

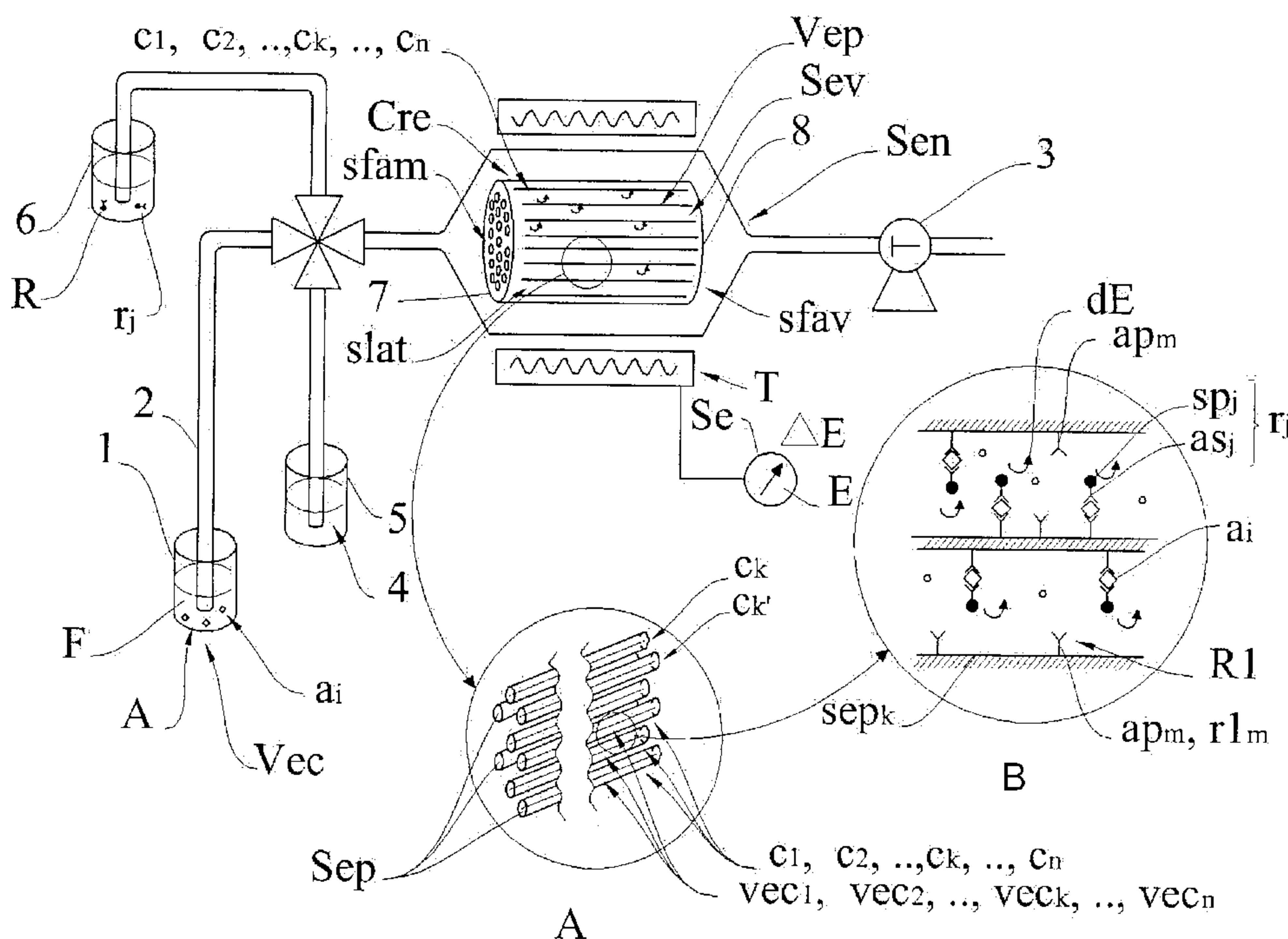


(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2004/07/01
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2005/02/10
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2006/01/03
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2004/001707
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2005/011866
(30) Priorité/Priority: 2003/07/04 (03/08227) FR

(51) Cl.Int./Int.Cl. *B01L 3/00* (2006.01),
C12M 3/06 (2006.01), *C12M 1/34* (2006.01)
(71) Demandeur/Applicant:
MAGNISENSE LIMITED, VG
(72) Inventeurs/Inventors:
BASSET, FREDERIC, GB;
BILLIOTTE, JEAN-MARIE, GB;
NIKITIN, PETR IVANOVICH, RU
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : PROCÉDE ET DISPOSITIF D'ANALYSE CHIMIQUE OU BIOLOGIQUE PAR SENSEUR A CHAMBRE MONOLITHIQUE EN GERBE MULTI-MICRO-TUBULAIRE ET TRANSDUCTEUR LATÉRAL DE MESURE INTEGRALE

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR CHEMICAL OR BIOLOGICAL ANALYSIS BY A SENSOR WITH A MONOLITHIC CHAMBER IN THE FORM OF A MULTI-MICROTUBULAR SHEAF AND A LATERAL INTEGRATION MEASURING TRANSDUCER



(57) Abrégé/Abstract:

Procédé et dispositif d'analyse chimique ou biologique par senseur à chambre monolithique en gerbe multi-micro-tubulaire et transducteur latéral de mesure intégrale. L'invention propose une amélioration au procédé habituel d'évaluation par senseur de la concentration d'un analyte (A) présent dans un fluide échantillon (F) caractéristique par ce qu'en combinaison : d'une part, on multi-

(57) Abrégé(suite)/Abstract(continued):

canalise en parallèle une fraction du fluide échantillon (F) à travers les canaux (c_k) d'une chambre de réaction (Cre) monolithique en gerbe multi-micro-tubulaire, d'autre part, on positionne le système transducteur (T) entièrement à l'extérieur de la surface enveloppe (Sev) de la chambre de réaction, et strictement en regard de sa face latérale (slat), et enfin, on effectue grâce au système transducteur latéral (T), concomitamment dans tous les canaux (c_k) de la chambre de réaction (Cre), une mesure intégrale des signaux générés par la combinaison de l'analyte (A) et d'un récepteur (R) également présent dans la chambre de réaction. En sorte qu'on quantifie globalement la présence de l'analyte (A) dans tous les canaux micro-tubulaires (c_k) de la chambre de réaction (Cre) à la fois.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
10 février 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/011866 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ : B01L 3/00,
C12M 1/34, 3/06(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/001707

(22) Date de dépôt international : 1 juillet 2004 (01.07.2004)

(25) Langue de dépôt : français

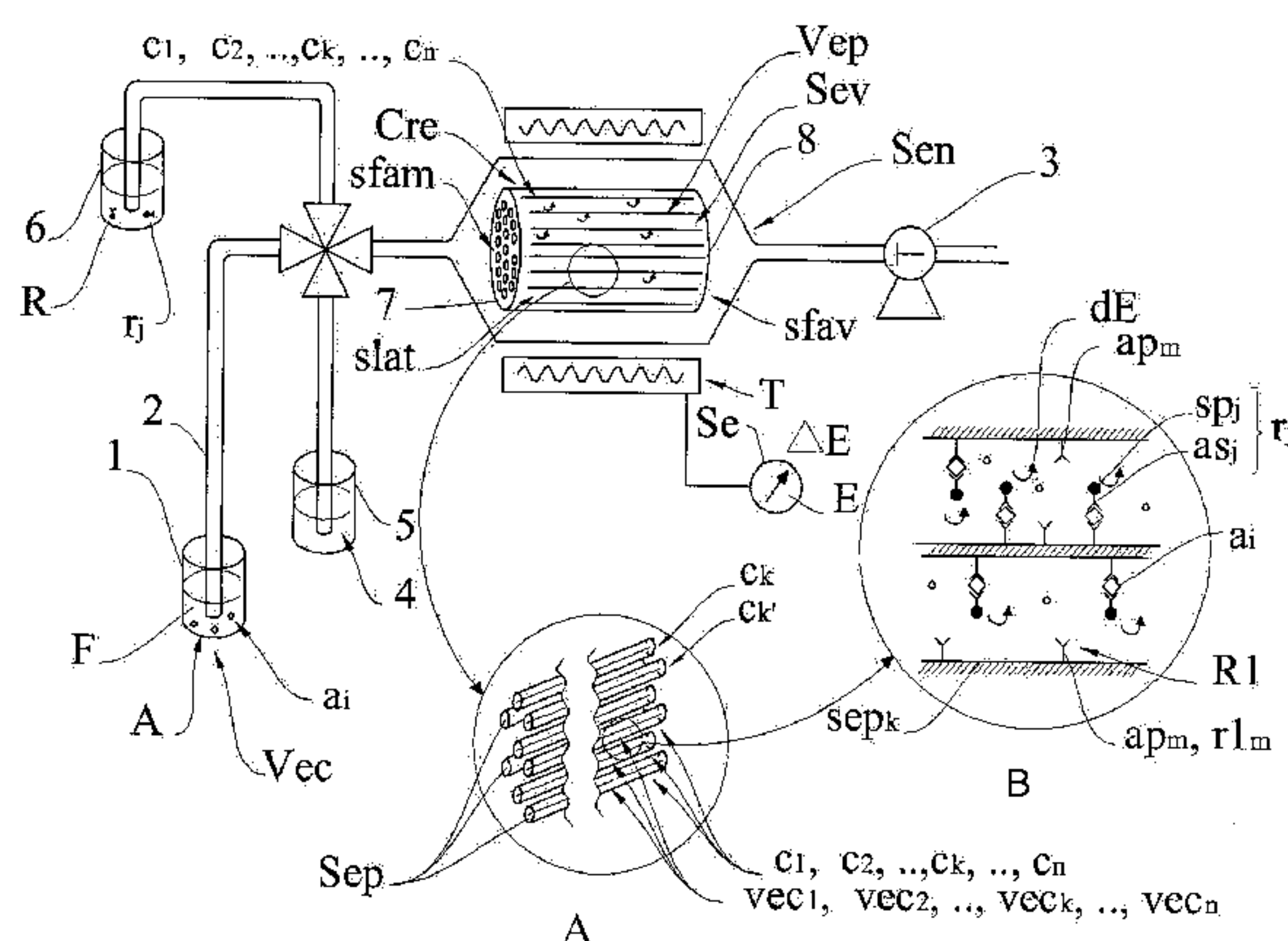
(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/08227 4 juillet 2003 (04.07.2003) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : MAG-
NISENSE LIMITED; Mill Mall, P.O. Box 964, Road
Town, Tortola (VG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BASSET,
Frédéric [FR/GB]; 29 Ennismore Gardens, Londres SW71AJ (GB). BILLIOTTE, Jean-Marie [FR/GB]; 75 Har-
rington Gardens, Londres SW7 1AJ (GB). NIKITIN, Petr
Ivanovich [RU/RU]; 10 Ulitsa Katgopolskaya, Appt.287,
Moscou, 127562 (RU).(74) Mandataire : CAPRI; 33, rue de Naples, F-75008 Paris
(FR).(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR CHEMICAL OR BIOLOGICAL ANALYSIS BY A SENSOR WITH A MONOLITHIC
CHAMBER IN THE FORM OF A MULTI-MICROTUBULAR SHEAF AND A LATERAL INTEGRATION MEASURING
TRANSDUCER(54) Titre : PROCEDE ET DISPOSITIF D'ANALYSE CHIMIQUE OU BIOLOGIQUE PAR SENSEUR A CHAMBRE MONO-
LITHIQUE EN GERBE MULTI-MICRO-TUBULAIRE ET TRANSDUCTEUR LATERAL DE MESURE INTEGRALE(57) Abstract: The invention relates to a method and device for chemical or biological analysis by a sensor provided with a mono-
lithic chamber in the form of a multi-microtubular sheaf and a lateral integration measuring transducer. The aim of said invention is
to improve an usual method for a sensor evaluation of an analyte (A) concentration in a fluid sample (F) consisting in multi-canalising
in parallel the fluid sample (f) fraction through channels (c_k) of a monolithic reaction chamber (Cre) embodied in the form of a
multi-micro-tubular sheaf, in positioning a transducer (T) system fully outside the surface of the shell (Sev) of said reaction chamber
and strictly in front of the lateral face (slat) thereof, in carrying out an integral measurement of signals generated by the analyte (A)
combination and a receiver (R), which is also arranged in the reaction chamber, by means of a lateral transducer (T) system coevally
in all channels (c_k) of the reaction chamber (Cre) in such a way that the presence of the analyte (A) in all channels (c_k) of the reaction
chamber (Cre) is simultaneously and globally quantified.

[Suite sur la page suivante]

WO 2005/011866 A1

WO 2005/011866 A1



GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) Abrégé : Procédé et dispositif d'analyse chimique ou biologique par senseur à chambre monolithique en gerbe multi-micro-tubulaire et transducteur latéral de mesure intégrale. L'invention propose une amélioration au procédé habituel d'évaluation par senseur de la concentration d'un analyte (A) présent dans un fluide échantillon (F) caractéristique par ce qu'en combinaison : d'une part, on multi-canalise en parallèle une fraction du fluide échantillon (F) à travers les canaux (c_k) d'une chambre de réaction (Cre) monolithique en gerbe multi-micro-tubulaire, d'autre part, on positionne le système transducteur (T) entièrement à l'extérieur de la surface enveloppe (Sev) de la chambre de réaction, et strictement en regard de sa face latérale (slat), et enfin, on effectue grâce au système transducteur latéral (T), concomitamment dans tous les canaux (c_k) de la chambre de réaction (Cre), une mesure intégrale des signaux générés par la combinaison de l'analyte (A) et d'un récepteur (R) également présent dans la chambre de réaction. En sorte qu'on quantifie globalement la présence de l'analyte (A) dans tous les canaux micro-tubulaires (c_k) de la chambre de réaction (Cre) à la fois.

Titre de l'invention

Procédé et dispositif d'analyse chimique ou biologique par senseur à chambre monolithique en gerbe multi-micro-tubulaire et transducteur latéral de mesure intégrale

5 Domaine technique de l'invention

L'invention se rapporte au domaine technique des senseurs chimiques et/ou biologiques. Le but d'un senseur est de mettre en œuvre un procédé d'évaluation de la concentration d'un analyte dans un fluide-échantillon. Les éléments-analytes sont généralement des entités chimiques solubles ou des
10 micro-organismes vivants ou morts, ou des parties de micro-organismes (enzyme, anticorps, antigène, cellule microbienne, gaz, ion, métabolite, micro-organisme, protéine, oligonucléotide...). L'analyte peut se trouver dans tout échantillon fluide tel un liquide ou un gaz (air...). Un senseur a pour objet de convertir la concentration de l'analyte compris dans le fluide
15 échantillon en un signal analytique exploitable (généralement électrique).

Parmi les différents types de systèmes analytiques, on entend par senseur un appareil de mesure de concentration qui réunit :

- au sein d'une chambre de réaction, un composé chimique, dit récepteur, de reconnaissance (moléculaire) de l'analyte et d'émission
20 (éventuellement à l'aide d'un autre composé dit révélateur qui peut être confondu avec le récepteur) d'un signal élémentaire physico-chimique de reconnaissance,
- et un système hardware, dit transducteur, de réception de ce signal.

Cela distingue un senseur d'un système analytique qui incorpore soit d'autres
25 étapes supplémentaires de séparation, telles qu'une chromatographie en phase liquide (HPLC), soit des équipements hardware supplémentaires, tel que c'est le cas pour des dispositifs d'analyse à injection de flux (FIA).

A l'intérieur d'un senseur, le récepteur est un composé chimique et/ou biologique, à la fois :

- 30 – adapté pour reconnaître l'analyte,
- et apte à générer, en combinaison avec l'analyte (et éventuellement un révélateur), un signal élémentaire mesurable de présence d'un élément-analyte.

Le transducteur est un moyen physique (hardware) qui convertit l'action du
35 récepteur (ou bio récepteur)

- aboutissant à la génération d'une multitude d'événements de reconnaissance d'éléments-analytes,
- en un signal global permettant de quantifier la présence de cet élément-analyte dans l'échantillon.

On peut classifier les senseurs par l'intermédiaire des paramètres suivants qui déterminent leurs capacités opérationnelles :

- le type de récepteur utilisé,
 - la façon dont l'analyte s'interface avec le récepteur,
 - 5 – le type de signal élémentaire de présence d'un élément-analyte émis,
 - la géométrie de la chambre de réaction,
 - la structure et la géométrie du moyen de transduction et sa position par rapport à la chambre de réaction, c'est-à-dire la géométrie relative du couple chambre de réaction/transducteur.
- 10 L'invention concerne spécifiquement le domaine technique des procédés et dispositifs de senseurs (chimiques et/ou biologiques)
- dont la chambre de réaction est multi-micro-tubulaire monolithique,
 - et dont le transducteur est entièrement situé à l'extérieur du volume d'épreuve de la chambre de réaction.
- 15 L'invention concerne un procédé améliorant les performances des senseurs chimiques et/ou biologiques ainsi qu'une nouvelle géométrie de senseur mettant en œuvre cette amélioration.

Etat de la technique antérieure

Le principe des senseurs est largement exploité par l'art antérieur. Une classe
20 particulière de senseurs connue de l'art antérieur est constituée des bio-senseurs. Dans un bio-senseur, le système de reconnaissance chimique utilise un mécanisme biochimique. Dans ce cas, le récepteur peut être un anticorps, un enzyme, une cellule, une portion de membrane cellulaire ou d'organelle, une fraction de tissu cellulaire, ou un organisme...

25 A titre d'exemple, considérons le principe classique de fonctionnement d'un bio-senseur pour la mesure de glucose dans un liquide, utilisant comme récepteur (bio récepteur) un enzyme glucose oxydase de manière à mettre en œuvre la réaction de catalyse suivante :



30 Ce type de senseur à récepteur enzymatique a été décrit pour la première fois par Clark et Lyons en 1962.

La transduction, c'est-à-dire la mesure de glucose présent dans le liquide, peut théoriquement s'effectuer :

- par un transducteur à oxygène qui mesurera le ratio entre l'oxygène
35 présent avant et après la réaction enzymatique de reconnaissance,
- par un transducteur de pH qui mesurera la production d'acide gluconique au cours de la réaction enzymatique de reconnaissance,
- ou par un transducteur au peroxyde qui mesurera la production d'H₂O₂ au cours de la réaction enzymatique de reconnaissance.

On constatera que selon ces trois méthodes le transducteur est situé pour partie en amont et en aval de la chambre de réaction.

Pour permettre à un senseur d'effectuer une mesure de concentration d'analyte précise, et rapide on comprend intuitivement qu'il convient :

- 5 – d'une part, que l'étape de reconnaissance soit la plus « bijective », c'est-à-dire que la plus grande proportion possible d'éléments-analytes soient reconnus par un élément-récepteur, (il est rare que plusieurs éléments-récepteurs identiques identifient le même élément-analyte),
- 10 – et d'autre part, que la transduction soit la plus sensible possible et pour ce faire qu'elle porte sur la plus grande quantité possible d'éléments-analytes reconnus.

Si on s'intéresse en outre aux senseurs de type en phase solide, c'est-à-dire dont au moins un des éléments (analyte ou récepteur ou révélateur) est immobilisé sur la surface d'épreuve de la chambre de réaction (et tous
15 paramètres étant imposés par ailleurs), la chimie impose que le « bijectivité » de la reconnaissance est d'autant plus grande :

- que la « surface » d'échange entre éléments-analytes et éléments-récepteurs au sein de la chambre de réaction est grande,
- et que la « distance moyenne d'épreuve » entre le fluide échantillon et
20 la surface d'épreuve est petite.

On appellera

- distance moyenne d'épreuve : la moyenne des distances entre les portions élémentaires de fluide-échantillon à l'intérieur de la chambre d'épreuve du senseur et la surface d'épreuve,
- 25 – et section moyenne d'épreuve de la chambre de réaction : deux fois la distance moyenne d'épreuve.

Notamment dans le cas des senseurs de type en phase solide et pour des raisons chimiques, il convient donc, dans toute la mesure du possible, de réaliser des chambres de réaction présentant un volume d'épreuve :

- 30 – de grande surface d'épreuve,
- et de petite section moyenne d'épreuve,
- tout en ayant un volume global d'épreuve réduit, pour limiter l'encombrement et la consommation de fluide-échantillon et de réactifs.

C'est-à-dire qu'il est préférable chimiquement d'optimiser les paramètres de
35 la chambre de réaction en sorte :

- que le ratio « surfacique » [entre la surface d'épreuve de la chambre de réaction et sa section moyenne d'épreuve] soit élevé,
- et que le ratio « de sensibilité » [entre la surface d'épreuve de la chambre de réaction et son volume d'épreuve] soit élevé.

En outre, pour des raisons de sensibilité de mesure, il est souhaitable physiquement d'effectuer la mesure de transduction sur le plus grand nombre d'événements de reconnaissance possible. On conçoit donc que ces paramètres d'efficacité des senseurs sont a priori contradictoires.

5 L'art antérieur a tenté d'atteindre ces objectifs dans plusieurs directions.

Une première direction de l'art antérieur, à chambre de réaction «bidimensionnelle», vise à mettre en œuvre l'identification par le récepteur de l'analyte à l'intérieur d'un volume d'épreuve bidimensionnel fin (quasi plan). Cette catégorie bidimensionnelle, comprend tout d'abord les
10 dispositifs de test sur membrane capillaire. On appelle test sur membrane capillaire, un procédé d'analyse mis en œuvre à l'intérieur d'une membrane fine constituée d'un milieu poreux tel un papier buvard. Un révélateur spécifique de l'analyte recherché est immobilisé sur une zone spécifique d'épreuve de la membrane. Après déposition sur la membrane, le liquide
15 échantillon incluant l'analyte migre au travers du milieu poreux par capillarité. Lorsque le liquide échantillon atteint la zone spécifique d'épreuve, l'analyte se lie avec le révélateur. Cette réaction entraîne un phénomène chimiluminescent tel que fluorescence ou coloration de la zone spécifique d'épreuve. Cela permet de conclure de manière binaire à la présence ou non
20 d'analyte.

Cette stratégie «surfacique» de test sur membrane capillaire répond bien aux conditions « chimiques » requises décrites plus haut, c'est-à-dire :

- grande surface d'épreuve,
- petite section moyenne d'épreuve,
- 25 – petit volume global.

Mais, on constate que ces tests sur membrane capillaire ne constituent pas des senseurs au sens précisé plus haut. Ils ne possèdent pas de système physique transducteur. Il s'agit donc d'un arrière plan technologique des senseurs à chambre de réaction multi-tubulaires. Le résultat se lit en général
30 directement à l'œil. La conséquence est que ces tests sur membrane capillaire sont surtout qualitatifs (binaires). Ils ne permettent pas de quantifier précisément la concentration d'analyte. En outre la géométrie membranaire «bidimensionnelle», c'est-à-dire en couche mince présente le défaut d'être peu sensible à la présence d'analyte (petit volume). Le phénomène visuel qui
35 apparaît est le résultat des effets physico-chimiques sur une couche superficielle. En sorte que ces tests membranaires ne sont utilisables que pour des concentrations importantes d'analyte, (typiquement 10^6 / ml pour des micro-organismes).

Pour combler cet obstacle de faible sensibilité, on fait quelquefois appel à
40 une phase initiale d'enrichissement de l'échantillon. Typiquement en microbiologie, on peut faire une culture de l'échantillon de départ sur boîte de Pétri afin de multiplier considérablement le nombre de micro-organismes

présents avant analyse. La conséquence néfaste de cette phase d'amplification, qui atteint couramment 24 à 72 heures, est une lenteur caractéristique, regrettée par tous les utilisateurs, coûteuse et pénalisante.

Une deuxième direction de l'art antérieur, à chambre de réaction
5 «tridimensionnelle», vise à mettre en œuvre l'identification par le récepteur de l'analyte à l'intérieur d'un volume d'épreuve tridimensionnel.

Une première sous-variante de cette seconde stratégie de senseurs peut être qualifiée de senseurs à chambre « volumique à faible ratio surfacique ».

Un exemple de cette stratégie est l'utilisation comme cellule d'analyse d'une
10 pipette-support conique creuse dans les dispositifs VIDAS de la société BioMérieux (France). Le fluide échantillon est prélevé à l'intérieur d'une pipette-support conique recouverte intérieurement d'un récepteur. Puis des réactifs et solutions de lavage sont successivement aspirés et refoulés dans le cône intérieur de la pipette. Les paires (récepteur-analyte) sont détachées de
15 la surface du cône et refoulées dans un puits où elles sont comptées par spectrophotométrie. Cette méthode permet certes d'automatiser un grand nombre de tests et de faciliter la manipulation par l'opérateur des échantillons et des réactifs. Mais bien qu'elle soit très utilisée en sérologie, elle ne permet pas en microbiologie de s'affranchir des phases de croissance
20 préliminaires. On comprend qu'un des défauts de ce type de senseurs est que le ratio « surfacique » [entre la surface d'épreuve de la chambre de réaction et sa section moyenne d'épreuve] est faible. La conséquence est que la probabilité instantanée de capture d'un élément-analyte par un élément-récepteur est faible. En sorte que la quantité globale de signaux élémentaires
25 de reconnaissance d'éléments-analytes est faible. Le signal résultant capté par le transducteur est peu sensible. Il nécessite une période d'incubation pour amplification qui allonge considérablement la durée de réalisation d'un test. Typiquement un test par un appareil de ce type nécessite un période de préparation de 18 heures suivie d'un processus de mesure de 15 à 45 minutes.
30 Une deuxième sous-variante de cette seconde stratégie peut être qualifiée de «multi-tridimensionnelle». Typiquement on utilise des chambres de réaction à volume d'épreuve capillaire.

Il est connu de l'art antérieur d'utiliser des structures capillaires dans le domaine des senseurs. L'homme de l'art connaît bien les structures poreuses
35 notamment obtenues par assemblage de microbilles de polyéthylène ou de polystyrène ou de fibres de dérivés de cellulose, agglutinées pour constituer un réseau poreux. Ces structures capillaires sont destinées à immobiliser des analytes, et à être traversées par des réactifs. Les tests sur membrane décrits plus haut utilisent ces techniques. C'est le matériau à la base des tests de
40 grosseur couramment utilisés à domicile ou des tests de détection de streptocoques en cas d'angine. Comme cela a été vu plus haut, la lecture de ces tests est purement visuelle à l'apparition d'une coloration. Un

inconvenient majeur de ce type de tests est sa sensibilité limitée [le « volume utile » de coloration étant limité à la partie superficielle de la couche poreuse] ce qui en limite l'utilisation à des concentrations d'analytes élevées. En outre, on a vu que ces systèmes ne constituaient pas des senseurs car ils ne possèdent pas de transducteur. Il s'agit donc d'un arrière plan technologique lointain de l'invention.

L'art antérieur connaît également la fabrication et l'utilisation de structures multi-tubulaires monolithiques pour des applications non liées à l'analyse. La société (US) Schott en produit et commercialise pour des applications de laboratoire et d'optoélectronique. La société (US) Burle en produit et commercialise pour des applications de tubes électroniques et de photomultiplicateurs. La société (US) Collimated Holes en produit et commercialise pour des applications liées aux fibres optiques. A ce jour, ces chambres à structure multi-micro-tubulaire selon l'art antérieur, ont typiquement des diamètres de micro-tubes de cinq microns à un millimètre. La géométrie des micro-tubes est généralement à section circulaire, hexagonale ou carrée. Le nombre de micro-tubes assemblés est d'environ 200 000. La section globale de la chambre est de l'ordre de 25 mm. Elles sont classiquement réalisées en verre (borosilicate ou plomb silicate). L'application habituelle, selon l'art antérieur, de ces structures multi-micro-tubulaire concerne : la collimation de flux gazeux et de rayons X, la calibration de fuite, le contrôle de flux d'air, l'utilisation en tant que barrière de pression différentielle, la filtration, l'optoélectronique, la fenêtre d'entrée de Lasers. Une application avancée proposée par la société Burle est la réalisation d'un générateur de flux d'électrons amplifié lorsqu'une différence de potentiel est appliquée aux deux extrémités de la chambre à structure multi-micro-tubulaire. Il ne s'agit donc pas d'applications de senseurs.

Il est également connu par l'art antérieur de réunir un faisceau parallèle de tubes à paroi membranes écartés les uns des autres pour réaliser un système de dialyse. La structure est non monolithique. Les tubes, écartés les uns des autres, sont connectés en parallèle à une première extrémité à un connecteur d'entrée du sang et à une seconde extrémité à un connecteur de sortie du sang. L'ensemble est placé à l'intérieur d'une enveloppe au travers de laquelle circule le dialysat. Ce système ne met en œuvre ni récepteur chimique à l'intérieur des tubes, ni transducteur. Il ne s'agit donc pas d'une application de senseurs.

Le document WO 02/094440 A2 (« Microchip integrated multichannel electroosmotic pumping system ») décrit une autre application de gerbe monolithique de tubes capillaires où cette gerbe constitue une pompe électro-osmotique pour utilisation dans des puces ou des micro-machines. Mais ce dispositif ne comprend pas de transducteur. Il ne s'agit d'ailleurs pas d'une

application de senseur. Il s'agit là d'un arrière-plan technologique très éloigné de l'invention.

Les senseurs de l'art antérieur selon la deuxième sous-variante de cette seconde stratégie «multi-tridimensionnelle» visent à mettre en œuvre
5 l'identification par le récepteur de l'analyte à l'intérieur d'un volume d'épreuve tridimensionnel multi-canalisé. On peut qualifier cette stratégie de «volumique à haut ratio surfacique ». Mais on verra plus loin que dans ce cas, l'art antérieur ne se préoccupe pas de la structure du transducteur et de la géométrie du couple chambre multi-tubulaire/transducteur.

10 L'arrière plan technologique de l'invention connaît la fabrication et l'utilisation de structures « multi-tridimensionnelle » multi-tubulaires non monolithiques pour des applications liées à l'analyse.

Un senseur d'analyse à chambre multi-tubulaire non monolithique est décrit dans le brevet US 6,517,778 (« Immunoassays in capillary tubes »). Le
15 volume d'épreuve est constitué d'un seul tube capillaire ou d'un petit nombre de tubes capillaires séparés les uns des autres. Le fluide échantillon est placé dans un ou plusieurs puits d'un plateau récepteur jetable après usage. Il y est mélangé avec un réactif, aspiré dans un ou plusieurs des tubes capillaires d'épreuve, séparés au sein d'une boîte support, reliée à un
20 appareil d'analyse. Les éléments-analytes réagissent avec des éléments-récepteurs portés par la surface du (des) tube(s) capillaire(s) d'épreuve. Les tubes d'épreuves sont ensuite lavés pour arrêter la réaction et séchés. Chaque tube capillaire d'épreuve est alors exposé à une lampe pour créer un signal de fluorescence qui est détecté par un transducteur. Il est à remarquer que :

- 25 – d'une part, chaque tube capillaire est séparé et distant des autres (il s'agit d'une structure non monolithique),
- et d'autre part, la mesure de transduction est effectuée tube par tube (il n'est pas décrit de géométrie de transducteur englobant latéralement l'ensemble des tubes).

30 On comprend qu'un premier défaut de ce type de senseurs est que son ratio « de sensibilité » [entre la surface intérieure d'épreuve de la chambre de réaction et son volume d'épreuve] est faible du fait qu'il met œuvre un petit nombre de tuyaux écartés les uns des autres. En sorte que sa sensibilité est faible. Un second défaut de ce dispositif est que sa boîte support de tubes est
35 encombrante, onéreuse et difficile à transporter et à manipuler (du fait de sa taille).

L'art antérieur connaît la fabrication et l'utilisation de structures multi-tubulaires monolithiques pour des applications liées à l'analyse. L'utilisation de ces structures en analyse chimique a été considérablement accélérée par le
40 développement (notamment dans le domaine de la recherche pharmaceutique) des techniques dites de criblage à haut débit. Celles-ci font appel à des «

bibliothèques » de réactifs différents simultanément mis en œuvre sur des plaques portant typiquement 96 puits de réaction.

Le brevet US 6,027,873 ("Multithrough hole testing plate for high throughput screening") décrit un dispositif de criblage utilisant une structure multi-micro-tubulaire pour relier les réservoirs d'une bibliothèque de produits au fond des puits d'une plaque multi-puits. Les extrémités proximales (du côté de la plaque multi-puits) sont soudées entre elles pour constituer une tête de réaction multi-tubulaire monolithique. Les extrémités distales (du côté des réservoirs de la bibliothèque) restent individualisées sous forme de tubes souples. Ceci a pour but de contourner la difficulté du remplissage de puits de très petite taille. Il ne s'agit pas là d'une application de senseur. On ne décrit dans ce document aucune réaction de type analyte récepteur à l'intérieur des tubes. De surcroît, on ne décrit pas de transducteur de mesure de détection d'analyte. Bien évidemment on ne s'intéresse pas dans ce document à la géométrie du couple transducteur/chambre de réaction. Le document US 2002 / 0164824 (« Method and apparatus based on bundled capillaries for high throughput screening ») décrit également essentiellement un dispositif de criblage à haut débit de composés chimiques du type général décrit plus haut et non un senseur. Néanmoins on peut considérer ce document comme faisant partie de l'arrière plan technologique de l'invention, du fait que l'utilisation de ces structures capillaires a été proposée brièvement comme possible support de tests immunologiques (revendications 55 et suivantes). Dans la description de ce dispositif au titre de senseur de type immunologique compétitif, il est équipé des fibres optiques creuses et tapissant concentriquement l'intérieur de chaque micro-tube. Ces fibres optiques constituent un faisceau de transducteurs. Selon la technique proposée, la transduction est donc effectuée séparément à l'intérieur de chacun des tubes de la structure. Le signal est récupéré à l'extrémité de chacun des tubes. L'inconvénient principal d'un senseur à faisceau transducteur de ce type serait la complexité de la géométrie des couples transducteurs/micro canaux, et les coûts de fabrication associés. En outre, le branchement éventuel de la multitude des fibres optiques rendrait l'assemblage onéreux et fragile. Cela rendrait rédhibitoire la fabrication de cartouches d'épreuve mobiles jetables selon cette technique.

Le document WO 02/10761 A1 (« Microarrays and their manufacture by slicing ») décrit également la fabrication d'un dispositif de criblage à haut débit où chaque tube ou cylindre d'une gerbe de tubes ou de cylindres est recouvert d'un agent biologique différent. On sectionne ces gerbes, perpendiculairement à leur direction principale, pour constituer des tranches au travers desquelles l'on fait passer un échantillon. Mais on observe la coloration de chaque tube à l'une de ses extrémités. Il n'y a pas de transducteur placé latéralement à la gerbe de tubes. Il n'y a pas non plus

d'intégration en seul signal des signaux de la pluralité de tubes, puisqu'on observe un signal pour chaque tube.

Le document US 2002/0086325 A1 (« Affinity detecting / analytical chip, method for production thereof, detection method and detection system using
5 same ») décrit une gerbe de tubes en verre surmoulée par un support en résine. Les tubes sont recouverts intérieurement de molécules capables de différentes réactions de couplage spécifiques. On fait passer au travers de la gerbe un échantillon dont certains composants peuvent être retenus
10 spécifiquement par les molécules fixées à l'intérieur des tubes. Appliquant un flux lumineux à une extrémité des tubes, on observe alors la coloration à l'autre extrémité. Celle-ci varie selon qu'il y a eu ou non rétention de certains composants de l'échantillon à l'intérieur des tubes. Il n'y a pas de transducteur placé latéralement à la gerbe de tubes et il n'y a pas intégration en seul signal des signaux de la pluralité de tubes ; puisqu'on observe un
15 signal pour chaque tube.

Le brevet US 5,690,894 ("High density array fabrication and readout method for a fiber optic biosensor") décrit la fabrication et l'utilisation de biosenseurs comprenant une pluralité de fibres optiques, chaque fibre optique ayant attachés à son extrémité sensible des éléments spécifiques d'un analyte.
20 Chaque fibre optique agit purement comme un transducteur et assure le seul transport d'une information optique vers l'autre extrémité. L'information d'une fibre est soit visualisée par un opérateur, soit traitée par un appareil numérique. Ce brevet ne décrit pas de multi canalisation de l'échantillon à travers une chambre de réaction multitubulaire. Il s'agit donc d'arrière-plan
25 technologique très éloigné de l'invention.

Une troisième direction de l'art antérieur des senseurs s'intéresse plus particulièrement à l'aspect sensibilité de mesure tel qu'évoqué plus haut.

Le brevet EP 1,262,766 (« Method for analyzing a mixture of biological and/or chemical components using magnetic particles and device for the
30 implementation of said method ») enseigne l'utilisation de structures capillaires poreuses comme support de réaction à l'intérieur du volume d'épreuve pour augmenter le ratio « de sensibilité » [entre la surface intérieure d'épreuve de la chambre de réaction et son volume d'épreuve] et donc la densité d'événements de reconnaissance à l'intérieur du volume
35 d'épreuve. Le senseur met en œuvre des anticorps comme éléments-récepteurs et des billes super paramagnétiques comme éléments-révélateurs. La transduction est fondée sur l'application d'un champ magnétique au volume d'épreuve et la mesure de l'induction magnétique qui résulte de la magnétisation de tous les éléments-révélateurs présents dans le volume
40 d'épreuve. La seule façon décrite de créer une structure capillaire poreuse est basée sur un assemblage de microbilles de polyéthylène. Ce document ne s'intéresse donc pas au domaine spécifique des senseurs à chambre de

réaction multi-tubulaire. Ce document ne décrit pas non plus la géométrie relative du couple chambre de réaction/transducteur. Le défaut principal du type de structure capillaire poreuse envisagé par microbilles est de créer un volume d'épreuve à multiples cavités aléatoires dont il a pu être constaté
5 qu'il provoque de nombreux faux événements de détection notamment du fait de billes bloquées dans les cavités. Ce type de configuration de senseur est imprécis. Un autre défaut de ce type de structure capillaire poreuse est son ratio « de sensibilité » [entre la surface d'épreuve de la chambre de réaction et son volume d'épreuve]. Il est plus faible que celui d'une structure
10 multi-tubulaire en sorte que sa sensibilité est inférieure.

Enfin, parmi l'arrière plan technologique de l'invention on peut citer différents systèmes de traitement chimique utilisant des structures multi-tubulaires mais non dédiées à la réalisation de senseurs. Ainsi, le brevet US 6,027,627 « Automated parallel capillary electrophoretic system » décrit un
15 système automatisé d'électrophorèse. Le dispositif utilise une cartouche qui comprend :

- une pluralité de tubes capillaires reliés en leur extrémité, mais non tangents sur leur longueur,
- et une même pluralité de tubes d'électrophorèse parallèles.

20 A une première extrémité, les tubes capillaires sont reliés à des plateaux micro-titre, et à l'autre aux tubes d'électrophorèse. Le dispositif comprend également un système d'alimentation de gel qui sert de milieu de migration. Ceci permet d'effectuer l'électrophorèse capillaire d'échantillons présents dans chacun des puits du plateau. La structure micro-tubulaire (aussi bien des
25 tubes capillaires que des tubes d'électrophorèse) n'est pas monolithique. En outre ce système ne met en œuvre aucune réaction de reconnaissance d'analyte par un récepteur. Enfin le système ne comporte pas de transducteur. Il ne s'agit pas d'une application de senseur.

Exposé de l'invention

30 Sous sa forme la plus générale, l'invention concerne un procédé d'évaluation de la concentration d'éléments-analytes d'un analyte présents dans un fluide-échantillon. On appelle éléments-analytes des entités chimiques solubles ou des micro-organismes vivants ou morts, ou de parties de micro-organismes. L'invention concerne une amélioration au procédé habituel de
35 fonctionnement d'un senseur. On appelle senseur un dispositif d'évaluation de la concentration d'éléments-analytes d'un analyte présents dans un fluide-échantillon constitué

- d'une chambre de réaction matérialisant intérieurement un volume d'épreuve à l'intérieur duquel on canalise la fraction du fluide-échantillon à analyser,
40
- et d'un système transducteur de mesure.

Le volume d'épreuve est circonscrit par une surface enveloppe de réaction. Topologiquement on définit la surface enveloppe de réaction comme la plus petite surface continue entourant ledit volume d'épreuve. Classiquement, cette surface enveloppe est constituée

- 5 – d'une face frontale amont perméable,
 - d'une face frontale aval perméable située à l'opposé de la face amont perméable,
 - et d'une face latérale imperméable sensiblement cylindrique, connectée par ses deux extrémités aux pourtours des deux faces amont et aval.
- 10 Tout senseur met en œuvre un composant actif (chimique et/ou biologique) appelé récepteur, que l'on met en contact avec le fluide-échantillon à l'intérieur du volume d'épreuve. Les éléments-récepteurs possèdent une affinité avec les éléments-analytes pour les détecter. Le récepteur présente en outre la propriété [seul ou en combinaison avec un autre composant actif
- 15 appelé révélateur également introduit à l'intérieur du volume d'épreuve] de modifier d'un signal élémentaire, une variable d'état extensive (physique et/ou chimique) mesurable, à chaque occurrence [ou selon une certaine loi de probabilité], lors d'un événement de reconnaissance d'un élément-analyte par un élément-récepteur.
- 20 Le système transducteur de mesure de la variable d'état extensive est un composant hardware qui permet de quantifier la présence des éléments-analytes dans le fluide-échantillon.

Le procédé d'évaluation de concentration selon l'invention est caractéristique par le fait qu'en combinaison :

- 25 – d'une part, on multi-canalise en parallèle la fraction du fluide-échantillon, à travers un senseur doté d'une chambre de réaction monolithique en gerbe multi-micro-tubulaire,
- d'autre part, on positionne le système transducteur latéral de mesure intégrale de la variable d'état extensive, entièrement à l'extérieur de la
- 30 surface d'épreuve de la chambre de réaction, et strictement en regard de la face latérale imperméable,
- et enfin on effectue grâce au système transducteur latéral de mesure intégrale une mesure intégrale des variations de ladite variable d'état extensive concomitamment dans tous les canaux de la chambre de
- 35 réaction.

Plus précisément, on met en œuvre une chambre de réaction constituée par la réunion d'une pluralité de canaux micro-tubulaires cylindriques multi-tangents de manière à délimiter une pluralité dense de volumes élémentaires convexes disjoints, disposés en gerbe, ouverts à leurs deux extrémités, et

40 dont l'union constitue un volume global d'épreuve non convexe.

- 5 – Les canaux sont cylindriques, en ce sens qu'ils délimitent chacun une surface intérieure élémentaire générée topologiquement par le déplacement, le long d'une ligne centrale élémentaire de squelette virtuelle continue, d'une courbe de forme continue et fermée, placée sensiblement perpendiculairement.
- Les canaux sont de longueurs [c'est-à-dire de longueur de lignes centrales élémentaires] sensiblement égales.
- Les canaux sont micro-tubulaires, c'est-à-dire qu'ils ont une section intérieure élémentaire perpendiculaire à la ligne centrale élémentaire qui possède au moins une dimension transversale sélective de plusieurs ordres de grandeurs plus petite que leur longueur (typiquement de l'ordre de 1000 fois plus petite).
- 10 – Les canaux sont disposés sensiblement parallèlement, c'est-à-dire que leurs lignes centrales élémentaires sont disposées sensiblement parallèlement.
- 15 – Les canaux sont multi-tangents. C'est-à-dire que chaque micro-tube est en contact longitudinal sur sensiblement tout sa longueur avec au moins un autre micro-tube voisin. En sorte que l'ensemble des canaux micro-tubulaires constitue une gerbe dense monolithique.
- 20 Le volume d'épreuve global non convexe est circonscrit par la surface enveloppe de réaction dont les faces frontales perméables amont et aval sont situées au droit des sections d'entrée et de sortie des canaux micro-tubulaires. Enfin on met en œuvre un système transducteur latéral de mesure intégrale qui effectue une mesure intégrale $\Delta E = \sum_{k=1 \dots n} \sum_{ij} (dE)_{ijk}$, (c'est-à-dire une
- 25 sommation) des variations de ladite variable d'état extensive, concomitamment pour tous les volumes élémentaires à la fois, et pour tous les signaux élémentaires $(dE)_{ijk}$ dans chaque tube élémentaire à la fois, ce au travers de la face latérale imperméable. En sorte qu'on quantifie globalement la présence des éléments-analytes dans le fluide-échantillon, dans tous les
- 30 canaux micro-tubulaires de la chambre de réaction à la fois.

Liste des figures

- Les figures 1, 1a et 1b montrent les principes de fonctionnement du procédé d'évaluation de concentration d'analytes selon l'invention à l'aide d'un senseur à cartouche en gerbe multi-tubulaire monolithique et
- 35 transducteur latéral intégral.
- Les figures 2 et 3a à 3d décrivent les relations dimensionnelles et structures géométriques de gerbes de canaux micro-tubulaires, recommandées par l'invention, pour réaliser une cartouche d'épreuve.
- Les figures 4a à 4d montrent les différentes étapes de mouvement de
- 40 fluides et réactifs au travers de la chambre de réaction lors du

- 13. -

fonctionnement d'un senseur immunologique à récepteur de type anticorps et révélateur à microbilles super-paramagnétiques selon l'invention.

- Les figures 5a et 5b représentent en perspective et en coupe, un premier mode préféré de réalisation selon l'invention d'une cartouche cylindrique mobile consommable pour senseur.
5
- La figure 6a représente en perspective, un second mode préféré de réalisation selon l'invention d'une cartouche conique mobile consommable pour senseur.
- La figure 6b représente un mode préféré de mise en œuvre de la cartouche conique.
10
- Les figures 7a et 7 b représentent en perspective deux variantes préférées d'un troisième mode de réalisation selon l'invention d'une cartouche, à chambre monolithique en gerbe multi-tubulaire lamellaire mono-périodique mobile consommable.
- 15 – La figure 8 décrit schématiquement le procédé de fonctionnement selon l'invention d'un senseur multi-localisé (en deux parties).
 - Les figures 9a, 9d et 9e décrivent schématiquement un mode de réalisation selon l'invention d'un senseur multi-localisé incluant un pistolet de prélèvement et un dispositif de révélation/mesure.
- 20 – Les figures 9b et 9c décrivent un mode de réalisation de cartouches à aiguille selon l'invention.
 - La figure 10 décrit plus en détail le schéma fonctionnel du dispositif de révélation/mesure de la figure 9e.
 - La figure 11 décrit une variante de cartouche d'épreuve prolongée d'un cône de prélèvement.
25
- Les figures 12a, 12b, 13a à 13d et 14 décrivent une autre variante d'un dispositif robotisé linéaire, selon l'invention.
- Les figures 15, 15a et 15b décrivent une variante robotisée d'un senseur multi-localisé à carrousel, selon l'invention.
- 30 – Les figures 16a et 16b décrivent le principe de fonctionnement d'un dispositif multi-localisé séquentiel robotisé d'analyse selon l'invention.
 - Les figures 17a et 17b décrivent une variante de cartouche d'épreuve multi-chambre.
 - La figure 17c décrit une multi-cartouche d'épreuve multi-chambre.
- 35 – Les figures 18a et 18b décrivent une variante simplifiée d'une seringue de prélèvement selon l'invention.
 - Les figures 19a à 19d décrivent schématiquement 4 modes de mise en œuvre d'un senseur multi-localisé selon l'invention.

- Les figures 20a à 20c décrivent de façon simplifiée en perspective, schématiquement et en coupe, un dispositif transducteur magnétique selon l'invention.
- La figure 21 décrit un senseur multi-analytes réalisé d'après l'invention.
- 5 – Les figures 22, 22a et 22b décrivent un procédé préféré par l'invention de fabrication du réseau en gerbe multi-tubulaire d'une cartouche de senseur.
- Les figures 23a à 23c illustrent la séquence des réactions d'une analyse du type sandwich.
- Les figures 24a et 24b illustrent la séquence des réactions d'une analyse
10 par déplacement.
- Les figures 25a et 25b illustrent la séquence des réactions d'une analyse par remplacement.

Exposé détaillé de l'invention

La figure 1 décrit sur un exemple particulier le procédé selon l'invention de
15 fonctionnement d'un senseur (Sen) pour l'évaluation de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A) présents dans un fluide-échantillon (F), compris initialement dans un volume échantillon (Vec). Comme cela est le cas avec tout senseur chimique ou biologique, le fonctionnement du senseur (Sen) comprend les étapes suivantes :

- 20 – on canalise une fraction du fluide-échantillon (F) à l'intérieur d'un volume d'épreuve (Vep),
- on met en contact le fluide-échantillon (F), à l'intérieur du volume d'épreuve (Vep), avec un composant actif (chimique et/ou biologique) appelé récepteur (R),
- 25 – on mesure, grâce à un système transducteur de mesure (T), la présence des éléments-analytes (a_i) dans le fluide-échantillon (F).

Le volume d'épreuve (Vep) est circonscrit par une surface enveloppe de réaction (Sev). La surface enveloppe de réaction (Sev) est définie comme la plus petite surface continue entourant ledit volume d'épreuve (Vep). Le
30 senseur (Sen) est principalement constitué par une chambre de réaction (Cre) qui matérialise l'intérieur de la surface enveloppe de réaction (Sev). La surface enveloppe de réaction (Sev) comporte une face frontale amont (sfam) perméable, une face frontale aval (sfav) perméable (située à l'opposé de la face amont (sfam) perméable), et une face latérale (slat) imperméable
35 sensiblement cylindrique. La face latérale (slat) est connectée par ses deux extrémités aux pourtours (7, 8) des deux faces frontales amont (sfam) et aval (sfav).

A titre d'exemple, le senseur (Sen) selon l'invention décrit figures 1, 1a et 1b est du type immuno-magnétique. Il vise à évaluer par une analyse du type
40 sandwich la présence d'éléments-analytes (a_i) constitués par des bactéries du

genre *Cryptosporidium* présents dans un fluide-échantillon (F) d'eau potable. Les éléments-récepteurs (r_{1m}) d'un premier composant actif récepteur (R1) (chimique et/ou biologique), constitué en l'occurrence d'anticorps primaires (ap_m) [spécifiques du genre *Cryptosporidium*], sont fixés sur la surface
 5 d'épreuve (Sep). Ils possèdent une affinité avec les éléments-analytes (a_i) pour les détecter et les immobiliser, lors de leur multi-canalisation au travers de la chambre de réaction (Cre). Le composé actif récepteur (R) est présent dans un Becher (6). Les éléments-récepteurs (r_j) ont la propriété de modifier d'un signal élémentaire (dE), une variable d'état extensive (physique et/ou
 10 chimique) mesurable (E), à chaque occurrence [ou selon une certaine loi de probabilité], lors d'un événement de reconnaissance d'un élément-analyte (a_i) par un élément-récepteur (r_j). Dans ce cas particulier, les éléments-récepteurs (r_j) sont constitués de paires d'un anticorps secondaire (as_j) [spécifique du genre *Cryptosporidium*], sur lequel est greffée une microbille super-
 15 paramagnétique (sp_j). Les microbilles super-paramagnétiques (sp_j) sont dénuées d'activité magnétique en l'absence de champ extérieur, mais induisent une perturbation d'un champ magnétique extérieur lorsqu'il leur est appliqué.

Le transducteur de mesure (T) a pour but de mesurer les variations de ladite
 20 variable d'état extensive (E), ici le champ magnétique, de manière à quantifier la présence des éléments-analytes (a_i) dans le fluide-échantillon (F) sous la forme d'un signal analytique exploitable (Se). En l'occurrence le transducteur (T) mesure les perturbations générées par les microbilles super-paramagnétiques (sp_j) à l'application d'un champ magnétique (H) au regard
 25 de la surface latérale imperméable (slat).

Mais, selon le procédé de l'invention, on constate que la fraction du fluide-échantillon (F), [l'eau chargée de bactéries], est multi-canalisée en parallèle à travers une chambre de réaction (Cre). La chambre de réaction (Cre) est monolithique multi-tubulaire, constituée par la réunion en gerbe, d'une
 30 pluralité de canaux micro-tubulaires cylindriques multi-tangents ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$). Les figures 1a et 2 décrivent plus en détail la configuration des canaux micro-tubulaires (c_k) à l'intérieur de la chambre de réaction (Cre). Les canaux (c_k) sont cylindriques, c'est-à-dire qu'ils délimitent chacun une surface intérieure élémentaire (sep_k), générée topologiquement par le
 35 déplacement, le long d'une ligne centrale élémentaire de squelette (l_k) virtuelle continue, d'une courbe de forme (f_k) continue et fermée placée sensiblement perpendiculairement. Les canaux (c_k) peuvent avoir une courbe de forme (f_k) circulaire, elliptique, ovale ou polygonale comme illustré par les figures 3a à 3d. Les canaux (c_k) sont de longueurs (l) sensiblement égales,
 40 c'est-à-dire que les longueurs de leurs lignes centrales élémentaires (l_k) sont égales. Les canaux (c_k) sont micro-tubulaires, c'est-à-dire que leur section intérieure élémentaire (s_k) perpendiculaire à la ligne centrale élémentaire (l_k)

possède au moins une dimension transversale sélective (dx) de plusieurs ordres de grandeur plus petite que leur longueur (l) (typiquement de l'ordre de 1000 fois plus petite). Les canaux (c_k) sont disposés sensiblement parallèlement en gerbe, c'est-à-dire que leurs lignes centrales élémentaires (l_k)
5 sont disposées sensiblement parallèlement. De plus ils sont multi-tangents. C'est-à-dire que chaque micro-tube (c_k) est en contact longitudinal sur sensiblement toute sa longueur avec au moins un autre micro-tube ($c_{k'}$) voisin. De cette manière, la chambre de réaction (Cre) délimite intérieurement une pluralité dense de volumes élémentaires convexes
10 disjoints ($vec_1, vec_2, \dots, vec_k, \dots, vec_n$) voisins ouverts à leurs deux extrémités (ee_k, es_k). Leur union constitue un volume global d'épreuve (Vep) non convexe. Le volume global d'épreuve (Vep) non convexe est circonscrit par la surface enveloppe de réaction (Sev), dont les faces frontales perméables amont ($sfam$) et aval ($sfav$) sont situées au droit des sections
15 d'entrée (se_k) et de sortie (ss_k) des canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$).

En sus de comporter une chambre de réaction (Cre) en gerbe multi-tubulaire, le senseur (Sen) est doté d'un système transducteur magnétique latéral de mesure intégrale (T) de la variable d'état extensive (E). Celui-ci apparaît plus
20 en détail figures 20a à 20c. Il est constitué d'un émetteur de champ électromagnétique (11) formé d'un enroulement primaire de spires (71) relié à une source de courant primaire (72), et d'un récepteur de champ magnétique (13) constitué d'un enroulement secondaire de spires (73) relié à un dispositif d'analyse de courant secondaire (12). Les enroulements
25 primaire (71) et secondaire (73) de spires (74) entourent la face latérale imperméable ($slat$) de la chambre de réaction (Cre) en gerbe multi-micro-tubulaire. On constate que la partie active du transducteur magnétique latéral de mesure intégrale (T), et notamment les enroulements primaire (71) et secondaire (73), est située entièrement à l'extérieur de la surface enveloppe
30 (Sev) de la chambre de réaction (Cre) et strictement en regard de la face latérale imperméable ($slat$).

Tel que cela apparaît figure 1, le senseur (Sen) fonctionne de la manière suivante. Le fluide-échantillon (F) est situé initialement dans le volume échantillon (Vec) d'un Becher (1). Il est prélevé par l'intermédiaire d'un
35 tuyau d'aspiration (2) plongeant dans le Becher (1) et aspiré grâce à une pompe doseuse (3) située en aval. Il est multi-canalisé au travers des canaux micro-tubulaires (c_k) de la cartouche d'épreuve (Car), qui sera décrite plus en détail figures 5a et 5b. La figure 4a décrit l'aspiration et la multi-canalisation initiale du fluide-échantillon (F) au travers de la chambre de réaction (Cre).
40 Ensuite, comme cela apparaît figures 4b à 4d, on multi-canalise successivement par aspirations [et éventuellement refoulements dans certains cas de mise en œuvre] les solutions de lavage et réactif suivants au travers

des canaux micro-tubulaires (c_k) de la cartouche d'épreuve (Car). En figure 4b, on aspire en la multi-canalissant une solution de lavage (4) consistant en un tampon [à pH 7.0], contenue dans un Becher (5). Puis en figure 4c, on aspire en la multi-canalissant une suspension du récepteur (R) contenue dans le Becher (6). Enfin, en figure 4d on aspire de nouveau en la multi-canalissant la solution de lavage (4). Les réactions biochimiques de ce cas particulier sont illustrées en figure 1b et 23a à 23c. Le récepteur (R1), constitué dans ce cas d'anticorps spécifiques de *Cryptosporidium*, dits primaires (ap_m), est greffé sur la paroi en verre (sep_k) des canaux micro-tubulaires (c_k) préalablement activée par silanisation, selon les règles de l'art. Au passage du fluide-échantillon (F), les bactéries *Cryptosporidium* (a_i), s'il y en a, sont spécifiquement retenues par ces anticorps (ap_m). Au passage du récepteur (R) en excès, les paires [anticorps secondaires (as_j) = microbilles super-paramagnétiques (sp_j)] se fixent spécifiquement sur les bactéries immobilisées (a_i). Le passage de la solution de lavage (4) permet d'éliminer les paires ($as_j = sp_j$) non liées aux éléments-analytes (a_i) ou liées non sélectivement par des liaisons plus faibles. Chaque bactérie immobilisée (a_i) est alors signalée bijectivement par une microbille super-paramagnétique (sp_j).

Le système transducteur magnétique de mesure intégrale latéral (T) fonctionne préférentiellement selon le principe décrit dans le brevet EP 1,262,766. On applique par le biais de l'enroulement primaire (71), situé de part et d'autre de la surface latérale imperméable (slat) de la chambre de réaction (Cre), un champ magnétique variable (H). Chaque particule super-paramagnétique (sp_j), inactive en l'absence de champ magnétique extérieur, induit une perturbation élémentaire (dE)_{ijk} du champ. On effectue grâce au système transducteur magnétique de mesure intégrale latéral (T) une mesure intégrale $\Delta E = \sum_{k=1...n} \sum_{ij} (dE)_{ijk}$, (c'est-à-dire une sommation) des variations de ladite variable d'état extensive (E) [le champ magnétique (H)], concomitamment pour tous les volumes élémentaires (vec_k) à la fois, et pour tous les signaux élémentaires (dE)_{ijk} dans chaque tube élémentaire (c_k) à la fois, ce au travers de la face latérale imperméable (slat). On mesure alors la somme ΔE de ces perturbations grâce à l'enroulement secondaire (73) relié au dispositif d'analyse de courant secondaire (12). De cette manière, on quantifie globalement la présence des éléments-analytes (a_i) dans le fluide-échantillon (F) dans tous les canaux micro-tubulaires (c_k) à la fois par l'intermédiaire des perturbations de champ provoquées par les microbilles (sp_j).

Comme cela apparaît à la figure 2, l'invention recommande des relations dimensionnelles particulières entre les éléments-analytes (a_i) et les canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, ..., c_k, ..., c_n$). L'exemple décrit concerne le cas on l'on souhaite évaluer la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte

(A) biologique [ici des champignons microscopiques ou des bactéries]. Leur diamètre typique (dt) est typiquement situé entre 0,01 microns et 10 microns. Il est recommandé par l'invention que la chambre de réaction monolithique multi-tubulaire (Cre) soit constituée par la réunion d'une gerbe de canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$) dont on choisit ladite dimension transversale sélective (dx) en corrélation avec le diamètre typique (dt) des éléments-analytes biologiques (a_i). Typiquement on choisit la section intérieure élémentaire (s_k) des canaux micro-tubulaires (c_k) de manière que lesdites dimensions transversales (dx) soient sensiblement égales à environ 10 fois le diamètre typique (dt) des éléments-analytes biologiques (a_i), soit notamment de l'ordre de grandeur de 10 microns si les éléments-analytes biologiques (a_i) sont des bactéries.

Les figures 3a à 3d décrivent les dimensions et relations géométriques recommandées par l'invention pour la chambre de réaction (Cre) et le transducteur (T). Préférentiellement la chambre de réaction monolithique multi-micro-tubulaire bi-périodique (Cre) est constituée par la réunion d'une pluralité de n ($n \cong$ environ 300 000) canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$). Les canaux micro-tubulaires (c_k) ont avantageusement une section quasi-révolutive, c'est-à-dire une section à courbe de forme (f_k) continue telle que cercle, ellipse, polygone, ovale, ... dont tout couple de deux dimensions transversales perpendiculaires (dx, dy) sont du même ordre de grandeur (d) ($d = dx = dy \cong$ de l'ordre de 10 microns). Les canaux micro-tubulaires (c_k) sont disposés parallèles, adjacents et jointivement en forme de gerbe (18) selon une direction commune axiale (zz') d'orientation de leurs lignes centrales élémentaires (l_k). Ils forment un réseau périodique (Rxy) bidimensionnel perpendiculairement à ladite direction commune axiale (zz') d'orientation.

Comme cela apparaît figure 20c, le système transducteur latéral de mesure intégrale (T) de la variable d'état extensive (E) englobe sensiblement l'extérieur de la face latérale imperméable ($slat$), à une distance (Re) radiale de l'ordre de 7 mm. Dans le cas général et pour une cartouche (Car) cylindrique, le système transducteur est à une distance (Re) de l'ordre de grandeur de $Re \cong (2,1 * \sqrt{(n/\pi) * d})$ de l'axe constitué par ladite direction commune (zz') d'orientation de chambre de réaction (Cre) [soit $Re \cong 7\text{mm}$ pour une gerbe (18) de 300 000 canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$) de diamètre intérieur (d) de 10 microns]. La combinaison entre une chambre de réaction (Cre) cylindrique et un système transducteur latéral de mesure intégrale (T), en englobant sensiblement annulairement l'extérieur de la face latérale imperméable ($slat$), permet d'optimiser le ratio d'efficacité de mesure ($ref = n / Re$) entre le nombre n de canaux micro-tubulaires, et la distance (Re) entre ledit système transducteur latéral de mesure intégrale (T) et l'axe (zz') de la chambre de réaction (Cre).

Les figures 5a et 5b représentent en perspective et en coupe un premier mode préféré de réalisation selon l'invention d'une cartouche d'épreuve (Car) cylindrique mobile consommable pour senseur (Sen). Selon l'invention, il est recommandé de réaliser des cartouches (Car) constituées de $n = 300\ 000$ canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$) en verre de 10 microns de diamètre (d) intérieur. Le diamètre réel des tubes (c_k), paroi comprise est d'environ 1,5 fois le diamètre intérieur (d) soit 15 microns. Dans ce cas, la chambre monolithique (Cre) a un diamètre (De) d'environ $[3 * \sqrt{(n/\pi)} * d]$ soit environ 10mm. La chambre de réaction (Cre) est entourée d'un étui (19) également cylindrique surmoulé en matière plastique. L'étui a une paroi d'épaisseur environ 1mm. En sorte que le diamètre (Dc) de la cartouche d'épreuve (Car) est de 12 mm environ. Sa longueur (L) recommandée est de 18 mm environ. Cet étui (19) sert à sa protection, son maintien et facilite sa manipulation. La chambre de réaction (Cre) est située à la base de l'étui (19) lui même d'une longueur (L) plus longue que celle (l) de la chambre (Cre). En sorte qu'un réservoir sas (21) est ménagé à l'intérieur de l'étui (19) en aval de la chambre de réaction (Cre). L'étui (19) est appliqué à force sur la face latérale (slat) de la chambre (Cre) et il est équipé d'un élément d'étanchéité latérale, en l'occurrence une languette annulaire d'étanchéité (20) surmoulée au droit de la face amont (22) de la base de la cartouche d'épreuve (Car). Ceci assure une étanchéité latérale permettant l'application d'une différence de pression (ΔP) entre la face extrême amont (22) et aval (26) de la chambre de la cartouche d'épreuve (Car) afin de forcer l'écoulement du fluide-échantillon (F) au travers et de prémunir la cartouche (Car) contre les fuites latérales et les pollutions externes. Un trou (25) de prise d'air est ménagé sur la face extrême aval (26) de la cartouche (Car). La cartouche d'épreuve est mono-usage. On peut soit la jeter après usage, soit l'archiver à des fins de contrôle.

Les figures 6a et 6b représentent en perspective et en coupe un deuxième mode préféré de réalisation selon l'invention d'une cartouche d'épreuve (Car) conique mobile consommable pour senseur (Sen). Celle-ci est semblable à la cartouche d'épreuve cylindrique (Car) décrite figure 5a et 5b. Sa chambre de réaction (Cre) a aussi la forme d'un quasi cylindre (Cyre). La différence réside en ce que l'étui (19), surmoulé sur la chambre de réaction (Cre) a une forme conique. La mise en œuvre de cette cartouche d'épreuve (Car) de forme faiblement tronconique, d'angle au sommet (tc) est schématisée figure 6b. On donne à la culasse de mesure (Cme) une forme faiblement tronconique, d'angle au sommet (tc). On donne à l'évidement intérieur de mesure cylindrique (Eme) également une forme faiblement tronconique, d'angle au sommet (tc). On positionne la cartouche d'épreuve (Car) tronconique à l'intérieur de l'évidement intérieur de mesure (Eme) tronconique de la culasse de mesure (Cme). Cela permet d'assurer un

contact intime et une réduction de la distance entre le système transducteur latéral de mesure intégrale (T) et la chambre de réaction (Cre). Cela permet également une éventuelle mise en pression des canaux micro-tubulaires sans fuite entre la cartouche (Car) et la culasse de mesure (Cme).

- 5 Les figures 22, 22a et 22b décrivent un mode préféré par l'invention de fabrication du réseau multi-tubulaire qui constitue la chambre de réaction (Cre) d'une cartouche (Car). Préalablement, on rapproche et dispose sensiblement parallèlement une multitude de tubes en verre ($C_1, C_2, \dots, C_k, \dots, C_n$) que l'on introduit dans un four de traitement (61) de façon à les ramollir.
- 10 Leur vitesse à la sortie du four (62) dite d'étirement (V_e) étant supérieure à celle d'alimentation (V_a), on les étire et on constitue ainsi un faisceau en gerbe continue (65) monolithique de canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$). On sectionne alors périodiquement ce faisceau pour constituer une pluralité de chambres de réaction (Cre) monolithiques en gerbe (18) multi-
- 15 micro-tubulaire.

Puis, on conditionne chimiquement chaque chambre de réaction monolithique (Cre) suivant les règles de l'art selon le type d'analyse que l'on compte effectuer ensuite. Par exemple, pour une analyse de type sandwich, on dépose et fixe de manière homogène sur la surface intérieure de la

20 pluralité de canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$), une multitude d'éléments-récepteurs (r_{1m}) du composant récepteur (R1) (par exemple un anticorps ou un acide nucléique) qui a une affinité pour le composant analyte (A). L'utilisation des chambres de réaction (Cre) ainsi préparées est décrite ci avant. L'ensemble de ces étapes sont décrites schématiquement en figures

25 23a à 23c. Pour un capteur à analyse par déplacement, on dépose et on fixe de manière homogène sur les surfaces intérieures élémentaires (sep_k) de la pluralité de canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$) une multitude d'éléments-analogues (b_m) d'un composant analogue (B) du composant analyte (A). Puis on multi-canalise et fixe une multitude d'éléments-

30 récepteurs (r_j) d'un composant récepteur (R) par affinité pour le composant analogue (B). Le composant récepteur (R) a également une affinité pour détecter et fixer le composant analyte (A). Le principe de l'utilisation des chambres de réactions (Cre) ainsi préparées est bien connu de l'homme de l'art. Lors de la multi-canalisation du composant analyte (A), les éléments-

35 analytes rentrent en compétition de liaison avec les éléments-analogues (b_m) et déplacent une partie des éléments-récepteurs (r_j) immobilisés sur les surfaces intérieures (sep_k) de la chambre de réaction (Cre). On suit grâce au transducteur la diminution de la quantité d'éléments-récepteurs (r_j) à l'intérieur du volume d'épreuve (V_{ep}). L'ensemble de ces étapes sont

40 décrites schématiquement en figures 24a et 24b. Pour un capteur à analyse par remplacement, on dépose et on fixe de manière homogène sur les surfaces intérieures élémentaires (sep_k) de la pluralité de canaux micro-

tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$) une multitude d'éléments-récepteurs (r_j) d'un composant récepteur (R) qui a une affinité pour le composant analyte (A). Puis on multi-canalise et fixe un excès d'une multitude d'élément-analogues (b_m) du composant analogue (B) qui a également une affinité pour le récepteur (R). Les éléments-révélateurs (u_m) d'un composant révélateur (U) sont complexés avec lesdits élément-analogues (b_m). Le principe de l'utilisation des chambres de réactions (Cre) ainsi préparées est bien connu de l'homme de l'art. Lors de la multi-canalisation du fluide-échantillon (F), les éléments-analytes (a_i) rentrent en compétition de liaison avec les éléments-analogues (b_m), prennent la place d'une partie des éléments-analogues (b_m) et leurs éléments-révélateurs (u_m) conjugués, et sont immobilisés sur les surfaces intérieures (sep_k) de la chambre de réaction (Cre). On suit grâce au transducteur la diminution de la quantité d'éléments-révélateurs (u_m) à l'intérieur du volume d'épreuve (Vep). L'ensemble de ces étapes sont décrites schématiquement en figures 25a et 25b.

On a représenté figures 7a et 7b un autre mode préféré par l'invention, de réalisation d'une chambre lamellaire mono-périodique, selon lequel on multi-canalise en parallèle la fraction du fluide-échantillon (F) chargé d'éléments-analytes (a_i), à travers une chambre de réaction monolithique multi-tubulaire lamellaire mono-périodique (Crel). Celle-ci est constituée par la réunion d'une pluralité de n ($n \cong$ environ 1 000) canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$) à section lamellaire (sel_k). Leur section à courbe de forme (f_k) est sensiblement rectangulaire, et deux dimensions transversales perpendiculaires (dx, dy) sont d'au moins un ordre de grandeur différent ($dx \ll dy$). Typiquement une dimension transversale sélective (dx) est de l'ordre de 10 microns, et l'autre dimension transversale latérale (dy) est de l'ordre de 10mm. Les canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$) à section lamellaire sont disposés en couches parallèles, adjacents et jointivement selon une direction commune planaire (yOz) d'orientation de leurs lignes centrales élémentaires (l_k). L'ensemble constitue un réseau périodique (Rx) monodimensionnel perpendiculairement à ladite direction commune planaire (yOz) d'orientation. La figure 7b représente une variante de fabrication de la chambre de réaction lamellaire dont en outre la structure est renforcée par des piliers transversaux (Pil).

Les figures 19a à 19d décrivent quatre schémas possibles de mise en œuvre du procédé de l'invention sous une forme multi-localisée, selon laquelle les lieu de prélèvement (L1), lieu de révélation (L2) et lieu de mesure (L3) peuvent être distincts ou non. En figure 19a, les trois lieux susdits sont distincts. Dans le premier lieu de prélèvement (L1), le fluide-échantillon (F) est prélevé par multi-canalisation au travers de la cartouche d'épreuve (Car). Ladite cartouche d'épreuve (Car) est alors transportée dans le deuxième lieu de révélation (L2) où l'on met en contact le fluide-échantillon (F) à

l'intérieur du volume d'épreuve global (Vep) de la chambre de réaction (Cre) avec un composant actif (chimique et/ou biologique) appelé récepteur (R) [et éventuellement avec un autre composant actif appelé révélateur (U)]. Puis la cartouche d'épreuve (Car) est transportée dans un troisième lieu de mesure
5 (L3). Dans le lieu de mesure (L3), on positionne le système transducteur latéral de mesure intégrale (T) de la variable d'état extensive (E). En figure 19b, le premier lieu de prélèvement (L1) et le deuxième lieu de révélation (L2) sont rassemblés en un lieu commun de prélèvement / révélation (L1/L2). Dans ce schéma, la cartouche d'épreuve (Car) reste dans le même dispositif
10 pour les phases de prélèvement et de révélation. Elle est ensuite transportée dans un troisième lieu de mesure (L3) séparé. En figure 19c, ce sont le deuxième lieu de révélation (L2) et le troisième lieu de mesure (L3) qui sont rassemblés en un lieu commun de révélation / mesure (L2/L3). En figure 19d, le premier lieu de prélèvement (L1), le deuxième lieu de révélation (L2) et le
15 troisième lieu de mesure (L3) sont rassemblés en un lieu commun de prélèvement / révélation / mesure (L1/L2/L3). Dans ce schéma, une fois insérée dans le dispositif commun, la cartouche d'épreuve (Car) n'est pas déplacée jusqu'à la fin du procédé d'analyse.

Il est recommandé par l'invention de revêtir la chambre de réaction multi-
20 micro-tubulaire cylindrique (Cre), et plus aisément la cartouche d'épreuve (Car) d'un identifiant (Id) préalablement au déplacement pour en assurer la traçabilité. Une variante préférée de cet identifiant est l'étiquette à code à barres (83) apparaissant figures 5a et 6a.

Les figures 9a à 9e décrivent schématiquement un senseur multi-localisé (en
25 deux parties) du type de fonctionnement décrit en figure 19c. Dans un premier lieu de prélèvement (L1), un dispositif mobile de prélèvement (100) sert au prélèvement du fluide-échantillon (F) dans une cartouche d'épreuve (Car) mobile. Dans l'exemple décrit, le dispositif mobile de prélèvement (100) est un pistolet de prélèvement (34) représenté figure 9a. Le pistolet de
30 prélèvement (34) comprend une culasse de prélèvement (102) ménageant un évidement intérieur de prélèvement (103) de forme de révolution (cylindrique ou tronconique). Une feuillure (107) disposée en amont de la culasse de prélèvement (102) constitue à la fois un moyen de maintien (105) et un moyen d'étanchéité (106) de la cartouche mobile (Car). La culasse de
35 prélèvement comprend après introduction de la cartouche d'épreuve (Car) deux ouvertures : une ouverture amont (111) de prélèvement du fluide-échantillon (F) et une ouverture aval (112). Enfin une pompe (115) de mouvement du fluide-échantillon (F) est branchée sur l'une ou l'autre des ouvertures amont de prélèvement (111) ou aval (112). Le pistolet de
40 prélèvement (34) utilise des cartouches-aiguille (38) décrites en figure 9c. Une aiguille de prélèvement (39), munie d'une coiffe (40) est emboîtée de manière étanche et amovible sur l'étui protecteur (19) en regard de la face

amont (22) d'une cartouche (Car). Elle est située du côté de la face frontale amont (sfam) perméable de la chambre de réaction (Cre). On introduit la cartouche-aiguille (38) dans la culasse (102) du pistolet de prélèvement (34). Pour prélever une portion de fluide-échantillon (F) on presse sur la détente

5 du pistolet. La cartouche-aiguille (39) est déplacée vers l'extérieur du canon du pistolet, en sorte que l'aiguille (39) soit apparente. Le fluide-échantillon (F) est aspiré au travers de l'aiguille (39) et est multi-canalisé en parallèle au travers de la chambre de réaction (Cre) de la cartouche-aiguille (38). L'aiguille est ensuite désolidarisée de sa cartouche (Car) et recueillie dans un

10 logement pour aiguilles usagées. Dans une variante représentée en figure 11, l'étui protecteur (19) d'une cartouche d'épreuve (Car) peut être prolongé en amont de sa face extrême amont (22) en un cône de prélèvement (80) muni d'un évidement de prélèvement (81) en son extrémité (82). Dans une autre variante on peut utiliser une cartouche d'épreuve (Car) standard.

15 Puis on sort la cartouche (Car) du pistolet de prélèvement (34). Dans un dispositif indépendant de révélation et de mesure (160) décrit figures 9e et 10, on introduit par un premier logement (196) la cartouche d'épreuve (Car) mobile, incluant la chambre de réaction (Cre) en gerbe multi-micro-tubulaire, à l'intérieur de l'évidement intérieur de mesure cylindrique (Eme) de la

20 culasse de mesure (Cme). Comme cela apparaît plus en détail figure 10, un épaulement (108) de la culasse (Cme) coopère avec la languette annulaire (20). Il sert de moyen de maintien (155) de la cartouche mobile (Car) et de moyen d'étanchéité (156) de la culasse (Cme) après introduction de la cartouche mobile (Car) vis-à-vis de la paroi (154) de l'évidement intérieur de

25 mesure (Eme). La culasse (Cme) présente une ouverture amont (161) d'introduction des fluides (55) et une ouverture aval (162). Une pompe (165) de mouvement des fluides échantillon et/ou réactifs est branchée sur l'ouverture amont de prélèvement (161). On introduit ensuite dans un second logement (194) situé à l'intérieur du dispositif indépendant de révélation et

30 de mesure (160) une barrette à puits (50) [telle que représentée figure 12a] contenant les fluides (55) [réactifs et solutions de lavage] nécessaires à une analyse selon les règles de l'art. Typiquement cette barrette en plastique rigide comprend quatre puits indépendants (51, 52, 53, 54) fermés par un opercule (49) constitué d'une feuille de matière plastique. Le premier puits

35 (51) contient une solution de lavage constituée d'un tampon à pH 7.0. Le deuxième puits (52) contient les éléments-récepteurs (r_j), [ici une suspension d'anticorps secondaires (as_j), spécifiques de l'analyte recherché, par exemple *Cryptosporidium*]. Ces anticorps sont greffés de microbilles super-paramagnétiques (sp_j). Le troisième puits (53) contient une solution de

40 lavage constituée d'un tampon à pH 7.0. Le quatrième puits (54) est vide. Il sert de poubelle pour les réactifs utilisés. Cette barrette (50) est jetée après l'analyse. Les solutions de lavage et les réactifs sont successivement multi-

canalisés en parallèle au travers de la chambre de réaction (Cre) de la cartouche d'épreuve (Car) à l'aide d'une pompe (165). Ceci s'effectue selon un programme de processus enregistré numériquement sur une mémoire EPROM préalablement programmée en fonction de la nature des éléments-analytes recherchés. A la fin de l'exécution de ce programme, les éléments-analytes (a_i), ici *Cryptosporidium*, immobilisés sur la surface d'épreuve (Sep) sont marqués par les éléments-récepteurs (r_j).

On effectue alors grâce au système transducteur latéral de mesure intégrale (T) une mesure intégrale des variations de ladite variable d'état extensive (E), au travers à la fois de la surface latérale extérieure (Secm) sensiblement cylindrique du pourtour de la culasse de mesure (Cme), de la paroi latérale (Cpl) de la cartouche d'épreuve (Car), et de la face latérale imperméable (slat) de la chambre de réaction (Cre).

La traçabilité des cartouches d'épreuve (Car) entre le lieu de prélèvement (L1), ici le pistolet de prélèvement (34), et le lieu de révélation / mesure (L2/L3), ici le dispositif indépendant de révélation et de mesure (160), est assurée par une étiquette d'identification (83) de la cartouche épreuve (Car) à code à barres du type décrit figure 5a. Le pistolet de prélèvement (34) est équipé d'un clavier (33) permettant la saisie des données spécifiques du fluide-échantillon (F) prélevé et d'un système d'émission de type Wifi vers une base de données centralisée. Le dispositif indépendant de révélation et de mesure (160) est lui-même relié à cette base de données, en reçoit et y envoie les données relatives à l'analyse repérée par le code à barres de l'étiquette d'identification (83) de la cartouche d'épreuve (Car). Le dispositif indépendant de révélation et de mesure (160) peut être équipé d'une imprimante (193) et d'un clavier (190) ou peut être directement relié à un ordinateur par un port Entrée / Sortie (191).

La figure 8 décrit schématiquement le procédé de fonctionnement selon l'invention d'un senseur multi-localisé (en deux parties) du type décrit en figure 19b. Le premier lieu de prélèvement (L1) et le deuxième lieu de révélation (L2) sont confondus en un lieu commun de prélèvement / révélation (L1/L2). Dans cette variante un dispositif mobile de prélèvement et de révélation (121) par cartouche mobile d'épreuve (Car) est adapté du pistolet de prélèvement (34) par ajout d'au moins un réservoir (122) de réactif chimique et/ou biologique. Le réservoir (122), ici une barrette de réactifs et solutions de lavage adaptée de la barrette à puits (50) décrite en figure 12a, est relié à la cartouche d'épreuve (Car) par l'ouverture amont de prélèvement (111) de la culasse de prélèvement (102) par l'intermédiaire d'une pompe de mouvement des fluides (115). La cartouche mobile d'épreuve (Car) est alors transférée dans le lieu de mesure (L3) dans un dispositif indépendant de mesure (151) schématisé figure 8. La cartouche (Car) est introduite dans l'évidement intérieur de mesure cylindrique (Eme)

de la culasse de mesure (Cme) d'épaisseur (epcm). La culasse de mesure (Cme) a un diamètre (Dm) sensiblement égal mais strictement supérieur au diamètre cartouche (Dc). Comme décrit précédemment pour le dispositif de révélation et de mesure (160), on effectue grâce au système transducteur latéral de mesure intégrale (T) une mesure intégrale des variations de ladite variable d'état extensive (E), au travers à la fois de la surface latérale extérieure (Secm) sensiblement cylindrique du pourtour de la culasse de mesure (Cme), de la paroi latérale (Cpl) de la cartouche d'épreuve (Car), et de la face latérale imperméable (slat) de la chambre de réaction (Cre).

10 La mise en œuvre du procédé de fonctionnement, décrit en figure 19a, d'un senseur selon l'invention multi-localisé (en trois parties) s'inspire très largement des deux exemples décrits ci-dessus. Dans un premier lieu de prélèvement (L1), on utilise un dispositif mobile de prélèvement (100), préférentiellement le pistolet de prélèvement (34). Dans un troisième lieu de mesure (L3), on utilise le dispositif indépendant de mesure (151) décrit figure 8. Dans le deuxième lieu de révélation (L2), on utilise un dispositif indépendant de révélation après prélèvement (131). Après prélèvement, on introduit la cartouche mobile d'épreuve (Car) de forme de révolution (cylindrique ou tronconique), dans l'évidement intérieur de révélation d'une culasse de révélation de forme de révolution (cylindrique ou tronconique) complémentaire de celle de la cartouche d'épreuve. Le maintien de la cartouche mobile dans la culasse de révélation, l'étanchéité de la culasse de révélation après introduction de la cartouche mobile (Car) à l'intérieur de l'évidement intérieur de révélation, le mouvement des fluides échantillon et réactifs sont assurés comme pour le dispositif indépendant de révélation et de mesure (160) décrit figure 10.

Une variante du mode de mise en œuvre préféré du procédé de l'invention, sous forme d'un senseur multi-localisé adapté pour le traitement automatisé d'un grand nombre d'échantillons est représenté figure 15, 15a et 15b, 16a et 16b. Il comprend également deux parties. Un dispositif de prélèvement, qui peut être le pistolet de prélèvement (34) décrit auparavant, sert au prélèvement du fluide-échantillon (F) dans une cartouche d'épreuve (Car). Un dispositif séquentiel robotisé d'analyse (171) après prélèvement par cartouche mobile d'épreuve (Car) est à base d'un carrousel (182). Il comprend un support-cartouchière (172) rigide, comprenant dans l'exemple précis 20 culasses (173_a, 173_b, 173_c, 173_d, ...), positionnées sur le pourtour du carrousel (182), séparées d'un angle au sommet égal (α), ici égal à 18°, qui constitue le pas constant (p) d'écartement des culasses. Chaque culasse possède un moyen d'étanchéité (156) actif après introduction de la cartouche mobile (Car) à l'intérieur. Elle comporte deux ouvertures, une ouverture amont (161) d'alimentation, et une ouverture aval (162). Une pompe (165) de mouvement des fluides échantillon et/ou réactifs est branchée sur

l'ouverture amont (161). Un moyen de déplacement périodique du carrousel (182), ici un moteur électrique, déplace la multitude de culasses (173_a, 173_b, 173_c, 173_d, ...) d'un écartement (p') égal audit pas constant (p) face à une même multitude de points d'arrêt (181_a, 181_b, 181_c, ...) par rotation
 5 périodique du carrousel (182) d'un angle (α). Vingt cartouches mobiles d'épreuve (Car_a, Car_b, Car_c, Car_d, ...) incluant chacune une chambre de réaction (Cre_a, Cre_b, Cre_c, Cre_d, ...) en gerbe multi-micro-tubulaire monolithique, sont insérées à l'intérieur de la multitude de culasses (173_a, 173_b, 173_c, 173_d, ...). Le carrousel (182) est équipé d'un dispositif
 10 d'injection de liquide (201_a, 201_b, 201_c, ...) situé en regard du (des) point(s) d'arrêt (181_a, 181_b, 181_c, ...). Ce dispositif est équipé de plusieurs réservoirs indépendants (195_a, 195_b, 195_c, ...) des solutions de lavage et des suspensions de réactifs utilisables pour plusieurs types d'analytes, par exemple *Salmonella*, *Legionella*, *Cryptosporidium*. Les protocoles et le
 15 choix des réactifs à multi-canaliser (qui peuvent être pré-programmés dans le microprocesseur de l'appareil) sont effectués en fonction des indications fournies grâce à l'étiquette d'identification (83) à code à barres de la cartouche d'épreuve (Car). Le dispositif comprend au moins un récepteur de mesure physique (Rmp₁, Rmp₂, Rmp₃, ..., Rmp_p, ...) [tel notamment un
 20 récepteur de champ magnétique (13)], positionné en un point d'arrêt (181_a, 181_b, 181_c, ...), périodiquement mobile perpendiculairement au mouvement du support-cartouchière (172), et venant périodiquement enchâsser la cartouche d'épreuve située face à lui, au point d'arrêt (181_a, 181_b, 181_c, ...), en entourant intimement sa surface extérieure. Dans l'exemple le récepteur
 25 de mesure physique (Rmp₁, Rmp₂, Rmp₃, ..., Rmp_p, ...) est la partie active d'un transducteur latéral de mesure intégrale (T₁, T₂, T₃, ..., T_p, ...).

Un autre mode de fonctionnement pour l'évaluation multi-localisée de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A) est décrit en figures 13a à 13d. On fait plonger successivement la cartouche d'épreuve (Car)
 30 mobile, à l'intérieur d'une succession de puits (51, 52, 53, 54) contenant différents fluides (55) tels que fluide-échantillon (F) et/ou réactifs et solutions de lavage. Après chaque introduction dans un puits (51, 52, 53, 54), on aspire et on multi-canalise au travers de la chambre de réaction (Cre) en gerbe multi-micro-tubulaire de la cartouche (Car), une fraction du fluide (55)
 35 du puits (51, 52, 53, 54). En outre, après chaque aspiration du fluide (55) d'un puits (51, 52, 53, 54), au travers de la chambre de réaction (Cre), on refoule ce fluide (55) des différents canaux micro-tubulaires (c_k) vers le même puits (51, 52, 53, 54). Un dispositif indépendant de révélation / mesure robotisé linéaire (200) fondé sur ce mode de fonctionnement est décrit en
 40 figure 14. On introduit les cartouches d'épreuve (Car_a, Car_b, Car_c, ...) à l'intérieur de ce dispositif (200) qui peut en accueillir plusieurs pour traitement simultané, typiquement 16. On introduit également à l'intérieur du

dispositif des barrettes multi-puits (50) du type décrit précédemment, en quantité identique aux cartouches d'épreuve (Car_a , Car_b , Car_c , ...), typiquement 16. Un moteur assure un mouvement latéral du support des cartouches d'épreuve (Car_a , Car_b , Car_c , ...) pour les déplacer d'un puits à l'autre. Il assure également le mouvement vertical des cartouches d'épreuve (Car_a , Car_b , Car_c , ...) pour aspirer et refouler les fluides (55). On peut analyser plusieurs fluides-échantillon simultanément mais en recherchant le même analyte (A) dans toutes les cartouches d'épreuve (Car_a , Car_b , Car_c , ...). Les cartouches d'épreuve et les barrettes doivent donc toutes être du même type, par exemple pour la recherche de *Cryptosporidium*. Dans le cas décrit, à la fin du processus de révélation, les cartouches d'épreuve (Car_a , Car_b , Car_c , ...) sont introduites grâce au moteur dans les culasses de mesure de transducteurs latéraux de mesure intégrale (T_1 , T_2 , T_3 , ..., T_p , ...) tels que décrit plus haut.

Une autre variante du mode de mise en œuvre préféré pour l'évaluation multi-localisée de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A) porte sur le dispositif mobile de prélèvement de la fraction de fluide-échantillon (F). Le pistolet de prélèvement (34) est remplacé par une seringue de prélèvement (210). Cette seringue mono-usage est équipée d'une cartouche d'épreuve (Car) au travers de laquelle le fluide-échantillon est multi-canalisé par aspiration lorsqu'on actionne son piston (202). La seringue peut être équipée pour le prélèvement du fluide-échantillon (F), soit d'une aiguille (39) en figure 18a, soit d'un cône de prélèvement (80) en figure 18b. La cartouche d'épreuve est ensuite retirée de la seringue pour être traitée selon le mode de mise en œuvre préféré ou ses variantes présentées ci-dessus.

Un autre mode de mise en œuvre préféré sous forme de bio-senseur monobloc multi-analyte est présenté figure 21. Dans l'exemple décrit ci-dessous, il est utilisé pour rechercher simultanément des bactéries *Cryptosporidium*, l'analyte (A_1), *Escherichia coli*, l'analyte (A_2), et *Legionella*, l'analyte (A_3), dans un fluide-échantillon (F) [ici l'eau présente dans des canalisations de distribution]. Il est constitué par un tuyau réacteur multi-étagé (90). A l'intérieur de ce tuyau réacteur multi-étagé (90), on dispose, coaxialement en série et de manière étanche latéralement, trois chambres de réaction (Cre_1 , Cre_2 , Cre_3) chacune constituée d'une gerbe (18) d'une pluralité de canaux micro-tubulaires (c_{p1} , c_{p2} , ..., c_{pk} , ..., c_{pn}) cylindriques. On dispose strictement à l'extérieur du tuyau réacteur multi-étagé (90) trois systèmes transducteurs latéraux de mesure intégrale (T_1 , T_2 , T_3) dont les enroulements de spires enchâssent la chambre de réaction (Cre_1 , Cre_2 , Cre_3) correspondante, en regard de la face latérale imperméable ($slat_1$, $slat_2$, $slat_3$) correspondante. Dans l'exemple précis les surfaces d'épreuve des chambres de réaction ont été préalablement recouvertes, la chambre de

réaction (Cre_1) d'un anticorps spécifique de la bactérie *Cryptosporidium*, la chambre de réaction (Cre_2) d'un anticorps spécifique de la bactérie *Escherichia coli*, et la chambre de réaction (Cre_3) d'un anticorps spécifique de la bactérie *Legionella*. On multi-canalise à l'intérieur du tube réacteur multi-étagé une fraction du fluide-échantillon (F). Les éléments-analytes (a_{pi}), ici les bactéries *Cryptosporidium*, *Escherichia coli*, ou *Legionella*, se fixent, s'il y en a, spécifiquement sur la surface d'épreuve : *Cryptosporidium* de la chambre de réaction (Cre_1), *Escherichia coli* de la chambre de réaction (Cre_2), *Legionella* de la chambre de réaction (Cre_3). On alimente ensuite le tuyau réacteur multi-étagé (90) grâce à une pompe (223) par l'intermédiaire d'un robinet trois-voies (221) d'un mélange (R_1 , R_2 , R_3) d'anticorps greffés de microbilles super-paramagnétiques (sp_j) spécifiques, (R_1) de *Cryptosporidium*, (R_2) d'*Escherichia coli*, (R_3) de *Legionella* contenus dans un réservoir multi-réactifs (222). Les anticorps greffés se fixent spécifiquement, (R_1) dans la chambre de réaction (Cre_1), (R_2) dans la chambre de réaction (Cre_2), et (R_3) dans la chambre de réaction (Cre_3). Enfin on lave le tuyau réacteur multi-étagé (90) en refaisant passer de l'eau (F) au travers par le robinet trois-voies (221). La perturbation mesurée dans chaque chambre de réaction (Cre_1 , Cre_2 , Cre_3) par chaque système transducteur latéral de mesure intégrale (T_1 , T_2 , T_3) est reliée à la concentration de bactéries *Cryptosporidium* pour (T_1), de bactéries *Escherichia coli* pour (T_2), de bactéries *Legionella* pour (T_3), présentes dans le fluide-échantillon (F).

Une variante de la cartouche d'épreuve (Car) peut être utilisée. C'est une cartouche d'épreuve multi-chambre (Carm) qui est illustrée figures 17a et 17b en perspective et en coupe. Elle comprend au moins deux chambres de réaction (Cre_1 , Cre_2 , ...) en gerbe multi-micro-tubulaire, de section identique, positionnée dans l'axe (zz'). Ces chambres de réaction sont recouvertes par un étui protecteur (19) unique. Les cartouches d'épreuve multi-chambre (Carm) sont utilisées pour la détection simultanée d'au moins deux analytes différents (A_1 , A_2 , ...) présents dans le fluide-échantillon (F). Chaque chambre de réaction (Cre_1 , Cre_2 , ...) est spécifique d'un analyte. Le mode d'utilisation des cartouches d'épreuves multi-chambre (Carm) s'inspire largement de celui du tuyau réacteur multi-étagé (90). Une autre variante est la multi-cartouche d'épreuve multi-chambre (MCarm) formée d'une pluralité de cartouches d'épreuve (Car_1 , Car_2 , Car_3 , ...) conformes à la description générale, disposées bout à bout en série selon un même axe (zz') et emboîtées les unes dans les autres deux à deux selon la figure 17c. Les dispositifs de révélation et/ou de mesure doivent être adaptés pour ce type de cartouches multi-chambre en respectant l'esprit de l'invention telle que décrite ci-dessus.

Bien que l'invention soit ici décrite et illustrée en détail pour certains exemples d'application afin d'en faciliter la compréhension, il est clair pour

une personne de l'art que certaines modifications peuvent être apportées à ces exemples sans sortir ni de l'esprit ni du périmètre des revendications de l'invention.

Buts et avantages de l'invention

- 5 Le but principal de la combinaison de chambres de réaction monolithiques en gerbe multi-micro-tubulaire avec une transduction latérale intégrale est de concentrer un grand nombre d'événements de reconnaissance dans un volume d'épreuve très compact, et ainsi de pouvoir acquérir de l'extérieur du volume d'épreuve un signal homogène et suffisamment fort.
- 10 De façon plus détaillée les avantages sont les suivants :
 - 1) Augmenter le ratio « surfacique » [entre la surface d'épreuve de la chambre de réaction et sa section moyenne d'épreuve] et par là même accroître la densité volumique d'événements de reconnaissance d'éléments-analytes par des éléments-récepteurs au sein du volume
15 d'épreuve ;
 - 2) Augmenter le ratio « de sensibilité » [entre la surface d'épreuve de la chambre de réaction et son volume d'épreuve] et par là même l'efficacité du transducteur et la sensibilité du senseur ;
 - 3) Diminuer le seuil de sensibilité d'un senseur, donc éviter la phase
20 préalable d'enrichissement de l'échantillon ou l'amplification enzymatique des événements de reconnaissance, et donc procurer des senseurs vraiment rapides ;
 - 4) Focaliser les éléments-analytes ou les composants actifs à proximité de la surface d'épreuve, et donc accélérer leur cinétique de liaison, facteur
25 limitant traditionnel en reconnaissance immunologique ou en hybridation d'acides nucléiques. En effet les éléments-récepteurs et éléments-analytes ont une très forte affinité avec une constante thermodynamique K de l'ordre de 10^{30} . Mais leur liaison, du type « clé-serrure », nécessite un alignement parfait, à faible distance, des sites spécifiques de reconnaissance. Pour réduire, en moyenne sur toute la
30 population d'éléments, l'énergie d'activation de la liaison, et la rendre possible dans les conditions normales de température et de solvant, il faut augmenter la probabilité de cet alignement à faible distance. La géométrie micro-tubulaire minimise justement la distance moyenne
35 d'épreuve des portions élémentaires du flux à la surface d'épreuve, et d'autre part, permet de réduire la vitesse moyenne d'épreuve des portions élémentaires du flux pour augmenter leur temps de séjour à proximité de la surface d'épreuve ;
 - 5) Diminuer la dispersion de comportement des portions de fluides
40 (échantillon, réactifs) dans tous les canaux en les soumettant à des conditions identiques ou « quasi identiques » grâce à la régularité de la

structure de la chambre de réaction, pour diminuer la dispersion de la cinétique de reconnaissance, et donc augmenter le rapport « signal / bruit » du senseur ;

- 5 6) Réduire le couplage non spécifique des éléments-analytes ou des éléments-récepteurs, et donc réduire le bruit du senseur. Le couplage non spécifique d'éléments-récepteurs se fait soit avec des bactéries proches de celles recherchées avec lesquelles les éléments-récepteurs peuvent avoir une affinité limitée mais non nulle, soit avec le support solide même. Ce couplage non spécifique est plus particulièrement important
10 dans des structures irrégulières, à base de fibres ou de perles agglomérées. Ces structures ménagent en effet des zones où le ralentissement du flux et l'encombrement stérique d'une part permettent plus facilement la fixation non spécifique et d'autre part, rendent moins efficace les lavages ;
- 15 7) Diminuer la taille du volume d'épreuve et par là même les dimensions de la chambre de réaction d'un senseur, à sensibilité égale ;
- 8) Diminuer la quantité de fluide-échantillon et de réactifs consommés par un senseur, à sensibilité égale, et par là même faciliter la mise en œuvre et réduire les coûts de consommables ;
- 20 9) Diminuer la perte de charge au travers du volume d'épreuve et donc limiter la pression nécessaire pour assurer les déplacements de fluides ;
- 10) Séparer géométriquement les zones de « reconnaissance / révélation » et de celles transduction d'un senseur, pour rationaliser la mise en œuvre industrielle ;
- 25 11) Réaliser la chambre de réaction d'un senseur sous la forme d'une cartouche industrialisable à grande échelle, peu onéreuse et consommable ;
- 12) Simplifier la manipulation des fluide-échantillon et réactifs et éviter la manipulation et la mise en œuvre par l'utilisateur des composants actifs ;
- 30 13) Rationaliser la mise en œuvre d'un senseur, en limitant le nombre de manipulations ;
- 14) Abaisser le coût, la durée et la mobilisation en compétence d'une mesure par senseur ;
- 15) Permettre à toute personne même non spécialiste de mettre en œuvre un
35 senseur pour obtenir rapidement et sans formation particulière le résultat d'analyse d'un échantillon ;
- 16) Permettre effectivement la mise en œuvre au sein d'un senseur de révélateurs propres et écologiques (non radioactifs, ...) telles que des microbilles super-paramagnétiques, tout en assurant une grande
40 sensibilité de mesure.

Applications industrielles potentielles de l'invention

Les procédés et dispositifs de bio-senseurs de cette invention sont utiles pour détecter des analytes pour de nombreuses industries, incluant, mais non exclusivement, la santé, l'agroalimentaire, la chimie, l'environnement. Les types d'échantillons peuvent inclure des fluides variés comme du sang, du plasma, de l'urine, de la salive, du lait, du vin, de la bière, des produits chimiques, des effluents liquides, de l'eau de cours d'eau ou prélevée dans des circuits de distribution, publics ou privés. Dans certains cas de figure l'échantillon peut être préparé avant analyse. S'il est initialement complexe, solide, très visqueux ou gazeux, on peut d'abord l'extraire, le dissoudre, le diluer, afin de lui donner les caractéristiques physiques compatibles avec sa multi-canalisation dans la chambre de réaction, et les caractéristiques chimiques compatibles avec la stabilité de la surface d'épreuve et des complexes de reconnaissance (par exemple un pH compris entre 5 et 9). Une grande variété d'analytes peuvent être détectés en utilisant les procédés et dispositifs de l'invention. Il s'agit de tous les analytes susceptibles d'être reconnus et de constituer une paire avec un récepteur spécifique. L'analyte peut être un antigène, voir un anticorps, ou un haptène pour les plus petites molécules comme certaines hormones. Il peut également être un acide nucléique (ADN ou ARN) ou un oligonucléotide, susceptible de s'hybrider avec le nucléotide complémentaire. Il peut également être une enzyme spécifique de certains substrats. Quelques exemples : des antibiotiques ; des additifs alimentaires ; des micro-organismes comme des levures, des algues unicellulaires, des bactéries, des virus, des prions, des *rickettsiae* ; des toxines, colorants, des marqueurs pathogènes présents dans les fluides biologiques, des anticorps, des principes actifs de médicaments, des cytokines, des protéines de surface de membranes cellulaires, etc.

Revendications

- 1) Procédé pour la réalisation d'un senseur d'évaluation de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A) [c'est-à-dire d'entités chimiques solubles ou de micro-organismes vivants ou morts, ou de parties de micro-organismes] présents dans un fluide-échantillon (F) compris initialement dans un volume échantillon (V_{ec}), ce procédé étant du type selon lequel on met en œuvre les étapes suivantes :
 - a) on canalise une fraction du fluide-échantillon (F) à l'intérieur d'un volume d'épreuve (V_{ep}),
 - 10 i) circonscrit par une surface enveloppe de réaction (Sev) [topologiquement, la plus petite surface continue entourant ledit volume d'épreuve (V_{ep})],
 - ii) matérialisée intérieurement à une chambre de réaction (Cre),
 - iii) ladite surface enveloppe de réaction (Sev) étant constituée :
 - 15 - d'une face frontale amont ($sfam$) perméable,
 - d'une face frontale aval ($sfav$) perméable, située à l'opposé de la face amont ($sfam$) perméable,
 - et d'une face latérale ($slat$) imperméable sensiblement cylindrique, connectée par ses deux extrémités aux pourtours des deux dites faces amont ($sfam$) et aval ($sfav$) ;
 - b) on met en contact le fluide-échantillon (F), à l'intérieur du volume d'épreuve (V_{ep}), avec un composant actif (chimique et/ou biologique) appelé récepteur (R) :
 - 25 i) dont les éléments-récepteurs (r_j) possèdent une affinité avec les éléments-analytes (a_i) pour les détecter,
 - ii) et ayant en outre la propriété [seul ou en combinaison avec un autre composant actif appelé révélateur (U) également introduit à l'intérieur du volume d'épreuve (V_{ep})] de modifier d'un signal élémentaire (dE), une variable d'état extensive (physique et/ou chimique) mesurable (E), à chaque occurrence [ou selon une certaine loi de probabilité], lors d'un événement de reconnaissance d'un élément-analyte (a_i) par un élément-récepteur (r_j),
 - c) on mesure, grâce à un système transducteur de mesure (T), les variations de ladite variable d'état extensive (E), de manière à quantifier la présence des éléments-analytes (a_i) dans le fluide-échantillon (F) sous la forme d'un signal analytique exploitable (Se) ;
- Ce procédé d'évaluation de concentration étant caractérisé en ce qu'en combinaison :
- 40 d) d'une part, on multi-canalise en parallèle la fraction du fluide-échantillon (F), à travers une chambre de réaction (Cre) en gerbe

multi-micro-tubulaire monolithique, c'est-à-dire constituée par la réunion d'une pluralité de canaux micro-tubulaires cylindriques, disposés sensiblement parallèlement et multi-tangents ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$),

- 5 i) cylindriques [c'est-à-dire délimitant chacun une surface intérieure élémentaire (sep_k) générée topologiquement par le déplacement, le long d'une ligne centrale élémentaire de squelette (l_k) virtuelle continue, d'une courbe de forme (f_k) continue et fermée placée sensiblement perpendiculairement],
- 10 ii) micro-tubulaires [c'est-à-dire dont la section intérieure élémentaire (s_k) perpendiculaire à leur ligne centrale élémentaire (l_k) possède au moins une dimension transversale sélective (dx) de plusieurs ordres de grandeurs plus petite que leur longueur (l) (typiquement de l'ordre de 1000 fois plus petite)],
- 15 iii) de longueurs (l) [c'est-à-dire de longueur de lignes centrales élémentaires (l_k)] sensiblement égales,
- iv) disposés sensiblement parallèlement [c'est-à-dire dont les lignes centrales élémentaires (l_k) sont disposées sensiblement parallèlement],
- 20 v) et multi-tangents [c'est-à-dire dont chaque micro-tube (c_k) est en contact longitudinal sur sensiblement toute sa longueur avec au moins un autre micro-tube ($c_{k'}$) voisin],
- vi) délimitant ainsi une pluralité dense de volumes élémentaires convexes disjoints ($vec_1, vec_2, \dots, vec_n$) voisins ouverts à leurs
- 25 deux extrémités, et dont l'union constitue le volume global d'épreuve non convexe (Vep), celui-ci étant circonscrit par la surface enveloppe de réaction (Sev) dont les faces frontales perméables amont ($sfam$) et aval ($sfav$) sont situées au droit des sections d'entrée (se_k) et de sortie (ss_k) des canaux micro-tubulaires
- 30 ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$) ;
- e) d'autre part, on positionne le système transducteur latéral de mesure intégrale (T) de la variable d'état extensive (E), latéralement à la chambre de réaction (Cre), c'est-à-dire
 - 35 i) entièrement à l'extérieur de la surface enveloppe (Sev) de la chambre de réaction (Cre),
 - ii) et strictement en regard de la face latérale imperméable ($slat$),
- f) enfin, on effectue grâce au système transducteur latéral de mesure intégrale (T) une mesure intégrale $\Delta E = \sum_{k=1 \dots n} \sum_{ij} (dE)_{ijk}$, c'est-à-dire
 - 40 i) une sommation des variations $(dE)_{ijk}$ de ladite variable d'état extensive (E),

- ii) concomitamment pour tous les volumes élémentaires (vec_k) à la fois,
- iii) et pour tous les signaux élémentaires $(dE)_{ijk}$ dans chaque tube élémentaire (c_k) à la fois,
- 5 iv) ce au travers de la face latérale imperméable (slat), de manière à quantifier globalement la présence des éléments-analytes (a_i) dans le fluide-échantillon (F) dans tous les canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$) à la fois.
- 2) Procédé selon la revendication 1, pour la réalisation d'un senseur d'évaluation de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A) biologique, constitué de micro-organismes (a_i) vivants ou morts, [tels que champignons microscopiques, bactéries, ou de parties de micro-organismes] de diamètre typique (dt) [typiquement situé entre 0,01 microns et 10 microns], ce procédé étant caractérisé en ce qu'en outre :
- 15 a) on multi-canalise en parallèle la fraction du fluide-échantillon (F) chargé d'éléments-analytes (a_i) biologiques, à travers une chambre de réaction (Cre) en gerbe multi-micro-tubulaire monolithique, constituée par la réunion d'une pluralité de canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$), dont on choisit ladite dimension transversale sélective (dx) en
- 20 corrélation avec le diamètre typique (dt) des éléments-analytes biologiques (a_i), [typiquement on choisit la section intérieure élémentaire (s_k) des canaux micro-tubulaires (c_k) de manière que leurs dites dimensions transversales (dx) soient sensiblement égales à environ 10 fois le diamètre typique (dt) des éléments-analytes
- 25 biologiques (a_i), soit notamment de l'ordre de grandeur de 10 microns si les éléments-analytes biologiques (a_i) sont des bactéries].
- 3) Procédé selon la revendication 1, pour la réalisation d'un senseur d'évaluation de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A), ce procédé étant caractérisé en ce qu'en outre en combinaison :
- 30 a) d'une part, on multi-canalise en parallèle la fraction du fluide-échantillon (F) chargé d'éléments-analytes (a_i), à travers une chambre de réaction (Cre) en gerbe multi-micro-tubulaire monolithique bi-périodique (Cre) constituée par la réunion d'une pluralité de n ($n \cong$ environ 300 000) canaux micro-tubulaires (c_k),
- 35 i) de section quasi-révolutive. [c'est-à-dire une section à courbe de forme (f_k) continue telle que cercle, ellipse, polygone, ovale, ...dont tout couple de deux dimensions transversale perpendiculaires (dx, dy) sont du même ordre de grandeur (d)]
- 40 ii) de dimensions transversales intérieures ($d = dx = dy \cong$ de l'ordre de 10 microns) sensiblement identiques,

- iii) disposés parallèles, adjacents et jointivement selon une direction commune axiale (zz') d'orientation de leurs lignes centrales élémentaires (l_k),
- iv) et organisés selon un réseau périodique (R_{xy}) bidimensionnel perpendiculairement à ladite direction commune axiale (zz') d'orientation,
- 5 b) d'autre part, on positionne ledit système transducteur latéral de mesure intégrale (T) de la variable d'état extensive (E),
- i) en englobant sensiblement l'extérieur de la face latérale imperméable (slat),
- 10 ii) à une distance (R_e) radiale de l'ordre de grandeur de $R_e \cong (2,1 * \sqrt{(n/\pi) * d})$ de l'axe constitué par ladite direction commune (zz') d'orientation de chambre de réaction (C_{re}) (soit $R_e \cong 7\text{mm}$).
- 4) Procédé selon la revendication 1, pour la réalisation d'un senseur d'évaluation de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A), ce procédé étant caractérisé en ce qu'en outre en combinaison :
- 15 a) d'une part, on multi-canalise en parallèle la fraction du fluide-échantillon (F) chargé d'éléments-analytes (a_i), à travers une chambre de réaction (C_{re}) en gerbe multi-micro-tubulaire monolithique lamellaire mono-périodique (C_{rel}), constituée par la réunion
- 20 i) d'une pluralité de n ($n \cong$ environ 1 000) canaux micro-tubulaires (c_k),
- ii) à sections lamellaires (sel_k) [c'est-à-dire une section à courbe de forme (f_k) sensiblement rectangulaire, dont deux dimensions transversales perpendiculaires (dx, dy) sont d'au moins un ordre de grandeur différent ($dx \ll dy$)], typiquement :
- 25 - une dimension transversale sélective (dx) est de l'ordre de 10 microns,
- une dimension transversale latérale (dy) est de l'ordre de 10 millimètres,
- 30 iii) disposés parallèlement, adjacents et jointivement selon une direction commune planaire (yOz) d'orientation de leurs lignes centrales élémentaires (l_k),
- iv) selon un réseau périodique (R_x) monodimensionnel perpendiculairement à ladite direction commune planaire (yOz) d'orientation,
- 35 b) d'autre part, on positionne ledit système transducteur latéral de mesure intégrale (T) de la variable d'état extensive (E), en englobant sensiblement l'extérieur de la face latérale imperméable (slat).

- 5) Procédé selon la revendication 1, pour la réalisation d'un senseur d'évaluation de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A), ce procédé étant caractérisé en ce qu'en outre en combinaison :
- a) d'une part, on multi-canalise en parallèle la fraction du fluide-échantillon (F) chargé d'éléments-analytes (a_i), à travers une chambre de réaction (Cre), constituée par la réunion
 - i) d'une pluralité de n canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$) sensiblement identiques,
 - ii) parallèles et adjacents, que l'on a disposés transversalement et jointivement en une gerbe constituant un réseau périodique bidimensionnel (Rxy) sensiblement cylindrique, en sorte que la face latérale imperméable (slat) de la chambre de réaction (Cre) a sensiblement la forme d'un cylindre (Cyre) à section circulaire de diamètre (De),
 - b) d'autre part, on positionne ledit système transducteur latéral de mesure intégrale (T) de la variable d'état extensive (E), en englobant sensiblement annulairement l'extérieur de la face latérale imperméable cylindrique (slat) de manière à optimiser le ratio d'efficacité de mesure ($ref = n / Re$) entre :
 - i) le nombre (n) de canaux micro-tubulaires,
 - ii) et la distance (Re) entre ledit système transducteur latéral de mesure intégrale (T) de la variable d'état extensive (E) et l'axe (zz') de chambre de réaction (Cre).
- 6) Procédé selon la revendication 5, pour la réalisation d'un senseur d'évaluation multi-localisée de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A), ce procédé étant caractérisé en ce qu'en outre :
- a) dans un premier lieu de prélèvement (L1),
 - i) on multi-canalise en parallèle la fraction du fluide-échantillon (F) chargé d'éléments-analytes (a_i), à travers une chambre de réaction (Cre) en gerbe multi-micro-tubulaire monolithique cylindrique, en forme de cartouche d'épreuve (Car) mobile, constituée par
 - la réunion d'une pluralité de n canaux micro-tubulaires (c_k) sensiblement identiques,
 - dont la face latérale imperméable (slat) a sensiblement la forme d'un cylindre (Cyre) de diamètre cartouche (Dc),
 - b) dans un deuxième lieu de révélation (L2), (éventuellement confondu avec le premier ou le troisième)
 - i) on met en contact, le fluide-échantillon (F), à l'intérieur du volume d'épreuve global (Vep) de la chambre de réaction (Cre) avec

- un composant actif (chimique et/ou biologique) appelé récepteur (R) dont les éléments-récepteurs (r_j) possèdent une affinité avec les éléments-analytes (a_i) pour les détecter,
- et éventuellement avec un autre composant actif appelé révélateur (U), éventuellement confondu avec le récepteur (R),
de manière à modifier d'un signal élémentaire (dE), une variable d'état extensive (physique et/ou chimique) mesurable (E), à chaque occurrence ou selon une certaine loi de probabilité, de la reconnaissance d'un élément-analyte (a_i) par un élément-récepteur (r_j) à l'intérieur du volume d'épreuve (V_{ep}),
- c) dans un troisième lieu de mesure (L_3), distinct du premier,
 - i) on dispose ledit système transducteur latéral de mesure intégrale (T) de la variable d'état extensive (E), autour de la surface latérale extérieure (Secm) sensiblement cylindrique du pourtour d'une culasse de mesure (Cme) sensiblement cylindrique et de mince épaisseur (epcm), ménageant un évidement intérieur de mesure cylindrique (Eme) de diamètre de culasse de mesure (D_m) supérieur mais sensiblement égal audit diamètre cartouche (D_c),
 - ii) on introduit la cartouche d'épreuve (Car) mobile, incluant la chambre de réaction (Cre) en gerbe multi-micro-tubulaire, à l'intérieur de l'évidement intérieur de mesure cylindrique (Eme) de la culasse de mesure (Cme),
 - iii) enfin on effectue grâce au système transducteur latéral de mesure intégrale (T) une mesure intégrale des variations de ladite variable d'état extensive (E), au travers à la fois
 - de la surface latérale extérieure (Secm) de la culasse de mesure (Cme),
 - de la paroi latérale (Cpl) de la cartouche d'épreuve (Car),
 - et de la face latérale imperméable (slat) de la chambre de réaction (Cre).
- 7) Procédé selon la revendication 6, pour la réalisation d'un senseur d'évaluation multi-localisée de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A), ce procédé étant caractérisé en ce qu'en outre dans le premier lieu de prélèvement (L_1) et/ou second lieu de révélation (L_2),
 - a) on fait plonger successivement la cartouche d'épreuve (Car) mobile, à l'intérieur d'une succession de puits (51, 52, 53, 54) contenant différents fluides (55) tels que fluide-échantillon (F) et/ou réactifs dont l'un au moins est un récepteur (R) de l'analyte (A),
 - b) et après chaque introduction dans un puits (51, 52, 53, 54), on aspire, et on multi canalise au travers de la chambre de réaction (Cre) en

gerbe multi-micro-tubulaire, une fraction du fluide (55) intérieur au puits (51, 52, 53, 54).

- 8) Procédé selon la revendication 7, pour la réalisation d'un senseur d'évaluation multi-localisée de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A), ce procédé étant caractérisé en ce qu'en outre dans le premier lieu de prélèvement (L1) et/ou second lieu de révélation (L2), et après chaque aspiration d'un fluide (55) intérieur à un puits (51, 52, 53, 54), au travers de la chambre de réaction (Cre) en gerbe multi-micro-tubulaire, on refoule ce fluide (55) des différents canaux micro-tubulaires (c_k) vers le même puits (51, 52, 53, 54).
- 9) Procédé selon la revendication 6, pour la réalisation d'un senseur d'évaluation multi-localisée de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A), ce procédé étant caractérisé en ce qu'en outre :
 - a) d'une part, on donne à la face latérale imperméable (slat) de la chambre de réaction (Cre) en gerbe multi-micro-tubulaire monolithique,
 - i) la forme globale d'un quasi-cylindre (Cyre) de diamètre cartouche (D_c),
 - ii) faiblement tronconique, d'angle au sommet (t_c),
 - b) d'autre part, on donne à l'évidement intérieur de mesure cylindrique (Eme) de la culasse de mesure (Cme) une forme faiblement tronconique, d'angle au sommet (t_c)
 - c) enfin on positionne la chambre de réaction multi-micro-tubulaire tronconique (Cre) à l'intérieur de l'évidement intérieur de mesure tronconique (Eme) de la culasse de mesure (Cme), de manière à assurer un contact intime et permettre :
 - i) une réduction de la distance entre le système transducteur latéral de mesure intégrale (T) et la chambre de réaction (Cre),
 - ii) et une éventuelle mise en pression afin d'éviter les fuites latérales entre la chambre de réaction (Cre) et la culasse de mesure (Cme).
- 10) Procédé selon la revendication 6, pour la réalisation d'un senseur d'évaluation multi-localisée de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A), ce procédé étant caractérisé en ce qu'en outre :
 - a) d'une part, on déplace la cartouche mobile (Car) incluant la chambre de réaction cylindrique (Cre), entre au moins un lieu de révélation et un lieu de mesure,
 - b) d'autre part, on revêt la chambre de réaction (Cre) d'un identifiant (Id) préalablement au déplacement.
- 11) Procédé selon l'une des revendications 1 à 10 précédentes, pour la réalisation d'un biosenseur à analyse sandwich pour l'évaluation de la

concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A), ce procédé étant caractérisé en ce qu'en outre :

- a) on introduit à l'intérieur de la pluralité de canaux micro-tubulaires (c_k) de la chambre de réaction (Cre) et on attache sur leurs surfaces intérieures (sep_k), une multitude d'éléments-récepteurs (r_{1m}) d'un récepteur (R1) (tel un anti-corps de l'analyte (A)) qui possède une affinité avec les éléments-analytes (a_i) pour les détecter,
 - b) on multi-canalise en parallèle la fraction du fluide-échantillon (F), à travers la pluralité des canaux micro-tubulaires (c_k) de la chambre de réaction (Cre), de manière à ce que les éléments-analytes (a_i) rentrent en contact et se lient aux éléments-récepteurs (r_{1m}) immobilisés sur les surfaces intérieures (sep_k),
 - c) on multi-canalise en parallèle à travers la pluralité de canaux micro-tubulaires (c_k) de la chambre de réaction (Cre), une multitude d'éléments-récepteurs (r_j) d'un récepteur (R) (tel un anti-corps de l'analyte (A)) qui possède une affinité avec les éléments-analytes (a_i) pour les détecter, et qui ont en outre la propriété [seul ou en combinaison avec un autre composant actif appelé révélateur (U) également introduit à l'intérieur du volume d'épreuve (Vep)] de modifier d'un signal élémentaire (dE), une variable d'état extensive (physique et/ou chimique) mesurable (E), à chaque occurrence ou selon une certaine loi de probabilité, lors de la liaison chimique entre un élément-analyte (a_i) et un élément-récepteur (r_j),
 - d) on positionne un système transducteur latéral de mesure intégrale (T) de la variable d'état extensive (E),
 - i) entièrement à l'extérieur de la surface enveloppe (Sev) de la chambre de réaction (Cre),
 - ii) et strictement en regard de la face latérale imperméable (slat),
 - e) enfin, on effectue grâce au système transducteur latéral de mesure intégrale (T) une mesure intégrale $\Delta E = \sum_{k=1 \dots n} \sum_{ij} (dE)_{ijk}$ (c'est-à-dire une sommation) des variations de ladite variable d'état extensive (E), exprimant la création des complexes (élément-analyte (a_i) = élément-récepteur (r_j) et éventuellement révélateur (U)) concomitamment pour tous les volumes élémentaires (vec_k) à la fois, et pour tous les signaux élémentaires (dE)_{ijk} dans chaque tube élémentaire (c_k) à la fois, ce au travers de la face latérale imperméable (slat).
- 12) Procédé selon l'une des revendications 1 à 10 précédentes, pour la réalisation d'un biosenseur à analyse par déplacement, pour l'évaluation de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A), ce procédé étant caractérisé en ce qu'en outre :

- a) on introduit à l'intérieur de la pluralité de canaux micro-tubulaires (c_k) de la chambre de réaction (Cre) et on attache sur leurs surfaces intérieures (sep_k), une multitude d'éléments-analogues (b_m) d'un analogue (B) chimique de l'analyte (A),
- 5 b) on multi-canalise en parallèle, à l'intérieur de la pluralité de canaux micro-tubulaires (c_k) de la chambre de réaction (Cre), une multitude d'éléments-récepteurs (r_j) d'un récepteur (R) (tel un anti-corps Ab commun à l'analyte (A) et à son analogue (B)) qui possède une affinité avec les éléments-analytes (a_i) et les éléments-analogues (b_m) pour les détecter, et qui a en outre la propriété [seul ou en combinaison avec un autre composant actif appelé révélateur (U) également introduit à l'intérieur du volume d'épreuve (Vep)] de modifier d'un signal élémentaire (dE), une variable d'état extensive (physique et/ou chimique) mesurable (E), à chaque occurrence ou selon une certaine loi de probabilité, lors de la liaison chimique entre un élément-analyte (a_i) ou un élément-analogue (b_m) et un élément-récepteur (r_j), en sorte que les éléments-récepteurs (r_j) se lient auxdits éléments-analogues (b_m) immobilisés sur les surfaces intérieures (sep_k) de la chambre de réaction (Cre),
- 10 c) on multi-canalise en parallèle la fraction du fluide-échantillon (F), à travers la pluralité de canaux micro-tubulaires (c_k) de la chambre de réaction (Cre), de manière à ce que les éléments-analytes (a_i) rentrent en compétition de liaison avec les éléments-analogues (b_m) et déplacent une partie des éléments-récepteurs (r_j) immobilisés sur les surfaces intérieures (sep_k) de la chambre de réaction (Cre),
- 20 d) on positionne un système transducteur latéral de mesure intégrale (T) de la variable d'état extensive (E),
 - i) entièrement à l'extérieur de la surface enveloppe (Sev) de la chambre de réaction (Cre),
 - 30 ii) et strictement en regard de la face latérale imperméable (slat),
- e) enfin, on effectue grâce au système transducteur latéral de mesure intégrale (T) une mesure intégrale $\Delta E = \sum_{k=1 \dots n} \sum_{ijm} (dE)_{ijkm}$ (c'est-à-dire une sommation) des variations de ladite variable d'état extensive (E), chaque signal élémentaire $(dE)_{ijkm}$ exprimant la disparition des complexes (élément-analogue (b_m) = élément-récepteur (r_j)) concomitamment pour tous les volumes élémentaires (ve_{ck}) à la fois, et pour tous les signaux élémentaires $(dE)_{ijkm}$ dans chaque tube élémentaire (c_k) à la fois, ce au travers de la face latérale imperméable (slat).
- 35
- 40 13) Procédé selon l'une des revendications 1 à 10 précédentes, pour la réalisation d'un bio-senseur à analyse par remplacement, pour

l'évaluation de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A), ce procédé étant caractérisé en ce qu'en outre :

- a) on introduit à l'intérieur de la pluralité de canaux micro-tubulaires (c_k) de la chambre de réaction (Cre), une multitude d'éléments-récepteurs (r_j) d'un récepteur (R) (tel un anti-corps Ab de l'analyte A) que l'on immobilise sur les surfaces intérieures (sep_k) de la chambre de réaction (Cre),
- b) on introduit également à l'intérieur de la pluralité de canaux micro-tubulaires (c_k) une multitude
 - i) d'éléments-analogues (b_m) d'un analogue (B) chimique de l'analyte (A),
 - ii) conjugués chacun avec un élément-révéléateur (u_m) d'un autre composant actif appelé révéléateur (U), et capable de modifier d'un signal élémentaire (dE), une variable d'état extensive (physique et/ou chimique) mesurable (E),
 - iii) en sorte que les éléments-analogues (b_m) et leurs éléments-révéléateurs (u_m) conjugués soient immobilisés sur les surfaces intérieures (sep_k) de la chambre de réaction (Cre), au contact des éléments-récepteurs (r_j),
- c) on multi-canalise en parallèle la fraction du fluide-échantillon (F) à travers la pluralité de canaux micro-tubulaires (c_k), de manière à ce que les éléments-analytes (a_i)
 - i) rentrent en compétition de liaison avec les éléments-analogues (b_m),
 - ii) prennent la place d'une partie des éléments-analogues (b_m) et leurs éléments-révéléateurs (u_m) conjugués,
 - iii) et soient immobilisés sur les surfaces intérieures (sep_k) des canaux (c_k) de la chambre de réaction (Cre),
- d) on positionne un système transducteur latéral de mesure intégrale (T) de la variable d'état extensive (E),
 - i) entièrement à l'extérieur de la surface enveloppe (Sev) de la chambre de réaction (Cre),
 - ii) et strictement en regard de la face latérale imperméable (slat),
- e) enfin on effectue grâce au système transducteur latéral de mesure intégrale (T) une mesure intégrale $\Delta E = \sum_{k=1 \dots n} \sum_{ijm} (dE)_{ijkm}$ (c'est-à-dire une sommation) des variations de ladite variable d'état extensive (E), exprimant la disparition des complexes (élément-analogue (b_m) = élément-révéléateur (u_m)) concomitamment pour tous les volumes élémentaires (vec_k) à la fois, et pour tous les signaux élémentaires (dE)_{ijkm} dans chaque tube élémentaire (c_k) à la fois, ce au travers de la face latérale imperméable (slat).

- 14) Procédé selon l'une des revendications 1 à 13 précédentes, pour la réalisation d'un biosenseur (Sen) à phase solide, ledit procédé consistant préalablement :
- a) à rapprocher et disposer sensiblement parallèlement une multitude de tubes ($C_1, C_2, \dots, C_k, \dots, C_n$) initialement distants, constitués d'une matière fusible (telle du verre),
 - b) à alimenter à travers un four de traitement (61), le faisceau (62) de la multitude de tubes ($C_1, C_2, \dots, C_k, \dots, C_n$), de façon à les ramollir, selon une vitesse linéaire d'alimentation (V_a),
 - c) à étirer en aval du four (62) le faisceau (62) de la multitude de tubes ($C_1, C_2, \dots, C_k, \dots, C_n$) à une vitesse d'étirement (V_e) supérieure à celle d'alimentation (V_a),
 - d) à constituer ainsi par contact et ramollissement un faisceau en gerbe continue (65) monolithique de canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$),
 - e) à sectionner périodiquement ce faisceau en gerbe continue (65), grâce à un moyen de découpe (66) pour constituer une pluralité de chambres de réaction (Cre) monolithiques en gerbe (18) multi-micro-tubulaire,
 - f) à traiter chimiquement chaque chambre de réaction monolithique (Cre) en gerbe multi-micro-tubulaire, de manière à déposer et fixer de manière homogène sur la surface intérieure (sep_k) de chaque micro-tube (c_k) une multitude d'éléments-récepteurs (r_j) d'un composant récepteur (R) ou une multitude d'éléments-analogues (b_m) d'un composant analogue (B) [tel un anticorps, un acide nucléique, ...].
- 15) Senseur (Sen) d'évaluation de la concentration d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A) présents dans un fluide-échantillon (F), compris initialement dans un volume échantillon (Vec), ce senseur étant du type constitué par :
- a) une chambre de réaction (Cre) matérialisant intérieurement un volume d'épreuve (Vep)
 - i) à l'intérieur duquel on canalise une fraction du fluide-échantillon (F),
 - ii) circonscrit par une surface enveloppe de réaction (Sev) constituée :
 - d'une face frontale amont ($sfam$) perméable,
 - à l'opposé de la face frontale amont ($sfam$) perméable, d'une face frontale aval ($sfav$) perméable,
 - et d'une face latérale imperméable ($slat$) sensiblement cylindrique, connectée par ses deux extrémités aux pourtours des deux dites faces amont ($sfam$) et aval ($sfav$) ;

- b) au moins un composant actif (chimique et/ou biologique) appelé récepteur (R), que l'on met en contact, avec le fluide-échantillon (F), à l'intérieur du volume d'épreuve (Vep),
- 5 i) dont les éléments-récepteurs (r_j) possèdent une affinité avec les éléments-analytes (a_i) pour les détecter,
- ii) et ayant en outre la propriété [seul ou en combinaison avec un autre composant actif appelé révélateur (U) également introduit à l'intérieur du volume d'épreuve (Vep)] de modifier d'un signal élémentaire (dE), une variable d'état extensive (physique et/ou chimique) mesurable (E), à chaque occurrence [ou selon une certaine loi de probabilité], lors d'un événement de reconnaissance d'un élément-analyte (a_i) par un élément-récepteur (r_j),
- 10 c) un système transducteur (T) de mesure de la variable d'état extensive (E) pour quantifier la présence des éléments-analytes (a_i) dans le fluide-échantillon (F) ;
- 15 Ce senseur (Sen) étant caractérisé en ce qu'en combinaison :
- d) d'une part, sa chambre de réaction (Cre) est une gerbe (18) multi-micro-tubulaire, constituée par la réunion d'une pluralité de canaux micro-tubulaires ($c_1, c_2, \dots, c_k, \dots, c_n$) cylindriques, de longueurs (l) sensiblement égales, disposés sensiblement parallèlement et multi-tangents, de manière à délimiter une pluralité dense de volumes élémentaires convexes disjoints ($vec_1, vec_2, \dots, vec_k, \dots, vec_n$) voisins ouverts à leurs deux extrémités (ee_k, es_k), et dont l'union constitue le volume global d'épreuve non convexe (Vep), cedit volume d'épreuve global non convexe (Vep) étant circonscrit par la surface enveloppe de réaction (Sev) dont les faces frontales perméables amont (sfam) et aval (sfav) sont situées au droit des sections (se_k) d'entrée et de sortie (ss_k) des canaux micro-tubulaires (c_k) ;
- 20 25 e) d'autre part, son système transducteur (T) dit de mesure intégrale latérale de la variable d'état extensive (E),
- 30 i) est situé entièrement
- à l'extérieur de la surface enveloppe (Sev) de la chambre de réaction (Cre),
 - et strictement en regard de la face latérale imperméable (slat),
- 35 ii) et délivre une mesure intégrale $\Delta E = \sum_{k=1 \dots n} \sum_{ij} (dE)_{ijk}$, (c'est-à-dire une sommation) des variations de ladite variable d'état extensive (E), concomitamment pour tous les volumes élémentaires (vec_k) à la fois, et pour tous les signaux élémentaires (dE)_{ijk} dans chaque canal micro-tubulaire (c_k) à la fois, ce au travers de la face latérale imperméable (slat),
- 40

de manière à quantifier globalement la présence des éléments-analytes (a_i) dans le fluide-échantillon (F) dans tous les canaux micro-tubulaires (c_k) à la fois.

16) Senseur (Sen) immuno-magnétique selon la revendication 15 du type selon lequel :

- a) une fraction au moins des éléments-récepteurs (r_j) est combinée avec des éléments-révélateurs (u_j) d'un autre composant actif appelé révélateur (U), de manière à modifier d'un signal élémentaire (dE), une variable d'état extensive (physique et/ou chimique) mesurable (E), à chaque occurrence [ou selon une certaine loi de probabilité], lors d'un événement de reconnaissance d'un élément-analyte (a_i) par un élément-récepteur (r_j),
- b) un système transducteur (T) de mesure de la variable d'état extensive (E) pour quantifier la présence des éléments-analytes (a_i) dans le fluide-échantillon (F), comprenant
 - i) un émetteur (11) de champ magnétique (H),
 - ii) et un récepteur (13) de champ magnétique (H), relié à un dispositif (12) d'analyse de courant secondaire,

Ce senseur (Sen) étant caractérisé en ce qu'en combinaison :

- c) d'une part, les éléments-révélateurs (u_j) sont constitués par des particules super-paramagnétiques [et notamment des microbilles super-paramagnétiques(sp_j)],
- d) d'autre part, lesdits émetteur (11) et récepteur (13) de champ magnétique (H) sont situés
 - i) entièrement à l'extérieur de la surface enveloppe (Sev) de la chambre de réaction (Cre) en gerbe multi-micro-tubulaire,
 - ii) et strictement en regard de la face latérale imperméable (slat).

17) Senseur (Sen) immuno-magnétique selon la revendication 16 caractérisé en ce que

- a) son émetteur de champ magnétique (11) est constitué d'un enroulement primaire (71) de spires (74) relié à une source de courant primaire (72),
- b) son récepteur de champ magnétique (13) est constitué d'un enroulement secondaire (73) de spires (74) relié à un dispositif d'analyse de courant secondaire (12),
- c) les enroulements primaire (71) et secondaire (73) de spires (74) entourent la face latérale imperméable (slat) de la chambre de réaction (Cre) en gerbe multi-micro-tubulaire.

18) Senseur (Sen) selon la revendication 15, caractérisé en ce que sa chambre de réaction (Cre) en gerbe (18) multi-micro-tubulaire

monolithique cylindrique, est recouverte d'un étui protecteur (19) de manière à constituer une cartouche d'épreuve (Car) mobile.

19) Senseur (Sen) selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'étui protecteur (19) de sa chambre de réaction (Cre) est cylindrique.

5 20) Senseur (Sen) selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'étui protecteur (19) de sa chambre de réaction (Cre) est conique.

21) Senseur (Sen) selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'étui protecteur (19) de sa chambre de réaction (Cre) est surmoulé sur la chambre de réaction (Cre).

10 22) Senseur (Sen) selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'étui protecteur (19) de sa chambre de réaction (Cre) ménage intérieurement un réservoir sas (21) en aval de la chambre de réaction (Cre).

15 23) Senseur (Sen) selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'étui protecteur (19) de sa chambre de réaction (Cre) est équipé d'un élément d'étanchéité latéral.

24) Senseur (Sen) selon la revendication 23, caractérisé en ce que l'étui protecteur (19) de sa chambre de réaction (Cre) est équipé d'un élément d'étanchéité latéral constitué d'une languette annulaire d'étanchéité (20) surmoulée au droit de la face extrême amont (22) ou de la face extrême
20 aval (26) de la cartouche d'épreuve (Car).

25) Senseur (Sen) selon la revendication 18 caractérisé en ce que l'étui protecteur (19) de sa chambre de réaction (Cre) est muni d'un trou (25) de prise d'air ménagé sur la face extrême aval (26) de la cartouche (Cre).

26) Senseur (Sen) selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'une aiguille
25 de prélèvement (39) est adaptée de manière étanche et amovible sur l'étui protecteur (19) de la chambre de réaction (Cre) en regard de la face amont (22) de la cartouche (Cre) située du côté de la face frontale amont (sfam) perméable de la chambre de réaction (Cre).

27) Senseur (Sen) selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'étui
30 protecteur (19) de la chambre de réaction (Cre) est prolongé :

a) en amont de la face extrême amont (22), située du côté de la face frontale amont (sfam) perméable de la chambre de réaction (Cre) multi-micro-tubulaire,

b) sous la forme d'un cône de prélèvement (80) muni d'un évidement de
35 prélèvement (81) en son extrémité (82).

28) Senseur (Sen) selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'étui protecteur (19) de sa chambre de réaction (Cre) multi-micro-tubulaire est recouvert latéralement d'une étiquette d'identification (83).

29) Senseur (Sen) selon la revendication 15, d'évaluation de la concentration
40 d'un groupe d'analytes ($A_1, A_2, A_3, \dots, A_p, \dots$) présents dans un fluide-

échantillon (F), compris initialement dans un volume échantillon (Vec), ce senseur étant du type constitué par :

- a) un tuyau réacteur multi-étagé (90), à l'intérieur duquel on canalise une fraction du fluide-échantillon (F),
 - 5 b) une pluralité de chambres de réaction ($Cre_1, Cre_2, Cre_3, \dots, Cre_p, \dots$) de sections ($SCre_p$) sensiblement égales, disposées coaxialement en chaîne, et de manière étanche latéralement à l'intérieur du tuyau réacteur (90),
 - 10 c) au moins une pluralité de composants actifs appelé récepteurs ($R_1, R_2, R_3, \dots, R_p, \dots$), que l'on met en contact, avec le fluide-échantillon (F), à l'intérieur des volumes d'épreuve (Vep_p),
 - i) dont les éléments-récepteurs (r_{pj}) possèdent une affinité avec les éléments-analytes (a_{pi}) d'au moins un analyte (A_p) pour les détecter,
 - 15 ii) et ayant en outre la propriété [seul ou en combinaison avec un autre composant actif appelé révélateur (U) également introduit à l'intérieur du volume d'épreuve (Vep)] de modifier d'un signal élémentaire (dE), une variable d'état extensive (physique et/ou chimique) mesurable (E), à chaque occurrence [ou selon une certaine loi de probabilité], lors d'un événement de reconnaissance
 - 20 d'un élément-analyte (a_{pi}) par un élément-récepteur (r_{pj}),
 - d) une pluralité de systèmes transducteurs ($T_1, T_2, T_3, \dots, T_p, \dots$) dits de mesure intégrale latérale de la variable d'état extensive (E), comprenant chacun
 - i) au moins un récepteur de mesure physique ($Rmp_1, Rmp_2, Rmp_3, \dots, Rmp_p, \dots$) [tel notamment un récepteur de champ magnétique
 - 25 (13)],
 - ii) chaque récepteur de mesure physique (Rmp_p) enchâssant le tuyau réacteur multi-étagé (90) au droit d'une chambre de réaction (Cre_p) correspondante,
 - 30 e) un système d'alimentation d'une pluralité de réactifs récepteurs ($R_1, R_2, R_3, \dots, R_p, \dots$) spécifiques des analytes ($A_1, A_2, A_3, \dots, A_p, \dots$) ;
- Ce senseur (Sen) multi-analytes étant caractérisé en ce qu'en combinaison :
- f) d'une part, au moins deux des chambres de réaction (Cre_p) sont constituées d'une gerbe (18) multi-micro-tubulaire, constituée par la
 - 35 réunion d'une pluralité de canaux micro-tubulaires ($c_{p1}, c_{p2}, \dots, c_{pk}, \dots, c_{pn}$) cylindriques,
 - g) d'autre part, au moins deux systèmes transducteurs ($T_1, T_2, T_3, \dots, T_p, \dots$) de mesure intégrale latérale de la variable d'état extensive (E),
 - i) sont situés entièrement
 - 40 - à l'extérieur de la surface enveloppe de réaction (Sev_p) de la chambre de réaction (Cre_p) correspondante,

- et strictement en regard de la face latérale imperméable (slat_p) correspondante,
 - ii) et effectuent une mesure intégrale $\Delta E_p = \sum_{k=1 \dots n} \sum_{ij} (dE)_{ijpk}$, (c'est-à-dire une sommation) des variations de ladite variable d'état extensive (E), concomitamment pour tous les volumes élémentaires (vec_{pk}) à la fois, et pour tous les signaux élémentaires ($(dE)_{ijpk}$) dans chaque canal élémentaire (c_{pk}) à la fois, ce au travers de la face latérale imperméable (slat_p) de la chambre de réaction (Cre_p) correspondante.
- 10 30) Senseur (Sen) selon la revendication 15, doté en outre d'un dispositif mobile de prélèvement (100) par cartouche mobile d'épreuve (Car), d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A) [c'est-à-dire d'entités chimiques solubles ou de micro-organismes vivants ou morts, ou de parties de micro-organismes] présents dans un fluide-échantillon (F),
- 15 comprenant la combinaison entre :
- a) une culasse de prélèvement (102) ménageant un évidement intérieur de prélèvement (103) de forme de révolution (cylindrique ou tronconique),
 - b) une cartouche mobile (Car)
 - 20 i) de forme de révolution (cylindrique ou tronconique), complémentaire de celle de l'évidement intérieur de prélèvement (103),
 - ii) incluant intérieurement une chambre de réaction (Cre) en gerbe (18) multi-micro-tubulaire monolithique,
 - 25 iii) introduite de manière mobile dans l'évidement intérieur de prélèvement (103) de la culasse de prélèvement (102),
 - iv) et étanche latéralement vis-à-vis de la paroi (104) de l'évidement intérieur de prélèvement (103),
 - c) un moyen de maintien (105) de la cartouche mobile (Car) dans la culasse de prélèvement (102),
 - 30 d) un moyen d'étanchéité (106) de la culasse de prélèvement (102) après introduction de la cartouche mobile (Car) à l'intérieur,
 - i) cedit moyen d'étanchéité (106) étant éventuellement confondu avec ledit moyen de maintien (105),
 - 35 ii) ménageant après activation au moins deux ouvertures (111, 112) dans la culasse de prélèvement (102):
 - une ouverture amont (111) de prélèvement du fluide-échantillon (F),
 - et une ouverture aval (112)

- e) une pompe (115) de mouvement des réactifs et fluide-échantillon (F), branchée sur l'une ou l'autre des ouvertures amont de prélèvement (111) ou aval (112).
- 31) Senseur (Sen) selon la revendication 15, doté en outre d'un dispositif mobile de prélèvement et révélation (121) par cartouche mobile d'épreuve (Car), selon la revendication 30, caractérisé en ce qu'il comporte en outre au moins un réservoir (122) de réactif chimique et/ou biologique (et notamment de récepteur (R)) relié à l'une ou l'autre des :
- a) ouverture amont (111) de prélèvement,
 - 10 b) et/ou ouverture aval (112),
de la culasse de prélèvement (102),
 - c) et dont la pompe (115) de mouvement des fluides est située entre l'ouverture (111 ou 112) et le réservoir (122) de réactifs.
- 32) Senseur (Sen) selon la revendication 15, doté en outre d'un dispositif indépendant de révélation après prélèvement (131) par cartouche mobile d'épreuve (Car), d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A) présents dans un fluide-échantillon (F), comprenant la combinaison entre :
- a) une culasse de révélation ménageant un évidement intérieur de révélation de forme de révolution (cylindrique ou tronconique),
 - 20 b) une cartouche mobile (Car)
 - i) de forme de révolution (cylindrique ou tronconique), complémentaire de celle de l'évidement intérieur de révélation,
 - ii) incluant intérieurement une chambre de réaction (Cre) en gerbe multi-micro-tubulaire,
 - 25 iii) introduite de manière mobile dans l'évidement intérieur de révélation de la culasse de révélation,
 - iv) et étanche latéralement vis-à-vis de la paroi de l'évidement intérieur de révélation,
 - c) un moyen de maintien de la cartouche mobile (Car) dans la culasse de révélation,
 - 30 d) un moyen d'étanchéité de la culasse de révélation après introduction de la cartouche mobile (Car) à l'intérieur de l'évidement intérieur de révélation,
 - i) cedit moyen d'étanchéité étant éventuellement confondu avec ledit moyen de maintien,
 - 35 ii) ménageant après activation au moins deux ouvertures dans la culasse de révélation :
 - une ouverture amont d'introduction de réactifs,
 - et une ouverture aval,

- e) une pompe de mouvement des réactifs et fluide-échantillon, branchée sur l'une ou l'autre des ouvertures amont d'introduction de réactif ou aval.
- 33) Senseur (Sen) selon la revendication 15, doté en outre d'un dispositif indépendant de mesure après prélèvement (151) par cartouche mobile d'épreuve (Car), d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A) présents dans un fluide-échantillon (F), comprenant la combinaison entre :
- a) une culasse de transduction (Cme) ménageant un évidement intérieur de mesure (Eme) de forme de révolution (cylindrique ou tronconique),
 - 10 b) une cartouche mobile (Car)
 - i) de forme de révolution (cylindrique ou tronconique), complémentaire de celle de l'évidement intérieur de mesure (Eme),
 - ii) incluant intérieurement une chambre de réaction (Cre) en gerbe (18) multi-micro-tubulaire,
 - 15 iii) introduite de manière mobile dans l'évidement intérieur de mesure (Eme) de la culasse de transduction (Cme),
 - iv) et étanche latéralement vis-à-vis de la paroi (154) de l'évidement intérieur de mesure (Eme),
 - c) un moyen de maintien (155) de la cartouche mobile (Car) dans la culasse de transduction (Cme),
 - 20 d) un système transducteur (T) de mesure intégrale latérale de la variable d'état extensive (E), comprenant au moins un récepteur de mesure physique [tel notamment un récepteur de champ magnétique (13)], lié à la culasse de transduction (Cme) et situé entièrement
 - 25 i) à l'extérieur de l'évidement intérieur de mesure (Eme),
 - ii) et strictement en regard de l'évidement intérieur de mesure (Eme).
- 34) Senseur (Sen) selon la revendication 15, doté en outre d'un dispositif indépendant de révélation et mesure (160) après prélèvement par cartouche mobile d'épreuve (Car), d'éléments-analytes (a_i) d'un analyte (A) présents dans un fluide-échantillon (F), selon la revendication 33, comprenant en outre en combinaison :
- a) un moyen d'étanchéité (156) de la culasse après introduction de la cartouche mobile (Car) à l'intérieur,
 - 35 i) ledit moyen d'étanchéité (156) étant éventuellement confondu avec ledit moyen de maintien (155),
 - ii) ménageant après activation au moins deux ouvertures dans la culasse de prélèvement :
 - une ouverture amont (161) d'alimentation,
 - et une ouverture aval (162),

- b) une pompe (165) de mouvement des fluides échantillon et/ou réactifs, branchée sur l'une ou l'autre des ouvertures amont de prélèvement (161) ou aval (162).
- 35) Senseur (Sen) selon la revendication 15, doté en outre d'un dispositif séquentiel robotisé d'analyse (171) par cartouches mobiles d'épreuve (Car), constitué en combinaison par :
- a) un support-cartouchière (172) rigide, comprenant une multitude de culasses (173_a, 173_b, 173_c, 173_d, ...), distantes les unes des autres d'un pas constant (p),
 - 10 b) un moyen de déplacement périodique du support-cartouchière (172) d'un écartement (p') égal audit pas constant (p) en sorte que la multitude de culasses (173_a, 173_b, 173_c, 173_d, ...) soit périodiquement concomitamment déplacée face à une même multitude de points d'arrêt (181_a, 181_b, 181_c, ...),
 - 15 c) une multitude de cartouches mobiles d'épreuve (Car_a, Car_b, Car_c, Car_d, ...)
 - i) incluant intérieurement une chambre de réaction (Cre_a, Cre_b, Cre_c, Cre_d, ...) en gerbe (18) multi-micro-tubulaire,
 - ii) et insérées à l'intérieur de la multitude de culasses (173_a, 173_b, 173_c, 20 173_d, ...),
 - d) au moins un dispositif(s) d'injection de liquide (201_a, 201_b, 201_c, ...) (échantillon et/ou réactif) situé en regard d'un point(s) d'arrêt (181_a, 181_b, 181_c, ...).
- 36) Senseur (Sen) selon la revendication 15, doté en outre d'un dispositif séquentiel robotisé d'analyse (171) par cartouches mobiles d'épreuve (Car_a, Car_b, Car_c, Car_d, ...) à chambre de réaction (Cre_a, Cre_b, Cre_c, Cre_d, ...) en gerbe multi-micro-tubulaire (18), selon la revendication 35, ce dispositif (171) étant caractérisé en ce qu'en outre :
- a) son support-cartouchière rigide (172) est formé d'un carrousel (182),
 - 30 b) la multitude de culasses (173_a, 173_b, 173_c, 173_d, ...) est positionnée sur le pourtour du carrousel (182), et elles sont séparées d'un angle au sommet égal (α),
 - c) le moyen de déplacement périodique assure la rotation périodique du carrousel (182), d'un angle (α).
- 37) Senseur (Sen) selon la revendication 15, doté en outre d'un dispositif séquentiel robotisé d'analyse (171) par cartouches mobiles d'épreuve (Car_a, Car_b, Car_c, Car_d, ...) à chambre de réaction (Cre_a, Cre_b, Cre_c, Cre_d, ...) en gerbe (18) multi-micro-tubulaire, selon la revendication 35, ce dispositif (171) étant caractérisé en ce qu'il comporte outre un
- 40 système transducteur (T) dit de mesure intégrale latérale de la variable

- d'état extensive (E), comprenant au moins un récepteur de mesure physique (tel notamment un récepteur de champ magnétique (13)),
- a) positionné en un point d'arrêt (181_a , 181_b , 181_c , ...),
 - b) périodiquement mobile perpendiculairement au mouvement du support-cartouchière (172),
 - c) et venant périodiquement enchâsser la cartouche d'épreuve (Car_d) située face à lui, au point d'arrêt (181_a , 181_b , 181_c , ...), en entourant intimement la surface extérieure de la cartouche d'épreuve (Car_d).
- 38) Cartouche d'épreuve (Car_1), pour mettre en œuvre le procédé selon l'une des revendications 1 à 13 précédentes, comprenant la combinaison caractéristique entre :
- a) au moins une chambre de réaction (Cre_1) en gerbe (18) multi-micro-tubulaire,
 - b) et l'étui protecteur (19) recouvrant ladite chambre de réaction (Cre_1).
- 39) Cartouche d'épreuve multi-chambre ($Carm$), selon la revendication 38 caractérisée en ce qu'en outre elle comprend :
- a) au moins deux chambres de réaction (Cre_1 , ..., Cre_3 , ...) en gerbe multi-micro-tubulaire, de section identique, positionnée dans l'axe (zz'),
 - b) et un étui protecteur (19) recouvrant concomitamment les chambres de réaction (Cre_1 , ..., Cre_3 , ...).
- 40) Multi-cartouche d'épreuve multi-chambre ($MCarm$), selon la revendication 38, caractérisée en ce qu'en outre elle est formée d'une pluralité de cartouches d'épreuve (Car_1 , Car_2 , Car_3 , ...) disposées bout à bout en série selon un même axe (zz').
- 41) Multi-cartouche d'épreuve multi-chambre ($MCarm$), selon la revendication 40, caractérisée en ce qu'au moins deux de ses cartouches d'épreuve (Car_1 , Car_2 , Car_3 , ...) sont emboîtées l'une dans l'autre.

Figure 2

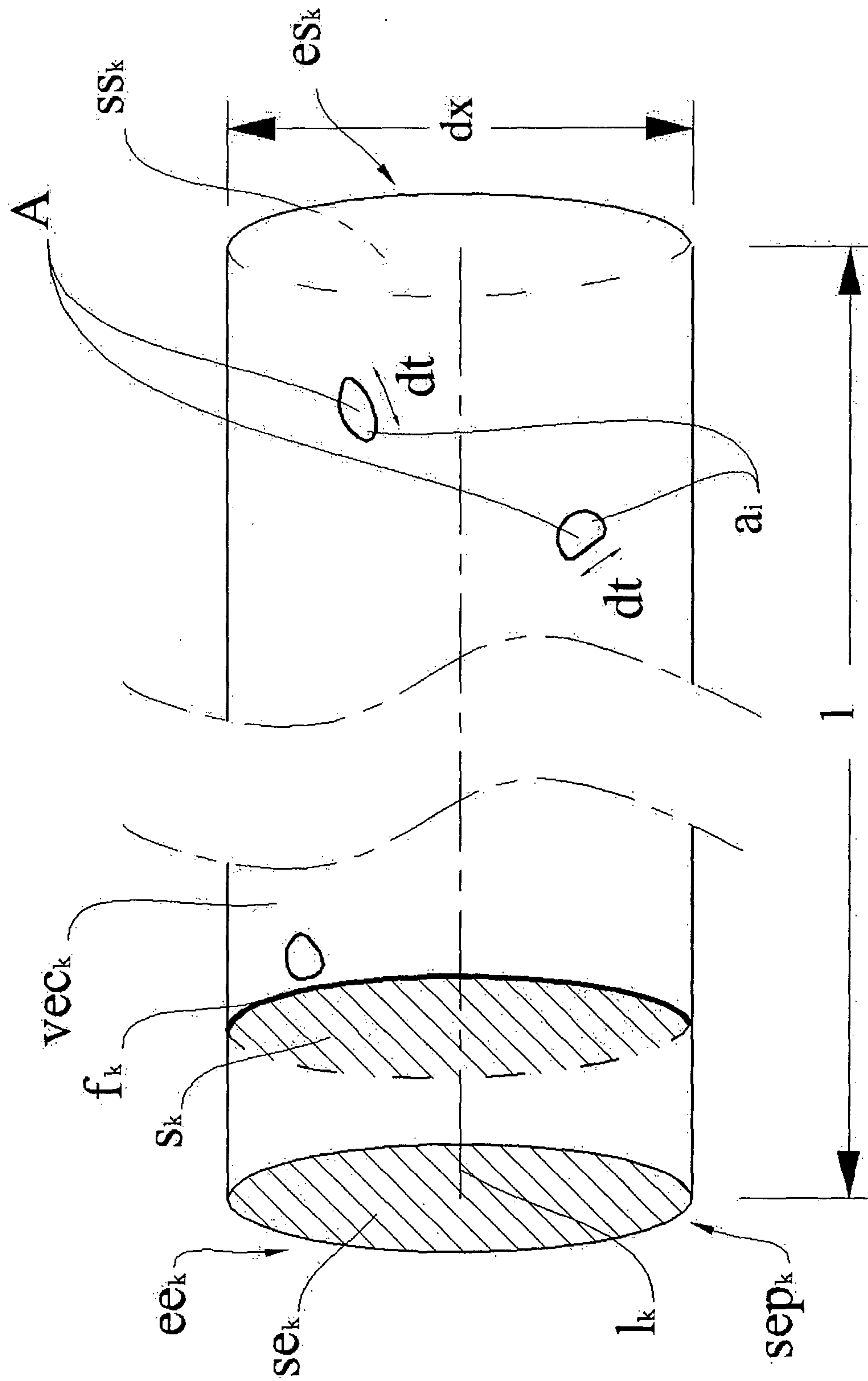


Figure 3a

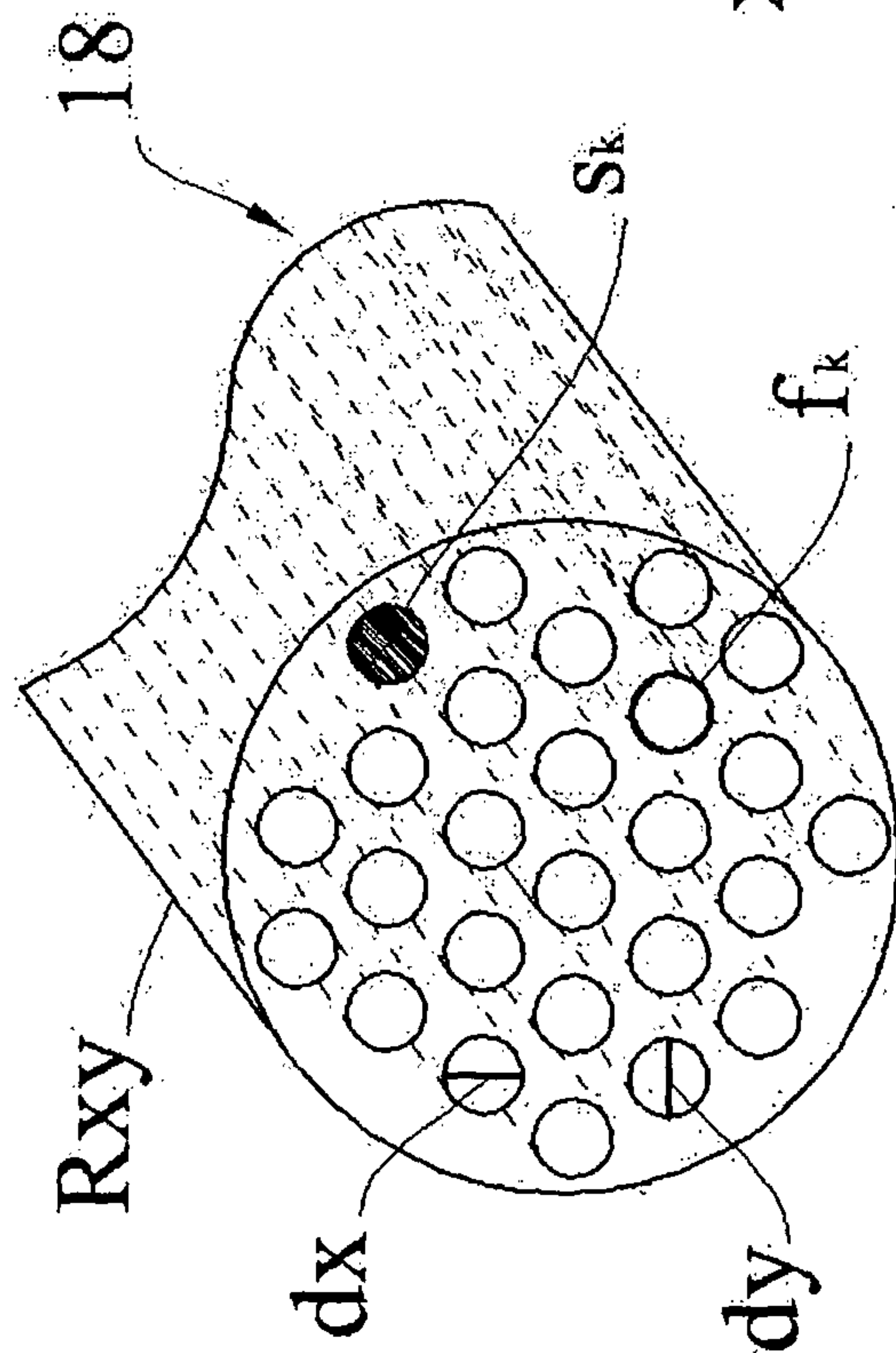


Figure 3b

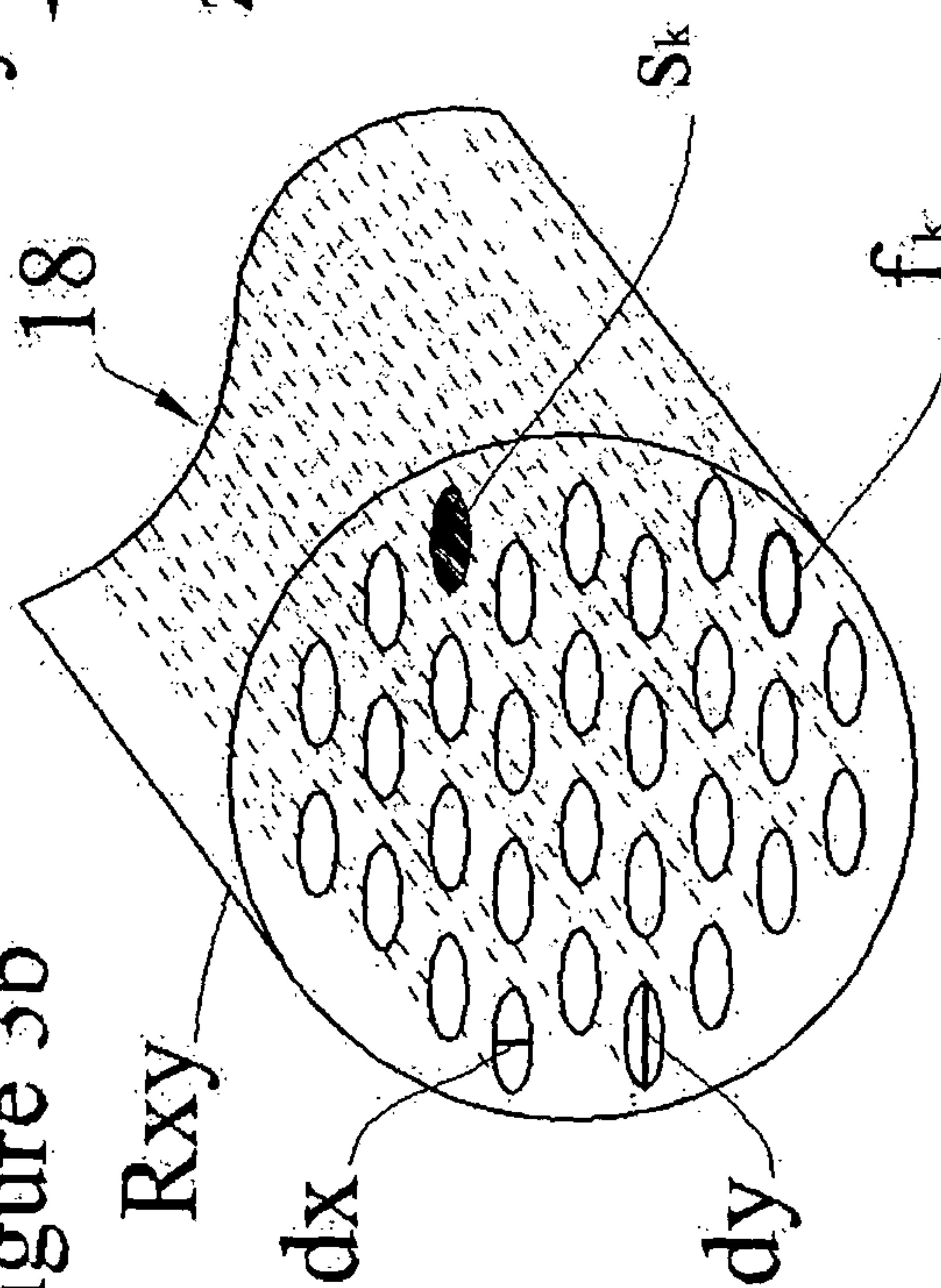


Figure 3c

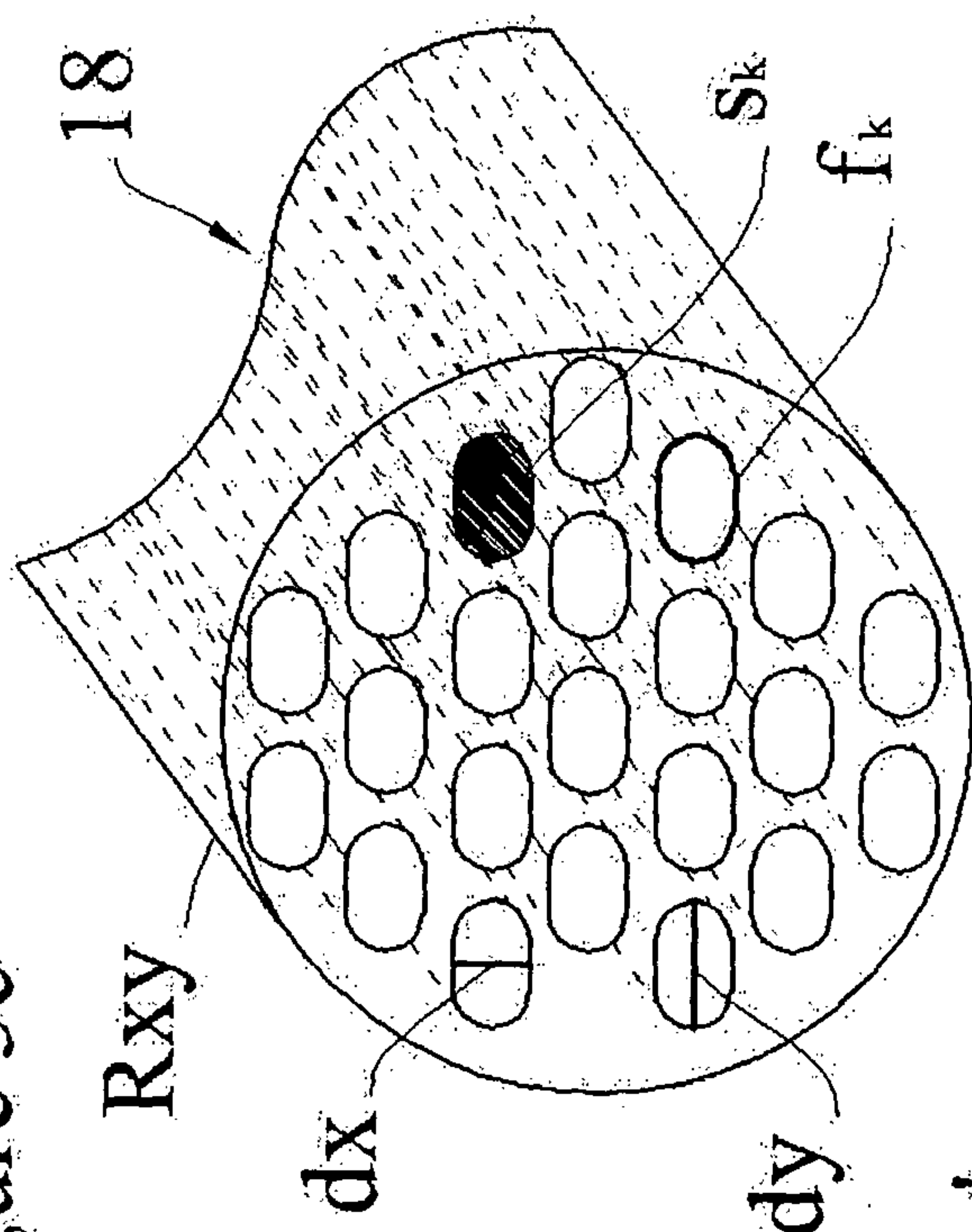


Figure 3d

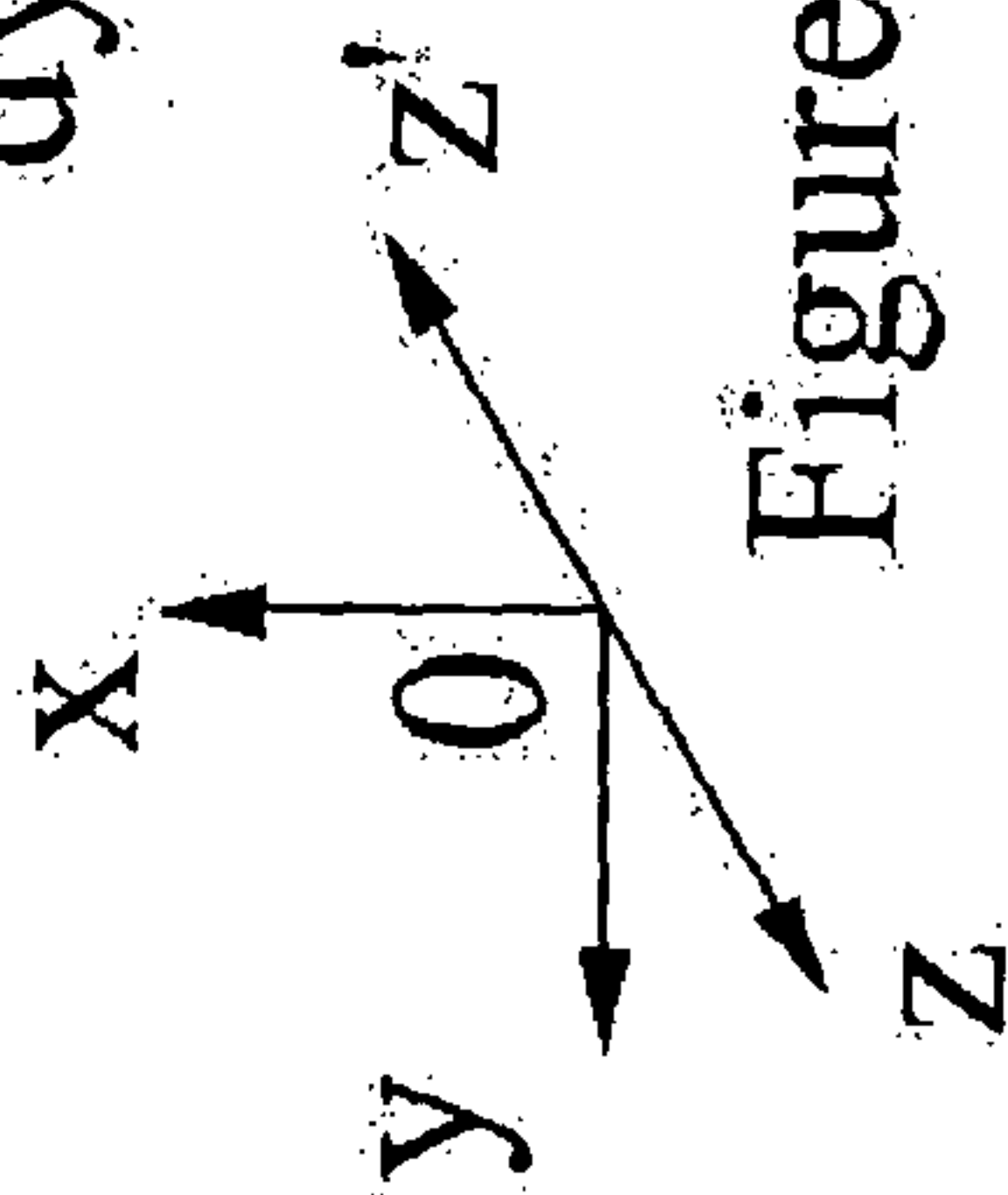
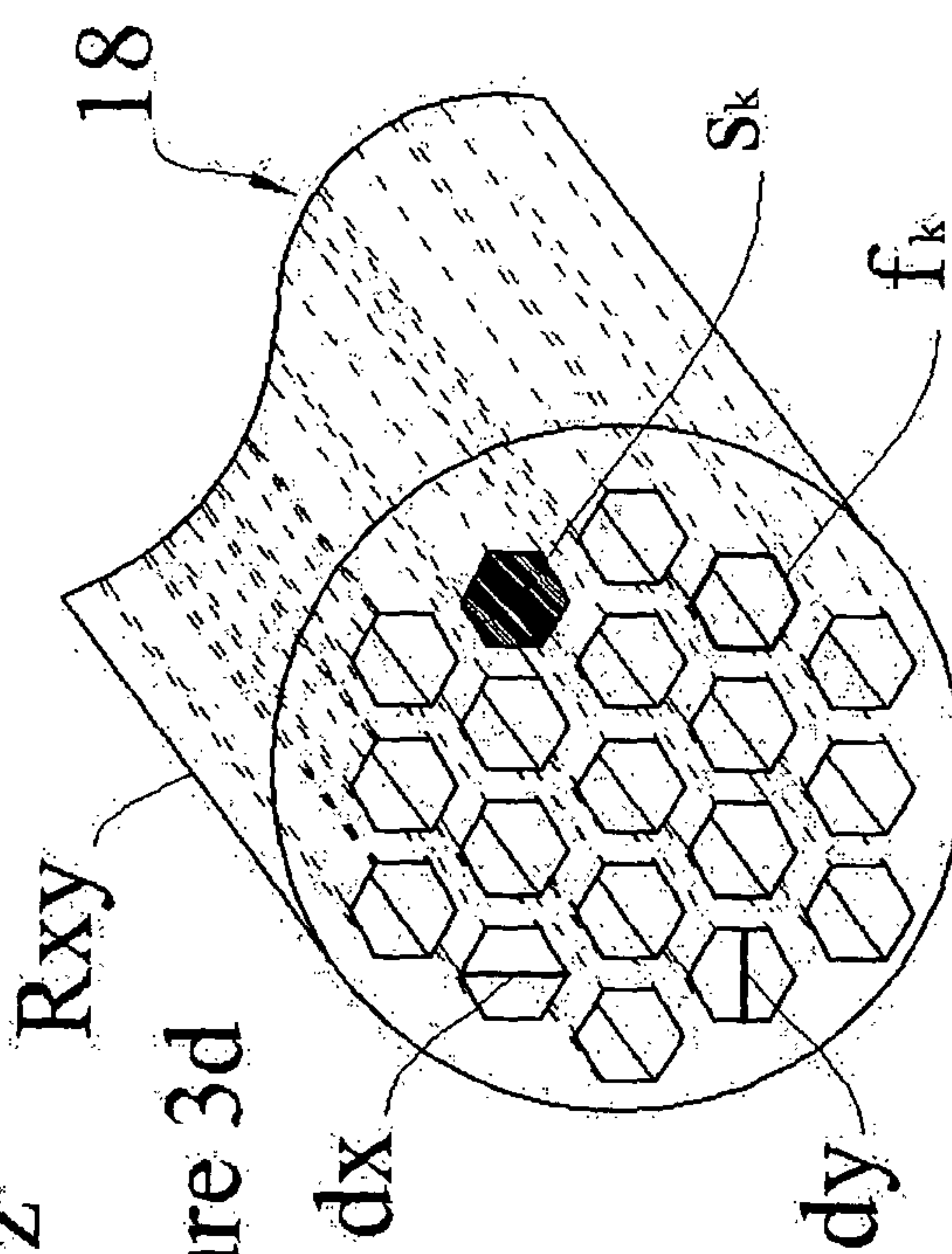


Figure 4a

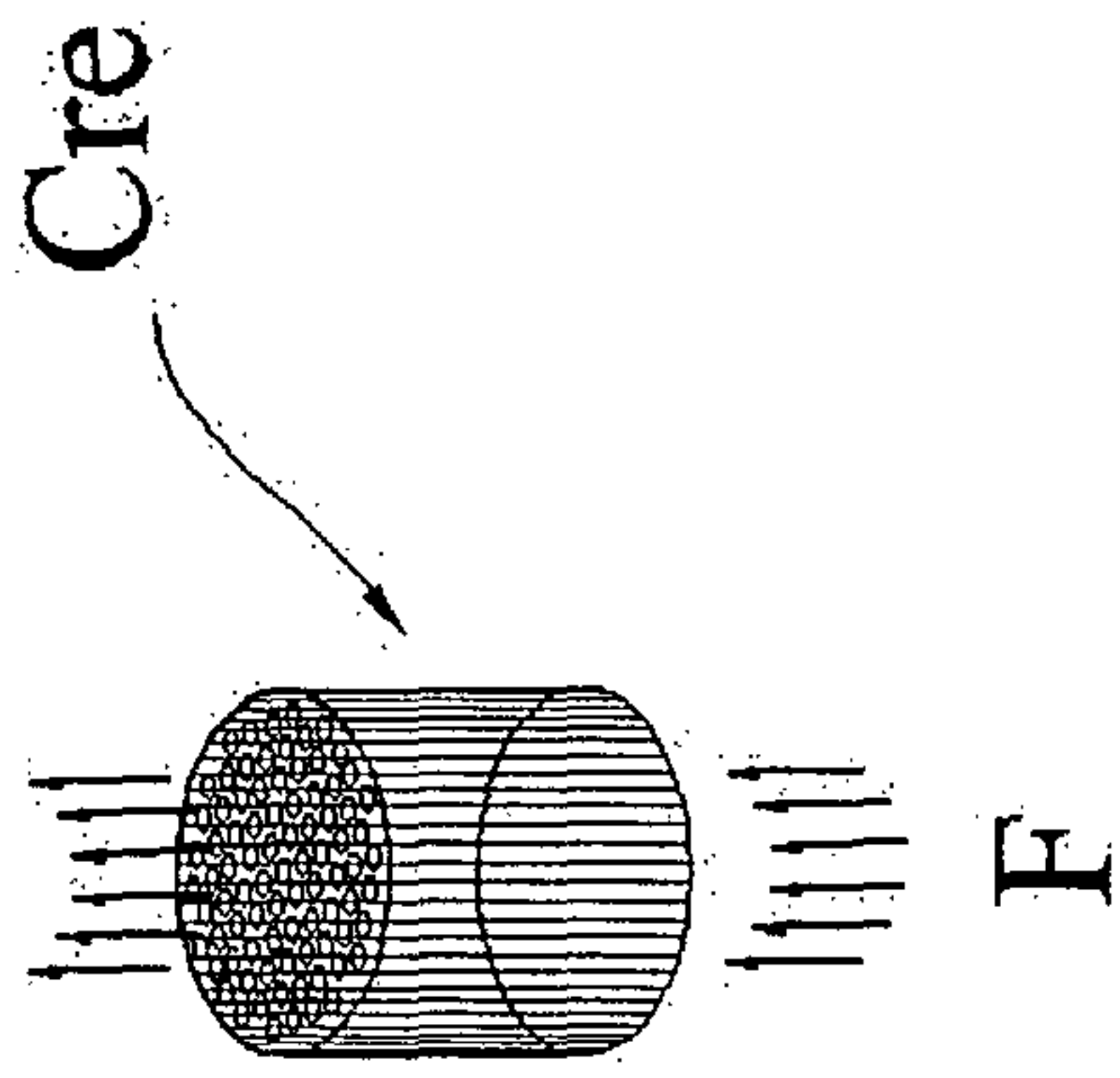


Figure 4c

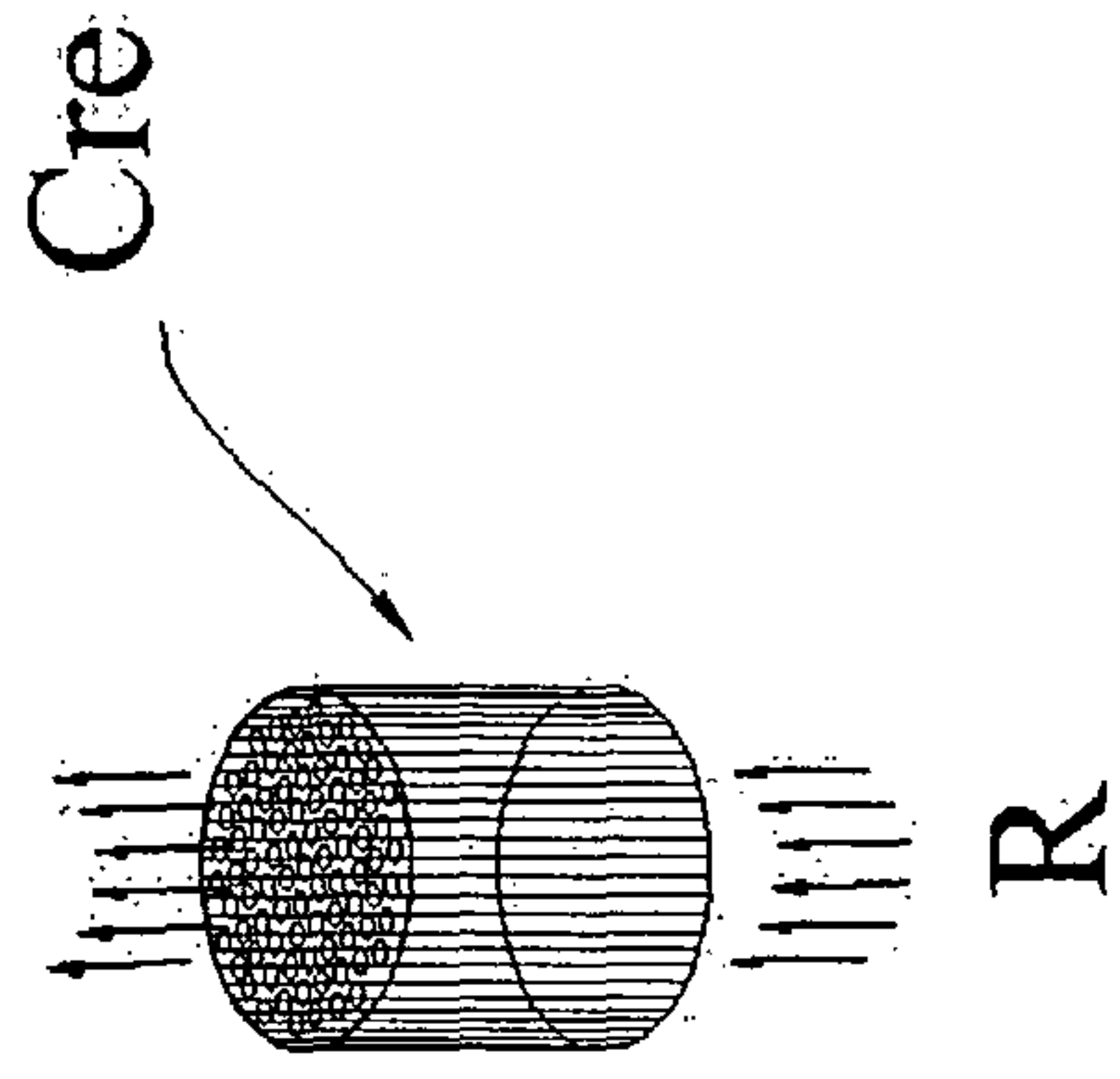


Figure 4b

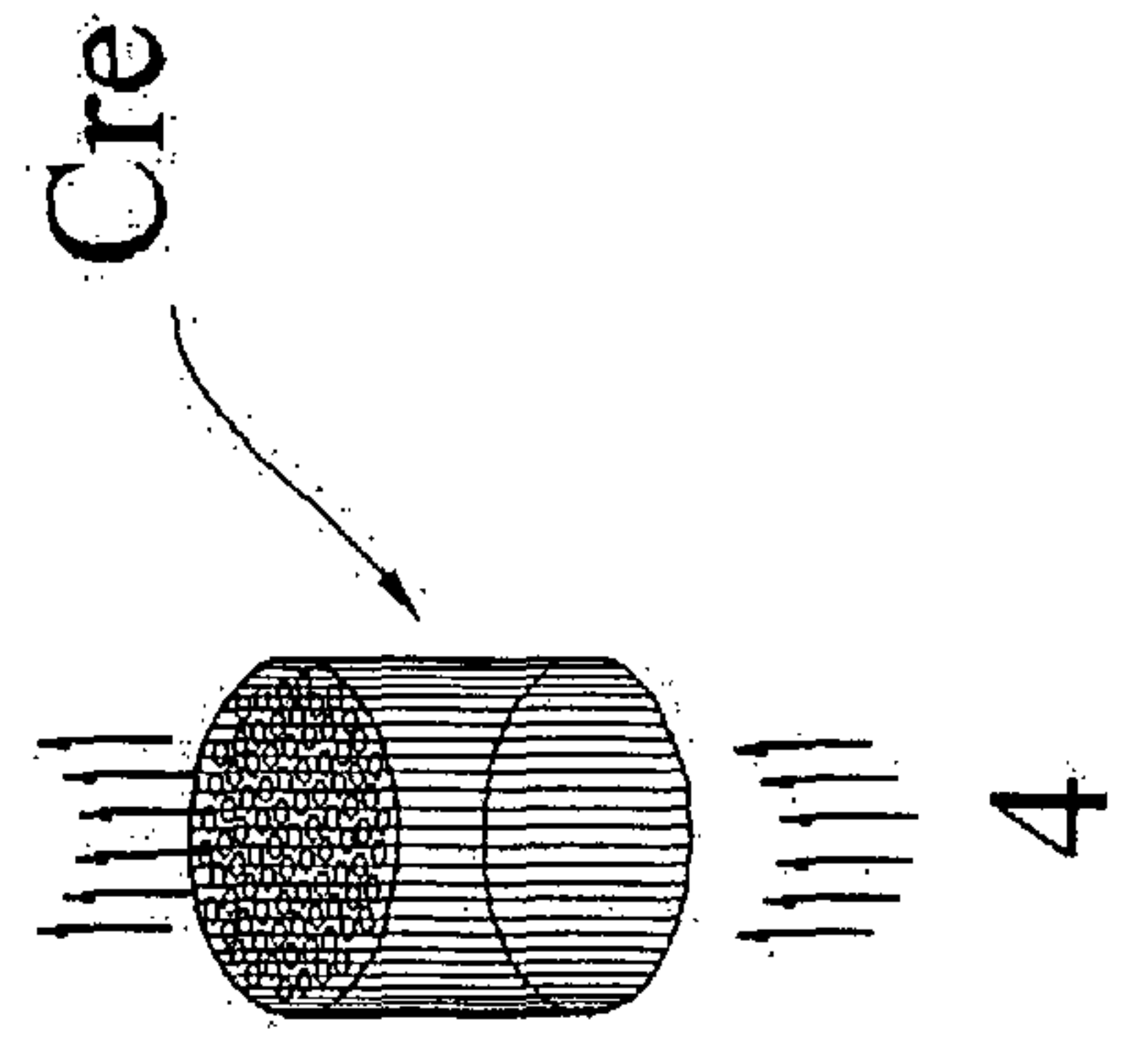
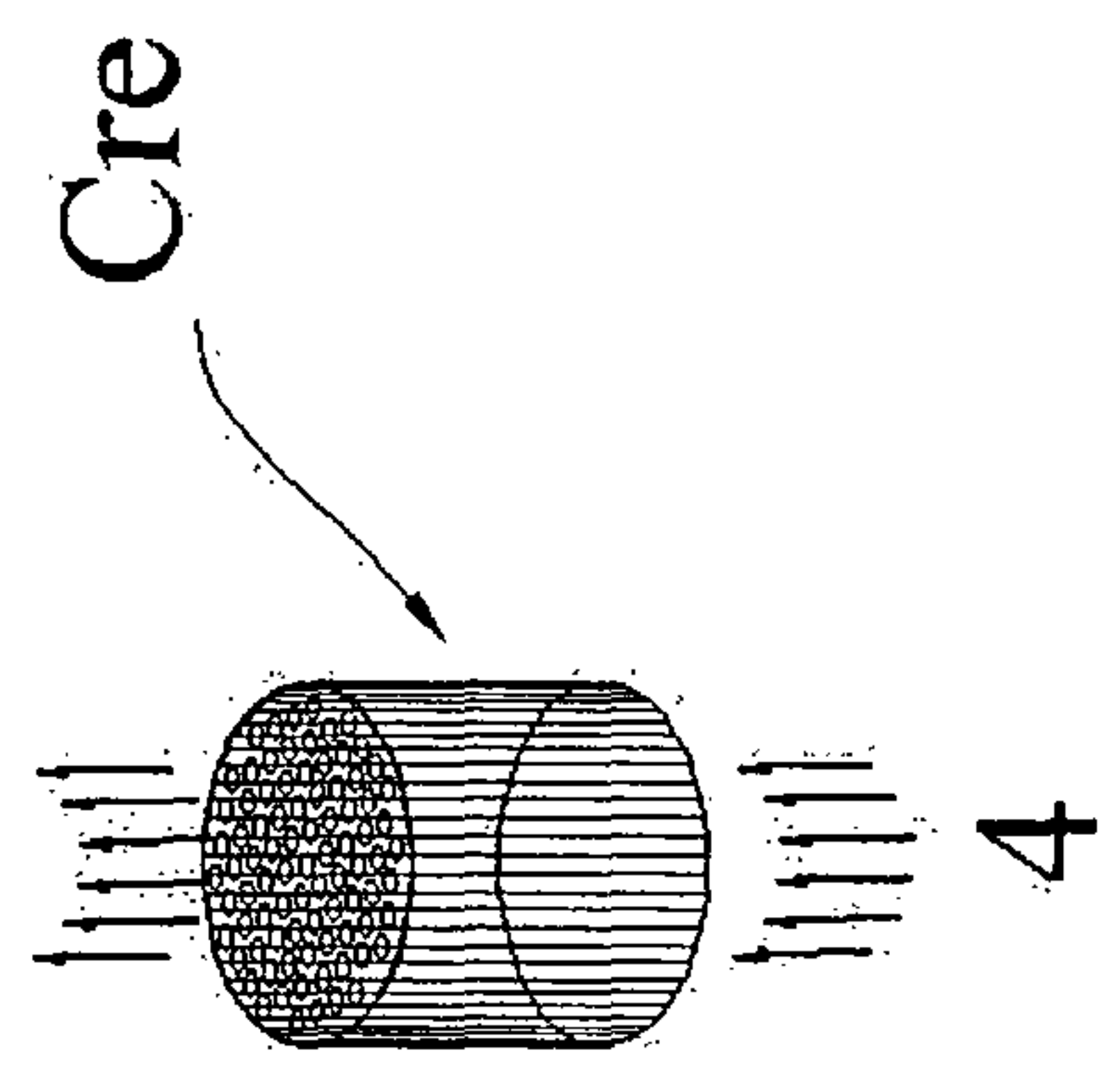


Figure 4d



5/23

Figure 5b

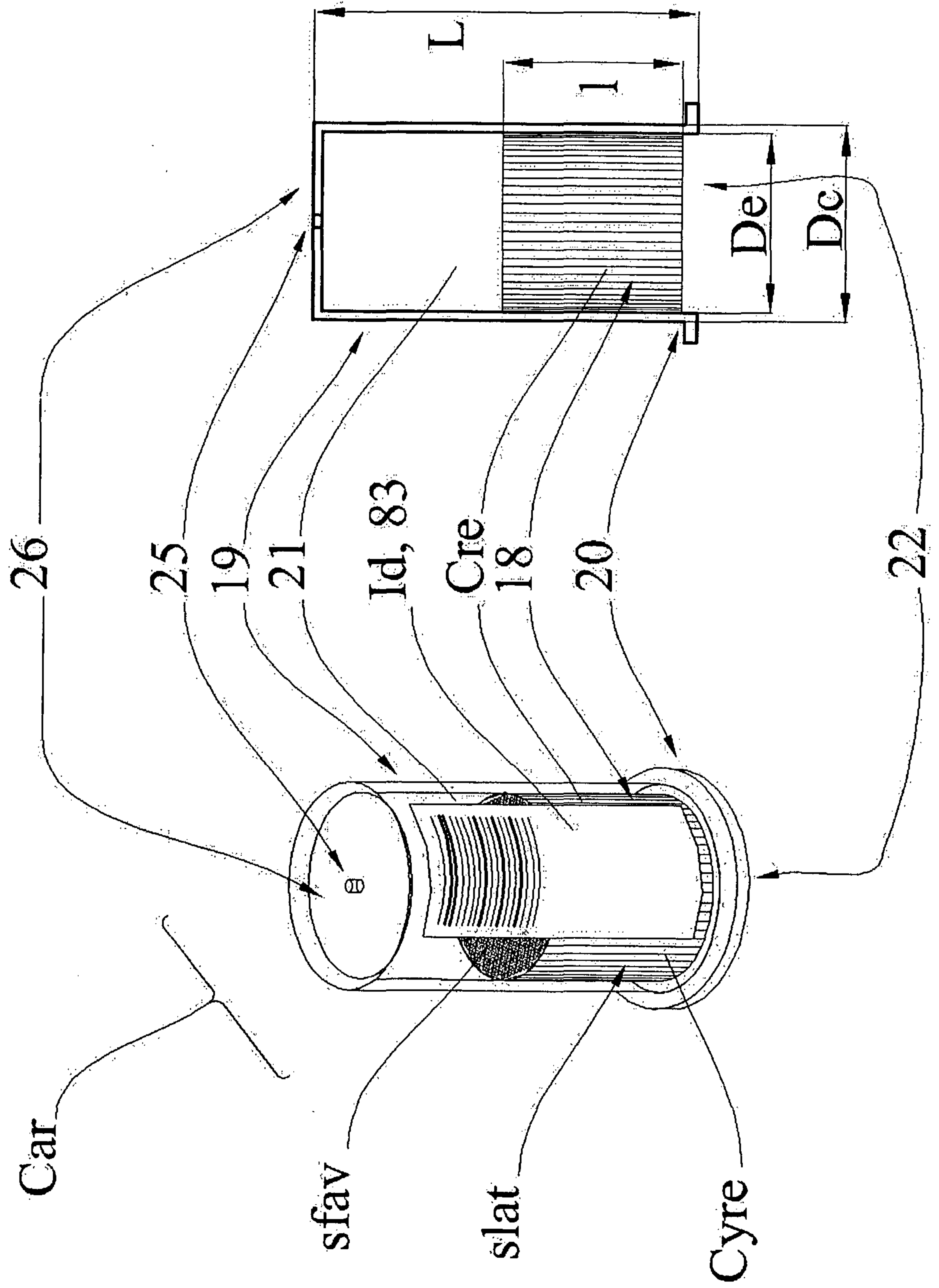


Figure 5a

6/23

Figure 6b

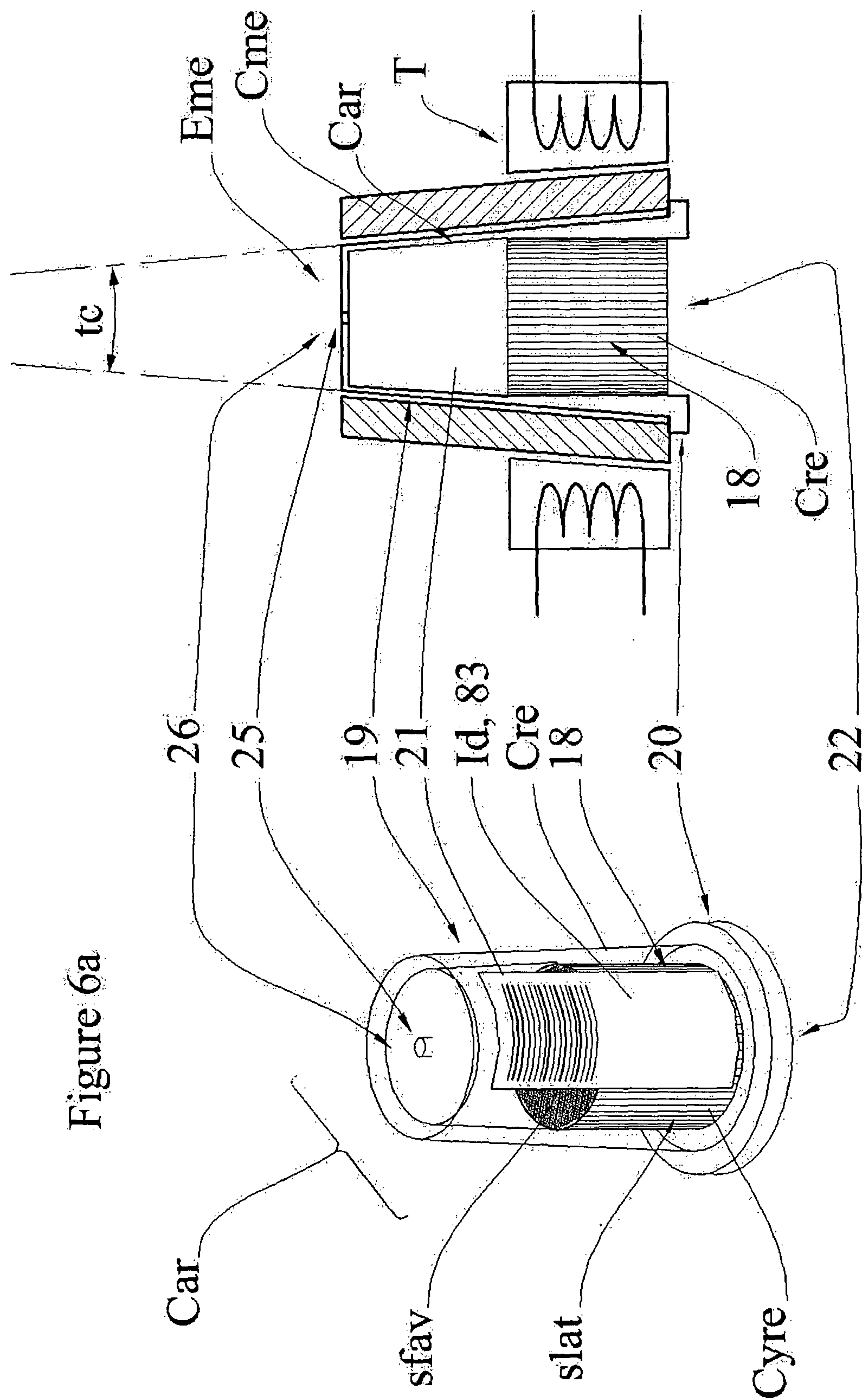


Figure 7b

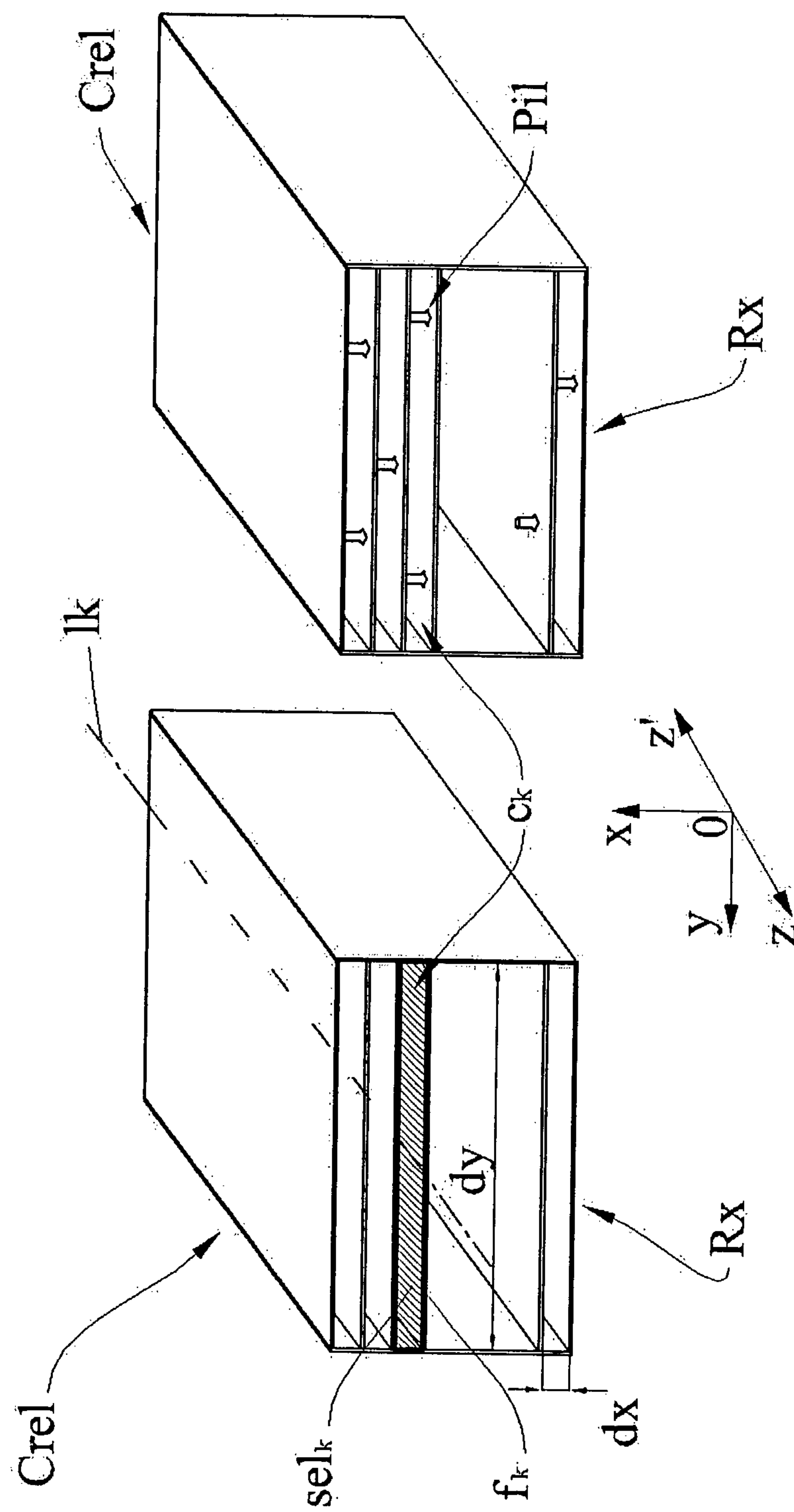


Figure 7a

8/23

Figure 8

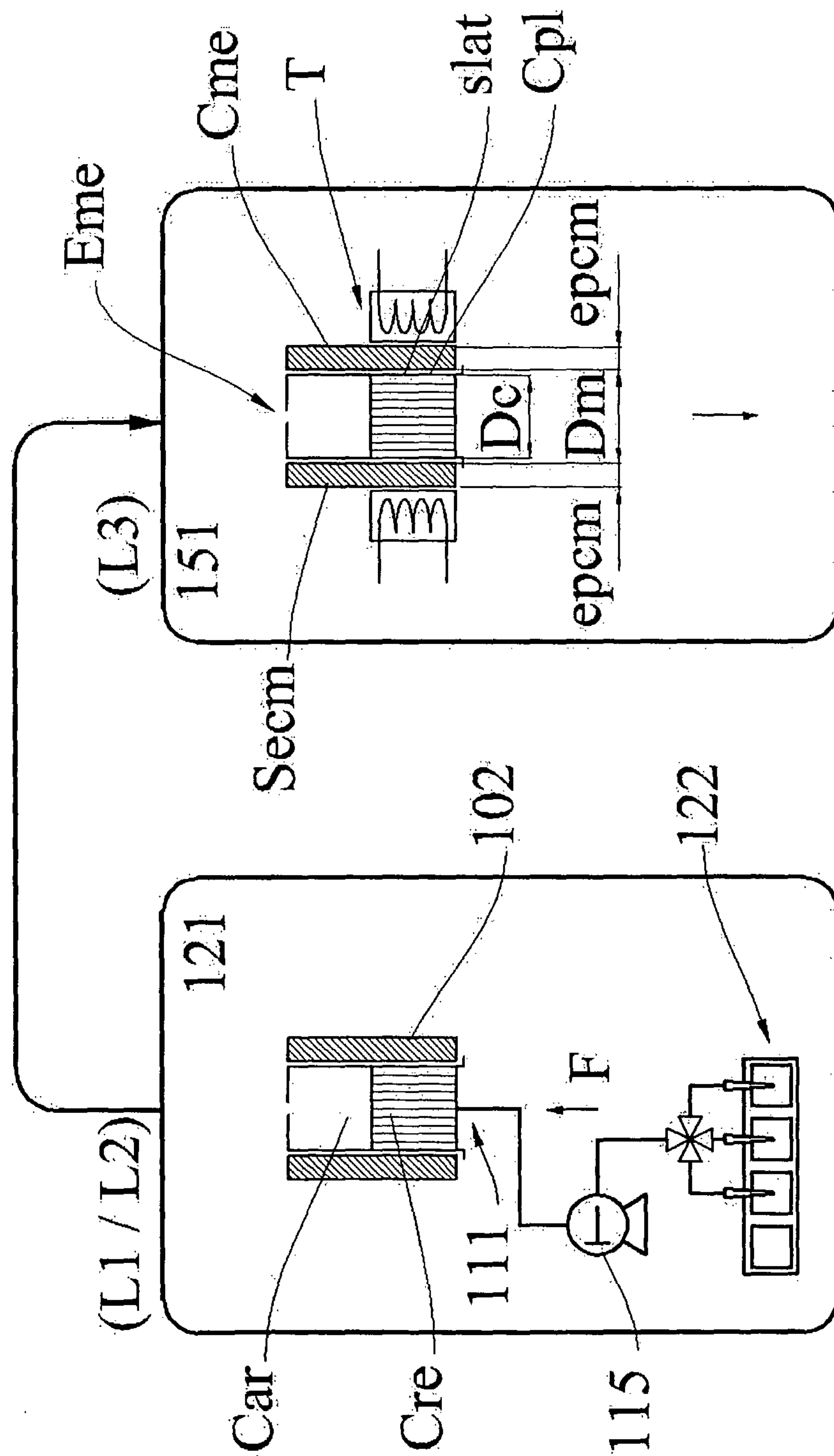


Figure 9a

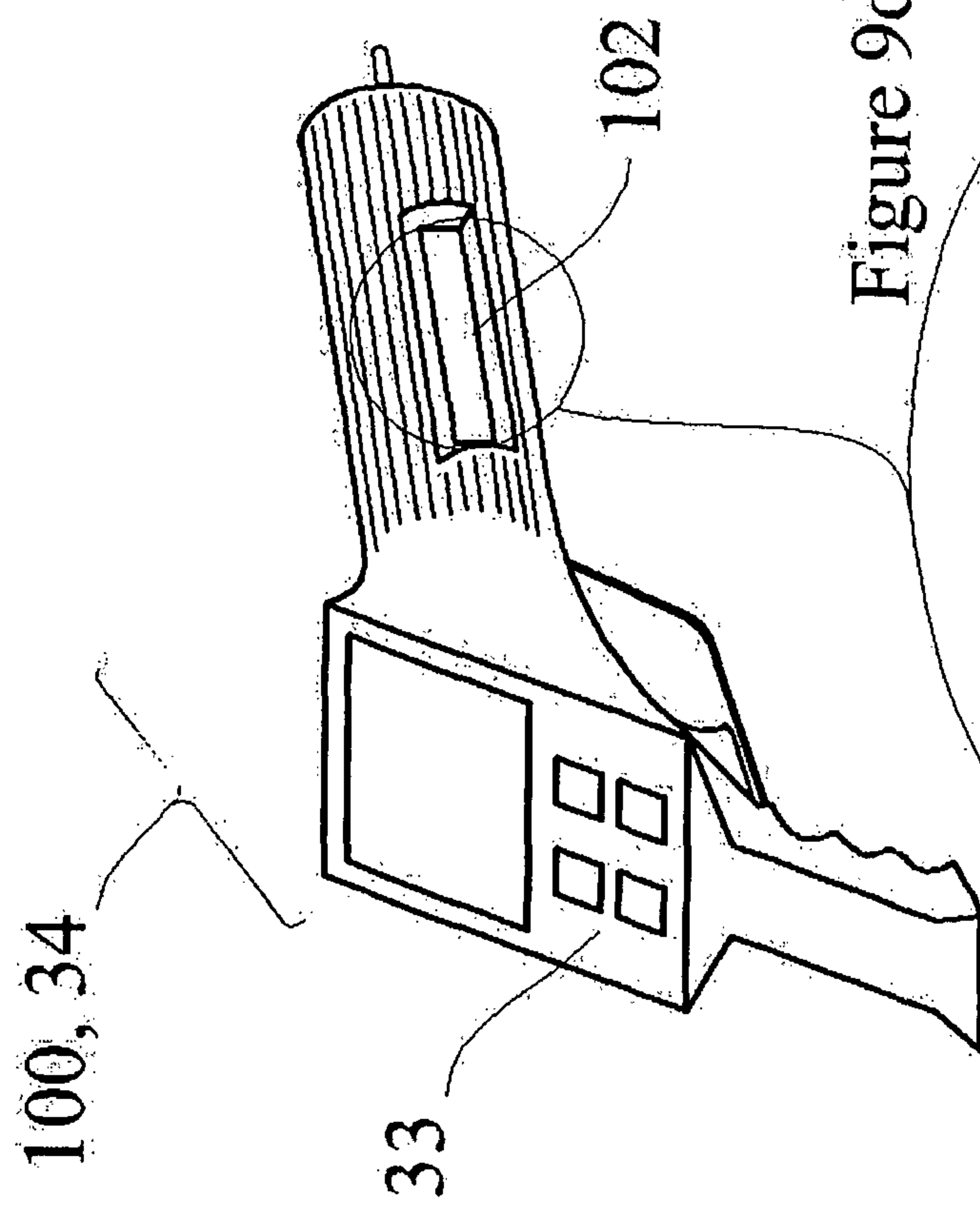


Figure 9d

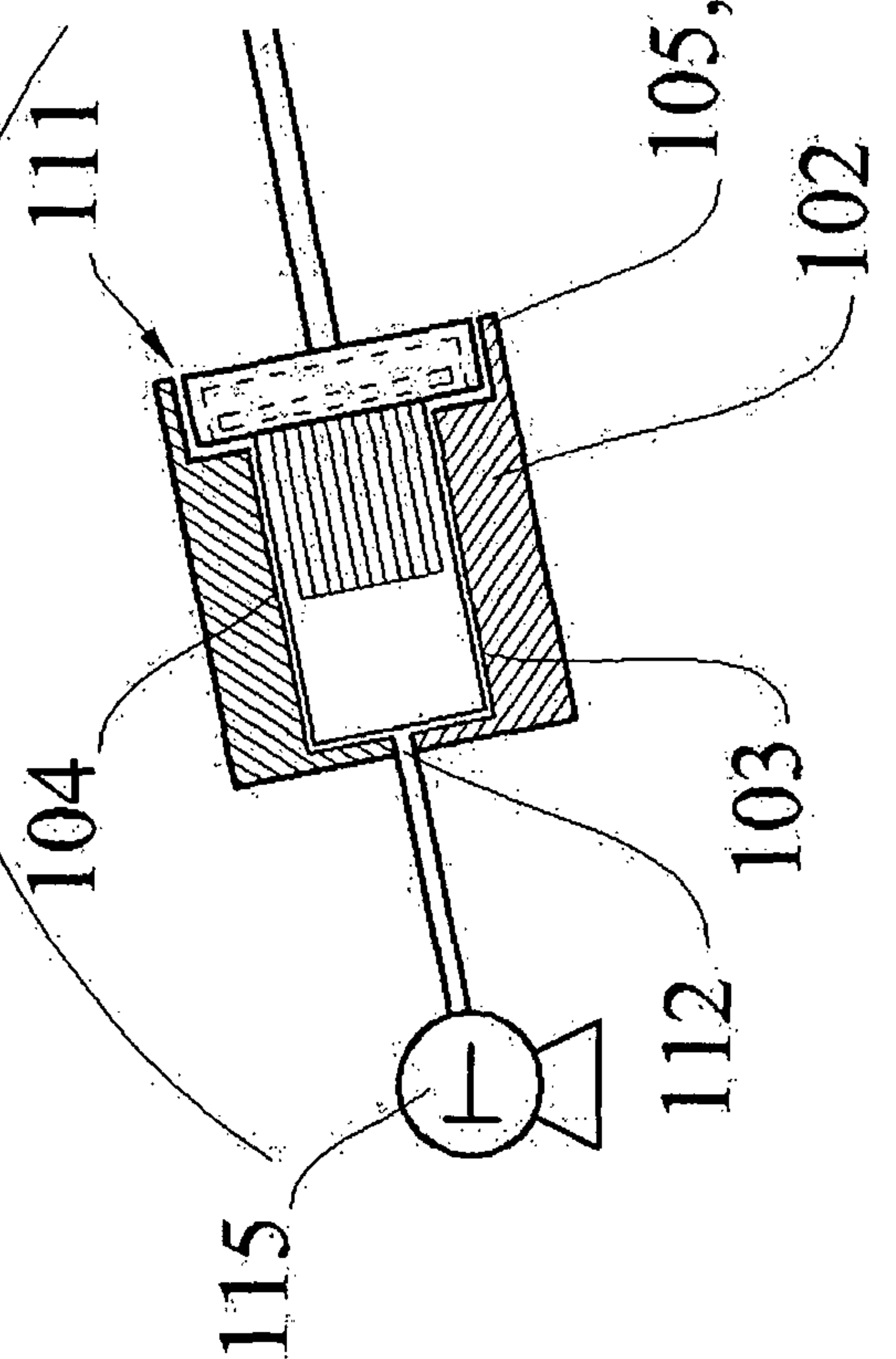


Figure 9b

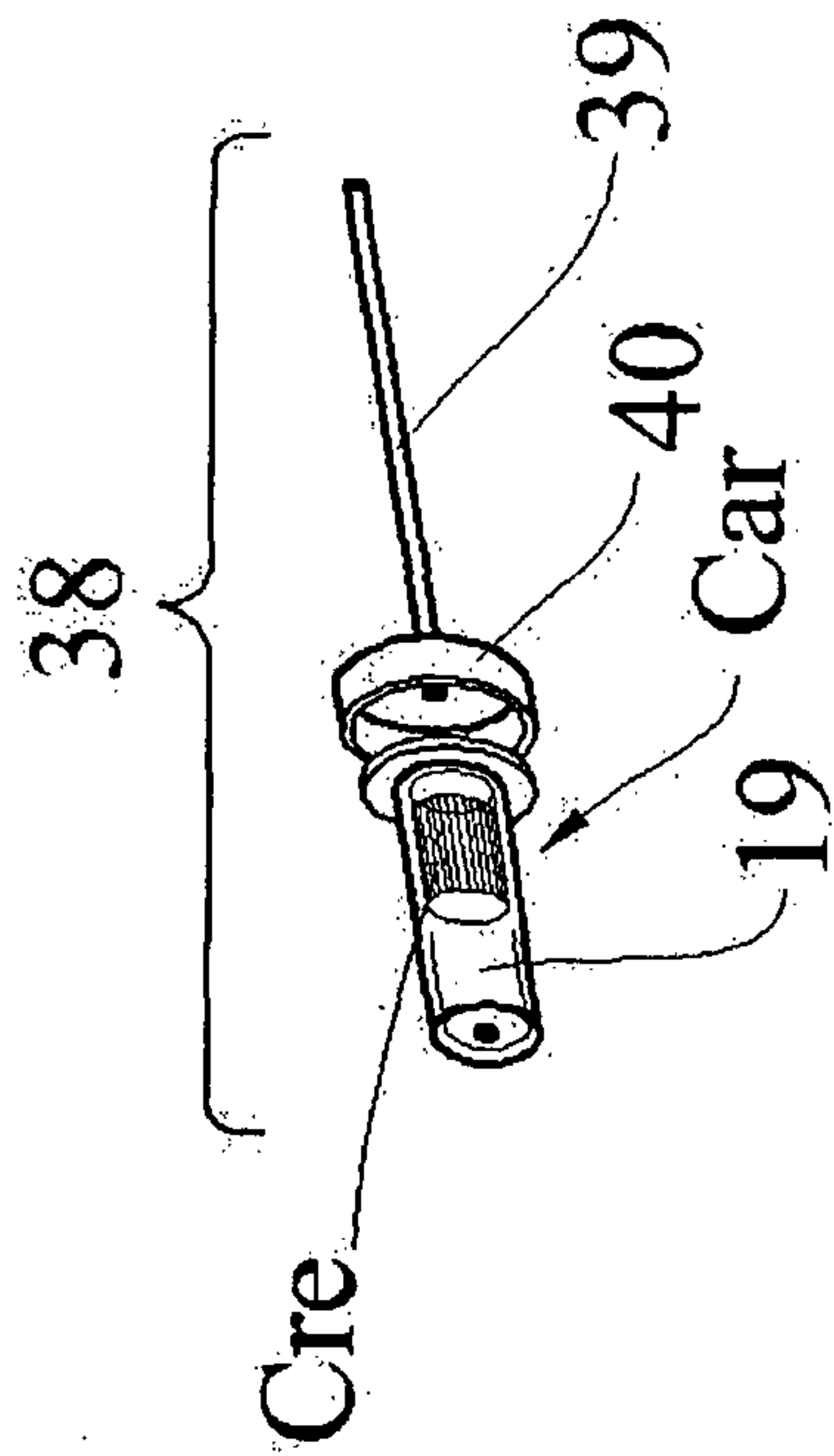
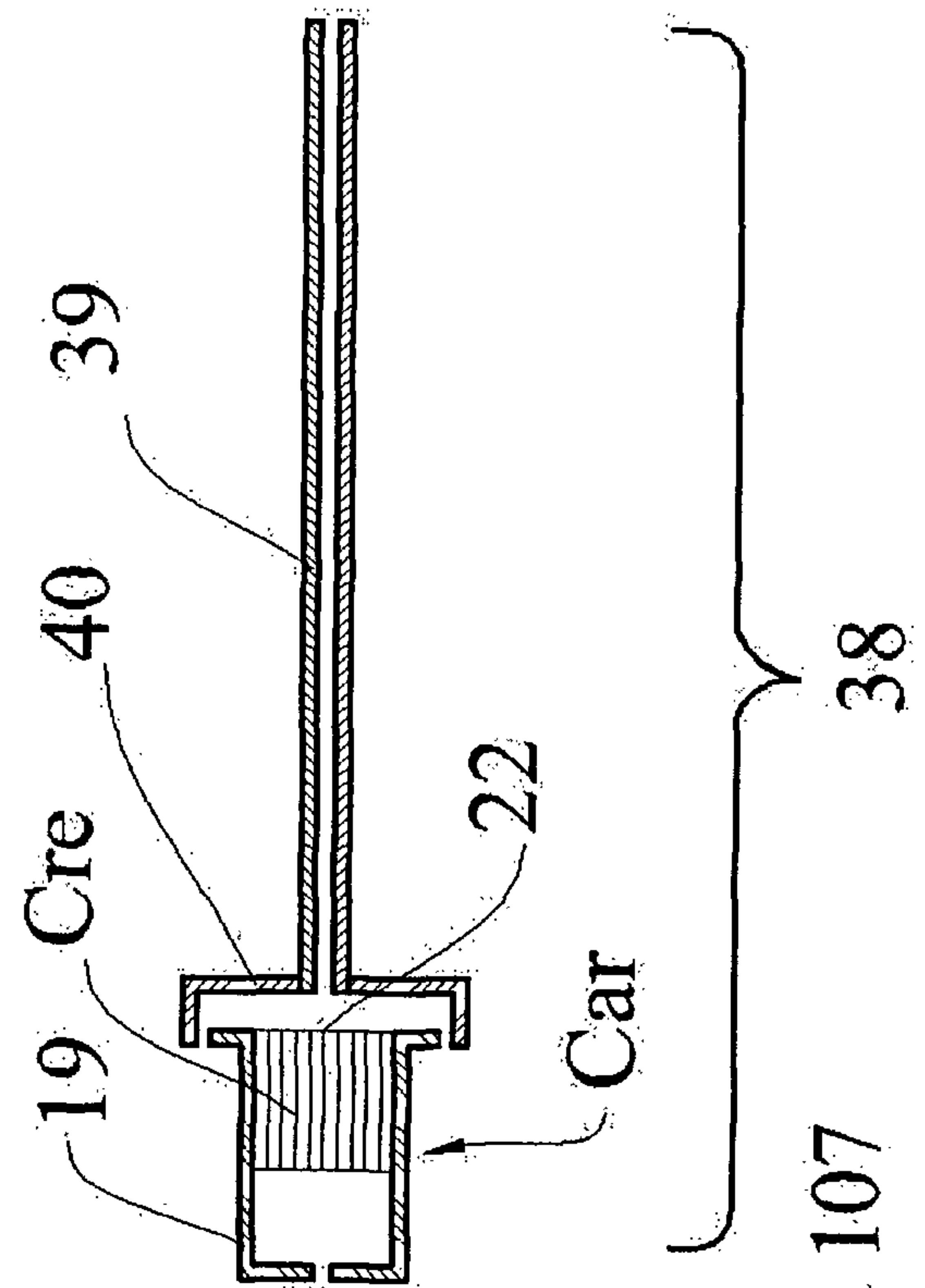
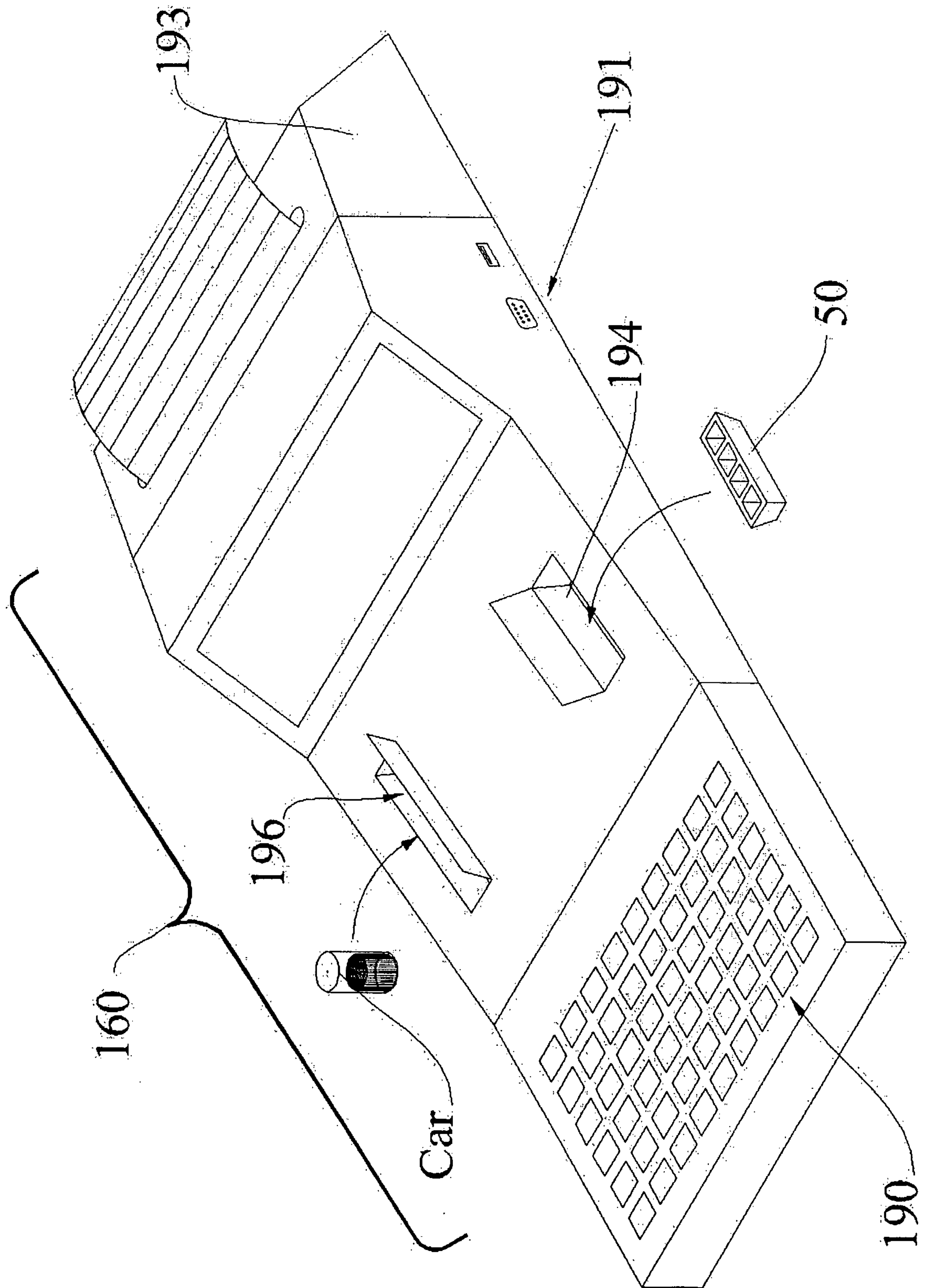


Figure 9c



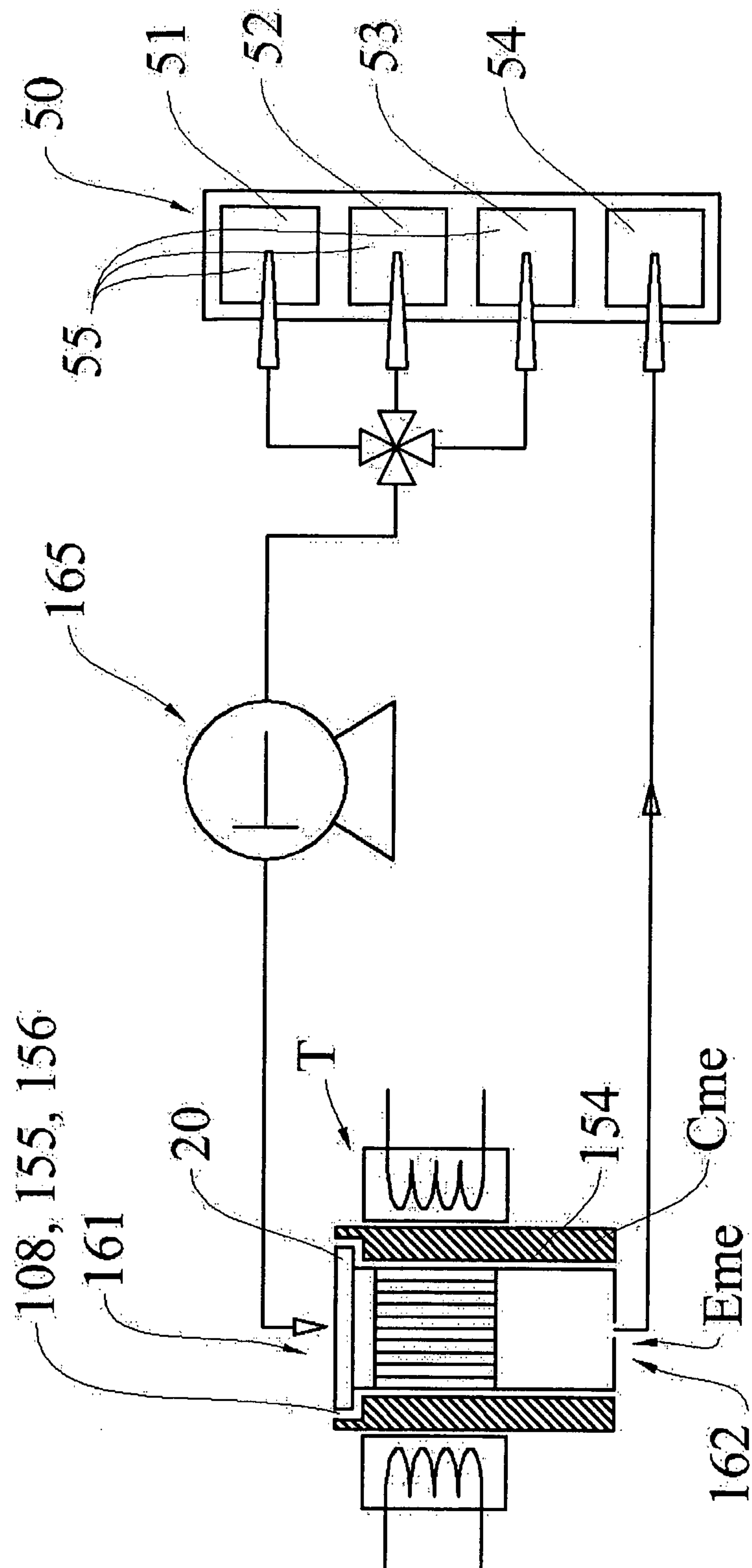
10/23

Figure 9e



11/23

Figure 10



12/23

Figure 11

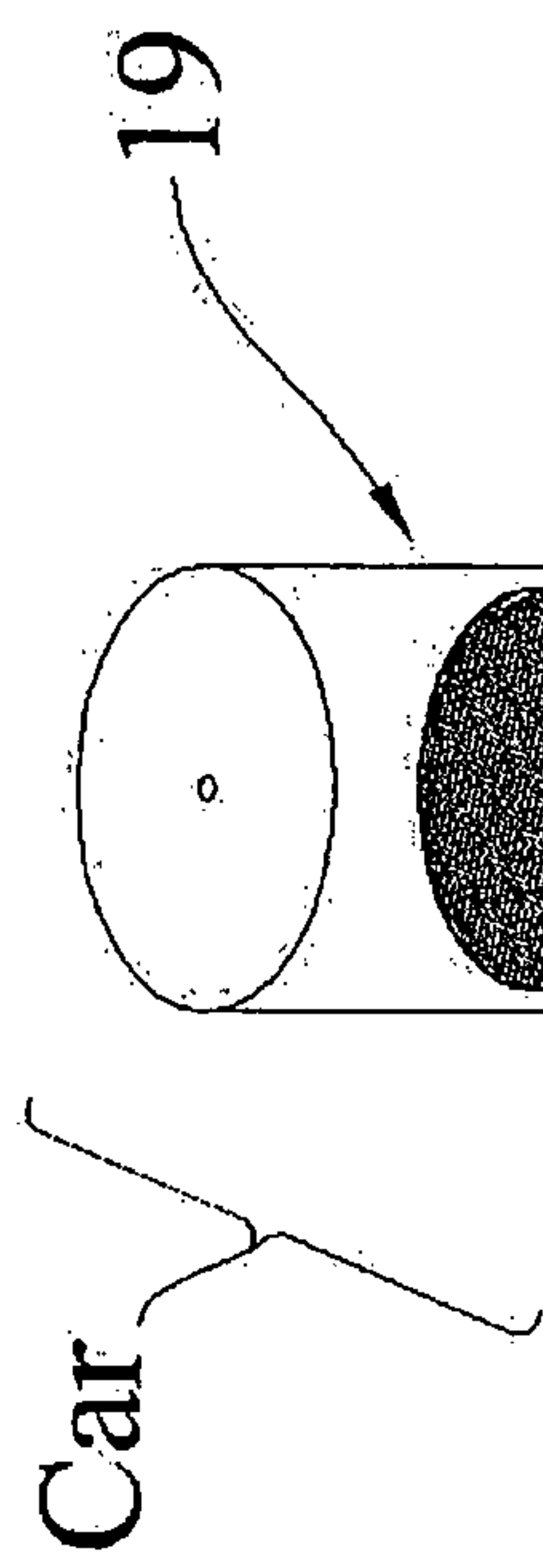


Figure 12a

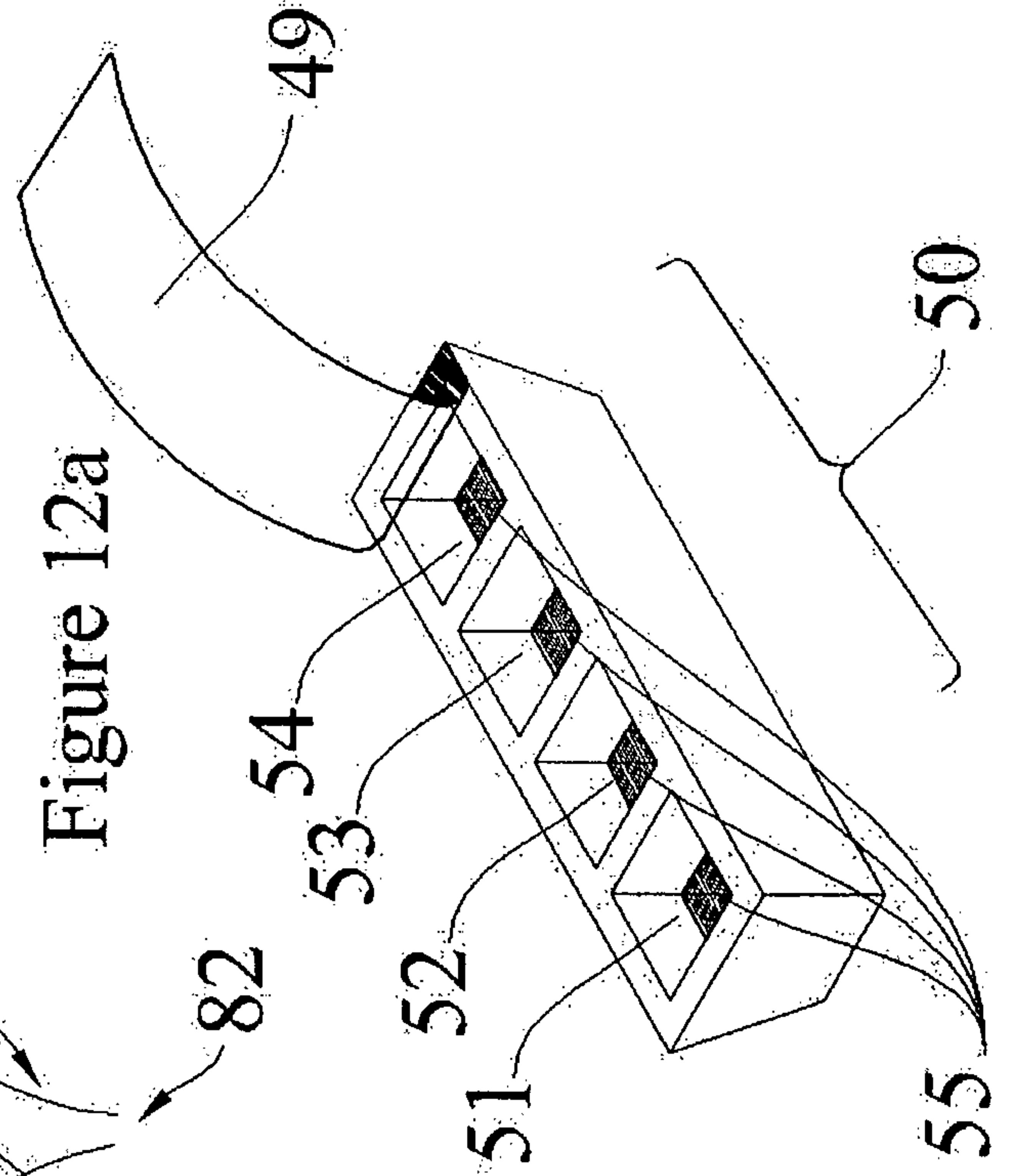


Figure 12b

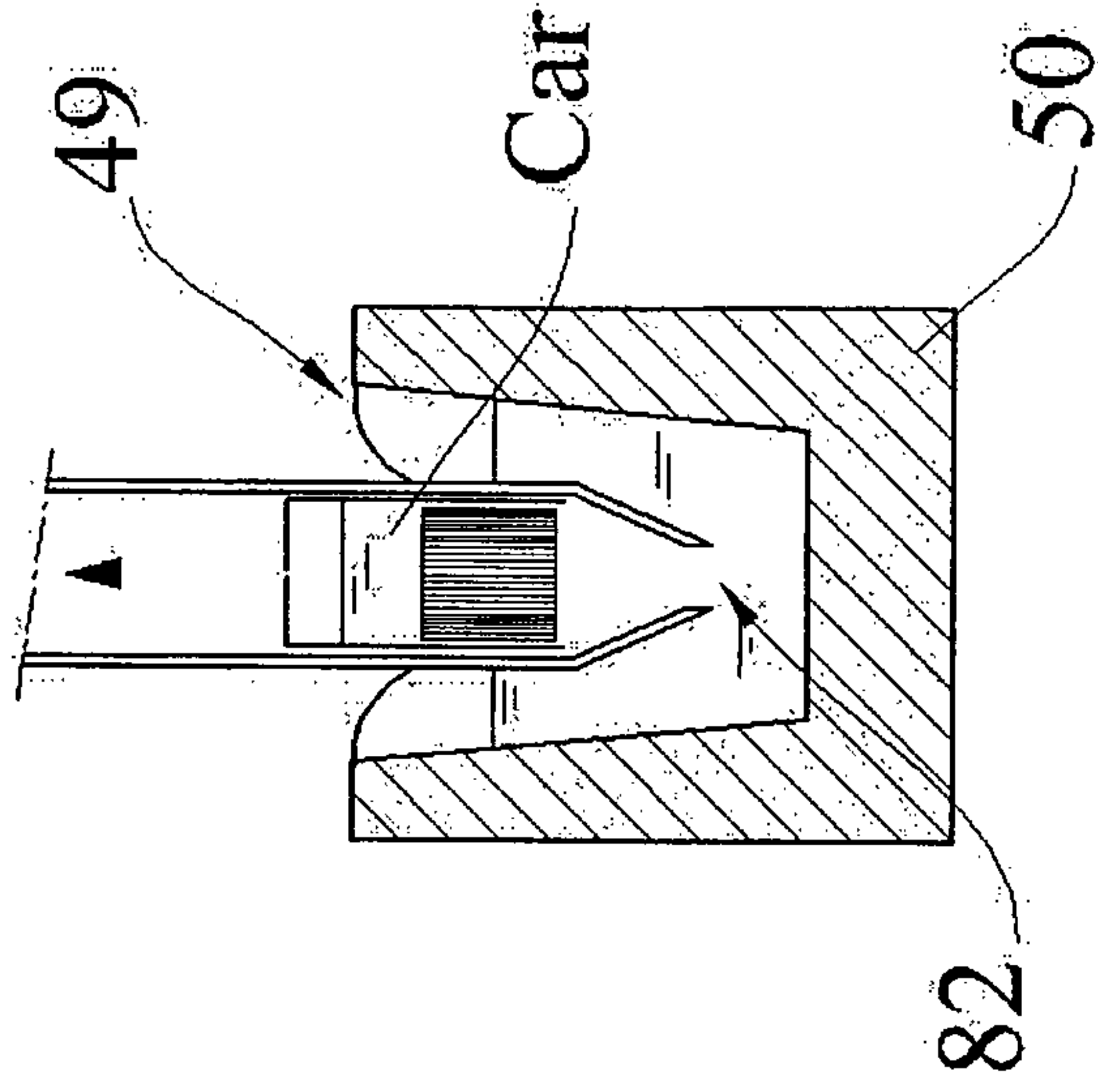


Figure 13a Figure 13b Figure 13c Figure 13d

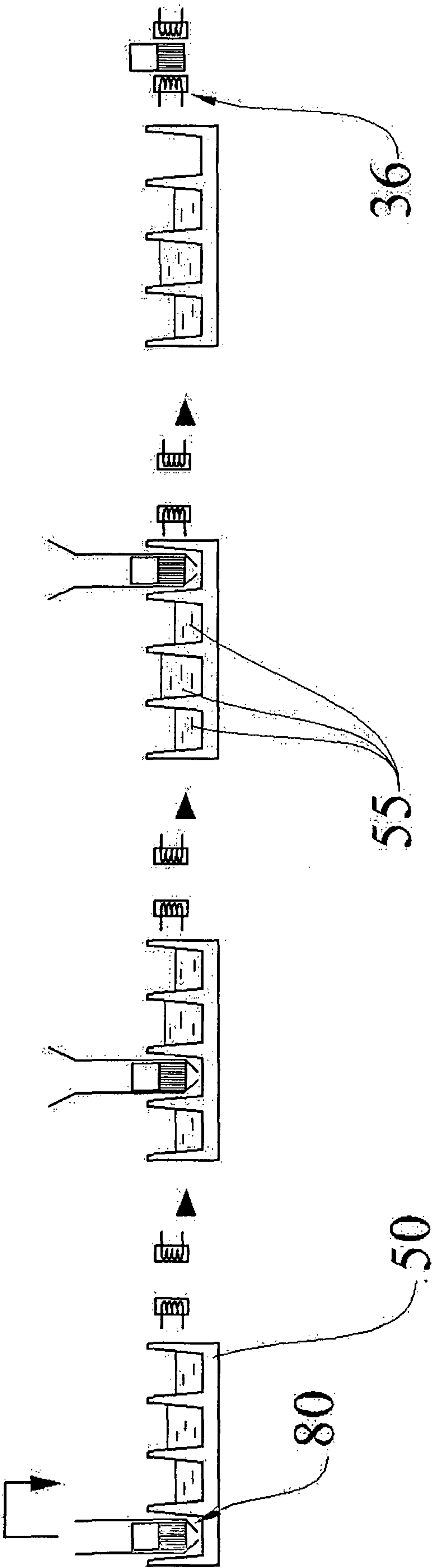
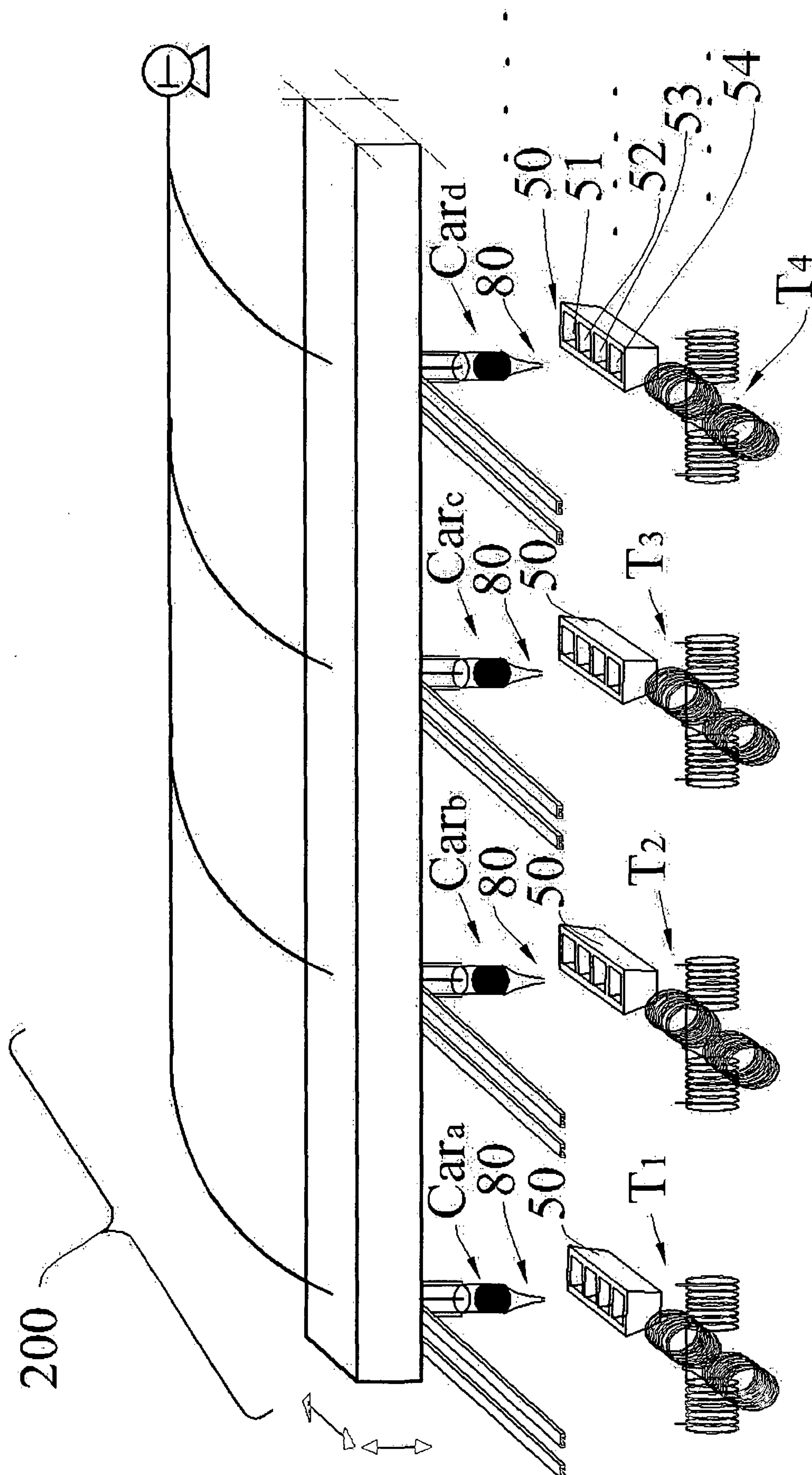


Figure 14



16/23

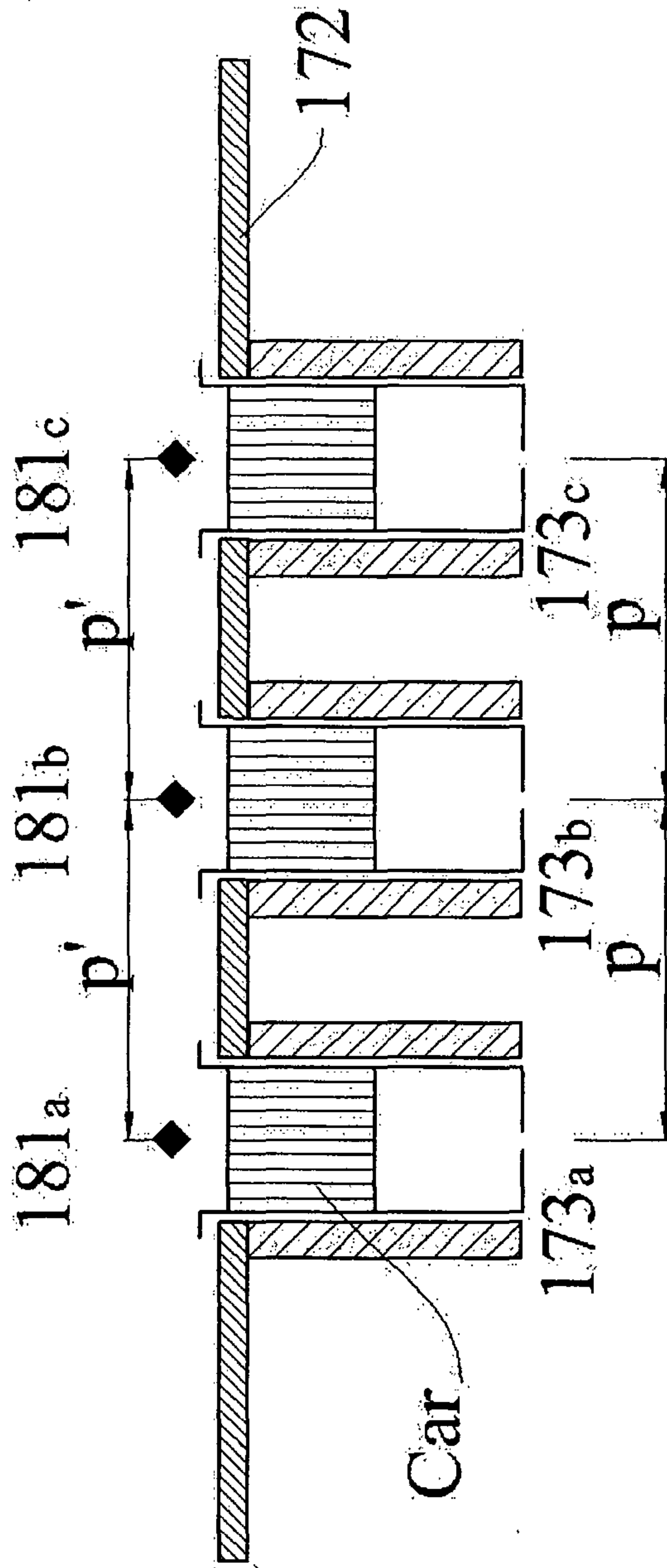


Figure 16a

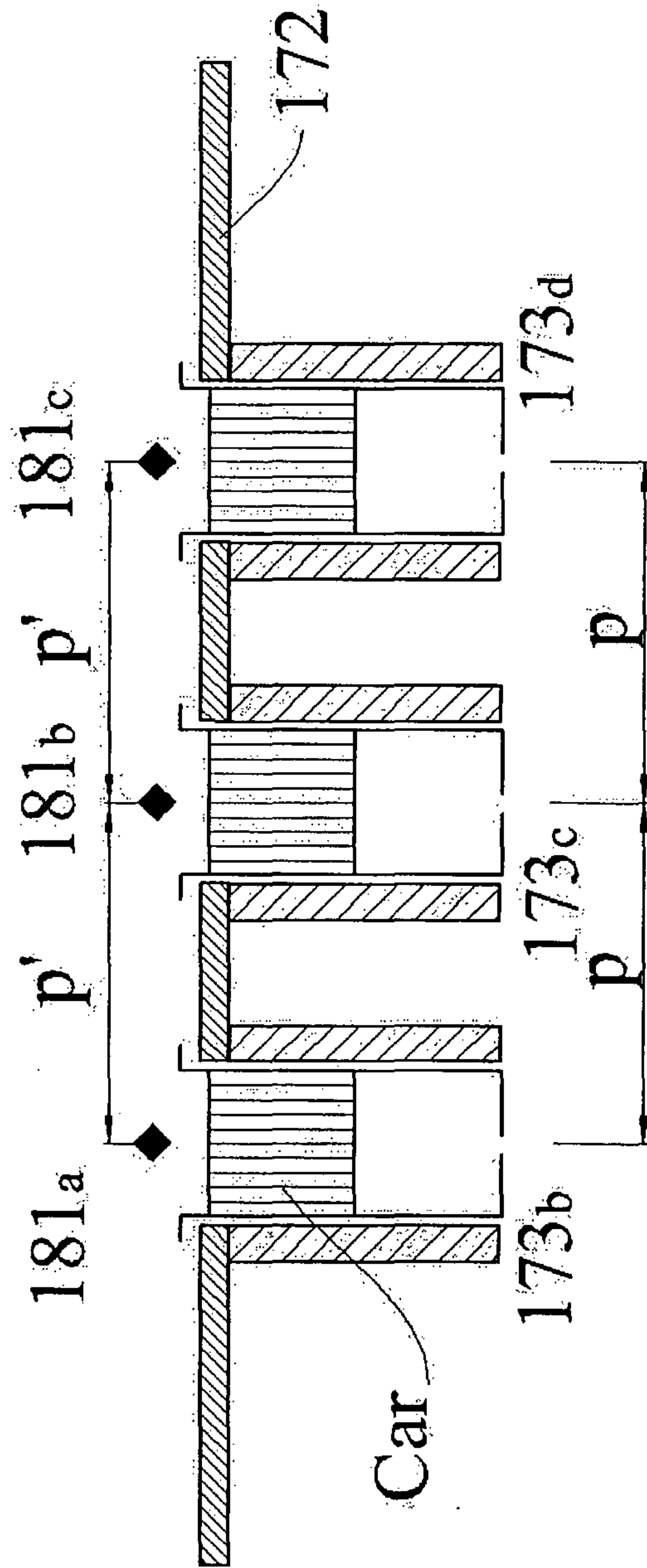


Figure 16b

17/23

Figure 17a

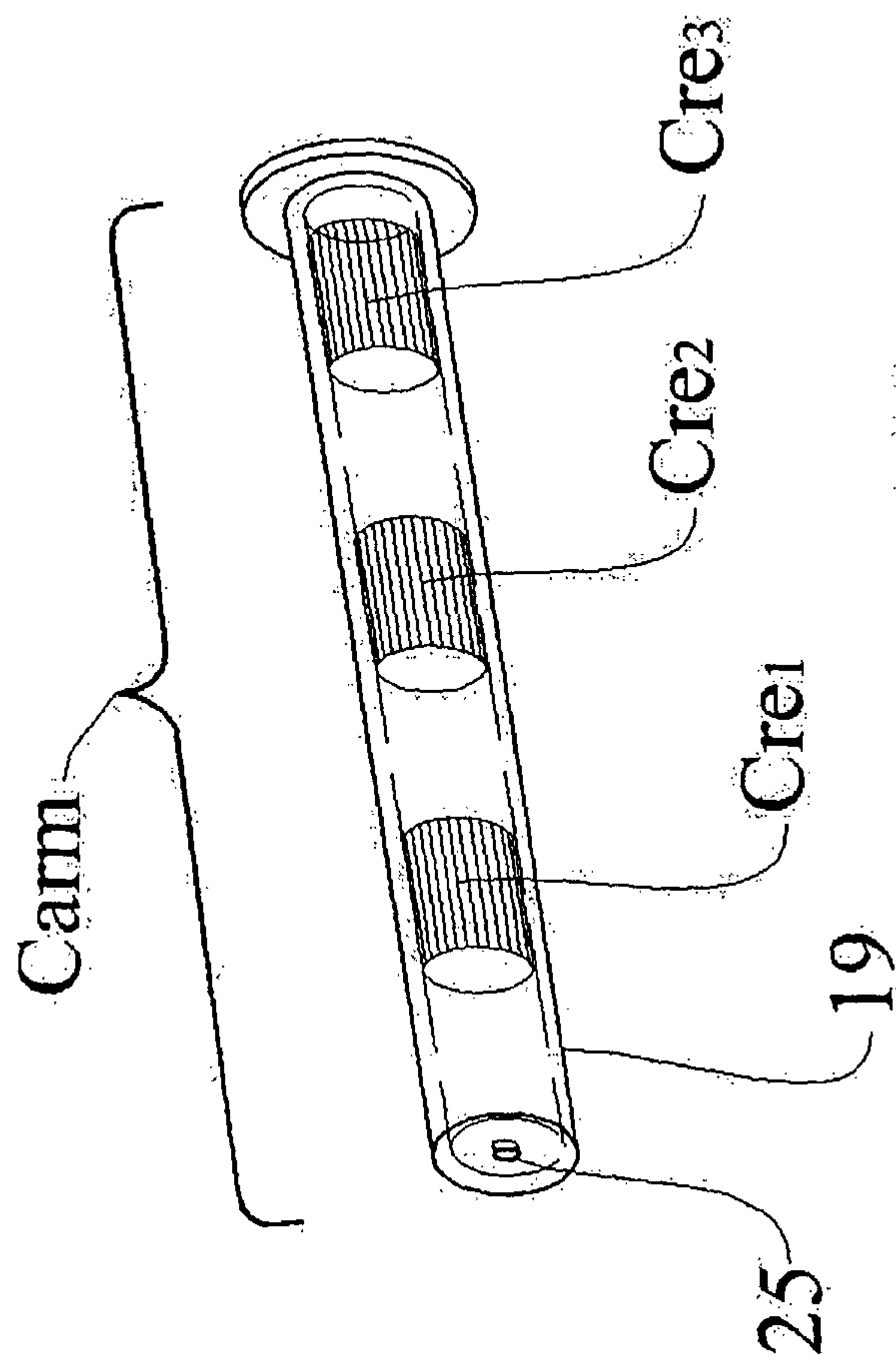
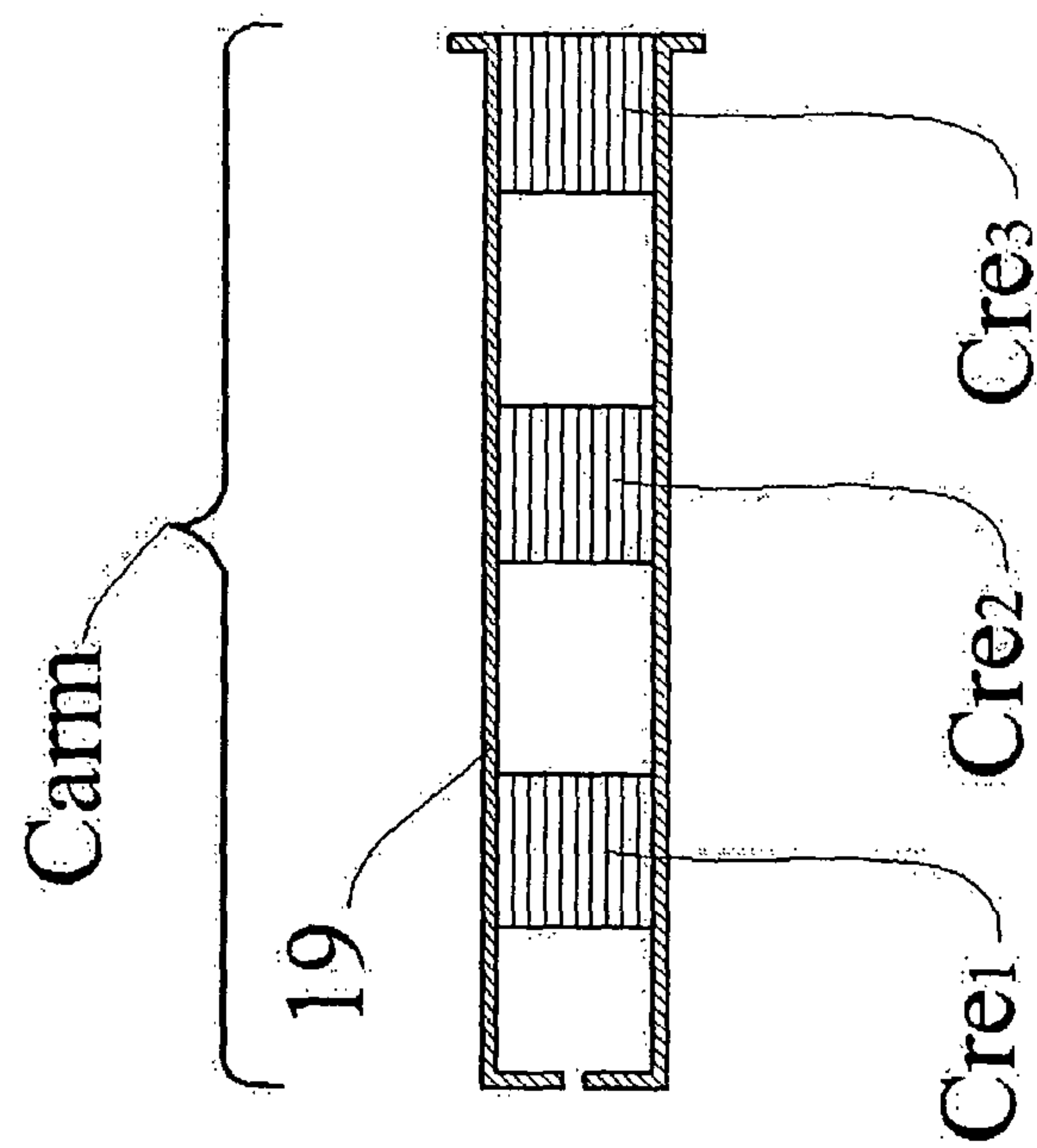


Figure 17b



MCam

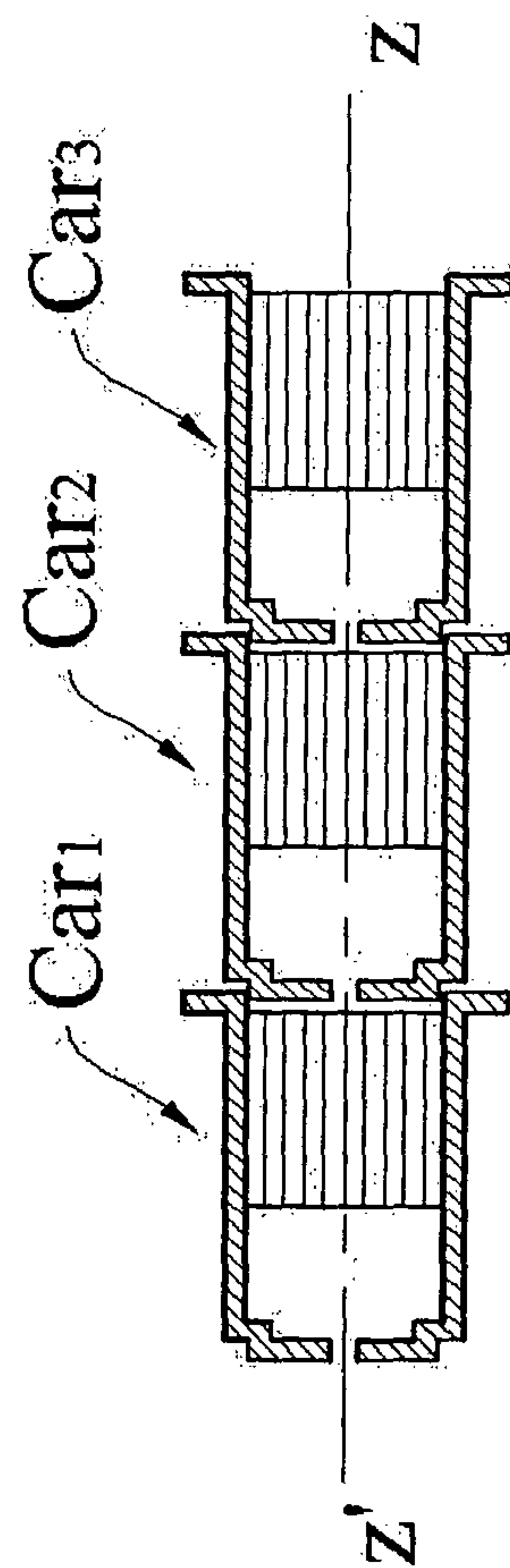


Figure 17c

18/23

Figure 18b

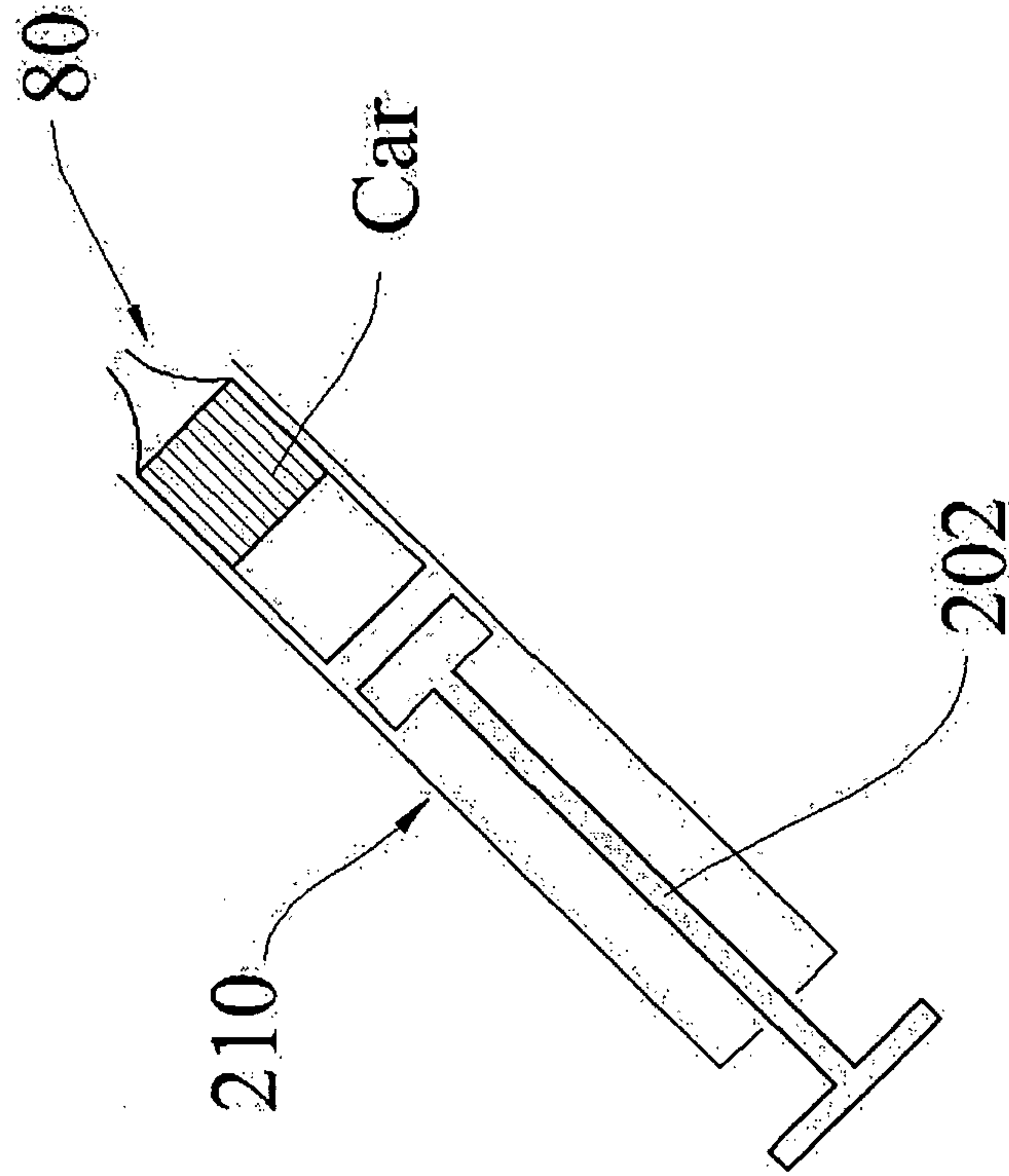
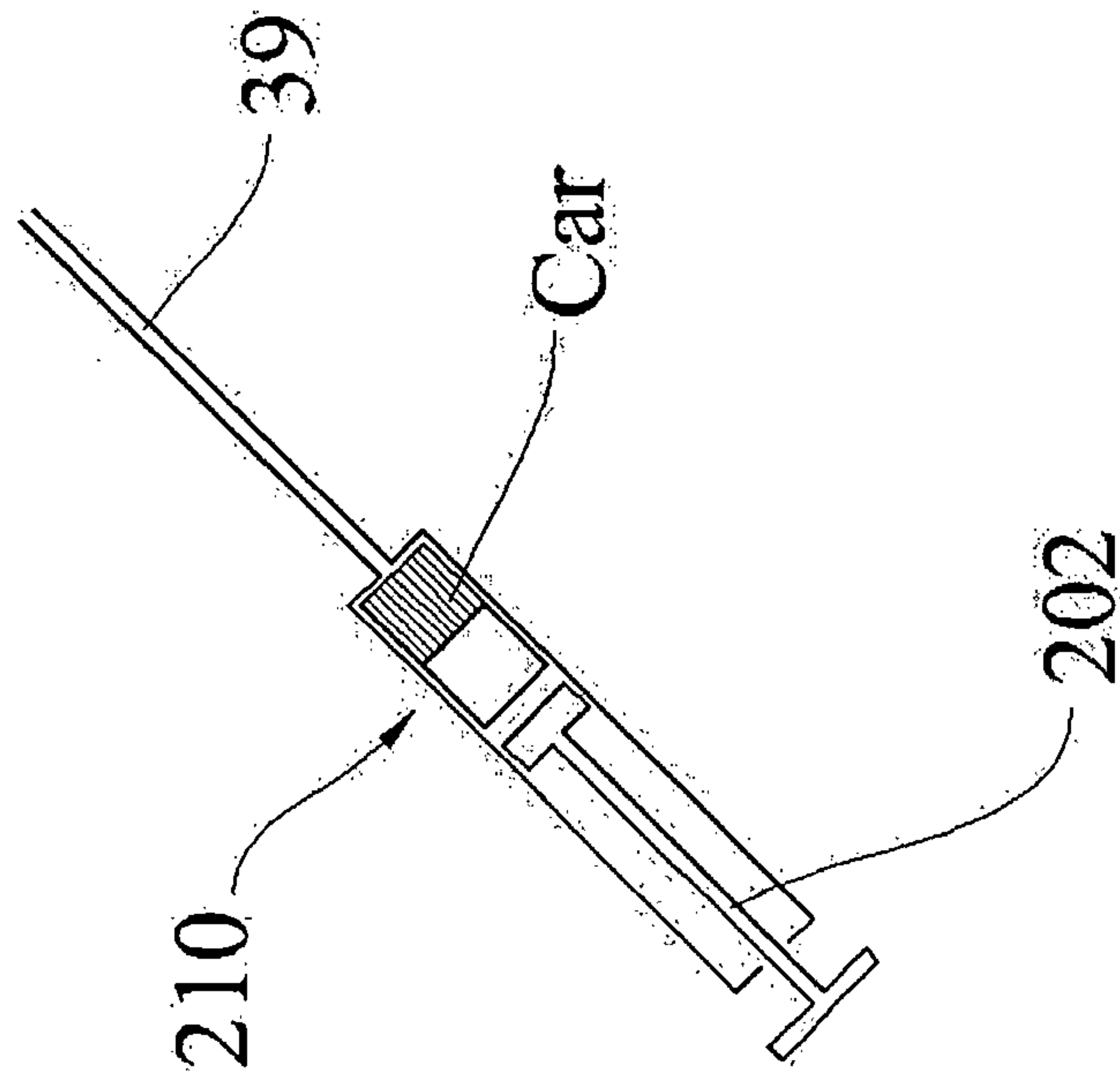


Figure 18a



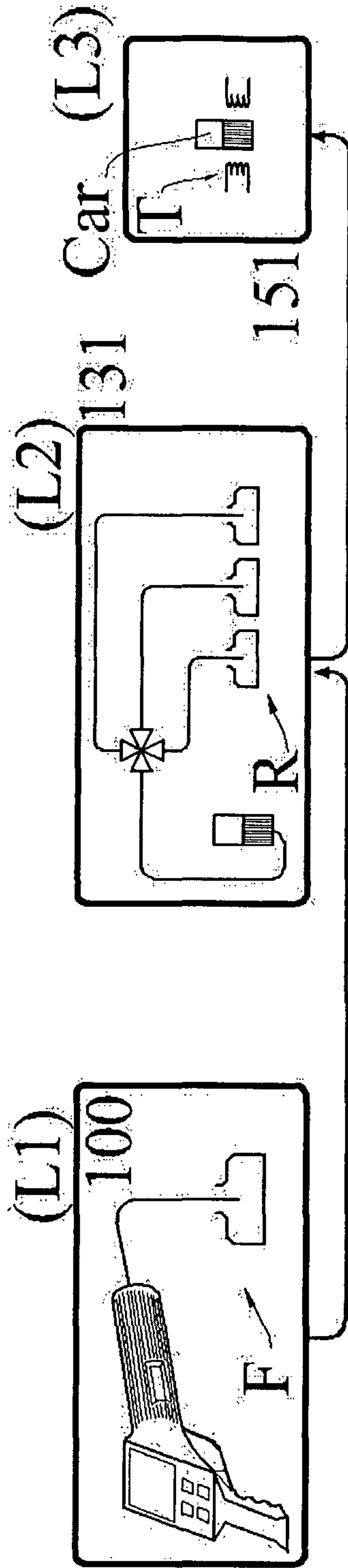


Figure 19a

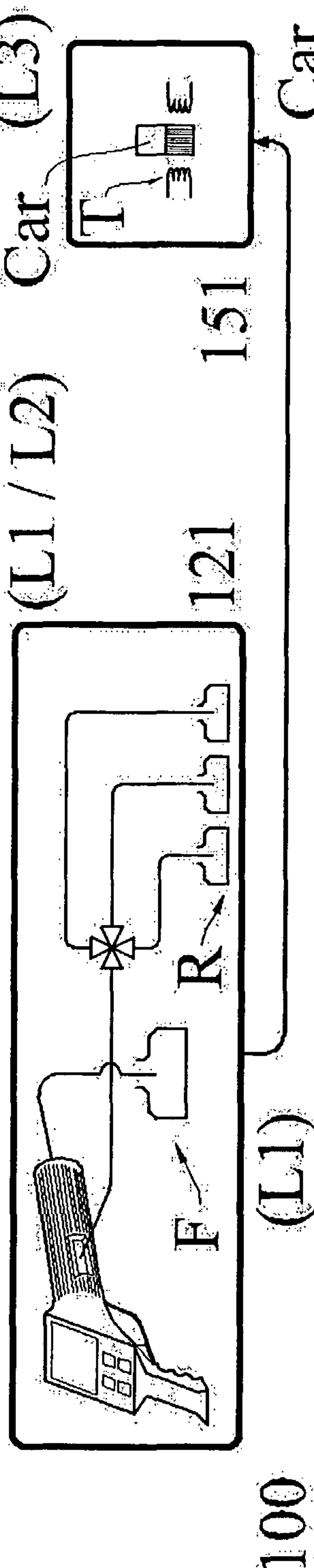


Figure 19b

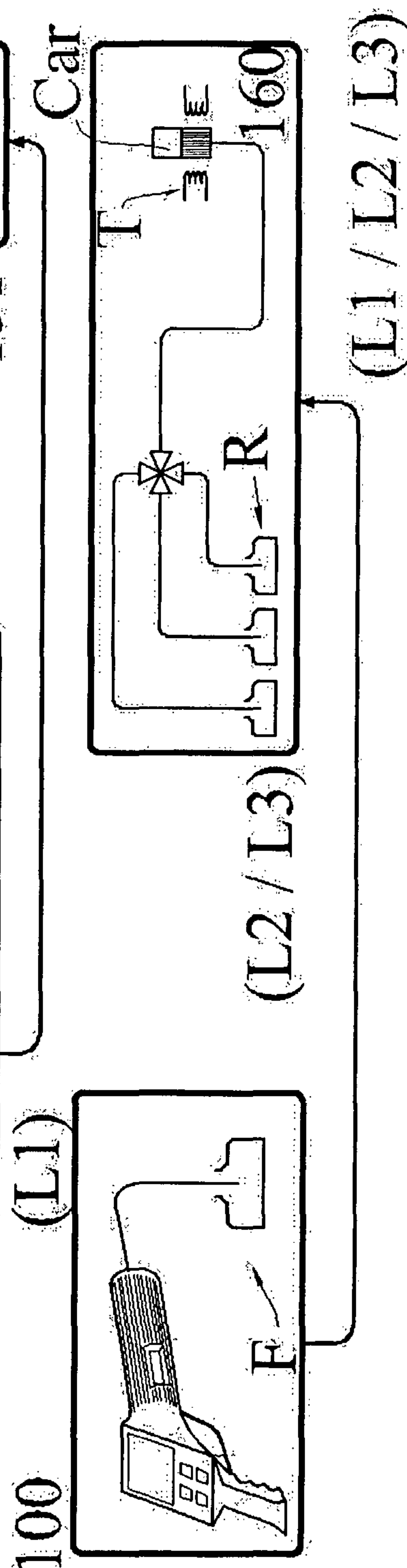


Figure 19c

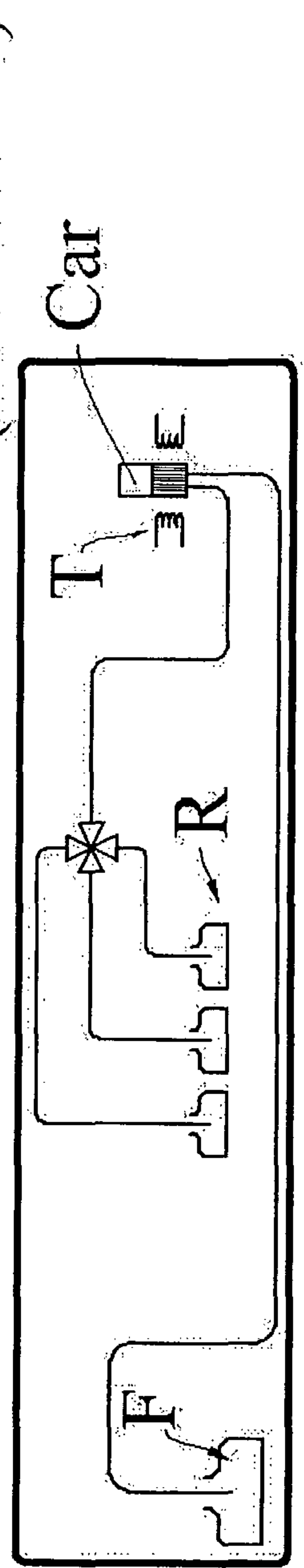


Figure 19d

20/23

Figure 20b

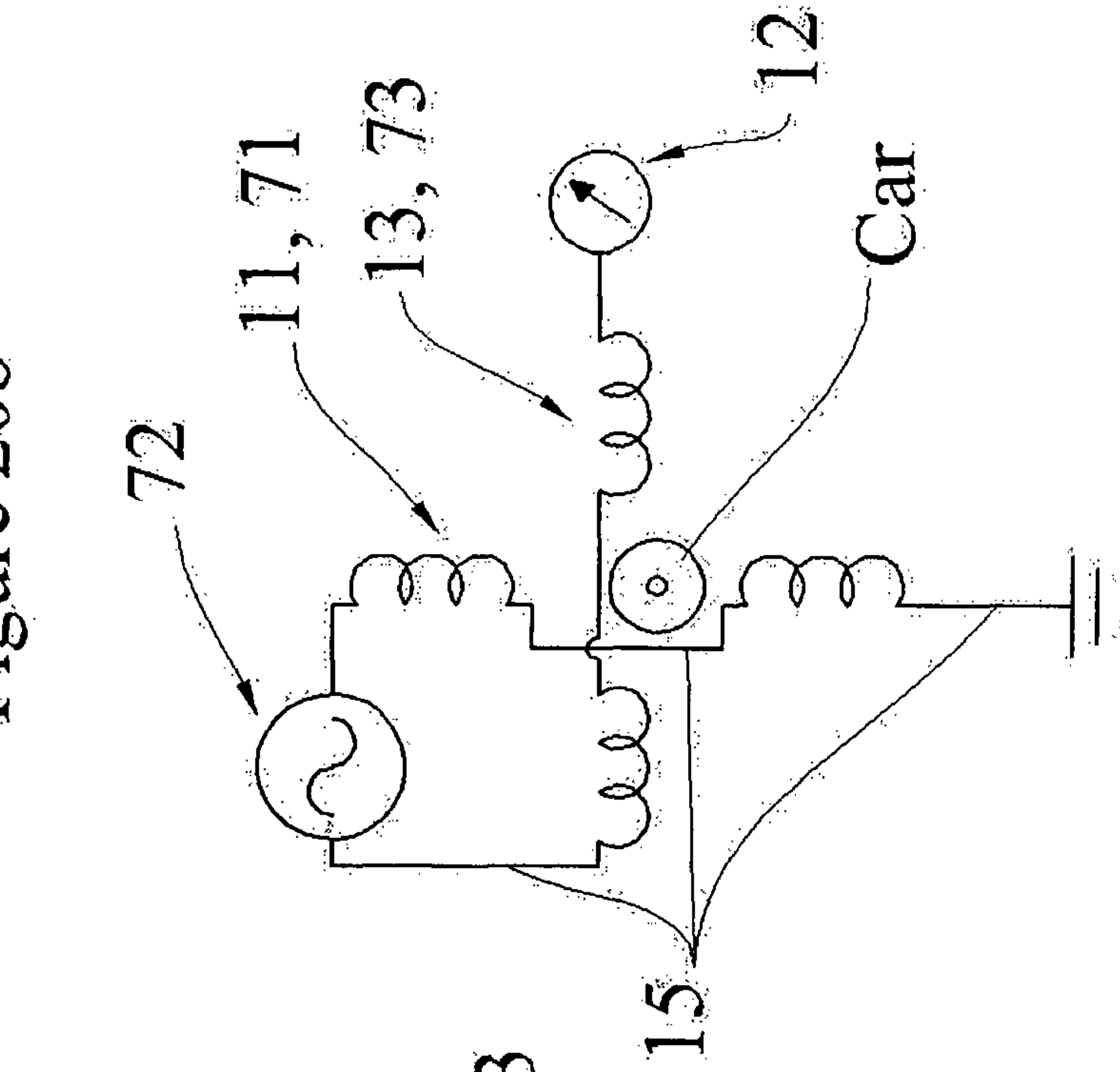


Figure 20a

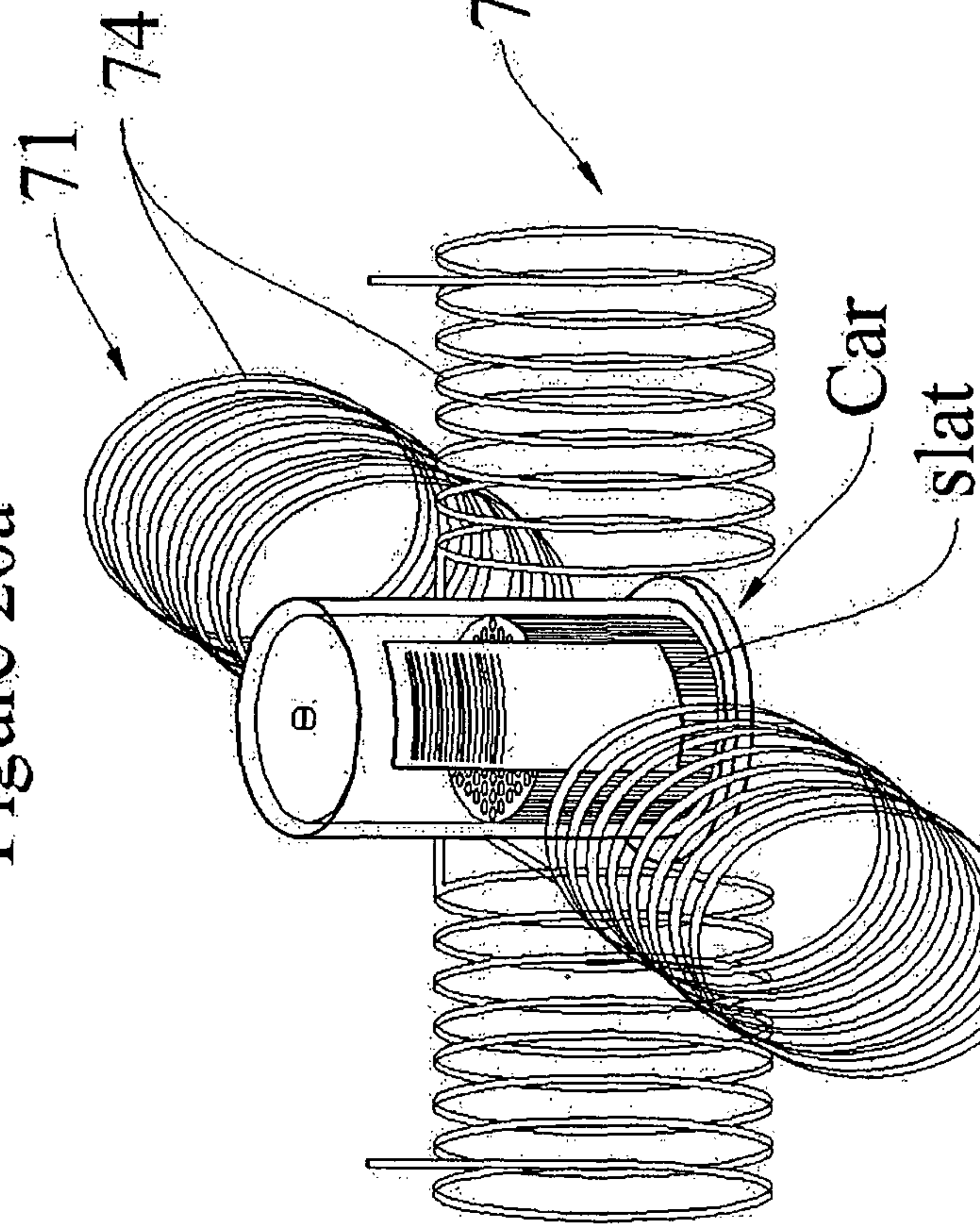


Figure 20c

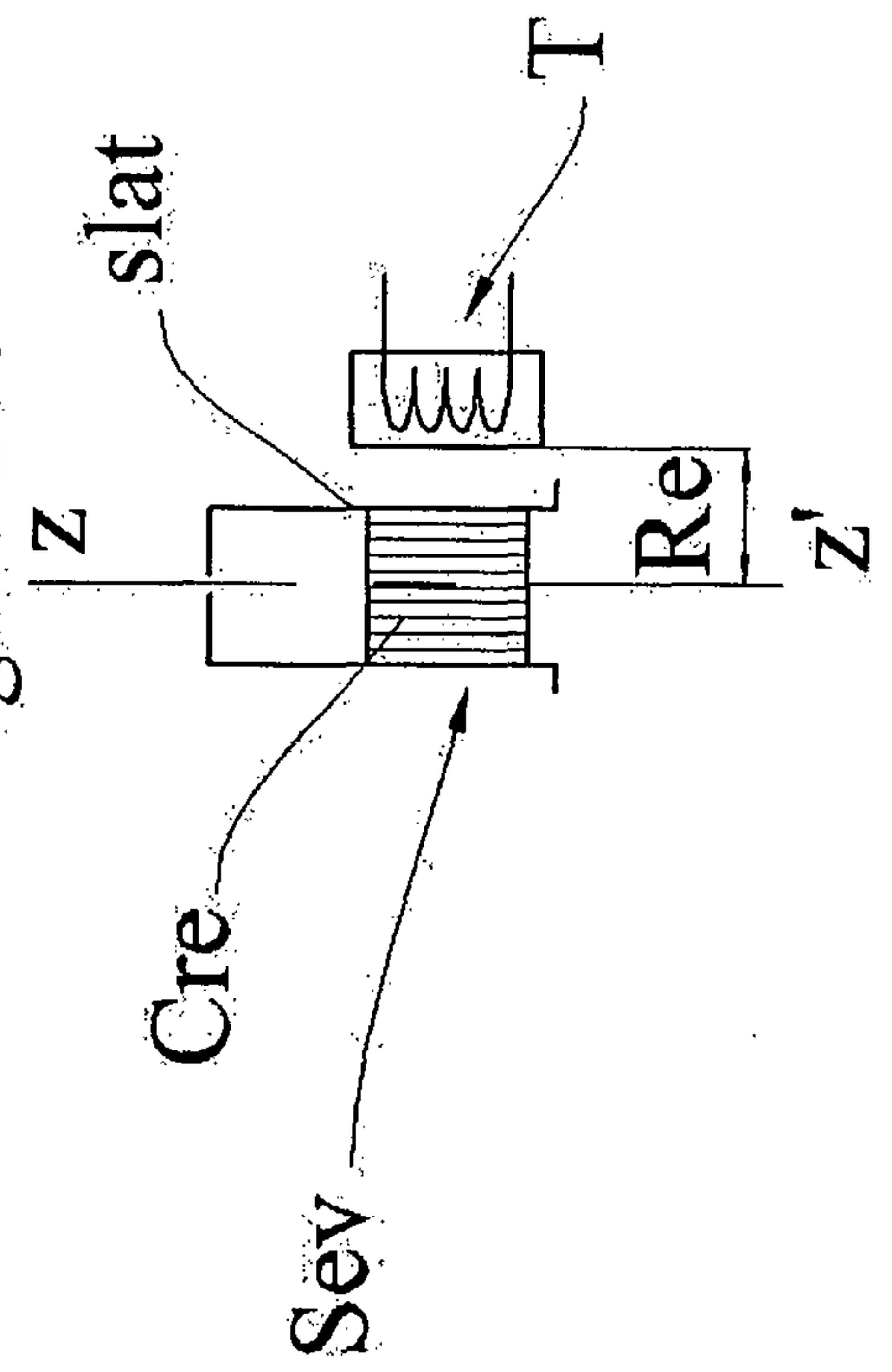
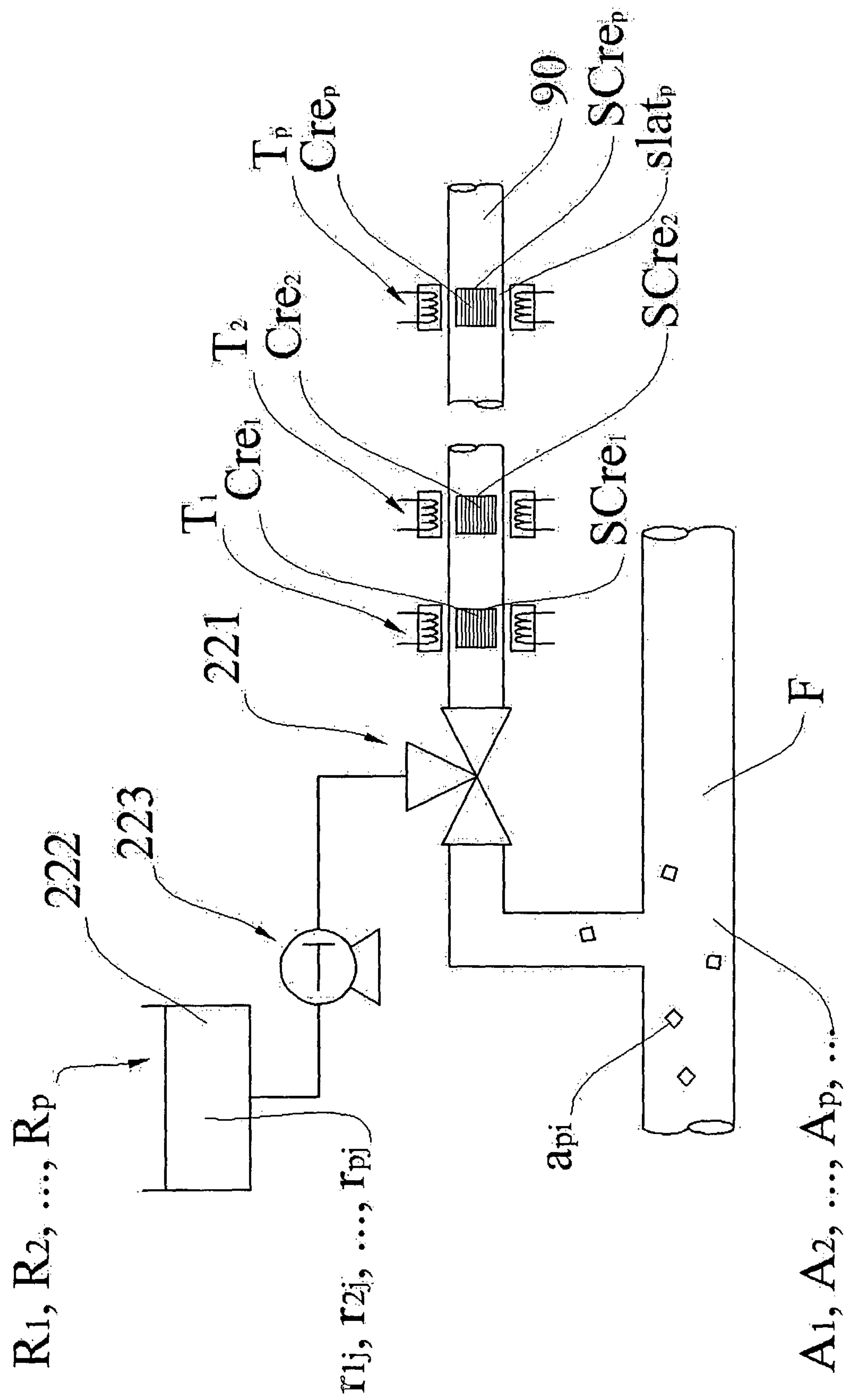
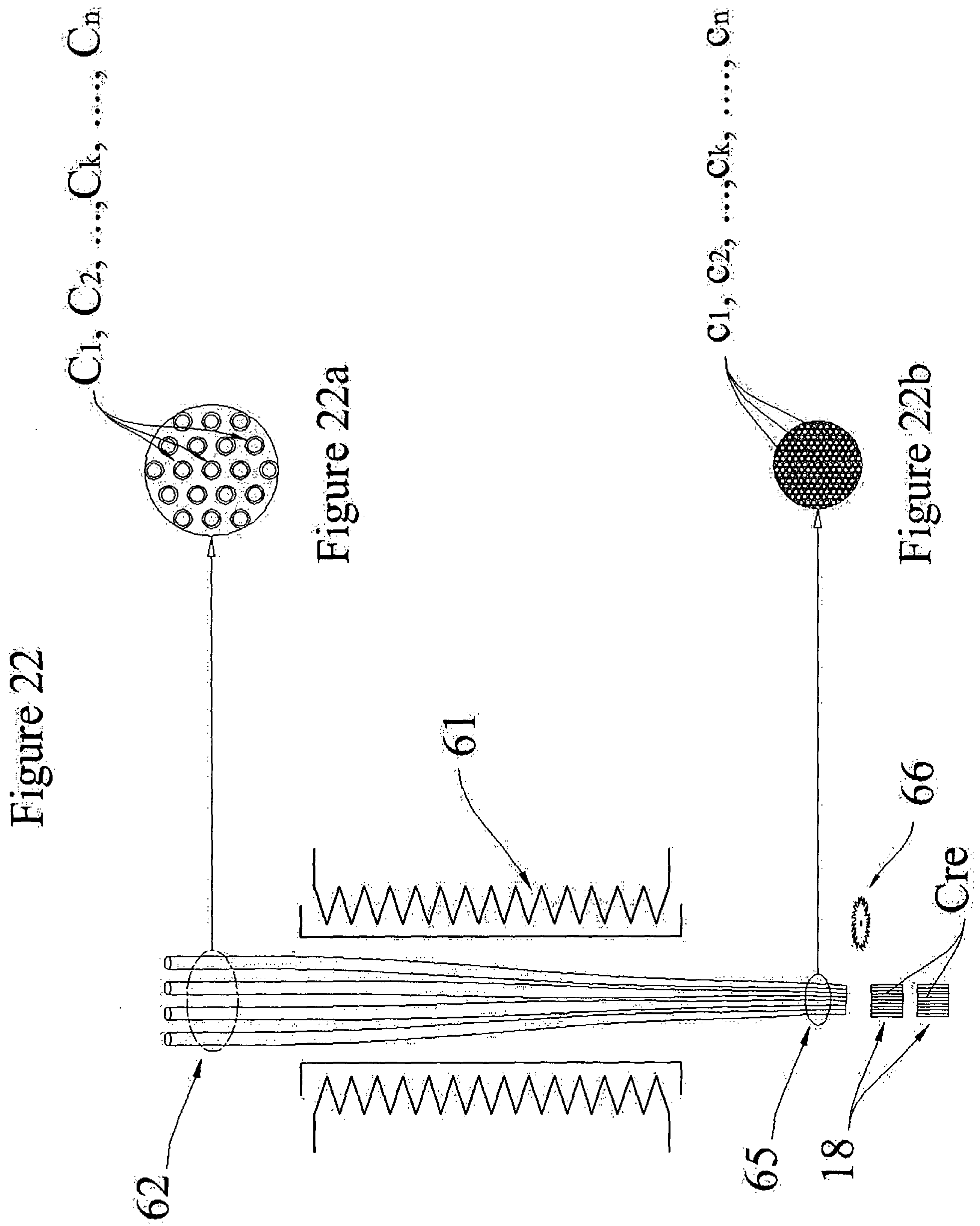
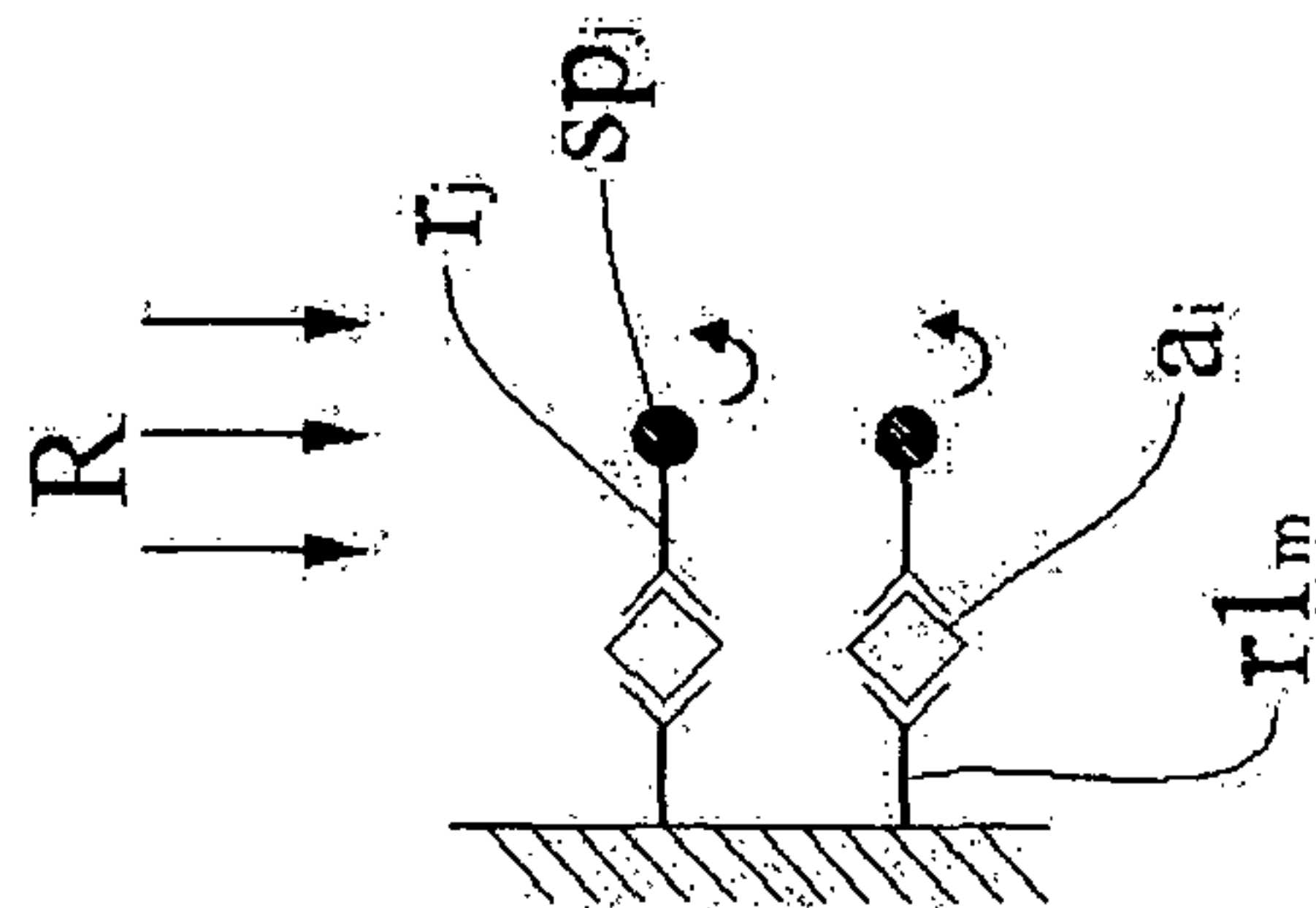
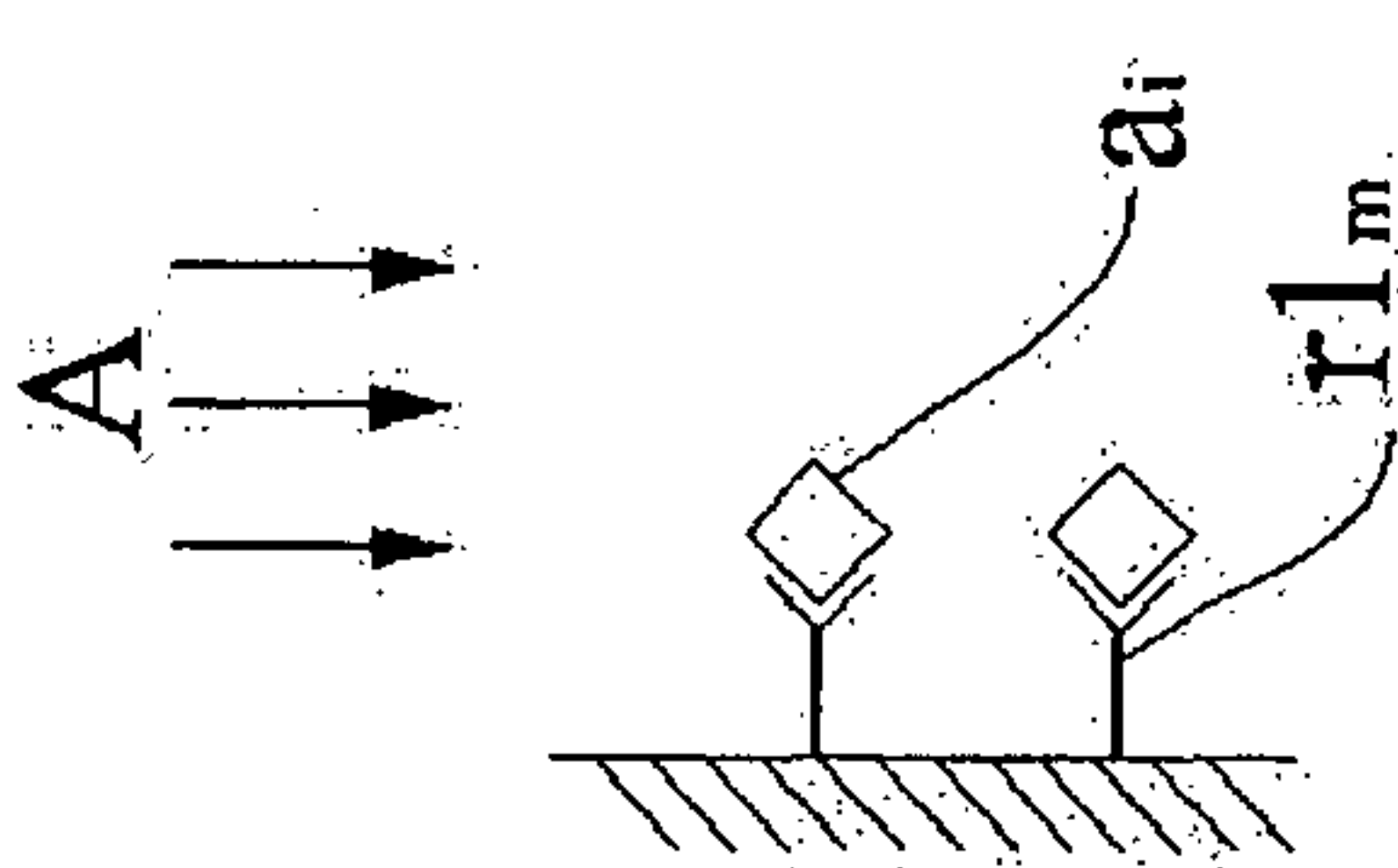
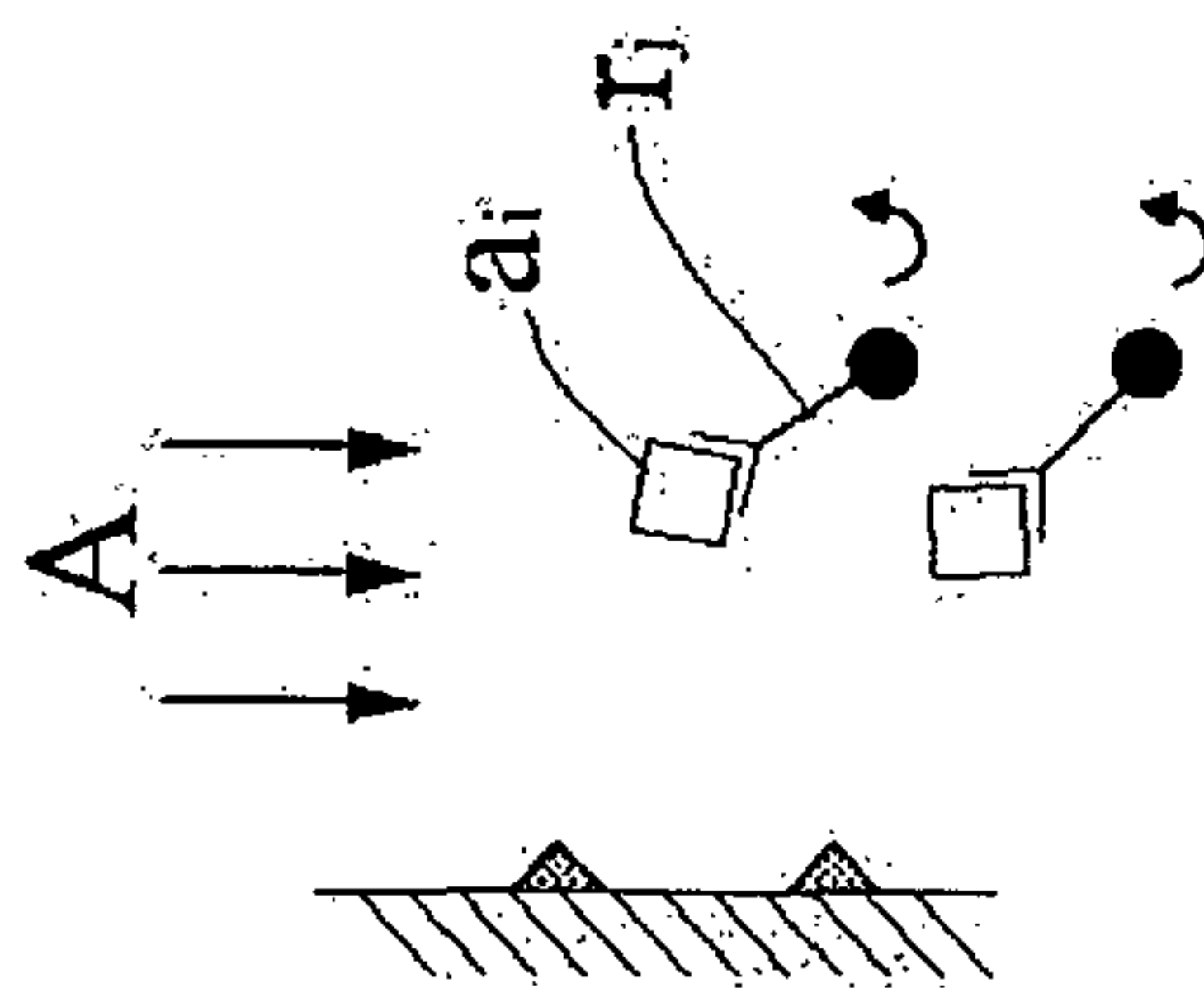
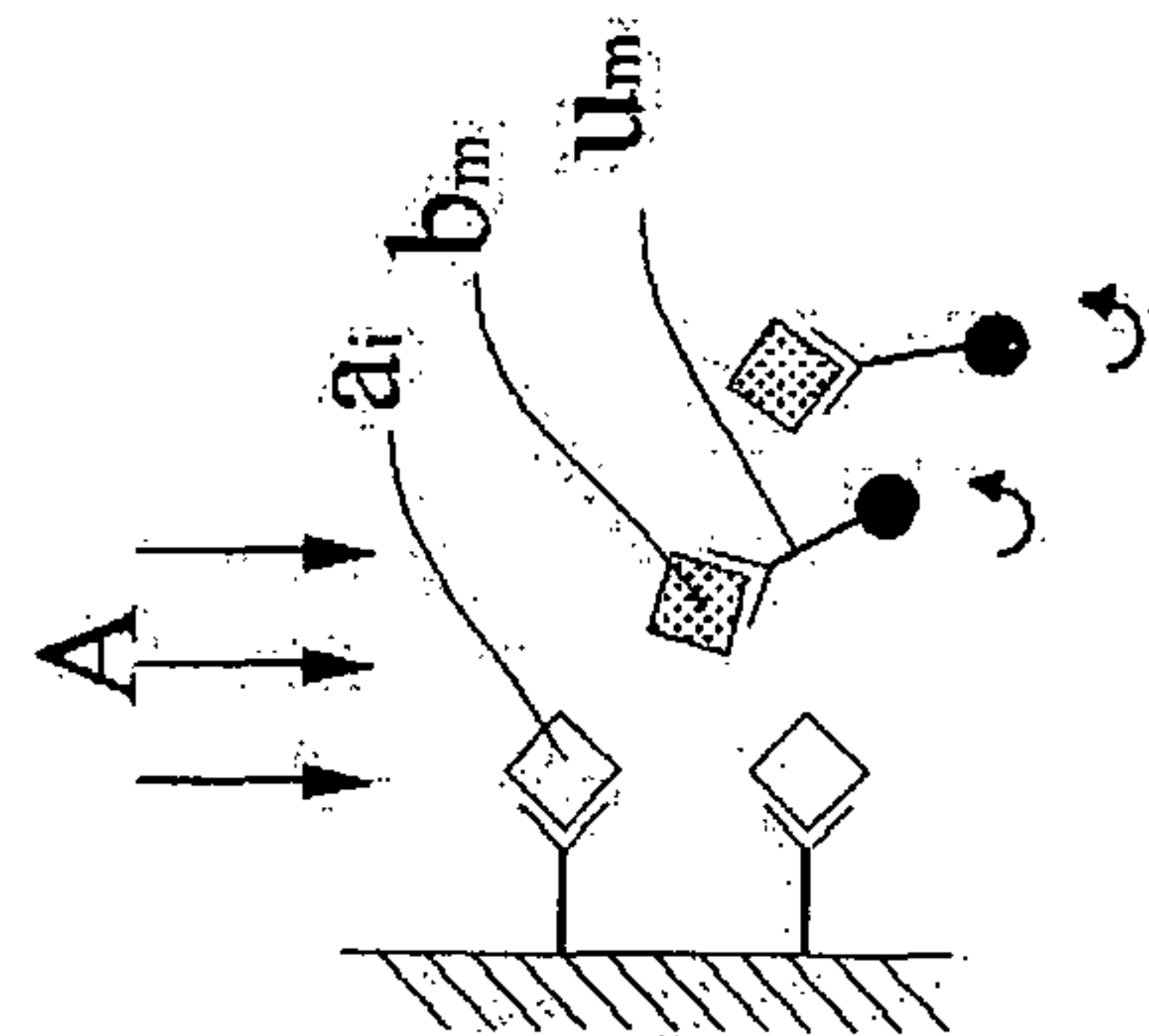
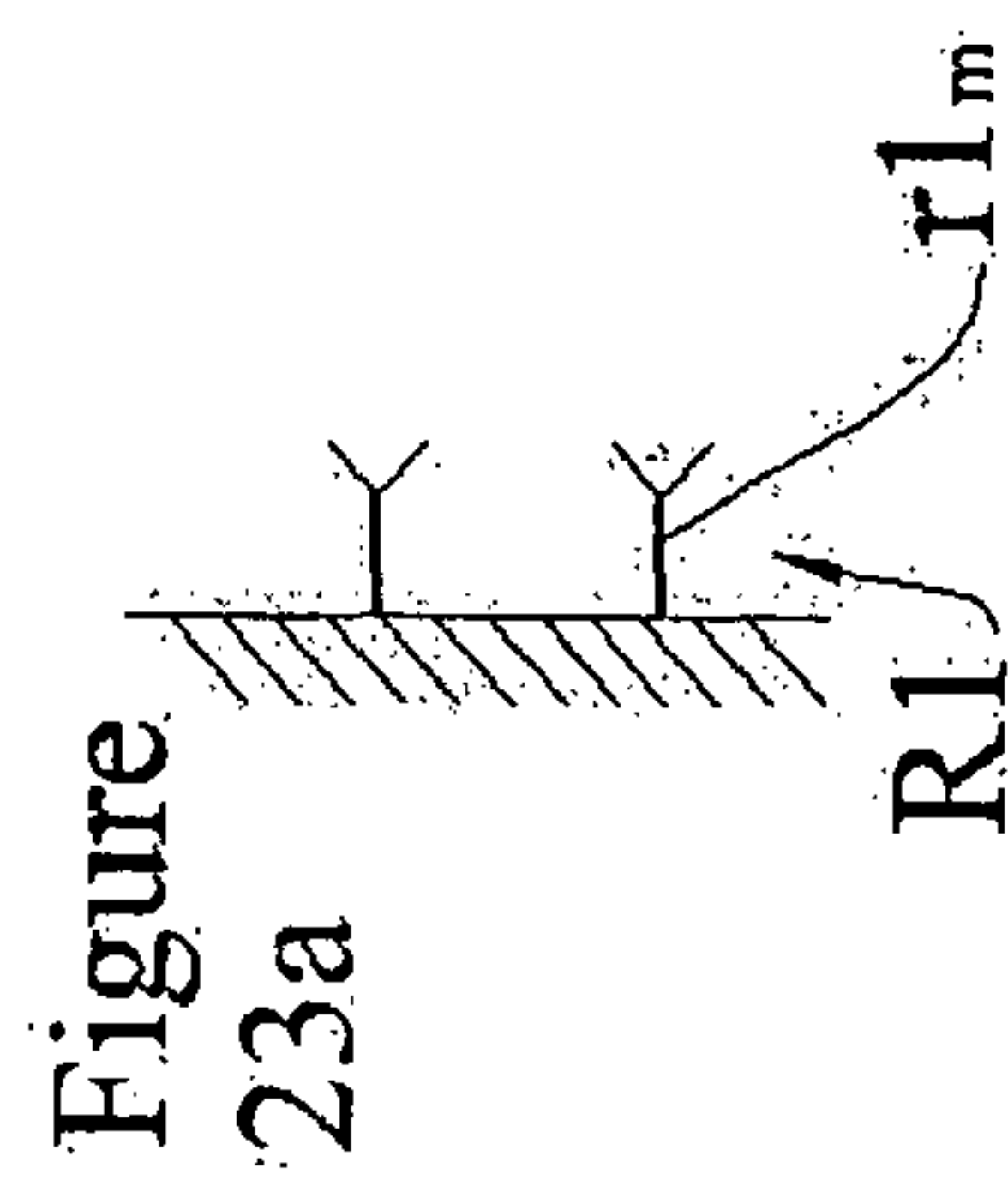
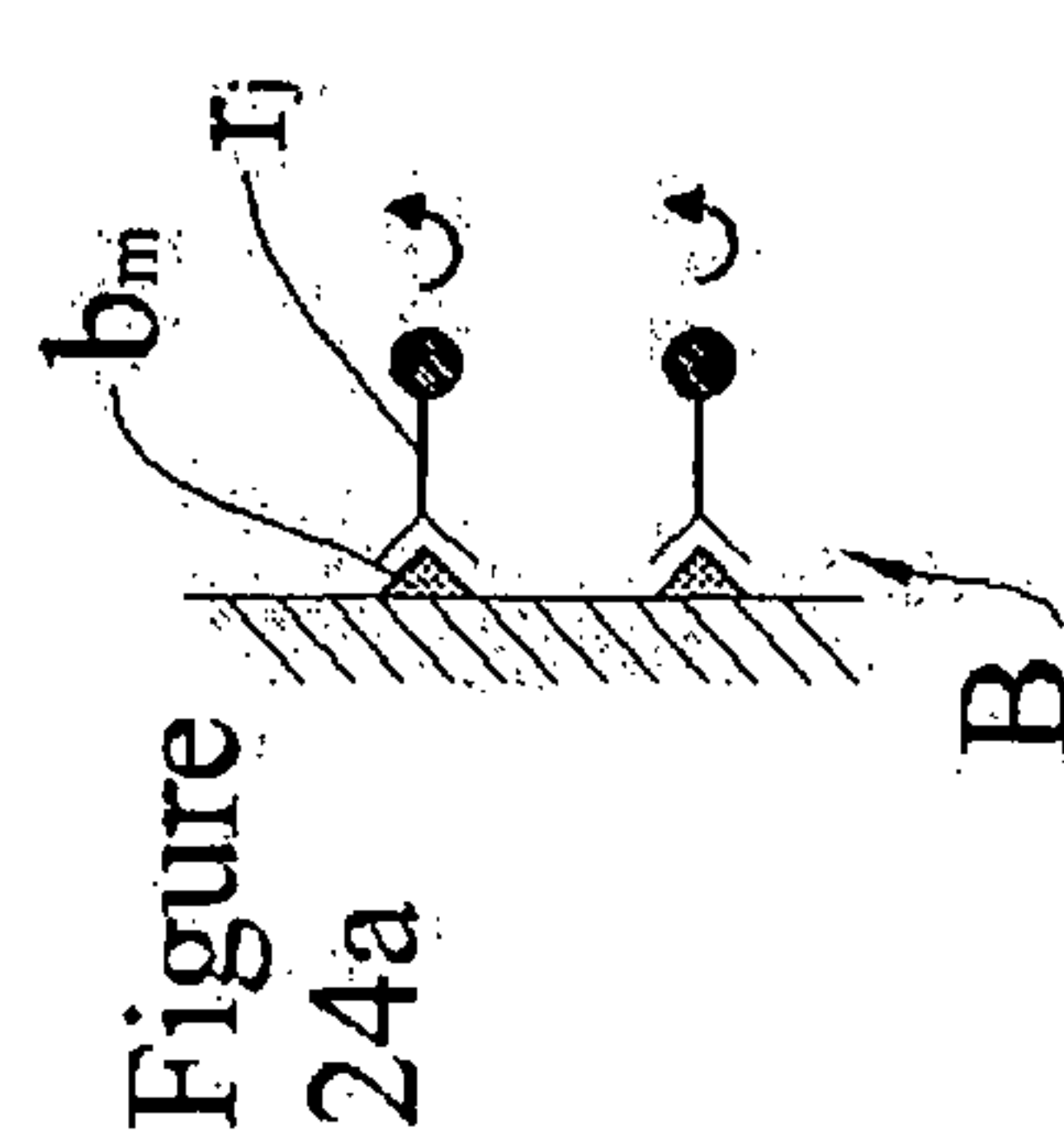
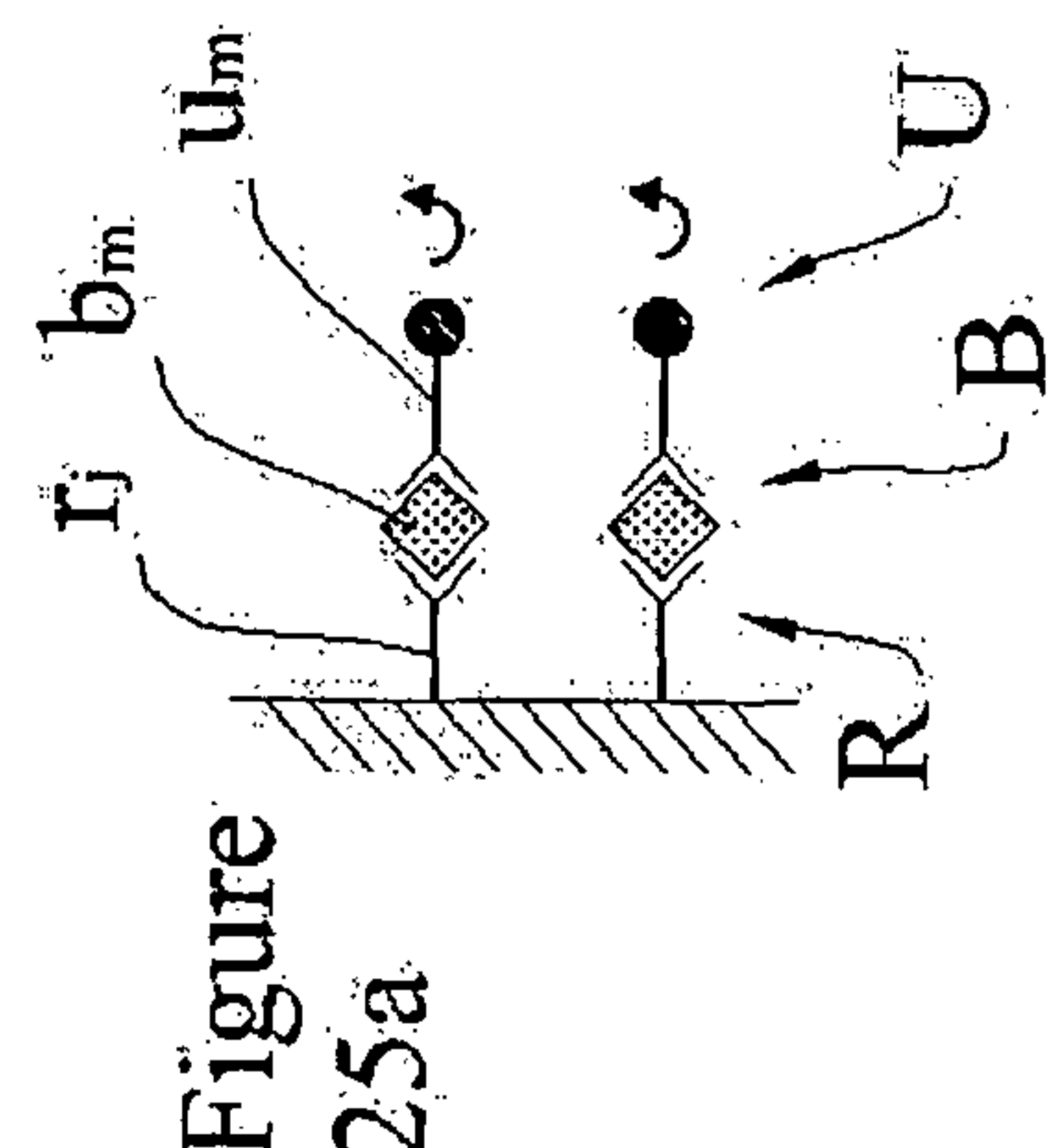


Figure 21





23/23

Figure
23cFigure
23bFigure
24bFigure
25bFigure
23aFigure
24aFigure
25a

