

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 13.12.01.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 20.06.03 Bulletin 03/25.

56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71) Demandeur(s) : COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATO-
MIQUE Etablissement de caractère scientifique techni-
que et industriel — FR et APIBIO — FR.

72) Inventeur(s) : PELTIE PHILIPPE et CAMPAGNOLO
RAYMOND.

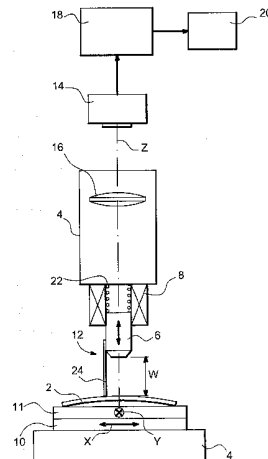
73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : BREVATOME.

54) DISPOSITIF D'OBSERVATION D'OBJETS, NOTAMMENT POUR PLAQUES DE MICROTITRATION.

57) Dispositif d'observation d'objets, notamment pour pla-
ques de microtitration.

Ce dispositif comprend, un objectif (6) dont l'axe optique est confondu avec un axe d'observation (Z), des moyens (8) permettant le déplacement de l'objectif parallèlement à l'axe d'observation pour faire une mise au point sur l'objet, des moyens d'asservissement (22, 24) pour maintenir constante la distance entre l'objectif et l'objet et des moyens (10, 11) de déplacement de l'objet suivant deux directions orthogonales à l'axe d'observation.



**DISPOSITIF D'OBSERVATION D'OBJETS, NOTAMMENT POUR
PLAQUES DE MICROTITRATION**

DESCRIPTION

DOMAINE TECHNIQUE

5 La présente invention concerne un dispositif d'observation, et plus particulièrement un dispositif d'observation microscopique, permettant une mise au point automatique sur un objet.

 Elle s'applique notamment à l'analyse de la
10 fluorescence d'échantillons biologiques qui sont déposés au fond des puits ("wells") d'une plaque de microtitration ("microtiter plate").

 L'invention s'applique aussi à
l'observation de tout objet épais, de rugosité
15 supérieure à 50 μm , dont on veut observer la surface supérieure en conservant une image nette sur tout le champ optique.

ETAT DE LA TECHNIQUE ANTERIEURE

20 On sait qu'un microscope classique comprend au moins un objectif d'observation qui est monté sur une tourelle porte-objectif et maintenu à distance constante du corps du microscope.

 Pour conserver une mise au point correcte
25 lorsqu'on observe différentes zones à la surface d'un objet avec ce microscope, on doit déplacer cet objet en translation suivant l'axe optique de l'objectif de façon que l'objet reste à distance constante de cet objectif.

De plus, on connaît divers dispositifs, notamment ceux qui sont commercialisés par les sociétés Cellomics, Inc. et Innovatis, permettant l'analyse d'échantillons fluorescents, placés dans les puits
5 d'une plaque de microtitration. Ces dispositifs comprennent un microscope à fluorescence, un système d'acquisition d'images de puits et des moyens de déplacement de la plaque de microtitration.

Mais, pour avoir une bonne image de chaque
10 puits, ces dispositifs connus nécessitent de corriger fréquemment la mise au point de l'objectif dont est pourvu le microscope, du fait de la déformation de la plaque de microtitration, cette déformation étant susceptible d'atteindre environ 250 μm au centre d'une
15 telle plaque.

Pour remédier à cet inconvénient, il est connu d'utiliser un système de mise au point automatique dans lequel on prend plusieurs images d'un puits, on optimise le contraste et l'on déplace la
20 plaque de microtitration parallèlement à l'axe de l'objectif.

Un tel système est lent et ne permet pas l'analyse à haut débit de plaques de microtitration.

On connaît également un autre dispositif
25 d'analyse qui tient compte de la déformation de telles plaques, par le document suivant :

Demande de brevet français n° 00 06125 du
15 mai 2000 au nom de la société Trophos.

Cet autre dispositif utilise une entretoise
30 que l'on dispose entre la plaque de microtitration

étudiée et l'objectif, de façon à maintenir constante la distance entre cet objectif et la plaque.

Mais cela présente un inconvénient. En effet, la plaque est alors "flottante" et la mobilité
5 de cette plaque suivant l'axe optique de l'objectif nécessite un certain jeu qui est susceptible de perturber les déplacements de la plaque suivant des directions orthogonales à cet axe.

10 **EXPOSÉ DE L'INVENTION**

La présente invention a pour but de remédier aux inconvénients précédents.

Elle a pour objet un dispositif d'observation d'un objet suivant un axe d'observation,
15 ce dispositif étant caractérisé en ce qu'il comprend :

- un support,
- un objectif d'observation dont l'axe optique est confondu avec l'axe d'observation,
- des premiers moyens de déplacement,
20 permettant le déplacement de cet objectif par rapport au support, parallèlement à l'axe d'observation, pour faire une mise au point sur l'objet,
- des moyens d'asservissement prévus pour maintenir constante la distance entre l'objectif et cet
25 objet, et
- des deuxièmes moyens de déplacement, aptes à déplacer l'objet par rapport au support, suivant deux directions orthogonales à l'axe d'observation.

Selon un mode de réalisation préféré du
30 dispositif objet de l'invention, les premiers moyens de déplacement comprennent une bague qui est fixe par

rapport au support et dans laquelle l'objectif est apte à coulisser, l'axe de cette bague étant l'axe d'observation.

Selon un premier mode de réalisation
5 particulier du dispositif objet de l'invention, les moyens d'asservissement sont mécaniques.

Dans ce cas, ces moyens d'asservissement peuvent comprendre :

- un élément qui est rendu rigidement
10 solidaire de l'objectif et
- des moyens élastiques qui sont aptes à pousser cet élément vers l'objet pour que l'élément soit en permanence en contact avec cet objet.

Selon un deuxième mode de réalisation
15 particulier du dispositif objet de l'invention, les moyens d'asservissement sont électroniques.

Dans ce cas, ces moyens d'asservissement peuvent comprendre :

- des moyens de mesure de la distance entre
20 l'objectif et l'objet, et
- des moyens électroniques de traitement prévus pour commander les premiers moyens de déplacement en fonction de la distance ainsi mesurée, de manière à maintenir constante cette distance.

25 Les moyens de mesure de distance peuvent être des moyens de mesure par triangulation.

En variante, les moyens d'asservissement électroniques peuvent comprendre :

- des espaceurs articulés les uns par
30 rapport aux autres et destinés à reposer sur l'objet,

- une plaque apte à laisser passer une lumière d'observation de cet objet et pourvue de logements prévus pour recevoir les espaceurs,

- des moyens de mesure des positions respectives, suivant l'axe d'observation, de points de la plaque, qui sont compris entre les espaceurs, ces positions étant fonction de la distance entre l'objectif et l'objet, et

- des moyens électroniques de traitement prévus pour commander les premiers moyens de déplacement en fonction des positions ainsi mesurées, de manière à maintenir constante la distance entre l'objectif et l'objet.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, l'objectif d'observation est un objectif à tirage infini.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, les deuxièmes moyens de déplacement sont prévus pour maintenir une plaque de microtitration, cette dernière formant l'objet et comprenant une pluralité de puits dans lesquels sont respectivement placés des échantillons, en vue d'observer séquentiellement ces échantillons.

25 **BRÈVE DESCRIPTION DES DESSINS**

La présente invention sera mieux comprise à la lecture de la description d'exemples de réalisation donnés ci-après, à titre purement indicatif et nullement limitatif, en faisant référence aux dessins annexés sur lesquels :

- la figure 1 est une schématique d'un mode de réalisation particulier du dispositif objet de l'invention, utilisant un asservissement mécanique,

5 - la figure 2 est une vue schématique et partielle d'une variante de réalisation du dispositif de la figure 1,

- la figure 3 est une schématique et partielle d'un autre mode de réalisation particulier du dispositif objet de l'invention, utilisant un
10 asservissement électronique,

- la figure 4 est une vue schématique et partielle d'un perfectionnement du dispositif de la figure 3, utilisant des espaceurs ("spacers") articulés et une plaque percée,

15 - la figure 5 est une vue en perspective schématique de cette plaque,

- la figure 6 est une vue en perspective schématique des espaceurs, et

- la figure 7 illustre schématiquement la
20 déformation du système formé par la plaque percée et ces espaceurs lors de l'observation d'un objet courbe.

EXPOSÉ DÉTAILLÉ DE MODES DE RÉALISATION PARTICULIERS

Le dispositif d'observation conforme à
25 l'invention, qui est schématiquement représenté sur la figure 1, est destiné à l'observation microscopique d'un objet 2 suivant un axe d'observation Z.

Ce dispositif est un microscope transformé qui comprend un bâti, ou corps, de microscope 4 ainsi
30 qu'un objectif d'observation 6 dont l'axe optique est confondu avec l'axe d'observation Z.

Cet objectif d'observation 6 est un objectif à tirage infini, apte à former une image à l'infini de l'objet 2. De tels objectifs sont de plus en plus utilisés en microscopie et remplacent les
5 objectifs à tirage fini (allant généralement de 160 mm à 170mm).

L'invention pourrait bien entendu s'appliquer aux objectifs à tirage fini mais la mise en œuvre serait beaucoup plus complexe.

10 En effet, dans ce cas, le déplacement de l'objectif entraîne un déplacement de l'image selon l'axe Z et donc un déplacement du capteur d'image final, ce qui n'est pas nécessaire lorsque l'image est à l'infini.

15 Le dispositif de la figure 1 comprend aussi une bague 8 qui est rigidement solidaire du bâti 4 et remplace la tourelle du microscope, l'axe de cette bague étant l'axe Z. L'objectif d'observation 6 est apte à coulisser dans la bague 8 suivant cet axe Z.

20 Le dispositif de la figure 1 comprend en outre une platine 10 qui est déplaçable en translation par rapport au bâti 4 suivant une direction X orthogonale à l'axe Z, ainsi qu'une autre platine 11 qui est déplaçable en translation sur la platine 10,
25 suivant une autre direction Y orthogonale à X et Z. L'objet 2 est maintenu par des moyens non représentés sur la platine 11.

Le dispositif de la figure 1 comprend aussi des moyens d'asservissement 12 prévus pour maintenir
30 constante la distance W entre l'objectif 6 et l'objet 2

(ou plus exactement la zone observée de cet objet), conformément à l'invention.

Il convient en outre de noter que, dans ce dispositif, l'objet 2 n'est pas mobile suivant l'axe Z.

5 Ce dispositif permet ainsi de dissocier le réglage suivant l'axe Z (qui est un réglage en hauteur lorsque cet axe Z est vertical, ce qui est le cas de la figure 1) du réglage en translation de la position de l'objet suivant X et Y.

10 Ceci est intéressant si l'on n'a pas besoin de la même précision suivant Z que suivant X et Y.

Le dispositif de la figure 1 comprend aussi une caméra 14, par exemple une caméra du genre CCD, prévue pour l'acquisition d'images de l'objet 2 par
15 l'intermédiaire de l'objectif 6 et d'un autre objectif 16, appelé "lentille de tube", compris entre la caméra 14 et l'objectif 6.

Ce dispositif comprend également des moyens électroniques de traitement 18 (ordinateur) destinés à
20 traiter les images fournies par la caméra 14. Cet ordinateur 18 est muni d'un moniteur vidéo 20 permettant d'observer les images acquises grâce à la caméra 14.

Revenons sur les avantages du dispositif de
25 la figure 1.

On a vu que l'objet 2 était déplacé seulement suivant les directions X et Y. Le déplacement suivant l'axe Z est totalement indépendant de l'objet puisqu'il est lié à l'objectif 6 qui est apte à
30 coulisser librement de plusieurs millimètres à l'intérieur de la bague 8.

Il convient de noter que dans une application telle que l'obtention d'images de plaques de microtitration, on utilise des objectifs à faible grossissement (par exemple 5X voire 10X), qui
5 autorisent une tolérance suivant Z supérieure à 10 μm , allant typiquement de 20 μm à 50 μm . Cette tolérance est ce que l'on appelle la profondeur de champ.

Le déplacement de l'objet suivant les directions X et Y est, quant à lui, lié à la résolution
10 spatiale souhaitée qui peut être meilleure que 1 μm .

Ainsi la plupart des systèmes de positionnement tridimensionnel conduisent à la même résolution suivant X, Y et Z alors qu'un dispositif conforme à l'invention sépare bien la profondeur de
15 champ de la résolution spatiale.

Dans une application de l'invention à l'analyse de plaques de microtitration, la tolérance recherchée (généralement supérieure à 10 μm) est assez facile à obtenir mécaniquement sans moyens très
20 complexes ni très coûteux.

Le déplacement de l'objectif 6 suivant Z peut être important (supérieur à 1mm) et peut aller jusqu'à 10mm voire plus.

Dans l'exemple de la figure 1, les moyens
25 d'asservissement 12 comprennent des moyens élastiques 22 formés par un ressort hélicoïdal dont une extrémité est fixée au bâti de microscope et dont l'autre extrémité est fixée à l'objectif 6, ce ressort étant disposé dans la bague 8 de façon à pousser l'objectif 6
30 vers l'objet 2, sans gêner le passage de la lumière à

travers l'objectif 6 (l'axe de ce ressort étant l'axe Z).

De plus, les moyens d'asservissement 12 comprennent une tige 24 formant un palpeur, dont une
5 extrémité est rendue rigidement solidaire de l'objectif 6 et dont l'autre extrémité repose contre l'objet à observer 2. Le ressort 22 permet de pousser cette tige vers l'objet (par l'intermédiaire de l'objectif 6) pour que la tige 24 reste toujours en contact avec la face
10 supérieure de cet objet 2, qui peut être une plaque de microtitration.

Avec de tels moyens d'asservissement, le dispositif de la figure 1 permet à la distance de travail W de rester constante à $\pm 50\mu\text{m}$ près.

15 Dans une variante de réalisation qui est schématiquement illustrée par la figure 2, les moyens d'asservissement 12 comprennent une came 26. Cette dernière est prévue pour actionner un levier 28 qui a pour fonction de faire descendre ou monter l'objectif
20 6. La came 26 est en contact avec l'objet 2 et mobile en rotation autour d'une extrémité du levier 28 dont l'autre extrémité est rendue rigidement solidaire de l'objectif 6.

Le principe du fonctionnement du dispositif
25 de la figure 2 est le même que celui de la figure 1; mais de plus, le déplacement de la came peut être démultiplié par un levier 28 muni des articulations 29a et 29b (voir figure 2), si cela s'avère nécessaire.

Les moyens mécaniques d'asservissement 12,
30 que l'on voit sur les figures 1 et 2, sont peu précis mais simples et peu coûteux. Par exemple, pour observer

le fond d'un puits d'une plaque de microtitration comportant 96 puits, on peut utiliser un objectif ayant un grandissement 5X et une profondeur de champ de $\pm 50\mu\text{m}$. Il n'est donc pas utile d'avoir un
5 asservissement très précis dans ce cas.

Les moyens d'asservissement mécaniques seront donc en général utilisés lorsqu'une résolution moyenne ($50\mu\text{m}$ à $100\mu\text{m}$) est souhaitée.

Dans la présente invention, au lieu d'un
10 asservissement direct, par exemple mécanique (voir les exemples des figures 1 et 2), on peut utiliser un asservissement indirect qui est plus précis, par exemple un asservissement électronique utilisant une prise de mesure.

15 Ceci est schématiquement illustré par la figure 3 où l'on utilise de tels moyens d'asservissement électroniques 30. Ces derniers sont plus complexes mais plus performants que les moyens d'asservissement mécaniques. On les utilisera en
20 général lorsqu'une précision meilleure que $10\mu\text{m}$ est souhaitée ou lorsque des grossissements supérieurs à 20x sont utilisés.

On prévoit alors une mesure de distance, par exemple une mesure effectuée au moyen d'un capteur
25 par triangulation dont la précision est meilleure que $10\mu\text{m}$. On utilise alors une diode électroluminescente ou une diode laser 32 dont le rayonnement 34 est envoyé sur la face supérieure de l'objet 2.

En général, le faisceau collimaté de la
30 diode laser et focalisé sur l'objet donne plus de

pécision que l'utilisation d'une diode électroluminescente.

L'objet 2 est une plaque de microtitration dans l'exemple représenté. On voit sur la figure 3 les
5 croisillons 36 entre les puits de cette plaque, puits au fond desquels se trouvent des échantillons non représentés que l'on veut analyser par fluorescence au moyen du dispositif. Le rayonnement 34 est de préférence envoyé sur ces croisillons 36.

10 La mesure de distance permet d'obtenir des valeurs de consigne avec lesquelles on pilote des moyens 38 de translation de l'objectif 6, moyens qui permettent le déplacement de cet objectif 6 suivant l'axe Z.

15 Ces moyens de translation sont actionnés par un moteur électrique 42 qui est commandé par les valeurs de consigne.

Le dispositif de la figure 3 comprend aussi une barrette de photodiodes 44 sur laquelle on forme,
20 par l'intermédiaire d'une optique 46, l'image du point de lumineux 48 formé sur l'objet 2 par le rayonnement 34. Le déplacement de cette image est proportionnel à la variation d'altitude du point lumineux 48 (variation d'abscisse sur l'axe Z) lorsqu'on déplace l'objet 2
25 (supposé irrégulier dans son épaisseur).

Les signaux fournis par la barrette de photodiodes 44 sont envoyés à un ordinateur 50 qui élabore les valeurs de consigne et commande, avec celles-ci, le moteur 42 de manière à maintenir
30 constante la distance entre l'objectif 6 et l'objet 2.

Puisque l'on observe l'image du point lumineux, il n'est pas nécessaire que l'objet soit réfléchissant. C'est pourquoi, dans l'exemple représenté, il est possible de viser le haut de la plaque de microtitration, sur les croisillons 36 de celle-ci, qui se trouvent au voisinage du puits 52 étudié.

Notons qu'une précision de $10\mu\text{m}$ suivant l'axe Z est suffisante lorsqu'on utilise des objectifs dont le grossissement est par exemple de 10X ou 20X.

Un autre dispositif conforme à l'invention, constituant une amélioration du dispositif de la figure 3, est schématiquement représenté sur la figure 4. Il utilise encore un asservissement électronique et permet d'avoir une plus grande précision (de l'ordre de $1\mu\text{m}$) à fort grandissement (environ 50x).

Ce dispositif de la figure 4 comprend une plaque 54 percée en son centre pour laisser passer la lumière d'observation de l'objet 2 et des moyens de mesure optique de position, par exemple un capteur à triangulation 56 permettant à l'ordinateur 50 d'élaborer les valeurs de consigne avec lesquelles cet ordinateur commande le moteur 42 pour maintenir constante la distance entre l'objectif et l'objet.

On utilise encore la source lumineuse 32 (diode laser ou diode électroluminescente) pour éclairer la plaque percée 54 et y former un point lumineux 58. L'image de ce point est encore formée sur la barrette de photodiodes 56 par l'intermédiaire de l'optique 46. Le déplacement de l'image sur cette

barrette est proportionnel à la variation d'altitude du point lumineux 58.

L'objet 2 peut être une plaque de microtitration que l'on a partiellement représentée sur la figure 6. Le dispositif de la figure 4 permet alors d'estimer, de façon opto-mécanique, la position moyenne du centre d'un puits 52 de cette plaque de microtitration.

L'objet peut aussi être une plaque par exemple de Si, de verre, en cours de fabrication. Des contrôles visuels sont en effet parfois nécessaires après certaines étapes, étapes qui peuvent déformer la surface de la plaque (en sortie de four, une plaque peut présenter une courbure de $200\mu\text{m}$).

Le dispositif de la figure 4 comprend en outre quatre éléments 60, 62, 64 et 66 qui sont respectivement mobiles en rotation autour d'axes horizontaux (68, 70, 72 et 74 (figure 6)). Ces derniers sont rendus solidaires d'un cadre rigide 90 fixe par rapport au bâti du microscope tout en permettant la liberté de rotation aux éléments.

Ce cadre est réglé de telle sorte que lorsque la plaque 54 est parfaitement horizontale, l'objectif 6 donne une image au point de la surface de l'objet (fond d'un puits pour une plaque de titration).

Chaque élément comporte en chacune de ses extrémités une demi-calotte sphérique.

La plaque percée 54, qui repose sur l'objet par l'intermédiaire des éléments (formant ainsi des espaceurs) comporte quatre logements 76, 78, 80 et 82 (figure 5) respectivement destinés à recevoir quatre

demi-calottes sphériques appartenant respectivement aux quatre éléments. Les quatre autres demi-calottes sphériques reposent sur l'objet et, plus précisément, sur les croisillons délimitant les puits tels que le
5 puits 52, dans le cas où l'objet est une plaque de microtitration (figure 6).

Pour examiner chaque zone de l'objet 2, et donc chaque puits dans le cas considéré ci-dessus, on déplace cet objet grâce aux platines 10 et 12 (figure
10 1).

De plus, la plaque percée 54 permet d'observer la zone souhaitée à travers l'ouverture 64 qu'elle comporte.

Dans le cas du dispositif des figures 4 à
15 7, les platines 10 et 12 (figure 1) permettant de déplacer l'objet 2 sont horizontales et l'axe Z est vertical. Pour expliquer le fonctionnement de ce dispositif, considérons la figure 7 où la pièce percée 54 est vue en coupe dans un plan contenant des points
20 notés A1, A2, C1 et C2.

Les points A1 et A2 (respectivement C1 et C2) sont les points de contact des éléments 60 et 62 avec l'objet 2 (respectivement avec la plaque percée 54).

25 Les abscisses (ou positions des projections) de ces points A1, A2, C1 et C2 sur l'axe Z sont respectivement notées a1, a2, c1 et c2.

Lorsque la surface supérieure de l'objet 2 (sur laquelle reposent les éléments) est horizontale,
30 les points C1 et C2 sont sur une droite horizontale et la plaque percée 54 est horizontale. Lorsque l'objet 2

est bombé comme on le voit sur la figure 4, les points C1 et C2 sont décalés en hauteur comme le sont les points de contact A1 et A2.

La différence de hauteur entre les points A2 et A1 est sensiblement égale à la différence de hauteur entre les points C1 et C2 en supposant une faible courbure pour l'objet 2.

La hauteur h de chaque élément est fixe. On peut alors écrire :

$$10 \quad c1=a1+h \text{ et } : c2=a2+h.$$

On note Q le milieu du segment C1C2 et q l'abscisse de Q sur l'axe Z. On peut écrire :

$$q=(c1+c2)/2=((a1+a2)/2)+h.$$

De même, on considère les points de contact A3 et A4 des éléments 64 et 66 avec l'objet 2 et les points de contact C3 et C4 de ces éléments 64 et 66 avec la plaque percée 54. On considère aussi le milieu R du segment C3C4. On note a3, a4, c3, c4 et r les abscisses respectives des points A3, A4, C3, C4 et R sur l'axe Z.

On peut écrire :

$$r=(c3+c4)/2=((a3+a4)/2)+h.$$

La pièce percée 54 est pourvue de surfaces réfléchissantes 84 et 86 respectivement au niveau des points Q et R. Grâce au capteur à triangulation 56, on peut mesurer optiquement les positions de Q et de R. L'ordinateur 50 calcule alors $z=(q+r)/2$.

On utilise la grandeur z-h égale à $(a1+a2+a3+a4)/2$ pour asservir la position de l'objectif 6, ce qui permet de minimiser les erreurs liées à la

courbure de l'objet 2, en particulier à la courbure d'une plaque de microtitration.

REVENDEICATIONS

1. Dispositif d'observation d'un objet (2) suivant un axe d'observation (Z), ce dispositif étant caractérisé en ce qu'il comprend :

- 5 - un support (4),
 - un objectif d'observation (6) dont l'axe optique est confondu avec l'axe d'observation,
 - des premiers moyens de déplacement (8, 38), permettant le déplacement de cet objectif par rapport au support, parallèlement à l'axe d'observation, pour faire une mise au point sur l'objet,
10 - des moyens d'asservissement (12, 30) prévus pour maintenir constante la distance (W) entre l'objectif et cet objet, et
15 - des deuxièmes moyens de déplacement (10, 11), aptes à déplacer l'objet par rapport au support, suivant deux directions (X, Y) orthogonales à l'axe d'observation.

20 2. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel les premiers moyens de déplacement comprennent une bague (8) qui est fixe par rapport au support et dans laquelle l'objectif est apte à coulisser, l'axe de cette bague étant l'axe d'observation (Z).

3. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel les moyens d'asservissement (12) sont mécaniques.

4. Dispositif selon la revendication 3, dans lequel les moyens d'asservissement (12) comprennent :

30

- un élément (24) qui est rendu rigidement solidaire de l'objectif (6) et

- des moyens élastiques (22) qui sont aptes à pousser cet élément vers l'objet (2) pour que
5 l'élément soit en permanence en contact avec cet objet.

5. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel les moyens d'asservissement (30) sont électroniques.

6. Dispositif selon la revendication 5,
10 dans lequel les moyens d'asservissement (30) comprennent :

- des moyens (32, 44, 46) de mesure de la distance entre l'objectif et l'objet, et

- des moyens électroniques de traitement
15 (50) prévus pour commander les premiers moyens de déplacement (38) en fonction de la distance ainsi mesurée, de manière à maintenir constante cette distance.

7. Dispositif selon la revendication 7,
20 dans lequel les moyens de mesure (32, 44, 46) sont des moyens de mesure par triangulation.

8. Dispositif selon la revendication 5, dans lequel les moyens d'asservissement comprennent :

- des espaceurs (60, 62, 64, 66) articulés
25 les uns par rapport aux autres et destinés à reposer sur l'objet (2),

- une plaque (54) apte à laisser passer une lumière d'observation de cet objet et pourvue de logements prévus pour recevoir les espaceurs,

30 - des moyens (32, 44, 46) de mesure des positions respectives, suivant l'axe d'observation (Z),

de points (C1, C2, C3, C4) de la plaque, qui sont compris entre les espaceurs, ces positions étant fonction de la distance entre l'objectif et l'objet, et

- des moyens électroniques de traitement
5 (50) prévus pour commander les premiers moyens de déplacement (38) en fonction des positions ainsi mesurées, de manière à maintenir constante la distance entre l'objectif et l'objet.

9. Dispositif selon l'une quelconque des
10 revendications 1 à 8, dans lequel l'objectif d'observation est un objectif à tirage infini (6).

10. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel les deuxièmes moyens de déplacement (10, 11) sont prévus pour maintenir une
15 plaque de microtitration, cette dernière formant l'objet (2) et comprenant une pluralité de puits (52) dans lesquels sont respectivement placés des échantillons, en vue d'observer séquentiellement ces échantillons.

20

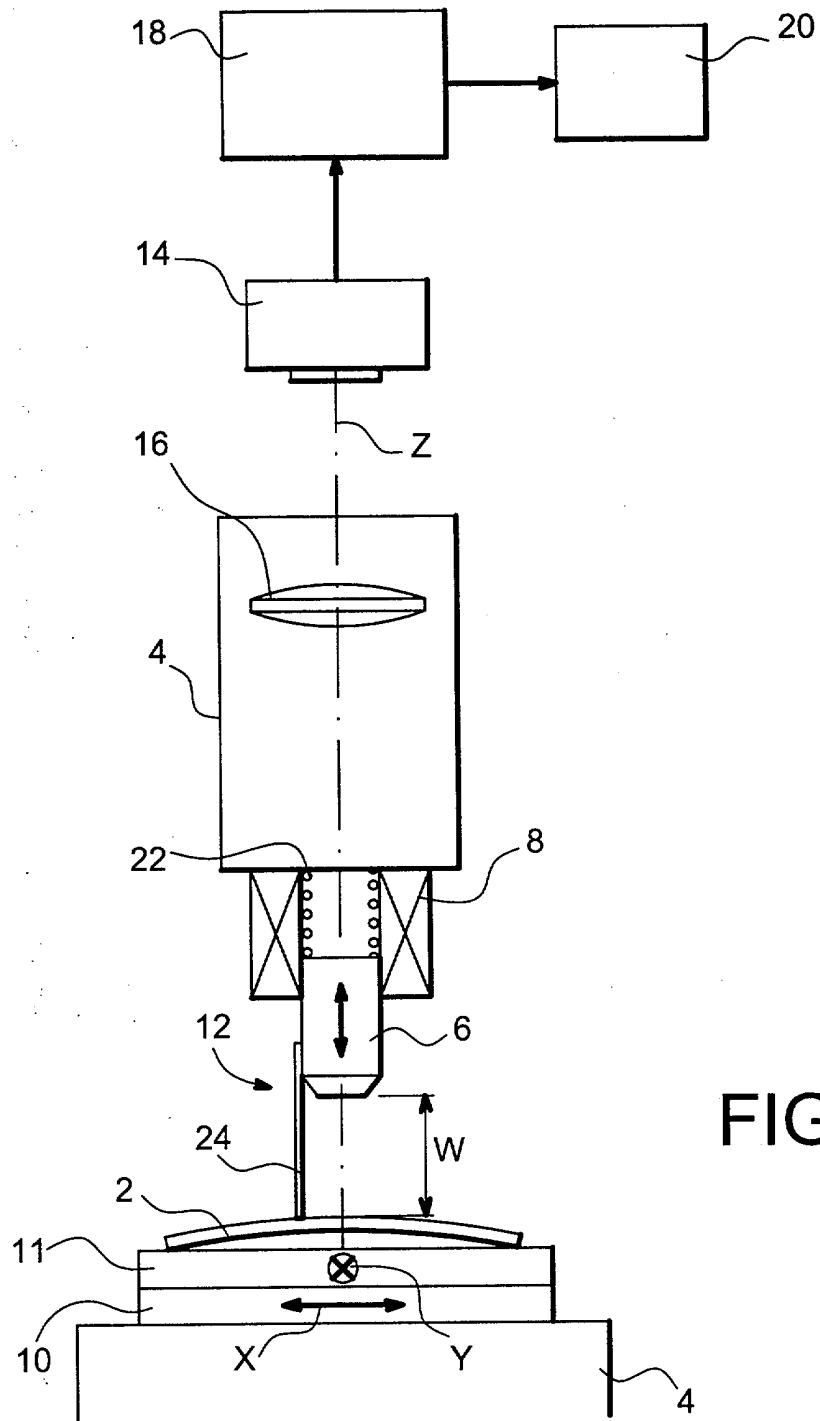


FIG. 1

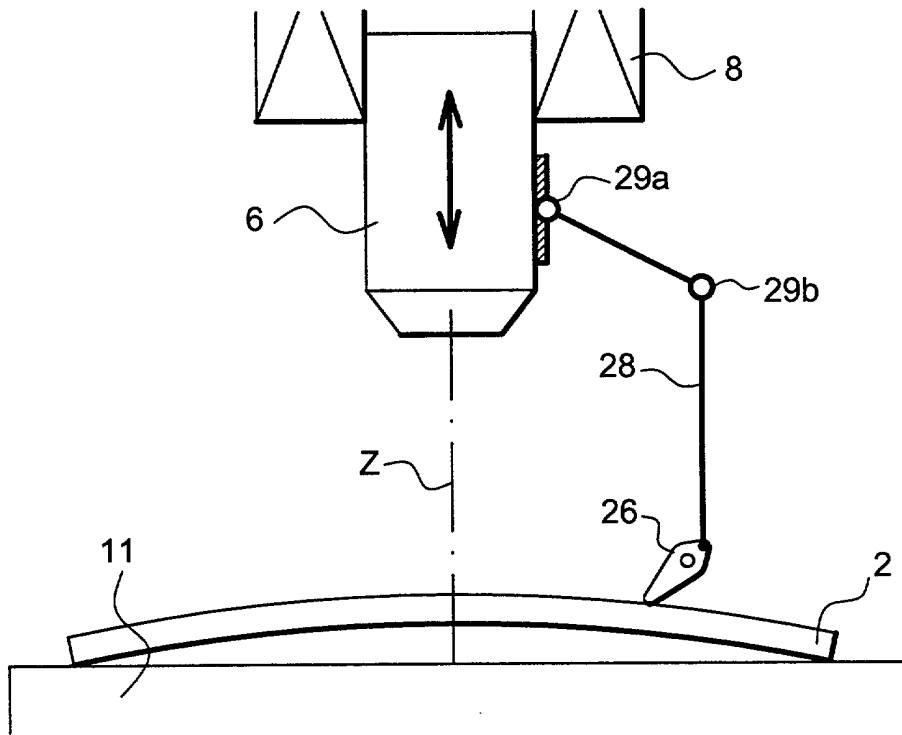


FIG. 2

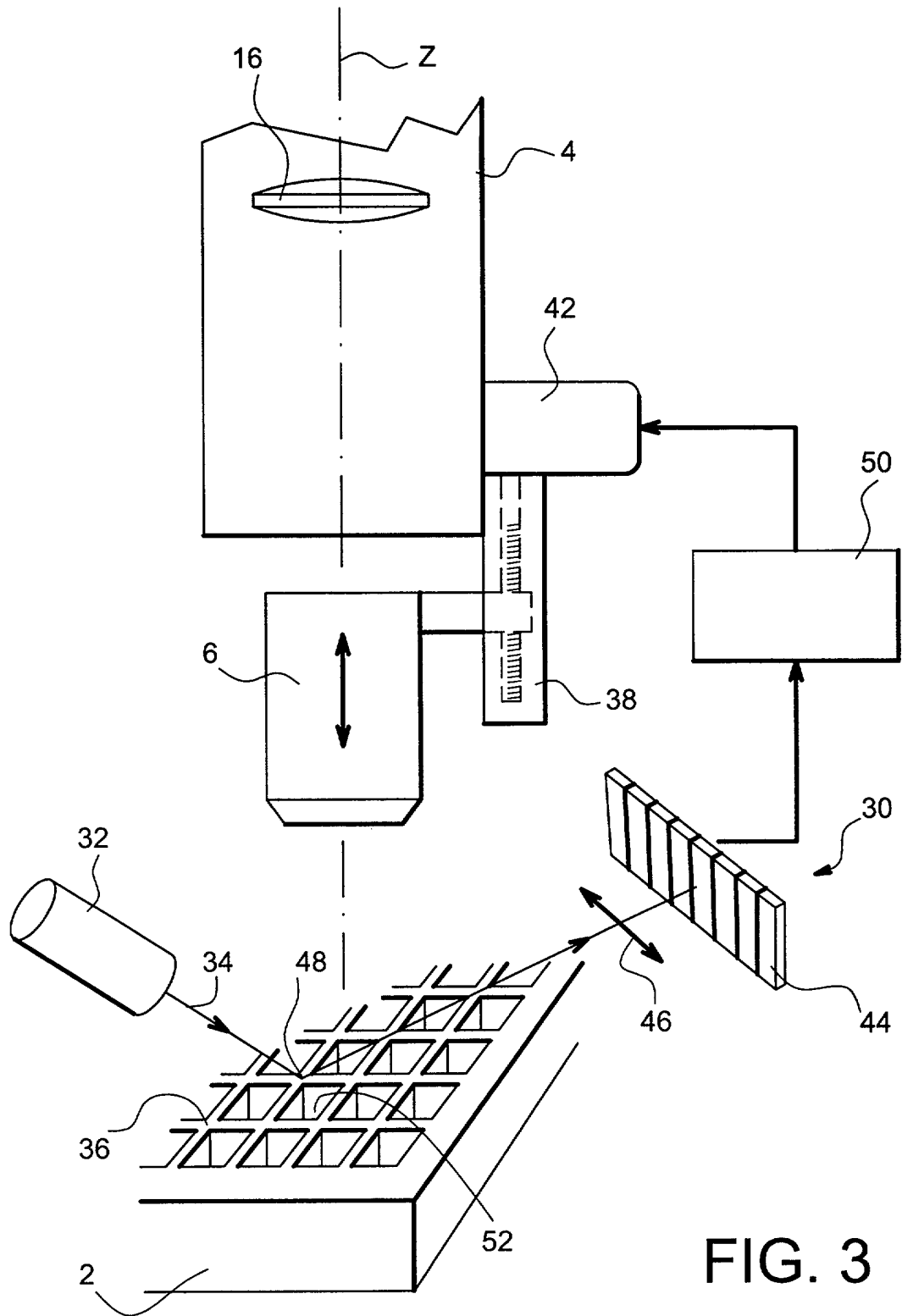


FIG. 3

4 / 6

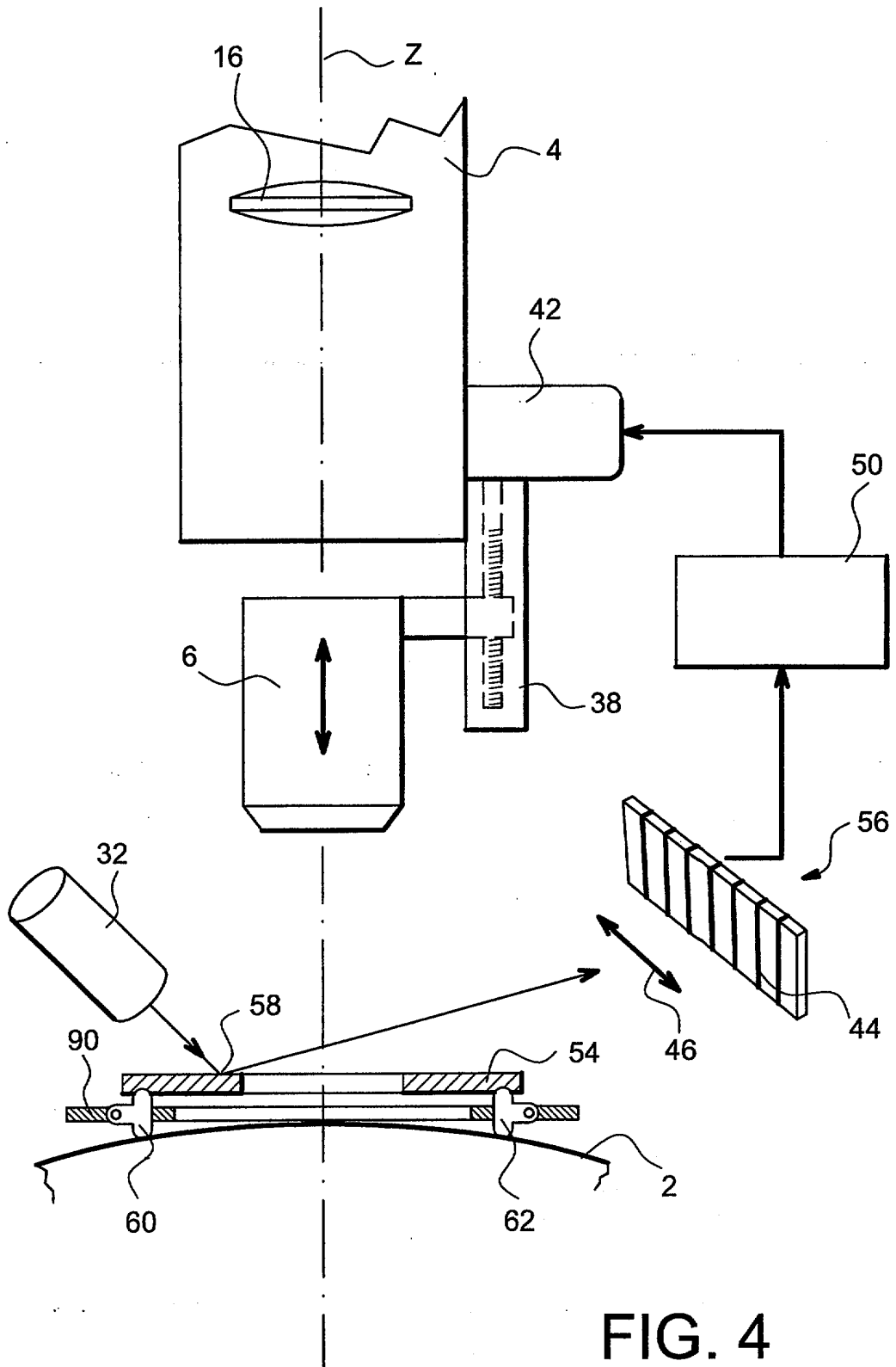


FIG. 4

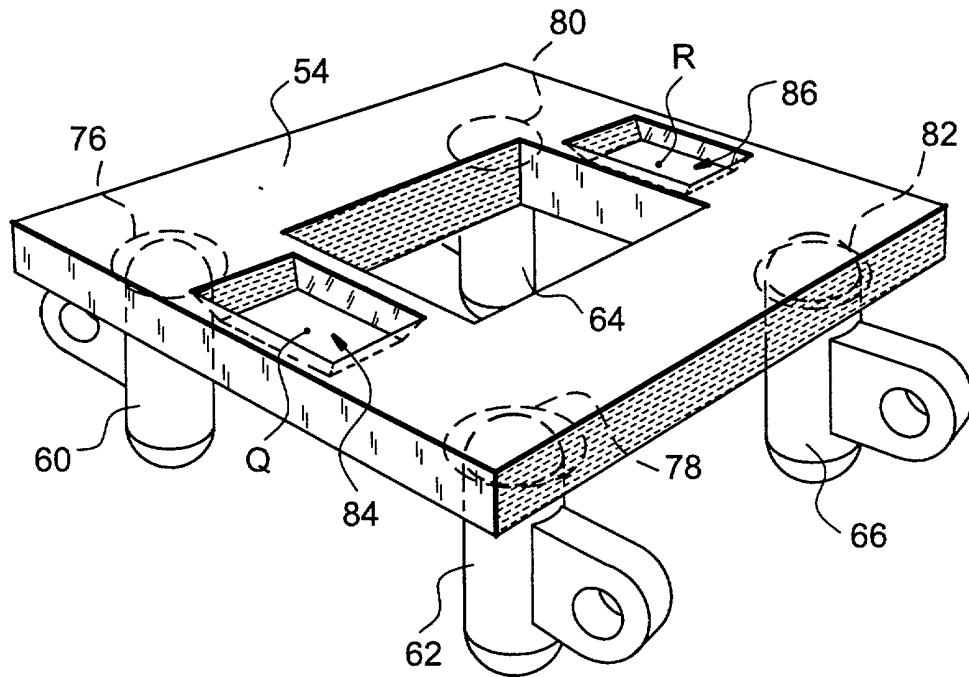


FIG. 5

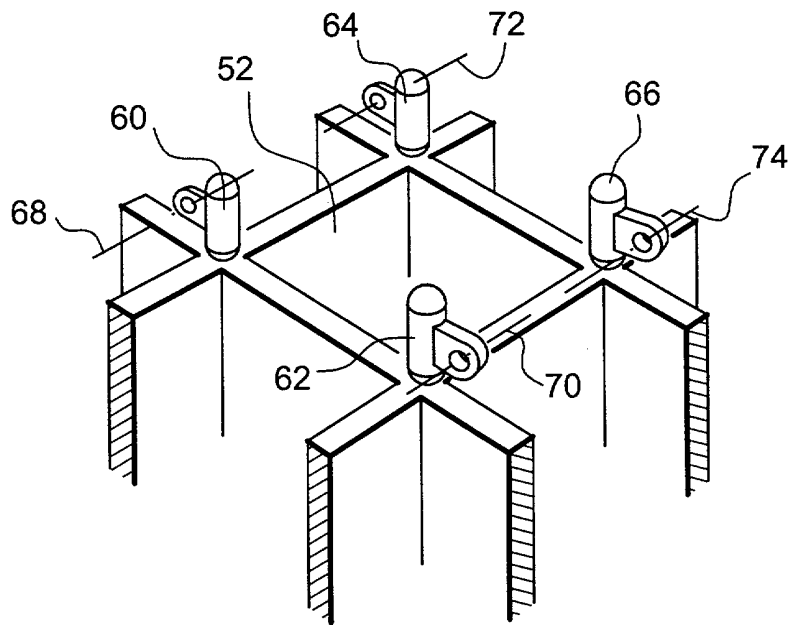


FIG. 6

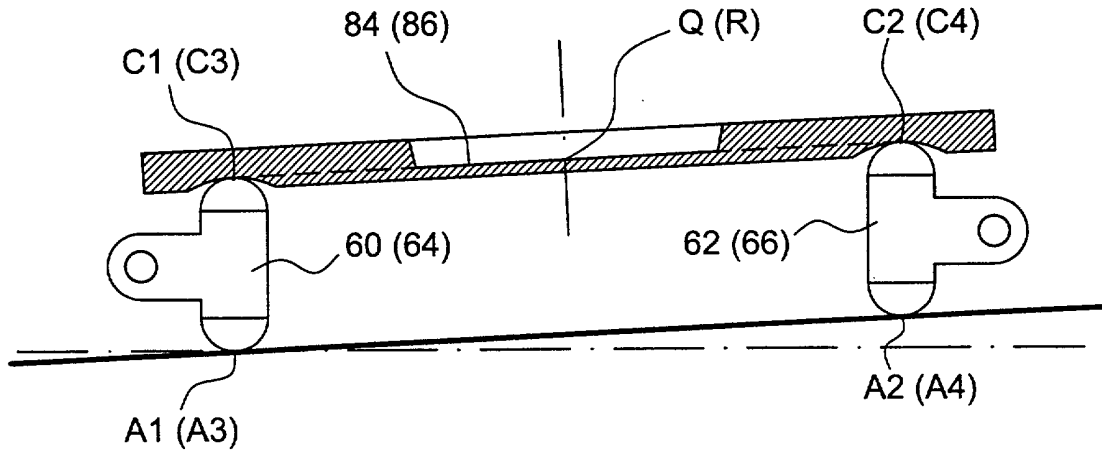


FIG. 7

**RAPPORT DE RECHERCHE
 PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
 national

établi sur la base des dernières revendications
 déposées avant le commencement de la recherche

FA 614858
 FR 0116118

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D, X	WO 01 88593 A (DELAAGE MICHEL ; TROPHOS SA (FR); VILLA PASCAL (FR); WILLIAMSON TON) 22 novembre 2001 (2001-11-22) * page 7, ligne 16 - page 17, ligne 32 *	1-4, 9, 10	G02B21/26 G02B7/00 G01N21/64 G01N21/01
X	WO 00 46590 A (BIOMETRIC IMAGING INC) 10 août 2000 (2000-08-10) * page 10, ligne 26 - page 12, ligne 26; figure 3A *	1, 2, 5-7, 9, 10	
A	US 5 764 409 A (COLVIN JAMES BARRY) 9 juin 1998 (1998-06-09) * figures 4A-4C, 9 *	1-4, 9, 10	
A	CH 508 888 A (COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE) 15 juin 1971 (1971-06-15) * le document en entier *	1-4, 9, 10	
A	US 5 604 344 A (FINAROV MOSHE) 18 février 1997 (1997-02-18) * colonne 1, ligne 51 - colonne 2, ligne 8; figure 2 *	1, 2, 5-7, 9, 10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
A	US 2 968 994 A (SHURCLIFF WILLIAM A) 24 janvier 1961 (1961-01-24) * colonne 2, ligne 33 - colonne 5, ligne 32; figure 1 *	1, 2, 5-7, 9, 10	G02B
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
1 novembre 2002		Sarneel, A	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>& : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0116118 FA 614858**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 01-11-2002
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0188593	A	22-11-2001	FR	2808888 A1	16-11-2001
			WO	0188593 A1	22-11-2001
WO 0046590	A	10-08-2000	US	6130745 A	10-10-2000
			EP	1169632 A1	09-01-2002
			WO	0046590 A1	10-08-2000
			US	6441894 B1	27-08-2002
US 5764409	A	09-06-1998	AT	212733 T	15-02-2002
			AU	2817997 A	19-11-1997
			DE	69710185 D1	14-03-2002
			DE	69710185 T2	27-06-2002
			EP	0895607 A1	10-02-1999
			JP	2000510606 T	15-08-2000
			WO	9741479 A1	06-11-1997
CH 508888	A	15-06-1971	BE	733536 A	03-11-1969
			ES	368125 A1	01-05-1971
			FR	1577490 A	08-08-1969
			LU	58798 A1	28-10-1969
US 5604344	A	18-02-1997	IL	111229 A	15-06-1998
			DE	19537376 A1	18-04-1996
			FR	2725532 A1	12-04-1996
			JP	8211282 A	20-08-1996
US 2968994	A	24-01-1961	AUCUN		