

12

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 24 janvier 1985.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 30 du 25 juillet 1986.

60 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

71 Demandeur(s) : AMBROISE-THOMAS Pierre Marie Am-  
broise et THELU Jacques. — FR.

72 Inventeur(s) : Pierre Marie Ambroise Ambroise-Thomas  
et Jacques Thelu.

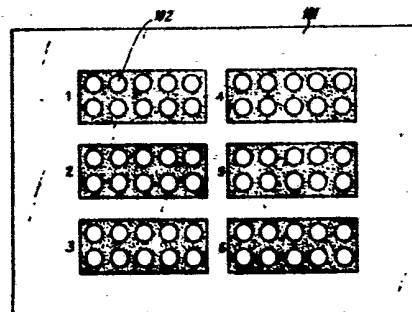
73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Cabinet Lemoine et Bemasconi.

54 Nouveau support pour tests biologiques *in vitro* et applications de ce support.

57 Nouveau support pour tests biologiques *in vitro* et appli-  
cations de ce support.

Le support selon l'invention se caractérise en ce qu'il com-  
porte une feuille de matière plastique transparente telle que du  
polyester ou du polyvinyle 101 et un revêtement hydrophobe  
laissant subsister une pluralité de plages hydrophiles non  
revêtues 102 destinées à être sensibilisées. Le support est  
applicable notamment aux tests d'immunofluorescence, aux  
tests immuno-enzymatiques et aux tests radio-immunologiques.



Nouveau support pour tests biologiques in vitro  
et applications de ce support.

La présente invention a trait à un nouveau support pour des tests biologiques in vitro, notamment tests  
5 d'immunofluorescence, tests ELISA, radio-immunosages, etc... ainsi qu'aux applications de ce support.

Le développement des techniques d'immunofluorescence a fait largement progresser la sérologie pour la détection d'antigènes ou d'anticorps avec une sensibilité  
10 accrue. On utilise actuellement, pour sa mise en oeuvre, des lames de verre recouvertes sur une face par un mince revêtement hydrophobe, tel que notamment du silicone, laissant apparaître des plages circulaires hydrophiles non revêtues destinées à être sensibilisées, c'est-à-dire à  
15 fixer une certaine quantité d'antigènes, dans le cas de tests pour la détection d'anticorps ou, inversement, fixer des anticorps dans le cas de détection d'antigènes.

En raison du nombre croissant de prélèvements à tester, il serait souhaitable de développer l'automatisation des différentes étapes des tests. Cependant, les supports en verre actuellement utilisés ne se prêtent pas à  
20 l'automatisation en raison notamment des difficultés de manutention, du long temps de séchage et des difficultés de repérage .

Il en est de même pour les tests immunoenzymatiques, dits tests ELISA, lesquels utilisent des ensembles de cupules en matière synthétique difficiles à manier, longues à laver et d'un prix de revient très élevé.

5 La présente invention se propose de remédier à ces inconvénients et de fournir un nouveau support pour tests biologiques in vitro qui présente, par rapport aux supports connus, les avantages suivants :

- 10 - possibilité d'utilisation automatique en continu ou en discontinu,
- suppression des opérations de nettoyage et recyclage des supports,
- gain de temps important, notamment au niveau du montage, du séchage, de la lecture et de la disponibilité immédiate,
- 15 - gain de réactifs,
- innocuité,
- transmission à la lumière U.V. supérieure à celle du verre,
- 20 - gain de poids très important,
- diminution du risque d'erreur de repérage,
- stockage et conservation facilités,
- possibilité d'adaptation dimensionnelle,
- possibilité de fabrication simple,
- 25 - manutention facilitée pour la mise en place des réactifs et produits à tester, comme le lavage, le séchage, la lecture etc,
- facilité de transport pour l'utilisation sur le terrain.

30 La présente invention a pour objet un nouveau support pour tests biologiques in vitro et notamment immunologiques, caractérisé en ce qu'il comporte une feuille de matière plastique sensiblement transparente portant, sur l'une de ses faces, un revêtement hydrophobe laissant subsister une et de préférence plusieurs plages

35

hydrophiles non revêtues, de préférence de forme circulaire.

Par matière plastique, dans le sens de la présente invention, on entend une matière synthétique susceptible d'être produite facilement sous forme de feuilles, de rubans ou de nappes et présentant soit spontanément, soit après traitement, un caractère hydrophile permettant les opérations de sensibilisation, c'est-à-dire de mise en place de molécules, complexes ou particules, telles qu'antigènes ou anticorps, ainsi que le recueil et la répartition de milieux liquides tels que par exemple de sérums ou de sang.

De préférence, les matières plastiques selon l'invention sont réalisées en feuilles ou films d'acétate de polyvinyle ou de polyester tels que par exemple les films vendus sous la dénomination 63610 DT2 par la société STAEDTLER NURNBERG R.F.A.

Les feuilles selon l'invention peuvent être plus ou moins souples en fonction de leur nature et de l'épaisseur choisie. De préférence, elles sont relativement souples tout en ayant tendance sensiblement à se maintenir sans s'effondrer lorsqu'elles sont tenues par un bord. De préférence, l'épaisseur est comprise entre 0,05 mm et 0,5 mm. Selon l'invention, les films utilisés peuvent avoir subi un traitement anti-thermique et/ou anti-statique tels que, par exemple, les films commercialisés sous la dénomination 63610 DT2 par la société STAEDTLER.

Le revêtement hydrophobe peut être par exemple un revêtement siliconé. Ceci peut être effectué par exemple en disposant des gouttes de glycérol sur la feuille disposée horizontalement aux emplacements des futures zones hydrophiles et en vaporisant un aérosol de silicone sur l'ensemble de la feuille, l'emplacement de la goutte restant hydrophile alors que son pourtour devient hydrophobe. Ce procédé peut être automatisé en utilisant,

pour le dépôt des gouttes, un distributeur automatique de réactif.

5 Cependant, conformément à un perfectionnement particulièrement avantageux de l'invention, le revêtement peut être obtenu par un simple procédé de photocopie utilisant par exemple la xérogaphie ou des techniques similaires. Il suffit alors de réaliser un modèle imprimé sur papier ordinaire et d'en faire des photocopies sur les feuilles plastiques sus-mentionnées, permettant la formation d'un revêtement carboné hydrophobe.

10 Ce perfectionnement de l'invention permet en outre d'obtenir rapidement et à coûts particulièrement bas, un grand nombre de supports avec toutes les dispositions spatiales souhaitées, ces supports pouvant présenter en outre directement d'une part toutes les inscriptions nécessaires au repérage des différentes zones hydrophiles, d'autre part toutes les mentions utiles, telles que dates, nature du ou des antigènes déposés, etc.

20 Le diamètre des plages hydrophiles est, conformément à l'invention, compris entre 2 et 20 mm.

Le support en feuilles selon la présente invention peut se présenter selon des dimensions extrêmement diverses. Ainsi, il peut se présenter sous forme de lames de petites dimensions, comparables aux lames de verre porte-objets, ou de feuilles de grandes dimensions susceptibles, le cas échéant, d'être découpées en sous-ensembles utilisés séparément ou encore sous forme de ruban continu enroulable se prêtant particulièrement à un traitement automatique en continu.

30 D'autres matières plastiques peuvent également être utilisées parmi lesquelles polychlorure de vinyle, polyvinyle, polystyrène, polyéthylène, polycarbonate, Cellophane (marque déposée) et dérivés de ces polymères.

35 L'invention a également pour objet l'application de ces supports aux tests d'immunofluorescence, caractéri-

sée en ce que l'on sensibilise une ou plusieurs plages hydrophiles d'un support à l'aide d'un antigène/<sup>ou anticorps</sup> contenu dans une goutte liquide, que l'on lave le support avec une quantité réduite d'un tampon usuel (par exemple tampon phosphate), que l'on sèche le support, de préférence en le laissant flotter dans un flux d'air chaud en le maintenant à une extrémité, que l'on applique sur ladite ou lesdites plages une goutte de sérum ou substance à tester et une goutte de conjugué fluorescent avec répétition des opérations de lavage et séchage susmentionnées et qu'on effectue la ou les lectures au microscope à U.V. après avoir déposé sur la ou les plages une goutte d'huile recouverte d'une feuille de matière plastique transparente, pouvant être notamment constituée du même matériau que le support.

De préférence, on utilisera un support comprenant une pluralité de plages en rangées et colonnes au pas des appareils de distribution de gouttes déjà connus prévoyant des moyens d'avancement automatique des supports selon l'invention. L'automatisation peut d'ailleurs être pratiquement totale en prévoyant, entre différents postes de distribution de gouttes, des moyens de lavage et de séchage automatiques.

L'invention a également pour objet l'application de ces supports aux tests ELISA, caractérisée en ce que l'on sensibilise une ou plusieurs plages hydrophiles d'un support à l'aide d'un antigène/<sup>ou anticorps</sup> contenu dans une goutte liquide, que l'on lave le support avec une quantité réduite d'un tampon usuel (par exemple tampon phosphate), que l'on sèche le support, de préférence en le laissant flotter dans un flux d'air chaud en le maintenant à une extrémité, que l'on applique sur ladite plage une goutte de sérum ou substance à tester et une goutte d'un chromogène, de préférence d'un type se polymérisant pendant qu'il se colore, avec répétition des opérations de lavage

et de séchage susmentionnées, après quoi l'on effectue une mesure colorimétrique de la ou desdites plages.

De préférence, le chromogène utilisé est la diaminobenzidine lorsque l'enzyme utilisée pour le conjugué est la peroxydase.

Dans cette application, on peut automatiser la totalité du test, y compris la lecture et la mesure colorimétrique.

L'invention a également pour objet l'application de ces supports aux tests radioimmunologiques, caractérisée en ce que l'on sensibilise une ou plusieurs plages hydrophiles à l'aide d'un /<sup>antigène ou</sup> anticorps contenu dans une goutte liquide, que l'on lave le support avec une quantité réduite d'un tampon usuel (par exemple tampon pH 7,2), que l'on sèche le support, que l'on applique sur ladite plage une goutte de l'antigène à titrer auquel on ajoute une quantité connue du même antigène marqué par un isotope radioactif. Après répétition des opérations de lavage et séchage susmentionnées, on effectue une mesure de radioactivité de la ou desdites plages. Cette dernière opération peut être effectuée de deux manières différentes : 1) soit par contact parfait entre le support et un film sensible (autoradiographie), 2) soit en découpant chacune des plages et en effectuant un couplage de radioactivité dans des fioles appropriées.

Cette méthode de titrage d'antigène est dite par compétition.

L'application du support aux tests radio-immunologiques peut être également étendue aux titrages suivant un procédé analogue à celui de l'ELISA sus-mentionné.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture de la description suivante, faite à titre d'exemple non limitatif et se référant au dessin annexé dans lequel :

La figure 1 représente une vue d'un support selon une première forme de réalisation de l'invention.

La figure 2 représente une vue d'un support selon une deuxième forme de réalisation de l'invention.

5 La figure 3 représente une vue d'un support selon une troisième forme de réalisation de l'invention.

La figure 4 représente une vue d'un support selon une quatrième forme de réalisation de l'invention.

10 La figure 5 représente une vue d'un support continu sous forme de ruban.

La figure 6 représente une vue d'un ensemble de supports lorsque le test est prêt pour la lecture des résultats au microscope U.V. (supports recouverts de liquide de montage et de lamelle couvre-objet).

15 La figure 7 représente une vue d'un support adapté à l'utilisation du déplacement micrométrique de la platine d'un microscope.

En se référant à la figure 1, on voit un support selon l'invention comportant une feuille de matière plastique 1, plus précisément en polyester, ayant une épaisseur de 0,1 mm et des dimensions de 100 x 150 mm.

20 Sur cette feuille transparente 1, on a matérialisé six zones revêtues, de forme rectangulaire, numérotées 1 à 6 et pourvues chacune de dix plages circulaires non revêtues formant les plages hydrophiles, référencées 102 et ayant un diamètre 6 mm. Ces plages sont réparties sous forme de deux colonnes de cinq plages 102.

En dehors desdites zones de revêtement, de références 1 à 6, le support présente encore une inscription 30 ("P. Falciparum") qui désigne l'antigène avec lequel, dans l'exemple décrit, on sensibilise les plages 102 une fois le support réalisé. La fabrication du support selon l'invention s'effectue en préparant une matrice ou original en papier ayant un aspect identique à celui représenté et en 35 faisant défiler les feuilles de plastique dans une machine



à photocopier usuelle du type d'une machine de xérogaphie de façon à appliquer le revêtement apparaissant en noir, revêtement constitué par l'encre séchée du procédé xérogaphique.

5            On comprend que l'on peut fabriquer à très bas prix de revient un grand nombre de supports et ceci sous toutes les formes voulues et à la demande.

10            En se référant à la figure 2, on voit un support présentant, sur une feuille rectangulaire 103 de même nature que la feuille 101, deux zones de chaque fois quarante plages 104 disposées en huit rangées de cinq plages référencées 1 à 8 et 9 à 16. Le pas des plages 104 est adapté au pas d'un distributeur automatique de goutte-

15            Sur la figure 3, on a représenté un autre support comprenant une feuille 105 avec une zone unique de revêtement de quatre-vingt-seize plages 106 disposées sur une matrice rectangulaire de huit lignes et douze colonnes référencées a à h et 1 à 12.

20            Un tel support est particulièrement intéressant pour effectuer un balayage en immunofluorescence après un clonage de cellule productrice d'anticorps monoclonaux.

On se réfère maintenant à la figure 4.

25            On voit un support présentant la même conformation que le support de la figure 3 mais dans lequel on a appliqué sur la feuille 107 une zone 108 siliconée laissant des plages 109. Des repères ou d'autres indications peuvent être mis en place par exemple par xérogaphie. Pour réaliser la zone 108, on dispose tout d'abord, par exemple à l'aide d'un distributeur de gouttes du genre "autodrop" vendu par la société FLOW LABORATORIES, une pluralité de gouttes de glycérol diluées au 1/4 dans de l'eau distillée ayant un volume de 13 µl au pas des plages

30            souhaitées. On pulvérise ensuite sur la feuille un aérosol de soufre siliconé. Ensuite on lave la feuille pour éli-

35

miner le glycérol et, le cas échéant, on applique des inscriptions, par exemple par xérographie ou par tout autre procédé, par exemple par impression.

5 Bien entendu, différentes autres techniques d'application de revêtements sont possibles. Ainsi, le revêtement par xérographie peut être remplacé par d'autres types de revêtement soit utilisant des principes similaires mais avec des encres spéciales, soit encore par imprimerie ou sérigraphie.

10 Une fois réalisés les supports tels que ceux qui ont été décrits, on sensibilise les plages hydrophiles telles que 102, 104, 106 et 109.

15 En se référant à la figure 5, on voit un support se présentant sous forme d'un ruban de polyester ou de polyvinyle ayant une épaisseur de 0,1 mm sur lequel on a appliqué, par sérigraphie ou de toute autre manière, un certain nombre de zones 111 laissant des plages hydrophiles 112. Des lignes graphiques de séparation 113 peuvent être prévues éventuellement. Différentes inscriptions  
20 peuvent bien entendu être portées. Pour réaliser un tel support, on utilise de préférence un film d'acétate de polyvinyle ayant une épaisseur de 0,1 mm permettant de réaliser un enroulement du ruban.

25 Les différents supports selon l'invention peuvent être conditionnés sous forme stérile dans des sachets ou autres emballages en papier ou en matière plastique. Ils se prêtent au transport par la poste et peuvent donc être utilisés pour le prélèvement sur le terrain et l'envoi au centre ou laboratoire pratiquant les tests.

30 Un exemple d'utilisation de ces supports va maintenant être décrit :

On prépare une suspension liquide d'antigène de *Plasmodium falciparum* de la façon suivante :

35 On utilise un support tel que celui représenté sur la figure 3. Ce support est placé sous un distributeur

automatique de gouttes du type "autodrop" qui distribue, au milieu de chacune des plages hydrophiles circulaires, une goutte d'antigène. La sensibilisation dure 16 heures à température ambiante. On effectue ensuite un lavage dans  
5 du tampon phosphate à pH 7,2 pendant une durée de 10 mn.

Après ce lavage, on réalise le séchage, par exemple en maintenant le support par l'un des bords de la feuille à l'intérieur d'un courant d'air chaud, par exemple en provenance d'un ventilateur, la feuille  
10 flottant librement dans le courant d'air. En moins de deux minutes, la feuille est séchée.

Un prélèvement sanguin d'une personne suspectée d'être parasitée est effectué et ce prélèvement subit les dilutions suivantes : 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320.

On applique une goutte de chacune des dilutions  
15 sur les différentes plages. On laisse incuber pendant une durée de 30 mn à l'étuve à 37°C. On répète les opérations de lavage et de séchage sus-mentionnées. On applique une goutte de conjugué fluorescent anti-immunoglobulines humaines, préalablement porté à sa dilution optimale d'emploi.  
20 On répète les opérations d'incubation, de lavage et de séchage sus-mentionnées..

La lecture peut être visuelle ou, le cas échéant, rendue automatique par des moyens d'analyse optique sensibles à la variation d'intensité lumineuse e  
25 fonction des agglutinations réalisées.

Pour une lecture au microscope, on étend sur les différentes plages, par exemple à l'aide d'un distributeur de gouttes, ou bien directement sur l'ensemble de la ou  
30 des zones comprenant les plages du support, un liquide de montage usuel (glycérine tamponnée à pH 7,2 par exemple) et on recouvre ensuite immédiatement le support avec son liquide de montage d'une seconde feuille transparente de polyester ne portant aucun revêtement. Il se forme ainsi  
35 une lamelle de liquide de montage entre les deux feuilles

d'acétate de polyester permettant la lecture aisée au microscope. On a représenté sur la figure 6 un support 114 muni de huit zones, 1, 2, 3, 4, 11, 12, 13, 14, de deux rangées de cinq plages hydrophiles 115, chaque zone 5 ayant été recouverte de liquide de montage puis d'une lamelle<sup>116</sup> /de taille légèrement supérieure. Ces lamelles se trouvent collées par le liquide de montage qui sèche progressivement. La lecture au microscope peut s'effectuer de façon usuelle.

10 Le cas échéant, les supports peuvent être fixés sur la platine du microscope pour être adaptés au déplacement micrométrique de la platine, par exemple comme représenté sur la figure 7 sur laquelle on voit une feuille rectangulaire de faible largeur de matière plastique 117 15 munie de deux trous pour le passage des vis de la platine 118. Grâce à une feuille de matériau auto-adhésif usuel 119, on peut solidariser un support 120 selon l'invention (dont on ne voit qu'une partie dépourvue de revêtement), cette feuille pouvant ensuite être facilement séparée par 20 enlèvement de la bande adhésive 119.

L'invention se prête aux tests par immuno-  
fluorescence de pratiquement tous les antigènes, anticorps  
ou autres éléments susceptibles d'être contrôlés par ce  
genre de tests et notamment l'immunofluorescence  
25 indirecte.

Parmi ces applications, on peut citer notamment  
les affections suivantes : toxoplasmose, rubéole, syphi-  
lis, trypanosomoses, amibiase, paludisme, maladies  
virales, hydatidose, bilharzioses et autres maladies para-  
30 sitaires, aspergilloses et autres maladies fongiques.

L'invention n'est cependant pas limitée aux  
techniques d'immunofluorescence mais peut également s'é-  
tendre à d'autres techniques de tests. Ainsi, à titre  
d'exemple, l'invention peut être utilisée pour des tests  
35 de radio-immunodosage en remplaçant le marqueur d'immuno-

fluorescence par un marqueur radio-actif usuel. Une fois que la substance à tester est placée, aux dilutions convenables, sur les plages hydrophiles, il suffit d'appliquer étroitement, contre la feuille constituant le support, un film sensible. Le film sensible étant ainsi mis en contact parfait avec le support, on obtient alors un film impressionné fournissant immédiatement le résultat du test sans être obligé d'utiliser le lourd appareillage de comptage de radio-activité actuel, du fait que, grâce au contact immédiat du film, on élimine la zone de flou latéral due à l'émission du rayonnement. Dans un dosage parfaitement quantitatif, on découpe chacune des plages hydrophiles et on effectue un couplage en les éluant dans un liquide de comptage approprié.

Dans le cas d'une application aux tests du type ELISA, on utilise un conjugué marqué par une enzyme (telle que peroxydase, phosphatase,  $\beta$ -galactosidase) et une seule dilution du sérum est suffisante, la lecture s'effectuant par détermination avec la concentration en anticorps réagissants.

On a constaté que l'on peut utiliser les supports selon l'invention en mettant en oeuvre un chromogène qui polymérise sur la plage du support au fur et à mesure qu'il se colore par oxydation (par exemple diamino-benzidine en tampon Tris HCl + eau oxygénée). Par exemple dans le cas d'un sérum réagissant avec un antigène Kyste hydatique, on obtient une coloration brune sur la plage hydrophile du support.

Bien entendu, l'invention s'applique également aux tests indirects ou inverses avec sensibilisation initiale d'anticorps sur les plages hydrophiles du support.

Bien que l'invention ait été décrite à propos d'une forme de réalisation particulière, il est bien entendu qu'elle n'y est nullement limitée et qu'on peut lui apporter diverses modifications de forme ou de matériau

sans pour cela s'éloigner ni de son cadre, ni de son esprit.

## REVENDEICATIONS

1. Nouveau support pour tests biologiques in vitro et notamment tests immunologiques, caractérisé en ce qu'il comporte une feuille de matière plastique (101, 103, 105, 107, 110, 114), sensiblement transparente, portant, 5 sur l'une de ses faces, un revêtement hydrophobe laissant subsister au moins une plage hydrophile non revêtue, notamment de forme circulaire (102, 104, 106, 109, 112).

2. Support selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est réalisé<sup>en</sup>/polyester ou en acétate de poly- 10 vinyle.

3. Support selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que ledit revêtement hydrophobe est un revêtement siliconé.

4. Support selon la revendication 3, caractérisé 15 en ce que le revêtement est obtenu en disposant sur la feuille des gouttes de glycérol et en vaporisant un aérosol de silicone sur l'ensemble de la feuille, l'emplacement de la goutte restant hydrophile alors que son pourtour devient hydrophobe.

5. Support selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le revêtement est obtenu par une 20 technique de copie ou d'impression.

6. Support selon la revendication 5, caractérisé en ce que le revêtement est un revêtement obtenu par un 25 procédé<sup>de</sup>/xérogaphie.

7. Support selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comporte en outre des inscriptions et/ou repérages.

8. Support selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le diamètre des plages 30 hydrophiles est compris entre 2 et 20 mm.

9. Support selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il comporte

plusieurs ensembles séparés de plusieurs revêtements délimitant plusieurs ensembles de plages, éventuellement susceptibles d'être découpées pour former des supports individuels.

5           10. Support selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme d'un ruban enroulable.

10           11. Application d'un support selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 aux tests d'immuno-fluorescence, caractérisée en ce que l'on sensibilise une ou plusieurs plages hydrophiles d'un support à l'aide d'un antigène <sup>ou anticorps</sup>/contenu dans une goutte liquide, que l'on lave le support avec une quantité réduite d'un tampon usuel, que  
15 l'on sèche le support, qu'on applique selon ladite ou les dites plages une goutte de sérum ou substance à tester puis après lavage et séchage, une goutte de conjugué fluorescent avec répétition des opérations de lavage et séchage sus-mentionnées et qu'on effectue la ou les lectures au microscope à U.V. après avoir déposé sur la ou  
20 les plages une goutte de liquide de montage recouverte d'une feuille de matière plastique transparente (116).

25           12. Application selon la revendication 11, caractérisée en ce que, pour le déplacement sur le microscope, on relie le support (120) à une feuille de matière plastique (117) munie de trous pour le passage des vis de la platine de microscope par le moyen d'une feuille de matériau auto-adhésif (119).

30           13. Application du support sur l'une quelconque des revendications 1 à 10, aux tests ELISA, caractérisée en ce que l'on sensibilise une ou plusieurs plages hydrophiles d'un support à l'aide d'un antigène <sup>ou anticorps</sup>/contenu dans une goutte liquide, que l'on lave le support avec une quantité réduite d'un tampon usuel, que l'on sèche le support, que l'on applique sur ladite plage ou les dites  
35 plages une goutte de sérum ou substance à tester, puis une



goutte d'un chromogène avec répétition des opérations de lavage et de séchage susmentionnées, après quoi on effectue une mesure colorimétrique de la ou desdites plages.

5 14. Application selon la revendication 13, caractérisée en ce que l'on utilise un chromogène d'un type se polymérisant pendant qu'il se colore.

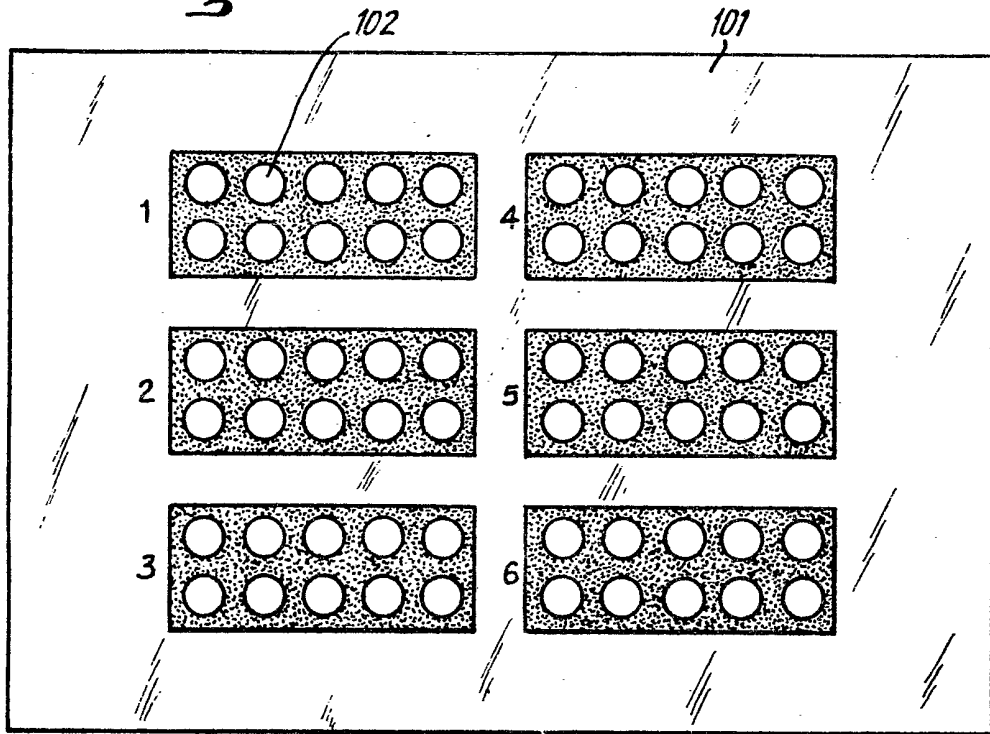
15. Application selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'on utilise comme chromogène la diamino-benzidine.

10 16. Application du support selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 aux tests radio-immunologiques, destinés au titrage d'anticorps ou d'antigènes, caractérisée en ce que l'on sensibilise une ou plusieurs  
15 plages hydrophiles à l'aide d'un antigène ou d'un anticorps dans une goutte liquide, que l'on lave le support avec une quantité réduite d'un tampon usuel, qu'après lavage et séchage, on fait agir le sérum à étudier ou un antigène préalablement dilué puis, après incubation,  
20 révèle la réaction en mettant en contact parfait le support et un film sensible.

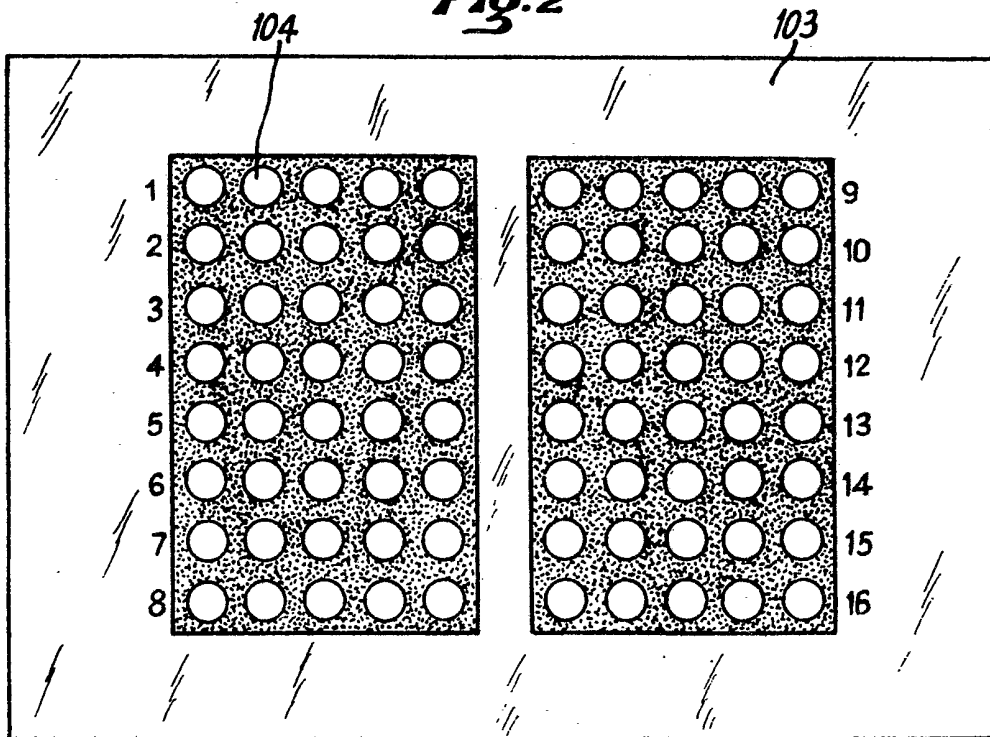
25 17. Application selon l'une quelconque des revendications 11 à 16, caractérisée en ce que l'on procède aux opérations de séchage du support en le maintenant aux extrémités pour le faire flotter dans un flux d'air chaud.

18. Application selon l'une quelconque des revendications 11 à 17, caractérisée en ce que l'on utilise des supports ayant des plages au pas de dispositifs de distribution automatique de gouttes.

**Fig:1**



**Fig:2**



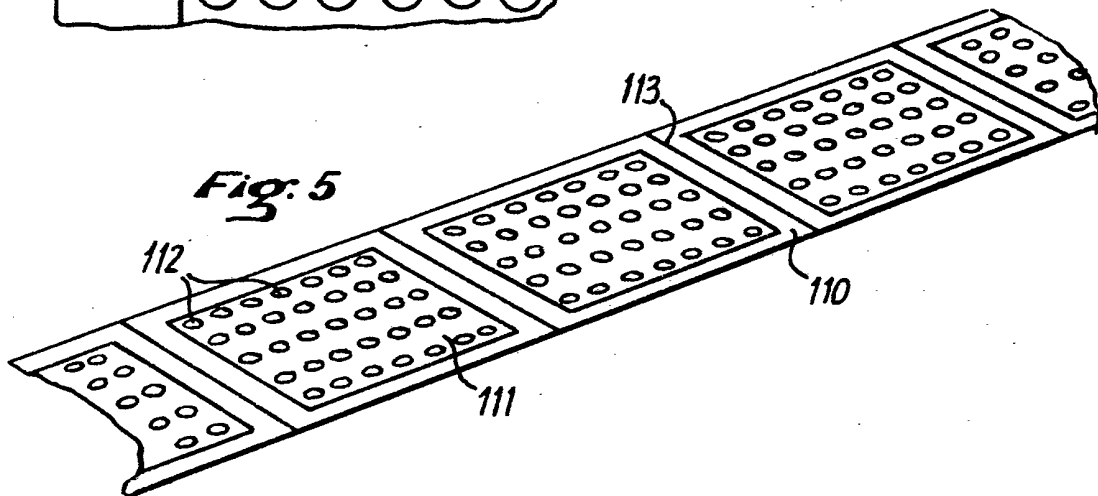
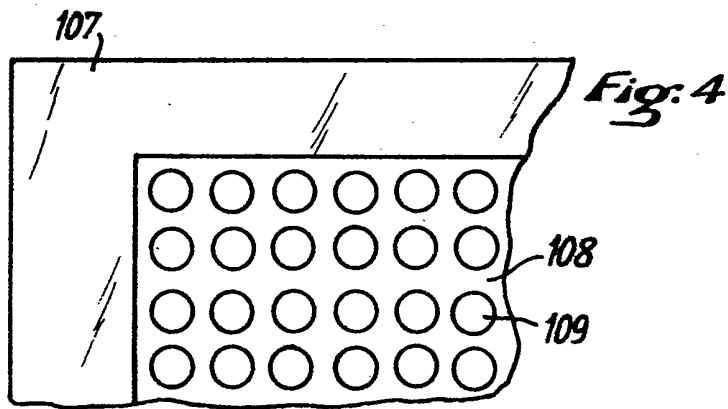
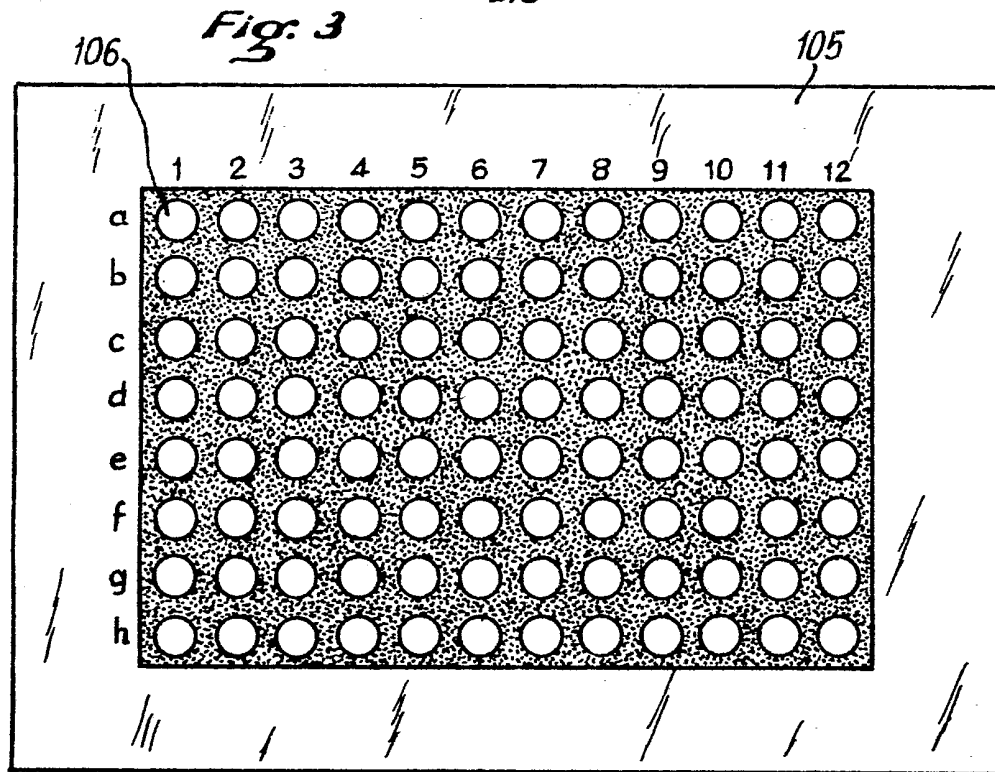


Fig: 7

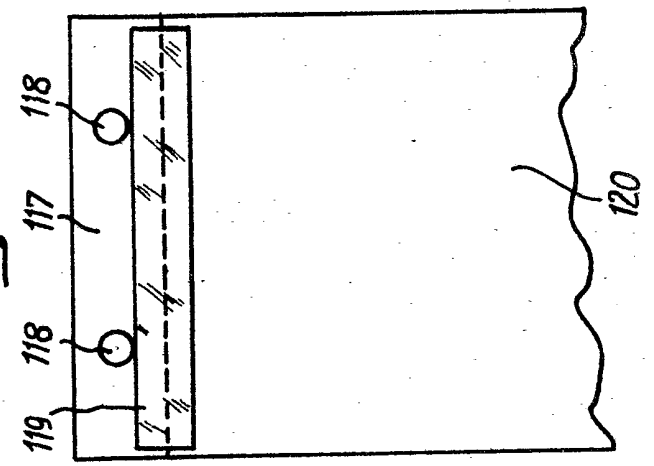


Fig: 6

