur, afin de réduire, entre les tubes, les différences de pression dues à l'écoulement laminaire. Chaque tube d'aspiration possède aussi une entrée pour fluide 472 placée de façon à être au-dessus du niveau du sommet 474 des alvéoles pour réaction quand les stations de traitement sont en position élevée. La longueur du parcours vertical des stations de traitement est suffisante pour placer l'entrée pour fluide 472 de manière adjacente au fond d'alvéole transparent 476 quand les stations de traitement sont en position basse.

Un vide partiel est formé dans le collecteur par aspiration 466, au moyen des lignes d'aspiration 58 et 74. Un vide partiel est établi, comme déjà mentionné, par une pompe à vide 62. La pompe à vide 62 produit un vide relativement faible. Les lignes d'aspiration 58 et 74 peuvent être indépendamment contrôlées par le système de contrôle par ordinateur 14, grâce à des soupapes

conventionnelles opérées par solénoïde 477 et 478, respectivement. Des aiguilles jauges de dimension 18 sont de préférence utilisées pour les tubes d'aspiration. Le diamètre interne des tubes d'aspiration est d'environ 5 0,84 mm. La vitesse à laquelle tourne le moteur d'entraînement à courant alternatif 462 est contrôlée de façon à ce que les tubes d'aspiration soient abaissés dans les alvéoles pour réaction à une vitesse égale à la vitesse à laquelle le niveau du fluide baisse dans les 10 alvéoles. Ainsi, l'entrée pour fluide 472 reste légèrement au-dessus du niveau du liquide qui baisse. Ceci provoque un ménisque 480, formé par une tension superficielle dans le liquide, qui laisse sèches les parois 482 de l'alvéole pour réaction en les débarrassant de toutes 15 les gouttelettes de fluide restantes quand le niveau du liquide baisse. La durée du trajet vertical des tubes d'aspiration est d'environ une seconde. Après enlèvement de l'échantillon pour patient et de l'analyte non fixé (ou de l'échantillon pour patient dilué et de 20 l'analyte non fixé) par les tubes d'aspiration, des tubes pour lavage 484 lavent vigoureusement les tubes d'aspiration et les alvéoles pour réaction avec des jets à haute pression d'une solution de lavage provenant d'une ligne de lavage 66 pour la première station de 25 traitement et d'une seconde ligne de lavage 78 pour la seconde station de traitement.

Chaque station de traitement possède un collecteur de lavage 486 qui est chargé d'un flux sous haute pression d'une solution de lavage grâce à la pompe à 30 liquide opérant par solénoïde 68 ou une seconde pompe à liquide opérant par solénoïde 76. Une pompe appropriée est fabriquée par Valcor Engineering Corp., Springfield, New Jersey. Chaque collecteur de lavage possède huit tubes de lavage types aiguilles jauges de dimension 19 35 (484) ayant un diamètre interne d'environ 0,69 mm. Les tubes de lavage sont disposés de façon à former un angle

relatif d'environ 15° avec les tubes d'aspiration, et possèdent des sorties pour fluide 488 placées de manière à diriger vers le tube d'aspiration adjacent un flux sous haute pression d'une solution de lavage. La solution de lavage est projetée sur le tube d'aspiration afin de laver le tube d'aspiration et de disperser la solution de lavage dans l'alvéole pour réaction correspondante, placée en dessous. Par conséquent, contrairement à la pratique antérieure, la solution de lavage injectée dans les alvéoles pour réaction peut être immédiatement aspirée parce qu'il n'est pas nécessaire d'attendre une diffusion pour nettoyer les alvéoles. La pulvérisation de la solution de lavage dispersée provoque une action nettoyante vigoureuse et réduit substantiellement la durée requise pour traiter une rangée d'alvéoles et le tube d'aspiration correspondant.

Pour atteindre la pression désirée, les pompes opérant par solénoïde 68 et 76 ont un déplacement d'environ 1 millilitre par battement, avec une période de battement d'environ 100-200 millisecondes. Trois battements sont employés par lavage. On a constaté qu'un déplacement de cette quantité de fluide en cette période de temps, tout en utilisant des tubes de lavage ayant un diamètre interne de 0,69 mm, fournit une action nettoyante satisfaisante. Trois cycles de lavage et d'aspiration sont réalisés pour la première ligne de traitement pour test du LAV 24. Cinq de ces cycles sont utilisés pour la seconde ligne de traitement pour test de l'hépatite B 26. Le système de contrôle par ordinateur 14 est programmé de manière appropriée pour le nombre de cycles de lavage recommandés par le fabricant du test. Il est préférable d'injecter trois jets du liquide de lavage, comme décrit ci-dessus, avant chaque aspiration, après l'aspiration initiale. On estime que l'angle formé par le tube de lavage, conjugué aux trois jets courts à haute pression de la solution de lavage, a une action

nettoyante excellente dans les alvéoles pour réaction. L'aspiration finale requiert cependant plusieurs secondes pour éliminer toutes les gouttelettes restantes de la solution de lavage.

5 Chacune des première et seconde stations de traitement 54 et 56 comprend des aiguilles jauges de dimension 21, 492 et 493, ayant un diamètre interne de 0,51 mm et montées dans des blocs se déplaçant latéralement 490 et 491. Après achèvement du premier cycle de lavage à la première station de traitement 54, l'aiguille 10 492 dispense séparément un indicateur/second réactif conjugué (désigné par "conjugué" ci-après) à chaque alvéole pour réaction dans la rangée des alvéoles placée en dessous. Dans le cas du test du LAV, le conjugué est 15 une immunoglobuline anti-humaine de chèvre marquée au peroxydase qui se fixera au complexe anticorps-antigène s'il est présent. Dans le cas du test de l'hépatite B, le conjugué est un conjugué de peroxydase anti-HB_s de chimpanzé. L'aiguille a une extrémité dispensant le 20 fluide 494 qui est suffisamment éloignée du sommet de l'alvéole pour réaction 474 de façon à éviter une interférence avec celle-ci quand les stations de traitement 54 et 56 sont déplacées vers la position basse. L'aiguille présente un angle suffisant et le conjugué 25 est délivré sous une pression suffisante de façon à ce que le conjugué soit transféré dans l'alvéole sans dégoutter hors des alvéoles pour réaction.

Comme déjà mentionné, les conjugués sont contenus dans un flacon pour conjugué 70 qui est pressurisé 30 par une pompe à air 496 et réglé par un régulateur 498. Le débit du fluide est réglé par une soupape pour conjugué avec contrôle de temps 500, dans ce qui est conventionnellement appelé "système de distribution par ouverture-pression". Dans ce système, la pompe fonctionne 35 en continu et le régulateur maintient une pression contrôlée dans le flacon. La soupape 500 est une soupape

à étranglement qui est ouverte durant une période de temps relativement courte. Ainsi, la pression dans le flacon n'est pas substantiellement modifiée. La quantité du conjugué est par conséquent mesurée avec précision.

5 Le bloc mobile 490 présente une partie intérieurement filetée s'étendant latéralement 510, qui reçoit une vis filetée 512 (voir Figure 14) qui s'étend latéralement au travers de toute la largeur de la station de traitement. La vis filetée est mise en rotation par un moteur d'entraînement à courant alternatif 10 514 contrôlé par un circuit triac (voir Figure 4), similaire au moteur 152. La position du bloc mobile est programmée par un couple émetteur/détecteur optique 512. Le faisceau lumineux établi entre ce couple est intercepté par plusieurs caches 518. Une cache est positionnée à l'endroit de chaque colonne des alvéoles pour réaction dans les plaques 216 et 218. Le système de 15 contrôle par ordinateur 14 détecte la présence d'une cache dans le faisceau lumineux et donne le signal de stopper le bloc mobile 490 et de transférer le conjugué dans les alvéoles pour réaction. En utilisant ce système, le conjugué peut être ajouté à une rangée de huit alvéoles pour réaction endéans dix secondes environ. Le bloc mobile comporte aussi un détecteur solidaire, qui 25 n'est pas représenté. Le détecteur solidaire est placé pour indiquer que le bloc mobile est dans une position, adjacente à l'arête de la plaque, permettant l'abaissement des stations de traitement 54 et 56 sans interférence de la part des aiguilles 492 et 493.

30 Lorsqu'on effectue le test du LAV, environ 100 microlitres du conjugué sont ajoutés à la première station de traitement à chaque alvéole pour réaction, qu'elle contienne un échantillon de patient ou bien un témoin. Lorsqu'on effectue le test de l'hépatitis, 35 environ 200 microlitres de conjugué sont ajoutés aux alvéoles pour réaction lors du premier traitement.

Après addition du conjugué à chaque alvéole pour réaction dans une rangée, les courroies sans fin 410 et 412 font avancer cette rangée au-delà de la première station de traitement 54 et la seconde période d'incubation est définie par le temps mis par la rangée pour parcourir la distance entre la première station de traitement 54 et la seconde station de traitement 56. Pour les deux tests du LAV et de l'hépatite, la période d'incubation est d'une heure, ce qui correspond à quinze incréments de rangée. Les guides directeurs 372 et 374 peuvent être garnis de couvercles en Plexiglas^R profilés 519 (voir Figure 3) pour couvrir les parties de la surface d'incubation allongée qui ne sont pas occupées par des stations de traitement.

Comme indiqué à la Figure 4, la seconde extrémité 51 de la surface d'incubation allongée 50 est adjacente à la seconde station de traitement 56. De cette manière, la troisième période d'incubation s'effectue à température ambiante. La longueur de la surface d'incubation doit être choisie en fonction des périodes d'incubation spécifiées par le producteur du test.

A la fin de la seconde période d'incubation (après que les plaques 216 et 218 aient été avancées de quinze incréments), la première rangée de chaque plaque se trouvera en position sous les secondes stations de traitement correspondantes 56. Dans ces stations, les procédures d'aspiration et de lavage sont effectuées comme décrit précédemment pour la fin de la première période d'incubation. La seconde aiguille jauge (dimension 21) verticale 493 dispense le substrat chromogène (réactif chromogène), provenant du flacon pour substrat chromogène 80, dans chaque alvéole pour réaction. Les rangées d'alvéoles pour réaction sont donc avancées dans la troisième période d'incubation.

Le bloc mobile 491 de la seconde station de traitement 56 porte une troisième aiguille jauge

(dimension 21) 520 insérée dans un orifice 522 (voir Figures 4 et 15) pour distribuer la solution d'arrêt. l'orifice 522 est du type à plusieurs orifices parallèles. Ces orifices sont orientés transversalement par rapport à la seconde aiguille jauge-21 493 dans la seconde station de traitement 56. Comme montré aux Figures 14 et 15, les positions des extrémités dispensant le fluide 527 de la troisième aiguille jauge-21, lorsqu'elles sont positionnées dans les divers orifices 522, sont collinéaires avec la colonne des alvéoles pour réaction desservies par la seconde aiguille jauge-19. Cependant, les parties d'extrémité dispensant le fluide 527 de la troisième aiguille jauge-21 520 sont espacées de façon à être déplacées de 4, 5, 6 ou 7 incréments de largeur de rangée comptés à partir de la seconde extrémité de l'aiguille jauge-21 dispensatrice de fluide 494, en fonction de l'orifice 522 dans lequel la troisième aiguille est insérée. Cette distance définit la durée de la troisième période d'incubation pour le substrat chromogène.

La troisième aiguille est connectée au flacon pour solution d'arrêt 84 au moyen de la ligne pour solution d'arrêt 86. La pression dans ce flacon est réglée de la même manière que dans le flacon pour le substrat chromogène 80 et le flacon pour le conjugué 70.

Pour les tests du LAV et de l'hépatitis, la solution d'arrêt est ajoutée aux alvéoles pour réaction approximativement trente minutes (8 incréments) après addition du substrat chromogène. Durant la troisième période d'incubation pour le substrat chromogène, une coloration va se développer proportionnellement à la quantité de l'analyte qui s'est fixé au premier réactif. La solution d'arrêt stoppe la réaction et a pour résultat une nouvelle variation de coloration.

Comme déjà mentionné, le photodensimètre vertical 88 est localisé à la seconde extrémité 90 de la

surface d'incubation allongée 50. Le photodensimètre est mobile dans le sens des opérations de traitement, d'une manière similaire à celle décrite ci-dessus pour les première et seconde stations de traitement 54 et 56.

5 Une représentation schématique du photodensimètre est donnée aux Figures 16 et 17. Il est préférable d'ajouter environ 100 microlitres de substrat chromogène à la fin de la seconde période d'incubation et 50-100 microlitres de la solution d'arrêt à la fin de la troisième période
10 d'incubation de manière à ce que toutes les alvéoles pour réaction de la plaque contiennent approximativement 150-200 microlitres de solution. Ceci permet la formation d'un ménisque de fluide situé substantiellement au même endroit dans toutes les alvéoles pour réaction.

15 Comme indiqué à la Figure 16, le photodensimètre possède une source lumineuse 528, provenant de préférence d'une lampe à halogène en quartz. Un système de lentilles conventionnel 530 focalise l'image de la source lumineuse 528 sur un faisceau guide de lumière
20 532. Le faisceau guide de lumière, comme représenté à la Figure 16, contient seulement huit fibres. En réalité, le système possède seize fibres, huit fibres étant dirigées vers chacune des première et seconde lignes de traitement 24 et 26. Les fibres optiques 534 se termi-
25 nent par une extrémité polie 536. Le faisceau lumineux qui en émane passe au travers d'un premier orifice 538 qui rejette la lumière parasite. Le faisceau lumineux passe ensuite au travers d'une lentille focalisante 540, ce qui contraint le faisceau à converger et à
30 présenter une portion rétrécie 542 substantiellement au centre du ménisque du fluide 480 formé dans l'alvéole pour réaction. Un second orifice 544 réduit à nouveau le faisceau lumineux de telle sorte que la lumière parasite ne pénètre pas au travers du fond transparent 476 de
35 l'alvéole pour réaction.

L'axe optique défini par la lentille

focalisante 540 est aussi substantiellement perpendiculaire au centre du ménisque du fluide. On a constaté qu'en focalisant un faisceau lumineux de façon à ce que l'axe optique soit substantiellement perpendiculaire au ménisque et que la partie la plus rétrécie du faisceau lumineux rencontre le ménisque substantiellement en son milieu, la réfraction provoquée par la courbure du ménisque est minimisée. La réfraction est particulièrement indésirable dans les mesures du type absorbance parce que les faisceaux lumineux réfractés ne peuvent pénétrer dans le détecteur ce qui, par conséquent, peut être incorrectement interprété comme résultant d'une absorption par l'échantillon de fluide. Dans la présente invention, le détecteur 546 est placé directement au-dessus du sommet ouvert de l'alvéole pour réaction et il a un diamètre égal à environ deux fois le diamètre attendu du faisceau lumineux au niveau du détecteur.

Le système focalisant sur le ménisque est contenu dans un logement optique inférieur 548 situé en dessous de la surface d'incubation allongée 50. Huit orifices 550 sont prévus dans ce logement afin de permettre le passage du faisceau lumineux. Les détecteurs 546 sont logés dans une unité supérieure 552 qui, comme on peut le voir à la Figure 3, est suffisamment éloignée de la surface d'incubation allongée 50 pour permettre le passage d'une plaque.

Le photodensimètre possède aussi plusieurs filtres 554 ayant différentes caractéristiques de transmission. Les filtres sont montés sur une courroie rotative actionnée par un moteur d'entraînement à courant alternatif par triac 558 similaire au moteur d'entraînement 152. Le moteur d'entraînement 558 utilise un mécanisme de feed-back 156 permettant au système de contrôle par ordinateur 14 de choisir les filtres appropriés pour les tests à effectuer.

Le module de service électronique 16 contient

huit plaques à circuits d'opérations. Les première et seconde plaques à circuits 570 contiennent les circuits de contrôle triac pour tous les moteurs d'entraînement à courant alternatif dans l'instrument principal 12.

5 Les troisième et quatrième plaques à circuits 572 contiennent les circuits de contrôle DC HCTL-1000 de Hewlett-Packard pour les moteurs à courant continu dans l'instrument principal. La cinquième plaque à circuits 574 contient les convertisseurs analogue-à-digital pour
10 chacun des seize détecteurs 546 dans le photodensimètre vertical 88. La septième plaque à circuits 578 contient des portes utilisées par l'ordinateur pour communiquer avec le module de service électronique. La huitième
15 plaque à circuits 580 contient des portes et des jonctions pour connecter l'unité principale 12 au module de service électronique 16. L'ordinateur et le module de service électronique utilisent aussi des dispositifs d'alimentation en énergie électrique qui ne sont pas représentés.

20 Diverses modifications de l'invention peuvent être envisagées. Par conséquent, la description ci-dessus ne doit pas être considérée comme restrictive. Par exemple, l'instrument principal 12 peut être muni d'une seule alvéole pour dilution 582 ayant un tube
25 d'écoulement pour liquides qui est connecté à la ligne d'aspiration de la station de lavage 368. Les dilutions peuvent être effectuées, pour chacun des tubes à essais, dans cet unique godet plutôt que dans les godets pour dilution séparés 348 sur le gabarit des godets pour dilu-
30 tion 346. Diverses autres modifications peuvent être apportées aux pompes et aux moteurs qui actionnent les divers composants de l'instrument principal 12 sans se départir des enseignements de l'invention. Par exemple, un appareil autre que des membranes sensibles à la
35 pression peuvent être utilisées dans la station de chargement pour déterminer la mise en place verticale

d'un tube à essais identifié. Les experts en cette
matière pourront découvrir d'autres modifications
employant les principes généraux décrits ci-dessus. Par
conséquent, le cadre de l'invention est à déterminer par
5 les revendications qui suivent.

REVENDEICATIONS

1. Instrument automatisé pour analyse d'échantillons de patients, permettant d'identifier et de conserver avec certitude l'identité de
5 plusieurs échantillons de patients contenus dans des conteneurs à échantillons individuels, comprenant :
 - un support de conteneur possédant plusieurs réceptacles pouvant recevoir de manière amovible les conteneurs d'échantillons en des emplacements discrets;
 - 10 un dispositif d'identification pour identifier un conteneur d'échantillon avec un patient, le conteneur d'échantillon identifié pouvant être positionné dans un réceptacle choisi;
 - un dispositif de détection pour détecter la présence
15 du conteneur d'échantillon identifié dans le réceptacle choisi; et
 - un dispositif de prévention, opérant en association avec le dispositif d'identification et le dispositif de détection, pour empêcher l'identification d'un autre
20 conteneur d'échantillon avant que le conteneur d'échantillon identifié n'ait été détecté comme étant présent dans le réceptacle choisi.
2. Instrument suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le support de conteneur possède un
25 dispositif permettant un mouvement vertical relatif de haut en bas des conteneurs d'échantillons placés, ainsi que plusieurs commutateurs sensibles à la pression, un commutateur étant positionné au-dessous de chaque réceptacle sur le support de conteneur de façon à ce que le
30 mouvement vertical de haut en bas d'un conteneur d'échantillon identifié active le commutateur situé en dessous.
3. Instrument suivant la revendication 2, caractérisé en ce que le support de conteneur possède

des parties repères et en ce que le dispositif de détection possède un dispositif pour la réception des parties repères du support du conteneur afin de permettre une orientation répétitive du support du conteneur sur les
5 dispositifs de détection.

4. Instrument suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend en outre un dispositif de présélection, opérationnellement associé au dispositif d'identification, pour une présélection automatique du
10 réceptacle choisi.

5. Instrument suivant la revendication 1, convenant pour être utilisé avec des plaques pour réaction du type à plusieurs alvéoles pour réaction ayant leurs sommets ouverts, disposées suivant un arrangement
15 matriciel régulier de rangées et de colonnes, l'instrument comprenant un dispositif de transfert pour transférer automatiquement une portion de chaque échantillon de patient hors de chaque conteneur d'échantillon positionné vers une alvéole pour réaction correspondante, et un
20 dispositif pour conservation en mémoire, opérationnellement associé au dispositif pour transfert, en vue de conserver en mémoire l'emplacement matriciel de chaque alvéole pour réaction correspondante contenant une portion transférée d'un échantillon de patient.

25 6. Instrument suivant la revendication 5, caractérisé en ce que le dispositif pour transfert de l'échantillon comprend :

une pipette ayant une extrémité ouverte et une extrémité pour recevoir un diluant;

30 un dispositif pour chargement de la pipette, connecté à l'extrémité recevant le diluant, permettant de charger avec précision la pipette avec le diluant et d'établir et maintenir un tampon d'air entre le diluant dans la pipette et l'échantillon de patient, ou la dilution de l'échantillon de patient, aspiré dans la pipette
35

via l'extrémité ouverte;

un dispositif de contrôle de la pipette, opérationnellement associé au dispositif de conservation en mémoire, permettant de dispenser dans un godet pour dilution tout l'échantillon de patient avec une première
5 quantité mesurée d'un diluant, pour former une première dilution, et d'aspirer une portion mesurée de la première dilution et de dispenser dans l'avéole pour réaction correspondante toute la première dilution aspirée avec
10 une seconde quantité mesurée de diluant; et

un dispositif automatique pour le lavage de l'extrémité ouverte avant que la pipette n'aspire une portion suivante d'échantillon de patient.

7. Instrument suivant la revendication 6,
15 caractérisé en ce qu'il comprend en outre un gabarit avec godets pour dilution ajustable sur le support du conteneur, définissant plusieurs orifices coïncidant avec les réceptacles des conteneurs afin d'y permettre le passage des conteneurs d'échantillons, ce gabarit possédant
20 plusieurs godets pour dilution, à savoir un godet pour dilution pour chaque réceptacle de conteneur, les godets pour dilution ayant des sommets ouverts et des fonds clos localisés dans les interstices entre les orifices, et dans lequel, pour former la première dilution, le dispositif pour transfert de l'échantillon opère de façon à
25 dispenser l'échantillon de patient prélevé et la première quantité de diluant mesurée dans un des godets pour dilution adjacent au conteneur d'échantillon hors duquel l'échantillon de patient a été prélevé.

30 8. Instrument suivant la revendication 6, caractérisé en ce que le godet pour dilution possède un tube d'écoulement.

9. Instrument suivant la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comprend un dispositif permettant
35 la détermination de l'orientation du support du conteneur

par rapport au dispositif de transfert.

10. Instrument suivant la revendication 1,
convenant pour être utilisé avec des plaques pour
réaction du type à plusieurs alvéoles pour réaction ayant
5 des sommets ouverts, disposées suivant un arrangement
matriciel régulier de rangées et de colonnes, dans
lesquelles les alvéoles pour réaction sont du type conte-
nant un premier réactif capable de se fixer à un analyte
suspecté d'être présent dans les échantillons de patient
10 patients, l'instrument comprenant de plus une ligne opé-
ratoire pour traitement séquentiel des rangées des
plaques pour réaction afin de minimiser les variations de
pression entre les rangées des plaques pour réaction, et
possédant :
- 15 un dispositif guide pour diriger la plaque pour
réaction quand cette plaque avance le long du parcours;
un dispositif d'entraînement pour faire avancer par
incréments la plaque pour réaction le long du parcours
dans le sens de l'opération de traitement, les rangées
20 étant transversales au parcours, et avec des intervalles
de temps, chaque déplacement par incrément ayant une
longueur approximativement égale à la distance séparant
les rangées adjacentes des plaques pour réaction;
- une surface pour incubation à température contrôlée,
25 ayant une extrémité d'entrée et une extrémité de sortie,
située le long du parcours, de façon à se trouver direc-
tement au-dessous de la plaque pour réaction quand la
plaque est avancée et ayant une largeur approximativement
égale à la longueur d'une rangée de la plaque pour
30 réaction, afin d'effectuer l'incubation des rangées de la
plaque pour réaction quand la plaque est avancée par
incréments;
- un dispositif de transfert pour transférer automati-
quement une portion de l'échantillon de patient d'au
35 moins quelques conteneurs d'échantillons positionnés vers
une alvéole pour réaction correspondante dans une rangée

d'alvéoles pour réaction adjacentes à l'extrémité d'entrée de la surface d'incubation avec des échantillons de patients ou leurs dilutions, endéans l'intervalle de temps fixé, et dans lequel la position de la rangée qui
 5 est adjacente à l'extrémité d'entrée de la surface d'incubation définit le commencement du parcours;

un dispositif pour conservation en mémoire, opérationnellement associé au dispositif de transfert, pour conserver en mémoire l'emplacement matriciel de chaque
 10 alvéole pour réaction correspondante dans la rangée contenant une portion de l'échantillon de patient transféré;

une première station de traitement située le long du parcours, ayant un premier dispositif d'élimination pour
 15 simultanément éliminer l'échantillon de patient et l'analyte non fixé hors de chaque alvéole pour réaction dans la rangée, un premier dispositif de lavage pour simultanément laver chaque alvéole pour réaction dans la rangée, et un premier dispositif d'addition pour ajouter
 20 rapidement une quantité prédéterminée d'un reporteur/second réactif conjugué à chaque alvéole pour réaction dans la rangée;

une seconde station de traitement, située le long du parcours et décalée de la première station de traitement dans le sens de l'opération de traitement, ayant un
 25 second dispositif d'élimination pour simultanément éliminer le reporteur/second réactif conjugué non fixé hors de chaque alvéole pour réaction dans la rangée, un second dispositif de lavage pour simultanément laver chaque
 30 alvéole pour réaction dans la rangée, et un second dispositif d'addition pour rapidement ajouter une quantité prédéterminée d'un substrat chromogène dans chaque alvéole de la rangée;

un dispositif pour addition d'une solution d'arrêt
 35 afin d'ajouter rapidement une solution d'arrêt à chaque alvéole de la rangée;

un dispositif de détermination, adjacent à l'extrémité de sortie de la surface d'incubation, pour déterminer une caractéristique de chaque alvéole pour réaction traitée dans la rangée, dans lequel l'emplacement du
5 dispositif de détermination définit la fin du parcours;
et

un dispositif de transmission, opérationnellement associé au dispositif de conservation en mémoire, pour transmettre à un écran un signal représentatif de la
10 caractéristique déterminée de chaque alvéole pour réaction dans la rangée et l'identité du conteneur d'échantillon correspondant.

11. Instrument suivant la revendication 10, caractérisé en ce qu'il comprend en outre un dispositif
15 pour positionner sélectivement les première et seconde stations de traitement le long du parcours, en fonction des extrémités d'entrée et de sortie de la surface d'incubation, de façon à ce qu'une première distance variable entre l'extrémité d'entrée de la surface
20 d'incubation et la première station de traitement définisse une première période d'incubation variable, et de façon à ce qu'une seconde distance variable entre la première station de traitement et la seconde station de traitement définisse une seconde période d'incubation
25 variable.

12. Instrument suivant la revendication 11, caractérisé en ce qu'il comprend en outre un dispositif pour positionner sélectivement, le long du parcours, le dispositif d'addition de la solution d'arrêt en fonction
30 de la seconde station de traitement, de façon à ce qu'une troisième distance variable entre le dispositif et cette station définisse une troisième période d'incubation variable.

13. Instrument suivant la revendication 10, caractérisé en ce que les premier et second dispositifs

d'addition comprennent chacun un dispositif pour localiser l'emplacement de chaque alvéole dans la rangée et un dispositif pour l'addition en série du reporteur/second réactif conjugué et du substrat chromogène, respectivement, à chacune des alvéoles pour réaction localisées dans une rangée.

14. Instrument suivant la revendication 13, caractérisé en ce que le second dispositif d'addition en série est conçu pour recevoir le montage du dispositif d'addition de la solution d'arrêt.

15. Instrument suivant la revendication 10, caractérisé en ce que les premier et second dispositifs d'élimination comprennent chacun plusieurs tubes d'aspiration allongés, à savoir un tube d'aspiration pour chaque alvéole pour réaction dans la rangée, mobiles entre une position rétractée et une position étendue, chaque tube d'aspiration ayant une entrée pour fluide pouvant être positionnée au-dessus des sommets ouverts des alvéoles pour réaction quand les tubes d'aspiration sont en position rétractée et pouvant être positionnée de façon adjacente aux fonds des alvéoles pour réaction quand les tubes d'aspiration sont en position étendue, chaque dispositif d'élimination comprenant de plus un dispositif pour faire le vide afin d'établir un vide partiel contrôlé dans les tubes d'aspiration et un dispositif pour mouvoir de manière contrôlée les tubes d'aspiration entre les positions rétractée et étendue, en coordination avec le dispositif à faire le vide, de telle sorte que les entrées pour fluide restent en contact avec la surface du fluide dans les alvéoles pour réaction durant l'élimination du fluide, grâce à quoi un ménisque de fluide, formé par la tension superficielle du fluide, nettoie les alvéoles pour réaction et les laisse sèches.

16. Instrument suivant la revendication 15, caractérisé en ce que le dispositif pour déplacer les tubes d'aspiration de façon contrôlée opère de manière à ce que la vitesse à laquelle le ménisque du fluide descend dans les alvéoles pour réaction soit égale à la vitesse à laquelle les tubes d'aspiration sont déplacés vers leurs positions étendues.

17. Instrument suivant la revendication 15, caractérisé en ce que les premier et second dispositifs de lavage comprennent chacun plusieurs tubes pour lavage, à savoir un tube pour chaque alvéole pour réaction dans une rangée, chaque tube pour lavage ayant une sortie pour fluide positionnée de façon à diriger un flux de solution de lavage sous haute pression vers un tube d'aspiration adjacent afin de balayer le tube d'aspiration adjacent et de disperser la solution de lavage dans une alvéole pour réaction correspondante placée en dessous, et un dispositif d'alimentation des tubes pour lavage, opérationnellement associé aux premier et second dispositifs d'élimination, afin d'alimenter les tubes pour lavage avec des flux successifs de solution de lavage sous haute pression dans le but de laver vigoureusement les alvéoles pour réaction et les tubes d'aspiration.

18. Instrument suivant la revendication 17, caractérisé en ce que les tubes d'aspiration sont positionnés substantiellement verticalement et les tubes pour lavage sont positionnés en formant un angle d'environ 15° par rapport aux tubes d'aspiration.

19. Instrument suivant la revendication 17, caractérisé en ce que les tubes pour lavage ont un diamètre interne d'environ 0,69 mm et le dispositif pour alimentation des tubes de lavage comprend une pompe pour liquide opérant avec solénoïde ayant un déplacement suffisant pour délivrer environ 0,125 ml de solution de lavage à chaque tube pour lavage et une période de

battement d'environ 100-200 millisecondes quand le solénoïde est activé pour produire des flux de solution de lavage sous haute pression.

20. Instrument suivant la revendication 10,
5 caractérisé en ce que le dispositif de détermination comprend un photodensimètre optique possédant plusieurs filtres optiques ayant différentes caractéristiques de transmission de la lumière.

21. Instrument automatique pour analyse d'un
10 échantillon de patient, convenant pour être uti-
lisé avec des plaques pour réaction du type à plusieurs alvéoles pour réaction ayant des sommets ouverts, disposées suivant un arrangement matriciel régulier de rangées et de colonnes, dans lesquelles les alvéoles pour réaction
15 sont du type contenant un premier réactif capable de se fixer à un analyte suspecté d'être présent dans les échantillons de patient, comprenant :

un dispositif guide pour guider la plaque pour réaction quand elle avance le long d'un parcours;

20 un dispositif d'entraînement pour faire avancer par incréments la plaque pour réaction le long du parcours dans le sens de l'opération de traitement, les rangées étant transversales par rapport au parcours, à des intervalles de temps mesurés, chaque avance d'incrément ayant
25 une longueur approximativement égale à la distance séparant les rangées adjacentes de la plaque pour réaction;

une surface d'incubation à température contrôlée, ayant une extrémité d'entrée et une extrémité de sortie, située le long du parcours, de manière à se trouver
30 directement sous la plaque pour réaction lors de l'avancement de la plaque et ayant une largeur approximativement égale à la longueur d'une rangée de la plaque pour réaction, afin d'effectuer l'incubation des rangées de la plaque pour réaction quand la plaque est avancée par
35 incréments;

une station de remplissage possédant un dispositif pour charger une rangée d'alvéoles pour réaction adjacente à l'extrémité d'entrée de la surface d'incubation avec des échantillons de patients ou leurs dilutions, à des intervalles de temps mesurés, et dans laquelle la position de la rangée adjacente à l'extrémité d'entrée de la surface d'incubation définit le commencement du parcours;

une première station de traitement placée le long du parcours, ayant un premier dispositif d'élimination pour simultanément éliminer l'échantillon de patient et l'analyte non fixé hors de chaque alvéole pour réaction dans la rangée, un premier dispositif de lavage pour simultanément laver chaque alvéole pour réaction de la rangée, et un premier dispositif d'addition pour ajouter rapidement une quantité prédéterminée d'un reporteur/second réactif conjugué à chaque alvéole pour réaction dans la rangée;

une seconde station de traitement, placée le long du parcours et décalée de la première station de traitement dans le sens de l'opération de traitement, ayant un second dispositif d'élimination pour simultanément éliminer le reporteur/second réactif conjugué non fixé hors de chaque alvéole pour réaction dans la rangée, un second dispositif de lavage pour simultanément laver chaque alvéole pour réaction dans la rangée, et un second dispositif d'addition pour rapidement ajouter une quantité prédéterminée d'un substrat chromogène à chaque alvéole pour réaction dans la rangée;

un dispositif pour addition d'une solution d'arrêt afin d'ajouter rapidement une solution d'arrêt à chaque alvéole dans la rangée; et

un dispositif de détermination, adjacent à l'extrémité de sortie de la surface d'incubation, afin de déterminer une caractéristique de chaque alvéole pour réaction traitée dans la rangée, dans lequel la position du

dispositif de détermination définit la fin du parcours.

22. Instrument suivant la revendication 21, caractérisé en ce qu'il comprend en outre un dispositif pour positionner sélectivement, le long du parcours, les
 5 première et seconde stations de traitement, par rapport aux extrémités d'entrée et de sortie de la surface d'incubation, de manière à ce qu'une première distance variable entre l'extrémité d'entrée de la surface d'incubation et la première station de traitement définisse
 10 une première période d'incubation variable et de manière à ce qu'une seconde distance variable entre la première station de traitement et la seconde station de traitement définisse une seconde période d'incubation variable.

23. Instrument suivant la revendication 22,
 15 caractérisé en ce qu'il comprend en outre un dispositif pour positionner sélectivement, le long du parcours, le dispositif d'addition de la solution d'arrêt, en fonction de la seconde station de traitement, de façon à ce qu'une troisième distance variable entre ce dispositif et cette
 20 station définisse une troisième période d'incubation variable.

24. Instrument suivant la revendication 21, caractérisé en ce que les premier et second dispositifs d'addition comprennent un dispositif pour localiser la
 25 position de chaque alvéole dans la rangée et un dispositif pour ajouter en série le reporteur/second réactif conjugué et un substrat chromogène, respectivement à chacune des alvéoles pour réaction localisées dans la rangée.

30 25. Instrument suivant la revendication 24, caractérisé en ce que le second dispositif d'addition en série est conçu pour recevoir le montage du dispositif d'addition de la solution d'arrêt.

26. Instrument suivant la revendication 21, caractérisé en ce que les premier et second dispositifs d'élimination comprennent chacun plusieurs tubes d'aspiration allongés, à savoir un tube d'aspiration pour
5 chaque alvéole pour réaction dans la rangée, mobiles entre une position rétractée et une position étendue, chaque tube d'aspiration ayant une entrée pour fluide pouvant être positionnée au-dessus des sommets ouverts des alvéoles pour réaction quand les tubes d'aspiration
10 sont en position rétractée et pouvant être positionnée de façon adjacente aux fonds des alvéoles pour réaction quand les tubes d'aspiration sont en position étendue, chaque dispositif d'élimination comprenant de plus un dispositif pour faire le vide afin d'établir un vide
15 partiel contrôlé dans les tubes d'aspiration et un dispositif pour mouvoir de manière contrôlée les tubes d'aspiration entre les positions rétractée et étendue, en coordination avec le dispositif à faire le vide, de telle sorte que les entrées pour fluide restent en
20 contact avec la surface du fluide dans les alvéoles pour réaction durant l'élimination du fluide, grâce à quoi un ménisque de fluide, formé par la tension superficielle du fluide, nettoie les alvéoles pour réaction et les laisse sèches.

25 27. Instrument suivant la revendication 26, caractérisé en ce que le dispositif pour déplacer les tubes d'aspiration de façon contrôlée opère de manière à ce que la vitesse à laquelle le ménisque du fluide descend dans les alvéoles pour réaction soit égale à la
30 vitesse à laquelle les tubes d'aspiration sont déplacés vers leurs positions étendues.

28. Instrument suivant la revendication 26, caractérisé en ce que les premier et second dispositifs de lavage comprennent chacun plusieurs tubes pour lavage,
35 à savoir un tube pour chaque alvéole pour réaction dans

une rangée, chaque tube pour lavage ayant une sortie pour fluide positionnée de façon à diriger un flux de solution de lavage sous haute pression vers un tube d'aspiration adjacent afin de balayer le tube d'aspiration adjacent et de disperser la solution de lavage dans une alvéole pour réaction correspondante placée en dessous, et un dispositif d'alimentation des tubes pour lavage, opérationnellement associé aux premier et second dispositifs d'élimination, afin d'alimenter les tubes pour lavage avec des flux successifs de solution de lavage sous haute pression dans le but de laver vigoureusement les alvéoles pour réaction et les tubes d'aspiration.

29. Instrument suivant la revendication 28, caractérisé en ce que les tubes d'aspiration sont positionnés substantiellement verticalement et les tubes pour lavage sont positionnés en formant un angle d'environ 15° par rapport aux tubes d'aspiration.

30. Instrument suivant la revendication 28, caractérisé en ce que les tubes pour lavage ont un diamètre interne d'environ 0,69 mm et le dispositif pour alimentation des tubes de lavage comprend une pompe pour liquide opérant avec solénoïde ayant un déplacement suffisant pour délivrer environ 0,125 ml de solution de lavage à chaque tube pour lavage et une période de battement d'environ 100-200 millisecondes quand le solénoïde est activé pour produire des flux de solution de lavage sous haute pression.

31. Instrument suivant la revendication 21, caractérisé en ce que le dispositif de détermination comprend un photodensimètre optique possédant plusieurs filtres optiques ayant différentes caractéristiques de transmission de la lumière.

32. Instrument automatique pour analyse d'échantillons de patients permettant

d'identifier et de conserver avec certitude l'identité de plusieurs échantillons de patients contenus dans des conteneurs individuels pour échantillons, comprenant :

un support de conteneur possédant des parties
 5 repères et plusieurs réceptacles pouvant recevoir de manière amovible les conteneurs d'échantillons en des emplacements discrets;

un appareil d'identification générant un signal
 particulier indicatif du conteneur d'échantillon identi-
 10 fié, dans lequel le conteneur d'échantillon identifié est placé dans un réceptacle choisi;

un arrangement de détecteurs ayant des parties
 repères pouvant s'adapter aux parties repères du conte-
 neur afin d'orienter le support de conteneur sur
 15 l'arrangement de détecteurs, et ayant plusieurs détec-
 teurs positionnés aux emplacements discrets afin de détecter la réception du conteneur d'échantillon identi-
 fié dans le réceptacle choisi; et

un système de contrôle opérationnellement associé au
 20 dispositif d'identification et à l'arrangement de détec-
 teurs, ayant un processeur de signal émettant des signaux déterminés et empêchant l'identification d'un autre échantillon jusqu'à ce que l'échantillon identifié soit détecté comme ayant été placé dans le réceptacle choisi,
 25 une mémoire conservant l'emplacement discret du conteneur d'échantillons placé, et un indicateur indiquant à l'opérateur que le conteneur de l'échantillon identifié a été placé dans le réceptacle choisi.

33. Instrument suivant la revendication 32,
 30 convenant pour être utilisé avec des plaques pour réaction du type à plusieurs alvéoles pour réaction avec des sommets ouverts en des emplacements connus, comportant un système de transfert d'échantillon de patient, opérationnellement associé au système de contrôle,
 35 transférant une portion de chaque échantillon de patient vers une des alvéoles pour réaction correspondante,

comprenant :

un transporteur linéaire de plaque pour réaction possédant des guides de la plaque pour réaction guidant la plaque pour réaction dans le sens de l'opération de traitement , un système à entraînement du transporteur de plaque pour réaction faisant avancer la plaque pour réaction sur les guides de la plaque pour réaction, et un détecteur de la position de la plaque pour réaction produisant un signal indiquant la position de la plaque pour réaction;

un transporteur linéaire du support du conteneur, positionné substantiellement parallèlement au transporteur de plaque pour réaction, possédant des guides du support du conteneur guidant le support du conteneur, un système d'entraînement du transporteur du support du conteneur faisant avancer le support du conteneur sur les guides du support du conteneur, et un détecteur de la position du support du conteneur produisant un signal indiquant la position du support du conteneur;

un élément transversal horizontal, placé substantiellement transversalement par rapport aux transporteurs et suffisamment au-dessus des transporteurs pour permettre à la plaque pour réaction et au support du conteneur de passer en dessous lors de leur progression;

un chariot pour pipette mobile horizontalement positionné de façon mobile sur l'élément transversal horizontal, ayant un détecteur de position horizontale produisant un signal indiquant la position du chariot pour pipette et un dispositif d'entraînement du chariot pour pipette;

une pipette automatique mobile verticalement, placée sur le chariot pour pipette mobile horizontalement, ayant une extrémité recevant le diluant et une extrémité ouverte, ainsi qu'un détecteur de niveau du fluide adjacent à l'extrémité ouverte, produisant un signal indiquant le niveau du fluide, et un système d'entraînement

automatique de la pipette

un mécanisme pour le contrôle du diluant, ayant une seringue de précision automatique, connectée pour passage de fluide à une soupape à deux positions automatique
 5 ayant une porte d'alimentation connectée à une réserve de diluant et une porte pour pipette connectée pour passage de fluide à l'extrémité de la pipette recevant le diluant, un détecteur de position de la soupape produisant un signal indiquant la position de la soupape, et un
 10 détecteur de position de la seringue produisant un signal indiquant la position de la seringue; et

un transmetteur transmettant le signal de position de la plaque pour réaction, le signal de position du support du conteneur, le signal de position du chariot
 15 pour pipette, et le signal de niveau du fluide à un processeur de signaux, dans lequel le système de contrôle actionne le système d'entraînement du transporteur de la plaque pour réaction, le système d'entraînement du transporteur du support du conteneur, le système
 20 d'entraînement du chariot de la pipette, le système d'entraînement de la pipette automatique, la soupape automatique à double position et la seringue de précision automatique, pour transférer au moins une portion de l'échantillon de patient hors des conteneurs pour échan-
 25 tillons placés vers les alvéoles pour réaction correspondantes aux emplacements connus, et dans lequel la mémoire du système de contrôle conserve la position connue pour chaque emplacement d'échantillon de patient transféré.

34. Instrument automatique pour analyse d'échantil-
 30 lons de patients, convenant pour être utilisé avec des plaques pour réaction de type à rebords s'étendant à l'extérieur et à plusieurs alvéoles pour réaction ayant des sommets ouverts, disposées suivant un arrangement matriciel régulier de rangées et de colonnes et dans
 35 lesquelles les alvéoles pour réaction sont du type contenant un premier réactif capable de se fixer à un

analyte suspecté d'être présent dans les échantillons de patients, comprenant :

- un transporteur de plaque pour réaction ayant deux guides directeurs allongés, substantiellement parallèles, définissant un parcours, dans lequel les guides directeurs ont des rainures longitudinales recevant de manière coulissante les rebords de la plaque pour réaction, de façon à ce que les rangées de la plaque pour réaction soient substantiellement perpendiculaires au parcours;
- un système d'entraînement par incréments du transporteur de la plaque pour réaction faisant avancer par incréments la plaque pour réaction dans les rainures et le long du parcours, dans le sens de l'opération de traitement et à des intervalles de temps mesurés, chaque avance d'un incrément ayant une longueur approximativement égale à la distance séparant les rangées adjacentes de la plaque pour réaction;
- une plaque d'incubation à température contrôlée, ayant une extrémité d'entrée et une extrémité de sortie positionnées transversalement au parcours et une surface d'incubation positionnée le long du parcours, de façon à être directement sous la plaque pour réaction quand la plaque est avancée dans les rainures, et ayant une largeur approximativement égale à la longueur d'une rangée de la plaque pour réaction afin d'effectuer l'incubation des rangées de la plaque pour réaction quand la plaque est avancée par incréments; et
- une station d'alimentation ayant une pipette automatique mobile chargeant une rangée des alvéoles pour réaction adjacente à l'extrémité d'entrée de la surface d'incubation avec des échantillons de patients ou leurs dilutions, en des intervalles de temps mesurés, et dans laquelle la position de la rangée adjacente à l'extrémité d'entrée de la surface d'incubation définit le commencement du parcours.

35. Instrument suivant la revendication 34, caractérisé en ce qu'il comprend une première station de traitement mobile verticalement, positionnée le long du parcours et déplacée de l'extrémité d'entrée de la surface d'incubation, dans le sens de l'opération de traitement, de façon à ce que l'interdistance définisse une première période d'incubation, possédant :

plusieurs tubes d'aspiration allongés, à savoir un tube d'aspiration pour chaque alvéole pour réaction dans la rangée, afin d'éliminer simultanément l'échantillon de patient et l'analyte non fixé hors de chaque alvéole pour réaction dans la rangée, mobiles avec la station de traitement entre une position rétractée et une position étendue, chaque tube d'aspiration ayant une entrée pour fluide pouvant être positionnée au-dessus des sommets ouverts des alvéoles pour réaction quand les tubes d'aspiration sont en position rétractée et pouvant être positionnée de façon adjacente aux fonds des alvéoles pour réaction quand les tubes d'aspiration sont en position étendue, et un dispositif pour faire le vide afin d'établir un vide partiel contrôlé dans les tubes d'aspiration;

plusieurs tubes pour lavage, à savoir un tube de lavage pour chaque alvéole pour réaction dans la rangée, chaque tube pour lavage ayant une sortie pour fluide positionnée de façon à diriger un flux de solution de lavage sous haute pression vers un tube d'aspiration adjacent afin de balayer le tube d'aspiration adjacent et de disperser la solution de lavage dans une alvéole pour réaction correspondante placée en dessous, et un dispositif d'alimentation des tubes de lavage, afin d'alimenter simultanément les tubes pour lavage avec les flux successifs de solution de lavage sous haute pression, dans le but de laver vigoureusement les alvéoles pour réaction et les tubes d'aspiration;

un dispositif pour déplacer verticalement de manière

- contrôlée la première station de traitement de façon à ce que les tubes d'aspiration soient mobiles entre une position rétractée et une position étendue, en coordination avec le dispositif à faire le vide, de manière à ce
- 5 que les entrées pour fluide restent en contact avec le fluide dans les alvéoles pour réaction durant l'élimination du fluide, grâce à quoi un ménisque de fluide, formé par la tension superficielle du fluide, nettoie les alvéoles pour réaction et les laisse sèches; et
- 10 un premier dispositif d'addition pour ajouter rapidement une quantité prédéterminée d'un reporteur/second réactif conjugué à chaque alvéole pour réaction dans la rangée.
36. Instrument suivant la revendication 35,
- 15 caractérisé en ce qu'il comprend une seconde station de traitement positionnée le long du parcours et déplacée à partir de la première station de traitement dans le sens de l'opération de traitement de façon à ce que l'interdistance définisse une seconde période d'incubation,
- 20 possédant :
- plusieurs tubes d'aspiration allongés, à savoir un tube d'aspiration pour chaque alvéole pour réaction dans la rangée, afin d'éliminer simultanément le reporteur/second réactif conjugué hors de chaque alvéole pour
- 25 réaction dans la rangée, mobiles avec la station de traitement entre une position rétractée et une position étendue, chaque tube d'aspiration ayant une entrée pour fluide pouvant être positionnée au-dessus des sommets ouverts des alvéoles pour réaction quand les tubes
- 30 d'aspiration sont en position rétractée et pouvant être positionnée de façon adjacente aux fonds des alvéoles pour réaction quand les tubes d'aspiration sont en position étendue, et un dispositif pour faire le vide, afin d'établir un vide partiel contrôlé dans les tubes d'aspi-
- 35 ration;
- plusieurs tubes pour lavage, à savoir un tube pour

chaque alvéole pour réaction dans la rangée, chaque tube pour lavage ayant une sortie pour fluide positionnée de façon à diriger un flux de solution de lavage sous haute pression vers un tube d'aspiration adjacent afin de

5 balayer le tube d'aspiration adjacent et de disperser la solution de lavage dans une alvéole pour réaction correspondante placée en dessous, et un dispositif d'alimentation des tubes de lavage, afin d'alimenter simultanément les tubes pour lavage avec les flux successifs de solution de lavage sous haute pression, dans le but de laver vigoureusement les alvéoles pour réaction et les tubes d'aspiration;

un dispositif pour déplacer verticalement de manière contrôlée la seconde station de traitement de façon à ce

15 que les tubes d'aspiration soient mobiles entre une position rétractée et une position étendue, en coordination avec le dispositif à faire le vide, de manière à ce que les entrées pour fluide restent en contact avec le fluide dans les alvéoles pour réaction quand le fluide

20 est éliminé, grâce à quoi un ménisque de fluide, formé par la tension superficielle du fluide, nettoie les alvéoles pour réaction et les laisse sèches; et

un second dispositif d'addition pour ajouter rapidement une quantité prédéterminée d'un substrat chromogène

25 à chaque alvéole pour réaction dans la rangée.

37. Instrument suivant la revendication 35, caractérisé en ce que les tubes pour aspiration sont positionnés substantiellement verticalement et les tubes pour lavage sont positionnés de façon à former un angle

30 d'approximativement 15° par rapport aux tubes d'aspiration.

38. Instrument suivant la revendication 35, caractérisé en ce que les tubes pour lavage ont un diamètre interne d'environ 0,69 mm, et le dispositif pour

35 alimentation des tubes de lavage comprend une pompe pour

liquide opérant avec solénoïde ayant un déplacement
suffisant pour délivrer environ 0,125 ml de la solution
de lavage à chaque tube pour lavage et une période de
battement d'environ 100-200 millisecondes quand le
5 solénoïde est activé pour produire les flux de solution
de lavage sous haute pression.

39. Instrument automatisé pour analyse
d'échantillons de patients, lequel permet d'iden-
tifier et de conserver avec certitude l'identité de
10 plusieurs échantillons de patients contenus dans des
conteneurs à échantillons individuels, à utiliser avec
des plaques pour réaction de type à plusieurs alvéoles
pour réaction ayant des sommets ouverts, disposés suivant
un arrangement matriciel régulier de rangées et de
15 colonnes, comprenant :

un support de conteneur possédant plusieurs récepta-
cles pouvant recevoir de manière amovible les conteneurs
d'échantillons en des emplacements discrets;

un dispositif d'identification pour identifier un
20 conteneur d'échantillon avec un patient, le conteneur
d'échantillon identifié étant positionné dans un récepta-
cle choisi;

un dispositif de détection pour détecter la présence
du conteneur d'échantillon identifié dans le réceptacle
25 choisi;

un dispositif de prévention, opérant en association
avec le dispositif d'identification et le dispositif de
détection, pour empêcher l'identification d'un autre
conteneur d'échantillon avant que le conteneur d'échan-
30 tillon identifié n'ait été détecté comme étant présent
dans le réceptacle choisi;

deux lignes de traitement indépendantes possédant
des dispositifs pour recevoir indépendamment et traiter
indépendamment deux plaques pour réaction;

35 un dispositif de transfert pour transférer automa-
tiquement une portion de chaque échantillon de patient

de chaque conteneur d'échantillon placé vers une alvéole pour réaction correspondante dans chacune des deux plaques pour réaction; et

- 5 des dispositifs de mise en mémoire, opérationnellement associés aux dispositifs de transfert, pour conserver en mémoire la localisation matricielle de chaque alvéole pour réaction correspondante de chacune des deux plaques contenant une portion d'échantillon de patient transféré.

FIG. 1

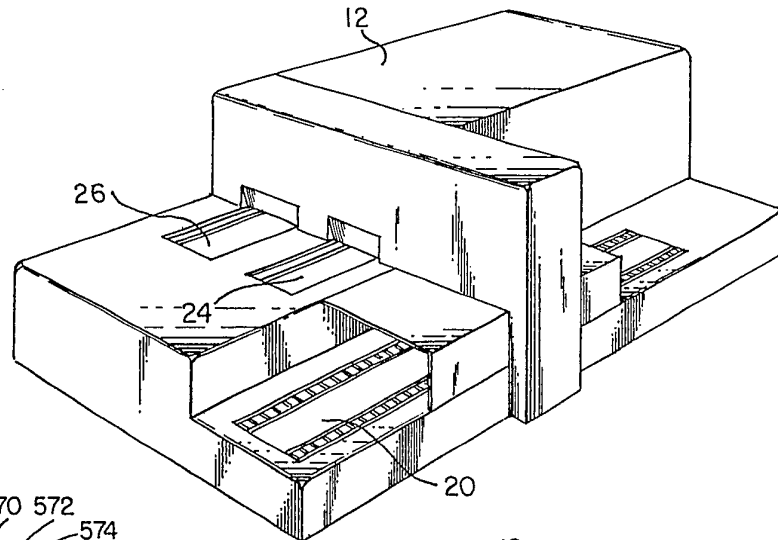


FIG. 2

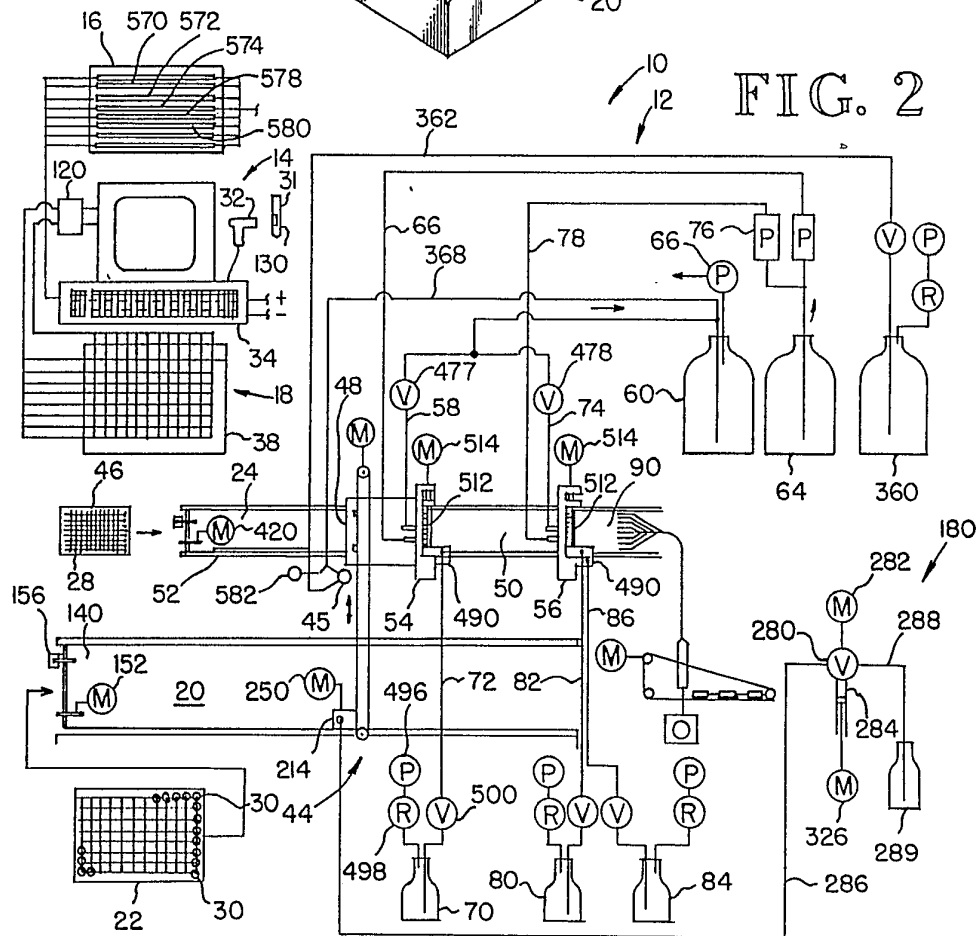


FIG. 3

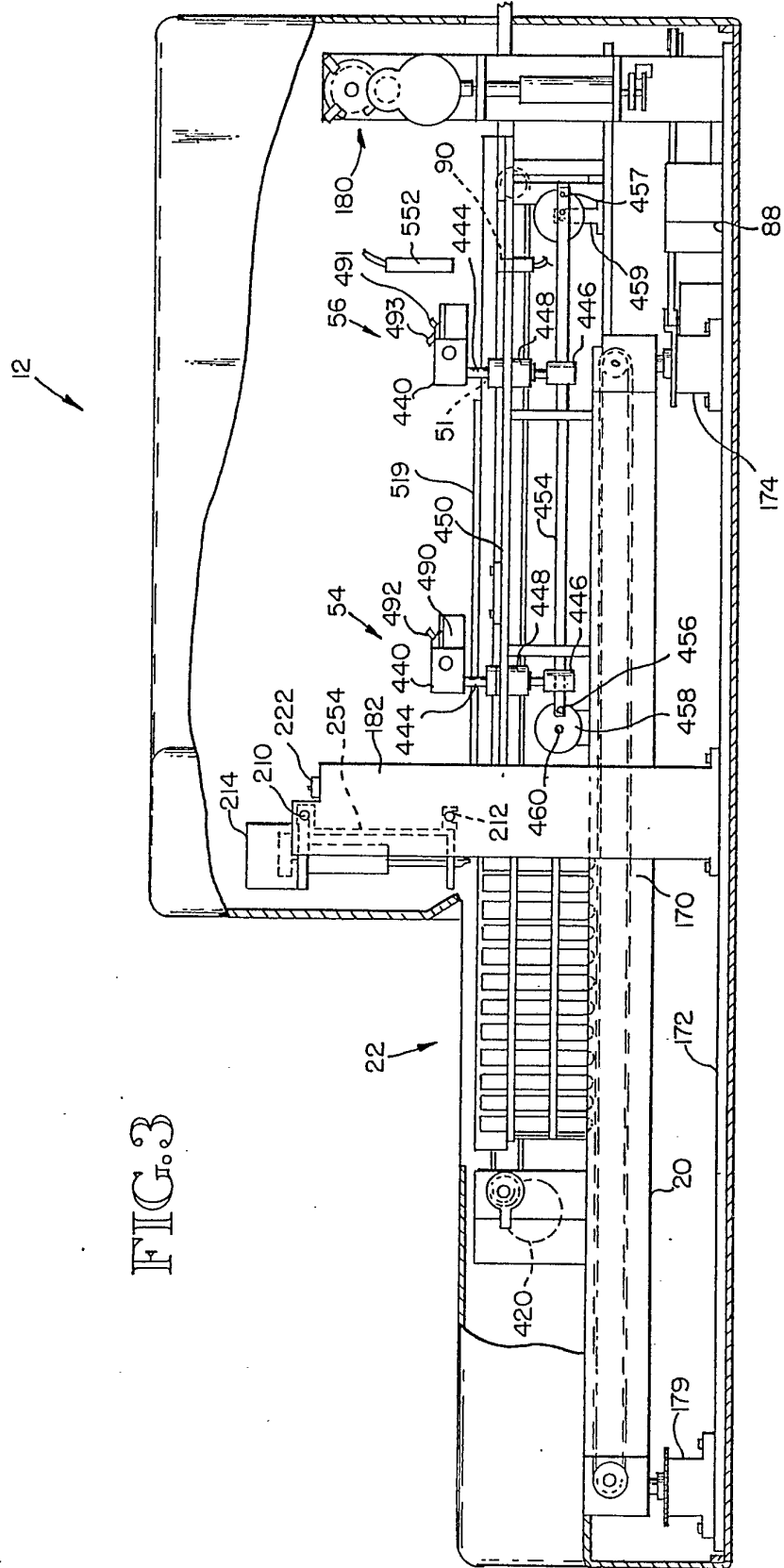


FIG. 4

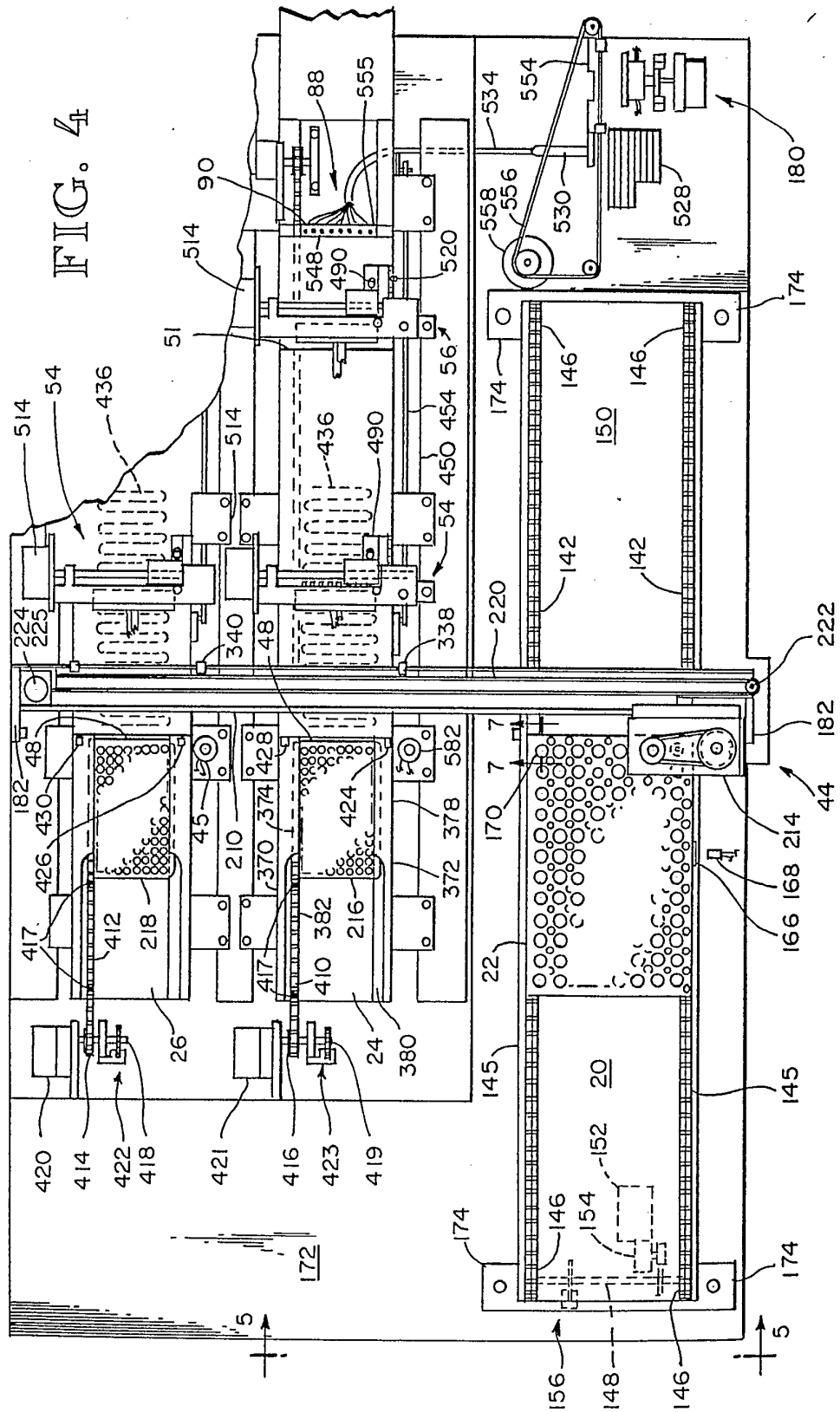


FIG. 5

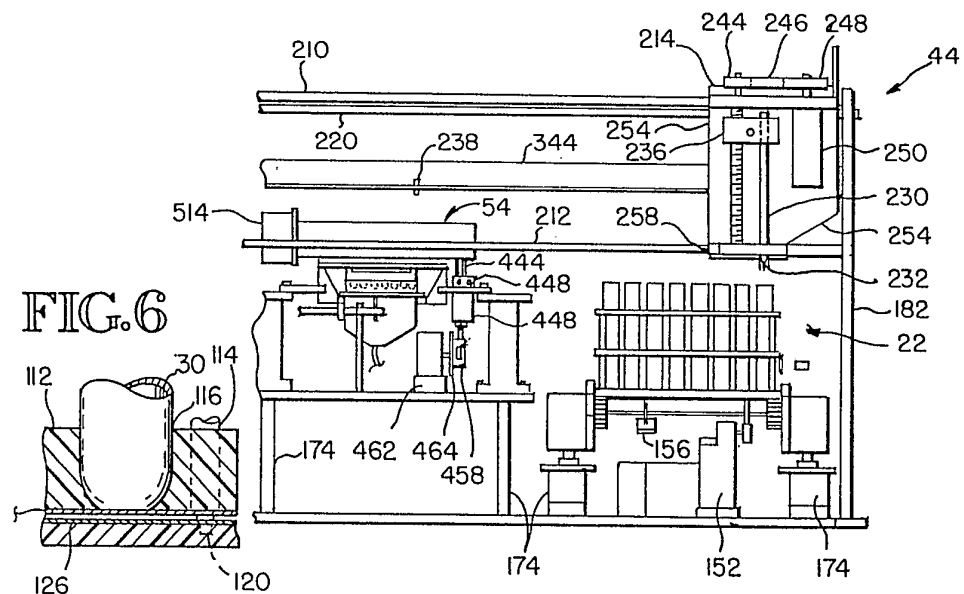


FIG. 6

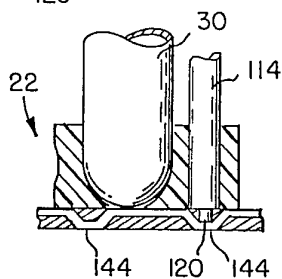
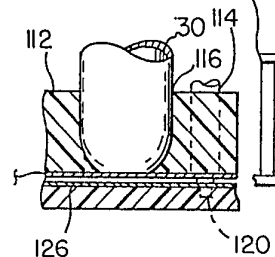


FIG. 7

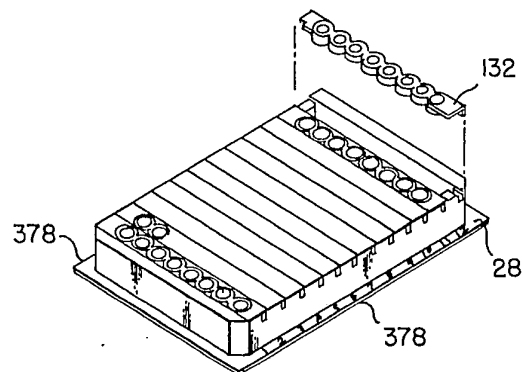


FIG. 8

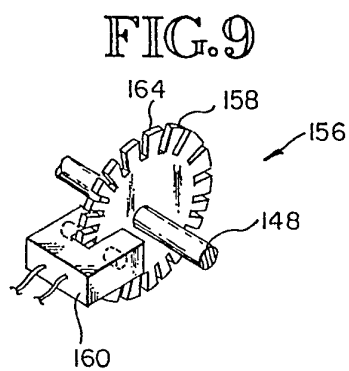
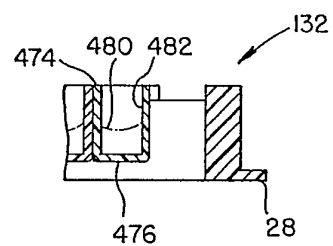


FIG. 10



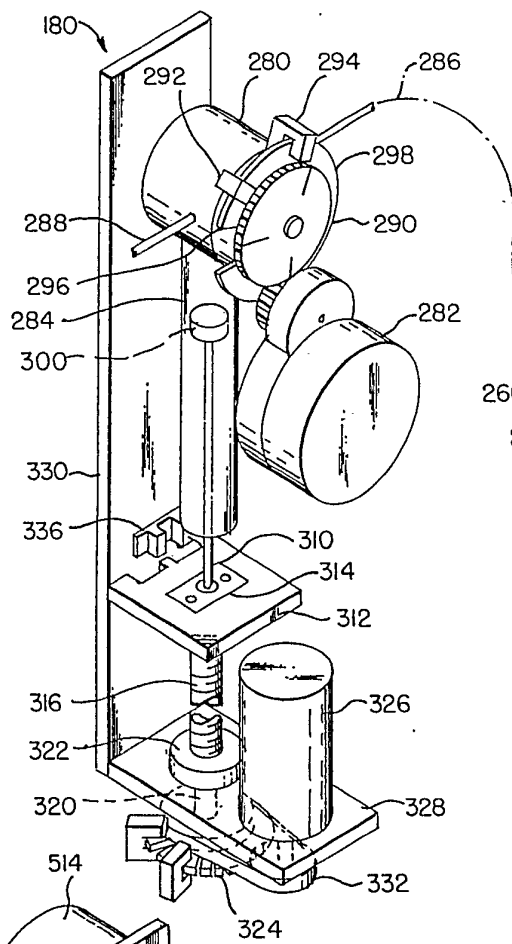


FIG. 11

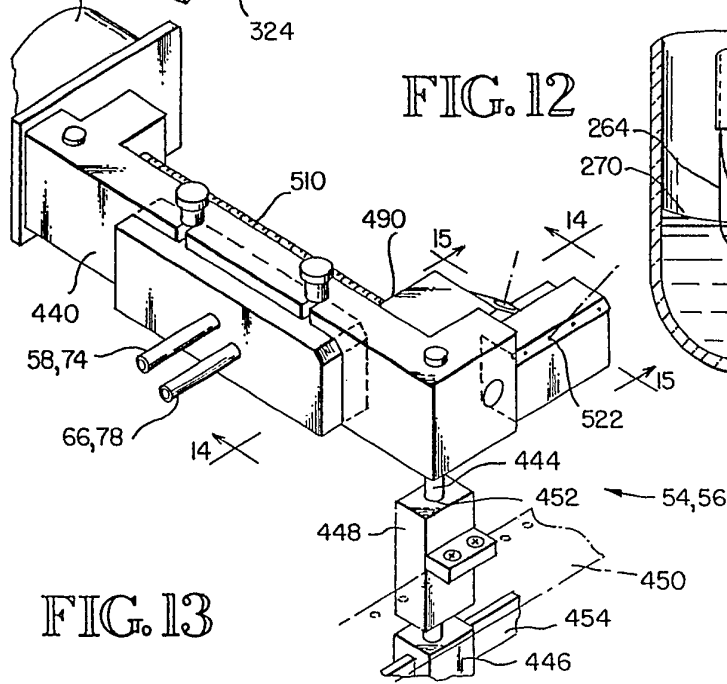
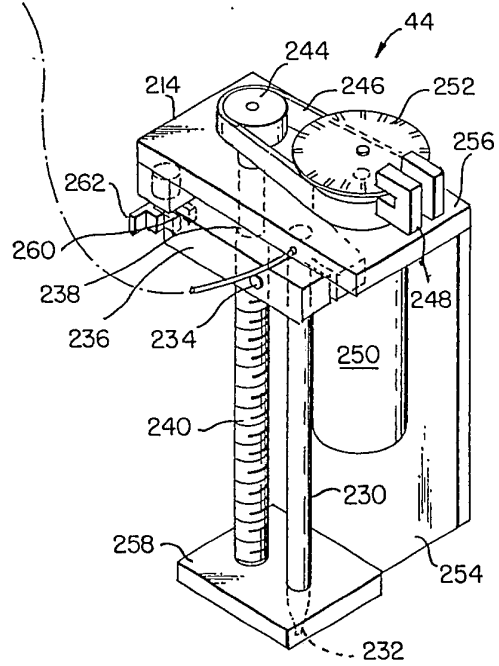


FIG. 13

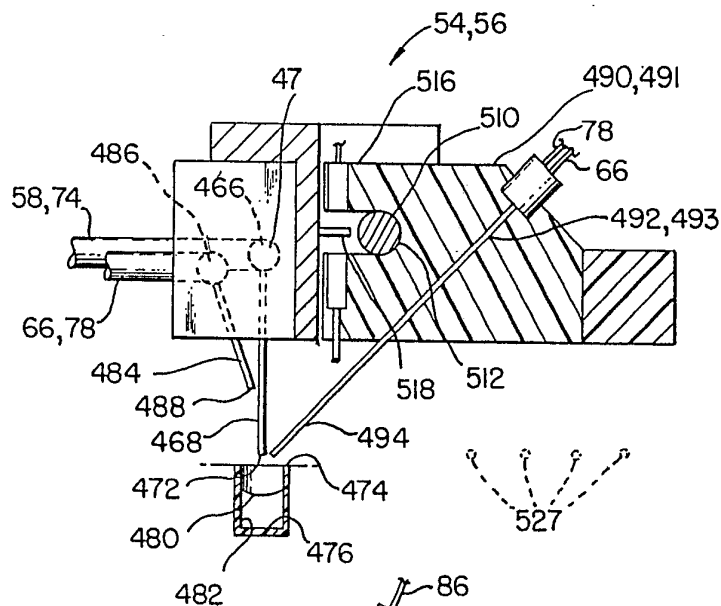


FIG. 14

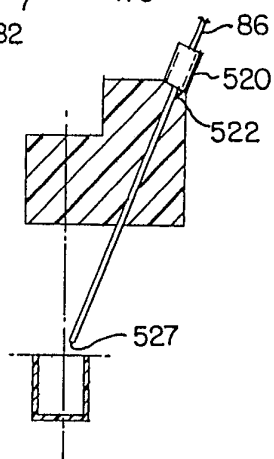


FIG. 15

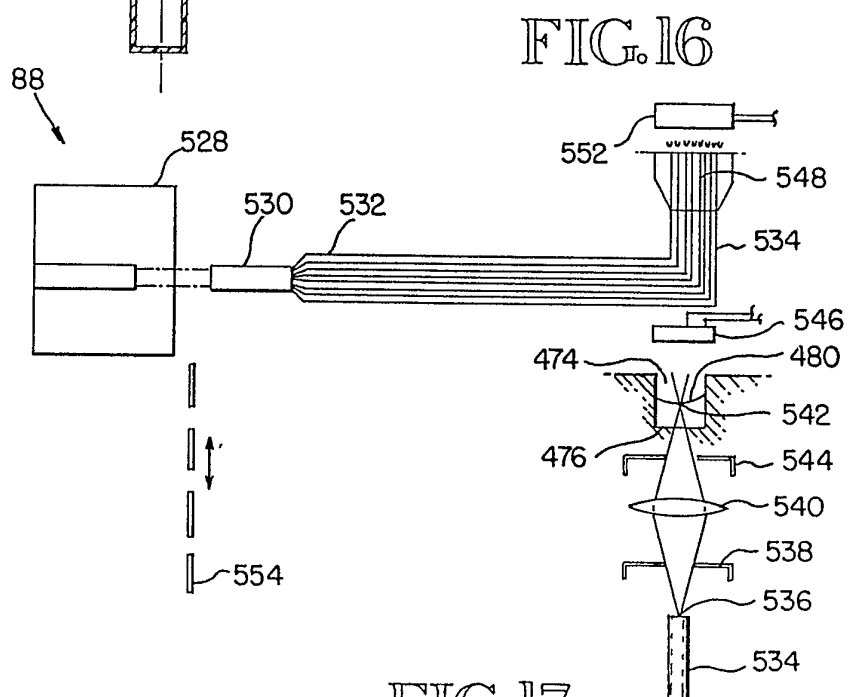


FIG. 16

FIG. 17

