

(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  
14 octobre 2021 (14.10.2021)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2021/204860 A1**

(51) Classification internationale des brevets :

C12Q 1/6844 (2018.01) G01N 33/53 (2006.01)  
G01N 33/52 (2006.01)

Publiée:

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2021/059037

(22) Date de dépôt international :

07 avril 2021 (07.04.2021)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

20168574.0 07 avril 2020 (07.04.2020) EP

(71) Déposant : TRIVAROP SRL [BE/BE] ; rue de la Tannerie,  
14, 7340 Colfontaine (BE).

(72) Inventeurs : VANDEPUTTE, Peter ; Résidence Saint-Géry,  
15, 7011 Ghlin (BE). VANDEPUTTE, Joris ; rue de la  
Tannerie, 14, 7340 Colfontaine (BE).

(74) Mandataire : LEROY, Pascal et al. ; Centre Monnet, Avenue  
Jean Monnet 1, 1348 Louvain - la - Neuve (BE).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,  
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA,  
CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,  
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,  
HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP,  
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,  
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,  
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,  
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM),  
européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,  
FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,  
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR DETERMINING, FROM A SAMPLE PREVIOUSLY COLLECTED FROM AN INDIVIDUAL, THAT AT LEAST ONE TARGET ANTIBODY HAS BEEN OR IS PRESENT IN SAID INDIVIDUAL

(54) Titre : DISPOSITIF ET PROCÉDÉ POUR DÉTERMINER, AU DÉPART D'UN ÉCHANTILLON PRÉALABLEMENT PRÉLEVÉ CHEZ UN INDIVIDU, QU'AU MOINS UN ANTICORPS CIBLE A ÉTÉ OU EST PRÉSENT CHEZ LEDIT INDIVIDU

(57) Abstract: The present invention relates to a device and a method for determining / demonstrating, from a sample previously collected from an individual, in particular from a liquid sample previously collected from an individual, that at least one target antibody has been or is present in said individual.

(57) Abrégé : La présente invention porte sur un dispositif et sur un procédé pour déterminer / pour mettre en évidence, au départ d'un échantillon préalablement prélevé chez un individu, en particulier au départ d'un échantillon liquide préalablement prélevé chez un individu, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu.



WO 2021/204860 A1

**Dispositif et procédé pour déterminer, au départ d'un échantillon  
préalablement prélevé chez un individu, qu'au moins un anticorps cible a  
été ou est présent chez ledit individu**

5                    La présente invention porte sur un dispositif et sur un procédé pour déterminer / pour mettre en évidence, au départ d'un échantillon préalablement prélevé chez un individu, en particulier au départ d'un échantillon liquide préalablement prélevé chez un individu (animal ou humain), qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu (animal ou humain).

10                    Par les termes « anticorps cible », il est entendu, au sens de la présente invention, un anticorps dont on cherche à savoir, en particulier de façon indirecte, s'il est ou s'il a été présent chez un individu au départ duquel un échantillon est préalablement prélevé.

                    Un dispositif selon l'invention trouve de nombreuses applications  
15 dans les domaines de la santé, notamment pour mettre en évidence / pour déterminer, chez un individu au départ duquel est simplement prélevé un échantillon, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu, ceci indiquant que l'individu est sujet ou a été sujet à une ou plusieurs pathologies ou à une ou plusieurs maladies données. Il peut par exemple s'agir  
20 d'une pathologie ou d'une maladie virale (hépatites virales, ...) ou d'une pathologie ou d'une maladie bactérienne (méningite, ...) ou encore d'une pathologie ou d'une maladie parasitaire (paludisme, ...).

                    Malheureusement, actuellement, les dispositifs de mise en  
évidence / de détection pour mettre en évidence / pour déterminer qu'au moins  
25 un anticorps cible a été ou est présent chez un individu, sont complexes, tout comme les procédés actuels mis en œuvre pour mettre en évidence / pour déterminer qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez un individu.

                    En outre, généralement, les dispositifs et les procédés actuels sont  
peu adéquats voire totalement inadaptés pour de telles mises en évidence /  
30 détections d'au moins un anticorps cible chez un individu devant être effectuées sur le terrain.

                    Par ailleurs, les dispositifs actuels nécessitent généralement un prétraitement / une préparation de l'échantillon prélevé chez un individu, ce qui

requiert toujours la mise en œuvre de nombreux réactifs. Ainsi, avec les dispositifs actuels, l'opérateur doit non seulement disposer de matériel (réactifs, solvants, pipettes, dispositif de chauffage, ...) mais aussi réaliser de nombreuses manipulations délicates comme par exemple des dilutions qui se doivent d'être précises. Il est évident que ceci est particulièrement contraignant et d'autant plus sur le terrain où il est même parfois tout simplement impossible d'assurer une préparation correcte de l'échantillon prélevé. Aussi, les réactifs mis en œuvre sont généralement sensibles aux conditions environnementales (températures élevées, humidité, ...) et/ou dangereux à manipuler, ce qui rend d'autant plus contraignantes les utilisations des dispositifs actuels.

Il existe donc actuellement un réel besoin de procurer un dispositif et un procédé plus simple pour mettre en évidence / pour déterminer qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez un individu, notamment lorsqu'une telle mise en évidence / détection doit être effectuée sur le terrain.

Pour résoudre au moins en partie ces problèmes, il est prévu, suivant l'invention, un dispositif pour déterminer / pour mettre en évidence, au départ d'un échantillon préalablement prélevé chez un individu, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu, ledit dispositif comprenant :

- une molécule ou un composé, en particulier une molécule ou un composé présentant des propriétés oxydo-réductrices, apte à se lier à un ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ; et
- des électrodes agencées pour être en contact avec ledit échantillon pendant que ce dernier est en contact ou après que ce dernier ait été en contact avec ladite molécule ou avec ledit composé apte à se lier à l'ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible.

Au sens de la présente invention, les électrodes constituent un moyen de détection, c'est-à-dire une partie ou zone du dispositif qui permet à elle seule ou en association avec un dispositif/appareillage externe (ne faisant pas partie intégrante du dispositif selon l'invention), de réaliser une mesure électrochimique permettant de déterminer / de déduire qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez un individu au départ duquel un échantillon a été préalablement prélevé.

Par les termes « une molécule ou un composé apte à se lier à un ARN messenger (ARNm) ou à un ADN complémentaire (ADNc) », il est entendu, au sens de la présente invention, toute molécule ou tout composé qui peut se lier / se greffer ou encore se fixer à un ARN messenger (ARNm) ou à un ADN complémentaire (ADNc). Il peut par exemple s'agir d'une molécule ou d'un composé apte à se fixer / se greffer à la surface dudit ARNm ou d'une molécule ou d'un composé interagissant selon tout autre mécanisme avec ledit ARN messenger (ARNm). A titre d'exemple, il peut également s'agir d'une molécule ou d'un composé apte à s'intercaler (on parle alors d'agent intercalant) entre des molécules, en particulier entre deux paires de bases, d'ADN complémentaire (ADNc) lorsqu'il est double brin. Une telle molécule ou un tel composé permet de marquer / de cibler, au sein d'un échantillon préalablement prélevé chez un individu, un ARN messenger (ARNm) ou un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour l'anticorps cible. Toujours à titre d'exemple, il peut également s'agir d'une molécule non intercalante ou d'un composé non intercalant, comme par exemple  $\text{Os}(\text{bpy})_3^{2+}$  ;  $\text{Ru}(\text{NH}_3)_6^{3+}$  ;  $\text{FcCH}_2\text{N}^+\text{Me}_3$  ou  $\text{FcB}(\text{OH})_2$ . Par exemple, lorsque ladite molécule ou ledit composé apte à se lier à un ARN messenger (ARNm) ou à un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) est un agent intercalant, il peut s'agir du bleu de méthylène, du vert de méthylène, du bleu de crésyle brillant, du bleu de toluidine ou encore de l'acétate de thionine. Cette liste est non exhaustive.

Préférentiellement, selon l'invention, ladite molécule ou ledit composé, en particulier ladite molécule ou ledit composé présentant des propriétés oxydo-réductrices, apte à se lier à un ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à

se lier à un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible, est une molécule ou un composé apte à interagir avec lesdites électrodes, en particulier avec une électrode de travail.

5 En particulier, selon l'invention, ladite molécule ou ledit composé apte à se lier à un ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région  
10 codant pour ledit au moins un anticorps cible est apte à interagir non seulement avec ledit ARN messenger (ARNm) ou apte à se lier avec ledit ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) mais aussi avec les électrodes.

En pratique, ladite molécule ou ledit composé apte à se lier à un ARN messenger (ARNm) ou apte à se lier à un ADN complémentaire (ADNc)  
15 obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm), en particulier ladite molécule ou ledit composé apte à se lier à un ARN messenger (ARNm) ou à un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) et présentant des propriétés oxydo-réductrices, est apte à échanger des électrons avec les électrodes, en particulier avec une électrode de travail, ce qui détermine  
20 directement la grandeur d'un signal mesuré par électrochimie. Si de l'ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou si de l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible est présent dans l'échantillon, une liaison s'établit entre ledit ARN  
25 messenger (ARNm) ou ledit ADN complémentaire (ADNc) et une certaine quantité de molécule ou de composé de telle sorte qu'une quantité moindre de ladite molécule ou dudit composé est en mesure d'interagir avec les électrodes, en particulier avec l'électrode de travail, ce qui se traduit par une diminution de la grandeur du signal mesuré par électrochimie. Cette diminution de la grandeur du  
30 signal mesuré par électrochimie permet de déterminer / de déduire qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez un individu au départ duquel un échantillon a été préalablement prélevé.

Selon l'invention, pour un ARN messenger (ARNm) donné comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible, ladite molécule ou ledit composé, en particulier ladite molécule ou ledit composé présentant des propriétés oxydo-réductrices, peut soit se lier directement à l'ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible, soit se lier à un ADN complémentaire (ADNc) monobrin ou double brin obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible. En d'autres termes, selon un mode de réalisation suivant l'invention, ladite molécule ou ledit composé peut se lier directement à l'ARN messenger (ARNm) sans que ce dernier ne soit soumis à une transcription inverse et/ou à une amplification.

Par exemple, pour l'établissement d'une liaison directe entre ladite molécule ou ledit composé et ledit ARN messenger (ARNm), ladite molécule ou ledit composé, en particulier ladite molécule ou ledit composé présentant des propriétés oxydo-réductrices, peut être une molécule non intercalante ou un composé non intercalant (agent non intercalant) choisi(e) dans le groupe constitué de  $\text{Os}(\text{bpy})_3^{2+}$ ;  $\text{Ru}(\text{NH}_3)_6^{3+}$ ;  $\text{FcCH}_2\text{N}^+\text{Me}_3$ ;  $\text{FcB}(\text{OH})_2$  et leurs mélanges. Cette liste est non exhaustive.

Un tel dispositif selon l'invention, tout en étant simple, permet de mettre en évidence / de déterminer par mesure électrochimique, en particulier de façon indirecte, au départ d'un échantillon préalablement prélevé chez un individu, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez cet individu, ceci de façon rapide, précise, reproductible et fiable.

Le dispositif selon l'invention est donc un dispositif permettant de mettre en évidence / de déterminer, en particulier de façon indirecte, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez un individu, ceci au départ d'un échantillon préalablement prélevé chez cet individu, par liaison ou non d'un composé ou d'une molécule à un ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou par liaison ou non d'un composé ou d'une molécule à un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour l'anticorps cible, et par détermination, au travers d'au moins une mesure électrochimique, de l'établissement ou non de cette liaison entre ledit ARN messenger (ARNm) et

ladite molécule ou ledit composé ou par détermination, au travers d'au moins une mesure électrochimique, de l'établissement ou non de cette liaison entre ledit ADN complémentaire (ADNc) et ladite molécule ou ledit composé.

Un dispositif selon l'invention permet plus particulièrement de  
5 déterminer rapidement quel(s) anticorps porte/a porté un individu (anticorps cible), ceci sur base de la détermination de l'établissement ou non d'une liaison entre un ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et ladite molécule ou ledit composé ou sur base de la détermination de l'établissement ou non d'une liaison entre un ADN  
10 complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) et comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et ladite molécule ou ledit composé.

Avantageusement, le dispositif selon l'invention comprend intrinsèquement ladite molécule ou ledit composé apte à se lier à l'ARN messenger  
15 (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible.

De la sorte, l'échantillon prélevé chez un individu ne nécessite pas  
20 de prétraitement / de préparation avant son introduction au sein du dispositif, seule une lyse de l'échantillon étant parfois mais non indispensablement nécessaire selon certains modes de réalisation suivant l'invention, le dispositif selon l'invention comprenant intrinsèquement ladite molécule ou ledit composé apte à se lier à un ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour  
25 ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour l'anticorps cible.

Par définition, le terme « intrinsèquement » signifie « qui est inhérent à quelque chose, qui lui appartient en propre ». Dans le cadre de la  
30 présente invention, le terme « intrinsèquement » appliqué au dispositif selon l'invention signifie donc que le dispositif comprend, avant même son utilisation et donc avant introduction d'un échantillon, de façon inhérente et en propre les composés / constituants indiqués comme y étant présent intrinsèquement.

Le dispositif selon l'invention permet à l'opérateur de se dispenser d'une quantité importante de matériel et de réactifs mais aussi de réduire considérablement les manipulations à effectuer notamment sur le terrain pour mettre en évidence / pour déterminer, au départ d'un échantillon prélevé chez un individu, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez cet individu. Il en résulte notamment que les erreurs de manipulation et les contaminations sont significativement réduites, que les mesures réalisées sont d'autant plus fiables et que le temps requis pour réaliser une détection notamment sur le terrain est significativement réduit. En outre, un dispositif de selon l'invention est peu coûteux et peu encombrant puisqu'il ne nécessite pas d'appareillages imposants tels que ceux utilisés en laboratoire.

En d'autres termes, un dispositif selon l'invention permet de façon simple, rapide, précise, reproductible et fiable, de mettre en évidence / de déterminer qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez un individu par détermination de l'établissement ou non d'une liaison entre un ARNm spécifique ou un ADNc obtenu au départ dudit ARNm spécifique correspondant à l'anticorps cible et une molécule ou un composé apte à se lier audit ARNm ou audit ADNc obtenu au départ dudit ARNm comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible.

De préférence, selon l'invention, ladite molécule ou ledit composé apte à se lier à l'ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible est sous forme anhydre ou lyophilisée.

Au contraire d'une forme liquide (par exemple une forme aqueuse), une forme anhydre ou lyophilisée permet de disposer d'un dispositif qui peut être conservé plusieurs mois voire plusieurs années sans dégradation de la molécule ou du composé apte à se lier à un ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour l'anticorps cible, ladite molécule ou ledit composé conservant ses propriétés au cours du temps, ce qui contribue à une reproductibilité des résultats.

Actuellement, une forme liquide d'une telle molécule ou d'un tel composé est préconisée, en particulier une forme liquide d'une telle molécule ou d'un tel composé introduit(e) au sein du dispositif après introduction dans ce dernier d'un échantillon (la molécule ou le composé n'est donc pas  
5 intrinsèquement présent(e) dans le dispositif). Avec les dispositifs actuels, cette forme liquide est systématiquement utilisée et préconisée pour assurer la disponibilité de ladite molécule ou dudit composé.

Au contraire des dispositifs actuels et avantageusement selon la présente invention, la molécule ou le composé apte à se lier à l'ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou  
10 apte à se lier à l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible est présent dans un dispositif selon l'invention sous une forme non liquide, en particulier sous une forme anhydre ou lyophilisée. Il a été montré,  
15 dans le cadre de la présente invention et à l'encontre de ce qui est préconisé et rencontré avec les dispositifs actuels, que cette forme non liquide, en particulier que cette forme anhydre ou lyophilisée, permet bien d'assurer une liaison entre ladite molécule ou ledit composé et un ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou entre ladite molécule ou  
20 ledit composé et un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible, pour mettre en évidence / pour déterminer, chez un individu au départ duquel est simplement prélevé un échantillon, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu.

En pratique, lorsque la molécule ou le composé apte à se lier à l'ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible, sous forme anhydre ou lyophilisée est intrinsèquement  
25 présent(e) dans un dispositif selon l'invention, elle / il est mis(e) en solution par l'échantillon lui-même suite à son introduction dans le dispositif.

Préférentiellement, selon l'invention, ladite molécule ou ledit composé apte à se lier à l'ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant

pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible est présent(e) sur un support, par exemple sur un support cellulosique, comportant des charges positives et/ou des groupements chargés positivement et/ou des polymères chargés positivement.

Par exemple, des groupements chargés positivement sont associés à un support, en particulier à un support cellulosique, par greffage covalent ou autre. Alternativement ou complémentaiement, des polymères chargés positivement sont associés à un support, en particulier à un support cellulosique, par adsorption. Alternativement ou complémentaiement, des espèces chimiques prédéterminées sont polymérisées en surface d'un support, en particulier en surface d'un support cellulosique, pour que des polymères chargés positivement soient associés à ce support. Dans le cadre de la présente invention, il a été mis en avant qu'un tel support chargé positivement permet de garantir une disponibilité adéquate de ladite molécule ou dudit composé apte à se lier à un ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour l'anticorps cible, en ce sens que ladite molécule ou ledit composé ne reste pas accroché(e) au support afin de pouvoir se lier à un ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou de pouvoir se lier à un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour l'anticorps cible de telle sorte à assurer des mesures électrochimiques adéquates.

Selon un mode de réalisation préférentiel suivant l'invention, le dispositif selon l'invention comprend intrinsèquement lesdites électrodes.

Selon un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention comprend en outre :

- des réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse dudit ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et/ou des réactifs permettant la réalisation d'une amplification pour obtenir des amplicons dudit ARN messager

(ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible,

et, éventuellement,

- un élément chauffant, par exemple un élément chauffant comprenant une résistance électrique, agencé pour chauffer ledit échantillon pendant que ce dernier est en contact ou après que ce dernier ait été en contact avec lesdits réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et/ou avec lesdits réactifs permettant la réalisation de l'amplification dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible.

Selon l'invention, le dispositif comprend ou non un élément chauffant électrique, en particulier comprend ou non intrinsèquement un élément chauffant électrique. Lorsqu'il ne comprend pas d'élément chauffant électrique, le chauffage du dispositif peut être par exemple assuré en mettant le dispositif en contact avec une plaque chauffante ou avec tout autre dispositif permettant d'assurer un chauffage de l'échantillon pendant que ce dernier est en contact ou après que ce dernier ait été en contact avec lesdits réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse et/ou de l'amplification dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible.

Selon un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention permet donc de réaliser une transcription inverse et/ou une amplification dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible.

Les techniques de transcription inverse de l'ARN, en particulier de l'ARN messenger (ARNm) sont bien connues de l'homme de métier.

Les techniques d'amplification de l'ARN, en particulier d'ARN messenger (ARNm) sont aussi bien connues de l'homme de métier. En particulier et à titre d'exemple, les techniques d'amplification PCR, RT-PCR, LAMP et RT-LAMP sont des techniques bien connues de l'homme de métier qui est dès lors a même de déterminer, pour ARN messenger (ARNm) donné, quels réactifs et quelles quantités de réactifs doivent être mis(es) en oeuvre (par exemple :

tampons, dNTPs, polymérase, ADN polymérase, primers, transcriptase inverse, ...).

A titre d'exemple et à titre non exhaustif, peuvent être mis en œuvre en tant que réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse et/ou  
5 d'une amplification de l'ARN messenger (ARNm) pour obtenir des amplicons, une transcriptase inverse ou rétrotranscriptase, une polymérase, une ADN polymérase, des primers, des dNTPs et/ou des tampons (buffers).

A titre exemplatif, pour réaliser l'amplification d'ARN messenger (ARNm) pour obtenir des amplicons, peuvent être mis en œuvre en tant que  
10 réactifs, une transcriptase inverse ou rétrotranscriptase et/ou une ADN polymérase. La transcriptase inverse ou rétrotranscriptase est une enzyme utilisée pour réaliser la transcription en sens inverse de la direction standard (transcription inverse ou rétrotranscription) pour obtenir de l'ADN à partir d'ARN. La transcriptase inverse permet donc, au départ d'ARN, d'utiliser des techniques  
15 d'amplification telles que l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) ou l'amplification isothermique à médiation par boucles (LAMP) se réalisant classiquement grâce à des brins d'ADN. En d'autres termes, à l'aide de la transcriptase inverse, l'ARN peut être transcrit en ADN, rendant l'analyse des ARN réalisable en recourant à des techniques d'amplification classiques d'ADN.  
20 Lorsque la transcriptase inverse ou rétrotranscriptase est associée à la technique d'amplification PCR, on parle alors de réaction de polymérase en chaîne par transcriptase inverse (RT-PCR). Lorsque la transcriptase inverse ou rétrotranscriptase est associée à la technique d'amplification LAMP, on parle alors d'amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse (RT-  
25 LAMP).

Notons que la transcriptase inverse permet de créer de l'ADN complémentaire (ADNc) à partir d'ARNm. L'ADNc est un simple brin synthétisé à partir d'un ARNm, représentant ainsi la partie codante de la région du génome ayant été transcrit en cet ARNm. L'ADNc est obtenu après une réaction de  
30 transcription inverse d'un ARNm et équivaut donc à la copie ADN de l'ARNm. De l'ADNc double brin peut résulter de la copie d'un premier brin par une ADN polymérase.

Selon l'invention, ledit ADN complémentaire (ADNc) peut être monobrin ou double brin.

Avantageusement, le dispositif selon l'invention comprend intrinsèquement lesdits réactifs permettant la réalisation de ladite transcription inverse dudit ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit  
5 au moins un anticorps cible et/ou lesdits réactifs permettant la réalisation de ladite amplification dudit ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible.

De préférence, selon l'invention, lesdits réactifs permettant la  
10 réalisation de ladite transcription inverse dudit ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et/ou lesdits réactifs permettant la réalisation de ladite amplification dudit ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible sont sous forme anhydre ou lyophilisée.

Actuellement, une forme liquide des réactifs permettant la  
15 réalisation d'une transcription inverse et/ou d'une amplification est préconisée, en particulier une forme liquide des réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse et/ou d'une amplification introduite au sein du dispositif après introduction dans ce dernier d'un échantillon (les réactifs permettant la  
20 réalisation d'une transcription inverse et/ou d'une amplification ne sont donc pas intrinsèquement présents dans le dispositif). Avec les dispositifs actuels, cette forme liquide des réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse et/ou d'une amplification est systématiquement utilisée et préconisée pour en assurer la disponibilité pour qu'une transcription et/ou pour qu'une amplification  
25 correcte et fiable puisse être effectuées dès lors que les réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse et/ou d'une amplification doivent pouvoir interagir avec l'ARN messager (ARNm).

Au contraire des dispositifs actuels et avantageusement selon la présente invention, les réactifs permettant la réalisation d'une transcription  
30 inverse et/ou la réalisation d'une amplification sont présents dans un dispositif selon l'invention sous une forme non liquide, en particulier sous une forme anhydre ou lyophilisée. Il a été montré, dans le cadre de la présente invention et à l'encontre de ce qui est préconisé et rencontré avec les dispositifs actuels, que

cette forme non liquide, en particulier que cette forme anhydre ou lyophilisée, des réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse et/ou la réalisation d'une amplification permettent bien de réaliser une transcription et/ou une amplification correcte et fiable pour mettre en évidence / pour déterminer, chez un individu au départ duquel est simplement prélevé un échantillon, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu. En d'autres termes, contre toute attente, il a été mis en évidence dans le cadre de la présente invention qu'une forme non liquide des réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse et/ou la réalisation d'une amplification, en particulier qu'une forme anhydre ou lyophilisée des réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse et/ou la réalisation d'une amplification, permet bien de réaliser une transcription inverse et/ou une amplification précise et fiable pour mettre en évidence / pour déterminer, chez un individu au départ duquel est simplement prélevé un échantillon, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu.

En pratique, lorsque les réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse et/ou la réalisation d'une amplification sont sous forme anhydre ou lyophilisée et sont intrinsèquement présents dans un dispositif selon l'invention, ils sont mis en solution par l'échantillon lui-même suite à son introduction dans le dispositif.

Préférentiellement, selon l'invention, lesdits réactifs permettant la réalisation de ladite transcription inverse dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et/ou lesdits réactifs permettant la réalisation de ladite amplification dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible sont présents sur un support, par exemple sur un support cellulosique, comportant des charges positives et/ou des groupements chargés positivement et/ou des polymères chargés positivement. Les avantages d'un tel support sont mentionnés plus haut.

Avantageusement, le dispositif selon l'invention comprend en outre un réactif pour lyser ledit échantillon ou une solution pour lyser ledit échantillon.

De préférence, selon l'invention, ledit réactif pour lyser ledit échantillon est sous forme anhydre ou lyophilisée. Les avantages d'une telle forme anhydre ou lyophilisée sont identiques à ceux mentionnés plus haut.

5 Avantageusement, le dispositif selon l'invention se présente sous la forme d'une cartouche ou d'un dispositif microfluidique, par exemple sous forme d'une cellule ou d'une puce microfluidique ou d'un dispositif microfluidique à base de papier.

Avantageusement, selon l'invention, ladite molécule ou ledit composé apte à se lier à un ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour l'anticorps cible comprend / est un moyen de marquage dudit au moins un d'ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou un moyen de marquage dudit ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour l'anticorps cible.

Par les termes « moyen de marquage dudit ARN messenger (ARNm) ou dudit ADN complémentaire (ADNc) », il est entendu, au sens de la présente invention, un moyen permettant de marquer / de cibler l'ARN messenger (ARNm) ou l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) de telle sorte à le distinguer parmi les divers composés / constituants d'un échantillon prélevé au départ d'un individu.

De préférence, selon l'invention, ledit moyen de marquage est sous forme anhydre ou lyophilisée.

25 Avantageusement, le dispositif selon l'invention comprend intrinsèquement ledit moyen de marquage.

Selon un mode de réalisation suivant l'invention, ledit moyen de marquage est un agent intercalant, en particulier un agent intercalant présentant des propriétés oxydo-réductrices.

30 Selon l'invention, l'agent intercalant, en particulier l'agent intercalant présentant des propriétés oxydo-réductrices, peut être du bleu de méthylène, du vert de méthylène, du bleu de crésyle brillant, du bleu de toluidine

ou encore de l'acétate de thionine. Cette liste est non exhaustive et tout autre agent intercalant adéquat tombe sous le couvert de la présente invention.

Avantageusement, le dispositif selon l'invention comprend intrinsèquement ledit agent intercalant.

5 Selon un autre mode de réalisation suivant l'invention, ledit moyen de marquage est un agent non intercalant, en particulier un agent non intercalant présentant des propriétés oxydo-réductrices.

Avantageusement, le dispositif selon l'invention comprend intrinsèquement ledit agent non intercalant.

10 De préférence, selon l'invention, lesdites électrodes sont agencées pour être accessibles électriquement depuis l'extérieur dudit dispositif.

Avantageusement, le dispositif selon l'invention comprend intrinsèquement ledit réactif pour lyser ledit échantillon.

15 De préférence, selon l'invention, ledit échantillon est un échantillon choisi parmi un échantillon sanguin, un échantillon salivaire, un échantillon urinaire.

Selon un mode de réalisation, le dispositif selon l'invention présente :

- 20 • une première partie ou zone comprenant lesdits réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse et/ou la réalisation d'une amplification dudit ARNm comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible, pour obtenir des amplicons ; et
- 25 • une deuxième partie ou zone comprenant ladite molécule ou ledit composé apte à se lier à l'ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour l'anticorps cible, en particulier une
- 30 deuxième partie ou zone comprenant un moyen de marquage apte à se lier à l'ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour l'anticorps cible, plus particulièrement une deuxième partie ou zone comprenant un agent intercalant présentant des propriétés

oxydo-réductrices et apte à s'intercaler entre des molécules desdits amplicons.

Une distinction entre ces deux parties ou zones permet de séquencer les étapes de transcription inverse et/ou d'amplification et de liaison de l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible. Ceci permet au dispositif selon l'invention d'être optimal, des amplicons étant d'abord obtenus avant qu'ils n'entrent en contact avec ladite molécule ou ledit composé apte à se lier à un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour l'anticorps cible.

Avantageusement, le dispositif selon l'invention comprend une vanne située entre ladite première partie ou zone et ladite deuxième partie ou zone. La présence d'une vanne permet de commander le passage de l'échantillon lysé ou non depuis la première partie vers la deuxième partie après une durée déterminée de séjour de l'échantillon dans la première partie de telle sorte que la transcription inverse et/ou l'amplification pour obtenir des amplicons est/sont optimisée(s).

Avantageusement, le dispositif selon l'invention présente une partie ou zone additionnelle comprenant un réactif pour lyser ledit échantillon ou ladite solution pour lyser ledit échantillon, ladite partie ou zone additionnelle étant située en amont de ladite première partie et de ladite deuxième partie dans un sens d'écoulement/de déplacement de l'échantillon.

Selon le type d'échantillon prélevé au départ d'un individu, il peut s'avérer utile de procéder à une lyse de l'échantillon. Afin d'éviter que l'opérateur n'ait effectué une lyse sur le terrain avec du matériel spécifique et encombrant (pipette, solution de lyse, ...), le dispositif selon l'invention peut avantageusement comprendre une chambre de lyse (partie ou zone additionnelle) dans laquelle l'échantillon est lysé avant de gagner les autres parties ou zones du dispositif.

De préférence, le dispositif selon l'invention comprend une vanne située entre ladite partie ou zone additionnelle et ladite première partie ou zone et/ou ladite deuxième partie ou zone. La présence d'une telle vanne permet de commander le passage depuis la partie ou zone additionnelle où a lieu la lyse de l'échantillon vers la première et/ou la deuxième partie après une durée

déterminée de séjour de l'échantillon dans cette partie ou zone additionnelle de telle sorte que la lyse de l'échantillon est optimisée.

Avantageusement, le dispositif selon l'invention se présente sous la forme d'une cartouche au travers de laquelle peut s'écouler une solution ou d'un  
5 dispositif microfluidique, par exemple sous forme d'une cellule ou d'une puce microfluidique. Le dispositif selon l'invention peut également se présenter sous forme d'un dispositif microfluidique à base de papier (« paper-based microfluidics ») consistant par exemple en une série de fibres de cellulose ou de  
10 nitrocellulose hydrophiles qui guident un liquide d'une entrée à une zone souhaitée par imbibition et/ou par capillarité. Eventuellement, le dispositif microfluidique à base de papier selon l'invention se présente sous la forme d'un origami (« paper-origami based »), c'est-à-dire sous la forme d'un papier microfluidique dont des parties sont prévues pour être pliées l'une sur l'autre ou les unes sur les autres pour être mises en contact. Au sens de la présente  
15 invention, le dispositif peut préférentiellement encore se présenter sous la forme d'un « paper-based point-of-care NAATs (Nucleic acid amplification-based tests) ».

A titre d'exemple, notamment si le dispositif selon l'invention se présente sous la forme d'une puce ou d'une cellule microfluidique, les deux  
20 parties ou zones peuvent être des chambres distinctes reliées fluidiquement (comme illustré aux figures 7C et 7D) ou peuvent être des emplacements distincts situés dans un même (micro-)canal d'une puce ou d'une cellule microfluidique (comme illustré à la figure 7F).

Selon un mode de réalisation, il est prévu, suivant l'invention, un  
25 dispositif pour mettre en évidence la présence d'au moins un anticorps cible chez un individu, au départ d'un échantillon, ledit dispositif comprenant :

- des réactifs permettant la réalisation d'une amplification d'ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ;
- 30 - un élément chauffant agencé pour chauffer ledit échantillon pendant que ce dernier est en contact ou après que ce dernier ait été en contact avec lesdits réactifs permettant la réalisation de l'amplification dudit ARNm ; et
- un moyen de détection dudit ARNm amplifié.

Avantageusement, selon l'invention, lesdits réactifs permettant la réalisation d'une amplification dudit ARNm, et/ou lesdits réactifs pour lyser ledit échantillon sont sous forme anhydre ou lyophilisée.

5 De façon préférentielle selon l'invention, lesdits réactifs permettant la réalisation d'une amplification et/ou ledit agent intercalant présentant des propriétés oxydo-réductrices et/ou lesdits réactifs pour lyser ledit échantillon et/ou ledit agent intercalant se présentent sous la forme d'un lyophilisat dans le dispositif suivant l'invention.

10 Préférentiellement, selon l'invention, lesdits réactifs permettant la réalisation d'une amplification dudit ARNm, et/ou ledit agent intercalant sont présents sur un support, par exemple sur un support cellulosique, comportant des charges positives et/ou des groupements chargés positivement et/ou des polymères chargés positivement.

15 Préférentiellement, selon l'invention, ledit élément chauffant électrique comprend une résistance électrique, laquelle est alimentée par une source d'énergie électrique.

La présente invention porte également sur un ensemble comprenant :

- un dispositif selon l'invention ; et
- 20 • un appareil ou un appareillage apte à être relié électriquement aux électrodes pour effectuer des mesures électrochimiques, de préférence des mesures électrochimiques voltampérométriques, plus préférentiellement des mesures électrochimiques voltampérométriques cycliques ou à ondes carrées.

25 Typiquement, pour réaliser des mesures électrochimiques, de préférence des mesures électrochimiques voltampérométriques, plus préférentiellement des mesures électrochimiques voltampérométriques cycliques ou à ondes carrées, l'appareillage comprend un potentiostat pour appliquer une différence de potentiel entre les électrodes et/ou une unité de traitement de signaux émis par le potentiostat ou reçus par le potentiostat.

30

La présente invention porte encore sur un procédé pour déterminer / pour mettre en évidence, au départ d'un échantillon préalablement prélevé chez

un individu, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu, ledit procédé comprenant :

- 5 • une première étape de mise en contact de l'échantillon avec une molécule ou avec un composé, en particulier avec une molécule ou avec un composé présentant des propriétés oxydo-réductrices, pour assurer une liaison entre ladite molécule ou ledit composé et un ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou pour assurer une liaison entre ladite molécule ou ledit composé et un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible; et
- 10 • une deuxième de mise en contact dudit échantillon avec des électrodes reliées électriquement à un appareil ou à un appareillage pour réaliser au moins une mesure électrochimique, simultanée ou différée dans le temps par rapport à ladite première étape, pour déterminer si une liaison est / a été établie entre ledit ARN messager (ARNm) et ladite molécule ou ledit composé ou pour déterminer si une liaison est / a été établie entre ledit ADN complémentaire (ADNc) et ladite molécule ou ledit composé et en déduire qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu.
- 15
- 20

Selon un mode de réalisation du procédé suivant l'invention, la première étape de mise en contact est une étape de liaison directe de ladite molécule ou dudit composé, en particulier de ladite molécule ou dudit composé présentant des propriétés oxydo-réductrices, à un ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible.

Par les termes « liaison directe », il est entendu, au sens de la présente invention, que la liaison s'établit entre ladite molécule ou ledit composé et ledit ARM messager (ARNm) sans que ce dernier ne subisse de modification, en particulier sans que ce dernier ne subisse une transcription inverse et/ou une amplification.

Selon un autre mode de réalisation du procédé suivant l'invention, la première étape de mise en contact est une étape de liaison ladite molécule ou dudit composé, en particulier de ladite molécule ou dudit composé présentant

des propriétés oxydo-réductrices, à de l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible, ledit ARN messenger (ARNm) étant soumis / ayant été soumis à une transcription inverse et/ou à une amplification.

5 En effet, selon l'invention, pour un ARN messenger (ARNm) donné comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible, ladite molécule ou ledit composé, en particulier ladite molécule ou ledit composé présentant des propriétés oxydo-réductrices, peut soit se lier directement à l'ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un  
10 anticorps cible, soit se lier à un ADN complémentaire (ADNc) monobrin ou double brin obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible. En d'autres termes, selon un mode de réalisation suivant l'invention, ladite molécule ou ledit composé peut se lier directement à l'ARN messenger (ARNm) sans que ce dernier ne soit soumis à une  
15 transcription inverse et/ou à une amplification. Par exemple, ladite molécule ou ledit composé pouvant se lier directement à l'ARN messenger (ARNm), en particulier ladite molécule ou ledit composé pouvant se lier directement à l'ARN messenger (ARNm) présentant des propriétés oxydo-réductrices, peut être une molécule non intercalante ou un composé non intercalant (agent non intercalant)  
20 choisi dans le groupe constitué de  $\text{Os}(\text{bpy})_3^{2+}$  ;  $\text{Ru}(\text{NH}_3)_6^{3+}$  ;  $\text{FcCH}_2\text{N}^+\text{Me}_3$  ;  $\text{FcB}(\text{OH})_2$  et leurs mélanges. Cette liste est non exhaustive.

Avantageusement, le procédé selon l'invention comprend en outre :

- une troisième étape de mise en contact dudit échantillon, simultanée ou différée dans le temps par rapport à ladite première étape et/ou par  
25 rapport à ladite deuxième étape, avec des réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et/ou avec des réactifs permettant la réalisation d'une amplification pour obtenir des amplicons dudit ARN messenger (ARNm) comprenant  
30 une région codant pour ledit au moins un anticorps cible, et
- un chauffage dudit échantillon, à l'aide d'un élément de chauffage, pour chauffer ledit échantillon pendant que ce dernier est en contact ou après que ce dernier ait été en contact avec lesdits réactifs permettant

la réalisation d'une transcription inverse dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et/ou avec lesdits réactifs permettant la réalisation d'une amplification dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible.

Lorsque ladite molécule et ledit composé et/ou lorsque lesdits réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et/ou lorsque lesdits réactifs permettant la réalisation d'une amplification pour obtenir des amplicons dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible, sont intrinsèquement présents dans un dispositif selon l'invention sous forme anhydre ou lyophilisée, l'échantillon par passage dans/au travers du dispositif, met en solution ladite molécule ou ledit composé et/ou lesdits réactifs.

De préférence, le procédé selon l'invention comprend une étape préalable d'introduction dudit échantillon dans un dispositif selon l'invention ou dans un dispositif d'un ensemble selon l'invention, ledit dispositif comprenant préférentiellement intrinsèquement ladite molécule ou ledit composé, en particulier ladite molécule ou ledit composé présentant des propriétés oxydo-réductrices.

Préférentiellement, selon l'invention, ladite amplification dudit au moins un d'ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible est une amplification réalisée selon la technique la technique de réaction de polymérase en chaine par transcriptase inverse (RT-PCR) ou par la technique d'amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse (RT-LAMP) ou selon toute autre technique d'amplification adéquate.

Selon un mode de réalisation, le procédé selon l'invention comprend :

- une étape d'introduction dudit échantillon dans un dispositif selon l'invention ou dans un dispositif d'un ensemble selon l'invention ;
- une première étape de mise en contact, au sein dudit dispositif, dudit échantillon avec des réactifs intrinsèquement présents dans ledit dispositif

pour réaliser une amplification dudit au moins un ARN messenger (ARNm) pour obtenir des amplicons dudit au moins un ARN messenger (ARNm) ;

5 - une deuxième étape de mise en contact, au sein dudit dispositif, pendant ou après ladite première mise en contact, dudit échantillon avec un agent intercalant intrinsèquement présent dans ledit dispositif, en particulier avec un agent intercalant intrinsèquement présent dans ledit dispositif et présentant des propriétés oxydo-réductrices, pour réaliser une intercalation dudit agent intercalant entre des molécules desdits amplicons, en particulier une intercalation dudit agent intercalant dans un espace compris entre deux paires de bases desdits amplicons ;

10 - une troisième étape de mise en contact, au sein dudit dispositif, pendant ou après ladite première mise en contact et/ou pendant ou après ladite deuxième mise en contact, dudit échantillon avec des électrodes reliées électriquement à un appareil ou à un appareillage pour réaliser au moins une mesure électrochimique, afin de déterminer / de mettre en évidence au départ d'un échantillon préalablement prélevé chez un individu, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu.

De préférence, selon un mode de réalisation, le procédé selon l'invention comprend un chauffage dudit échantillon pendant que ce dernier est en contact ou après que ce dernier ait été en contact avec lesdits réactifs permettant la réalisation de l'amplification dudit au moins un ARN messenger (ARNm) pour obtenir des amplicons dudit au moins un ARN messenger (ARNm).

Avantageusement, selon un mode de réalisation du procédé suivant l'invention, ladite première étape de mise en contact et/ou ladite deuxième étape de mise en contact consiste en une mise en solution par ledit échantillon desdits réactifs intrinsèquement présents dans ledit dispositif pour réaliser une amplification dudit au moins un ARN messenger (ARNm) et/ou en une mise en solution dudit agent intercalant intrinsèquement présent dans ledit dispositif, en particulier une mise en solution dudit agent intercalant intrinsèquement présent dans ledit dispositif et présentant des propriétés oxydo-réductrices, pour réaliser une intercalation dudit agent intercalant entre des molécules desdits amplicons.

Préférentiellement, le procédé selon l'invention comprend une étape de lyse dudit échantillon, de préférence une étape de lyse dudit échantillon réalisée en amont de ladite première et/ou de ladite deuxième étape de mise en contact.

5 Selon un mode de réalisation, le procédé pour déterminer/ pour mettre en évidence la présence d'au moins un anticorps cible chez un individu, au départ d'un échantillon, comprend les étapes suivantes :

- 10 a) une mise en contact et un chauffage dudit échantillon avec des réactifs permettant la réalisation d'une amplification d'ARN messager (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible, pour obtenir des amplicons ; et
- b) une détection desdits amplicons dudit ARNm amplifié, à l'aide d'un moyen de détection.

15 De préférence, selon le procédé suivant l'invention, ladite amplification est une amplification réalisée selon la technique d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) ou la technique d'amplification isothermique à médiation par boucles (LAMP) ou selon toute technique d'amplification adéquate.

20 Avantageusement, le procédé suivant l'invention comprend une étape simultanée à l'étape a) ou différée dans le temps par rapport à l'étape a) de marquage desdits amplicons. Un marquage des amplicons peut permettre une détection électrochimique.

25 La présente invention porte également sur une utilisation d'un dispositif selon l'invention ou d'un ensemble selon l'invention pour déterminer / pour mettre en évidence, au départ d'un échantillon préalablement prélevé chez un individu, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu.

D'autres caractéristiques, détails et avantages de l'invention ressortiront des exemples donnés ci-après, à titre non limitatif et en faisant référence aux figures annexées. Généralement, sur les figures, les éléments similaires portent la même référence.

30 La figure 1 illustre un premier exemple d'un mode de réalisation d'un dispositif selon l'invention.

La figure 2 illustre un second exemple d'un mode de réalisation d'un dispositif selon l'invention.

La figure 3 illustre un troisième exemple d'un mode de réalisation d'un dispositif selon l'invention.

La figure 4 illustre un quatrième exemple d'un mode de réalisation d'un dispositif selon l'invention.

5 Les figures 5A, 5B et 5C sont des vues éclatées d'exemples de modes de réalisation de dispositifs selon l'invention et illustrent les composants de différents modes de réalisation d'un dispositif selon l'invention.

10 Les figures 6A, 6B, 6C, 6D et 6E sont des vues éclatées d'exemples de modes de réalisation de dispositifs selon l'invention et illustrent également les composants de différents modes de réalisation d'un dispositif selon l'invention.

Les figures 7A, 7B, 7C, 7D, 7E et 7F illustrent encore des exemples de modes de réalisation de dispositifs selon l'invention.

### **Exemples**

15 La figure 1 illustre un premier mode de réalisation d'un dispositif selon l'invention qui, comme illustré comprend une première partie ou zone 1, une deuxième partie ou zone 2, des électrodes 3 et un élément chauffant électrique 4. Optionnellement, comme illustré par les pointillés, ce mode de  
20 réalisation d'un dispositif selon l'invention peut comprendre une partie ou zone additionnelle 5 comprenant des réactifs pour lyser l'échantillon ou une solution pour lyser un échantillon prélevé au départ d'un individu. La figure 1 illustre un exemple d'un dispositif selon l'invention qui pourrait se présenter sous la forme  
25 d'une cartouche ou d'un dispositif microfluidique, par exemple sous la forme d'un dispositif microfluidique à base de papier (« paper-based microfluidics » ou « paper-origami based » ou « paper-based point-of-care NAATs »).

30 La première partie ou zone 1 comprend des réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse et d'une amplification dudit ARNm comprenant une région codant pour l'anticorps cible, pour obtenir des amplicons d'ARNm potentiellement contenu dans l'échantillon (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse). La deuxième partie ou zone 2 comprend une molécule ou un composé apte à se lier aux amplicons, par exemple un agent intercalant, présentant des propriétés

oxydo-réductrices et étant apte à s'intercaler entre des molécules des amplicons, en particulier étant apte à s'intercaler dans l'espace compris entre deux paires de bases des amplicons.

5 Avec un tel dispositif selon l'invention, l'échantillon prélevé au départ d'un individu est de préférence lysé, c'est-à-dire mis en solution dans une solution de lyse, avant d'être introduit dans le dispositif comme indiqué par la flèche. Lorsque, par exemple sous l'effet de la gravité, l'échantillon lysé gagne la première partie ou zone 1, il entre en contact avec les réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse et d'une amplification dudit ARNm  
10 comprenant une région codant pour l'anticorps cible, pour obtenir des amplicons (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse), dans la première partie ou zone 1 sous l'effet d'un chauffage à une température prédéterminée par l'élément chauffant électrique 4. Des amplicons d'ARNm comprenant une région codant pour l'anticorps cible sont  
15 ainsi obtenus à condition que cet ARNm soit présent dans l'échantillon prélevé au départ de l'individu. Les amplicons obtenus gagnent alors, par exemple sous l'effet de la gravité, la deuxième partie ou zone 2 comprenant une molécule ou un composé apte à se lier aux amplicons, par exemple un agent intercalant, lequel s'intercale entre les molécules des amplicons, en particulier entre deux  
20 paires de bases des amplicons.

Selon le mode de réalisation illustré, les électrodes 3 (électrode de travail, contre-électrode ou électrode auxiliaire et électrode de référence) sont en contact avec l'échantillon après que ce dernier ait été en contact avec lesdits réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse et de l'amplification  
25 dudit ARNm, pour obtenir des amplicons (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse), et avec une molécule ou un composé apte à se lier aux amplicons, par exemple avec un agent intercalant. Les électrodes 3 sont également accessibles électriquement depuis l'extérieur du dispositif selon l'invention de telle sorte qu'elles peuvent être  
30 reliées électriquement à un appareillage (non illustré) permettant de réaliser des mesures électrochimiques (de préférence des mesures électrochimiques voltampérométriques, plus préférentiellement des mesures électrochimiques voltampérométriques cycliques ou à ondes carrées) utilisant par exemple un

indicateur redox (en particulier un agent intercalant), le principe et la mise en œuvre d'une telle mesure étant bien connus de l'homme de métier.

Lorsque le mode de réalisation illustré à la figure 1 comprend également une partie ou zone additionnelle 5 comprenant une solution ou des réactifs pour lyser un échantillon prélevé au départ d'un individu, l'échantillon peut être directement introduit dans le dispositif au niveau de la partie ou zone additionnelle 5 dans laquelle l'échantillon est lysé avant de gagner, par exemple sous l'effet de la gravité, la première partie ou zone 1 puis la deuxième partie ou zone 2.

Un autre mode de réalisation selon l'invention correspond à celui illustré à la figure 1 mais sans première partie ou zone 1 (c'est-à-dire sans réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse et d'une amplification dudit ARNm comprenant une région codant pour l'anticorps cible) et sans élément chauffant électrique 4. Selon ce mode de réalisation, dans la deuxième partie ou zone 2, l'ARNm est directement lié à une molécule ou à un composé, par exemple à une molécule non intercalante ou à un composé non intercalant (agent non intercalant), apte à se lier à l'ARNm comprenant une région codant pour l'anticorps cible sans transcription inverse et sans amplification de cet ARNm.

La figure 2 illustre un second mode de réalisation d'un dispositif selon l'invention. La figure 2 illustre un exemple d'un dispositif selon l'invention qui pourrait se présenter sous la forme d'une cartouche ou d'un dispositif microfluidique, par exemple sous la forme d'un dispositif microfluidique à base de papier (« paper-based microfluidics » ou « paper-origami based » ou « paper-based point-of-care NAATs »). Les mêmes éléments que ceux illustrés à la figure 1 sont repris. Toutefois, selon le mode de réalisation tel qu'illustré à la figure 2, la première partie ou zone 1 et la deuxième partie ou zone 2 sont situées à un même niveau, c'est-à-dire dans une même zone ou un même compartiment. Par exemple, une molécule ou un composé apte à se lier aux amplicons, par exemple un agent intercalant, situé dans la deuxième partie ou zone 2 peut revêtir les parois latérales d'une zone ou d'un compartiment du dispositif en entourant ainsi la première partie ou zone 1 comprenant les réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse et de l'amplification dudit ARNm, pour obtenir des amplicons de l'ARNm potentiellement contenu dans l'échantillon (par exemple la

réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse). Il n'est pas exclu, selon l'invention, que les réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse et de l'amplification dudit ARNm et que ladite molécule ou ledit composé apte à se lier aux amplicons, par exemple un agent intercalant, soient présents en mélange dans une même zone ou dans un même compartiment, lequel comprendrait alors ladite première et ladite deuxième partie ou zone.

La figure 3 illustre un troisième mode de réalisation d'un dispositif selon l'invention. La figure 3 illustre un exemple d'un dispositif selon l'invention qui pourrait se présenter sous la forme d'une cartouche ou d'un dispositif microfluidique, par exemple sous la forme d'un dispositif microfluidique à base de papier (« paper-based microfluidics » ou « paper-origami based » ou « paper-based point-of-care NAATs »). A la différence du mode de réalisation illustré à la figure 1, celui illustré à la figure 3 comprend une partie ou zone 7 supplémentaire située en amont et en contact avec les électrodes 3 dans un sens d'écoulement de l'échantillon.

Un autre mode de réalisation selon l'invention correspond à celui illustré à la figure 3 mais sans première partie ou zone 1 (c'est-à-dire sans réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse et d'une amplification dudit ARNm comprenant une région codant pour l'anticorps cible) et sans élément chauffant électrique 4. Selon ce mode de réalisation, dans la deuxième partie ou zone 2, l'ARNm est directement lié à une molécule ou à un composé, par exemple à une molécule non intercalante ou à un composé non intercalant (agent non intercalant), apte à se lier à l'ARNm comprenant une région codant pour l'anticorps cible sans transcription inverse et amplification de cet ARNm.

Le mode de réalisation illustré à la figure 4 est identique à celui de la figure 3 hormis le fait que le chauffage assuré par l'élément chauffant électrique 4 s'effectue au niveau de la partie ou zone 7 supplémentaire située en amont et en contact avec les électrodes 3 dans un sens d'écoulement de l'échantillon plutôt qu'au niveau de la première partie ou zone 1. La figure 4 illustre un exemple d'un dispositif selon l'invention qui pourrait se présenter sous la forme d'une cartouche ou d'un dispositif microfluidique, par exemple sous la forme d'un

dispositif microfluidique à base de papier (« paper-based microfluidics » ou « paper-origami based » ou « paper-based point-of-care NAATs »).

Les figures 5A, 5B et 5C illustrent les composants de différents modes de réalisation d'un dispositif selon l'invention. Plus particulièrement, les figures 5A, 5B et 5C illustrent les composants d'un dispositif A selon l'invention qui se présente sous la forme d'un cylindre constituant par exemple une cartouche. A la figure 5A, le dispositif A selon l'invention comprend une première partie constituée par exemple d'un disque perméable 1+2, par exemple d'un disque perméable en matière cellulosique, comprenant à la fois les réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse et de l'amplification dudit ARNm, pour obtenir des amplicons de l'ARNm (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse), et une molécule ou un composé apte à se lier aux amplicons, par exemple un agent intercalant. Un élément chauffant électrique (non illustré) assure un chauffage du disque perméable 1+2 à une température prédéterminée pour assurer l'amplification dudit ARNm pour obtenir des amplicons de l'ARNm (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse). Selon le mode de réalisation de la figure 5A, des électrodes 3 au nombre de trois sont en contact avec l'échantillon pendant que ce dernier est en contact avec lesdits réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse et de l'amplification dudit ARNm, pour obtenir des amplicons de l'ARNm (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse), et avec une molécule ou un composé apte à se lier aux amplicons, par exemple avec un agent intercalant. En outre, les électrodes 3 sont également accessibles électriquement depuis l'extérieur du dispositif selon l'invention de telle sorte qu'elles peuvent être reliées électriquement à un appareillage (non illustré) permettant de réaliser des mesures électrochimiques (de préférence des mesures électrochimiques voltampérométriques, plus préférentiellement des mesures électrochimiques voltampérométriques cycliques ou à ondes carrées) utilisant par exemple un indicateur redox (en particulier un agent intercalant), le principe et la mise en œuvre d'une telle mesure étant bien connus de l'homme de métier. Comme illustré à la figure 5A, les électrodes 3 du dispositif A selon l'invention peuvent être reliées

électriquement à un appareillage (non illustré) par l'intermédiaire d'une base B ou d'un socle muni de connecteurs. Par exemple, le dispositif A selon l'invention peut être visé ou clipsé sur le socle ou la base B pour assurer un contact adéquat entre les connecteurs et les électrodes 3.

5                   La figure 5B est identique à la figure 5A mais le dispositif A illustré comprend en plus une partie ou zone additionnelle 5 comprenant des réactifs ou une solution pour lyser un échantillon prélevé au départ d'un individu. De la sorte, l'échantillon peut être directement introduit dans le dispositif au niveau de la partie ou zone additionnelle 5 dans laquelle l'échantillon est lysé avant de gagner,  
10                   par exemple sous l'effet de la gravité, la partie constituée par exemple d'un disque perméable 1+2 comprenant à la fois les réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse et de l'amplification dudit ARNm, pour obtenir des amplicons de l'ARNm (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse), et une molécule ou un composé apte  
15                   à se lier aux amplicons, par exemple un agent intercalant.

                  La figure 5C est identique à la figure 5B mais le dispositif A illustré comprend en plus une vanne 6, par exemple une vanne à tiroir rotative, permettant de commander le passage de l'échantillon depuis la partie ou zone  
20                   additionnelle 5 où il est lysé vers la partie constituée par exemple d'un disque perméable 1+2 comprenant à la fois les réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse et de l'amplification dudit ARNm, pour obtenir des amplicons de l'ARNm (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse), et une molécule ou un composé apte à se lier  
25                   aux amplicons, par exemple un agent intercalant.

25                   D'autres modes de réalisation selon l'invention correspondent à ceux illustrés aux figures 5A, 5B et 5C mais sans présence de réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse et d'une amplification dudit ARNm comprenant une région codant pour l'anticorps cible et sans élément chauffant électrique 4. Selon ces modes de réalisation, l'ARNm est directement lié à une  
30                   molécule ou à un composé, par exemple à une molécule non intercalante ou à un composé non intercalant (agent non intercalant), apte à se lier à l'ARNm comprenant une région codant pour l'anticorps cible sans transcription inverse et amplification de cet ARNm.

Les figures 6A, 6B, 6C, 6D et 6E illustrent également les composants de différents modes de réalisation d'un dispositif selon l'invention. Plus particulièrement, les figures 6A, 6B, 6C, 6D et 6E illustrent les composants d'un dispositif A selon l'invention qui se présente sous la forme d'un cylindre  
5 constituant par exemple une cartouche. A la figure 6A, le dispositif A selon l'invention comprend :

- une première partie 1 constituée par exemple d'un disque perméable, par exemple d'un disque perméable en matière cellulosique, comprenant les réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse et de l'amplification dudit  
10 ARNm, pour obtenir des amplicons de l'ARNm (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse) ; et
- une deuxième partie 2 constituée par exemple d'un disque perméable, par exemple d'un disque perméable en matière cellulosique, comprenant une molécule ou un composé apte à se lier aux amplicons, par exemple un agent  
15 intercalant.

Un élément chauffant électrique (non illustré) assure un chauffage d'au moins le disque perméable 1 à une température prédéterminée pour assurer l'amplification dudit ARNm, pour obtenir des amplicons de l'ARNm (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription  
20 inverse). Selon le mode de réalisation de la figure 6A, des électrodes 3 au nombre de trois sont en contact avec l'échantillon après que ce dernier ait été en contact avec lesdits réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse et de l'amplification dudit ARNm, pour obtenir des amplicons de l'ARNm (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de  
25 transcription inverse), et avec une molécule ou un composé apte à se lier aux amplicons, par exemple un agent intercalant. En outre, les électrodes 3 sont également accessibles électriquement depuis l'extérieur du dispositif selon l'invention de telle sorte qu'elles peuvent être reliées électriquement à un appareillage (non illustré) permettant de réaliser des mesures électrochimiques  
30 (de préférence des mesures électrochimiques voltampérométriques, plus préférentiellement des mesures électrochimiques voltampérométriques cycliques ou à ondes carrées) utilisant par exemple un indicateur redox (en particulier un agent intercalant), le principe et la mise en œuvre d'une telle

mesure étant bien connus de l'homme de métier. Comme illustré à la figure 6A, les électrodes 3 du dispositif A selon l'invention peuvent être reliées électriquement à un appareillage (non illustré) par l'intermédiaire d'une base B ou d'un socle muni de connecteurs. Par exemple, le dispositif A selon l'invention  
5 peut être visé ou clipsé sur le socle ou la base B pour assurer un contact adéquat entre les connecteurs et les électrodes 3.

La figure 6B est identique à la figure 6A mais une vanne 6, par exemple une vanne à tiroir rotative, sépare la première partie 1 de la deuxième partie 2 et permet de commander le passage de l'échantillon depuis la première  
10 partie 1 comprenant les réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse et de l'amplification dudit ARNm, pour obtenir des amplicons de l'ARNm (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse), vers la deuxième partie 2 comprenant une molécule ou un composé apte à se lier aux amplicons, par exemple un agent intercalant.

La figure 6C est identique à la figure 6A mais le dispositif A illustré comprend en plus une partie ou zone additionnelle 5 comprenant des réactifs ou une solution pour lyser un échantillon prélevé au départ d'un individu. De la sorte, l'échantillon peut être directement introduit dans le dispositif au niveau de la  
15 partie ou zone additionnelle 5 dans laquelle l'échantillon est lysé avant de gagner, par exemple sous l'effet de la gravité, la première partie 1 constituée par exemple d'un disque perméable comprenant les réactifs permettant la réalisation de l'amplification dudit ARNm, pour obtenir des amplicons de l'ARNm (par exemple la réalisation d'une transcription inverse et d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse), puis vers la deuxième partie 2 comprenant  
20 une molécule ou un composé apte à se lier aux amplicons, par exemple un agent intercalant.

La figure 6D est identique à la figure 6C mais le dispositif A illustré comprend en plus une vanne 6', par exemple une vanne à tiroir rotative, permettant de commander le passage de l'échantillon depuis la partie ou zone  
30 additionnelle 5 où il est lysé vers la première partie 1 constituée par exemple d'un disque perméable comprenant les réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse et de l'amplification dudit ARNm, pour obtenir des amplicons de l'ARNm (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par

boucle de transcription inverse) puis vers la deuxième partie 2 comprenant une molécule ou un composé apte à se lier aux amplicons, par exemple un agent intercalant.

5 La figure 6E est identique à la figure 6D mais le dispositif A illustré comprend en plus une vanne 6, par exemple une vanne à tiroir rotative, permettant de commander le passage de l'échantillon depuis la première partie 1 constituée par exemple d'un disque perméable comprenant les réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse et de l'amplification dudit ARNm, pour obtenir des amplicons de l'ARNm (par exemple la réalisation d'une  
10 amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse), vers la deuxième partie 2 comprenant une molécule ou un composé apte à se lier aux amplicons, par exemple un agent intercalant.

D'autres modes de réalisation selon l'invention correspondent à ceux illustrés aux figures 6A, 6B, 6C, 6D et 6E mais sans présence de réactifs  
15 permettant la réalisation d'une transcription inverse et d'une amplification dudit ARNm comprenant une région codant pour l'anticorps cible et sans élément chauffant électrique 4. Selon ces modes de réalisation, l'ARNm est directement lié à une molécule ou à un composé, par exemple à une molécule non intercalante ou à un composé non intercalant (agent non intercalant), apte à se  
20 lier à l'ARNm comprenant une région codant pour l'anticorps cible sans transcription inverse et sans amplification de cet ARNm.

Les figures 7A, 7B, 7C, 7D, 7E et 7F illustrent des exemples de modes de réalisation de dispositifs selon l'invention sous forme de dispositifs microfluidiques (cellules ou puces microfluidiques) présentant une entrée E via  
25 laquelle un échantillon peut être introduit. Des éléments identiques à ceux illustrés aux figures précédentes sont repris.

En particulier, la figure 7E illustre un dispositif selon l'invention tel qu'illustré aux figures 7A à 7D à la différence près que les électrodes sont en contact direct avec une zone comprenant à la fois les réactifs permettant la  
30 réalisation de la transcription inverse et de l'amplification dudit ARNm pour obtenir des amplicons de l'ARNm (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse) et une molécule ou un composé apte à se lier aux amplicons, par exemple un agent un agent intercalant.

Selon le mode de réalisation d'un dispositif suivant l'invention illustré à la figure 7F, le (micro-)canal C d'une cellule ou puce microfluidique constitue une première zone ou partie du dispositif, cette première zone ou partie comprenant une première sous-zone (délimitée par les pointillés) où se trouvent  
5 les réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse et de l'amplification dudit ARNm pour obtenir des amplicons de l'ARNm (par exemple la réalisation d'une amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse) et une deuxième sous-zone (délimitée par les autres pointillés) où se trouve une molécule ou un composé apte à se lier aux amplicons, par exemple  
10 un agent intercalant, chacune de ces deux sous-zones étant situées dans ladite première zone ou partie du dispositif constituée par ledit (micro-)canal d'un dispositif microfluidique et étant donc en communication fluide.

D'autres modes de réalisation selon l'invention correspondent à ceux illustrés aux figures 7A, 7B, 7C, 7D, 7E et 7F mais sans présence de réactifs  
15 permettant la réalisation d'une transcription inverse et d'une amplification dudit ARNm comprenant une région codant pour l'anticorps cible et sans élément chauffant électrique 4. Selon ces modes de réalisation, l'ARNm est directement lié à une molécule ou à un composé, par exemple à une molécule non intercalante ou à un composé non intercalant (agent non intercalant), apte à se  
20 lier à l'ARNm comprenant une région codant pour l'anticorps cible sans transcription inverse et sans amplification de cet ARNm.

La présente invention a été décrite en relation avec des modes de réalisations spécifiques, qui ont une valeur purement illustrative et ne doivent pas être considérés comme limitatifs. D'une manière générale, il apparaîtra évident  
25 pour l'homme du métier que la présente invention n'est pas limitée aux exemples illustrés et/ou décrits ci-dessus.

L'usage des verbes « comprendre », « inclure », « comporter », ou toute autre variante, ainsi que leurs conjugaisons, ne peut en aucune façon exclure la présence d'éléments autres que ceux mentionnés.

30 L'usage de l'article indéfini « un », « une », ou de l'article défini « le », « la » ou « l' », pour introduire un élément n'exclut pas la présence d'une pluralité de ces éléments.

## Revendications

1. Dispositif pour déterminer, au départ d'un échantillon préalablement prélevé chez un individu, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu, ledit dispositif comprenant :
  - une molécule ou un composé, en particulier une molécule ou un composé présentant des propriétés oxydo-réductrices, apte à se lier à un ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ; et
  - des électrodes agencées pour être en contact avec ledit échantillon pendant que ce dernier est en contact ou après que ce dernier ait été en contact avec ladite molécule ou avec ledit composé apte à se lier à l'ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible.
2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend intrinsèquement ladite molécule ou ledit composé apte à se lier à l'ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible.
3. Dispositif selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que ladite molécule ou ledit composé apte à se lier à l'ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible est sous forme anhydre ou lyophilisée.

4. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que ladite molécule ou ledit composé apte à se lier à l'ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou apte à se lier à l'ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible est présent(e) sur un support, par exemple sur un support cellulosique, comportant des charges positives et/ou des groupements chargés positivement et/ou des polymères chargés positivement.
- 5
- 10
5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend en outre :
- des réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et/ou des réactifs permettant la réalisation d'une amplification pour obtenir des amplicons dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible,
- 15
- et, éventuellement,
- un élément chauffant, par exemple un élément chauffant comprenant une résistance électrique, agencé pour chauffer ledit échantillon pendant que ce dernier est en contact ou après que ce dernier ait été en contact avec lesdits réactifs permettant la réalisation de la transcription inverse dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une
- 20
- 25
- région codant pour ledit au moins un anticorps cible et/ou avec lesdits réactifs permettant la réalisation de l'amplification dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible.
- 30
6. Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comprend intrinsèquement lesdits réactifs permettant la réalisation de ladite transcription inverse dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et/ou lesdits réactifs

permettant la réalisation de ladite amplification dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible.

- 5           7. Dispositif selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce que lesdits réactifs permettant la réalisation de ladite transcription inverse dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et/ou lesdits réactifs permettant la réalisation de ladite amplification dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région
- 10           codant pour ledit au moins un anticorps cible sont sous forme anhydre ou lyophilisée.
8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que lesdits réactifs permettant la réalisation de ladite transcription
- 15           inverse dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et/ou lesdits réactifs permettant la réalisation de ladite amplification dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible sont
- 20           présents sur un support, par exemple sur un support cellulosique, comportant des charges positives et/ou des groupements chargés positivement et/ou des polymères chargés positivement.
9. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend en outre un réactif pour lyser ledit
- 25           échantillon ou une solution pour lyser ledit échantillon.
10. Dispositif selon la revendication 9, caractérisé en ce que ledit réactif pour lyser ledit échantillon est sous forme anhydre ou lyophilisée.
- 30           11. Dispositif selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme d'une cartouche ou d'un dispositif microfluidique, par exemple sous forme d'une cellule ou d'une puce microfluidique ou d'un dispositif microfluidique à base de papier.

## 12. Ensemble comprenant :

- un dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ; et
- un appareil ou un appareillage apte à être relié électriquement aux électrodes pour effectuer des mesures électrochimiques, de préférence des mesures électrochimiques voltampérométriques, plus préférentiellement des mesures électrochimiques voltampérométriques cycliques ou à ondes carrées.

## 13. Procédé pour déterminer, au départ d'un échantillon préalablement prélevé chez un individu, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu, ledit procédé comprenant :

- une première étape de mise en contact de l'échantillon avec une molécule ou avec un composé, en particulier avec une molécule ou avec un composé présentant des propriétés oxydo-réductrices, pour assurer une liaison entre ladite molécule ou ledit composé et un ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible ou pour assurer une liaison entre ladite molécule ou ledit composé et un ADN complémentaire (ADNc) obtenu au départ dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible; et
- une deuxième de mise en contact dudit échantillon avec des électrodes reliées électriquement à un appareil ou à un appareillage pour réaliser au moins une mesure électrochimique, simultanée ou différée dans le temps par rapport à ladite première étape, pour déterminer si une liaison est / a été établie entre ledit ARN messenger (ARNm) et ladite molécule ou ledit composé ou pour déterminer si une liaison est / a été établie entre ledit ADN complémentaire (ADNc) et ladite molécule ou ledit composé et en déduire qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il comprend en outre :
- une troisième étape de mise en contact dudit échantillon, simultanée ou différée dans le temps par rapport à ladite première étape et/ou par rapport à ladite deuxième étape, avec des réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et/ou avec des réactifs permettant la réalisation d'une amplification pour obtenir des amplicons dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible, et
  - un chauffage dudit échantillon, à l'aide d'un élément de chauffage, pour chauffer ledit échantillon pendant que ce dernier est en contact ou après que ce dernier ait été en contact avec lesdits réactifs permettant la réalisation d'une transcription inverse dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible et/ou avec lesdits réactifs permettant la réalisation d'une amplification dudit ARN messenger (ARNm) comprenant une région codant pour ledit au moins un anticorps cible.
15. Procédé selon la revendication 13 ou 14, caractérisé en ce qu'il comprend une étape préalable d'introduction dudit échantillon, dans un dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou dans un dispositif d'un ensemble selon la revendication 12, ledit dispositif comprenant préférentiellement intrinsèquement ladite molécule ou ledit composé, en particulier ladite molécule ou ledit composé présentant des propriétés oxydo-réductrices.
16. Utilisation d'un dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou d'un ensemble selon la revendication 12 pour déterminer, au départ d'un échantillon préalablement prélevé chez un individu, qu'au moins un anticorps cible a été ou est présent chez ledit individu.

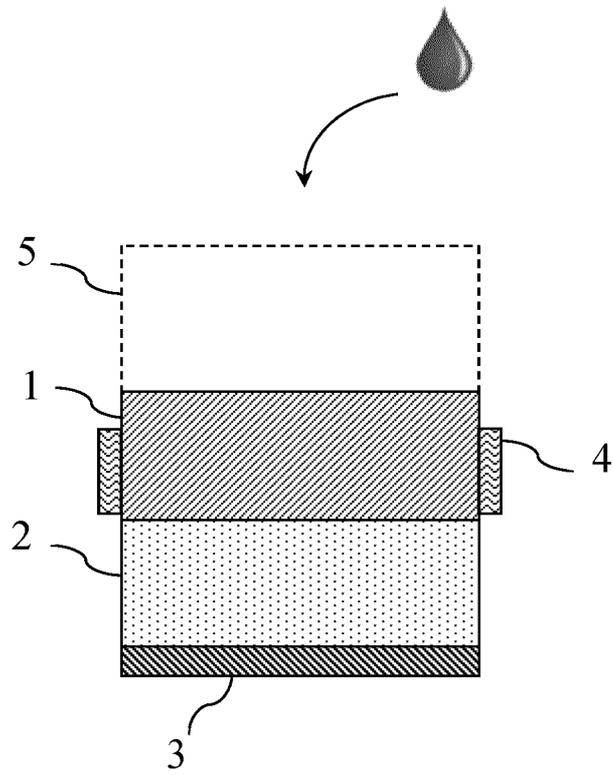


FIG. 1

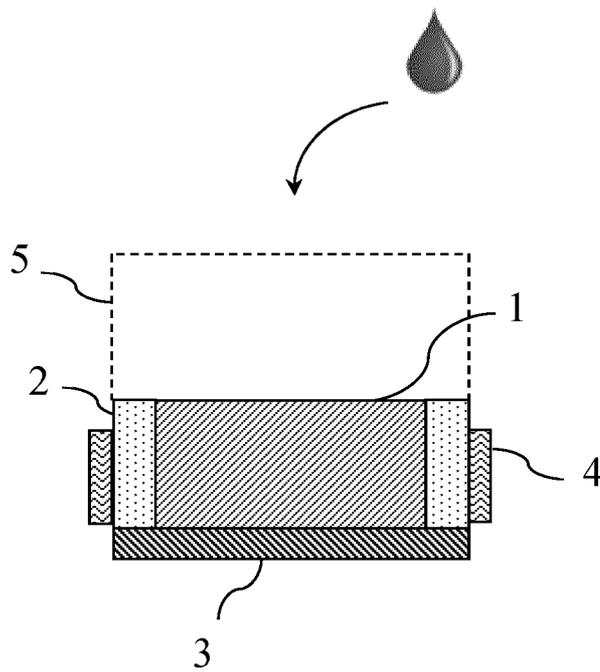


FIG. 2

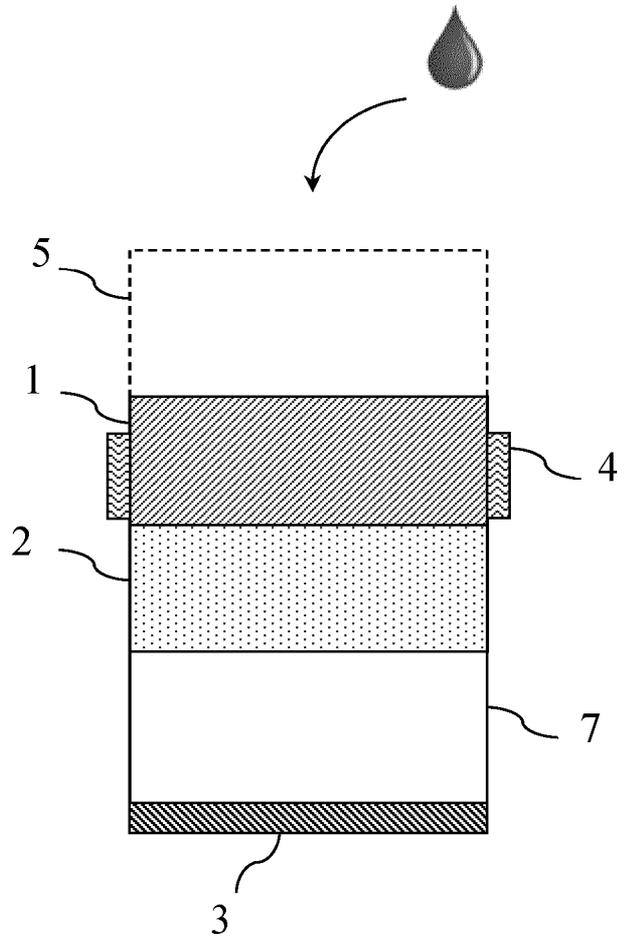


FIG. 3

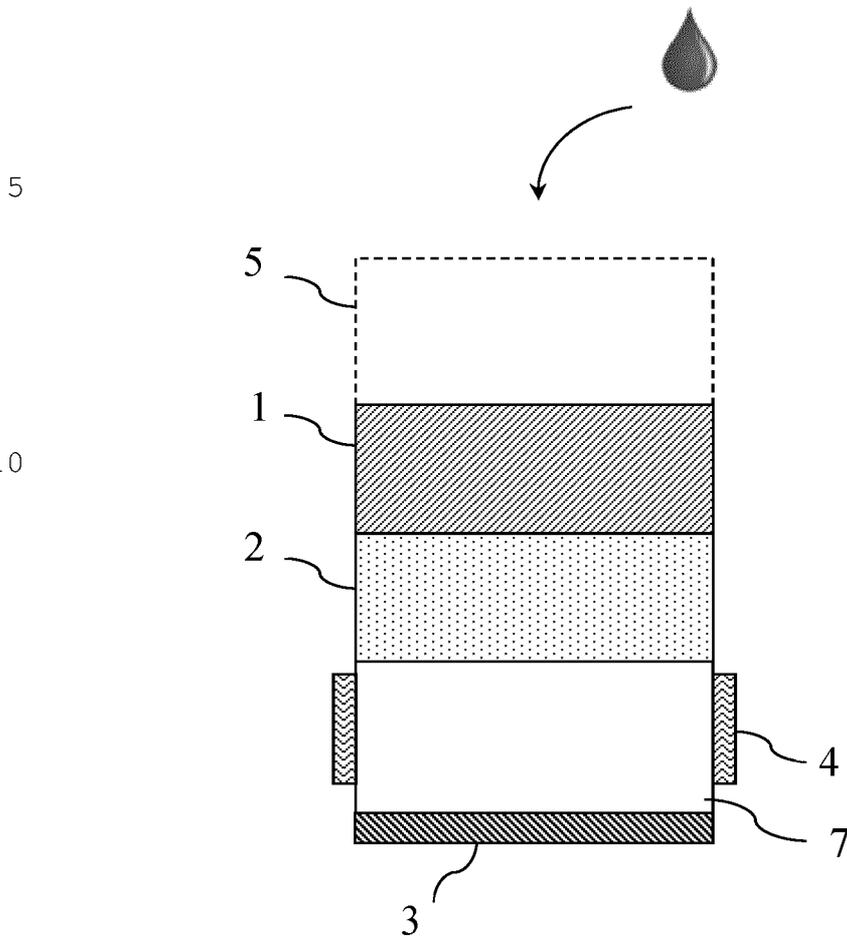
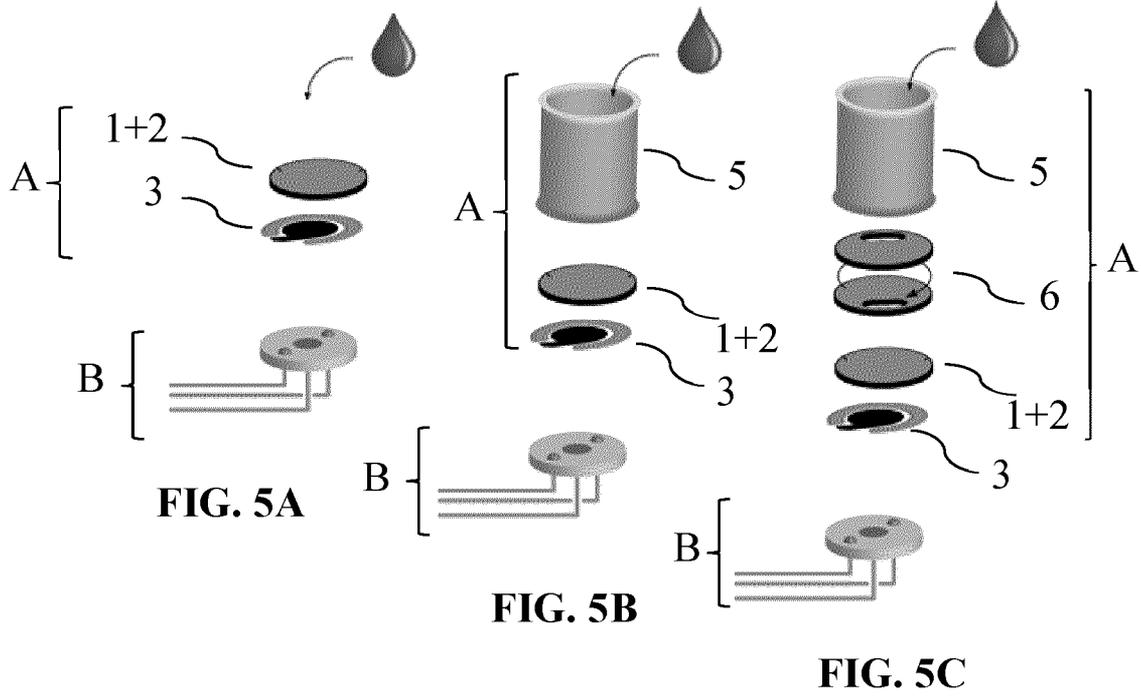


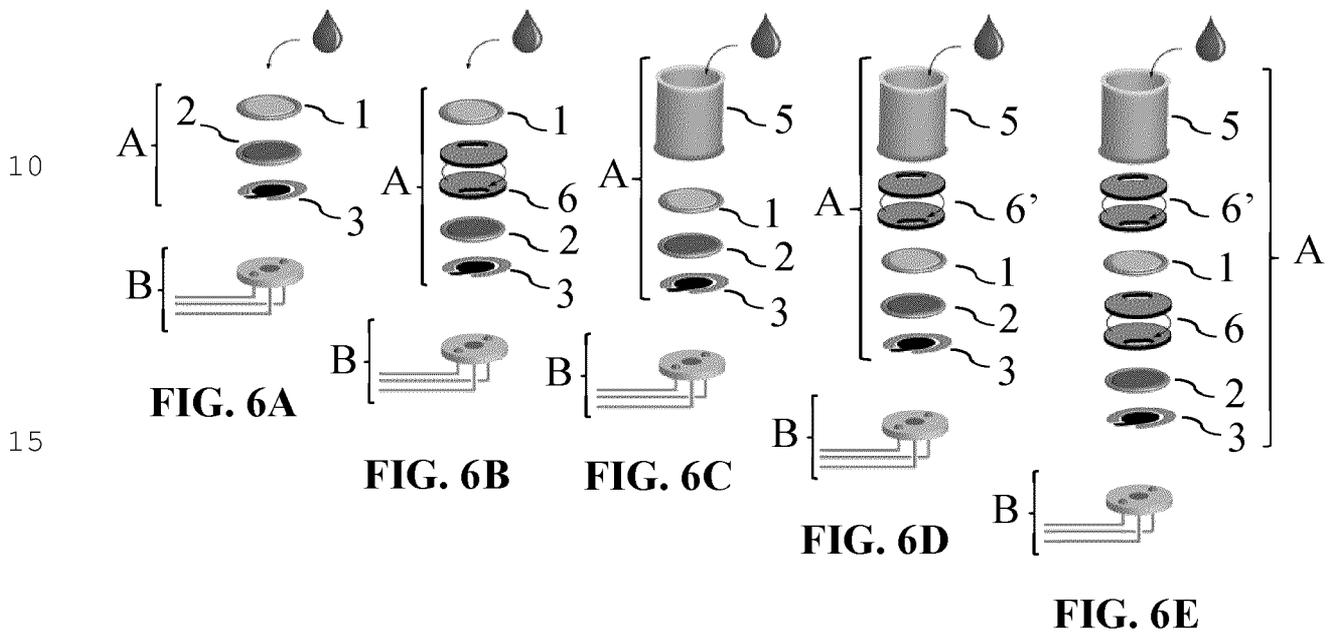
FIG. 4

5

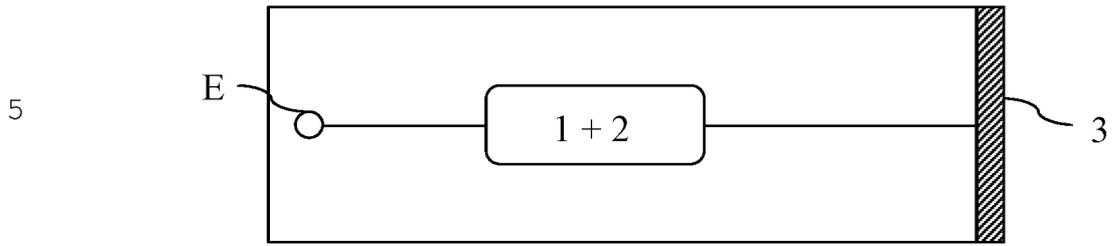
10



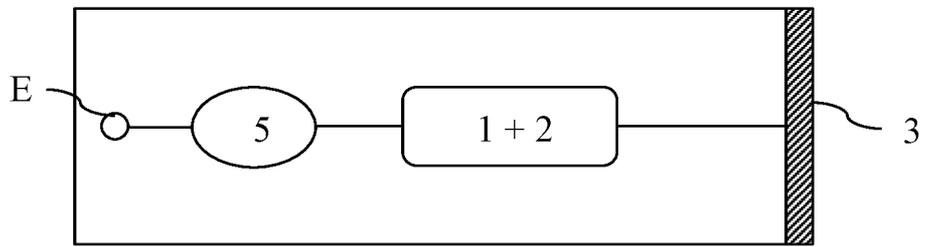
5



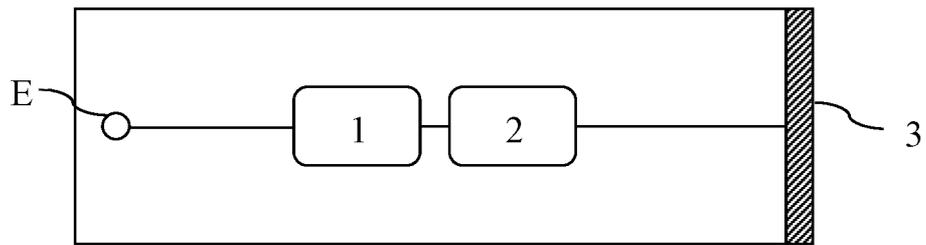
20



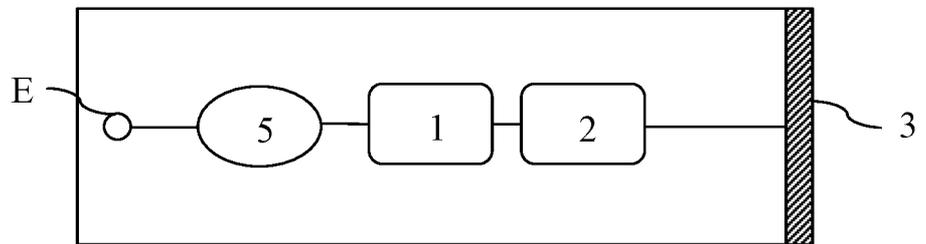
**FIG. 7A**



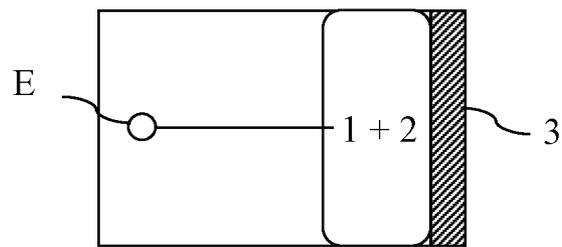
**FIG. 7B**



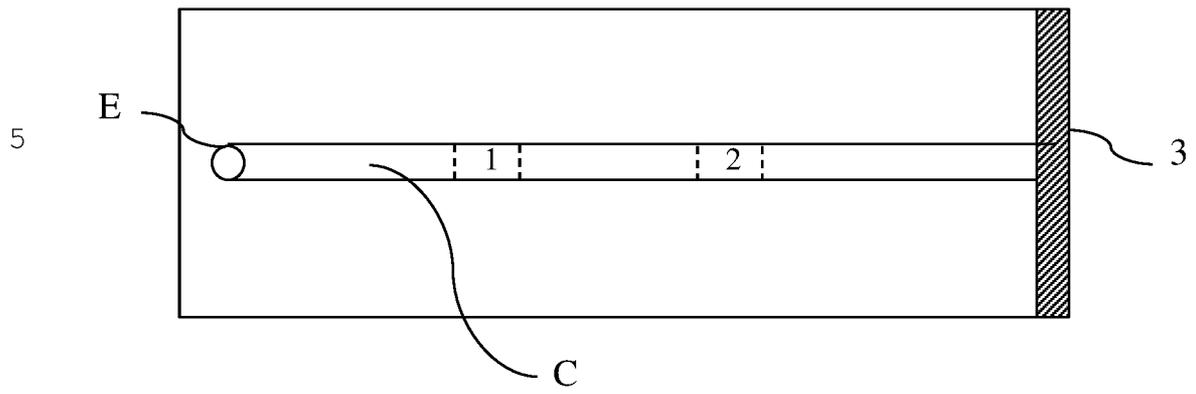
**FIG. 7C**



**FIG. 7D**



**FIG. 7E**



**FIG. 7F**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2021/059037

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <i>C12Q 1/6844</i> (2018.01)i; <i>G01N 33/52</i> (2006.01)i; <i>G01N 33/53</i> (2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12Q; 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, FSTA, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017014828 A2 (HARVARD COLLEGE [US]; UNIV SOUTHAMPTON [GB]) 26 January 2017 (2017-01-26)	1-4, 9-12
Y	paragraphs 26-28, 32, 38, 78, 79, 107, 116; figure 2B	13-16
X	WO 2017117666 A1 (ADVANCED THERANOSTICS INC [CA]) 13 July 2017 (2017-07-13)	1, 2, 4-9, 11, 12
Y	paragraphs 45, 51-53, 57, 62, 96, 102, 105; claims 1, 25, 27	13-16
X	EP 1368649 A2 (LIFESCAN INC [US]) 10 December 2003 (2003-12-10)	1-4, 12
	paragraph 8, 32, 34	
Y	M. SCHMIDT ET AL. "A Comprehensive Analysis of Human Gene Expression Profiles Identifies Stromal Immunoglobulin kC as a Compatible Prognostic Marker in Human Solid Tumors" <i>CLINICAL CANCER RESEARCH</i> , Vol. 18, No. 9, 01 May 2012 (2012-05-01), pages 2695-2703 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2210 ISSN: 1078-0432, XP055077875 page 2696, right-hand column, last paragraph; figure 2	13-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>02 July 2021</b>		Date of mailing of the international search report <b>12 July 2021</b>
Name and mailing address of the ISA/EP <b>European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands</b> Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer <b>Ripaud, Leslie</b>  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2021/059037

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NAOKI NAGATANI ET AL. "Semi-real time electrochemical monitoring for influenza virus RNA by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification using a USB powered portable potentiostat" <i>THE ANALYST</i> , Vol. 136, No. 24, 01 January 2011 (2011-01-01), page 5143 DOI: 10.1039/c1an15638a ISSN: 0003-2654, XP055181783	1, 4, 5, 11, 12
Y	abstract; page 5144, right-hand column, last paragraph - page 5145, left-hand column, 1st paragraph; page 5146, left-hand column, second paragraph; figure 2	13-16
A	US 2017218455 A1 (STEELMAN BRANDON [US]) 03 August 2017 (2017-08-03) paragraphs 7, 154-160; figures 1C and 1D	1-16
A	M. BENSON ET AL. "DNA microarrays to study gene expression in allergic airways" <i>CLINICAL &amp; EXPERIMENTAL ALLERGY</i> , UK, Vol. 32, No. 2, 01 February 2002 (2002-02-01), pages 301-308 DOI: 10.1046/j.1365-2222.2002.01300.x ISSN: 0954-7894, XP055725791 the whole document	1-16
A	WO 2018013723 A1 (FLUIDIGM CORP [US]) 18 January 2018 (2018-01-18) the whole document	1-16
A	WO 2019118109 A2 (VISCA LLC [US]) 20 June 2019 (2019-06-20) the whole document	1-16
A	JAHWARHAR IZUAN ABDUL RASHID ET AL. "The strategies of DNA immobilization and hybridization detection mechanism in the construction of electrochemical DNA sensor: A review" <i>SENSING AND BIO-SENSING RESEARCH</i> , Vol. 16, 01 November 2017 (2017-11-01), pages 19-31 DOI: 10.1016/j.sbsr.2017.09.001 ISSN: 2214-1804, XP055669043 the whole document table 1; figures 8 and 11	1-16

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/EP2021/059037**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2017014828	A2	26 January 2017	NONE	
WO	2017117666	A1	13 July 2017	CA 3049467 A1	13 July 2017
				CN 109563462 A	02 April 2019
				EP 3400284 A1	14 November 2018
				US 2019040451 A1	07 February 2019
				WO 2017117666 A1	13 July 2017
EP	1368649	A2	10 December 2003	AR 032018 A1	22 October 2003
				AT 337552 T	15 September 2006
				AU 5655702 A	01 July 2002
				CA 2400281 A1	27 June 2002
				CN 1439099 A	27 August 2003
				CZ 20022781 A3	14 May 2003
				DE 60122588 T2	04 October 2007
				EP 1368649 A2	10 December 2003
				HK 1060182 A1	30 July 2004
				JP 2004516481 A	03 June 2004
				KR 20020077485 A	11 October 2002
				MX PA02008087 A	27 February 2003
				PL 363105 A1	15 November 2004
				US 6558528 B1	06 May 2003
				US 2003200644 A1	30 October 2003
				WO 0250609 A2	27 June 2002
US	2017218455	A1	03 August 2017	AU 2015277059 A1	22 December 2016
				CA 2951514 A1	23 December 2015
				EP 3158085 A2	26 April 2017
				EP 3825411 A1	26 May 2021
				US 2017218455 A1	03 August 2017
				WO 2015195949 A2	23 December 2015
WO	2018013723	A1	18 January 2018	CA 3027423 A1	18 January 2018
				CN 109661474 A	19 April 2019
				EP 3485043 A1	22 May 2019
				SG 11201811048U A	30 January 2019
				WO 2018013723 A1	18 January 2018
WO	2019118109	A2	20 June 2019	EP 3706906 A2	16 September 2020
				US 2020261909 A1	20 August 2020
				US 2021187502 A1	24 June 2021
				WO 2019118109 A2	20 June 2019

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2021/059037

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> INV. C12Q1/6844 G01N33/52 G01N33/53 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C12Q 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, BIOSIS, EMBASE, FSTA, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2017/014828 A2 (HARVARD COLLEGE [US]; UNIV SOUTHAMPTON [GB]) 26 janvier 2017 (2017-01-26)	1-4,9-12
Y	para. 26-28, 32, 38, 78-79, 107, 116; fig. 2B	13-16
X	WO 2017/117666 A1 (ADVANCED THERANOSTICS INC [CA]) 13 juillet 2017 (2017-07-13)	1,2,4-9, 11,12
Y	para. 45, 51-53, 57, 62, 96, 102, 105; revendications 1, 25, 27	13-16
X	EP 1 368 649 A2 (LIFESCAN INC [US]) 10 décembre 2003 (2003-12-10)	1-4,12
	para. 8, 32, 34	
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> 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  2 juillet 2021		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  12/07/2021
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, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Ripaud, Leslie

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	M. SCHMIDT ET AL: "A Comprehensive Analysis of Human Gene Expression Profiles Identifies Stromal Immunoglobulin kC as a Compatible Prognostic Marker in Human Solid Tumors", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 18, no. 9, 1 mai 2012 (2012-05-01), pages 2695-2703, XP055077875, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2210 p. 2696, colonne de droite, dernier para.; fig. 2	13-16
X	----- NAOKI NAGATANI ET AL: "Semi-real time electrochemical monitoring for influenza virus RNA by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification using a USB powered portable potentiostat", THE ANALYST, vol. 136, no. 24, 1 janvier 2011 (2011-01-01), page 5143, XP055181783, ISSN: 0003-2654, DOI: 10.1039/c1an15638a	1,4,5, 11,12
Y	résumé; p. 5144, colonne de droite, dernier para. - p. 5145, colonne de gauche, 1er para.; p. 5146, colonne de gauche, 2ème para.; fig. 2	13-16
A	----- US 2017/218455 A1 (STEELMAN BRANDON [US]) 3 août 2017 (2017-08-03) para. 7, 154-160; fig. 1C-1D	1-16
A	----- M. BENSON ET AL: "DNA microarrays to study gene expression in allergic airways", CLINICAL & EXPERIMENTAL ALLERGY, vol. 32, no. 2, 1 février 2002 (2002-02-01), pages 301-308, XP055725791, UK ISSN: 0954-7894, DOI: 10.1046/j.1365-2222.2002.01300.x le document en entier	1-16
A	----- WO 2018/013723 A1 (FLUIDIGM CORP [US]) 18 janvier 2018 (2018-01-18) le document en entier	1-16
A	----- WO 2019/118109 A2 (VISCA LLC [US]) 20 juin 2019 (2019-06-20) le document en entier	1-16
	----- -/--	

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	<p>JAHWARHAR IZUAN ABDUL RASHID ET AL: "The strategies of DNA immobilization and hybridization detection mechanism in the construction of electrochemical DNA sensor: A review",                      SENSING AND BIO-SENSING RESEARCH,                      vol. 16, 1 novembre 2017 (2017-11-01),                      pages 19-31, XP055669043,                      ISSN: 2214-1804, DOI:                      10.1016/j.sbsr.2017.09.001                      le document en entier                      table 1; fig. 8, 11                      -----</p>	1-16

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2021/059037

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2017014828	A2	26-01-2017	AUCUN	
-----				
WO 2017117666	A1	13-07-2017	CA 3049467 A1	13-07-2017
			CN 109563462 A	02-04-2019
			EP 3400284 A1	14-11-2018
			US 2019040451 A1	07-02-2019
			WO 2017117666 A1	13-07-2017
-----				
EP 1368649	A2	10-12-2003	AR 032018 A1	22-10-2003
			AT 337552 T	15-09-2006
			AU 5655702 A	01-07-2002
			CA 2400281 A1	27-06-2002
			CN 1439099 A	27-08-2003
			CZ 20022781 A3	14-05-2003
			DE 60122588 T2	04-10-2007
			EP 1368649 A2	10-12-2003
			HK 1060182 A1	30-07-2004
			JP 2004516481 A	03-06-2004
			KR 20020077485 A	11-10-2002
			MX PA02008087 A	27-02-2003
			PL 363105 A1	15-11-2004
			US 6558528 B1	06-05-2003
			US 2003200644 A1	30-10-2003
			WO 0250609 A2	27-06-2002
-----				
US 2017218455	A1	03-08-2017	AU 2015277059 A1	22-12-2016
			CA 2951514 A1	23-12-2015
			EP 3158085 A2	26-04-2017
			EP 3825411 A1	26-05-2021
			US 2017218455 A1	03-08-2017
			WO 2015195949 A2	23-12-2015
-----				
WO 2018013723	A1	18-01-2018	CA 3027423 A1	18-01-2018
			CN 109661474 A	19-04-2019
			EP 3485043 A1	22-05-2019
			SG 11201811048U A	30-01-2019
			WO 2018013723 A1	18-01-2018
-----				
WO 2019118109	A2	20-06-2019	EP 3706906 A2	16-09-2020
			US 2020261909 A1	20-08-2020
			US 2021187502 A1	24-06-2021
			WO 2019118109 A2	20-06-2019
-----				