

(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  
2 août 2007 (02.08.2007)

PCT

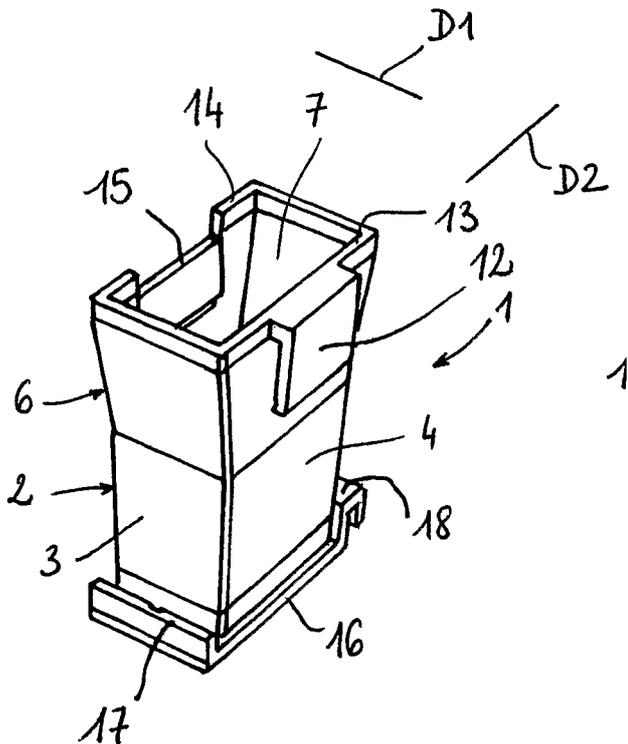
(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2007/085715 A1**

- (51) Classification internationale des brevets :  
*B01L 3/00* (2006.01) *G01N 35/00* (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2007/000084
- (22) Date de dépôt international :  
17 janvier 2007 (17.01.2007)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :  
0600670 25 janvier 2006 (25.01.2006) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
**BIOCODE HYCEL FRANCE SA** [FR/FR]; Pouilly en  
Auxois, F-21320 Pouilly en Auxois (FR).
- (71) Déposant et  
(72) Inventeur : **ROUSSEAU, Alain** [FR/FR]; 37 boulevard  
Henri IV, F-75004 Paris (FR).
- (74) Mandataire : **CABINET GERMAIN & MAUREAU**;  
BP 6153, F-69466 LYON CEDEX 06 (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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,  
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,  
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasién (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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: UNIT CUVETTE FOR ANALYSING A BIOLOGICAL FLUID, AUTOMATIC DEVICE FOR IN VITRO ANALYSIS

(54) Titre : CUVETTE UNITAIRE POUR L'ANALYSE D'UN FLUIDE BIOLOGIQUE, ET DISPOSITIF AUTOMATIQUE D'ANALYSE IN VITRO



(57) Abstract: The bottom of the cuvette (1) comprises a curved raceway placed so as to guide the oscillating movement of a ball inserted into the cuvette. In addition, the cuvette comprises means of attachment, in two perpendicular directions, to adjacent unit cuvettes. The cuvettes can thus be stored as plates (19) in a feed magazine (27) of an analytical device (22). The analytical device comprises several stations (29-37) placed around a rotary ring (25). Only where it is desired to determine the clotting time of the blood contained in the cuvette a ball is introduced into the latter, at a ball distribution post (36). The cuvette equipped in this way is then brought to a station (37) where the test is carried out. The major advantage of the invention is the polyvalence of the cuvette and of the analytical device.

(57) Abrégé : Le fond de la cuvette (1) comprend un chemin de roulement curviligne agencé pour guider le mouvement oscillant d'une bille insérée dans la cuvette. En outre, la cuvette comporte des moyens d'accrochage (12,17,18), dans deux directions perpendiculaires, à des cuvettes unitaires adjacentes. Les cuvettes peuvent ainsi être stockées en plaques (19) dans un magasin d'alimentation (27) d'un dispositif d'analyse (22). Le dispositif d'analyse comporte plusieurs postes (29 - 37) disposés autour d'une couronne (25) rotative. Uniquement lorsqu'on souhaite déterminer le temps de coagulation du sang contenu dans la cuvette, on

introduit une bille dans celle-ci, au niveau d'un poste de distribution (36) de billes. La cuvette ainsi équipée est ensuite amenée à un poste (37) où le test est effectué. L'avantage majeur de l'invention est la polyvalence de la cuvette et du dispositif d'analyse.

WO 2007/085715 A1



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.*

## **Cuvette unitaire pour l'analyse d'un fluide biologique, et dispositif automatique d'analyse in vitro**

La présente invention concerne une cuvette unitaire apte à contenir un fluide biologique pour l'analyse de celui-ci, et un dispositif automatique d'analyse in vitro comprenant de telles cuvettes.

On connaît du document EP 0 325 874 une cuvette permettant de déterminer le temps de coagulation du sang. A cet effet, le fond de la cuvette comprend un chemin de roulement curviligne dont la concavité est dirigée vers le haut, sur lequel une bille ferromagnétique est placée et entraînée dans un mouvement périodique sous l'effet d'un champ magnétique extérieur. La détection des variations de l'amplitude et/ou de la fréquence du mouvement de la bille permet de mesurer le temps de coagulation. Cette mesure est effectuée au moyen d'un densitomètre disposé de sorte que le faisceau lumineux qu'il produit est sensiblement tangent à la bille lorsque celle-ci est au point le plus bas du chemin de roulement. Les cuvettes peuvent être utilisées soit de façon isolée, soit en blocs de plusieurs cuvettes.

Ce type de cuvette, s'il donne généralement satisfaction, présente néanmoins un certain nombre d'inconvénients.

Tout d'abord, lorsque les cuvettes décrites dans le document EP 0 325 874 sont utilisées de façon isolée, il est difficile ou fastidieux de les stocker d'une manière ordonnée qui permette de gagner en encombrement sans qu'il soit délicat de séparer les cuvettes les unes des autres au moyen d'un automate. A l'inverse, lorsque plusieurs cuvettes sont formées d'un seul tenant en un bloc, le stockage est plus aisé, même s'il peut nécessiter un volume important. Mais la manipulation d'un tel bloc peut s'avérer malaisée dans certaines applications et, en tout état de cause, il est difficile voire impossible de réaliser des tests différents sur les cuvettes d'un même bloc, à moins de disposer d'un dispositif d'analyse très spécifique.

En outre, ces cuvettes sont uniquement destinées à la détermination du temps de coagulation du sang et, à cet effet, elles comportent toutes une bille. Il est bien entendu possible d'utiliser ces cuvettes pour effectuer d'autres analyses ou mesures sur le fluide biologique qu'elles contiennent, mais cela implique les inconvénients suivants :

- le coût d'une cuvette est augmenté inutilement du fait d'une part de la présence non nécessaire d'une bille et d'autre part de moyens prévus sur la cuvette pour empêcher la bille de sortir ;

- la présence d'une bille peut s'avérer gênante pour certains tests (notamment les tests d'immunologie utilisant des particules magnétiques) ;

- pour les mesures photométriques, il est nécessaire d'augmenter le volume réactionnel pour recouvrir la bille d'une hauteur suffisante afin de réaliser la mesure optique en échappant à la bille. Le coût du test est donc augmenté du fait des quantités non nécessaires de réactifs.

La présente invention vise à remédier aux inconvénients mentionnés ci-dessus.

A cet effet, et selon un premier aspect, l'invention concerne une cuvette unitaire apte à contenir un fluide biologique pour l'analyse de celui-ci, comprenant sensiblement en son fond des moyens définissant un chemin de roulement curviligne dont la concavité est dirigée vers le haut, ledit chemin présentant son point le plus bas sensiblement en son centre et étant agencé pour guider le mouvement oscillant d'une bille insérée dans la cuvette, caractérisée en ce qu'elle comporte des moyens d'accrochage dans une première direction à au moins une autre cuvette unitaire et des moyens d'accrochage dans une seconde direction, sensiblement perpendiculaire à la première, à au moins une autre cuvette unitaire.

Plusieurs cuvettes selon l'invention peuvent donc être assemblées les unes aux autres pour former des plaques qui sont très faciles à stocker, dans un encombrement réduit. De plus, il est très facile de détacher une cuvette unitaire d'une telle plaque, même de façon automatisée, ce qui rend ce type de cuvette d'emploi particulièrement aisé dans un dispositif automatique d'analyse in vitro.

Par ailleurs, ces cuvettes sont polyvalentes. En effet, elles comportent un chemin de roulement permettant la mesure du temps de coagulation du sang au moyen de la détection des mouvements d'une bille. Toutefois, la présence d'une bille est optionnelle, et la cuvette peut être utilisée pour tout type de tests, sans gêne due à la bille ou à la forme particulière du fond de la cuvette. La présence d'un point bas dans le fond de la cuvette, formé par le chemin de roulement, présente de plus l'avantage de permettre d'aspirer les liquides avec un volume mort très réduit et de faciliter le lavage des particules magnétiques.

L'invention fournit donc une cuvette particulièrement intéressante pour son utilisation dans un dispositif automatique d'analyse in vitro, puisqu'un seul et même type de cuvettes, stockées en plaque dans un unique magasin,

peut permettre de conduire des tests variés selon les besoins (biochimie, immunochimie, coagulation).

Selon une réalisation possible, les moyens d'accrochage de la cuvette selon la première direction comportent au moins une languette dirigée vers le bas ménagée sur l'un des bords de la partie supérieure de la cuvette.  
5 En outre, une encoche peut être ménagée sur le bord de la partie supérieure de la cuvette opposé au bord comportant la languette, la languette d'une cuvette étant destinée à coopérer avec l'encoche d'une cuvette adjacente selon la première direction.

10 Les moyens d'accrochage de la cuvette selon la seconde direction comportent par exemple deux débords, dont l'un forme un crochet ouvert vers le haut et l'autre forme un crochet ouvert vers le bas, le crochet ouvert vers le haut de l'un des débords d'une cuvette étant susceptible de venir en prise avec le crochet ouvert vers le bas du débord d'une cuvette adjacente, les débords  
15 étant ménagés sur l'embase de la cuvette, le long de deux bords opposés et orthogonaux au bord supérieur de la cuvette comportant la languette.

Selon un deuxième aspect, l'invention concerne un dispositif automatique d'analyse in vitro, comprenant :

- 20 - un magasin d'alimentation dans lequel est stocké un ensemble de cuvettes unitaires telles que précédemment décrites ;
- un rotor d'axe sensiblement vertical, associé à des moyens d'entraînement en rotation et portant une couronne horizontale dentée délimitant des cavités ouvertes radialement vers l'extérieur aptes à recevoir les cuvettes unitaires, notamment depuis le magasin d'alimentation ;
- 25 - un dispositif d'introduction de fluide biologique à analyser dans au moins une cuvette ;
- des postes disposés autour de la couronne, pour la réalisation de mesures et/ou d'analyses du fluide contenu dans une cuvette, au moins l'un desdits postes comportant des moyens de déchargement/chargement des  
30 cuvettes pour la réalisation d'une mesure et/ou d'une analyse au niveau du poste, en dehors de la couronne ;
- un automate piloté par un logiciel embarqué gérant les séquences du processus souhaité pour chaque cuvette.

Grâce à ce dispositif automatique d'analyse et aux cuvettes  
35 utilisées, qui sont aptes à servir à différents types de tests utilisant des technologies de mesure différentes, il est possible de réaliser ces différents

tests et de gérer leur conduite de façon améliorée par rapport à l'art antérieur. En effet, les processus de mesures longues (immunologie) ou qui nécessitent l'observation permanente du phénomène à mesurer (coagulation) peuvent être réalisés en dehors de la couronne, sur les postes correspondants, et ne  
5 constituent donc pas des goulots d'étranglement pour les tests à processus rapide (biochimie). Les cuvettes peuvent être stockées en plaques dans le magasin d'alimentation tout en étant facilement détachables les unes des autres, à la demande.

Le dispositif automatique d'analyse selon l'invention est polyvalent  
10 mais simple et peu coûteux à fabriquer, à maintenir. En outre, son coût d'exploitation est sensiblement plus bas que celui des automates de l'art antérieur, ce qui permet de réduire le nombre de machines par laboratoire, contribuant ainsi à la réduction des dépenses de santé publique.

Avantageusement, le dispositif comporte un poste de distribution  
15 de billes ferromagnétiques disposé à proximité de la couronne pour pouvoir insérer une bille dans une cuvette placée dans une cavité, et un poste de détermination du temps de modification de l'état physique du fluide biologique contenu dans ladite cuvette mettant en œuvre un mouvement oscillant de la bille sur le chemin de roulement ménagé dans la cuvette.

20 Ainsi, parmi l'ensemble de cuvettes unitaires, identiques et polyvalentes stockées dans le magasin d'alimentation, l'une d'elles peut être amenée, via la couronne dentée, en regard du poste de distribution de billes, où elle reçoit une bille. La cuvette ainsi équipée est ensuite dirigée vers le poste de détermination du temps de modification de l'état physique du fluide  
25 biologique contenu dans ladite cuvette, par exemple le poste de détermination du temps de coagulation du sang. L'introduction d'une bille dans la cuvette s'effectue donc selon les besoins des tests à réaliser, et non de façon systématique, ce qui est avantageux notamment en termes de coût.

On décrit à présent, à titre d'exemple non limitatif, un mode de  
30 réalisation possible de l'invention, en référence aux figures annexées :

La figure 1 est une vue en perspective d'une cuvette selon l'invention ;

La figure 2 est une vue en coupe longitudinale de la cuvette ;

La figure 3 est une vue en coupe transversale de la cuvette ;

35 La figure 4 est une vue en perspective de trois cuvettes assemblées ;

La figure 5 est une vue en perspective d'un empilement de plaques de cuvettes et de la cinématique pour désolidariser les cuvettes les unes des autres ;

La figure 6 est une vue schématique en perspective du dispositif automatique d'analyse in vitro, montrant la couronne dentée et les différents postes disposés autour de cette couronne ;

La figure 7 est une vue en perspective d'une cuvette engagée dans une cavité de la couronne ; et

La figure 8 est une vue en perspective du magasin d'alimentation de cuvettes.

Comme illustré sur la figure 1, une cuvette 1 comporte une partie inférieure 2 de forme sensiblement parallélépipédique, comportant des grandes faces 3, des petites faces 4 et un fond 5. La partie inférieure 2 présente une longueur de l'ordre de 8 mm et une largeur de l'ordre de 4 mm. Ceci permet d'obtenir un mélange réactionnel minimum de 200  $\mu$ l qui limite les consommations de réactifs, tout en conservant des chemins optiques suffisants pour les mesures spectrophotométriques et turbidimétriques (coagulation).

La partie inférieure 2 de la cuvette 1 est prolongée par une partie supérieure 6 en forme d'entonnoir s'évasant à l'opposé du fond 5, en tronc de cône ou en tronc de pyramide, et formant une ouverture supérieure 7. Ceci permet d'augmenter le volume de rinçage ou le volume réactionnel, de créer une ouverture large, et de faciliter le rinçage des nano particules pour les tests d'immunologie. Une cuvette 1 présentant une hauteur de l'ordre de 22 mm peut contenir jusqu'à 650  $\mu$ l.

On définit la direction transversale D1 comme la direction orthogonale aux grandes faces 3 et la direction longitudinale D2 comme la direction orthogonale aux petites faces 4. On définit également le plan longitudinal médian P1 et le plan transversal médian P2 de la cuvette 1 (voir figures 2 et 3).

La description de la cuvette est effectuée dans une position où le fond 5 est sensiblement horizontal, et situé sous l'ouverture 7.

Le fond 5 de la cuvette 1 présente un point bas, situé à l'intersection des plans P1 et P2, ce qui permet d'évacuer par aspiration la quasi-totalité du liquide contenu dans la cuvette 1, avec un volume restant dans la cuvette très réduit. Dans l'exemple de réalisation, le fond 5 de la cuvette 1 est une portion de cylindre dont l'axe est sensiblement parallèle à D1.

Un chemin de roulement 8 curviligne, et dont la concavité est dirigée vers le haut, est ménagé sensiblement au fond de la cuvette 1. Le chemin de roulement 8 présente la forme d'une portion de cylindre, de rayon compris entre 8 et 10 mm et dont l'axe est ici sensiblement parallèle à D1 et contenu dans le plan P2. Le chemin de roulement 8 est donc allongé dans le sens longitudinal de la partie inférieure 2 de la cuvette 1, et présente son point le plus bas sensiblement en son centre. Le chemin de roulement 8 est défini par deux rails 9, 10 latéraux ménagés en partie inférieure de la cuvette 1, à proximité du fond 5. Ces deux rails 9, 10 permettent de guider le mouvement oscillant d'une bille 11 insérée dans la cuvette 1. Les dimensions de la bille 11 sont adaptées pour que celle-ci repose sur les rails 9, 10 mais non sur le fond 5, afin de limiter les frottements. La bille 11 présente par exemple un diamètre compris entre 1 et 2,5 mm.

La cuvette 1 et les rails 9, 10 sont réalisés d'une seule pièce par moulage d'une matière plastique transparente compatible avec les différentes réactions d'analyse du fluide biologique que la cuvette est apte à contenir. Un matériau adapté est le polypropylène mais tout autre matériau plastique, dont les caractéristiques de transparence pour la mesure de densité optique sont suffisantes et qui ne présente pas d'affinité trop importante avec les protéines, peut convenir.

La cuvette 1 présente, dans sa partie supérieure 6, une languette 12 flexible dirigée vers le bas, faisant saillie de l'un de ses bords supérieurs longitudinaux 13. Sur le bord longitudinal supérieur opposé 14, la cuvette 1 comporte une encoche 15 de dimensions adaptées à celles de la languette 12. La languette 12 d'une cuvette 1 est destinée à venir coiffer l'encoche 15 d'une cuvette 1 adjacente (selon la direction D1), pour réaliser l'accrochage de deux cuvettes 1, comme montré à la figure 4.

En outre, la cuvette 1 comporte une embase 16 en partie inférieure, dans laquelle sont ménagés, le long de deux bords opposés parallèles à la direction D1, un premier débord 17 formant un crochet ouvert vers le haut et un deuxième débord 18 formant un crochet ouvert vers le bas. Le crochet ouvert vers le haut du premier débord 17 est adapté pour venir en prise avec le crochet ouvert vers le bas du deuxième débord 18 d'une cuvette 1 adjacente (selon la direction D2), pour réaliser l'accrochage de deux cuvettes 1, comme montré à la figure 4.

Grâce aux moyens d'accrochage dans les deux directions D1 et D2, il est possible d'accrocher des cuvettes 1 les unes aux autres, de façon manuelle ou automatique, pour former des plaques 19, comme illustré sur la figure 5. En outre, les débords 17, 18 permettent d'avoir des dimensions hors tout des cuvettes 1 qui soient les mêmes dans leurs parties supérieures 6 et dans leurs parties inférieures 2 de telle sorte qu'assemblées entre elles, les cuvettes 1 constituent une plaque plane. Ceci permet d'ordonner les cuvettes 1 pour les stocker de manière simple, compacte, tout en permettant de détacher aisément une cuvette 1 de la plaque 19.

La figure 5 représente une pile 20 de plaques 19 de cuvettes 1 superposées. On peut libérer la plaque inférieure par simple déplacement vertical de celle-ci par rapport aux autres plaques de la pile. Ensuite, il est possible de dégager une ligne 21, par déplacement vertical des cuvettes de cette ligne 21 par rapport aux autres cuvettes de la même plaque. Enfin, une cuvette 1 peut-être séparée des autres cuvettes de la même ligne 21, par un déplacement transversal.

On se réfère à présent aux figures 6 à 8, qui illustrent un dispositif automatique d'analyse in vitro 22.

Le dispositif d'analyse 22 comprend une première partie (non représentée) de stockage et de prélèvement d'échantillons de fluide biologique et une seconde partie de mesure et d'analyse, illustrée sur la figure 6. Un dispositif de prélèvement et de pipetage des échantillons et des réactifs permet de déposer ceux-ci dans des cuvettes 1 disposées dans la seconde partie du dispositif d'analyse 22, en vue de la conduite de différents tests.

Le dispositif d'analyse 22 comprend un rotor 23 monté pivotant autour de son axe vertical 24, et entraîné par un moteur non représenté. Sur le rotor 23 est calée une couronne dentée 25 délimitant des cavités 26 débouchant radialement vers l'extérieur, dans lesquelles sont destinées à être insérées des cuvettes 1. A cet effet, et comme illustré sur la figure 7, la largeur d'une cavité 26 de la couronne dentée 25 est sensiblement égale à la largeur de la cuvette 1 à sa partie supérieure portant la languette 12. En conséquence, quand la cuvette 1 est engagée dans une cavité 26, la languette 12 est appliquée contre la paroi de la cavité 26 et immobilise la cuvette 1 par effet ressort de sorte que celle-ci ne se déplace pas lors des rotations du rotor 23, permettant ainsi des mesures optiques stables. La languette possède donc une

double fonction d'accrochage de deux cuvettes 1 adjacentes et de maintien d'une cuvette 1 dans une cavité 26.

Autour de la couronne 25 sont disposés des postes, orientés radialement, permettant d'effectuer différentes mesures, tests ou analyses sur le fluide biologique contenu dans les cuvettes 1, ainsi qu'un magasin d'alimentation 27.

Comme illustré sur la figure 8, la magasin d'alimentation 27 comprend une pile 20 de plaques 19 de cuvettes 1 unitaires assemblées les unes aux autres grâce aux moyens d'accrochage. Une cuvette 1 peut être libérée selon la cinématique décrite en référence à la figure 5 : la plaque inférieure 19 tombe sur un support, puis est poussée vers la gauche (sur la figure 8), jusqu'à ce qu'une ligne 21 puisse être décalée vers le bas et se décrocher du reste de la plaque 19. Ensuite, la ligne 21 est poussée en direction de la couronne 25, après quoi la première cuvette 1 est dégagée transversalement des autres par un poussoir, qui l'emmène au droit d'un second poussoir 28 transversal au premier, pouvant pousser la cuvette 1 dans une cavité 6 de la couronne 25.

A titre d'exemple non limitatif, les postes disposés autour de la couronne 25 peuvent être :

- un poste 29 pour la mesure photométrique ;
- un poste 30 de distribution de nano particules magnétiques greffées avidines ou streptavidines, pour des réactions de captures immunologiques ;
- un poste 31 pour la sédimentation magnétique et le lavage ;
- un poste 32 pour la révélation et la lecture de la luminescence ;
- un poste 33 comprenant quatre stations de réalisation d'aliquote ou de dilution ;
- un poste 34 d'évacuation des cuvettes usagées vers un conteneur de déchets, le poste 34 étant ici disposé de sorte que les cuvettes à évacuer transitent par le poste 33 après être sorties de la couronne 25 ;
- un poste 35 pour les réactifs ancillaires, pour les particules magnétiques, pour la révélation de la luminescence, pour la décontamination et la désorption des protéines dans les tubulures du système de prélèvement ;
- un poste de distribution 36 de billes ferromagnétiques 11 ;
- un poste 37 de détermination du temps de modification de l'état physique du fluide biologique contenu dans la cuvette 1, mettant en œuvre un

mouvement oscillant de la bille 11 sur le chemin de roulement 8 ménagé dans la cuvette 1 ;

- un puits de rinçage et/ou de décontamination d'aiguilles de prélèvement et de distribution (non représenté).

5 La couronne 25 se déplace au-dessus d'un élément torique 38 possédant une section en U ouverte vers le haut (voir figure 8). Est ainsi délimité entre la couronne 25 et l'élément torique 38 un volume régulé en température, par exemple à 37°C, dans lequel les cuvettes 1 peuvent se déplacer sous l'action de la couronne 25. L'élément torique 38 comporte un  
10 certain nombre d'ouvertures ménagées au moins dans sa paroi extérieure, et disposées en regard des postes nécessitant une introduction et/ou un retrait des cuvettes 1. Un actionneur linéaire tel qu'un vérin, monté sur l'élément torique 38 ou sur le support du poste considéré, permet de déplacer une cuvette 1 entre la couronne 25 et le poste concerné.

15 Le fonctionnement du dispositif d'analyse 22 est le suivant.

Un opérateur indique sur un système de commande de type ordinateur connecté au dispositif d'analyse 22 les mesures et tests à effectuer sur un échantillon de fluide biologique prélevé. Un logiciel embarqué permet de gérer les déplacements d'un automate en vue de réaliser plusieurs analyses,  
20 séquentiellement mais en parallèle. L'opérateur a préalablement chargé les réactifs en les identifiant par exemple à l'aide d'un lecteur de code à barres.

Le magasin d'alimentation 27 introduit le nombre nécessaire de cuvettes 1 vides dans des cavités 26 de la couronne 25. Les cuvettes 1, dans lesquelles a été introduit le fluide biologique et les éventuels réactifs  
25 appropriés, sont amenées par la rotation de la couronne 25 en regard des postes correspondant aux tests ou mesures à effectuer. Selon les cas, la cuvette 1 est déchargée vers le poste pour que l'analyse ait lieu (et peut y rester le temps nécessaire sans bloquer le mouvement de la couronne 25 qui assure simultanément le transfert ou le maintien en position d'autres cuvettes à  
30 d'autres postes de mesure et d'analyse), ou l'analyse est conduite alors que la cuvette 1 est toujours disposée dans une cavité 26. Ainsi, les analyses nécessitant un temps relativement important peuvent être effectuées en temps masqué, à un poste précis, alors que d'autres analyses instantanées sont effectuées à d'autres postes. Une fois l'analyse terminée, les cuvettes 1 sont  
35 replacées sur la couronne 25, le cas échéant, qui les amène vers le poste d'évacuation 34.

La couronne 25 est donc un dispositif permettant à la fois de déplacer les cuvettes 1 mais aussi d'effectuer des tests de biochimie, généralement rapides. La couronne 25 possède un nombre de cavités 26 suffisant pour pouvoir gérer à la fois tous les transferts de cuvettes et les incubations des réactions de toutes les disciplines afin d'obtenir les cadences de traitement des échantillons souhaitées.

Concernant la détermination du temps de modification de l'état physique du fluide biologique contenu dans la cuvette 1, en particulier du temps de coagulation du sang, le procédé est le suivant.

Lorsqu'une telle détermination doit être effectuée, et uniquement dans ce cas, la couronne 25 amène tout d'abord une cuvette 1 au niveau du poste de distribution 36 de billes ferromagnétiques 11. Une bille 11 est alors introduite dans la cuvette 1. La cuvette 1 est ensuite déplacée vers le poste 37, où la mesure est effectuée.

Le poste 37 comprend des moyens 39 pour exciter magnétiquement et impulsionnellement la bille 11, et détecter les amplitudes des oscillations de la bille 11. Ainsi, de façon connue, la bille 11 est entraînée dans un mouvement périodique sur le chemin de roulement 8 sous l'effet d'un champ magnétique extérieur, à une fréquence proche de la fréquence propre de la bille (de l'ordre de 2,5 à 5 Hz). Le système se comporte comme un micro viscosimètre. En effet lorsque la viscosité du milieu ne change pas, l'amplitude de la bille 11 est constante. Quand la viscosité augmente, du fait que la fréquence d'excitation est proche de la fréquence propre, l'amplitude décroît très rapidement et permet de détecter avec précision par la mesure de l'amplitude de la bille, le début des réactions de coagulation ou bien des caillots très peu denses. En particulier, ce système permet de mesurer des taux de fibrinogène très faibles et avec une bonne précision.

Ainsi, l'invention apporte une amélioration déterminante à la technique antérieure, en fournissant une cuvette unitaire et un dispositif d'analyse qui sont polyvalents, de conception et de mise en œuvre simples, et qui permettent une réduction des coûts de fonctionnement.

Il va de soi que l'invention n'est pas limitée au mode de réalisation décrit ci-dessus à titre d'exemple mais qu'elle en embrasse au contraire toutes les variantes de réalisation. En particulier, on notera que la languette et l'encoche pourraient être disposées sur des bords transversaux de la cuvette, et les débords sur des bords longitudinaux de la cuvette.

## REVENDEICATIONS

1. Cuvette unitaire apte à contenir un fluide biologique pour l'analyse de celui-ci, comprenant sensiblement en son fond (5) des moyens définissant un chemin de roulement (8) curviligne dont la concavité est dirigée vers le haut, ledit chemin présentant son point le plus bas sensiblement en son centre et étant agencé pour guider le mouvement oscillant d'une bille (11) insérée dans la cuvette (1), caractérisée en ce qu'elle comporte des moyens d'accrochage (12, 15) dans une première direction (D1) à au moins une autre cuvette (1) unitaire et des moyens d'accrochage (17, 18) dans une seconde direction (D2), sensiblement perpendiculaire à la première, à au moins une autre cuvette (1) unitaire.

2. Cuvette selon la revendication 1, caractérisée en ce que les moyens d'accrochage de la cuvette (1) selon la première direction (D1) comportent au moins une languette (12) dirigée vers le bas ménagée sur l'un des bords (13) de la partie supérieure de la cuvette (1).

3. Cuvette selon la revendication 2, caractérisée en ce que la cuvette (1) comporte une encoche (15) ménagée sur le bord (14) de la partie supérieure de la cuvette opposé au bord (13) comportant la languette (12), la languette (12) d'une cuvette (1) étant destinée à coopérer avec l'encoche (15) d'une cuvette adjacente selon la première direction (D1).

4. Cuvette selon l'une des revendications 2 à 3, caractérisée en ce que les moyens d'accrochage de la cuvette (1) selon la seconde direction comportent deux débords, dont l'un (17) forme un crochet ouvert vers le haut et l'autre (18) forme un crochet ouvert vers le bas, le crochet ouvert vers le haut de l'un des débords (17) d'une cuvette (1) étant susceptible de venir en prise avec le crochet ouvert vers le bas du débord (18) d'une cuvette (1) adjacente, les débords (17, 18) étant ménagés sur l'embase (16) de la cuvette (1), le long de deux bords opposés et orthogonaux au bord supérieur (13) de la cuvette (1) comportant la languette (12).

5. Cuvette selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la cuvette (1) et les moyens définissant un chemin de roulement (8)

sont réalisés d'une seule pièce par moulage d'une matière plastique transparente compatible avec les différentes réactions d'analyse du fluide biologique que la cuvette (1) est apte à contenir.

5                   6. Cuvette selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend une partie inférieure (2) de forme sensiblement parallélépipédique allongée dans le sens du chemin de roulement (8), prolongée par une partie supérieure (6) en forme d'entonnoir s'évasant à l'opposé du fond (5).

10

7. Cuvette selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le chemin de roulement (8) présente la forme d'une portion de cylindre de rayon compris entre 8 et 10 mm, pour une bille (11) de diamètre compris entre 1 et 2,5 mm.

15

8. Cuvette selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que les moyens définissant un chemin de roulement (8) comprennent deux rails latéraux (9, 10) ménagés en partie inférieure de la cuvette (1).

20

9. Dispositif automatique d'analyse in vitro, caractérisé en ce qu'il comprend :

25

- un magasin d'alimentation (27) dans lequel est stocké un ensemble de cuvettes (1) unitaires selon l'une des revendications précédentes ;  
- un rotor (23) d'axe (24) sensiblement vertical, associé à des moyens d'entraînement en rotation et portant une couronne horizontale dentée (25) délimitant des cavités (26) ouvertes radialement vers l'extérieur aptes à recevoir les cuvettes (1) unitaires, notamment depuis le magasin d'alimentation (27) ;

30

- un dispositif d'introduction de fluide biologique à analyser dans au moins une cuvette (1) ;

35

- des postes (29 - 37) disposés autour de la couronne (25), pour la réalisation de mesures et/ou d'analyses du fluide contenu dans une cuvette (1), au moins l'un desdits postes comportant des moyens de déchargement/chargement des cuvettes (1) pour la réalisation d'une mesure et/ou d'une analyse au niveau du poste, en dehors de la couronne ;

- un automate piloté par un logiciel embarqué gérant les séquences du processus souhaité pour chaque cuvette (1).

5 10. Dispositif selon la revendication 9, lorsqu'elle dépend de la revendication 2, caractérisé en ce que la largeur d'une cavité (26) de la couronne dentée (25) est sensiblement égale à la largeur de la cuvette (1) à sa partie supérieure portant la languette (12).

10 11. Dispositif selon la revendication 9 ou 10, caractérisé en ce qu'il comporte un poste de distribution (36) de billes (11) ferromagnétiques disposé à proximité de la couronne (25) pour pouvoir insérer une bille dans une cuvette (1) placée dans une cavité (26), et un poste (37) de détermination du temps de modification de l'état physique du fluide biologique contenu dans ladite cuvette (1) mettant en œuvre un mouvement oscillant de la bille (11) sur  
15 le chemin de roulement (8) ménagé dans la cuvette (1).

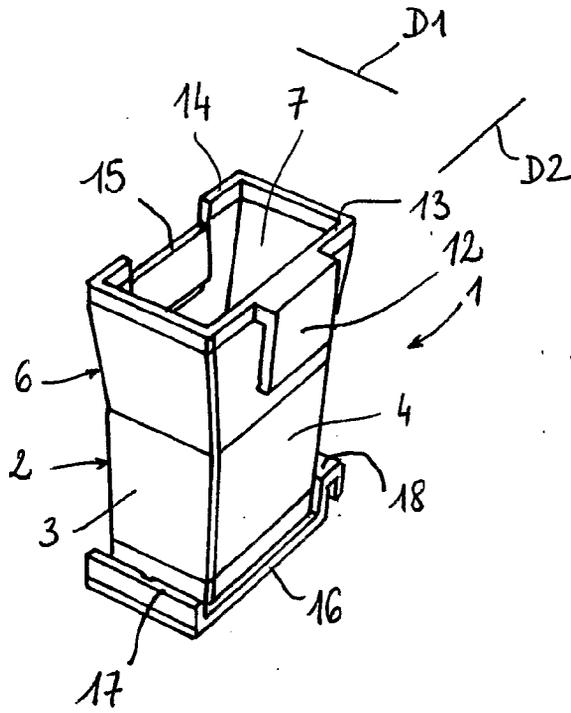


FIG. 1

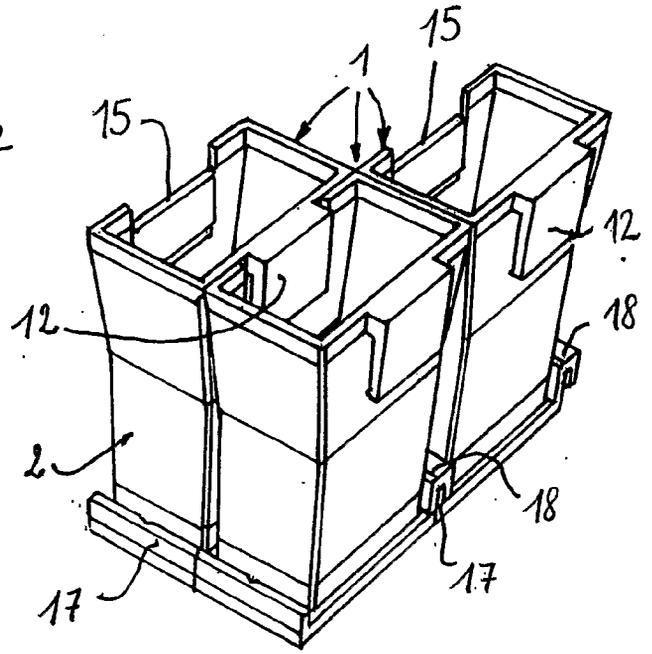


FIG. 4

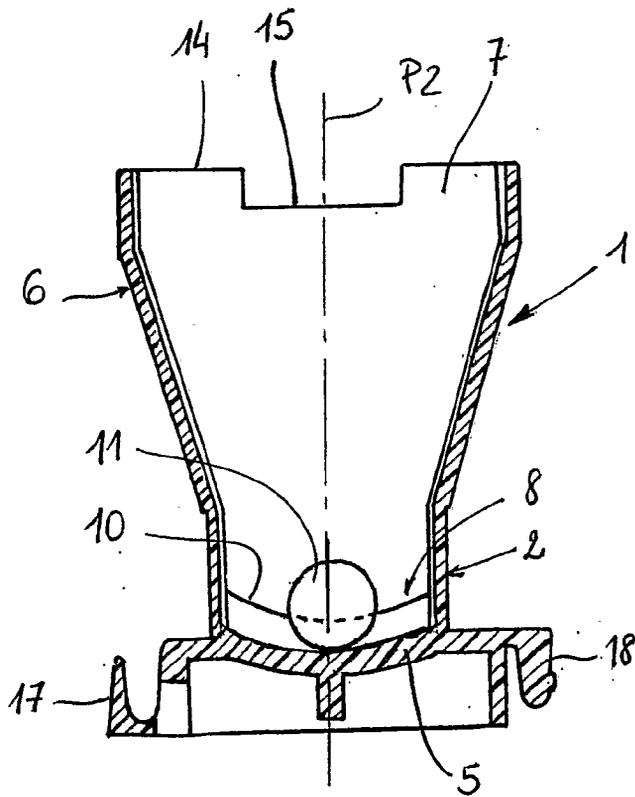


FIG. 2

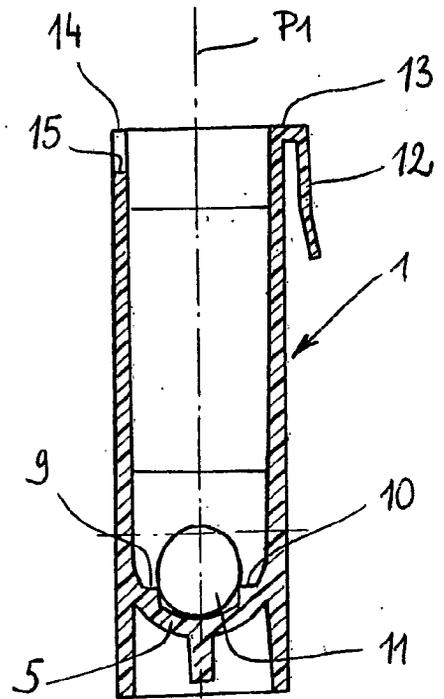


FIG. 3

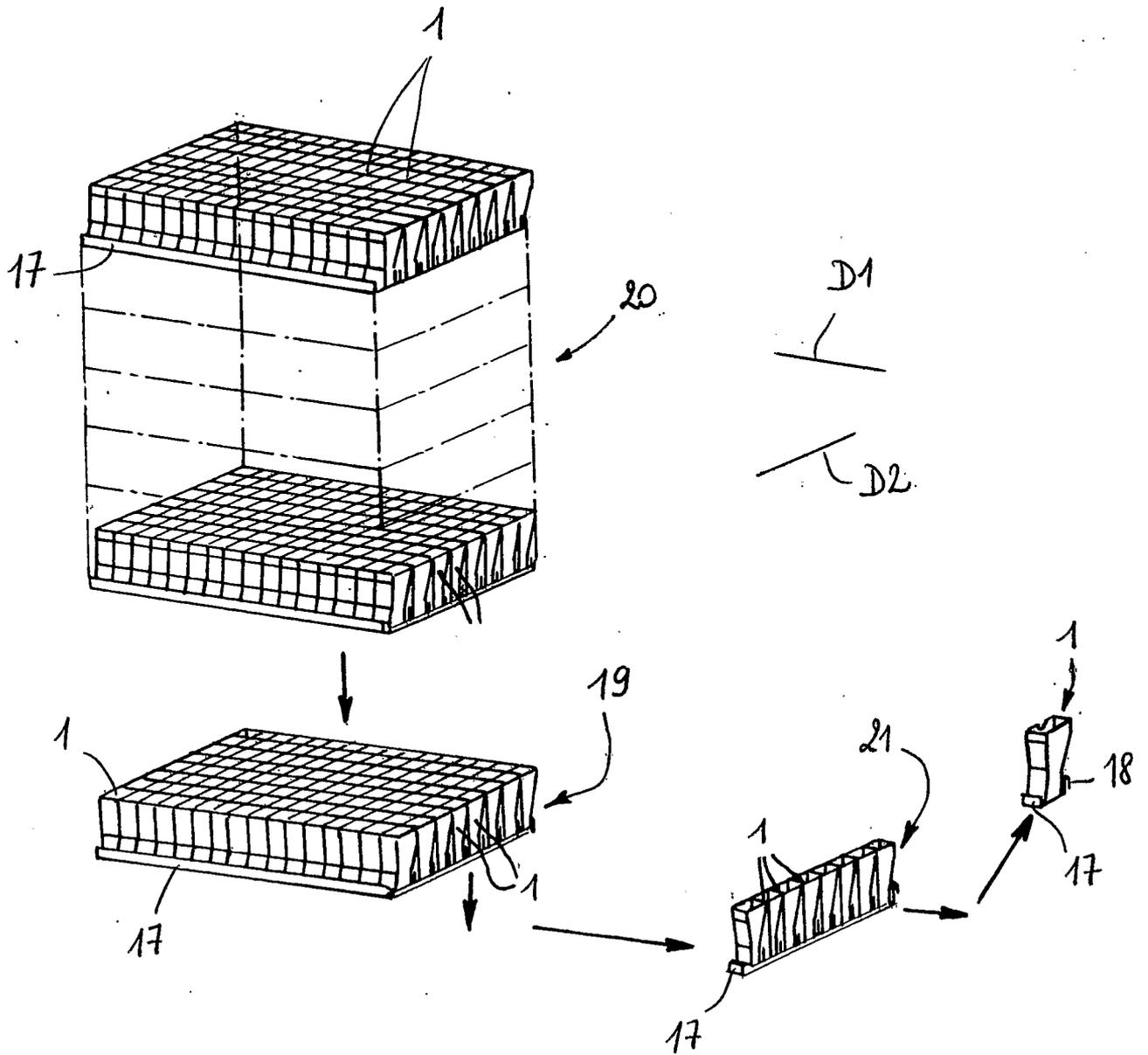


FIG.5

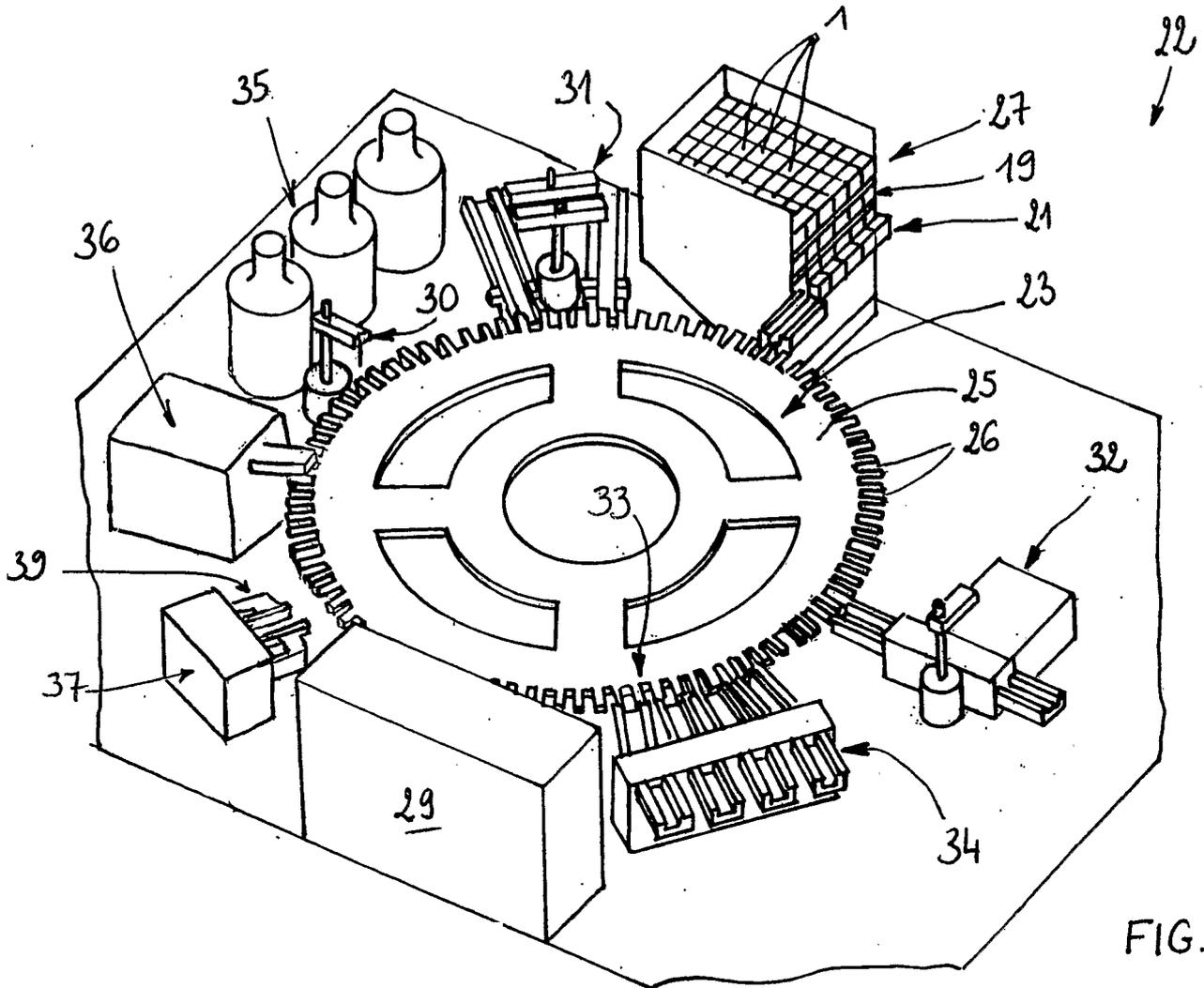


FIG. 6

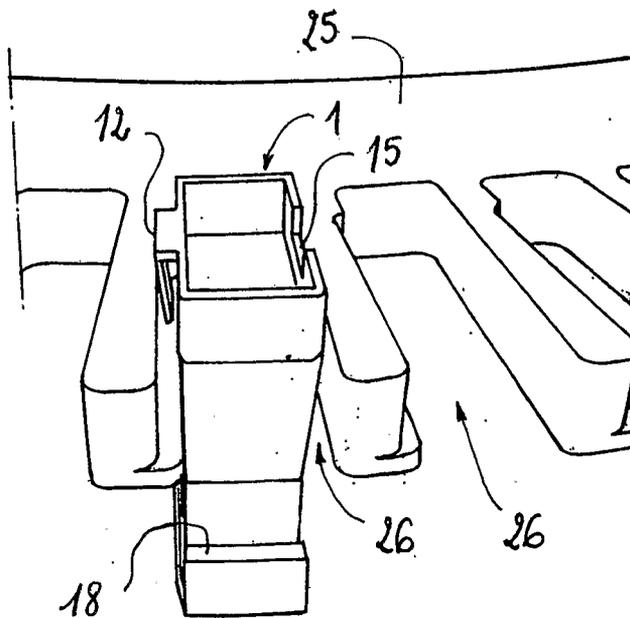


FIG. 7

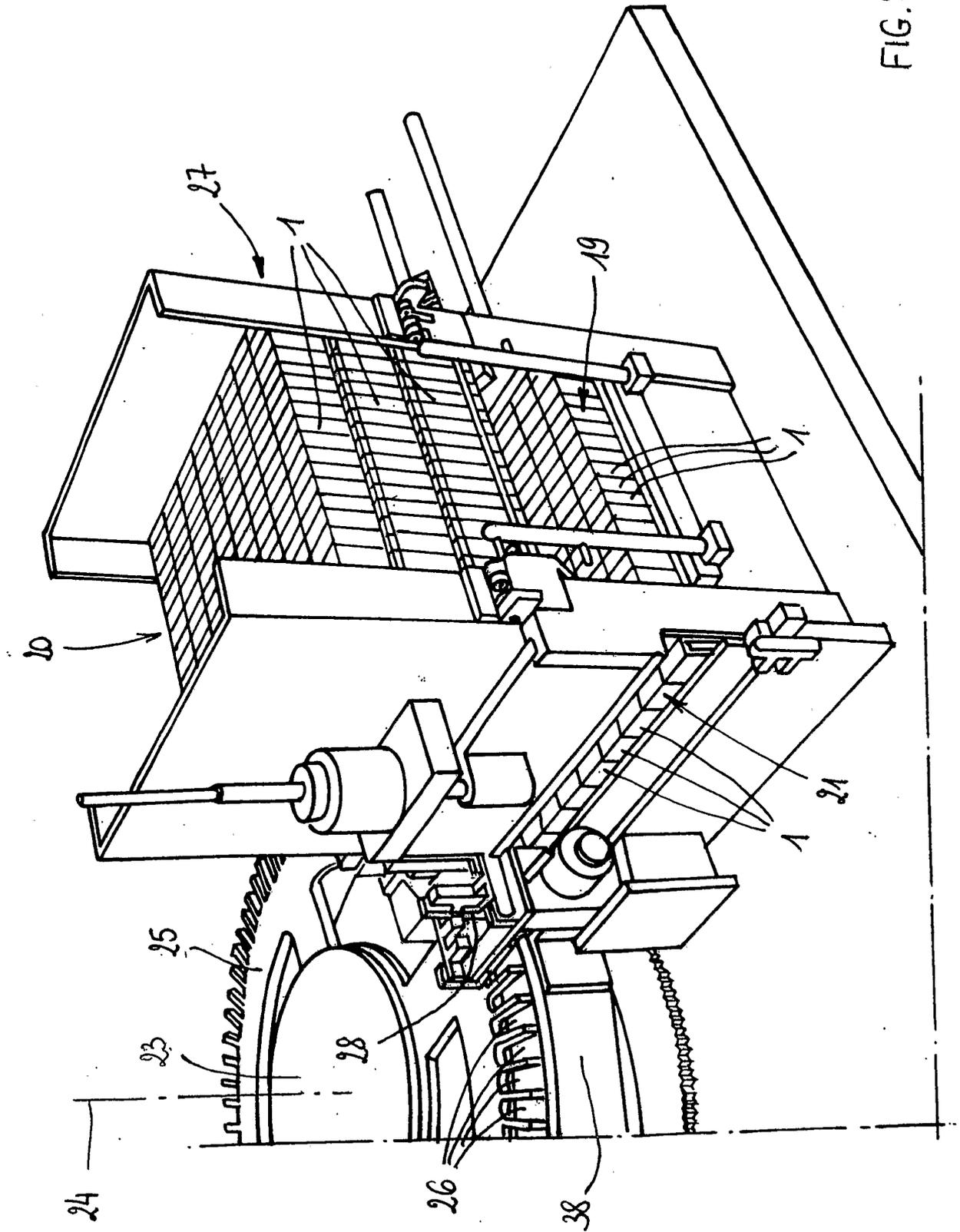


FIG. 8

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2007/000084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. B01L3/00 G01N35/00  
 ADD. G01N35/04

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

B01L G01N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 325 874 A (SERBIO) 2 August 1989 (1989-08-02) cited in the application column 6, line 6 - line 35; figures 1,2 column 9, line 10 - line 18	1
A	US 5 350 564 A (MAZZA ET AL) 27 September 1994 (1994-09-27) column 4, line 32 - column 5, line 55; figures 1-3	1
A	US 4 785 407 A (SAKAGAMI ET AL) 15 November 1988 (1988-11-15) column 2, line 44 - line 52; figures	9
A	US 6 106 781 A (ROSENBERG ET AL) 22 August 2000 (2000-08-22) column 2, line 40 - line 47	9

-/--

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May 2007

Date of mailing of the international search report

08/06/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hocquet, Alain

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2007/000084

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 282 (P-323), 22 December 1984 (1984-12-22) -& JP 59 147267 A (OLYMPUS KOGAKU KOGYO KK), 23 August 1984 (1984-08-23) abstract; figure 11 -----	1,9
A	WO 99/64839 A (JUNIOR INSTRUMENTS; ROUSSEAU, ALAIN) 16 December 1999 (1999-12-16) cited in the application the whole document -----	1
A	EP 1 382 392 A (NISSHINBO INDUSTRIES, INC) 21 January 2004 (2004-01-21) figures 9,10 -----	1
A	WO 92/04978 A (CRYO-CELL INTERNATIONAL, INC) 2 April 1992 (1992-04-02) figures 17,26 -----	1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/000084

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0325874	A	02-08-1989	DE 3870211 D1	21-05-1992
			DE 325874 T1	16-11-1989
			DK 733488 A	01-07-1989
			ES 2015835 T3	01-11-1992
			FI 885999 A	01-07-1989
			FR 2634020 A2	12-01-1990
			GR 3004615 T3	28-04-1993
			JP 1213572 A	28-08-1989
			JP 1939942 C	09-06-1995
			JP 6064068 B	22-08-1994
			US 4918984 A	24-04-1990
			US 5350564	A
AU 672127 B2	19-09-1996			
AU 7179294 A	17-01-1995			
CA 2143285 A1	05-01-1995			
DE 69401739 D1	27-03-1997			
EP 0657031 A1	14-06-1995			
JP 8510554 T	05-11-1996			
WO 9500854 A1	05-01-1995			
US 4785407	A	15-11-1988		
			JP 2510152 B2	26-06-1996
			JP 62118258 A	29-05-1987
US 6106781	A	22-08-2000	NONE	
JP 59147267	A	23-08-1984	JP 1891254 C	07-12-1994
			JP 6014048 B	23-02-1994
WO 9964839	A	16-12-1999	AT 211819 T	15-01-2002
			AU 760171 B2	08-05-2003
			AU 3529099 A	30-12-1999
			CA 2334759 A1	16-12-1999
			CN 1305585 A	25-07-2001
			DE 69900793 D1	28-02-2002
			DE 69900793 T2	07-07-2005
			DK 1086363 T3	29-04-2002
			EP 1086363 A1	28-03-2001
			ES 2170578 T3	01-08-2002
			FR 2779827 A1	17-12-1999
			HK 1032264 A1	10-05-2002
			JP 2002517749 T	18-06-2002
			PT 1086363 T	31-05-2002
			US 6767511 B1	27-07-2004
			EP 1382392	A
JP 2004045179 A	12-02-2004			
US 2004048361 A1	11-03-2004			
WO 9204978	A	02-04-1992	AU 8861491 A	15-04-1992

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2007/000084

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
INV. B01L3/00 G01N35/00  
ADD. G01N35/04

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

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
B01L G01N

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

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

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 325 874 A (SERBIO) 2 août 1989 (1989-08-02) cité dans la demande colonne 6, ligne 6 - ligne 35; figures 1,2 colonne 9, ligne 10 - ligne 18 -----	1
A	US 5 350 564 A (MAZZA ET AL) 27 septembre 1994 (1994-09-27) colonne 4, ligne 32 - colonne 5, ligne 55; figures 1-3 -----	1
A	US 4 785 407 A (SAKAGAMI ET AL) 15 novembre 1988 (1988-11-15) colonne 2, ligne 44 - ligne 52; figures -----	9
A	US 6 106 781 A (ROSENBERG ET AL) 22 août 2000 (2000-08-22) colonne 2, ligne 40 - ligne 47 -----	9
-/--		

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

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 mai 2007

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

08/06/2007

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hocquet, Alain

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2007/000084

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 282 (P-323), 22 décembre 1984 (1984-12-22) -& JP 59 147267 A (OLYMPUS KOGAKU KOGYO KK), 23 août 1984 (1984-08-23) abrégé; figure 11 -----	1,9
A	WO 99/64839 A (JUNIOR INSTRUMENTS; ROUSSEAU, ALAIN) 16 décembre 1999 (1999-12-16) cité dans la demande le document en entier -----	1
A	EP 1 382 392 A (NISSHINBO INDUSTRIES, INC) 21 janvier 2004 (2004-01-21) figures 9,10 -----	1
A	WO 92/04978 A (CRYO-CELL INTERNATIONAL, INC) 2 avril 1992 (1992-04-02) figures 17,26 -----	1

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000084

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0325874	A	02-08-1989	DE 3870211 D1	21-05-1992
			DE 325874 T1	16-11-1989
			DK 733488 A	01-07-1989
			ES 2015835 T3	01-11-1992
			FI 885999 A	01-07-1989
			FR 2634020 A2	12-01-1990
			GR 3004615 T3	28-04-1993
			JP 1213572 A	28-08-1989
			JP 1939942 C	09-06-1995
			JP 6064068 B	22-08-1994
			US 4918984 A	24-04-1990
			US 5350564	A
AU 672127 B2	19-09-1996			
AU 7179294 A	17-01-1995			
CA 2143285 A1	05-01-1995			
DE 69401739 D1	27-03-1997			
EP 0657031 A1	14-06-1995			
JP 8510554 T	05-11-1996			
WO 9500854 A1	05-01-1995			
US 4785407	A	15-11-1988	DE 3639399 A1	21-05-1987
			JP 2510152 B2	26-06-1996
			JP 62118258 A	29-05-1987
US 6106781	A	22-08-2000	AUCUN	
JP 59147267	A	23-08-1984	JP 1891254 C	07-12-1994
			JP 6014048 B	23-02-1994
WO 9964839	A	16-12-1999	AT 211819 T	15-01-2002
			AU 760171 B2	08-05-2003
			AU 3529099 A	30-12-1999
			CA 2334759 A1	16-12-1999
			CN 1305585 A	25-07-2001
			DE 69900793 D1	28-02-2002
			DE 69900793 T2	07-07-2005
			DK 1086363 T3	29-04-2002
			EP 1086363 A1	28-03-2001
			ES 2170578 T3	01-08-2002
			FR 2779827 A1	17-12-1999
			HK 1032264 A1	10-05-2002
			JP 2002517749 T	18-06-2002
			PT 1086363 T	31-05-2002
			US 6767511 B1	27-07-2004
EP 1382392	A	21-01-2004	CA 2432934 A1	11-01-2004
			JP 2004045179 A	12-02-2004
			US 2004048361 A1	11-03-2004
WO 9204978	A	02-04-1992	AU 8861491 A	15-04-1992