

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 17.03.00.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 21.09.01 Bulletin 01/38.

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

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : POMPIDOU ALAIN — FR et BENHA-
MOU ALBERT CLAUDE — FR.

⑦② Inventeur(s) : POMPIDOU ALAIN et BENHAMOU
ALBERT CLAUDE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : BREESE MAJEROWICZ SIMONNOT.

⑤④ DISPOSITIF D'ANALYSE ET/OU DE TRAITEMENT IN SITU CONSTITUE D'UNE TIGE SOUPLE ET D'UN
MICRO-SYSTEME FIXE A UNE EXTREMITÉ DE LADITE TIGE SOUPLE.

⑤⑦ La présente invention a pour objet un dispositif pour
l'analyse chimique ou biologique ou le traitement in situ
comprenant (i) un micro-système d'investigation d'un subs-
trat et/ ou de délivrance d'agents actif au niveau d'un subs-
trat et (ii) une tige souple à une extrémité de laquelle est fixé
le micro-système et dont l'autre extrémité est destinée à la
manoeuvre dudit micro-système. Avantagement, le mi-
cro-système est du type comprenant un support à la surface
duquel est ménagée des régions prédéfinies contenant cha-
cune différentes substances chimiques ou biologiques d'in-
vestigation ou de traitement du substrat où est amené le
micro-système grâce à la tige souple.

FR 2 806 481 - A1



DISPOSITIF D'ANALYSE ET/OU DE TRAITEMENT IN SITU
CONSTITUE D'UNE TIGE SOUPLE ET D'UN MICRO-SYSTEME FIXE A UNE
EXTREMITÉ DE LADITE TIGE SOUPLE.

5

La présente invention concerne un dispositif
permettant de réaliser à distance une investigation et/ou un
traitement *in situ* au niveau d'un substrat par exemple de
tissus ou d'organes, constitué d'une tige souple à une
10 extrémité de laquelle est fixé un micro-système
d'investigation et/ou de traitement.

15

Il est décrit dans l'art antérieur des micro-
systèmes d'investigation mettant en œuvre un arrangement de
molécules biologiques disposées en des positions déterminées
d'une surface. Ces systèmes connus sous la dénomination de
" biopuces " ou de puces à ADN sont utiles pour
l'investigation de séquences polynucléotidiques ou d'acides
aminés.

20

25

On connaît également dans l'art antérieur des
dispositifs d'investigation *in vivo* des organes ou tissus du
type d'un cathéter constitué d'un tube flexible inséré dans
les vaisseaux ou par les voies naturelles, associés par
exemple à un laser, une fibre optique, une sonde ou un
capteur. Ces dispositifs peuvent également permettre
l'administration de substances actives comme des médicaments
ou des agents de diagnostic.

30

35

Les Inventeurs ont maintenant conçu un
dispositif d'analyse et/ou de traitement *in situ* manœuvrable
à distance associant les deux technologies ci-dessus. Il
apparaît en effet utile de disposer de nouveaux moyens
d'investigation et/ou de traitement *in situ* au niveau d'un
substrat d'un organisme *in vivo* ou *in vitro* le moins

traumatisant possible particulièrement dans le cas d'un patient humain et qui permette d'accéder (i) à des informations utiles tant en matière de diagnostic que de criblage par exemple pour des indications thérapeutiques, ou
5 (ii) à de nouveaux mode d'administration d'agents actifs drogues, directement au niveau d'un substrat constitué par exemple de cellules cibles.

Ce but est atteint selon la présente invention grâce à un dispositif pour l'analyse chimique ou biologique
10 ou le traitement *in situ* comprenant (i) un micro-système d'investigation d'un substrat et/ou de délivrance d'agents actif au niveau d'un substrat et (ii) une tige souple à une extrémité de laquelle est fixé le micro-système et dont l'autre extrémité est destinée à la manœuvre dudit micro-
15 système.

Ainsi, le micro-système est du type comprenant un support à la surface duquel est ménagée des régions prédéfinies contenant chacune différentes substances chimiques ou biologiques d'investigation ou de traitement du
20 substrat où est amené le micro-système grâce à la tige souple. Ladite surface comprend plus de 10, de préférence plus de 100 et tout préférentiellement plus de 1000 régions prédéfinies sur une surface de l'ordre de quelques cm² de préférence de l'ordre de 1 cm² ou moins.

On préfère, bien entendu, que chaque zone prédéfinie comporte une substance chimique ou biologique différente, mais le procédé selon l'invention admet également que plusieurs voire toutes desdites régions
25 prédéfinies comporte la même substance chimique ou biologique par exemple dans le cas de la même analyse ou de
30 la délivrance de la même substance active reproduite dans le temps.

Le dispositif selon l'invention est utile dans :

- le domaine thérapeutique, pour délivrer in
35 situ des agents actifs au niveau d'un substrat, et

- le domaine du diagnostic pour l'analyse in situ d'un substrat.

5 Pour des applications thérapeutiques, les substances biologiques et ou chimiques disposées au niveau de chaque région prédéfinie de la surface du micro-système sont des agents thérapeutiques. Ils peuvent être fixés à ladite surface par simple adsorption ou par l'intermédiaire d'un produit de couplage. Les agents actifs peuvent être tout composé utile dans le traitement des maladies
10 nécessitant une intervention au niveau de cellules ou de tissus cibles, comme des cellules cancéreuses, des foyers infectieux, etc... Les agents actifs sont libérés au niveau du substrat :

15 - par simple contact avec celui-ci, auquel cas, ils sont protégés physiquement comme décrit plus loin, jusqu'à ce que le micro-système soit placé au niveau dudit substrat, ou

- grâce à un système complémentaire de libération au niveau du micro-système.

20 Une forme de mise en œuvre préférée de l'application thérapeutique du dispositif de l'invention consiste à utiliser des agents actifs qui sont des acides nucléiques, comme des ADN nus, des oligonucléotides antisens, fixés à la surface du support du micro-système par hybridation. Mais les agents actifs peuvent être aussi des
25 protéines ou des anticorps fixés sur chaque région prédéfinie grâce à une liaison immunologique. A titre d'exemple d'un micro-système entrant dans la constitution d'un dispositif de traitement selon l'invention, on peut
30 citer les puces bioniques qui contrôlent électriquement l'activité des cellules de façon à libérer des agents thérapeutiquement actifs.

Pour les applications de diagnostic et plus largement d'analyse d'un substrat, le micro-système du

dispositif de l'invention est un micro-système d'investigation.

5 Selon une forme de réalisation toute préférée du dispositif selon l'invention, les substances chimiques ou biologiques sont capables de réagir avec des substances correspondantes éventuellement présentes au niveau du substrat où est amené le micro-système d'investigation grâce à la tige souple.

10 Ainsi, le micro-système est de préférence un micro-système récepteur/ligand mettant en œuvre des couples de substances chimiques ou biologiques dont l'un ou l'autre ou, notamment pour des applications thérapeutiques, les deux membres du couple sont fixées sur chaque région prédéfinie.

15 Avantageusement, le micro-système selon l'invention met en œuvre des substances biologiques qui sont des séquences polynucléotidique ou d'acides aminés. L'invention envisage comme substances chimiques ou biologiques présentes dans chaque région prédéfinie, des substances chimiques ou biologiques constituant:

20 - un arrangement de séquences polynucléotidique capable de s'hybrider avec des acides nucléiques présents au niveau du substrat constituant notamment le site d'investigation, ou

25 - un arrangement de peptides, polypeptides ou protéines capables de réagir avec un récepteur correspondant ou immunologiquement avec des anticorps ou des antigènes présents au niveau du substrat constituant notamment le site d'investigation.

30 Mais, le micro-système d'investigation peut aussi mettre en œuvre des substances chimiques capables de réagir selon des réactions chimiques variées avec des substances chimiques correspondantes présentes au niveau du substrat analysé. Ainsi, le micro-système d'investigation selon l'invention permet l'analyse simultanée de plusieurs
35 facteurs physiologiques in situ.

Compte tenu de la diversité des types de réactions biologiques ou chimiques susceptibles d'être mises en œuvre au niveau du micro-système d'investigation, le dispositif de l'invention permet l'identification de gènes ou de leurs composants d'ADN, d'ARN, de séquences nucléotidiques pertinentes ou de leurs produits protéiques spécifiques, mais aussi d'agonistes et de leurs récepteurs. Il permet également *in vitro* et *in vivo* l'identification de virus, de bactéries, de parasites ou de leurs composants spécifiques.

Le dispositif de l'invention peut ainsi être utilisé :

- à des fins d'analyse des divers types de génomes et notamment à leur séquençage,

- à l'identification de cellules, de tissus et d'organes ou de différents types de récepteurs spécifiques normaux ou pathologiques,

- à des fins de diagnostic, comme par exemple grâce à l'identification de gènes, de leur composant ou de leur produit,

- à des fins de criblage de molécules ou de composés chimiques ou biologiques à caractéristiques thérapeutiques connues ou potentielles,

- au suivi de l'activité d'agents thérapeutiques nouveaux ou déjà connus (possibilité d'examen orientés étagés et répétés).

La liste ci-dessus n'est pas exhaustive et l'homme du métier est capable à l'aide des présentes indications d'étendre la mise en œuvre du dispositif de l'invention à tout autre type d'analyse.

Le dispositif de l'invention offre tout particulièrement une amélioration significative aux méthodes de diagnostic, d'indication thérapeutique, de traitement et de suivi thérapeutique ainsi que de criblage

des médicaments qui sont issus de la génomique et de la protéinomie (ou protéomique).

Le dispositif de l'invention est remarquable en ce qu'il est non-invasif ou micro-invasif non destructif et qu'il permet l'identification à distance de toutes substances chimiques ou biologiques capables de réagir plus ou moins spécifiquement avec les substances biologiques fixées sur micro-système d'investigation. Il est donc adapté à une analyse ou un traitement :

- *in vitro* : sur cultures de cellules, de tissus ou d'organes naturelles ou modifiées génétiquement provenant de prélèvements effectués sur des êtres vivants.

- *in vivo* : dans des conditions invasives ou microinvasives. Il permet le guidage, l'orientation, le positionnement et éventuellement le largage à distance du micro-système destinée notamment à l'hybridation moléculaire *in situ* au niveau de cellules, de tissus ou d'organes cibles.

Le dispositif de l'invention est en outre particulièrement remarquable car il permet d'atteindre, pour l'analyse ou le traitement, des sites non accessibles ou difficilement accessibles par les techniques conventionnelles.

La tige souple permet d'amener puis de positionner le micro-système au contact du substrat à analyser, qu'il s'agisse d'un matériel biologique vivant ou ayant vécu (frais, fixé, congelé, momifié ou fossilisé), constitué de cellules identiques ou comparables, de tissus mono ou pluricellulaires, d'organes, directement ou après microeffraction du mésothélium ou de l'épithélium de revêtement et de la capsule conjonctive ainsi que des endothéliums vasculaires en cas d'exploration endovasculaire. La tige souple assure la solidité et la cohésion du dispositif et assure sa flexibilité et la transmissibilité des mouvements imprimés à distance

manuellement ou de façon robotisée. Bien entendu le dispositif doit être biocompatible et avantageusement stérile, tout au moins en sa partie terminale en contact avec le substrat à traiter ou analyser.

5 Le dispositif de l'invention comprend donc, outre le micro-système où sont réalisées les réactions chimiques biologiques, une tige qui permet le contrôle manuel ou robotisé du dispositif.

10 La tige souple de manœuvre du dispositif permet d'assurer au moins les deux fonctions suivantes :

- Le guidage du micro-système jusqu'au niveau du substrat analysé ou traité.

- L'orientation et le positionnement du micro-système au niveau du substrat analysé ou traité.

15 La tige souple est avantageusement conçue pour coopérer avec différents instruments médicaux utilisés à des fins diagnostiques, thérapeutiques ou expérimentales, il s'agit de dispositifs :

20 - non invasifs, destinés à l'exploration de cavités naturelles en contact avec le milieu extérieur, comme des instruments d'exploration ORL, bronchopulmonaire, digestive, urologique ou gynécologique ;

25 - microinvasifs, en vue de l'exploration des cavités naturelles sans contact direct avec le milieu extérieur, il s'agit alors des instruments utilisés en arthroscopie, coloscopie, etc..., ou de système d'exploration endovasculaire, ou encore d'outil de biopsie de tissus ou d'organes superficiels, notamment par voie transcutanée, comme des systèmes d'effraction parenchymateuse, tels que
30 des aiguilles, des pointes acérés, des dispositifs coupants, etc...

35 La tige souple est ainsi associée à l'un de ces instruments médicaux. Selon une forme préférée de réalisation, la tige souple est micro-adaptée de façon à être introduite dans les instruments ci-dessus possédant une

lumière interne. La tige souple peut alors coulisser dans cette lumière interne à l'aide éventuellement d'une rainure de guidage managée spécialement à cet effet et ainsi permettre la manœuvre du dispositif de l'invention *in vivo* au cours de différentes étapes d'une exploration à visée diagnostic ou thérapeutique.

Mais la tige souple peut aussi consister en ces différents instruments médicaux eux-mêmes, qui sont alors utilisés comme tige de manœuvre du micro-système d'investigation ou de traitement.

Le micro-système est fixé à l'une des extrémités de la tige souple par tout moyen de liaison. Ce moyen de liaison peut être un système de pivot permettant l'orientation et le positionnement à partir de la tige souple dans l'espace et à distance du micro-système. Le moyen de liaison peut être constitué par un matériau déformable contrôlé électroniquement et à distance. Il peut s'agir aussi d'une colle biologique et notamment d'un type de colle utilisée pour la réparation de tissus osseux.

Dans tous les cas, le moyen de liaison doit répondre aux critères suivants : adhérence, solidité et flexibilité (résistance aux manipulations et aux mises en tension liées aux mouvements imprimés à distance), biocompatibilité et stérilité.

Le dispositif de l'invention peut être réalisé à partir d'un moule de configuration adaptative dans lequel un ou plusieurs matériaux homogènes ou à composants électroniques sont coulés afin de prendre la forme souhaitée. Le dispositif destiné à réaliser le système pivot et éventuellement un cache temporaire peut être coulé à un endroit choisi du moule soit sous forme de dispositif intermédiaire, soit sous forme de matériau adapté afin de permettre la réalisation de l'ensemble du dispositif décrit plus haut. Il gagne ainsi en efficacité tout en gardant sa cohérence fonctionnelle.

Le moyen de liaison peut être actionnable à distance pour libérer le micro-système *in situ*. Ainsi, le dispositif de l'invention comprend les deux modes de réalisations décrits ci-dessous.

5 Selon un premier mode de réalisation du dispositif de l'invention, la tige de manœuvre permet d'introduire, de positionner puis d'extraire le micro-système après que les réactions chimiques biologiques recherchées se soient produites au niveau du substrat. Ces
10 opérations sont contrôlées soit manuellement soit par l'intermédiaire d'une assistance robotique. Pour des applications d'analyse d'un substrat, une fois récupéré le micro-système est analysé au laboratoire par les techniques classiques de révélation des réactions chimiques notamment
15 récepteur/ligand qui se sont produites, éventuellement après des étapes préparatives comme une réaction de polymérisation en chaîne. Dans ce mode de réalisation, le micro-système est libéré de la tige souple après extraction et le moyen de liaison ne nécessite pas d'être actionnable
20 à distance. Le moyen de liaison doit cependant assurer une cohésion et une flexibilité suffisante pour permettre le contrôle à distance en vue du guidage, de l'orientation, du positionnement et éventuellement l'extraction du micro-système *in situ*.

25 Selon un second mode de réalisation du dispositif de l'invention, le moyen de liaison entre la tige souple et le micro-système est actionnable à distance de façon à permettre le largage du micro-système *in situ* lorsqu'il est positionné au niveau du site à analyser. Le
30 largage du micro-système *in situ* peut être réalisé à l'aide d'un ballonnet compatible stérile et spontanément dissoluble. Dans ce mode de réalisation, le micro-système peut être analysé à distance grâce à des systèmes de capteurs permettant l'analyse des réactions chimiques ou
35 biologiques qui se sont éventuellement produites au niveau

du micro-système d'investigation. Tout microprocesseur ou tout dispositif susceptible d'augmenter la sensibilité, l'efficacité et donc la performance du micro-système ou le contrôle à distance de la mise en place (guidage, orientation et éventuellement largage) de la microbio-
5 puce entre dans le cadre et peut être mis en œuvre dans le cadre du dispositif selon l'invention.

Le dispositif de l'invention peut comprendre un système de protection du micro-système d'investigation qui est déprotégé une fois amené et positionné sur le site à
10 analyser. Ce système de protection, par exemple un rideau amovible, un filet déformable peut couvrir tout le micro-système ou seulement sa surface active. Ce système de protection peut être situé au niveau du moyen de liaison ou
15 placé au niveau du micro-système lui-même.

Le dispositif de l'invention peut comprendre, au niveau de l'extrémité où est fixé le micro-système, tout système d'aide au fonctionnement du micro-système, comme un système de chauffage et/ou de refroidissement, de
20 libération de substance biologique ou chimique comme des tampons, des réactifs de révélation, tout produit de modification biologique ou toutes molécules de l'environnement cellulaire.

Le dispositif de l'invention peut être associé à tout dispositif permettant à distance :

25 - la surveillance par des récepteurs sensoriels (tactiles, optiques, physico-chimiques et notamment électroniques ou informatiques numérisés) ou pour tout système de capture ou de traitement du signal,

30 - la réalisation de biopsies quel qu'en soit la taille,

- le traitement, par exemple de tumeurs,
- l'injection locale de produits chimiques ou biologiques (cellules ou tissus transporteurs ou non de
35 vecteurs de gènes ou des composants de ceux-ci de même que

des vecteurs indépendants), produits cellulaires ou tissulaires, agents moléculaires chimiques ou physicochimiques, agents de marquage de toute sorte radioactifs ou non).

5 Le dispositif de l'invention peut être utilisé de façon concomitante ou successive avec des dispositifs basés sur des réactions chimiques ou biologiques autres que celles mises en œuvre au niveau du micro-système, ou avec des dispositifs complémentaires de biopsie, d'injection ou
10 de captures sensorielles.

Le dispositif de l'invention est remarquable en ce qu'il peut être utilisé sur tout type de substrat biologique ou chimique appartenant à des êtres vivants ou ayant vécu, humains, animaux, végétaux.

15 Par exemple, il est utile chez l'animal, dans les conditions normales ou dans des conditions expérimentales pour l'étude d'affection pathologique ou chez les animaux transgéniques présentant des tumeurs malignes ou différents désordres pathologiques ainsi qu'au cours de
20 greffes de cellules, de tissus ou d'organes afin de surveiller la tolérance ou le rejet. Il permet de suivre l'évolution biologique des animaux pour la mise au point de traitements sélectifs, la sélection des races animales, la surveillance des maladies virales microbiennes, parasitaires
25 et des maladies à agents de type prions. Le dispositif de l'invention permet d'améliorer chez l'animal les techniques de clonage reproductif ou destiné à obtenir des lignées cellulaires à activité thérapeutique régénérative issues de cellules souches embryonnaires.

30 Chez l'être humain, le dispositif de l'invention permet de façon non-invasive ou micro-invasive de préparer l'isolement et le séquençage de gènes et/ou de l'identification de leur produit fonctionnel, de préciser un diagnostic par des méthodes chimiques ou biologiques,
35 d'identifier avec plus de pertinence les indications

thérapeutiques, de tester de nouvelles préparations biologiques ou de nouvelles molécules à activité thérapeutique, de suivre l'efficacité thérapeutique grâce à des examens orientés étagés, répétés sans risque majeur étant donné le caractère non-invasif ou micro-invasif de l'utilisation du dispositif. Le dispositif de l'invention s'applique ainsi à l'analyse de pathologie tumorale bénigne ou maligne, intéressant les tumeurs solides ou liquides comme des cancers ou des leucémies), de pathologies neurologiques, musculaires, hématologiques, cardiovasculaires, métaboliques ou dégénératives notamment si elles sont liées à une anomalie génétique identifiée ainsi qu'à une prédisposition pathologique à composante génétique. Le dispositif de l'invention est aussi adapté à la pratique et à la surveillance de la thérapie cellulaire, de la thérapie génique, des traitements régénératifs effectués à partir de cultures de cellules souches embryonnaires, ou encore au diagnostic pré-implantatoire après fécondation *in vitro* (FIV). Le dispositif de l'invention est aussi utile sur l'être humain en développement, par exemple chez l'embryon après FIV dans le respect des règles éthiques en vigueur, chez le fœtus dans le cadre du Diagnostic Prénatal en vue notamment du diagnostic d'anomalies génétiques, mais également dans le cadre de thérapies prénatales menées *in utero* dont l'utilisation du dispositif pourrait élargir les indications. Le dispositif de l'invention trouve également une application en matière de médecine légale et au cours d'investigations propres à la police scientifique.

Chez les plantes ou dans le domaine de l'environnement, le dispositif de l'invention peut être un outil précieux pour l'identification et la sélection de variétés végétales, la réalisation d'organismes génétiquement modifiés, la surveillance de maladies virales ou parasitaires la surveillance des sols, la surveillance

des déséquilibres écologiques d'ordre biologique ou chimique grâce aux applications *in vitro* et *in vivo* notamment pour l'identification des polluants biologiques ou chimiques des écosystèmes.

5 Dans le domaine agroalimentaire, le dispositif de l'invention est utile pour l'élaboration et le suivi des OGM, notamment pour la surveillance de la régulation et de l'expression des gènes, pour la surveillance de contaminations éventuelles au cours de l'ensemble de la chaîne alimentaire sans dénaturation préalable des denrées alimentaires. Ainsi, le dispositif de l'invention est utile pour la surveillance des différentes étapes des procédés de conservation notamment par le froid.

10 Le dispositif de l'invention trouve également un intérêt dans le domaine paléontologique pour l'identification et l'analyse des caractéristiques chimiques ou biologiques de cellules, de tissus et d'organes momifiés ou fossilisés avec l'avantage de ne pas détruire les objets analysés, et il permet d'améliorer les outils d'identification des différentes étapes de l'évolution des espèces.

15 Le dispositif de l'invention a été décrit ci-dessus à l'aide d'exemples non limitatifs et il admet de nombreuses variantes et évolutions liées notamment aux perfectionnements des micro-systèmes. Ainsi, le micro-système peut être un nano-système d'investigation dès lors que les microbiopuces seront remplacées par des nanopuces ou des nanobiopuces. Le dispositif de l'invention permettra alors la mise en œuvre de procédés nanoinvasifs permettant l'étude ou le traitement des organites intracellulaires et du contenu du noyau intracellulaire *in situ*. La tige souple sera alors bien entendu adaptée au nano-système d'investigation pour pénétrer dans la cellule et être contrôlé à distance en utilisant des instruments de micromanipulation sous contrôle microscopique. Il en va de

même pour les techniques de dissection chromosomique ainsi que, pour d'éventuel fento-système d'investigation utile pour l'analyse au niveau des atomes.

REVENDEICATIONS

5 1) Dispositif pour l'analyse chimique ou biologique ou le traitement *in situ* comprenant (i) un micro-système d'investigation d'un substrat et/ou de délivrance d'agents actif au niveau d'un substrat et (ii) une tige souple à une extrémité de laquelle est fixé le micro-système et dont l'autre extrémité est destinée à la manœuvre dudit micro-système.

10 2) Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le micro-système est du type comprenant un support à la surface duquel est ménagée des régions prédéfinies contenant chacune différentes substances
15 chimiques ou biologiques d'investigation ou de traitement du substrat où est amené le micro-système grâce à la tige souple.

20 3) Dispositif selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que les substances biologiques et ou chimiques disposées au niveau de chaque région prédéfinie de la surface du micro-système sont capables de réagir avec des substances correspondantes éventuellement présentes au
25 niveau du substrat où est amené le micro-système d'investigation grâce à la tige souple.

30 4) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le micro-système est un micro-système récepteur/ligand mettant en œuvre des couples de substances chimiques ou biologiques dont l'un ou l'autre ou les deux membres du couple sont fixées sur chaque région prédéfinie.

35 5) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que les substances

chimiques ou biologiques sont des séquences polynucléotidique ou d'acides aminés.

5 6) Dispositif selon la revendication 4, caractérisé en ce que les substances biologiques constituent :

- un arrangement de séquences polynucléotidique capable de s'hybrider avec des acides nucléiques présents au niveau du substrat, ou

10 - un arrangement de peptides, polypeptides ou protéines capables de réagir avec un récepteur correspondant ou immunologiquement avec des anticorps ou des antigènes présents au niveau du substrat.

15 7) Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la tige souple est associée à un instrument médical utilisé à des fins diagnostiques, thérapeutiques ou expérimentales, possédant une lumière interne dans laquelle est introduite
20 la tige souple.

8) Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la tige souple est constituée par un instrument médical utilisé à des fins
25 diagnostiques, thérapeutiques ou expérimentales.

9) Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le micro-système est fixé à l'une des extrémités de la tige souple
30 par tout moyen de liaison constitué d'un système de pivot permettant l'orientation et le positionnement à partir de la tige souple dans l'espace et à distance du micro-système.

35 10) Dispositif selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le micro-système est fixé à l'une

des extrémités de la tige souple par tout moyen de liaison actionnable à distance pour libérer le micro-système *in situ*.

5 11) Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend un système de protection du micro-système.

10 12) Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend au niveau de l'extrémité où est fixé le micro-système, un système d'aide au fonctionnement dudit micro-système, comme un système de chauffage et/ou de refroidissement ou de libération de substance biologique ou
15 chimique.

20 13) Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est associé à un ou plusieurs dispositifs choisis parmi un dispositif de surveillance, de réalisation de biopsie, de traitement, d'injection locale de produits biologiques ou chimique.

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

2806481

N° d'enregistrement
nationalFA 588747
FR 0003474

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS | | Revendication(s) concernée(s) | Classement attribué à l'invention par l'INPI |
|--|--|--|--|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | | |
| X | US 5 938 595 A (GLASS ROBERT S ET AL) 17 août 1999 (1999-08-17) * colonne 2, ligne 14 - ligne 64; revendications 1,7,11-15,22,25,26 * | 1-13 | G01N33/543 C12Q1/68 A61B1/00 A61B10/00 A61B17/34 |
| X | US 5 837 196 A (ALBERTSON DONNA G ET AL) 17 novembre 1998 (1998-11-17) * colonne 13, ligne 57 - ligne 66; revendications 9,11 * | 1-13 | A61B19/00 A61M25/00 A61M31/00 |
| X | WO 98 50782 A (TUFTS COLLEGE ;FERGUSON JANE F (US); HEALEY BRIAN G (US); WALT DAV) 12 novembre 1998 (1998-11-12) * page 42, ligne 26 - page 44, ligne 30; revendication 1 * | 1-13 | |
| X | US 5 804 453 A (CHEN DUAN-JUN) 8 septembre 1998 (1998-09-08) * colonne 1; figures 1,10 * | 1-13 | |
| X | DATABASE WPI Section Ch, Week 199410 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1994-077443 XP002156073 SAKAI YASUSHI ET AL.: "IMMUNOLOGICAL EXAMINATION METHOD FOR CANCER AND ENDOSCOPE FOR IT " & JP 06 027110 A (IBIDEN CO LTD), 4 février 1994 (1994-02-04) * abrégé * | 1-13 | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) G01N C12Q A61B A61M A61K G02B |
| X | US 5 001 051 A (MILLER HOLLY H ET AL) 19 mars 1991 (1991-03-19) * le document en entier * | 1-5,7-13 | |
| Date d'achèvement de la recherche | | Examineur | |
| 20 décembre 2000 | | Hart-Davis, J | |
| CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS | | | |
| X : particulièrement pertinent à lui seul | | T : théorie ou principe à la base de l'invention | |
| Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie | | E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. | |
| A : arrière-plan technologique | | D : cité dans la demande | |
| O : divulgation non-écrite | | L : cité pour d'autres raisons | |
| P : document intercalaire | | & : membre de la même famille, document correspondant | |

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)