



(12) **DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION**

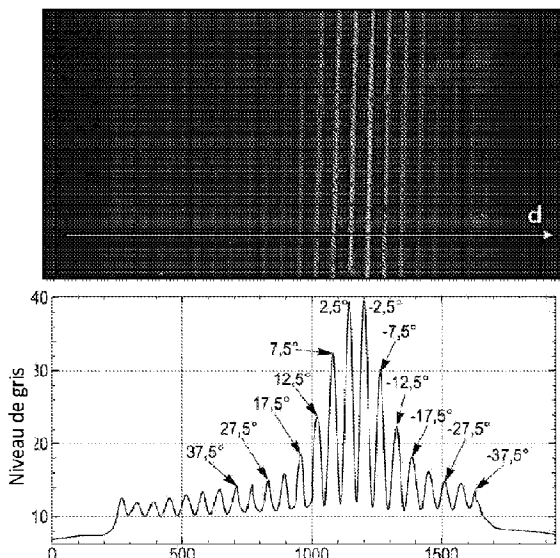
(13) **A1**

(86) **Date de dépôt PCT/PCT Filing Date:** 2022/02/21
(87) **Date publication PCT/PCT Publication Date:** 2022/09/01
(85) **Entrée phase nationale/National Entry:** 2023/07/13
(86) **N° demande PCT/PCT Application No.:** FR 2022/050308
(87) **N° publication PCT/PCT Publication No.:** 2022/180334
(30) **Priorité/Priority:** 2021/02/24 (FR FR2101771)

(51) **Cl.Int./Int.Cl. B01L 3/00** (2006.01),
G01N 15/06 (2006.01), **G01N 15/14** (2006.01),
G01N 33/543 (2006.01)
(71) **Demandeur/Applicant:**
MAGIA DIAGNOSTICS, FR
(72) **Inventeurs/Inventors:**
KAUFFMANN, PAUL, FR;
KIRK, DAMIEN, FR;
FRATZL, MARIO, FR;
GORBENKOV, ROMAN, FR
(74) **Agent:** GOWLING WLG (CANADA) LLP

(54) **Titre : PROCÉDE ET DISPOSITIF D'ANALYSE D'UN LIQUIDE SUSCEPTIBLE DE CONTENIR UN ANALYTE**
(54) **Title: METHOD AND DEVICE FOR ANALYSING A LIQUID LIABLE TO CONTAIN AN ANALYTE**

[Fig. 11]



(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention porte sur un procédé et un dispositif d'analyse d'un liquide susceptible de contenir un analyte. Le procédé d'analyse comprend une étape d'acquisition d'une image numérique d'une surface d'analyse pendant une période d'exposition, à l'aide d'un dispositif de prise de vue présentant un axe optique dirigé vers la surface d'analyse, l'image numérique présentant une variation spatiale d'intensité conforme à un motif de détection lorsque l'analyte est présent dans l'échantillon. Il comprend également une étape de traitement de l'image numérique pour y repérer la variation spatiale d'intensité. Selon l'invention, pendant une partie au moins de la période d'exposition, le support d'analyse est disposé dans un champ magnétique dit « d'illumination » produit par une source magnétique d'illumination. Le champ magnétique d'illumination est parallèle à l'axe optique du dispositif de prise de vue sur une partie au moins de la surface d'analyse.

Date de soumission : 2023/07/13

No de la demande can. : 3205139

Abrégé:

L'invention porte sur un procédé et un dispositif d'analyse d'un liquide susceptible de contenir un analyte. Le procédé d'analyse comprend une étape d'acquisition d'une image numérique d'une surface d'analyse pendant une période d'exposition, à l'aide d'un dispositif de prise de vue présentant un axe optique dirigé vers la surface d'analyse, l'image numérique présentant une variation spatiale d'intensité conforme à un motif de détection lorsque l'analyte est présent dans l'échantillon. Il comprend également une étape de traitement de l'image numérique pour y repérer la variation spatiale d'intensité. Selon l'invention, pendant une partie au moins de la période d'exposition, le support d'analyse est disposé dans un champ magnétique dit « d'illumination » produit par une source magnétique d'illumination. Le champ magnétique d'illumination est parallèle à l'axe optique du dispositif de prise de vue sur une partie au moins de la surface d'analyse.

PROCEDE ET DISPOSITIF D'ANALYSE D'UN LIQUIDE SUSCEPTIBLE DE
CONTENIR UN ANALYTE

5

DOMAINE DE L'INVENTION

Le domaine technique de l'invention est celui de l'analyse
biologique en vue de détecter la présence et/ou la concentration
10 d'un analyte dans un échantillon de liquide, notamment un liquide
biologique. L'invention concerne plus particulièrement un
procédé de détection de la présence et/ou de la concentration
(et plus succinctement « l'analyse ») d'un analyte dans un
échantillon de liquide biologique. Ce procédé peut être mis en
15 œuvre dans un dispositif portable d'analyse immunologique du
type « Point of Care », c'est-à-dire permettant de réaliser et
d'interpréter un test sur place pour prendre une décision
clinique immédiate, au chevet du patient plutôt que dans un
laboratoire central. Le dispositif réalise l'analyse sur un
20 échantillon recueilli sur un support d'analyse, tel qu'une
cartouche micro fluïdique.

ARRIERE PLAN TECHNOLOGIQUE DE L'INVENTION

25

On connaît du document EP3447492 un procédé de capture et de
détection d'une espèce, souvent désignée « analyte », dans un
échantillon d'un liquide, notamment un liquide biologique. Les
principes de capture et de détection de motifs mis en œuvre par
30 ce procédé sont également exposés dans l'article de Fratzl et al
« Magnetophoretic induced convective capture of highly diffusive
superparamagnetic nanoparticles », Soft Matter, 14.
10.1039/C7SM02324C. Ils sont également présentés dans le
document « Rapid immunoassay exploiting nanoparticles and
35 micromagnets: proof-of-concept using ovalbumin model », de

Delshadi S et al, Bioanalysis. 2017 Mar;9(6):517-526. Selon ce procédé, on mélange l'échantillon avec des particules magnétiques de tailles nanométriques ou plus généralement sub-micrométriques respectivement couplées à des éléments de capture
5 aptes à se lier à l'espèce dont on souhaite détecter ou quantifier la présence. L'espèce à détecter, l'analyte, peut être un antigène et l'élément un anticorps, mais la configuration inverse est également possible.

10 On introduit également dans l'échantillon des éléments de détection, par exemple un anticorps ou un antigène de détection portant un marqueur photoluminescent, par exemple fluorescent.

A l'issue de cette étape, on forme ainsi dans la solution des
15 complexes formés de l'élément de capture, de l'analyte, et de l'élément de détection qui sont ensuite immobilisés sur un support comprenant des micro sources magnétiques ordonnées selon un motif spatial déterminé. Le motif est défini par des zones de champ magnétique fort et des zones de champ magnétique faible
20 induisant des gradients de champ magnétique importants. Les complexes entraînés par les particules magnétiques ont tendance à s'agglomérer sur le support au niveau des zones où la norme du champ magnétique est maximale. Les marqueurs photoluminescents (et notamment fluorescents) peuvent rendre
25 apparent le motif spatial déterminé, ce qui signe la présence de l'analyte dans la solution. L'intensité moyenne (spatialement) de ce motif lumineux est usuellement désignée « signal spécifique ».

30 Dans la plupart des cas, et particulièrement lorsque l'analyte est absent de l'échantillon ou lorsque sa quantité est limitée dans l'échantillon, les éléments de détection non liés portant les marqueurs photoluminescents restent dispersés en suspension dans la solution. Ils contribuent à former un fond lumineux

relativement homogène. L'intensité moyenne (spatialement) de ce fond lumineux forme un signal appelé « signal du surnageant ». Outre les marqueurs photoluminescents non liés, ce fond lumineux est également constitué par l'intensité lumineuse émise par toutes les matières photoluminescentes de l'échantillon. Les éléments de capture non liés à l'analyte et à l'élément de détection sont également immobilisés sur le support, mais ne portant pas de marqueurs, ils ne contribuent pas au motif lumineux ou au fond lumineux.

10

L'ordonnement spatial dans le plan du support des micro sources de champ magnétique et l'intensité lumineuse des motifs rendus apparents par les marqueurs photoluminescents permettent de réaliser une détection et une quantification de l'analyte dans l'échantillon sans lavage, c'est-à-dire sans éliminer la solution liquide après avoir immobilisé les complexes à la surface du support, ce qui est particulièrement avantageux. Pour permettre cette détection, on illumine l'échantillon et la surface du support pour permettre la détection des marqueurs photoluminescents et on procède à l'acquisition d'une image numérique. Cette image numérique présente donc une intensité spatialement variable (dans le plan de l'image) selon l'intensité du champ magnétique produit par le support. L'image est traitée pour y repérer cette variation spatiale, et pour déterminer le signal spécifique et le signal du surnageant, et le rapport signal spécifique/signal du surnageant permet de conclure à la présence de l'analyte dans l'échantillon voire d'en estimer la concentration.

30

La simplicité de cette approche, et notamment l'absence d'étape de lavage, permet son intégration dans un dispositif d'analyse immunologique autonome, portable ou transportable « au chevet du patient », sur le terrain et sans pompe ni valve, alors que

traditionnellement ce type d'analyse est conduit dans un laboratoire central.

On cherche généralement à abaisser le plus possible la limite de
5 détection de l'analyte dans l'échantillon. Ceci entraîne à
traiter des images de faible contraste, et les traitements
doivent montrer une très grande sensibilité (pour éviter les
faux négatifs, c'est-à-dire conclure en l'absence de l'analyte
dans l'échantillon alors qu'il était bien présent en faible
10 concentration) et une grande spécificité (pour éviter les faux
positifs, c'est-à-dire détecter la présence de l'analyte dans
l'échantillon alors que ce n'est pas le cas). D'une manière
générale et pour une concentration donnée d'analyte dans
15 l'échantillon, on cherche à former des images ayant un fort
contraste, c'est à dire présentant une variation spatiale
d'intensité de forte amplitude, afin de rendre l'analyse plus
fiable.

20

OBJET DE L'INVENTION

Un but de l'invention est de proposer une solution au moins
partielle à ce problème de fiabilité. Plus précisément, un but
de l'invention est de fournir un procédé d'analyse et un
25 dispositif d'analyse apte à produire une image numérique de la
surface du support présentant, pour une concentration d'analyte
dans l'échantillon donnée, un contraste amélioré vis-à-vis des
images élaborées selon l'état de la technique.

30

BREVE DESCRIPTION DE L'INVENTION

En vue de la réalisation de ce but, l'objet de l'invention
propose un procédé d'analyse d'un liquide susceptible de

contenir un analyte, un échantillon du liquide étant disposé sur une surface d'analyse d'un support d'analyse comportant une face arrière opposée à la surface d'analyse, la surface d'analyse présentant une pluralité de zones d'attraction arrangées selon un motif de détection. L'échantillon comporte des complexes magnétiques comportant l'analyte et un marqueur photoluminescent immobilisés au niveau des zones d'attraction, et/ou des marqueurs photoluminescents surnageant. Le procédé d'analyse comprend une étape d'acquisition d'une image numérique de la surface d'analyse pendant une période d'exposition, à l'aide d'un dispositif de prise de vue présentant un axe optique dirigé vers la surface d'analyse, l'image numérique présentant une variation spatiale d'intensité conforme au motif de détection lorsque l'analyte est présent dans l'échantillon. Il comprend également une étape de traitement de l'image numérique pour y repérer la variation spatiale d'intensité.

Le procédé est remarquable en ce que, pendant une partie au moins de la période d'exposition, le support d'analyse est disposé dans un champ magnétique dit « d'illumination » produit par une source magnétique d'illumination, le champ magnétique d'illumination étant parallèle à l'axe optique sur une partie au moins de la surface d'analyse

Selon d'autres caractéristiques avantageuses et non limitatives de l'invention, prises seules ou selon toute combinaison techniquement réalisable :

- la source magnétique d'illumination est opérable pour disposer le support d'analyse dans le champ magnétique d'illumination ;
- le procédé d'analyse comprend une étape de déplacement du support d'analyse relativement à la source magnétique

d'illumination pour sélectivement disposer le support d'analyse dans et hors du champ magnétique d'illumination;

- 5 • le déplacement du support d'analyse relativement à la source magnétique d'illumination est contrôlé pour ne pas changer la direction ni inverser l'orientation du champ au niveau de la surface d'analyse au cours de ce déplacement ;
- 10 • le déplacement du support d'analyse relativement à la source magnétique d'illumination est contrôlé pour que l'orientation du champ d'illumination réalise au moins une rotation complète ;
- 15 • l'étape d'acquisition comprend une pluralité de périodes d'exposition pour établir, respectivement, une pluralité d'images numériques, et le procédé comprend, entre deux périodes d'exposition, une étape de positionnement au cours de laquelle la position relative de la source magnétique d'illumination vis-à-vis du support d'analyse est
20 modifiée ;
- le procédé d'analyse comprend, avant l'étape d'acquisition, une étape d'attraction des complexes magnétiques éventuellement présents dans l'échantillon pour les
25 immobiliser au niveau des zones d'attraction ;
- l'étape d'attraction comprend l'exposition du support d'analyse à un champ magnétique d'attraction fourni par la source magnétique d'illumination ;
30
- l'étape d'attraction comprend l'exposition du support d'analyse à un champ magnétique d'attraction produit par

une source magnétique d'attraction, distincte de la source magnétique d'illumination ;

- 5 • le champ magnétique d'attraction et le champ magnétique d'illumination présentent les mêmes direction et orientation au niveau de la surface d'analyse.

- 10 • le support d'analyse comprend une couche magnétique définissant au moins en partie les zones d'attraction et un film amagnétique superficiel disposé sur la couche magnétique, le film magnétique superficiel définissant la surface d'analyse.

Selon un autre aspect, l'objet de l'invention propose un
15 dispositif d'analyse comprenant :

- un support d'accueil pour recevoir et placer en position d'acquisition une surface d'analyse d'un support d'analyse et une pluralité de zones d'attraction arrangées selon un motif de détection sur la surface d'analyse ;
- 20 - un dispositif de prise de vue présentant un axe optique et une profondeur de champ, le dispositif de prise de vue étant agencé pour recevoir la surface d'analyse dans sa profondeur de champ lorsque le support d'analyse est en position d'acquisition ;
- 25 - une source magnétique d'illumination apte à produire un champ magnétique dit « d'illumination » auquel est exposé le support d'analyse lorsque celui-ci est en position d'acquisition, le champ magnétique d'illumination étant parallèle à l'axe optique sur une partie au moins de la
30 surface d'analyse.

Selon d'autres caractéristiques avantageuses et non limitatives de cet aspect de l'invention, prises seules ou selon toute combinaison techniquement réalisable :

- le dispositif de prise de vue est disposé d'un côté du support d'accueil, et la source magnétique d'illumination est disposé de l'autre côté du support d'accueil ;

5

- la source magnétique d'illumination est mobile pour sélectivement disposer le support d'accueil dans le champ magnétique d'illumination ou disposer le support d'accueil hors du champ magnétique d'illumination ;

10

- le dispositif d'analyse comprend une source magnétique d'attraction, distincte de la source magnétique d'illumination, pour produire un champ magnétique d'attraction ;

15

- le dispositif d'analyse comprend un rail de transfert pour déplacer le support d'analyse d'une position d'incubation où il peut être soumis au champ produit par la source magnétique d'attraction à la position d'acquisition où il peut être soumis au champ d'illumination produit par la source magnétique d'illumination ;

20

- le dispositif comprenant en outre un support d'analyse disposé sur le support d'accueil, le support d'analyse comprend une couche magnétique définissant au moins en partie les zones d'attraction et un film amagnétique superficiel disposé sur la couche magnétique, le film magnétique superficiel définissant la surface d'analyse.

25

30

BREVE DESCRIPTION DES FIGURES

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront de la description détaillée de l'invention qui va suivre en référence aux figures annexées sur lesquels :

5 [Fig. 1]

[Fig. 2] Les figures 1 et 2 représentent, en perspective et en vue éclatée, une cartouche formant un exemple préféré d'un support d'analyse permettant la mise en œuvre d'un procédé conforme à l'invention ;

10

[Fig. 3] La figure 3 représente une vue en coupe, au niveau des chambres d'analyse, de la cartouche représentée sur les figures 1 et 2.

15

[Fig. 4] La figure 4 représente schématiquement en vue de dessus un motif de détection défini par l'aimantation produite par une couche magnétique intégré dans le support d'une cartouche, le champ magnétique présent dans une chambre d'analyse et la norme de ce champ ;

20

[Fig. 5] La figure 5 représente les étapes principales d'un procédé conforme à l'invention ;

25

[Fig. 6] La figure 6 représente une image d'une surface d'analyse dont on a fait l'acquisition au cours d'un procédé conforme à l'invention ;

30

[Fig. 7] La figure 7 illustre l'application d'un champ magnétique d'illumination à un support lors d'une étape d'acquisition d'un procédé conforme à l'invention ;

[Fig. 8a]

[Fig. 8b] Les figures 8a et 8b représentent deux configurations possibles d'une source magnétique d'illumination ;

[Fig. 9] La figure 9 représente une source magnétique d'illumination mobile ;

5 [Fig. 10] La figure 10 représente un équipement d'analyse selon un mode de réalisation ;

[Fig. 11] La figure 11 illustre le bénéfice procuré par l'application d'un champ magnétique d'illumination conforme à
10 l'invention.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Support d'analyse

15 Les figures 1 et 2 représentent une cartouche 1 pour recevoir des échantillons d'un liquide, typiquement un liquide biologique, qui est susceptible de contenir un analyte que l'on souhaite détecter ou dont on souhaite déterminer la concentration. Par souci de brièveté, on désignera par le terme
20 « analyse » les étapes de détection de l'analyte et/ou les étapes de détermination de sa concentration dans l'échantillon de liquide. La cartouche 1 représentée sur ces figures forme un exemple préféré, mais nullement limitatif, de mise en œuvre d'un support d'analyse dans un procédé conforme à l'invention, ce
25 support d'analyse étant destiné à recevoir l'échantillon à analyser.

Cette cartouche 1 comporte une extrémité de préhension 1a, qui permet de la manipuler. L'extrémité de préhension 1a de la
30 cartouche porte ici une étiquette, disposée du côté de la face supérieure de la cartouche et permettant notamment de l'identifier à l'aide d'une marque d'identification, par exemple un code barre ou d'un code bidimensionnel, permettant une identification et une traçabilité des analyses effectuées au

moyen de la cartouche d'analyse 1 en question. Le moyen d'identification peut de manière alternative comprendre une puce « RFID ».

5 La cartouche 1 comporte également une partie microfluidique 1b. Cette partie s'étend selon un plan principal destiné à être positionné horizontalement. Comme cela est illustré sur les figures 1, 2, elle comprend une ouverture 2 de déversement permettant l'introduction du liquide biologique dans la
10 cartouche 1, par exemple par l'intermédiaire d'une pipette. L'ouverture 2 débouche dans un réseau de canaux 4 s'étendant dans le plan principal de la cartouche 1 et permettant l'écoulement et la distribution du liquide biologique dans une pluralité de chambres d'analyse 5 par l'intermédiaire de canaux,
15 dits « amonts », du réseau de canaux 4.

Le réseau de canaux 4 de la cartouche 1 comprend également des canaux d'événement qui relie fluidiquement et respectivement les chambres d'analyse 5 à des événements 3, ces événements permettant
20 de chasser l'air du réseau fluide de la cartouche 1 au fur et à mesure de la progression du liquide biologique dans ce réseau.

L'échantillon analysé est formé du liquide biologique qui emplit
25 une chambre 5, et la cartouche 1 illustrée permet donc de conduire une pluralité d'analyses sur le liquide biologique, une analyse pouvant être indépendamment conduite sur les échantillons respectivement détenus dans les chambres 5. L'ouverture 2, les événements 3 et le réseau de canaux 4 reliant
30 l'ouverture 2 aux événements 3 définissent une pluralité de voies d'analyse de la cartouche 1. On pourrait naturellement prévoir une cartouche ne contenant qu'une seule chambre d'analyse 5, bien que la faculté de disposer de plusieurs chambres d'analyse dans une même cartouche soit particulièrement avantageux.

Dans l'exemple représenté sur les figures 1 et 2, l'ouverture 2 est surmontée d'un réservoir 2', saillant sur une face supérieure de la cartouche 1. Le réservoir présente une capacité suffisante
5 pour détenir un volume de liquide biologique au moins égal au volume du réseau fluidique de la cartouche 1 (c'est-à-dire le réseau de canaux 4, y compris les chambres d'analyses 5 et les canaux d'événement). Ce volume peut être typiquement compris entre 5 mm³ et 500 mm³, et plus précisément entre 20 mm³ et
10 100 mm³.

Similairement, les événements 3 sont respectivement surmontés de parois périphériques afin de retenir un volume de liquide biologique en excès, selon le principe des vases communicant. Avantageusement, ces parois présentant une hauteur au moins
15 égale à la hauteur du réservoir 2' afin d'éviter que le liquide ne s'échappe de la cartouche, ce qui pourrait poser des problèmes sanitaires, voire même endommager un dispositif d'analyse dans lequel la cartouche est destinée à s'insérer.

20 A titre d'illustration, la cartouche 1 peut présenter une dimension comprise entre 2 cm et 10 cm en largeur et en longueur, et présenter une épaisseur comprise entre 4mm et 10mm. Chaque chambre 5 peut présenter un volume typiquement compris entre 1 mm³ et 50 mm³ pour recevoir l'échantillon, avantageusement
25 entre 5 mm³ et 25 mm³.

La cartouche 1 est formée d'un support d'analyse 6 et d'un capot supérieur 7 recouvrant le support. Le support 6 et le capot supérieur 7 sont assemblés l'un à l'autre en mettant en vis-à-
30 vis leurs surfaces dites « principales ». Le réseau fluidique (canaux, chambre...) de la cartouche 1 est défini par des évidements formés sur la surface principale du support d'analyse 6 et/ou sur la surface principale du capot supérieur 7, c'est-à-dire sur les faces de ces deux éléments qui sont destinées à

être assemblées l'une à l'autre. La surface principale du support d'analyse 6 constitue donc le fond des chambres 5 d'analyse de la cartouche, et chacun de ces fonds sera désigné par surface d'analyse 6e (visible sur la figure 3) dans la suite de cette description. Pour être complet, le support d'analyse 6 présente également une face dite « arrière » 8, opposée à sa surface principale qui porte la ou les surfaces d'analyse 6e de la cartouche 1.

Le capot supérieur 7, au moins pour la partie qui surplombe les chambres d'analyse 5, est formé d'une matière transparente dans la gamme de longueurs d'onde d'émission des marqueurs photoluminescents lorsque la cartouche est exploitée pour l'analyse immunologique présentée en introduction de cette demande. Il peut s'agir d'une matière plastique par exemple à base de polycarbonate, de copolymère cyclo oléfinique ou de polystyrène. Il peut encore s'agir de verre. La surface extérieure du capot 7 est préférentiellement optiquement polie au moins au droit des chambres d'analyse 5. Ces caractéristiques permettent et favorisent l'analyse optique des échantillons de liquide biologique contenu dans les chambres 5, comme cela sera exposé dans une section ultérieure de cette description.

Le réseau fluidique s'étend donc dans le plan principal de la cartouche. Il est de dimension millimétrique, c'est-à-dire que la largeur des canaux du réseau 4 et des chambres d'analyse 5 est typiquement comprise entre 0,1 mm et 10mm. La hauteur de ces éléments, c'est-à-dire leur étendue selon une direction perpendiculaire au plan principal de la cartouche 1, est également millimétrique, entre 0,1 mm et 10mm. Le liquide biologique se propage dans ce réseau par capillarité.

Bien naturellement, on peut prévoir une cartouche comportant un réseau fluidique plus simple ou plus complexe que celui pris en

exemple. Ainsi, une voie d'analyse de la cartouche peut inclure d'autres chambres que la chambre d'analyse 5, comme par exemple une ou une pluralité de chambres d'incubation disposée en amont de la chambre d'analyse 5. Ces chambres d'incubation peuvent
5 comporter des réactifs distincts auxquels le fluide se mélange avant d'être transporté dans la chambre d'analyse 5. Le réseau de canaux 4 peut donc également être plus complexe que celui représenté sur les figures, et s'étendre dans chaque voie d'analyse, de l'ouverture 2 à l'évent 3, en reliant fluidiquement
10 les différentes chambres selon toute configuration envisageable. Dans une configuration alternative à celle représentée sur la figure 1, on pourrait prévoir que la cartouche présente une pluralité d'ouvertures, par exemple une ouverture dédiée à chaque chambre de la cartouche.

15

En référence à la figure 2, le support d'analyse 6 est composé d'un substrat rigide 6a comportant une couche ou une zone magnétique 6b. Le substrat 6a peut être formé d'une matière
20 plastique. La couche/zone magnétique 6b peut être disposée sur le substrat 6a, ou intégrée à ce substrat, au moins au niveau des chambres d'analyse 5 du réseau fluide. Elle ne recouvre pas nécessairement toute la surface du substrat 6a.

25 La couche magnétique 6b est typiquement composée de matériaux composites magnétiques, tels que des ferrites, aléatoirement distribués dans un polymère ou bien orientés selon un axe de pré-orientation. Il peut s'agir de matériaux composites ferromagnétiques durs, présentant une coercivité comprise entre
30 0,01 T et 0,5 T, avantageusement entre 0,25 T et 0,4 T. Cette couche magnétique peut être similaire à une bande magnétique d'enregistrement conventionnelle.

Le substrat 6a comporte un film amagnétique 6c (ou une pluralité de tels films) en recouvrement de la couche magnétique 6b, et plus généralement du substrat 6a. Ce film amagnétique superficiel, d'une épaisseur qui peut être comprise entre 10 et 5 100 microns par exemple, vise à éloigner la couche magnétique 6b du fond 6e de la chambre d'analyse 5. Sa surface exposée dans les chambres 5 de la cartouche 1 forment les surfaces d'analyse 6e de ces chambres 5. Pour ne pas perturber la mesure, le film amagnétique superficiel 6a présente une faible autofluorescence. 10 Par souci de clarté, on désigne par « amagnétique » un matériau dont la susceptibilité magnétique est très faible, inférieure à 10^{-2} , comme un matériau paramagnétique ou diamagnétique. Le film amagnétique 6c peut par exemple être formé d'un matériau plastique, tel que du polypropylène.

15

Outre le substrat 6a, le support d'analyse 6 de la figure 2 comprend également un film intercalaire adhésif 6d disposé sur le film amagnétique superficiel 6c. Le film intercalaire 6d de la figure 2 présente une découpe selon un motif correspondant au 20 réseau de canaux amonts 4 et aux chambres d'analyse 5 et à l'ouverture 2. D'une manière générale, le film intercalaire 6d présente des découpes visant à définir une partie au moins du réseau fluide de la cartouche. Le film intercalaire 6d permet également d'assembler et de retenir hermétiquement l'un à 25 l'autre le capot supérieur 7 au support d'analyse 6 au niveau de leurs surfaces en contact. Il peut s'agir d'un film adhésif double face. Comme cela est bien connu en soi, un tel film est constitué d'une bande, par exemple plastique, dont les deux faces sont enduites d'un matériau adhésif.

30

On peut naturellement envisager d'autres moyens pour définir le réseau fluide de la cartouche 1 que de munir le support d'analyse 6 d'un film intercalaire prédécoupé. Qu'un tel film soit présent ou pas, la cartouche 1 peut être constituée en

assemblant le support d'analyse 6 au capot supérieur 7. On note également que d'une manière générale, il n'est pas nécessaire de munir le support 6 d'un capot supérieur, bien que ce mode de mise en œuvre soit préféré.

5

Revenant à la description du caractère magnétique de la cartouche, la couche magnétique 6b comprend une succession de régions polarisées présentant des orientations et/ou des directions différentes (préférentiellement de même direction mais d'orientation opposées telles que sur la figure 3). Comme cela est représenté sur la figure 4 qui représente en vue de dessus la portion de la couche magnétique 6b formant (avec le film amagnétique superficiel 6c) le fond d'une chambre 5, i.e. la surface d'analyse 6e, les régions polarisées magnétiquement s'étendent en lignes selon une direction principale dans l'exemple représenté.

Aux interfaces entre deux zones de polarisations différentes, on crée des régions de relativement forte intensité magnétique sur la surface d'analyse, i.e. le fond de la chambre d'analyse 5. Ces régions forment des zones d'attraction de la surface d'analyse. Les gradients à la surface de la couche amagnétique 6c peuvent présenter une valeur typique comprise entre 5 T/m et 1000 T/m, préférentiellement 50 T/m et 150 T/m. Les zones d'attraction sont donc agencées sous la forme d'une pluralité de lignes Za dirigée selon la direction principale. L'agencement particulier de ces lignes définit, en combinaison, un motif de détection.

Il est entendu que l'agencement en lignes pris en exemple ne forme qu'un cas particulier d'un motif de détection. Une cartouche 1 est plus généralement munie de régions polarisées magnétiquement et définissant, dans chaque chambre d'analyse 5,

un motif de détection bien déterminé, mais dont la configuration peut être librement choisie.

On a représenté également sur la figure 4 respectivement le champ
5 Bc généré au niveau de la surface d'analyse 6e d'une chambre 5
par la couche magnétique 6b, et la norme de ce champ. Comme cela
sera exposé dans suite de cet exposé, il peut être utile
d'ajouter un champ additionnel externe Bext, au champ produit
par la couche 6b. On a représenté sur la figure 4 ce champ
10 extérieur Bext qui se combine au champ Bc produit par la couche
6b et la norme de ce champ combiné. On observe que l'application
de ce champ magnétique extérieur Bext peut conduire à éliminer
certaines zones d'attraction Za produite lorsque seul le champ
fourni par la couche magnétique 6b est présente. Mais dans tous
15 les cas, ces zones d'attractions sont disposées selon des lignes
Za parallèles à la direction principale, ou plus généralement
selon un motif de détection dont les caractéristiques sont
parfaitement déterminées.

20 Dans le cas d'une chambre 5 présentant les dimensions indiquées
précédemment, on peut envisager de former un motif de détection
comprenant entre 2 et 50 lignes, celles-ci présentant une
épaisseur comprise entre 1 microns et 150 microns
(avantageusement entre 5 microns et 30 microns) et séparées entre
25 elles d'un espacement compris entre 5 microns et 300 microns,
avantageusement entre 25 microns et 200 microns.

En référence à la figure 3, et selon un mode de mise en œuvre
particulier, la cartouche 1 a été avantageusement préparée pour
30 placer dans chaque chambre 5 une quantité maîtrisée de particules
magnétiques de dimensions nanométriques, typiquement comprise
entre 25 nm et 500nm, et préférentiellement entre 100 et 300nm.
Dans un exemple particulier, ces particules présentent une
dimension de 200nm. Ces particules se présentent typiquement

sous la forme de billes présentant des caractéristiques superparamagnétiques et sont biocompatibles. Elles peuvent notamment être couvertes d'un polymère (de type polystyrène) disposant d'un traitement de surface qui leur permet d'être

5 fonctionnalisées par des protéines de type Ac ou Ag. Cette fonctionnalisation pourrait également correspondre au greffage de brins d'ADN ou d'ARN. Les particules magnétiques sont liées à des agents de capture aptes à s'associer à l'analyte. On désigne par « éléments de capture » cette association. La

10 quantité maîtrisée des éléments de capture 9 est telle que leur concentration dans le volume de la chambre une fois remplie par le liquide biologique soit comprise entre 10^6 particules/ml et 10^{12} particules/ml, et avantageusement comprise entre 10^8 particules/ml et 10^9 particules/ml. La quantité maîtrisée des

15 éléments de capture 9 est ici disposée sous la forme d'un amas formé de nanoparticules magnétiques maintenues entre elles, et sur lesquelles des agents de capture sont greffés, les agents de capture étant configurés pour se lier spécifiquement avec l'analyte. Cet amas est adhérent sur la surface d'analyse 6e de

20 la chambre 5, c'est à dire sur le film amagnétique superficiel 6c formant le fond de cette chambre. Par « nanoparticules magnétiques maintenues entre elles », on entend un ensemble de nanoparticules liées entre elles, la cohésion entre ces nanoparticules pouvant être directe ou indirecte. Une cohésion

25 directe peut notamment être assurée par des nanoparticules sèches ou lyophilisées, tandis qu'une cohésion indirecte peut être assurée par un matériau d'encapsulation. A cet égard le matériau d'encapsulation peut comprendre du sucre (tréhalose, glucose...) ou des solution visqueuses (par exemple Tween), ou du

30 glycérol. Le maintien des nanoparticules entre elles, et sous forme d'amas, permet d'assurer une meilleure stabilité de ces dernières dans le temps. La mise en œuvre d'un matériau d'encapsulation permet de faciliter la mise en suspension de

nanoparticules présentée dans la suite de la suite de la description.

5 Similairement, les chambres 5 contiennent avantageusement chacune un amas d'éléments de détection 10 adhérent sur le fond de ces chambres. Ces éléments de détection 10 sont également susceptibles de se lier à l'analyte et portent des marqueurs photoluminescents, par exemple fluorescents.

10 Les amas d'éléments de capture 9 et de détection 10 sont également visibles sur la figure 2. Ils peuvent être rendus adhérents au support 6 en des emplacements correspondant à la position des chambres d'analyse 5, avant que le capot supérieur 7 soit placé sur le support 6. On pourra s'aider des évidements 15 du support 6 qui définissent notamment l'empreinte des chambres 5, pour repérer ces emplacements.

On peut prévoir que chaque chambre 5 d'une cartouche 1 soit préparée pour recevoir des éléments de capture 9 et/ou des 20 éléments de détection 10 de natures différentes, de manière à procéder à des analyses multiples du liquide biologique introduit dans la cartouche 1. On peut également prévoir que le motif de détection encodé par la portion de la couche magnétique 6b qui est disposée au niveau d'une chambre 5 soit différent 25 d'une chambre à l'autre.

Utilisation de la cartouche pour la capture et la détection de l'analyte

30 Lorsque l'on introduit du liquide biologique à analyser dans la cartouche 1, celui-ci s'écoule dans le réseau de canaux 4 pour emplir les chambres 5 d'analyse et se propager dans les canaux d'événement.

Les étapes de capture et de détection qui suivent sont
préférentiellement appliquées à chaque chambre 5 individuellement,
successivement, lorsque la cartouche 1 présente une telle
pluralité de chambres 5 plutôt que collectivement. On maîtrise
5 ainsi précisément la durée de chacune de ces étapes pour chaque
échantillon contenu dans une chambre 5, et donc la précision de
l'analyse. Il n'est toutefois pas totalement exclu que ces
étapes, ou certaines d'entre-elles s'appliquent collectivement
à une pluralité de chambres 5.

10

Les étapes principales du procédé d'analyse sont représentées
sur la figure 5.

15

Ainsi, au cours d'une première étape, les éléments de détection
10 et les éléments de capture 9 sont respectivement suspendus
dans l'échantillon de chaque chambre 5 pour s'y mélanger. Cette
mise en suspension peut notamment comprendre une
désolidarisation des amas du fond des chambre 5 ainsi qu'une
désolidarisation des éléments 9, 10 entre eux afin de les
20 disperser dans l'échantillon. A cette fin, des moyens de
vibrations, par exemple un actionneur piézoélectrique, peuvent
être mis en œuvre. Ces moyens de vibrations sont notamment
adaptés pour imposer une vibration au fond d'une chambre 5
déterminée ou d'une pluralité de chambres 5 de la cartouche 1.

25

Cette vibration permet de générer un champ de pression acoustique
dans le liquide présent dans la chambre d'analyse, et ainsi de
détacher les amas et mettre en suspension les éléments 9, 10
formant ces amas. On note que cette étape doit combattre les
forces d'attraction présente entre les particules magnétiques
30 des éléments de capture 9 et la couche magnétique 6b (écranée
par le film amagnétique superficiel 6c), ce qui n'est pas
conventionnel.

On précise qu'il n'est nullement nécessaire d'avoir prévu de placer les éléments de capture 9 et de détection 10 sous la forme d'amas dans les chambres 5 de la cartouche (ou dans un autre emplacement de la cartouche) en vue de leur mélange à l'échantillon à analyser et, dans une variante de mise en œuvre ce mélange est réalisé, avec le liquide à analyser, avant d'introduire ce liquide dans la cartouche. L'étape précédente de resuspension est par conséquent parfaitement optionnelle.

10 Quel que soit la manière avec laquelle ces éléments 9, 10 sont mélangés au liquide, au cours de la période d'incubation qui suit, et lorsque l'analyte est présent dans l'échantillon, on forme des complexes comprenant un élément de capture 9, l'analyte, et un élément de détection 10.

15 A l'issue de la période d'incubation, les complexes comportant l'analyte et un marqueur photoluminescent sont immobilisés sur la surface d'analyse 6e de la chambre 5 en s'agglomérant de manière privilégiée au niveau des maxima d'intensité de champ magnétique (c'est à dire les zones d'attraction de la surface d'analyse 6e). Ils s'arrangent selon le motif de détection définie par la couche magnétique 6b. Les éléments de détection 10, i.e. les marqueurs photoluminescents, en excès restent en suspension dans l'échantillon. Les éléments de capture 9 non complexés, et donc non associés à des éléments de détection 10, sont également immobilisés sur la surface d'analyse 6e de la chambre 5. En l'absence de marqueurs photoluminescents, ils ne peuvent toutefois être rendus visibles dans la suite des étapes du procédé d'analyse.

30 Cette immobilisation peut notamment être favorisée au cours d'une étape d'attraction des particules magnétiques comprises dans les complexes magnétiques et/ou dans les éléments de capture 9 présents dans l'échantillon. Au cours de cette étape d'attraction, on expose la chambre 5 à un champ magnétique

d'attraction fourni par une source magnétique externe dite « d'attraction ». Le champ magnétique d'attraction exacerbe le champ magnétique produit par la couche magnétique 6b. Il aimante les particules magnétiques, même celles éloignées du fond de la chambre, ce qui permet d'accroître la force de capture qui s'applique. Il permet d'attirer et immobiliser les complexes sur la surface d'analyse 6e, comme cela a été exposé en relation avec la description de la figure 4. Le champ produit par la source magnétique d'attraction permet également d'aimanter les particules superparamagnétiques de l'échantillon. On favorise de la sorte la migration de ces particules et des complexes lorsque ceux-ci sont présents vers la surface du support 6 pour les immobiliser.

On peut maîtriser parfaitement la durée de la période d'incubation en opérant, au moment voulu, la source magnétique d'attraction de manière à disposer la chambre 5 dans le champ magnétique d'attraction.

Ce champ magnétique d'attraction présente, au niveau de la surface d'analyse d'une chambre, une intensité comprise entre 5mT et 400mT, avantageusement entre 50mT et 200mT. Une intensité faible tend à augmenter la durée de cette étape d'attraction, et une intensité excessive, par exemple supérieure à 400mT pourrait excéder la valeur du champ coercitif de la couche magnétique 6b. Aussi, pour préserver l'aimantation de cette couche et le motif de détection que cette aimantation définit, il est préférable de limiter l'intensité du champ magnétique d'attraction sous le seuil de 400mT. Lorsque l'intensité du champ magnétique d'attraction est comprise dans la gamme préférée entre 50mT et 200mT, l'étape d'attraction s'étend pendant une période comprise entre 20 s et 5 min. La source magnétique d'attraction est opérée, à l'issue de cette période, pour que la chambre 5 ne soit plus exposée au champ

magnétique d'attraction ou, pour le moins, de manière non significative.

5 Le champ produit par la source magnétique d'attraction est
préférentiellement dirigé orthogonalement à la surface d'analyse
6e pour s'additionner au champ généré par la couche magnétique
6b, et ainsi augmenter l'intensité du champ magnétique dans les
zones d'attraction Za, et renforcer le motif de détection, mais
d'autres directions sont possibles, notamment parallèlement à
10 cette surface.

Comme on l'a vu précédemment, la présence de ce champ peut
conduire à modifier l'arrangement en ligne Za des zones
d'attraction, ou plus généralement à redéfinir le motif de
15 détection tel que celui-ci est encodé par la couche magnétique
6b. Le champ produit par la source magnétique d'attraction peut
être continu ou pulsé, dans ce cas avec une durée d'impulsion
typiquement supérieure à 1 ms, ou supérieure à 10ms ou même
100ms.

20 Plusieurs approches sont possibles pour sélectivement placer une
chambre 5 dans et hors du champ magnétique produit par la source
d'attraction. La source magnétique d'attraction peut ainsi être
activée électriquement. Elle peut être dans ce cas constituée
25 par un électro-aimant, disposé à proximité de la chambre 5. On
peut alors commander la source magnétique d'attraction pour
« allumer ou éteindre » à loisir le champ magnétique produit.
Alternativement, on peut prévoir que la source magnétique
d'attraction puisse se déplacer relativement au support
30 d'analyse 6 pour être sélectivement disposée dans une première
position, dans laquelle la chambre est essentiellement hors du
champ produit par la source magnétique d'attraction ou être
sélectivement disposée dans une deuxième position, dans laquelle
la chambre est dans le champ produit par la source magnétique

d'attraction. On peut ainsi choisir de déplacer la source magnétique d'attraction et/ou la cartouche.

5 Tout comme l'étape de resuspension (lorsque celle-ci est présente), l'étape d'attraction peut être menée sur une unique chambre 5 de la cartouche 1, en localisant le champ magnétique d'attraction produit par la source magnétique d'attraction principalement au niveau de cette chambre 5. Alternativement, on peut prévoir que l'étape d'attraction soit menée sur une
10 pluralité de chambres 5 de la cartouche 1 simultanément, voire sur toutes les chambres 5 de la cartouche 1 simultanément.

On note que l'étape d'attraction des complexes magnétiques éventuellement présents dans l'échantillon pour les immobiliser
15 au niveau des zones d'attraction n'est nullement une étape nécessaire ni limitée à ce qui vient d'être exposée. On peut prévoir d'immobiliser ces complexes dans des zones d'attraction d'une surface d'analyse par l'intermédiaire d'autres approches. Ces complexes peuvent ainsi être manipulés par des méthodes
20 électro-acoustiques, à l'aide d'une pince acoustique, électrophorétiques, diélectrophorétiques, voire même optique, pour les confiner dans ces zones. Ces forces volumiques appliquées sur ces particules sont respectivement induites par les gradients de champs de pression acoustiques, électriques ou
25 optiques qui interagissent avec les particules présentant des propriétés acoustiques, diélectriques ou optiques différentes de leur milieu.

On peut également envisager de disposer les éléments de capture
30 et/ou les éléments de détection selon un motif directement sur le support d'analyse, par exemple à l'aide d'une technique d'impression à jet d'encre ou d'impression par micro-contact qui permettent de bien contrôler l'alignement des particules magnétiques des éléments de capture. On définit de la sorte très

directement les zones d'attraction. Dans cette approche alternative, les éléments de capture disposés en surface du support réagissent avec l'analyte (et, éventuellement, avec les éléments de détection) contenu dans le liquide biologique ou des
5 microgouttes de ce liquide déversées ou déposées sur la surface pour former les complexes. Cette réaction de surface pourra être accélérée grâce à un champ magnétique. Les éléments de détection peuvent être introduits ultérieurement à la formation des complexes, après une éventuelle étape de lavage.

10

Dans tous les cas, et quel que soit la séquence d'étapes appliquée, la présence d'un analyte dans l'échantillon conduit à former des complexes magnétiques comportant l'analyte et un marqueur photoluminescent sur une surface d'analyse d'un support
15 et selon un motif de détection prédéfini.

20

Poursuivant la description des étapes composant le procédé d'analyse, celui-ci comprend une étape d'acquisition d'une image numérique de la surface d'analyse 6e. Dans l'exemple pris en illustration, la surface d'analyse forme le fond d'une chambre
5 de la cartouche 1. L'acquisition de l'image numérique se déroule pendant une période d'exposition, à l'aide d'un dispositif de prise de vue présentant un axe optique dirigé vers la surface d'analyse 6e. La surface d'analyse 6e de la chambre
25 5 est disposée dans la profondeur de champ du dispositif de prise de vue. Pendant la période d'exposition, une surface sensible du dispositif de prise de vue est exposée au rayonnement lumineux produit par les marqueurs photoluminescents présents sur la surface d'analyse et dans l'échantillon pour en former une image
30 numérique. Les marqueurs photoluminescents en solution dans l'échantillon ou immobilisés sur le support 6 de la chambre 5 illuminée peuvent être activés à l'aide de la source lumineuse et ainsi rendus visibles dans le plan image du dispositif de prise de vue. D'une manière générale les caractéristiques de la

source lumineuse peuvent être choisies selon la nature des marqueurs photoluminescents, et notamment selon la longueur d'onde d'excitation de ces marqueurs. A titre d'exemple, la source lumineuse peut présenter une longueur d'onde d'excitation de 650 nm, typiquement comprise entre 600nm et 700nm, et la longueur d'onde d'émission des marqueurs être de l'ordre de 660 nm.

La période d'exposition est typiquement comprise entre 5 ms et 1200 ms. L'image numérique préparée par le dispositif de prise de vue présente une variation spatiale d'intensité conforme au motif de détection lorsque l'analyte est présent dans l'échantillon. L'amplitude de cette variation spatiale est représentative de la concentration de l'analyte dans l'échantillon. Un exemple d'une telle image est reproduit sur la figure 6.

Cette étape d'acquisition est suivie d'une étape de traitement de l'image numérique pour y repérer la variation spatiale d'intensité qui a été brièvement présenté en introduction de cette demande. Cette étape de traitement de l'image numérique cherche notamment à mesurer sur cette image un signal spécifique correspondant à l'intensité moyenne (spatialement) du motif lumineux produit par les complexes se conformant donc aux zones d'attraction définies conjointement par le champ magnétique produit par la couche magnétique 6b et le champ d'attraction produit par la source magnétique externe d'attraction. L'étape de traitement de l'image numérique cherche également à mesurer un signal non-spécifique (ou « de surnageant »), correspondant à l'intensité moyenne (spatialement) du fond lumineux formé des éléments de détection non liés, portant les marqueurs photoluminescents restant dispersés en suspension dans le liquide contenu dans la chambre 5.

La combinaison du signal spécifique et du signal de surnageant permettent de déterminer la présence et/ou la concentration de l'analyte dans l'échantillon de liquide biologique, comme cela est par exemple exposé dans le document EP3447492 présenté en
5 introduction de cette demande.

La demanderesse a réalisé de manière très surprenante que l'intensité du rayonnement lumineux produit par les complexes immobilisés au niveau des zones d'attraction de la surface
10 d'analyse 6e pouvait être significativement amélioré si le support d'analyse 6 était disposé dans un champ magnétique dont les propriétés étaient parfaitement maîtrisées. Cette observation est d'autant plus surprenante que ce phénomène est tout particulièrement observable lorsque le support est muni
15 d'un film amagnétique superficiel 6c. Selon une interprétation nullement limitative de ce phénomène, il semble que les complexes sont immobilisés, à l'issue de l'étape d'attraction, sur les zones d'attraction sous la forme de chaînes ou de tas désorganisées. Cette immobilisation au niveau des zones
20 d'attraction sous la forme de chaînes désorganisées est favorisée par l'intensité des gradients engendrés à la surface de la couche amagnétique par la couche magnétique sous-jacente. Ces forces d'attractions sont toutefois suffisamment modérées pour que l'application d'un champ magnétique additionnel
25 permette de diriger et organiser ces chaînes selon une même direction de sorte à rendre les complexes plus visibles. La présence du film amagnétique superficiel 6c rend plus sensible ces complexes à la présence du champ magnétique additionnel, du fait de l'éloignement de la couche magnétique 6b qui tend à
30 réduire l'intensité des gradients. La présente invention cherche à tirer profit de cette observation, sans toutefois se limiter à une configuration de cartouche comprenant un film amagnétique superficiel 6c.

Aussi, selon une caractéristique importante, pendant une partie au moins de la période d'exposition de la surface d'analyse 6e à la partie sensible du dispositif de prise de vue, cette surface d'analyse 6e est disposée dans un champ magnétique dit « d'illumination » produit par une source magnétique d'illumination. Ce champ magnétique d'illumination est choisi pour être parallèle à l'axe optique du dispositif de prise de vue sur une partie au moins de la surface d'analyse 6e (et préférentiellement sur toute cette surface d'analyse, bien entendu). Ce champ peut être orienté vers le dispositif de prise de vue ou dans le sens inverse. Cette partie de la surface d'analyse soumise à ce champ d'illumination présente, sur l'image produite par le dispositif de prise de vue, un motif de détection (lorsque l'analyte est présent dans l'échantillon) ayant une intensité et un contraste accrus. Cette intensité peut ainsi être 10 fois plus importante en présence du champ magnétique d'illumination parallèle à l'axe optique du dispositif de prise de vue qu'en l'absence de ce champ magnétique d'illumination.

20

Par soucis de précision, par « parallèle » on signifie que dans la partie considérée de la surface d'analyse, le champ et l'axe optique du dispositif de prise de vue sont parfaitement alignés, à 15° près et préférentiellement à 10° près, et encore plus préférentiellement 3° près.

25

Le champ magnétique d'illumination présente, au niveau de la surface d'analyse, une intensité quelconque, par exemple comprise entre 1mT et 400mT, avantageusement entre 10mT et 200mT, et encore plus avantageusement entre 50mT et 150mT. A nouveau, on évite d'appliquer un champ dont l'intensité pourrait affecter l'aimantation de la couche magnétique 6b incluse dans le support 6. Le champ magnétique d'illumination peut être

30

d'intensité plus petite que celle du champ magnétique d'attraction.

On note qu'il n'est ni nécessaire ni suffisant que l'aimantation
5 A de la source magnétique d'illumination 15 soit dirigée
parallèlement à l'axe optique AO du dispositif de prise de vue
pour que ce soit le cas du champ magnétique B_i produit par cette
source au niveau de la surface d'analyse 6e. En effet, et comme
cela est parfaitement connu et représenté à titre d'illustration
10 sur la figure 7, le champ produit par la source d'illumination
15 est dirigé, en tout point de l'espace environnant la source
15, selon des lignes de champs LC qui ont tendance à reboucler
sur cette source 15. Selon le positionnement précis de la source
magnétique d'illumination 15 vis-à-vis de la cartouche 1, le
15 champ magnétique d'illumination existant au niveau de la surface
d'analyse 6e peut être bien différent, en direction et en
orientation, de celles de l'aimantation A de la source 15. C'est
donc bien le champ magnétique d'illumination B_i existant au
niveau de la surface d'analyse 6e (et à minima sur une partie
20 de celle-ci) qu'il faut parfaitement maîtriser pour tirer tous
les bénéfices de ce champ d'illumination. On observe ainsi sur
la figure 7, qu'une partie P seulement de la surface d'analyse
présente un champ B_i qui satisfait aux exigences requises de
parallélisme à l'axe optique.

25

On note que la cartouche est disposée vis-à-vis du dispositif de
prise de vue pour que la surface d'analyse 6e d'une chambre 5
soit généralement perpendiculaire à l'axe optique AO du
dispositif (à l'endroit où cette axe optique AO intercepte la
30 surface d'analyse 6e). Cette disposition générale est toutefois
limitée par la précision mécanique d'alignement des deux
éléments l'un vis-à-vis de l'autre. En considérant toutefois que
l'on peut réduire cette imprécision pour qu'elle devienne
négligeable, la caractéristique d'alignement du champ magnétique

d'illumination vis-à-vis de l'axe optique du dispositif de prise de vue, peut alors correspondre à ce que ce champ magnétique d'illumination soit perpendiculaire au plan général défini par la surface d'analyse 6e de la cartouche. A nouveau, cette condition de perpendicularité est définie à 15° près, 5 préférentiellement à 10° près, et encore plus préférentiellement 3° près. Cette hypothèse de perpendicularité entre la surface d'analyse 6e et l'axe optique AO du dispositif de prise de vue sera retenue dans la suite de cette description, pour plus de 10 simplicité.

A titre d'illustration du bénéfice procuré par l'application d'un champ magnétique d'illumination ayant la propriété requise de parallélisme vis-à-vis de l'axe optique, la partie supérieure 15 de la figure 11 représente une image d'une surface d'analyse sur laquelle les complexes ont été préalablement immobilisés sur des zones d'attraction définissant un motif de lignes parallèles. Un aimant a été disposé sous la surface d'analyse au cours de la prise de vue ayant conduit à cette image. La partie inférieure 20 de la figure 11 représente l'intensité lumineuse de l'image (mesurée en niveau de gris) mesurée le long de la direction d représentée sur l'image. Cette intensité évolue « en peigne », les sommets des peignes étant alignés sur les zones d'attraction dans lesquels sont immobilisés les complexes. On a également 25 représenté sur la partie inférieure de la figure 11, au niveau des sommets d'intensité, l'angle estimé du champ magnétique produit par l'aimant vis-à-vis de l'axe optique, au niveau de la surface d'analyse. On observe bien que l'intensité des sommets et le contraste de l'image sont fortement améliorés lorsque ce 30 champ est aligné au mieux avec l'axe optique du dispositif de prise de vue. Cela est particulièrement visible lorsque cet alignement est à 15° près.

De nombreuses configurations sont possibles pour produire ce champ magnétique d'illumination pendant une partie au moins de la période d'exposition. Ainsi, selon une première configuration représentée sur la figure 8a, la source magnétique d'illumination 15 est disposée contre ou à proximité de la face arrière 8 de la cartouche d'analyse 1, et précisément sous la chambre d'analyse 5. Dans cette configuration, l'aimantation A de la source magnétique d'illumination 15 peut être dirigée perpendiculairement à la surface d'analyse 6e. La source magnétique d'illumination 15 est positionnée contre ou à une distance choisie de la face arrière 8 de la cartouche d'analyse de sorte que le champ magnétique d'illumination produit par cette source soit perpendiculaire au plan général défini par la surface d'analyse 6e de la cartouche 1 au niveau de cette surface.

15

Selon une autre configuration représentée sur la figure 8b, la source magnétique d'illumination 15 est formée de deux aimants 15a, 15b disposés sous la face arrière 8 du support d'analyse 6, l'aimantation A, A' des aimants 15a, 15b étant opposés l'une de l'autre et dirigée parallèlement à la surface d'analyse 6e. Les aimants sont disposés relativement à cette cartouche 1 pour que le champ magnétique B_i produit au niveau de la surface d'analyse 6e présente bien la condition requise de perpendicularité.

25

Comme c'était déjà le cas de la source magnétique d'attraction, la source magnétique d'illumination 15 est opérable pour sélectivement disposer le support d'analyse 6 dans le champ magnétique d'illumination ou en dehors de ce champ magnétique. Par exemple cette source, l'aimant 15 ou les aimants 15a, 15b formant l'une des deux configurations présentées ci-dessus, peuvent être des électro-aimants dont on peut piloter électriquement l'activation et la désactivation. On peut de la sorte, sélectivement commander cette source 15 pour l'activer et

la désactiver de manière coordonnée avec le dispositif de prise de vue 12 pour que, pendant une partie au moins de la période d'exposition, le champ magnétique d'illumination soit produit. Alternativement, la source magnétique d'illumination 15 peut
5 être mobile relativement à la cartouche 1 et au support d'analyse 6 de cette cartouche 1, pour la placer sélectivement dans une première position P1 dans laquelle le support d'analyse 6 de la chambre 5 est essentiellement hors du champ produit par la source magnétique d'illumination 15 ou être disposée dans une deuxième
10 position P2, dans laquelle le support d'analyse 6 de la chambre 5 est disposée dans le champ produit par la source magnétique d'illumination 15.

En référence à la figure 9, le procédé d'analyse comprend dans
15 ce cas le déplacement de la source magnétique d'illumination 15 entre la première position P1 et la deuxième position P2. Puis à l'issue de l'étape d'acquisition de l'image numérique, le déplacement de la source magnétique d'illumination 15 de la deuxième position P2 à la première P1. Ce déplacement est
20 coordonné avec l'activation du dispositif de prise de vue pour que, pendant une partie au moins du temps d'exposition, la surface d'analyse 6e soit disposée dans le champ magnétique d'illumination présentant la direction précitée. Ce déplacement entre la première et la deuxième position P1, P2 doit être
25 parfaitement maîtrisé pour ne pas inverser, au cours du déplacement, l'orientation du champ B_i au niveau de la surface d'analyse 6e. Un tel changement d'orientation pourrait conduire au déplacement des complexes immobilisés sur cette surface, et affecter leur arrangement en dehors des motifs de détection, ce
30 qui ne permettrait plus de conduire l'analyse avec la précision recherchée.

Aussi, il est préférable que le déplacement relatif de la source magnétique d'illumination 15 vis-à-vis de la surface d'analyse

6e, comprenne une phase d'approche au cours de laquelle le champ magnétique d'illumination B_i , au niveau de la surface d'analyse 6e, préserve sa direction et son orientation générales. La source 15 peut être ainsi déplacée relativement au support 6 selon une direction perpendiculaire à la surface d'analyse 6e. Cette phase d'approche correspond à la partie finale du déplacement pendant laquelle ces deux éléments sont au plus proche l'un de l'autre et la surface d'analyse 6e plongée dans le champ magnétique produit par la source magnétique d'illumination 15. On évite ainsi le changement de direction et d'orientation du champ.

Le déplacement peut ainsi être entièrement conduit, relativement au support, selon une direction perpendiculaire à la surface d'analyse. Alternativement, ce déplacement peut comprendre une phase initiale quelconque, cette phase initiale étant conduite alors que la source 15 et le support 6 sont suffisamment éloignés l'un de l'autre pour que la surface d'analyse 6e ne soit pas plongée dans le champ magnétique produit par la source magnétique d'illumination 15, ou dans un champ d'intensité très réduit. Il peut par exemple s'agir de déplacer cette source 15 selon un arc de cercle disposé dans un plan perpendiculaire au support 6 et sous la surface d'analyse de la chambre 5, une extrémité de cet arc de cercle, formant la phase d'approche de la source magnétique d'illumination 15, étant perpendiculaire à ce support. Cette configuration est précisément celle représentée sur la figure 9.

On peut naturellement envisager bien d'autres types de déplacements de la source d'illumination 15 et/ou du support 6 permettant d'éviter le changement de direction et d'orientation des lignes de champs au niveau de la surface d'analyse 6e, lors de l'application du champ d'illumination.

On présente maintenant une approche alternative à celle consistant à amener la source selon une direction perpendiculaire à la surface d'analyse de manière à éviter ou limiter l'immobilisation des complexes en dehors des motifs de détection. Cette approche alternative consiste à déplacer cette source sensiblement parallèlement à la surface d'analyse, pour que l'orientation du champ B_i au niveau des complexes immobilisés réalise au moins une rotation complète (de 360°). De la sorte, les complexes éventuellement immobilisés en dehors des zones d'attraction définissant les motifs de détection sont effectivement déplacés vers ces zones d'attraction, par effet « balais ».

La figure 12 illustre une source magnétique d'illumination compatible avec une telle approche. Cette source est formée de trois sources magnétiques élémentaires A , A' , A'' présentant la même aimantation et séparées l'une de l'autre d'une distance de séparation. A titre d'exemple et en reprenant la configuration et les dimensions de la cartouche représentée sur les figures 1 et 2, les deux sources élémentaires peuvent être formées de deux cylindres présentant un diamètre de l'ordre de 8mm, une hauteur de 16mm et séparés l'un de l'autre d'une distance de 3mm. D'une manière plus générale on peut prévoir que la source magnétique d'illumination soit formée d'une pluralité de sources élémentaires séparés les unes des autres et présentant toutes la même orientation.

On a représenté sur la figure 12 les lignes du champ LC d'illumination, et des vecteurs représentatif de ce champ en différent points de l'espace environnant. Le champ est relativement intense entre deux sources magnétiques élémentaires A , A' , A'' et relativement peu intense de part et d'autre des sources extérieures A , A'' .

Lorsque la surface d'analyse de la chambre 5 est déplacée au-dessus de la source magnétique, un point de cette surface d'analyse est soumis à un champ tournant. Pour illustrer cela, on a placé sur la figure 12 un repère R lié à la source magnétique d'illumination 15, ce repère R définissant un axe de déplacement relatif de la source 15 et de la surface d'analyse.

Le bas de la figure 12 représente la composante du champ magnétique d'illumination B_i selon l'axe de déplacement en un point de référence A de la surface d'analyse, lorsque la source magnétique d'illumination se déplace pour faire progresser le point de référence A dans la direction de l'axe de déplacement. Cette composante est susceptible d'engendrer un déplacement des complexes immobilisés, en interagissant avec leur partie magnétique.

On souhaite placer le point de référence A au niveau du repère 2, le champ d'illumination B_i engendré par les sources élémentaires présentant les qualités requises pour procéder à l'étape d'acquisition numérique dans ce positionnement. Les forces qui s'appliquent sur les complexes au cours de ce déplacement tendent à accumuler ces complexes sur au moins une zone d'attraction de la surface d'analyse. C'est notamment le cas à l'issue du déplacement relatif du point de référence A de son point de départ représenté sur la figure 12 jusqu'au niveau du repère 2.

On note qu'il est également possible d'aligner l'axe optique AO sur le repère 3 et de déplacer le point de référence A au niveau de ce repère 3. En effet, le champ d'illumination B_i engendré par les sources élémentaires présentent également au niveau de ce repère les qualités requises pour procéder à l'étape d'acquisition numérique.

Il est donc possible en configurant convenablement la source 15 de déplacer relativement la source et la surface d'analyse selon une direction parallèle à cette surface.

5 Dans tous les modes de mise en œuvre qui viennent d'être décrit, l'étape de déplacement est coordonnée à l'étape d'acquisition de l'image numérique, pour que pendant une partie au moins de la période d'acquisition, la surface d'analyse 6e (ou une partie de celle-ci) de la chambre 5 soit plongée dans le champ
10 d'illumination Bi ayant les caractéristiques de direction et d'orientation requises.

On note que le positionnement de la source magnétique d'illumination 15 vis-à-vis du support 6 permettant de produire
15 un champ d'illumination Bi ayant ces caractéristiques requises est particulièrement sensible. Aussi, dans certain cas, il peut être avantageux de prévoir au cours de l'étape d'acquisition, une sous-étape de positionnement au cours de laquelle la position relative de la source magnétique d'illumination 15 vis-à-vis du
20 support d'analyse 6 est ajustée. Au cours de cette sous-étape de positionnement, on procède à l'acquisition d'images numériques successives dont on peut mesurer l'intensité pour déterminer le positionnement relatif optimum. Dit autrement, l'étape d'acquisition de l'image numérique comprend une pluralité de
25 périodes d'exposition pour établir, respectivement, une pluralité d'images numériques. Ces images numériques peuvent être exploitées pour déterminer la meilleure position relative entre la source d'illumination 15 et le support 6, i.e celle présentant un motif de détection de meilleure qualité.

30

Lorsqu'il n'est pas possible ou qu'il est difficile de maîtriser le champ magnétique d'illumination Bi pour que celui-ci présente la caractéristique requise de direction sur toute l'étendue de la surface d'analyse 6e d'une chambre 5, et donc que ces

conditions ne sont obtenues que pour une partie de cette surface d'analyse 6e, on pourra également tirer profit de la sous-étape de positionnement et des multiples images numériques acquises au cours de l'étape d'acquisition pour les combiner entre elles et
5 obtenir au final un motif de détection de bonne qualité sur l'ensemble de la surface d'analyse 6e de la chambre 5, ou une grande partie de cette surface d'analyse 6e.

Selon une approche très avantageuse, et lorsque le procédé
10 prévoit une étape d'attraction mettant en œuvre une source magnétique d'attraction telle que cela a été exposé précédemment, la même source magnétique peut être exploitée à la fois pour l'étape d'attraction et au cours de l'étape d'acquisition d'une image numérique pour fournir le champ
15 magnétique d'illumination. Dans un tel cas, cette unique source magnétique doit être telle que le champ magnétique produit ait la caractéristique requise du champ d'illumination B_i , c'est-à-dire parallèle à l'axe optique AO du dispositif de prise de vue 12. On peut ainsi prévoir, qu'outre leur direction et leur
20 orientation, ces deux champs soient précisément identiques, notamment en intensité. Cette approche est très avantageuse en ce qu'elle évite de déplacer la cartouche 1 formant support pour la positionner successivement dans deux champs différents. L'unique champ d'attraction et d'illumination peut être activé
25 et maintenu à l'issue de l'étape d'incubation pour, dans un premier temps, immobiliser les complexes sur la surface d'analyse 6e, puis permettre le déroulement de l'étape d'acquisition permettant ainsi de former au moins une image numérique de bonne qualité.

30

Alternativement à cette approche avantageuse, la source magnétique d'attraction et la source magnétique d'illumination
15 peuvent être différentes. Dans cette configuration, avantageusement, le champ magnétique d'attraction et le champ

magnétique d'illumination présentent la même direction ou une direction très similaire ainsi que la même orientation au niveau de la partie de la surface d'analyse 6e. On évite ainsi de réarranger les chaînes de complexes et/ou de les déplacer en passant d'un champ à l'autre. On peut prévoir une étape de transfert au cours de laquelle la cartouche 1 est déplacée, entre l'étape d'attraction et l'étape d'acquisition, d'une position d'incubation où elle peut être soumise au champ produit par la source magnétique d'attraction à une position d'acquisition où elle peut être soumise au champ d'illumination produit par la source magnétique d'illumination 15.

Pour parfaitement maîtriser les phénomènes qui se déroulent dans une chambre d'analyse pendant la période d'incubation et détecter la présence et l'intensité du motif de détection à la suite de cette période, il est avantageux de placer la cartouche 1 dans ou sur un dispositif d'analyse E, dont un mode de réalisation est représenté schématiquement sur la figure 10.

20 Dispositif d'analyse

Le dispositif d'analyse E vise à mettre en œuvre le procédé qui vient d'être exposé. Toutes les caractéristiques exposées dans la présentation de ce procédé peuvent donc être incorporées dans ce dispositif. Par souci de concision, on détail donc ici uniquement les caractéristiques principales de ce dispositif.

Le dispositif E comprend un support d'accueil de la cartouche 1 pour la positionner aussi précisément que possible dans une position d'acquisition. Dans cette position, au moins une chambre 5 de la cartouche 1 est disposée dans le champ d'un dispositif de prise de vue 11, tel qu'un capteur d'image. Cette chambre 5 est également disposée dans le champ lumineux d'illumination d'une source lumineuse 12, par exemple une source

à base de diode électroluminescente. On peut également prévoir sur le chemin optique entre la source 12, la chambre 5 et le dispositif de prise de vue 11 des éléments optiques tels que des séparateurs, des filtres, des objectifs afin d'améliorer la qualité de la prise de vue et de notamment choisir un grossissement et une profondeur de champ adaptés. On peut avec cet arrangement faire l'acquisition d'une image numérique de l'échantillon et du support 6 de la chambre 5, afin de révéler sur l'image l'intensité lumineuse produite par les marqueurs fluorescents. La cartouche 1 est bien entendu disposée dans le dispositif d'analyse pour que le capot supérieur 7, transparent au droit des chambres 5 au moins, soit dans le chemin optique afin de permettre cette prise de vue. Avantageusement, le support d'accueil de la cartouche est configuré de sorte que la surface d'analyse 6e formant le fond des chambres de la cartouche 1, ici formée du film amagnétique superficiel 6c, soit perpendiculaire à l'axe optique AO du dispositif de prise de vue 11. On peut prévoir que le support d'accueil puisse se déplacer de sorte à positionner une unique chambre 5 ou une pluralité de chambres 5 de la cartouche 1 très précisément en position d'acquisition. On peut de la sorte traiter au cours d'opérations successives toutes les chambres 5 de la cartouche.

Le dispositif d'analyse E de la figure 10 comprend également une source magnétique d'illumination 15 apte à produire le champ magnétique d'illumination auquel est exposé le support d'analyse lorsque celui-ci est en position d'acquisition. Comme on l'a déjà énoncé, le champ magnétique d'illumination est parallèle à l'axe optique AO (à l'endroit où cet axe intercepte la surface d'analyse 6e) et orienté vers le dispositif de prise de vue 11 sur une partie au moins de la surface d'analyse 6e.

Dans la configuration avantageuse de la figure 10, le dispositif de prise de vue 11 est disposé d'un côté du support d'accueil,

et la source magnétique d'illumination 15 est disposé de l'autre côté du support d'accueil. Cette disposition permet de placer la cartouche 1 entre la source magnétique d'illumination 15 et le dispositif de prise de vue 11. Elle permet notamment de positionner la source magnétique d'illumination 15, proche voire même en contact avec la face arrière 8 de la cartouche 1. On a vu précédemment tout l'intérêt d'une telle configuration.

La source magnétique d'illumination 15 peut être mobile pour sélectivement disposer le support d'accueil (et donc la cartouche lorsque celle-ci est présente) dans le champ magnétique d'illumination ou disposer le support d'accueil hors du champ magnétique d'illumination. La source 15 peut également être commandable pour sélectivement produire le champ magnétique d'illumination et l'interrompre. Il peut notamment s'agir d'un électro-aimant. On peut également imaginer que la source magnétique d'illumination 15 soit à la fois mobile et commandable.

En opération, les marqueurs photoluminescents en solution dans l'échantillon ou immobilisés sur la surface d'analyse 6e de la chambre 5 sont activés à l'aide de la source lumineuse 12 et rendus visibles dans le plan image du dispositif de prise de vue 11. On peut ainsi procéder à l'acquisition d'une image numérique de la distribution dans le plan du support des marqueurs photoluminescents.

Comme on l'a déjà évoqué, la source magnétique d'illumination 15 et le champ généré par cette source peuvent également être employés pour attirer et immobiliser les complexes sur la surface d'analyse d'une chambre 5 de la cartouche, au cours d'une étape d'attraction.

Poursuivant la description du dispositif d'analyse E de la figure 5, celui-ci peut comprendre également, optionnellement, des moyens de vibrations 14, par exemple un actionneur piézoélectrique, apte à entrer en contact avec le support 6 de la cartouche 1, notamment sous une chambre 5 déterminée, pour y appliquer des efforts vibratoires. L'actionneur 14 peut être activé après l'introduction de la cartouche 1 dans ou sur le dispositif E de manière à permettre la resuspension efficace des éléments de capture, des particules magnétiques et des éléments de détection 9, 10 dans l'échantillon comme cela a été décrit antérieurement.

Le dispositif E peut comprendre une source magnétique d'attraction 18, par exemple un aimant ou un électro-aimant, distincte de la source magnétique d'illumination. Cette source peut être activée de manière à exacerber le champ magnétique produit par la couche magnétique 6b et permettre d'attirer et immobiliser les complexes sur la surface d'analyse 6e.

Dans cette configuration à double sources qui est représentée sur la figure 10, on peut prévoir que support d'accueil soit mobile pour permettre de déplacer la cartouche 1 d'une position dans laquelle elle peut être exposée au champ d'attraction produit par la source d'attraction, à une autre position où elle peut être exposée au champ produit par la source magnétique d'illumination 15 et placée dans la profondeur de champ du dispositif de prise de vue 12. Ce support peut par exemple être commandé pour glisser le long d'un rail de transfert 17 le long duquel certains éléments composant le dispositif E sont agencés. On peut ainsi prévoir que le support d'analyse 6 puisse être déplacé le long du rail de transfert 17 d'une position d'incubation où il peut être soumis au champ produit par la source magnétique d'attraction 18 à la position d'acquisition où il peut être soumis au champ magnétique d'illumination produit

par la source magnétique d'illumination 15. On peut également prévoir que l'actionneur piézoélectrique 14 soit disposé le long du rail de transfert pour entrer en action alors que la cartouche 1 réside dans une position distincte de la position d'acquisition et de la position d'incubation, comme cela est le cas sur la figure 10.

Pour mettre en opération le dispositif d'analyse E selon le procédé présenté précédemment et, possiblement, réaliser les traitements numériques de l'image dont on fait l'acquisition, le dispositif E comprend également un dispositif de calcul 16. Il peut s'agit d'un microcontrôleur, d'un microprocesseur, d'un circuit FPGA. Outre les moyens de calcul à proprement parler, le dispositif de calcul 16 comprend également des composants mémoire permettant de stocker des données et des programmes informatiques permettant de faire fonctionner le dispositif E. Le dispositif de calcul 16 peut également comprendre des composants d'interface permettant d'échanger des données (du type interface USB ou du type sans fil courte et longue portée Wifi, Bluetooth, 3G, LORA, Sigfox...) ou permettant de relier le dispositif d'analyse E à un équipement de maintenance. Les composants d'interface peuvent également comprendre un écran et des boutons de commande pour permettre l'utilisation du dispositif E par un opérateur. Le dispositif de calcul 16 est relié, par exemple par l'intermédiaire d'un bus interne, au dispositif de prise de vue 11, à la source lumineuse 12, à l'actionneur mécanique 14, à la source de champ magnétique d'illumination 15 et, éventuellement d'attraction, pour coordonner leurs actions et/ou collecter les données produites, par exemple les images numériques fournies par le dispositif de prise de vue 11.

Lorsque la cartouche 1 contient plusieurs chambres 5, les opérations mises en œuvre par le dispositif de calcul 16 peuvent

être conduites successivement sur les chambres d'analyse 5 de la cartouche 1. Alternativement, ces opérations peuvent être conduites simultanément sur une pluralité ou toutes les chambres 5 de la cartouche 1.

5

Bien entendu l'invention n'est pas limitée au mode de mise en œuvre décrit et on peut y apporter des variantes de réalisation sans sortir du cadre de l'invention tel que défini par les revendications.

10

REVENDEICATIONS

1. Procédé d'analyse d'un liquide susceptible de contenir un analyte, un échantillon du liquide étant disposé sur une surface d'analyse (6e) d'un support d'analyse (6), la surface d'analyse (6e) présentant une pluralité de zones d'attraction arrangées selon un motif de détection, l'échantillon comportant :

- des complexes magnétiques comportant l'analyte et un marqueur photoluminescent immobilisés au niveau des zones d'attraction, et/ou
- des marqueurs photoluminescents surnageant ;

le procédé d'analyse comprenant :

- une étape d'acquisition d'une image numérique de la surface d'analyse (6e) pendant une période d'exposition, à l'aide d'un dispositif de prise de vue (11) présentant un axe optique (AO) dirigé vers la surface d'analyse (6e), l'image numérique présentant une variation spatiale d'intensité conforme au motif de détection lorsque l'analyte est présent dans l'échantillon;
- une étape de traitement de l'image numérique pour y repérer la variation spatiale d'intensité ;

le procédé étant caractérisé en ce que, pendant une partie au moins de la période d'exposition, le support d'analyse (6) est disposé dans un champ magnétique dit « d'illumination » produit par une source magnétique d'illumination (15), le champ magnétique d'illumination étant parallèle à l'axe optique (AO) sur une partie au moins de la surface d'analyse (6e).

2. Procédé d'analyse selon la revendication précédente dans lequel la source magnétique d'illumination (15) est opérable pour disposer le support d'analyse (6) dans le champ magnétique d'illumination, le procédé pouvant

notamment comprendre une étape de déplacement du support d'analyse (6) relativement à la source magnétique d'illumination (15) pour sélectivement disposer le support d'analyse (6) dans et hors du champ magnétique d'illumination.

3. Procédé d'analyse selon la revendication précédente dans lequel le déplacement du support d'analyse (6) relativement à la source magnétique d'illumination (15) est contrôlé pour ne pas changer la direction ni inverser l'orientation du champ au niveau de la surface d'analyse (6e) au cours de ce déplacement.

4. Procédé d'analyse selon la revendication 2 dans lequel le déplacement du support d'analyse (6) relativement à la source magnétique d'illumination (15) est contrôlé pour que l'orientation du champ d'illumination réalise au moins une rotation complète.

5. Procédé d'analyse selon l'une des revendications précédentes dans lequel l'étape d'acquisition comprend une pluralité de périodes d'exposition pour établir, respectivement, une pluralité d'images numériques, et le procédé comprend, entre deux périodes d'exposition, une étape de positionnement au cours de laquelle la position relative de la source magnétique d'illumination (15) vis-à-vis du support d'analyse (6) est modifiée.

6. Procédé d'analyse selon l'une des revendications précédentes dans lequel le procédé comprend, avant l'étape d'acquisition, une étape d'attraction des complexes magnétiques éventuellement présents dans l'échantillon pour les immobiliser au niveau des zones d'attraction.

7. Procédé d'analyse selon la revendication précédente dans lequel l'étape d'attraction comprend l'exposition du support d'analyse (6) à un champ magnétique d'attraction fourni par la source magnétique d'illumination (15).

5

8. Procédé d'analyse selon la revendication 6 dans lequel l'étape d'attraction comprend l'exposition du support d'analyse (6) à un champ magnétique d'attraction produit par une source magnétique d'attraction (18), distincte de la source magnétique d'illumination (15).

10

9. Procédé d'analyse selon la revendication précédente dans lequel le champ magnétique d'attraction et le champ magnétique d'illumination présentent les mêmes directions et la même orientation au niveau de la surface d'analyse (6e).

15

10. Procédé d'analyse selon l'une des revendications précédentes dans lequel le support d'analyse (6) comprend une couche magnétique (6b) définissant au moins en partie les zones d'attraction et un film amagnétique superficiel (6c) disposé sur la couche magnétique (6b), le film magnétique superficiel (6c) définissant la surface d'analyse (6e).

20
25

11. Dispositif d'analyse (E) comprenant :

- Un support d'accueil pour recevoir et placer en position d'acquisition une surface d'analyse (6e) d'un support d'analyse (6) et une pluralité de zones d'attraction arrangées selon un motif de détection sur la surface d'analyse (6e) ;
- Un dispositif de prise de vue (11) présentant un axe optique (AO) et une profondeur de champ, le dispositif de prise de vue (11) étant agencé pour recevoir la

30

surface d'analyse (6e) dans sa profondeur de champ lorsque le support d'analyse (6) est en position d'acquisition ;

5 - une source magnétique d'illumination (15) apte à produire un champ magnétique dit « d'illumination » auquel est exposé le support d'analyse (6) lorsque celui-ci est en position d'acquisition, le champ magnétique d'illumination étant parallèle à l'axe optique (AO) sur une partie au moins de la surface
10 d'analyse (6e).

12. Dispositif d'analyse (E) selon la revendication précédente dans lequel le dispositif de prise de vue (11) est disposé d'un côté du support d'accueil, et la source
15 magnétique d'illumination (15) est disposé de l'autre côté du support d'accueil.

13. Dispositif d'analyse (E) selon l'une des revendications 11 à 12 dans lequel la source magnétique
20 d'illumination (15) est mobile pour sélectivement disposer le support d'accueil dans le champ magnétique d'illumination ou disposer le support d'accueil hors du champ magnétique d'illumination.

25 14. Dispositif d'analyse (E) selon l'une des revendications 11 à 13 comprenant une source magnétique d'attraction (18), distincte de la source magnétique d'illumination (15), pour produire un champ magnétique d'attraction.

30 15. Dispositif d'analyse (E) selon la revendication précédente comprenant un rail de transfert (17) pour déplacer le support d'analyse (6) d'une position d'incubation, où il peut être soumis au champ produit par

la source magnétique d'attraction (18) à la position d'acquisition où il peut être soumis au champ d'illumination produit par la source magnétique d'illumination (15).

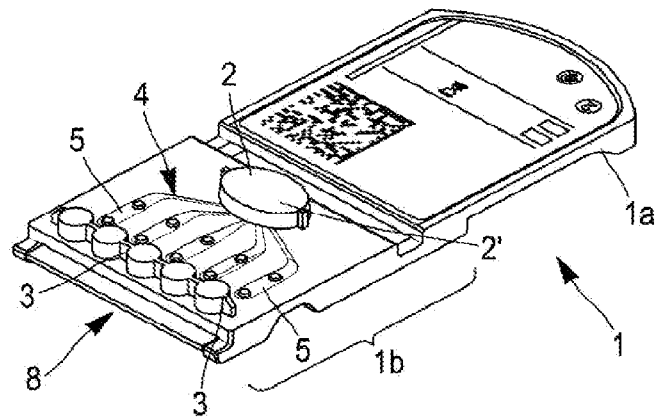
5

16. Dispositif d'analyse (E) selon l'une des revendications 11 à 15, le dispositif (E) comprenant en outre un support d'analyse (6) disposé sur le support d'accueil, le support d'analyse (6) comprend une couche magnétique (6b) définissant au moins en partie les zones d'attraction et un film amagnétique superficiel (6c) disposé sur la couche magnétique (6b), le film magnétique superficiel (6b) définissant la surface d'analyse (6e).

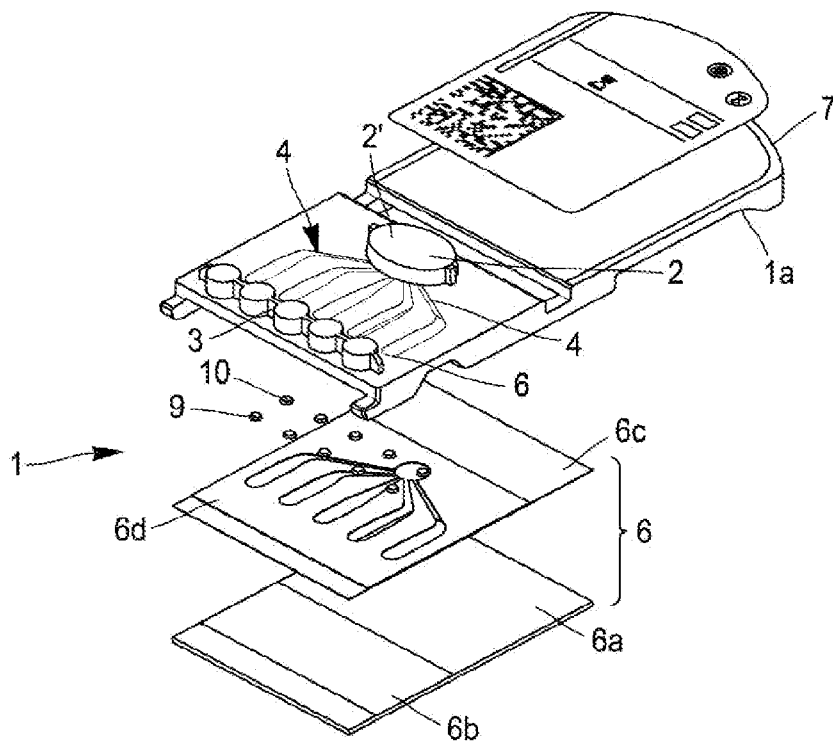
10

15

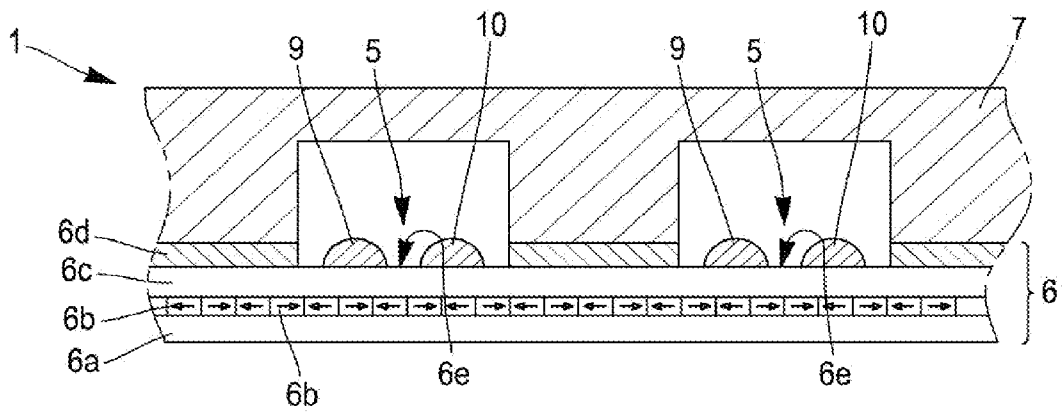
[Fig. 1]



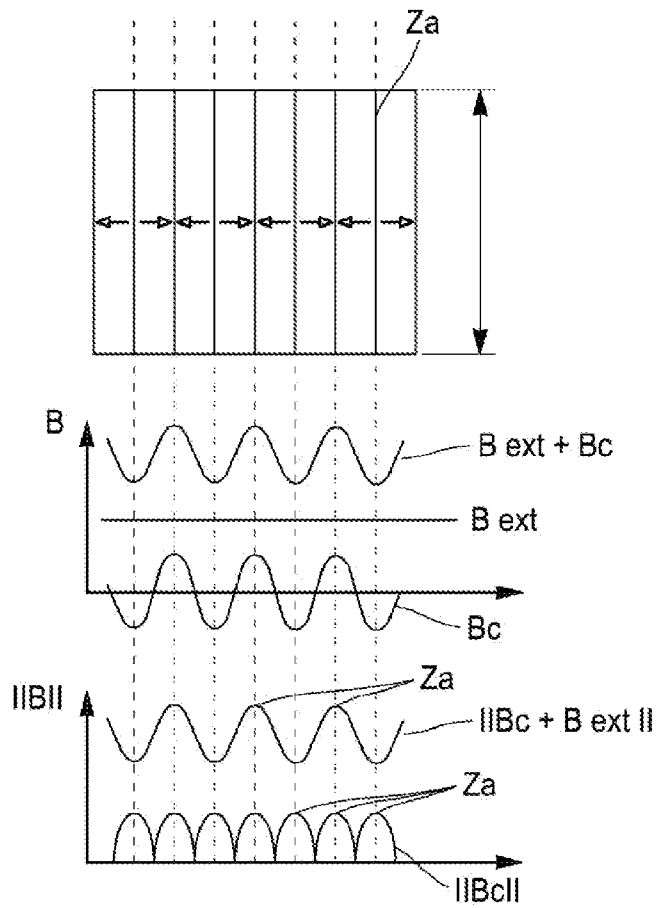
[Fig. 2]



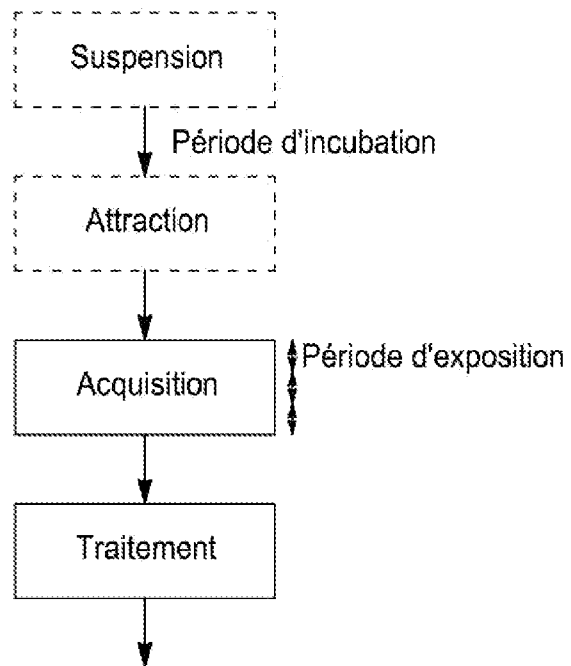
[Fig. 3]



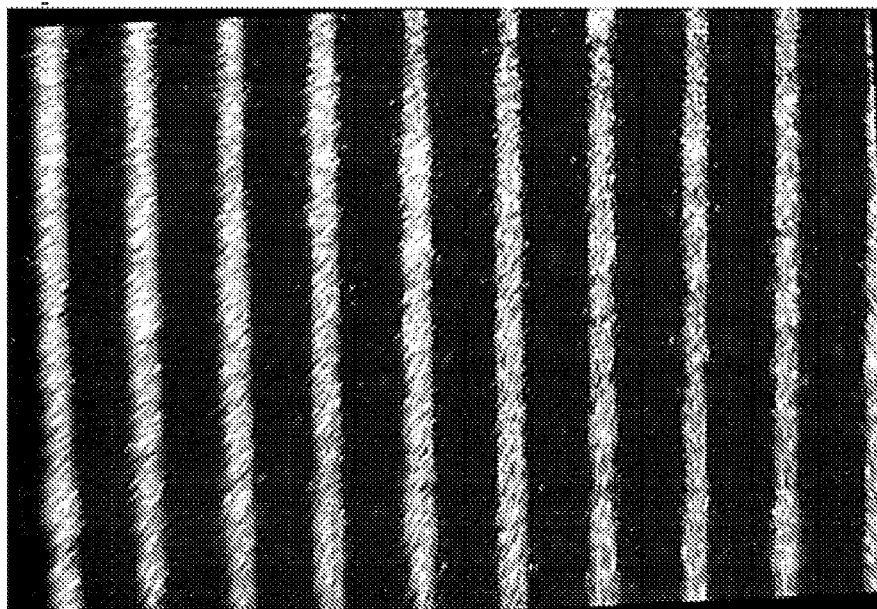
[Fig. 4]



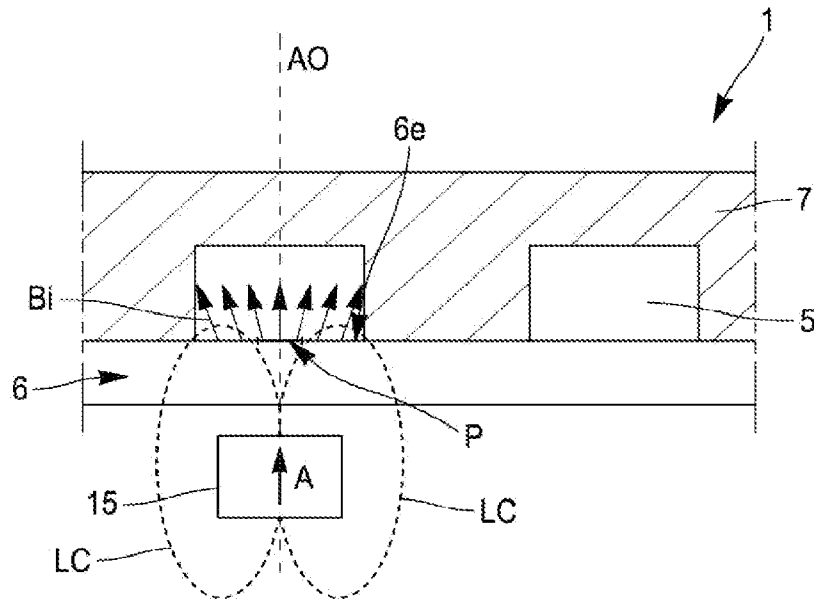
[Fig. 5]



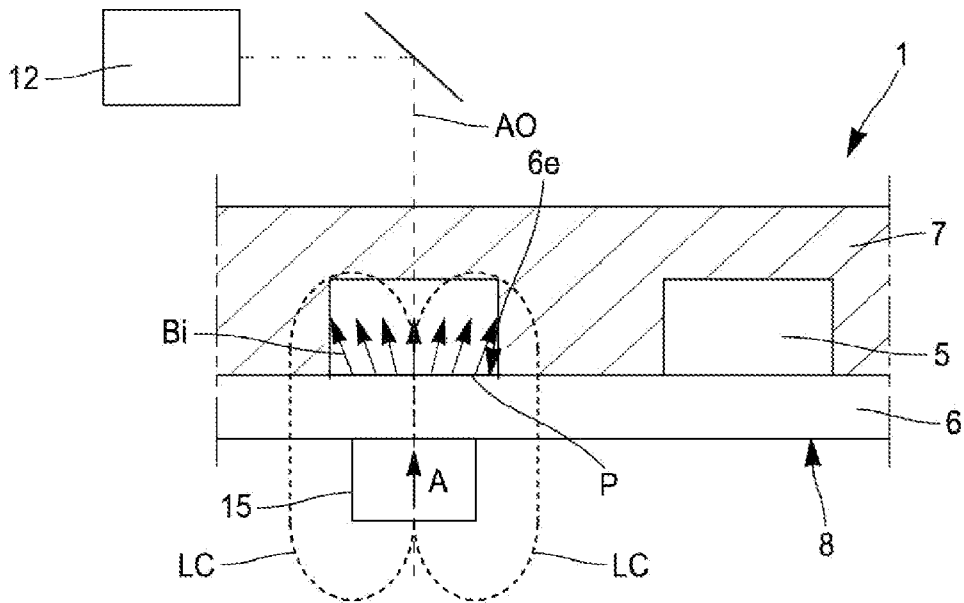
[Fig. 6]



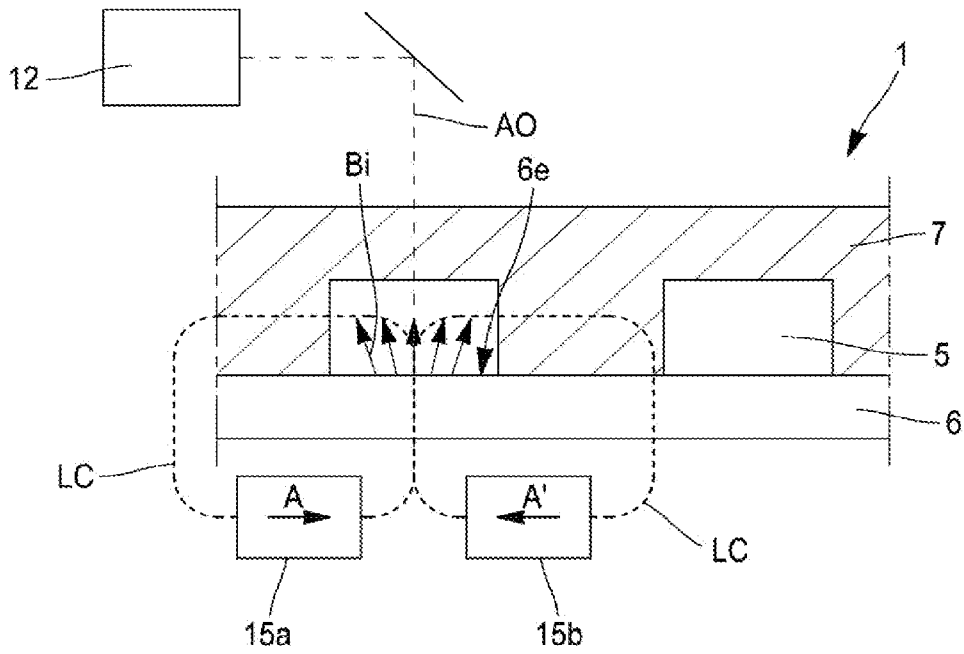
[Fig. 7]



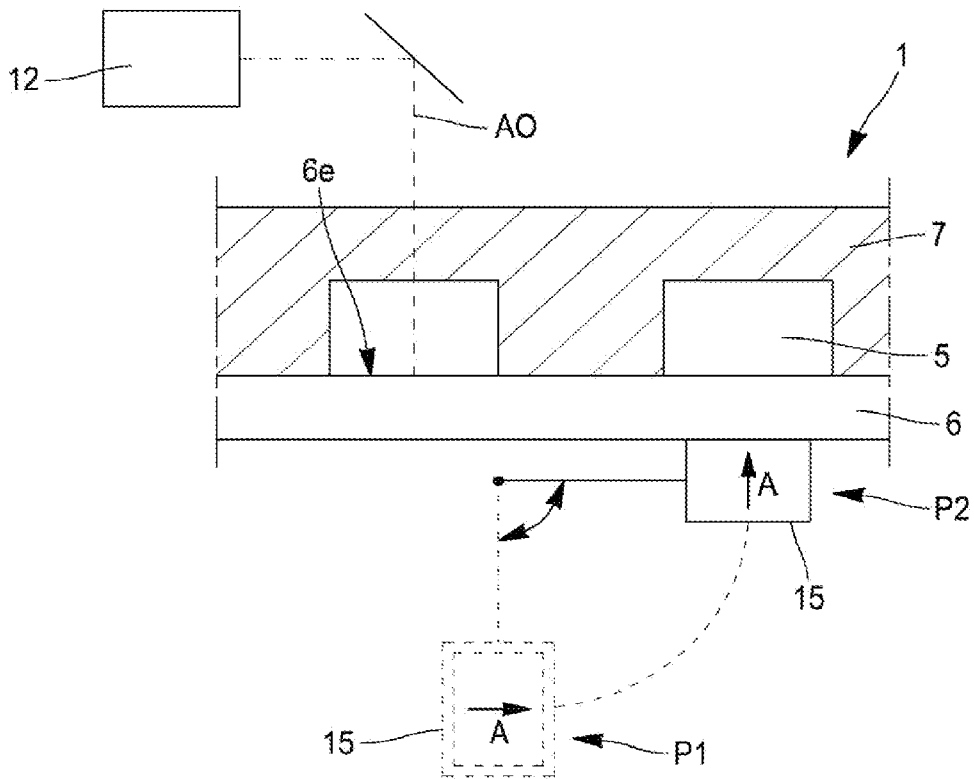
[Fig. 8a]



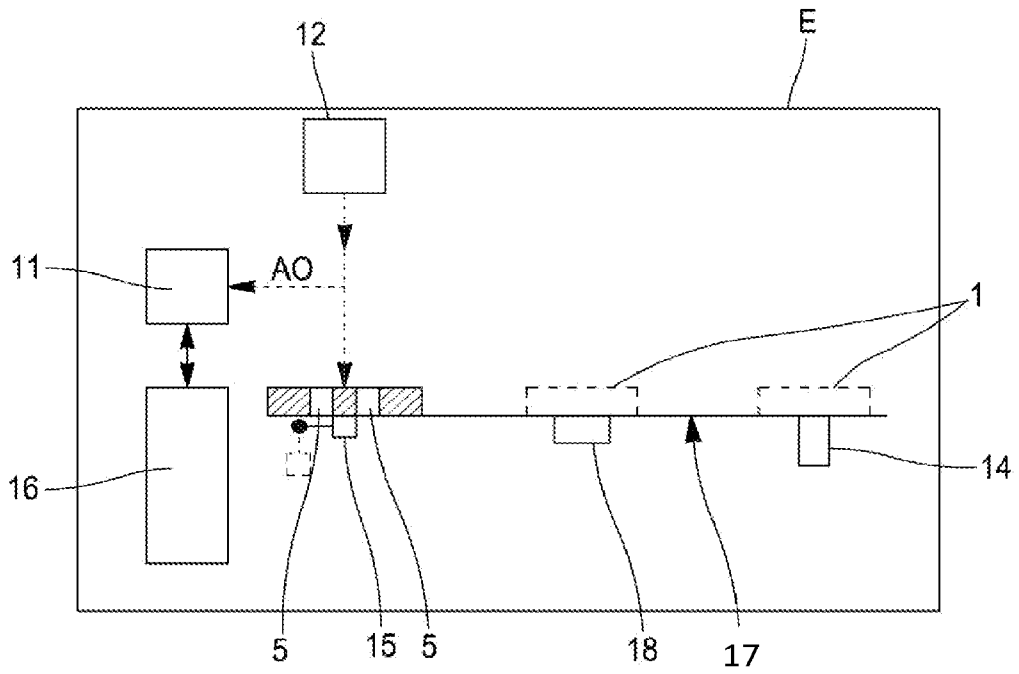
[Fig. 8b]



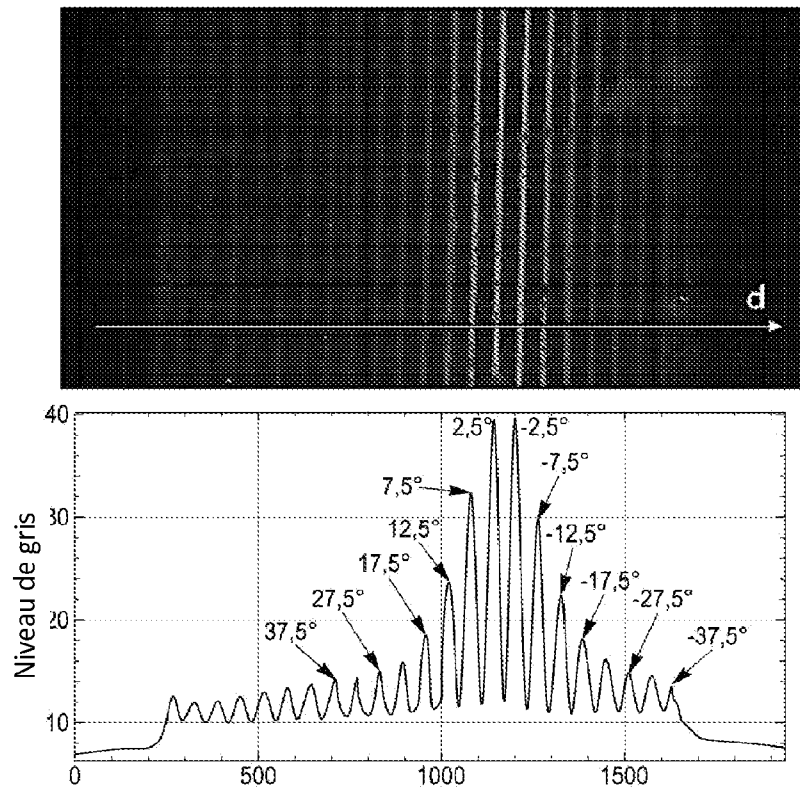
[Fig. 9]



[Fig. 10]

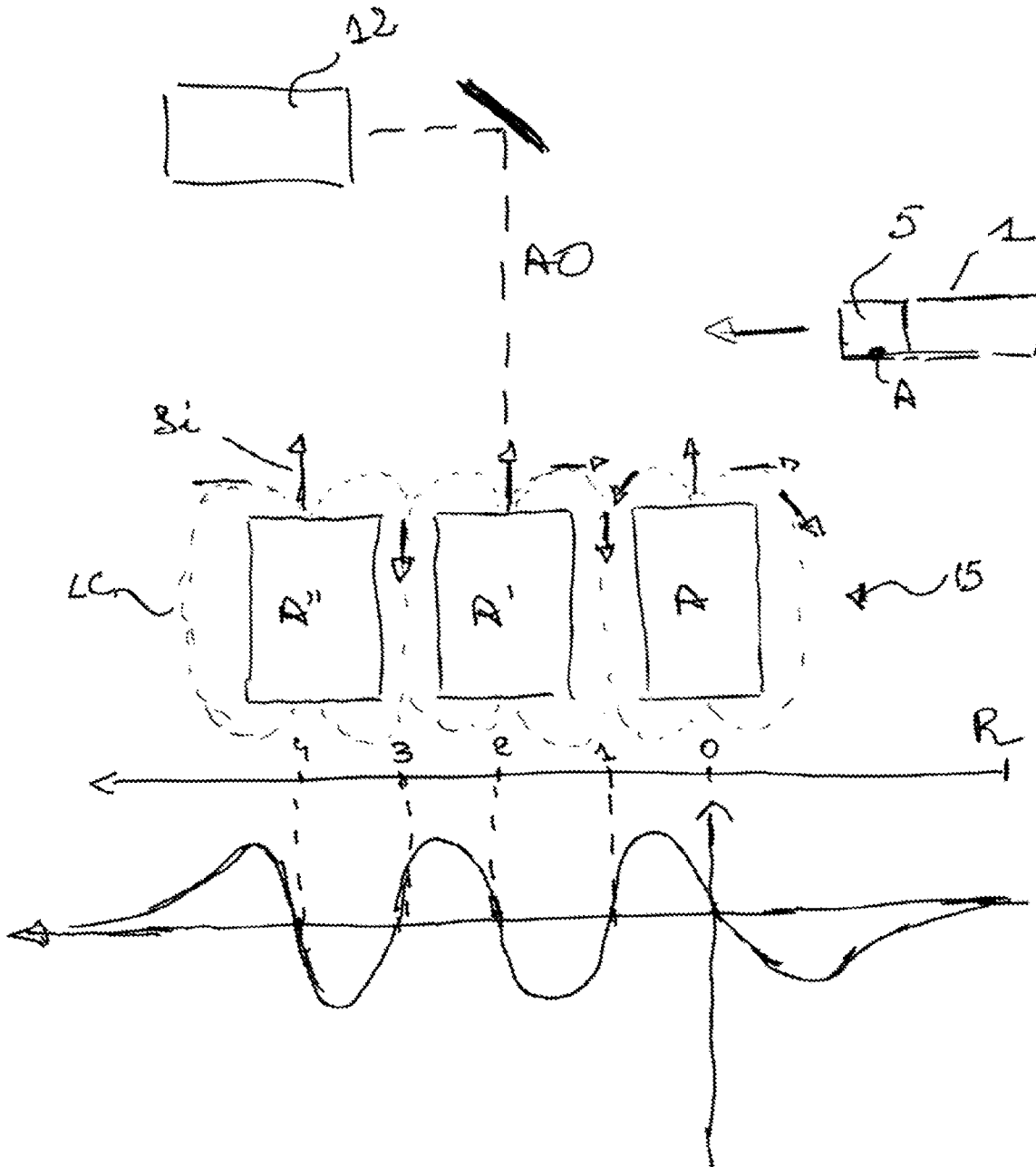


[Fig. 11]



[Fig. 12]

Figure 12



[Fig. 11]

