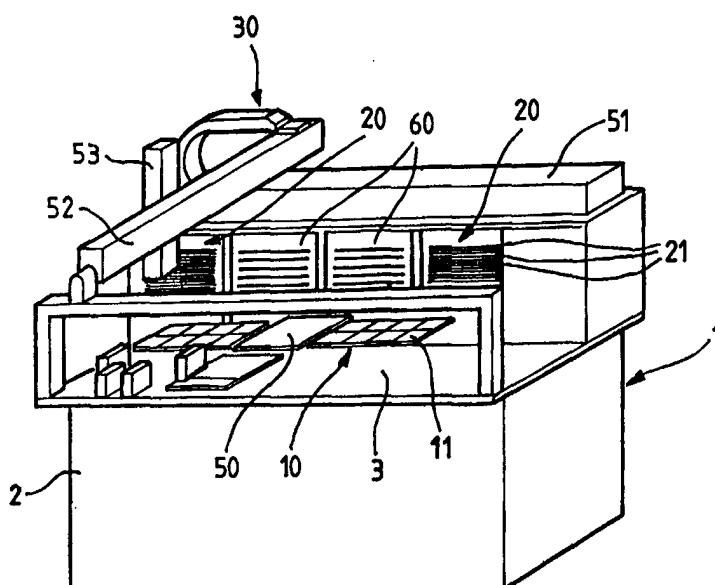


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : G01N 35/00, 27/447	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/41874 (43) Date de publication internationale: 24 septembre 1998 (24.09.98)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00455 (22) Date de dépôt international: 6 mars 1998 (06.03.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/03211 17 mars 1997 (17.03.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GENETHON II [FR/FR]; 1, rue de l'Internationale, Boîte postale 60, F-91002 Evry Cedex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GINOT, Frédéric [FR/FR]; 55, avenue du Maréchal Leclerc, F-38340 Voreppe (FR). GYAPAY, Gabor [FR/FR]; 18, rue Camille Pelletan, F-92290 Châtenay-Malabry (FR). PETAT, Cyrille [FR/FR]; 21, rue Gustave Pitiot, F-77380 Combs la Ville (FR). (74) Mandataires: GUTMANN, Ernest etc.; Ernest Gutmann-Yves Plasseraud S.A., 3 rue Chauveau-Lagarde, F-75008 Paris (FR). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> </td> </tr> </table>			(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00455 (22) Date de dépôt international: 6 mars 1998 (06.03.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/03211 17 mars 1997 (17.03.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GENETHON II [FR/FR]; 1, rue de l'Internationale, Boîte postale 60, F-91002 Evry Cedex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GINOT, Frédéric [FR/FR]; 55, avenue du Maréchal Leclerc, F-38340 Voreppe (FR). GYAPAY, Gabor [FR/FR]; 18, rue Camille Pelletan, F-92290 Châtenay-Malabry (FR). PETAT, Cyrille [FR/FR]; 21, rue Gustave Pitiot, F-77380 Combs la Ville (FR). (74) Mandataires: GUTMANN, Ernest etc.; Ernest Gutmann-Yves Plasseraud S.A., 3 rue Chauveau-Lagarde, F-75008 Paris (FR).	(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00455 (22) Date de dépôt international: 6 mars 1998 (06.03.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/03211 17 mars 1997 (17.03.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GENETHON II [FR/FR]; 1, rue de l'Internationale, Boîte postale 60, F-91002 Evry Cedex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GINOT, Frédéric [FR/FR]; 55, avenue du Maréchal Leclerc, F-38340 Voreppe (FR). GYAPAY, Gabor [FR/FR]; 18, rue Camille Pelletan, F-92290 Châtenay-Malabry (FR). PETAT, Cyrille [FR/FR]; 21, rue Gustave Pitiot, F-77380 Combs la Ville (FR). (74) Mandataires: GUTMANN, Ernest etc.; Ernest Gutmann-Yves Plasseraud S.A., 3 rue Chauveau-Lagarde, F-75008 Paris (FR).	(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>			
(54) Title: DEVICE AND METHOD FOR AUTOMATIC ANALYSIS OF SAMPLES ON GELS (54) Titre: DISPOSITIF ET PROCÉDE D'ANALYSE AUTOMATIQUE D'ÉCHANTILLONS SUR GELS (57) Abstract The invention concerns a device for the automatic chemical or biological analysis of samples to be manipulated, prepared and implanted in analysis solutions or on analysis gels to be analysed. Said device comprises a main frame (1) and a working surface (3) which are permanently integrated with at least one feed station (10) designed to receive at least one microplate (11) provided with a series of cells; at least one supply station (50) designed to receive at least one microplate (11) coated with analysis gel; a manipulator robot (30) capable of moving from the feed station (10) to the supply station (50) under the control of a central automatic steering unit to ensure, by means of a manipulating tool, the simultaneous taking of a unit volume of sample (13) in several cells of the microplate (11) then transfer and deposit in one operation said unit volumes in a predetermined location on the analysis gel, by means of a manipulating tool with replaceable head.				
(57) Abrégé L'invention concerne un dispositif d'analyse automatique d'échantillons, de type biologique ou chimique, destinés à être manipulés, préparés puis implantés dans ou sur des solutions ou gels d'analyse en vue de leur analyse. Ce dispositif comporte un châssis principal (1) et une surface de travail (3) qui intègrent à demeure au moins un poste d'alimentation (10) destiné à recevoir au moins une micro-plaque (11) pourvue d'une série d'alvéoles; au moins un poste d'approvisionnement (50) destiné à recevoir au moins une plaque (11) recouverte d'un gel d'analyse; un robot manipulateur (30) déplaçable du poste d'alimentation (10) vers le poste d'approvisionnement (50) sous la commande d'une unité centrale de pilotage automatique pour assurer, à l'aide d'un outil de manipulation, le prélèvement simultané d'un volume unitaire d'échantillon (13) dans plusieurs alvéoles de la plaque (11) puis transférer et déposer en une seule fois chacun desdits volumes unitaires à un endroit préétabli sur le gel d'analyse, à l'aide d'un outil de manipulation à tête interchangeable. 				

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DISPOSITIF ET PROCEDE D'ANALYSE AUTOMATIQUE D'ECHANTILLONS SUR GELS

La présente invention se rapporte au domaine technique des
5 dispositifs et procédés permettant de rendre automatique l'analyse
d'échantillons, de type biologique ou chimique, destinés à être manipulés,
préparés puis implantés dans ou sur une solution ou un gel d'analyse, en
vue de leur analyse et/ou traitement ultérieur.

La présente invention concerne un dispositif d'analyse automatique
10 d'échantillons, de type biologique ou chimique, destinés à être manipulés,
préparés puis implantés dans ou sur des solutions ou gels d'analyse en
vue de leur analyse ou traitement ultérieur, ledit dispositif comportant un
châssis principal et une surface de travail qui intègre à demeure :

- au moins un poste d'alimentation destiné à recevoir au moins une
15 micro-plaque pourvue d'une série d'alvéoles contenant chacun un volume
d'échantillons à préparer,

- au moins un poste d'approvisionnement destiné à recevoir au
moins une plaque recouverte d'une solution ou d'un gel d'analyse,

- un automate ou robot manipulateur déplaçable du poste
20 d'alimentation vers le poste d'approvisionnement sous la commande d'une
unité centrale de pilotage automatique pour assurer, à l'aide d'un outil de
manipulation, le prélèvement simultané d'un volume unitaire d'échantillons
dans plusieurs alvéoles, puis à transférer et déposer en une seule fois
chacun desdits volumes unitaires à un endroit préétabli sur la solution ou le
25 gel d'analyse.

La présente invention concerne un procédé d'analyse automatique
d'échantillons, de type biologique ou chimique, destinés à être manipulés,
préparés puis implantés dans ou sur des solutions ou gels d'analyse en
vue de leur analyse ultérieure, ledit procédé comprenant les étapes

consistant d'une part à assurer le prélèvement d'une série d'échantillons par un robot manipulateur ou un automate à partir d'une série de micro-plaques, et d'autre part, à transférer, puis déposer par l'automate, lesdits échantillons prélevés dans ou sur la surface d'un support recouvert d'une solution ou d'un gel d'analyse.

La présente invention concerne également un dispositif et un procédé de visualisation du résultat des traitements éventuels effectués sur les échantillons après leur implantation sur ou dans les solutions ou gels d'analyse, ainsi qu'un dispositif et procédé de vérification de l'identification et de l'origine des échantillons et des gels ou substances d'analyse mise en oeuvre au cours des diverses phases de traitement et d'implantation des échantillons.

Il est déjà connu dans le domaine de la recherche médicale, ainsi que dans divers domaines industriels d'avoir recours à des automates ou robots manipulateurs permettant l'automatisation de certaines étapes de manipulation, préparation, et implantation d'échantillons à caractère biologique et/ou chimique dans ou sur des solutions ou gels d'analyse.

Ainsi, dans une application spécifique à la manipulation et à l'implantation d'échantillons d'ADN dans des gels d'agarose, il est connu d'avoir recours à un robot manipulateur à deux axes de déplacement. Dans cette application, et préalablement à l'implantation des échantillons d'ADN sur le gel d'agarose, la plaque recouverte d'une couche de gel d'agarose a subi, au cours d'une opération de moulage, une préparation mécanique de sa surface en vue d'obtenir par moulage une série de puits dans lesquels les échantillons d'ADN seront déposés. Les plaques de gel d'agarose sont en conséquence déposées une à une manuellement par un opérateur sur un poste de travail, l'opérateur devant également déposer à proximité de ce poste de travail une micro-plaque pourvue d'une série d'alvéoles contenant chacun un volume d'échantillons à prélever. Selon cette

technique connue, la machine utilisée pour assurer le prélèvement des échantillons comprend un robot manipulateur à deux axes lui permettant dans un premier temps de prélever à l'aide d'un outil de pipetage, un volume de la totalité des échantillons de la micro-plaque, puis dans un
5 second temps, à venir déposer les échantillons prélevés dans les puits formés dans le gel d'agarose.

L'opérateur doit ensuite retirer manuellement la micro-plaque et la plaque d'agarose, les ranger, puis redéposer une nouvelle plaque de gel d'agarose et une nouvelle micro-plaque, et ainsi de suite.

10 Les plaques de gel d'agarose dans lesquels les échantillons ont été déposés sont ensuite acheminées, manuellement, vers un bloc d'électrophorèse pour y subir un traitement ultérieur. Cette technique connue représente une amélioration certaine de la vitesse de traitement de diverses opérations de laboratoires et améliore la vitesse de traitement des
15 échantillons. Néanmoins, une telle technique souffre de divers inconvénients :

En premier lieu, cette technique ne permet d'automatiser que partiellement une série d'opérations courantes et complexes impliquées par les techniques de recherche, de manipulation et d'analyse intervenant
20 dans le domaine médical.

Ainsi une telle technique n'est pas envisageable dans le cadre du traitement et de l'analyse quotidienne d'une grande quantité d'échantillons pouvant aller par exemple jusqu'à trente mille (30 000) échantillons par jour, un tel travail pouvant s'étendre sur plusieurs années.

25 Les interventions manuelles ne permettent pas d'atteindre des cadences de traitement suffisantes avec cette technique connue.

En second lieu, cette technique connue ne permet pas de maîtriser totalement la phase d'implantation des échantillons dans ou sur les gels d'analyse. Cette phase revêt un caractère essentiel pour l'analyse et le

traitement ultérieur des échantillons, et ce particulièrement lorsque les échantillons sont destinés à être soumis à un traitement par électrophorèse.

En effet, la technique connue requière des interventions manuelles
5 répétées de la part de l'opérateur pour placer manuellement les micro-plaques d'une part et les plaques de gel d'autre part.

Une telle intervention manuelle même si elle est effectuée à l'aide de repères géométriques facilitant le dépôt des plaques à un endroit précis, s'avère être à l'origine d'erreurs de repérage spatial du bras manipulateur.

10 Ces erreurs, même minimales, peuvent conduire à des défauts d'aliments des pipettes de dépôt relativement aux puits formés dans le gel d'agarose, et partant conduire à altérer les traitements ultérieurs et la fiabilité des résultats éventuels obtenus dans l'analyse de ces mêmes résultats.

15 De tels écarts d'alignement peuvent également être à l'origine de mélanges inopinés entre les échantillons avec les mêmes conséquences que celles mentionnées précédemment.

De manière générale, il est enfin unanimement reconnu que la répétition d'opérations manuelles sur une période longue conduit à une
20 baisse de la concentration de l'opérateur qui est à l'origine d'erreurs de manipulations. Par ailleurs, les diverses tentatives d'automatisation se sont toujours heurtées à la difficulté d'obtenir un repère fixe pour le robot et à la nécessité d'implanter de manière précise l'échantillon sur le gel d'analyse.

L'objet de la présente invention vise en conséquence à porter
25 remède aux différents inconvénients énumérés précédemment, et à proposer un nouveau dispositif et procédé d'analyse automatique d'échantillons destinés à être manipulés, préparés puis implantés dans ou sur des gels d'analyse en vue de leur analyse ou traitement ultérieur qui soit à même d'assurer une automatisation aussi complète que possible des

différentes opérations de préparation des échantillons tout en améliorant la maîtrise de l'implantation et la fiabilité d'éventuels traitements ultérieurs.

Un autre objet de l'invention vise à fournir un nouveau dispositif d'analyse automatique d'échantillons capables de traiter et d'analyser une
5 très grande quantité d'échantillons par jour en réduisant au minimum les interventions manuelles des opérateurs.

Un autre objet de l'invention vise à proposer un nouveau dispositif et procédé d'analyse automatique d'échantillons permettant de rendre automatique la plupart de la chaîne des étapes intervenant dans la
10 manipulation et la préparation d'échantillons, en particulier de fragments d'ADN destinés à être implantés dans un gel d'agarose pour être ultérieurement soumis à une électrophorèse.

Un autre objet de l'invention vise à proposer un nouveau dispositif et procédé d'analyse automatique d'échantillons réduisant au maximum les
15 risques potentiels de contamination des échantillons.

Un autre objet de l'invention vise à fournir un nouveau dispositif et procédé d'analyse automatique d'échantillons susceptibles d'être adapté à diverses techniques de préparation et d'analyse d'échantillons à caractère biologique et/ou chimique tout en conservant une automatisation poussée.

20 Un objet complémentaire de l'invention vise à fournir une nouvelle station d'électrophorèse susceptible d'être intégrée dans divers dispositifs.

Un objet complémentaire de l'invention vise à fournir une station de lavage automatique d'un outil de prélèvement d'échantillons, ladite station étant susceptible d'être intégrée dans un dispositif d'analyse automatique
25 d'échantillons.

Un autre objet de l'invention vise à fournir une nouvelle station de visualisation du résultat des traitements effectués sur les échantillons biologiques ou chimiques, ladite station étant également à même de

réaliser de manière automatisée les diverses étapes d'analyse et de vérification des résultats du traitement.

Un autre objet de l'invention vise à réaliser un nouveau procédé de vérification et de la traçabilité de l'origine des échantillons après traitement, ledit procédé étant susceptible d'être intégré dans un dispositif d'analyse automatique d'échantillons.

Les objets assignés à l'invention sont atteints à l'aide d'un dispositif d'analyse automatique d'échantillons, de type biologique ou chimique, destinés à être manipulés, préparés, puis implantés dans ou sur des gels d'analyse en vue de leur analyse, ledit dispositif comportant un châssis principal et une surface de travail qui intègrent à demeure:

- au moins un poste d'alimentation destiné à recevoir au moins une micro-plaque pourvue d'une série d'alvéoles contenant chacun un volume d'échantillon à préparer,
- au moins un poste d'approvisionnement destiné à recevoir au moins une plaque recouverte d'un gel d'analyse,
- un robot manipulateur déplaçable du poste d'alimentation vers le poste d'approvisionnement sous la commande d'une unité centrale de pilotage automatique pour assurer, à l'aide d'un outil de manipulation, le prélèvement simultané d'un volume unitaire d'échantillon dans tous les alvéoles puis à transférer et déposer en une seule fois chacun desdits volumes unitaires à un endroit préétabli sur le gel d'analyse caractérisé en ce que le robot manipulateur comporte un outil de manipulation à tête interchangeable pour assurer en continu au cours d'un même cycle de déplacement et successivement par changement d'outil, la préparation mécanique de la surface du gel par façonnage de zones localisées de réception à l'aide d'un outil de façonnage puis le prélèvement de tous les volumes unitaires des échantillons à partir des micro-plaques à l'aide d'un

outil de prélèvement et enfin la dépose desdits volumes unitaires dans lesdites zones localisées de réception à l'aide de l'outil de prélèvement.

Les objets assignés à l'invention sont également atteints à l'aide d'un procédé d'analyse automatique d'échantillons, de type biologique ou chimique, à implanter dans ou sur des gels d'analyse en vue de leur analyse ultérieure comprenant les étapes suivantes :

- a) on assure le prélèvement d'une série d'échantillons par un automate, à partir d'une série de micro-plaques,
- b) et on transfère, puis dépose par l'automate, lesdits échantillons prélevés, sur ou dans la surface d'un support recouvert d'un gel d'analyse, caractérisé en ce qu'il consiste préalablement à l'étape a), à faire réaliser, par le même automate une étape c), comprenant la préparation mécanique de la surface du gel d'analyse.

D'autres détails et avantages de l'invention seront décrits de manière détaillée à la lumière de la description et des exemples illustratifs qui suivent ci-après, donné à titre d'exemple non limitatif, dans lesquels :

- La figure 1 montre selon une vue en perspective, un exemple de réalisation d'un dispositif de manipulation et de préparation automatique d'échantillons conforme à l'invention.
- La figure 2 montre selon une vue de dessus un détail de réalisation de la surface de travail du dispositif de manipulation et de préparation automatique d'échantillons conforme à l'invention.
- La figure 3 montre selon une vue en coupe transversale, un détail de réalisation d'une micro-plaque utilisée conformément à l'invention.
- La figure 4 montre selon une vue en coupe transversale longitudinale, un détail de réalisation d'un outil de façonnage conforme à l'invention.

- La figure 5 montre selon une coupe transversale longitudinale, un détail de réalisation d'un poinçon équipant l'outil de façonnage montré à la figure 4.

5 - La figure 6 montre selon une coupe transversale longitudinale, la structure interne d'une station électrophorèse conforme à l'invention.

- La figure 7 montre sur une coupe transversale longitudinale, la structure interne d'un outil de prélèvement d'échantillons conforme à l'invention.

10 - La figure 8 montre selon une vue de dessus, un exemple de réalisation d'un outil de préhension conforme à l'invention.

- La figure 9 montre, selon une coupe transversale, la structure interne d'une station de lavage conforme à l'invention.

- La figure 10 montre un détail de réalisation d'un cône de réception équipant la station de lavage montrée à la figure 9.

15 - La figure 11 montre selon une vue en perspective une station de stockage des plaques de gels d'analyse.

- La figure 12 montre selon une vue en perspective un plateau support de micro-plaques.

20 - La figure 13 montre selon une vue en perspective l'étape de préparation mécanique de la surface du gel d'analyse.

- La figure 14 montre selon une vue en perspective, l'opération de dépose des échantillons sur une plaque de gel d'analyse.

- La figure 15 montre un détail de réalisation de l'implantation des électrodes sur une plaque de gel dans la station électrophorèse.

25 - La figure 16 montre selon une vue latérale, un exemple de réalisation d'une station d'analyse des résultats du traitement des échantillons conforme à l'invention.

- La figure 17 montre selon une vue latérale correspondant à une rotation à 90° par rapport à la vue de la figure 16, un exemple de réalisation d'une station d'analyse conforme à l'invention.

Dans la description qui suit il sera fait référence, en tant qu'exemple
5 préférentiel de réalisation de l'invention, à un procédé et un dispositif de manipulation et de préparation automatique d'échantillons constitués de fragments d'ADN destinés à être implantés sur un gel d'analyse constitué par un gel d'agarose. Par ailleurs, sous le terme gel ou solution d'analyse, il conviendra d'entendre tout gel ou solution inerte ou réactif.

10 L'analyse de ces fragments s'intègre dans un programme de cartographie des transcrits du génome humain à très grande échelle, par la technique des hybrides d'irradiation telle que décrite dans

Ces échantillons seront ensuite soumis à une opération de traitement, à savoir une opération de traitement par électrophorèse afin
15 d'être ultérieurement analysée par des chercheurs participant à la lecture de la carte du génome humain visant notamment à étudier la prévention des maladies génétiques. Un tel exemple de réalisation préférentiel n'est donné qu'à titre purement illustratif et non limitatif de l'invention, étant entendu que cette dernière peut s'appliquer à l'analyse d'autres types
20 d'échantillons biologiques et/ou chimiques au sens large ou à l'étude de génomes non humains.

De la même façon, il sera fait référence dans la description qui suit, à des fins purement illustratives et de manière non limitative, à une étape de traitement des échantillons réalisée par électrophorèse, étant entendu
25 que d'autres étapes de traitement, telles que l'immuno-détection peuvent être envisagées sans pour autant sortir du cadre de l'invention.

Le dispositif de manipulation et de préparation automatique d'échantillons de types biologiques se présente, tel que montré à la figure 1 sous la forme d'une machine comportant un châssis principal 1 reposant

sur le sol par l'intermédiaire de pieds (non représentés aux figures) et possédant, dans sa partie inférieure, un carénage 2 externe surmonté par une surface de travail 3 sensiblement horizontale. L'ensemble de la machine est supporté par le châssis principal 1, par exemple métallique, qui présente les caractéristiques de robustesse nécessaire à sa fréquence et à sa durée d'utilisation. Le carénage 2 comporte intérieurement tous les éléments ou groupes d'éléments nécessaires au bon fonctionnement de la machine en général, à savoir par exemple, un groupe de production de froid, des pompes à vide, différents réservoirs de liquide ou fluide ainsi que toutes les connections et équipements électroniques et électriques nécessaires.

Selon une version préférentielle, la machine peut être pourvue d'une cabine de protection (non représentée aux figures) et d'un dispositif de climatisation permettant d'isoler de l'extérieur la surface de travail 3 et l'ensemble des équipements qui s'y trouvent.

Tel que cela est montré aux figures 1 et 2, la surface de travail 3 supporte et intègre à demeure au moins un et de préférence quatre postes d'alimentation 10 destiné(s) à recevoir au moins une, et de préférence, plusieurs micro-plaques 11 pourvues d'une série d'alvéoles 12 (figure 3) destinée à contenir chacun un volume d'échantillons 13 à préparer, ainsi qu'au moins un et de préférence deux postes d'approvisionnement 50 destinés à recevoir au moins une et de préférence une pluralité de plaques 21 (figures 13 à 14) recouvertes d'un gel d'analyse 22, de préférence d'agarose.

La surface de travail 3 supporte et intègre également à demeure un robot manipulateur 30 déplaçable du poste d'alimentation 10 vers le poste d'approvisionnement 50 sous la commande d'une unité centrale de pilotage automatique (non représentée aux figures) pour assurer à l'aide d'un outil de manipulation, le prélèvement simultané d'un volume unitaire

d'échantillons 13 dans tous les alvéoles 12, puis transférer et déposer en une seule fois, chacun desdits volumes unitaires à un endroit préétabli sur le gel d'analyse 22.

Dans une application préférentielle de l'invention, la surface de travail 3 supporte également au moins un et de préférence deux blocs d'électrophorèse 60 alignés avec les deux postes d'approvisionnement 50, mais disposés entre ces derniers. De manière préférentielle, les quatre postes d'alimentation 10 sont disposés en face des postes d'approvisionnement 50 et placés symétriquement par rapport à un axe sensiblement central de la surface de travail 3 de façon à définir un emplacement sensiblement central sur la surface de travail 3 pour constituer au moins un poste d'approvisionnement 50. Ce dernier est destiné à recevoir au moins une plaque 21 recouverte d'un gel d'analyse 22 et sert de table de pose et de manipulation desdites plaques 21.

Selon l'invention, les plaques 21 sont par exemple réalisées en verre ou en un matériaux possédant une certaine souplesse, par exemple des feuilles souples de MILLARD. Les plaques 21 sont recouvertes d'un gel ou d'un support d'analyse, et par exemple d'un gel d'agarose d'une épaisseur de l'ordre de 1,5 mm par exemple. Les plaques 21 qui se présentent sous la forme d'un parallélépipède rectangle de format 260 mm x 244 mm sont stockées dans la station de stockage 20 formée par une étagère 25 (figure 11) dans laquelle les plaques 21 sont superposées. Les plaques 21 sont donc rangées et introduites dans chaque étagère 25, à la manière d'un tiroir, chaque étagère étant par ailleurs fixée sur la surface de travail 3 par tout moyen approprié, et par exemple par un système de glissières.

L'ensemble des plaques 21 et des étagères 25 sont par ailleurs verrouillées en position de travail par l'intermédiaire du système de verrouillage, par exemple à l'aide d'électro-aimants, une série de

détecteurs de proximité active vérifiant par ailleurs l'installation et le verrouillage correct.

Selon une version préférentielle de l'invention, la surface de travail 3 conforme à l'invention comporte deux étagères 25 contenant chacune 8
5 emplacements nécessaires au stockage de huit plaques 21. Les étagères 25 sont en conséquence facilement interchangeables, superposables, et rapidement mises en place ou enlevées de la surface de travail 3 tout en conservant une position spatiale parfaitement répétitive.

Les micro-plaques 11 sont réalisés, de manière connue, à base d'un
10 matériau plastique tel que du polycarbonate et comportent une pluralité d'alvéoles 12 au nombre de 96, 192 ou 384 selon le type de micro-plaques 11. Chaque alvéole a un volume de l'ordre de 15 à 50 micro-litres destinés à recevoir selon l'exemple préférentiel de l'invention, une série d'échantillons d'ADN, d'un volume variable selon les plaques 11 utilisées,
15 le volume préférentiel prélevé étant de l'ordre de 5 μ l, ledit volume étant déposé à l'aide d'une pipette et recouvert d'une mince pellicule d'huile 16.

Les micro-plaques 11 contenant les fragments d'ADN sont déposées sur la surface de travail 3 dans des tiroirs à glissières, chaque tiroir supportant un plateau 17, par exemple en aluminium sur lequel sont
20 déposées par exemple huit micro-plaques 11.

Chaque micro-plaque 11 repose sur une platine 18, par exemple en PVC, pourvue d'organes de coincement et de détrompage 19 destinés à coopérer avec des organes appariés solidaires de la face inférieure des micro-plaques 11 pour assurer leur fixation sur les platines 18 dans une
25 position préétablie. Selon une version préférentielle de l'invention, les organes de coincement et de détrompage 19 comprennent une série de plots 19 solidaires de la platine 18 formant à leur partie supérieure un cône de maintien autour duquel est mis en place un joint torique 19a destiné à

venir se coincer dans une série d'évidements ménagés à la surface inférieure des micro-plaques 11.

Le plateau 17 comporte également une série de pions détrompeurs 19b permettant d'éviter le mouvement du plateau 17 pendant le
5 déplacement du tiroir à glissières.

Le dispositif conforme à l'invention comporte en conséquence au moins un et de préférence quatre postes d'alimentation 10 qui comprennent chacun un plateau 17 sur lesquels sont disposés la pluralité de micro-plaques 11.

10 Le poste d'approvisionnement 50 constitue la table de préparation sur laquelle est destinée à travailler prioritairement le robot manipulateur 30 pour y effectuer l'opération de dépose des échantillons 13 dans ou sur les plaques 21 recouvertes de gel d'analyse 22.

Le poste d'approvisionnement 50 est constitué d'une plaque, de
15 préférence métallique et par exemple d'alliage d'aluminium pourvue de moyens permettant le maintien en place des plaques 21, et par exemple d'un moyen d'aspiration.

A cet effet, la plaque d'aluminium est munie de quatre ventouses à dépression permettant le maintien des plaques 21 pendant toute la
20 préparation des échantillons. Un vacuostat peut être mis en parallèle sur le circuit de vide qui alimentera les ventouses, afin de détecter un éventuel défaut d'absence de plaque de verre ou une fuite du circuit de vide. La plaque d'alliage d'aluminium peut également être avantageusement montée avec une possibilité de déplacement, de préférence par rotation,
25 par rapport à la surface de travail 3 à l'aide d'un actionneur.

Les plaques 21 de gel d'analyse étant destinées à être soumises à une opération d'électrophorèse, la possibilité d'entraîner en rotation, à l'aide d'un actionneur, par exemple pneumatique, sur un débattement angulaire de 180° permet d'inverser la position des plaques 21 et

ultérieurement d'inverser également la polarité des électrodes dans les blocs électrophorèse 20. Cette particularité permet alors de respecter les sens de migration des fragments d'ADN. L'actionneur (non représenté aux figures) peut être avantageusement du type à double piston et crémaillère, 5 les deux positions de la plaque d'aluminium étant contrôlées par des détecteurs de proximité inductifs

Le robot manipulateur 30 conforme à l'invention est monté déplaçable au-dessus de la surface de travail 3 selon trois axes de travail X,Y,Z, correspondant aux trois directions de l'espace, chaque axe étant 10 associé respectivement à trois bras 51,52,53.

Le robot manipulateur 30 est du type «pick and place» et les trois axes de déplacement sont asservis en position, sans retour d'effort proprioceptif ou d'informations complémentaires extéroceptives.

L'axe de déplacement vertical Z sera avantageusement pourvu d'un 15 électro-frein afin d'éviter toute chute par pesanteur en cas d'une coupure de courant. Le robot manipulateur 30 est susceptible de se déplacer vers des zones localisées de la surface de travail 3 où sont déposées préalablement diverses têtes de travail pour les utiliser au cours de son cycle de travail afin d'accomplir les différentes tâches qui lui sont dévolues 20 telles que la prise et la dépose des têtes de travail qui constituent différents outils de manipulation.

Le robot manipulateur 30 pouvant utiliser successivement plusieurs types d'outils est pourvu à l'extrémité de son bras vertical 53 d'un changeur d'outils 55 équipé d'une tête interchangeable. En raison du poids et de 25 l'encombrement des outils nécessaires au robot manipulateur 30 la solution du dépôt des outils sur la surface de travail 3 a été adoptée, de préférence à des systèmes à tête interchangeable dans lesquels les différents outils sont fixés sur le bras 52. De manière connue en soi, le robot manipulateur

30 ainsi que le changeur d'outils 55 sont pourvus de tous les équipements électromécaniques et pneumatiques nécessaires à leur fonctionnement.

Selon une version avantageuse de l'invention, le dispositif comporte au moins trois têtes de travail différentes, à savoir un outil de façonnage
5 70, formé par un outil de poinçonnage, un outil de préhension 71 des plaques 21, et un outil de prélèvement 73 des échantillons 13.

L'outil de façonnage 70 est destiné à assurer la préparation mécanique de la surface des gels d'analyse 22 par façonnage de zones localisées de réception des échantillons 13.

10 Dans l'application particulière spécifique de l'invention à la préparation de gels pour l'analyse de fragments d'ADN, l'outil de façonnage 70 sera formé par un outil de poinçonnage (figures 4 et 5) dont l'objet consiste à découper puis à aspirer un fragment de gel d'agarose afin de créer des puits 75 (figure 13).

15 A cet effet, l'outil de poinçonnage est formé par un ensemble de poinçons de formage 76 alignés et fixés sur un support commun (non représenté aux figures) et par exemple une barrette en inox.

Selon une version préférentielle de l'invention, l'outil de poinçonnage 70 comportera un ensemble de douze poinçons alignés au pas de 9 mm.

20 Chaque poinçon 76 est enchâssé dans un logement 77 dont le fond est garni d'un joint torique 78 suffisamment élastique pour permettre la compliance voulue lors de l'opération de poinçonnage nécessitant un choc mécanique répété. Cette possibilité de déplacement longitudinal permet également de rattraper les éventuelles différences d'épaisseur entre les
25 plaques 21.

Chaque poinçon 76 est réalisé en acier inoxydable et est pourvu d'un embout 79 creux, de préférence de section rectangulaire, usiné par électroérosion.

Avantageusement, pour pallier le refroidissement des poinçons 76 il est prévu de garnir leur support, d'un tissu chauffant électrique 80. Les poinçons 76 étant constitués d'emporte-pièces creux pour découper puis aspirer le fragment de gel d'agarose, il est nécessaire de prévoir un
5 dispositif évitant l'encrassement progressif du poinçon par le dépôt de gel à leur extrémité. A cet effet les poinçons 76 sont fixés sur une pièce 81 formant un piège et délimitant intérieurement une chambre interne 82 pour le piégeage des fragments de gel. La chambre interne 82 est reliée d'une part au volume interne des poinçons 76 et de leur embout 79, et d'autre
10 part, par une canalisation 83, à une pompe à vide commune (non représentée aux figures).

Ainsi, les mini parallélépipèdes de gels poinçonnés sont aspirés par la pompe à vide et recueillis dans la chambre interne 82 commune à tous les poinçons 76.

15 Avantageusement, compte tenu de la cadence prévue de la machine objet de l'invention, et du nombre élevé de poinçonnages nécessaires, il est prévu d'avoir recours à deux outils de façonnage 70.

L'outil de préhension 71 est destiné à sélectionner, saisir, puis déposer, à l'aide de déplacements sensiblement horizontaux, chaque
20 plaque 21 individuellement à partir des stations de stockage 20 pour les déposer au poste d'approvisionnement 50 en vue du façonnage de la surface du gel d'analyse 22.

L'outil de préhension 71 est également destiné à replacer les plaques 21 dans les stations d'électrophorèse 60 puis à les extraire à
25 nouveau de ces mêmes stations pour les replacer dans les étagères 25 de la station de stockage 20.

A cet effet, l'outil de préhension 71 (figure 8) est formé par deux doigts en U, 81, 82, à écartement réglable, de préférence par translation et destinés à supporter les plaques 21.

L'écartement des doigts 81, 82 est réglable, de préférence par translation, à l'aide de patins à bille commandés par un vérin pneumatique 83 contrôlé par des capteurs magnétiques (non représentés aux figures).

L'écartement réglable des doigts 81, 82 permet leur escamotage et permet également à l'outil de préhension 71 de se dégager des plaques 21 pour les relâcher.

La surface supérieure de chaque dent 81, 82 destinée à supporter les plaques 21 est pourvue d'une fente longitudinale 84 dans laquelle est inséré un système de ventousage par vide assurant un bon maintien des plaques 21.

L'outil de prélèvement 73 des échantillons 13 montrés à la figure 7 est formé par un ensemble de pipettes 91 à volume réglable comprenant des aiguilles creuses à position également réglables.

Avantageusement, l'outil de prélèvement 73 comportera douze pipettes à volume réglable. La position des aiguilles creuses est avantageusement réalisée par une vis de pression. De manière connue en soi, la contamination du fluide lors du pipetage est évitée en ayant recours à la technique de la bulle d'isolation. Les pipettes 91 sont reliées, de préférence par une vanne à deux voies 92, à une unité de lavage d'une part, et à une seringue aspiro-refoulante d'autre part.

Selon une particularité de l'invention, il est également prévu de réaliser sur la surface de travail 3 une station de lavage 100 (figures 9 et 10) destinée à assurer le nettoyage de l'outil de prélèvement 73 après chaque dépôt des fragments d'ADN sur le gel d'analyse 22.

A cet effet, il est prévu de disposer la station de lavage 100 à proximité du poste d'approvisionnement 50 afin que le robot manipulateur 30 puisse s'y rendre rapidement de manière automatique au cours de son cycle de travail après chaque prélèvement et dépose des échantillons 13.

Avantageusement, la station de lavage 100 est constituée d'un bloc 101 en PVC pourvu de perforations, en nombre identique au nombre d'aiguilles par exemple au nombre de douze, dans lesquelles sont installés des cônes de réception 102 pour assurer la réception des aiguilles 91.

5 Les perforations se prolongent par une série de conduits d'évacuation 103 destinés à assurer l'évacuation du fluide de lavage. Chaque conduit 103 débouche dans un conduit 104 de collecte du fluide de lavage, ledit conduit reliant l'ensemble du bloc à un organe d'aspiration et de refoulement du fluide disposé par exemple dans la partie basse de la
10 machine.

La figure 10 montre un détail de la réalisation d'un cône de réception 102 et de la façon dont une aiguille 91 s'insère dans ledit cône. La turbulence du rejet de l'eau dans le cône 102 crée un effet de fontaine qui permet le lavage intérieur et extérieur de l'aiguille 91, le principe de
15 nettoyage consistant à aspirer puis refouler un fluide de lavage, par exemple de l'eau déminéralisée à travers les aiguilles 91.

Le dispositif conforme à l'invention comporte également au moins une, et de préférence deux stations d'électrophorèse 60, disposée(s) sur la surface de travail 3 vers la ou lequel le robot manipulateur 30 est
20 susceptible de se déplacer automatiquement au cours de son cycle de travail après chaque cycle de dépose des volumes unitaires d'échantillons 13 dans les puits 75 en vue d'y placer chaque plaque de gel d'analyse ainsi préparée.

Avantageusement, chaque station d'électrophorèse 60 est formée
25 par un boîtier 61 (figure 6) susceptible d'être ouvert sur sa face avant et comportant intérieurement une série de soles 62 thermostatées et superposées.

Les soles 62 définissent donc entre elles une série de niches 63, et par exemple huit niches 63 dans lesquelles les plaques 21 contenant les échantillons 13 sont destinées à être insérées par le robot manipulateur 30.

Les plaques 21 sont maintenues en place par les soles 62 qui
5 comportent intérieurement un circuit de refroidissement en serpentin relié à un groupe froid afin d'évacuer les calories produites par le passage du courant lors de l'électrophorèse. Sur les bords latéraux internes du boîtier 61, il est fixé une série de crémaillères 66 munies d'électrodes éponges 65 (figures 6 et 15) dont la position est variable et commandée par un système
10 de contrôle de leur position entre au moins une position de contact avec la surface du gel d'analyse 22 et au moins une position hors contact.

Chaque niche 63 comporte donc une paire d'électrodes 65 reliées électriquement de manière individuelle à une source d'alimentation électrique, le système de contrôle comprenant un organe d'actionnement
15 67, de préférence un vérin pneumatique agissant sur une platine 68 supportant la sole 62 a située au niveau le plus bas du boîtier 61.

Dans l'exemple préférentiel montré à la figure 6, l'organe d'actionnement 67 agit sur et commande le déplacement vertical de l'ensemble des crémaillères 66 permettant d'effectuer un mouvement de
20 monte et baisse des électrodes 65.

Avantageusement les électrodes 65 sont formées par des éponges imbibées de solution tampon de même composition que le gel d'analyse 22, le contact électrique entre le fil de cuivre d'alimentation et l'éponge 65 s'effectuant à l'aide d'une plaque en titane recouverte de
25 platine pour réduire ou éviter l'oxydation.

Selon l'invention, le robot manipulateur 30 comporte donc un outil de manipulation dont le tête est interchangeable afin d'assurer en continu au cours d'un même cycle de déplacement et successivement par changement d'outil 70, 71, 72 la préparation mécanique de la surface du

gel 22 par façonnage de zones localisées 75 de réception à l'aide d'un outil de façonnage 70, puis le prélèvement de tous les volumes unitaires des échantillons 13 à partir des micro-plaques 11 à l'aide d'un outil de prélèvement 73, le robot manipulateur 30 assurant enfin la dépose de
5 volumes unitaires dans lesdites zones localisées 75 de réception des échantillons 13 à l'aide de l'outil de prélèvement 73.

Le robot manipulateur 30 est donc à même de réaliser lui même les opérations essentielles de préparation des échantillons 13 au même poste d'approvisionnement 50 tout en utilisant un nombre réduit d'outils de
10 manipulation, la multiplicité des postes d'alimentation 10, de stockage 20 et des stations d'électrophorèse assurant son fonctionnement en continu et l'absence de points morts dans son cycle.

Le robot manipulateur 30 est apte à l'aide de l'outil de préhension 71 à sélectionner, saisir, puis déposer une plaque 21 au poste
15 d'approvisionnement 50 en vue de son façonnage de surface.

Les figures 16 et 17 montrent une station de visualisation 110 du résultat du traitement des échantillons 13 soumis à l'électrophorèse, ladite station 110 étant destinée à être associée au dispositif d'analyse automatique des échantillons 13.

20 Selon une version préférentielle de l'invention, la station de visualisation 110 est séparée du dispositif d'analyse automatique des échantillons 13 et est autonome.

La station 110 comporte son propre châssis 111 comprenant une plateforme de travail 112 destinée à recevoir :

25 - des étagères 113 formant une seconde station d'approvisionnement 113a dans lesquelles les plaques 21 de gel d'analyse 22 ayant subi l'électrophorèse sont empilées,

- un poste de prise d'images 114, étanche à la lumière, dans lequel est fixé un moyen d'enregistrement visuel 115, par exemple une caméra,

- un second robot manipulateur 116 équipé d'un second outil de préhension 70, ledit robot étant apte à se déplacer entre la station d'approvisionnement 113a pour y saisir une plaque 21 et le poste de prise d'images 114 pour y déposer ladite plaque 21, ledit robot étant également
5 apte à placer la plaque 21 dans les étagères 113 après la prise d'images.

Les étagères 113 correspondent aux étagères 25 qui ont été transportées de la station d'analyse après le traitement d'électrophorèse.

Avantageusement, la station 110 est équipée d'un poste de visualisation 117, pourvu par exemple d'un écran permettant à l'opérateur
10 de visualiser le résultat du cliché pris par le moyen d'enregistrement visuel 115 pour y observer la migration créée par électrophorèse sur chaque plaque 21.

Selon un mode de réalisation préférentiel, le robot manipulateur 116 est un robot à deux axes de mouvement, l'un pour pénétrer dans les
15 étagères de la station d'approvisionnement 113, l'autre pour incrémenter les différentes hauteurs des étagères 113 et annexer les plaques 21 au poste de prise d'images 114.

Le robot manipulateur 116 comporte un outil de préhension 70 identique à celui montré à la figure 8 mais comportant deux doigts 81, 82
20 en U à position fixe.

Le poste de prise d'images 114 est équipé d'un plan de pose 120 comportant par exemple une série de barres support métalliques, et d'un système d'éclairage UV disposé au-dessus du plan de pose 120, de préférence latéralement.

25 Le système d'éclairage sera par exemple composé de deux unités d'éclairage UV 121, 122 disposées de manière à croiser leur flux de lumière.

Les plaques 21 sont donc analysées et visionnées par fluorescence.

Le moyen visuel de prise d'images 115 est avantageusement constitué par une caméra à haute sensibilité, telle qu'une caméra CCD (photo sensys 1400) située à un niveau supérieur au système d'éclairage 121, 122 et au-dessus du plan de pose 120.

5 L'ensemble du dispositif d'analyse des échantillons incluant la station d'analyse 110 est commandée et pilotée par une unité centrale de pilotage automatique incluant une architecture de commandes électroniques articulées par exemple à partir de calculateurs compatibles IBM PC.

10 Pour conserver la possibilité de convertir et de faire évoluer l'installation, le pilotage de l'ensemble des deux machines est sous la dépendance de plusieurs calculateurs compatibles IBM PC comprenant :

- Un calculateur de pilotage du ou des robot(s) manipulateur(s) C Sup.

15 qui a un rôle de superviseur de toute la machine,

- Un calculateur de commande de l'électrophorèse C Elec qui est l'esclave du calculateur de pilotage C Sup.,

- Et, un calculateur de commande de l'analyse d'images C Im qui est autonome.

20 Avantageusement, les calculateurs peuvent être connectés à un réseau ou serveur informatique externe en vue d'acquérir des fichiers types d'expériences et communiquer les différentes informations entre eux.

L'invention concerne également un procédé d'analyse automatique d'échantillons, de type biologique ou chimique, à implanter dans ou sur des
25 gels d'analyse en vue de leur analyse ultérieure, de préférence après un traitement par électrophorèse.

Le procédé d'analyse automatique d'échantillons est plus particulièrement, mais non exclusivement destiné à préparer des

échantillons provenant de fragments d'ADN destinés à être implantés dans des puits 75 formés sur un gel d'agarose.

Le procédé de l'invention comprend les étapes principales suivantes dans lesquelles :

5 - a) on assure le prélèvement d'une série d'échantillons à l'aide d'un automate ou d'un robot manipulateur 30 à partir d'une série de micro-plaques 21,

 - b) et on transfère, puis dépose, par l'automate lesdits échantillons prélevés sur ou dans la surface d'un support, en l'occurrence par exemple
10 les plaques 21 recouvertes d'un gel d'analyse.

La particularité du procédé réside en ce qu'il consiste, préalablement à l'étape a), à faire réaliser par le même automate ou robot manipulateur, une étape c) comprenant la préparation mécanique de la surface du gel d'analyse 22.

15 Dans la version préférentielle de l'invention, la préparation mécanique de la surface du gel d'analyse consistera à réaliser directement sur la surface de travail 3 une série de puits 75 par l'automate.

Le procédé consiste également à l'aide du même automate ou robot manipulateur 30 à faire réaliser par ce même automate le cycle de travail
20 suivant :

 - extraire une plaque 21 recouverte d'un gel d'analyse 22 à partir d'une étagère 113 disposée sur la surface de travail 3,

 - transporter cette même plaque 21 à un poste de travail ou d'approvisionnement 50,

25 - puis à réaliser la préparation mécanique de ladite surface du gel d'analyse 22, par exemple en y formant une pluralité de puits 75,

 - prélever simultanément l'ensemble de la série des échantillons 13 à partir d'une micro-plaque 21, par exemple par pipetage,

- assurer, après chaque opération de pipetage, le lavage des outils de préhension,

- déposer enfin la série d'échantillons 13 préalablement prélevés, aux endroits préétablis, en l'occurrence les puits 75 réalisés lors de l'étape

5 c).

Au cours de ce cycle de travail le robot manipulateur est apte à se déplacer sous la conduite du calculateur C Sup aux endroits idoines de la surface de travail 3 sur laquelle sont disposés les différents outils de manipulation 70, 71, 73 pour déposer l'outil inutile et prélever l'outil
10 nécessaire à l'opération subséquente de son cycle de travail.

De manière complémentaire le procédé conforme à l'invention consiste en outre :

- à transporter les gels d'analyse 22 avec les échantillons 13 qui sont déposés, à une station de traitement, par exemple une station
15 d'électrophorèse 60,

- puis, après traitement dans ladite station 60, à reprendre les plaques 21 traitées, pour les transporter et les replacer dans l'étagère ou ils ont été individuellement extraits par le robot manipulateur 30.

Le procédé conforme à l'invention consiste ensuite à transporter les
20 plaques 21 avec les gels d'analyse 22, de préférence après traitement, à une station de visualisation 110 du résultat du traitement, en l'occurrence de manière préférentielle un traitement d'électrophorèse.

Cette étape consiste donc à transporter les étagères 25, 113 contenant les gels d'analyse à la station de visualisation 110 et à déposer
25 au moins une étagère 113 sur le poste de travail 120.

Le procédé consiste ensuite, à la station de visualisation 110, et à l'aide d'un second automate ou robot manipulateur 116, à extraire successivement et individuellement chaque plaque 21 des étagère 113, et

à transporter individuellement lesdites plaques puis les déposer à un poste de prise d'images 114,

- puis à prendre, à l'aide d'une caméra, un cliché pour obtenir une image du résultat du traitement.

- 5 Le procédé consiste ensuite à replacer la plaque 21 dans l'étagère 113 après prise du cliché, puis à recommencer l'opération jusqu'à l'extraction de la dernière plaque 21.

En cours de manipulation des plaques 21, le procédé comporte également une étape de vérification de l'identification de l'origine des
10 plaques 21 et des gels d'analyse 22 en relation avec les échantillons 13 déposés, ladite origine étant repérable sur chaque cliché par identification d'un code.

L'étape de vérification consiste, après avoir préalablement, d'une part enregistré par exemple à l'aide d'une caméra disposée à l'extrémité du
15 robot manipulateur 30 du dispositif d'analyse, un couple d'images d'identification comprenant une identification du marquage de chaque micro-plaques 21 lors du prélèvement des échantillons 13, avec une identification du marquage des gels d'analyse après dépôt des échantillons, et d'autre part, stocké dans un fichier par exemple par
20 concaténage, le couple d'images ainsi obtenu :

- à décoder lors de la prise du cliché, le marquage du gel d'analyse pour vérifier à l'aide du fichier, la correspondance avec le couple de données préalablement enregistré en vue de détecter une éventuelle erreur de manipulation.

- 25 En effet, la fiabilité de l'image finale d'analyse peut être remise en cause par des erreurs d'identification des échantillons dûes par exemple à l'inversion ou la substitution de plaques 21 lors des approvisionnements.

Dans un cas, se sont les micro-plaques qui peuvent être à l'origine d'erreurs de manipulation sur la machine d'analyse, dans d'autres cas se

sont les plaques de verre 21 qui peuvent être incriminées au cours de la phase d'analyse.

Dans l'un et l'autre cas, il s'agit d'erreurs humaines qui peuvent être repérables à partir des clichés pris à l'aide de la caméra 115.

5 En pratique les échantillons 13 arrivent dans les micro-plaques 11 qui ont préalablement été identifiées sur leur bord, par exemple au stylo feutre à l'aide d'un marquage manuscrit.

Le principe de marquage retenu consiste à associer à ce marquage manuscrit un second marquage étiqueté sur les plaques 21 en utilisant un
10 codage binaire dit bits (1024 plaques).

Ce code peut être analysé à l'aide d'une caméra CCD fixée à l'extrémité du robot manipulateur 30, des clichés d'identification de l'écriture et du code associé étant alors pris lors de l'opération de pipetage.

La prise de clichés va consister à prendre une première photo lors
15 du prélèvement des échantillons 13 d'ADN, puis une seconde photo lors du dépôt des fragments d'ADN sur les gels d'analyse 22.

Chaque couple d'images est ensuite par exemple concaténé dans un fichier dont le nom est le numéro décodé de l'étiquette, le fichier étant transféré au calculateur Cim.

20 En même temps qu'elle prend un cliché de l'image de la migration dans le bloc d'électrophorèse 20 en fonctionnement, la machine de visualisation décode l'étiquette de la plaque 21 en cours de traitement.

Le procédé consiste ensuite à lancer une recherche du fichier source contenant les couples d'images initialement enregistrés puis à
25 insérer le contenu ainsi trouvé, par exemple sur l'écran de visualisation 17.

L'opérateur peut alors comparer lors de l'image finale, à la fois l'image de la migration de fragments d'ADN ainsi que son code propre complété par l'image de l'identification manuscrite initiale et du code qui lui était également initialement associé.

Lorsque les deux codes sont identiques il y a alors lieu de conclure qu'il n'y a pas eu d'erreur de manipulation.

La communication des images et de leur trace se fait à l'aide d'une connexion entre les calculateurs C Sup et Cim par une installation réseau.

5 Le cycle complet de la préparation d'une plaque d'échantillons d'ADN correspondant au cycle de travail du robot manipulateur 30 consiste donc pour ledit robot, après s'être assuré, grâce à une série de capteurs, que les plaques 21 pourvues de gels d'analyse 22 sont effectivement présentes dans la station de stockage 20 appropriée, et que les micro-
10 plaques 11 sont également effectivement présentes au poste de stockage 10 , à aller chercher une plaque 21 dans l'étagère 25 à l'aide de l'outil de préhension idoine, puis à la poser sur le poste 50.

Le robot manipulateur 30 peut ensuite déposer l'outil de préhension sur la surface de travail 3 et lui substituer l'outil de façonnage avec lequel il
15 va former les puits 75 sur la plaque 21.

Le robot manipulateur va ensuite lâcher l'outil de poinçonnage pour lui substituer l'outil de prélèvement afin d'aller aspirer les échantillons d'ADN simultanément dans les micro-plaques 11 puis enfin déposer les échantillons 13 dans les puits 75 formés précédemment.

20 Préalablement, le robot manipulateur va laver les pipettes à la station de lavage entre chaque cycle de pipetage.

Le robot manipulateur 30 va ensuite reprendre l'outil de préhension pour déplacer la préparation, à savoir la plaque 21 contenant maintenant les échantillons, dans l'un des blocs d'électrophorèse 60.

25 La préparation restera soumise dans le bloc d'électrophorèse à un champ électrique par exemple pendant 20 mn environ.

A la fin de l'électrophorèse, le robot reprend la plaque avec l'outil de préhension et va la ranger dans l'étagère à son emplacement d'origine.

Pour améliorer la lecture du résultat à la station de visualisation 110 et de manière générale pour améliorer la fluorescence lors de la prise d'images, les plaques 21 servant de support aux gels ou solutions d'analyse sont réalisées en verre noir standard. On obtient ainsi un gain

5 appréciable du contraste lors de la révélation de la migration des fragments d'ADN, par fluorescence à l'issue de l'électrophorèse.

REVENDEICATIONS

- 1 - Dispositif d'analyse automatique d'échantillons, de type biologique ou chimique, destinés à être manipulés, préparés puis implantés dans ou sur des solutions ou gels d'analyse en vue de leur analyse, ledit dispositif comportant un châssis principal (1) et une surface de travail (3) qui intègrent à demeure:
- au moins un poste d'alimentation (10) destiné à recevoir au moins une micro-plaque (11) pourvue d'une série d'alvéoles (12) contenant chacun un volume d'échantillon (13) à préparer,
 - au moins un poste d'approvisionnement (50) destiné à recevoir au moins une plaque(11) recouverte d'un gel d'analyse (22),
 - un robot manipulateur (30) déplaçable du poste d'alimentation(10) vers le poste d'approvisionnement(50) sous la commande d'une unité centrale de pilotage automatique pour assurer, à l'aide d'un outil de manipulation, le prélèvement simultané d'un volume unitaire d'échantillon (13) dans plusieurs alvéoles (12) puis à transférer et déposer en une seule fois chacun desdits volumes unitaires à un endroit préétabli sur le gel d'analyse (22), caractérisé en ce que le robot manipulateur (30) comporte un outil de manipulation à tête interchangeable pour assurer en continu au cours d'un même cycle de déplacement et successivement par changement d'outil, la préparation mécanique de la surface du gel (22) par façonnage de zones localisées de réception à l'aide d'un outil de façonnage (70), puis le prélèvement de tous les volumes unitaires des échantillons(13) à partir des micro-plaques (11) à l'aide d'un outil de prélèvement (73), et enfin la dépose desdits volumes unitaires dans lesdites zones localisées de réception à l'aide de l'outil de prélèvement (73).

2 - Dispositif selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il comporte au moins une station de stockage (20) d'une pluralité de plaques

(21) de gel à façonner, le robot manipulateur (30) étant apte, à l'aide d'un outil de préhension (71), à sélectionner, saisir, puis déposer une plaque (21) au poste d'approvisionnement (50) en vue de son façonnage de surface.

5 3 - Dispositif selon la revendication 2 caractérisé en ce que le poste d'approvisionnement (50) comprend une plaque support, de préférence métallique, pourvue de moyens, par exemple de moyens d'aspiration, permettant le maintien en place de la plaque (21) de gel.

10 4 - Dispositif selon la revendication 3 caractérisé en ce que la plaque support est montée avec une possibilité de déplacement, de préférence par rotation, relativement à la surface de travail (3) par un actionneur.

15 5 - Dispositif selon la revendication 2 caractérisé en ce que la station de stockage (20) est formée par une ou plusieurs étagères (25) dans lesquelles les plaques (21) de gel sont superposées, lesdites étagères étant liées et fixées à la surface de travail (3) par un moyen de fixation amovible, de préférence un système de glissières.

20 6 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que le robot manipulateur (30) est monté déplaçable au dessus de la surface de travail (3) selon trois axes de travail (X, Y, Z) et comporte un changeur d'outils (55) avec une tête interchangeable, monté sur un bras (53), le robot (30) étant susceptible de se déplacer vers des zones de la surface de travail (3) où sont déposées différentes têtes de travail pour les utiliser.

25 7 - Dispositif selon la revendication 6 caractérisé en ce qu'il comporte au moins trois têtes de travail différentes parmi lesquelles, un outil de façonnage (70) formé par un outil de poinçonnage, un outil de préhension (71) des plaques (21), et un outil de prélèvement (73) des échantillons.

8 - Dispositif selon l'une des revendications 1, 6 ou 7, caractérisé en ce que l'outil de façonnage (70) est formé par un ensemble de poinçons (76) reliés chacun par une canalisation interne (77) à une chambre interne (82) commune de piégeage, elle-même reliée à une pompe à vide
5 commune aux poinçons (76).

9 - Dispositif selon la revendication 8 caractérisé en ce que chaque poinçon (76) est enchâssé dans un logement au fond duquel est disposé un joint torique (78) élastique.

10 - Dispositif selon la revendication 1, 2, 6 ou 7, caractérisé en ce
10 que l'outil de préhension (71) est formé par deux doigts (81,82) en U à écartement réglable, de préférence par translation, destinés à supporter les plaques (21) de gel d'analyse (22).

11 - Dispositif selon la revendication 10 caractérisé en ce que chaque doigt (81,82) est pourvu à sa face supérieure d'une fente
15 longitudinale (84) dans laquelle est insérée un système de ventousage par vide.

12 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé en ce qu'il comporte, sur la surface de travail (3), une station de lavage (100) de l'outil de prélèvement (73) vers laquelle le robot manipulateur (30) est
20 susceptible de se déplacer automatiquement au cours de son cycle de travail après chaque prélèvement d'échantillon (13).

13 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 12 caractérisé en ce qu'il comporte une station de lavage (100) formée d'un bloc (101) pourvu de cônes de réception (102) d'aiguilles (91) de l'outil de
25 prélèvement (73), et de conduits d'évacuation (103) du fluide de lavage, ledit bloc étant relié à un organe d'aspiration et de refoulement du fluide.

14 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 13 caractérisé en ce qu'il comporte au moins une, et de préférence, deux stations d'électrophorèse (60), disposée(s) sur la surface de travail (3), vers là où

lesquelle(s) le robot manipulateur (30) est susceptible de se déplacer automatiquement au cours de son cycle de travail après chaque cycle de dépose des volumes unitaires dans ou sur la plaque (21) de gel d'analyse pour y placer chaque plaque (21) de gel d'analyse ainsi préparée.

5 15 - Dispositif selon la revendication 14 caractérisé en ce que chaque station d'électrophorèse (60) est formée par un boîtier (61) définissant intérieurement une série de niches (63) superposées comportant une sole thermostatée (62) destinée à supporter une plaque (21) de gel d'analyse préparée.

10 16 - Dispositif selon les revendications 14 ou 15 caractérisé en ce que chaque station d'électrophorèse (60) comporte une série d'électrodes (65) dont la position est variable et commandée par un système de contrôle (67) de leur position entre au moins une position de contact avec le gel d'analyse (22) et au moins une position hors contact.

15 17 - Dispositif selon les revendications 19 et 20 caractérisé en ce que chaque niche (63) comporte une paire d'électrodes (65) reliée de manière individuelle à une source d'alimentation électrique, le système de contrôle (67) comprenant un organe d'actionnement, de préférence en vérin pneumatique, agissant sur et commandant le déplacement vertical
20 d'un ensemble de crémaillères (66).

 18 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 17 caractérisé en ce qu'il est associé à une station d'analyse (110) du résultat du traitement des échantillons (13) soumis à l'électrophorèse, ladite station comportant un moyen d'enregistrement visuel (115), de préférence une caméra, de la
25 migration créée par électrophorèse sur chaque plaque (21) de gel d'analyse.

 19 - Dispositif selon la revendication 18 caractérisé en ce que la station d'analyse (110) est réalisée sur un châssis autonome (111) comprenant une plate-forme de travail (112), une station

d'approvisionnement (113) destinée à recevoir des étagères dans lesquelles sont empilées les plaques (21) de gel d'analyse ayant subies l'électrophorèse, un poste de prise d'image (120), étanche à la lumière, dans lequel est fixé le moyen d'enregistrement visuel (115), un second
5 robot manipulateur (116) équipé d'un second outil de préhension (70) et apte à se déplacer entre la station d'approvisionnement (113) pour y saisir une plaque (21) de gel et le poste de prise d'image (120) pour y déposer ladite plaque, et un poste de visualisation (117) pour l'opérateur.

20 - Dispositif selon la revendication 19 caractérisé en ce que le
10 robot manipulateur (116) est un robot à deux axes de mouvement, l'un pour pénétrer dans les étagères, l'autre pour incrémenter les différentes hauteurs des étagères, le second outil de préhension (70) comportant deux doigts (81,82) en U à position fixe.

21 - Dispositif selon l'une des revendications 19 ou 20 caractérisé en
15 ce que le poste de prise d'image (114) est équipé d'un plan de pose à barres support, d'un système d'éclairage UV (121,122) disposé au-dessus du plan de pose, de préférence latéralement, et d'une caméra située à un niveau supérieur au système d'éclairage (121,122).

22 - Dispositif de pilotage d'un dispositif de manipulation et de
20 préparation automatique d'échantillons conformes à l'une des revendications 1 à 21 comprenant :

- Un calculateur de pilotage du robot manipulateur,
- Un calculateur de commande de l'électrophorèse qui est l'esclave du calculateur de pilotage, et,
- 25 - Un calculateur de commande de l'analyse d'images.

23 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 22 caractérisé en ce que les plaques (21) de support des gels d'analyse (22) sont réalisées en verre noir.

24 - Procédé d'analyse automatique d'échantillons, de type biologique ou chimique, destinés à être manipulés, préparés puis implantés dans ou sur des gels d'analyse en vue de leur analyse ultérieure comprenant les étapes suivantes :

5 a) on assure le prélèvement d'une série d'échantillons par un automate, à partir d'une série de micro-plaques,

 b) et on transfère, puis dépose par un automate, lesdits échantillons prélevés, sur ou dans la surface d'un support recouvert d'un gel d'analyse,

 caractérisé en ce qu'il consiste préalablement à l'étape a), à faire
10 réaliser, par le même automate une étape c), comprenant la préparation mécanique de la surface du gel d'analyse.

25 - Procédé selon la revendication 24 caractérisé en ce qu'il consiste à l'aide du même automate, à faire réaliser le cycle de travail suivant :

15 - Extraire une plaque recouverte d'un gel d'analyse à partir d'une étagère,

 - Transporter cette plaque à un poste de travail,

 - Réaliser la préparation mécanique de la surface du gel d'analyse, par exemple en y formant une pluralité de puits,

20 - Prélever simultanément une série d'échantillons à partir du micro-plaques, par exemple par pipetage,

 - Assurer, après chaque prélèvement, le lavage des outils de préhension,

 - Déposer la série d'échantillons prélevés aux endroits préétablis
25 réalisés lors de l'étape c).

26 - Procédé selon la revendication 25 caractérisé en ce qu'il consiste en outre :

 - A transporter les plaques avec les échantillons déposés, à une station de traitement, par exemple une station d'électrophorèse,

- Puis, après traitement, à reprendre les plaques, les transporter et les replacer dans l'étagère.

27 - Procédé selon la revendication 25 ou 26 caractérisé en ce qu'il consiste à transporter les plaques avec les échantillons déposés, de préférence après traitement, à une station de visualisation du résultat de traitement.

28 - Procédé selon la revendication 27 caractérisé en ce que l'étape de transport consiste à transporter l'étagère contenant les gels d'analyse avec les échantillons déposés, après l'étape de traitement, de préférence par électrophorèse, vers et à la station de visualisation du résultat du traitement.

29 - Procédé selon la revendication 27 ou 28 caractérisé en ce qu'il consiste dans la station de visualisation :

- à l'aide d'un second automate, à extraire successivement chaque plaque traitée de l'étagère, et à les transporter et déposer à un poste de prise d'image

- puis à prendre, à l'aide d'une caméra, un cliché pour obtenir une image du résultat du traitement,

- à replacer la plaque dans l'étagère après prise de cliché,

- et à recommencer l'opération jusqu'à l'extraction de la dernière plaque.

30 - Procédé selon l'une des revendications 30 à 32 caractérisé en ce qu'il comporte une étape de vérification de l'identification et de l'origine des gels d'analyse avec les échantillons déposés, ladite origine étant repérable sur chaque cliché.

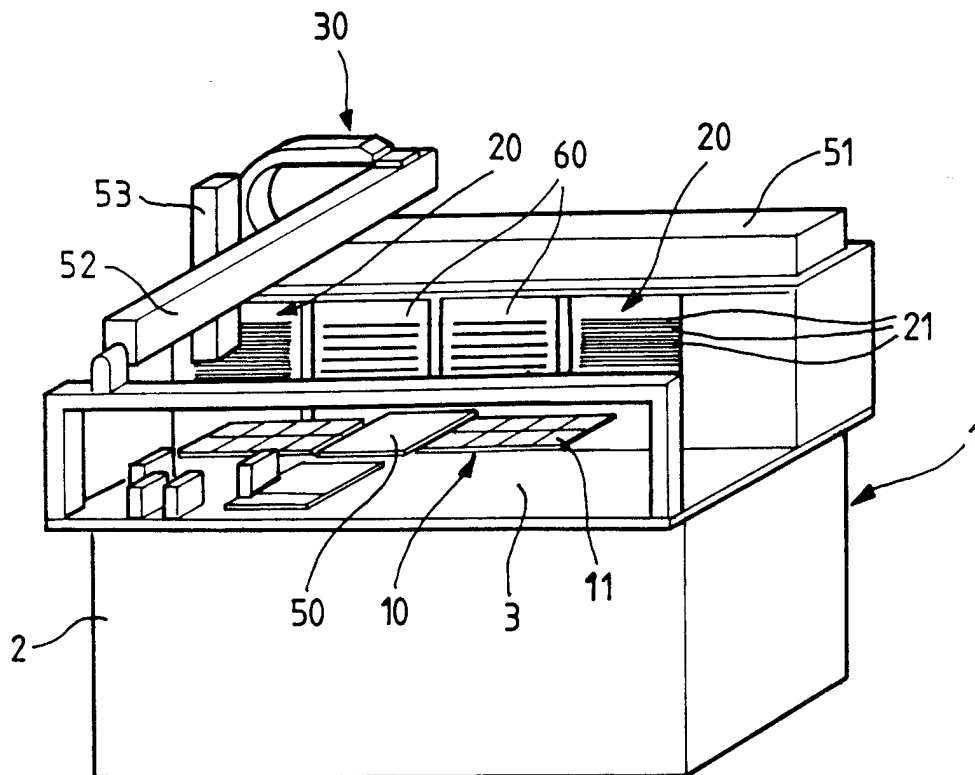
31 - Procédé selon la revendication 30 caractérisé en ce que l'étape de vérification consiste, après avoir préalablement d'une part enregistré, par exemple à l'aide d'une caméra, un couple d'images d'identification comprenant une identification du marquage des gels d'analyse après dépôt

des échantillons, et d'autre part, stocké dans un fichier, par exemple par concaténage le couple d'images ainsi obtenu :

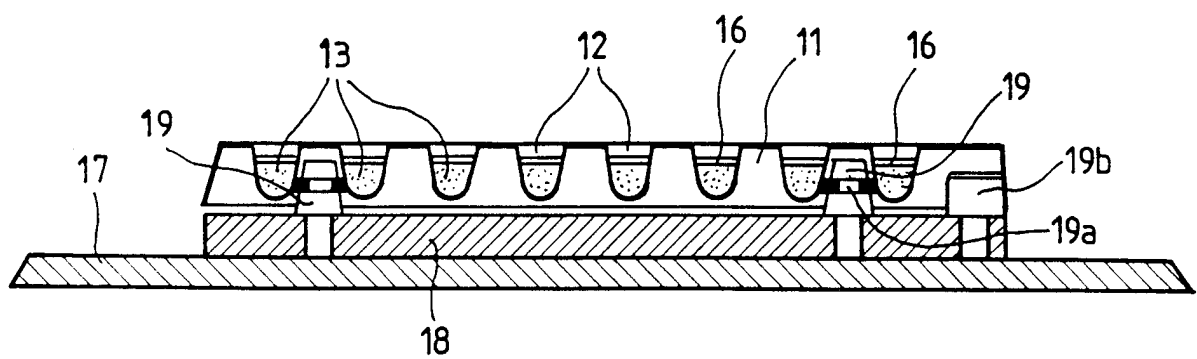
- à décoder lors de la prise du cliché, le marquage du gel d'analyse pour vérifier à l'aide du fichier, la correspondance avec le couple de données préalablement enregistré en vue de détecter une éventuelle erreur de manipulation.

32 - Procédé selon la revendication 31 caractérisé en ce qu'il consiste à utiliser un marquage manuscrit pour l'identification des micro-plaques contenant les échantillons.

1/8

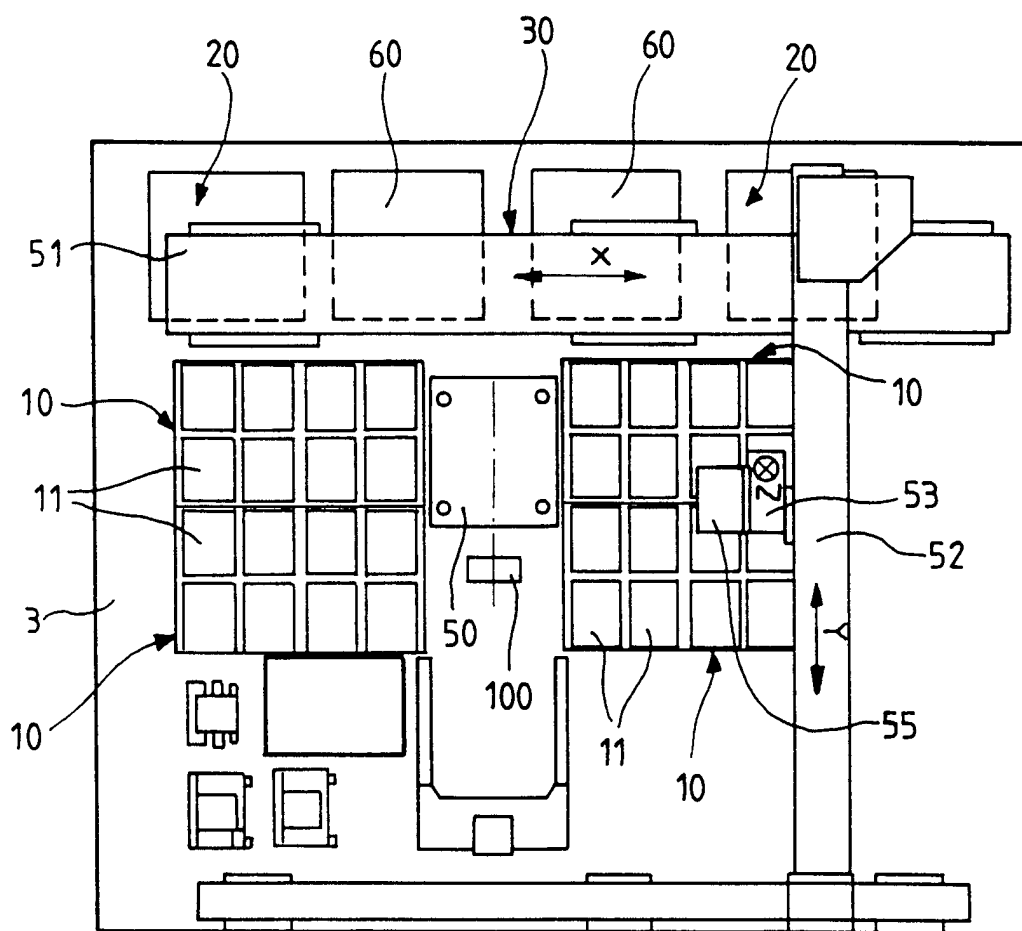


FIG_1

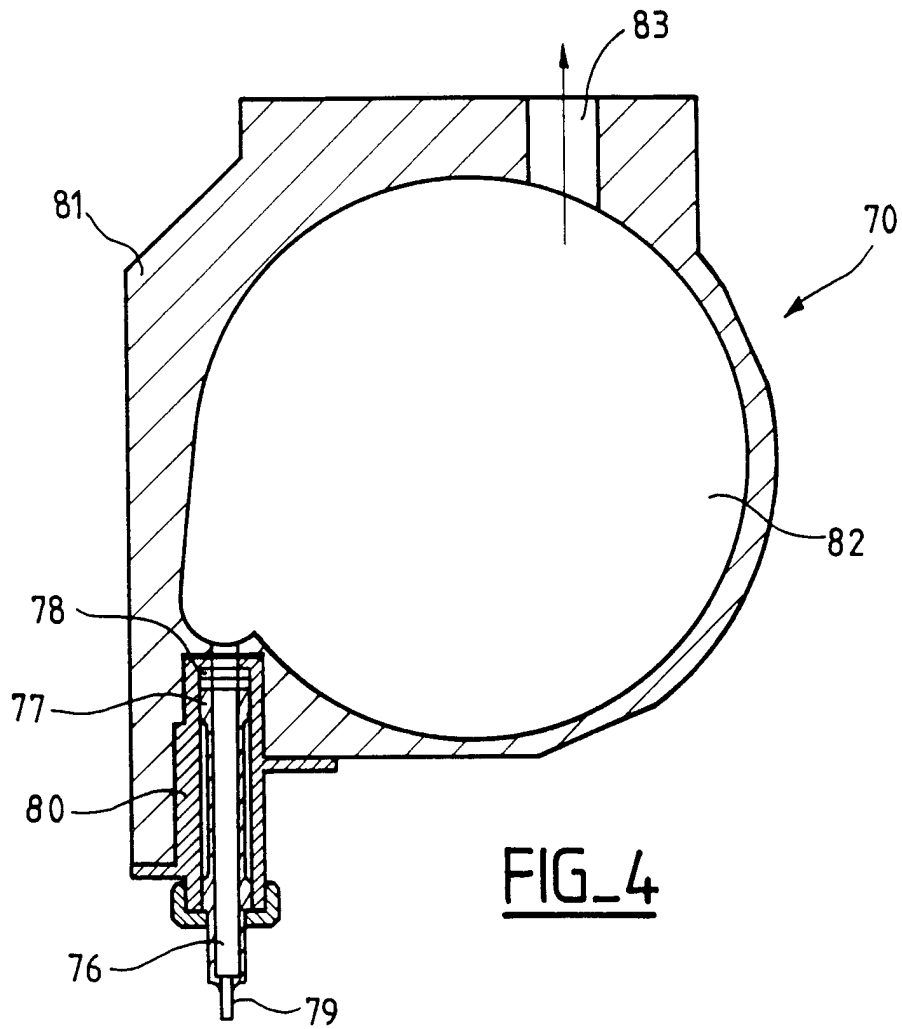


FIG_3

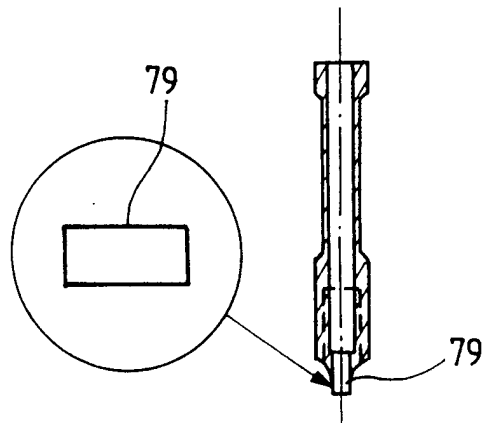
2/8

FIG_2

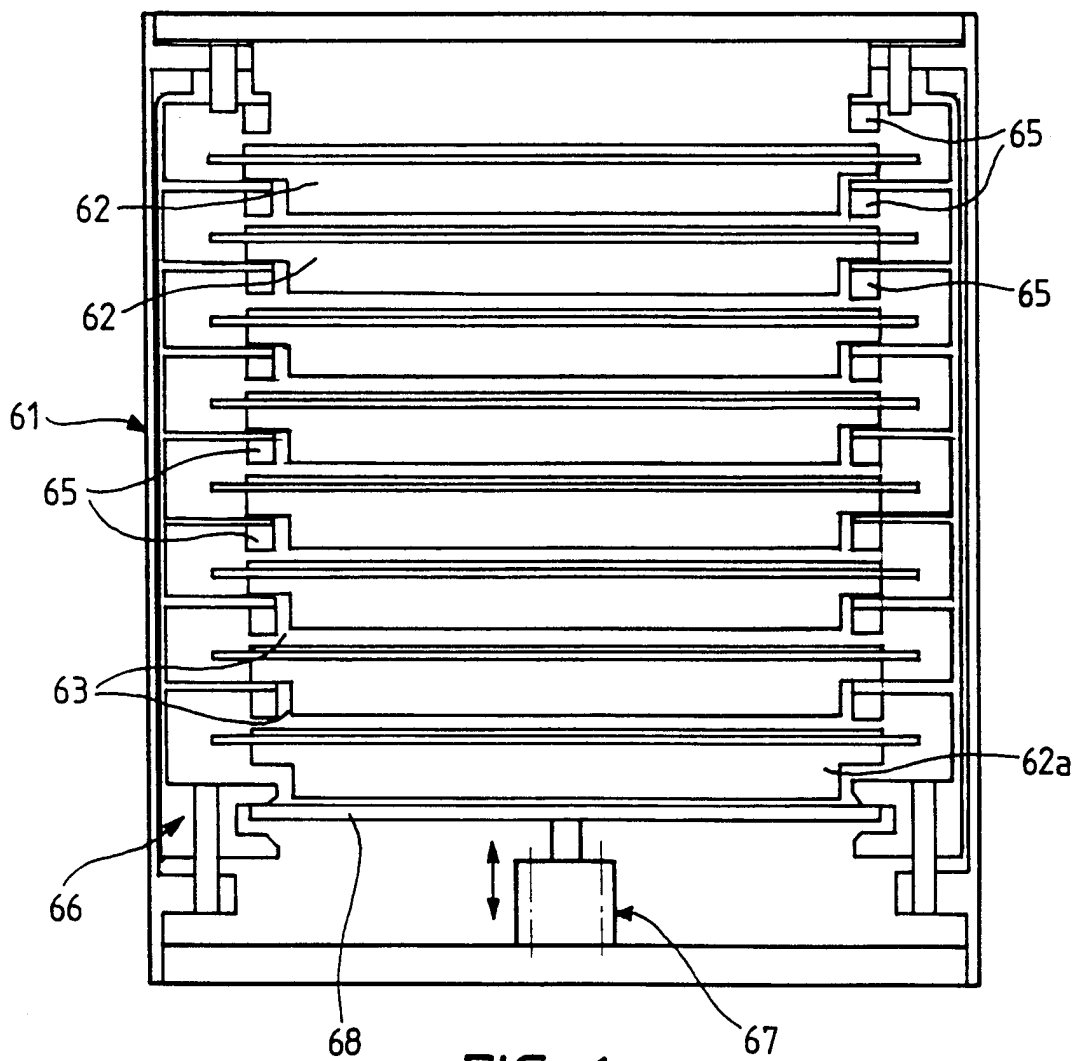
3 / 8



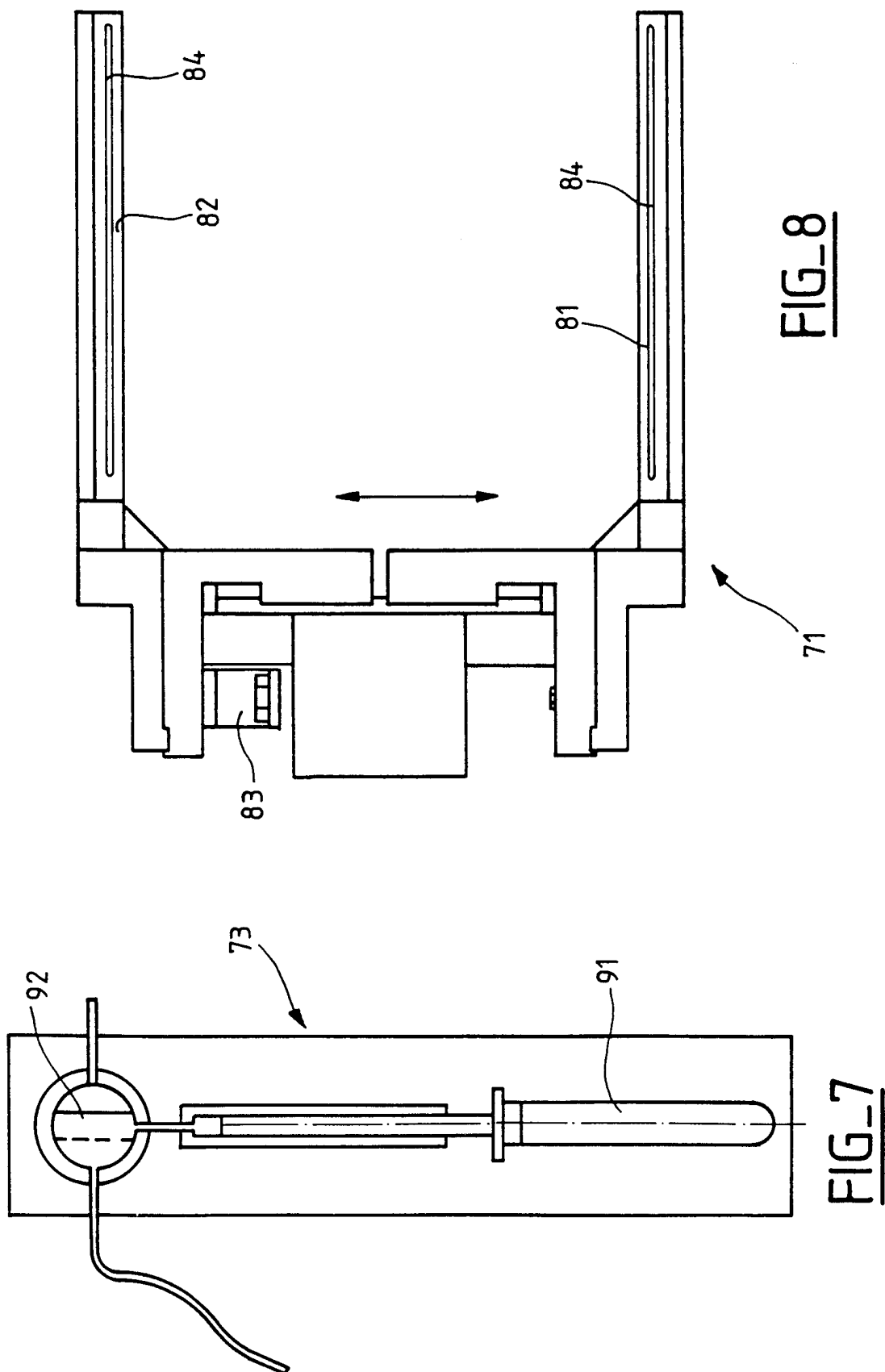
FIG_5



4/8

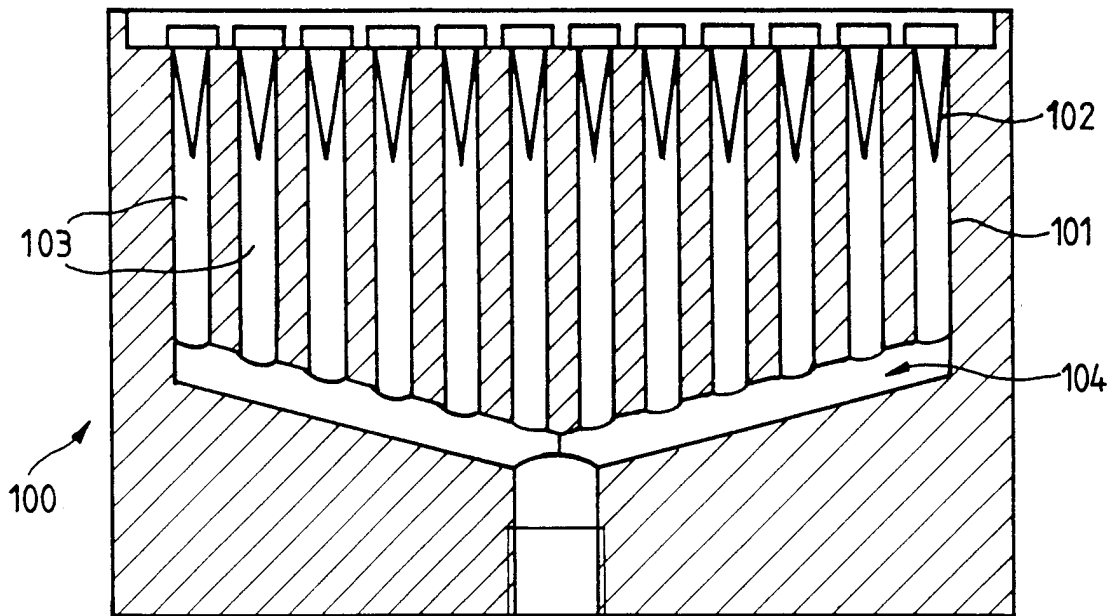
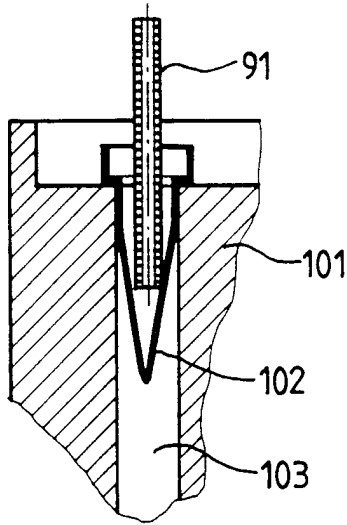
FIG. 6

5/8



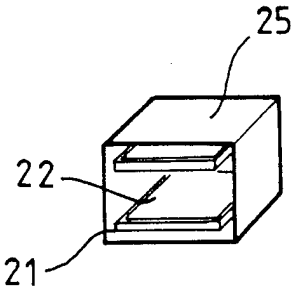
6/8

FIG_10

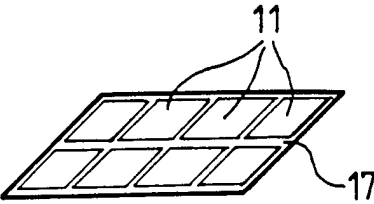


FIG_9

7/8

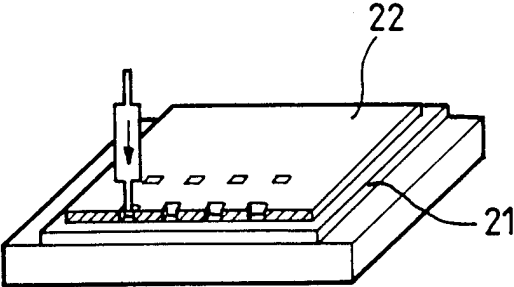


FIG_11

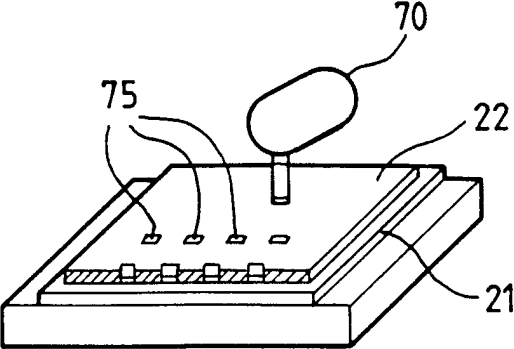


FIG_12

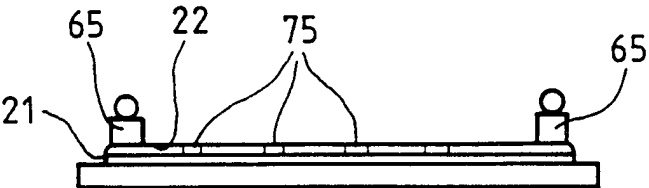
FIG_14

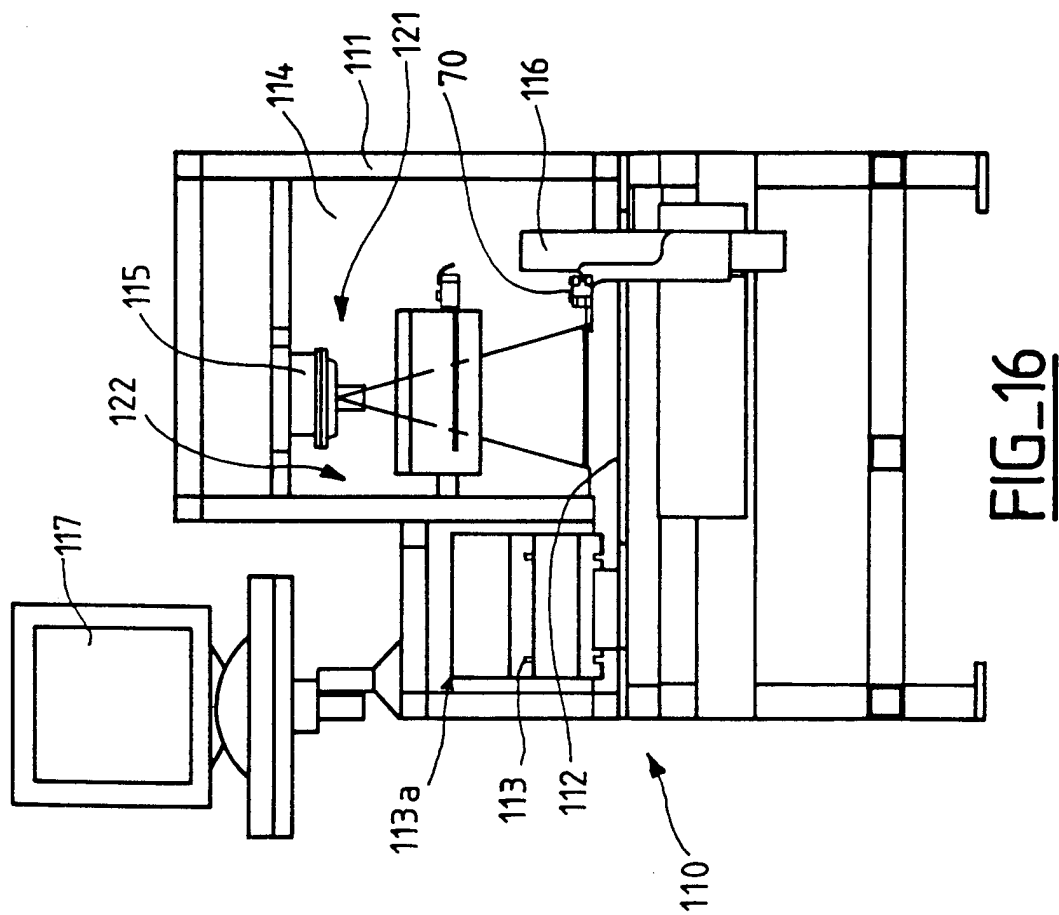
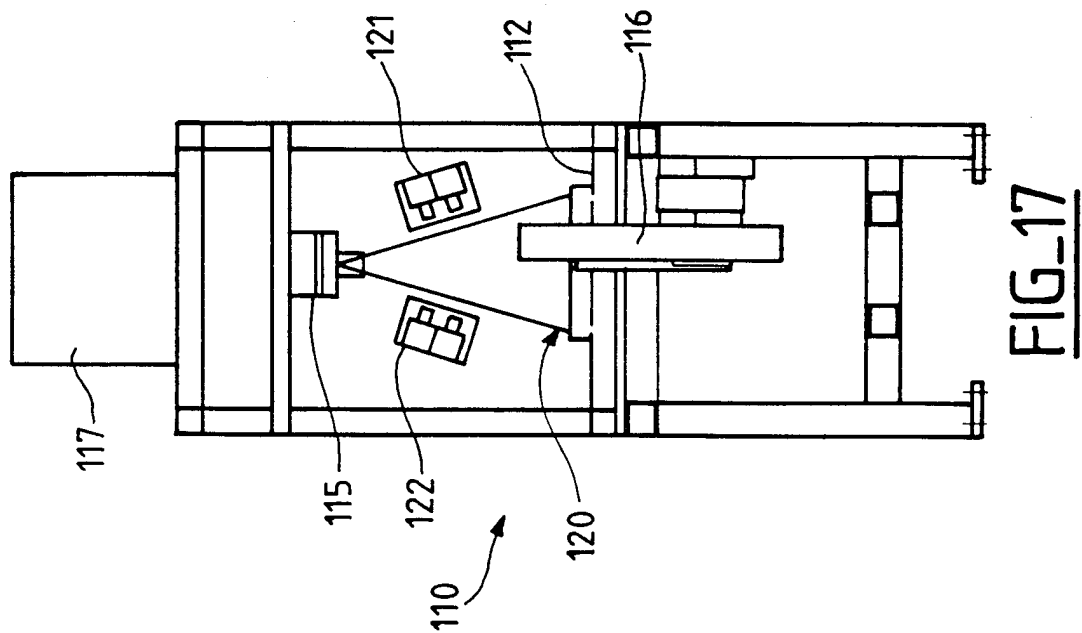


FIG_13



FIG_15





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00455

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 G01N35/00 G01N27/447

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 G01N

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 986 891 A (SARRINE ROBERT J ET AL) 22 January 1991 see column 7, line 55 - column 12, line 56; figures ---	1, 12, 14, 15, 18, 22, 24
A	US 4 699 680 A (SHIRAISHI HISASHI ET AL) 13 October 1987 see column 4, line 14 - line 45 ---	1, 8, 22
A	WO 94 08759 A (UNIV JEFFERSON) 28 April 1994 see page 5, line 26 - page 6, line 15; figures --- -/--	1, 2, 7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 May 1998

Date of mailing of the international search report

04/06/1998

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Bindon, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00455

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93 25912 A (MEDICAL RES COUNCIL ;HAWKINS TREVOR LEONARD (US); SULSTON JOHN EDW) 23 December 1993 see page 7 - page 10; figures ----	1,2,6,7, 22
A	WO 96 39625 A (BELTRONICS INC ;BISHOP ROBERT (US)) 12 December 1996 see abstract; figures -----	1,4,22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00455

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4986891 A	22-01-1991	US 4810348 A	07-03-1989
		CA 1337692 A	05-12-1995
		DE 3935907 A	03-05-1990
		JP 3002555 A	08-01-1991
		US 5147522 A	15-09-1992
		AU 607972 B	21-03-1991
		AU 1267788 A	15-09-1988
		AU 624741 B	18-06-1992
		AU 6470190 A	10-01-1991
		CA 1328845 A	26-04-1994
		DE 3808613 A	10-11-1988
		DE 3844868 C	06-11-1997
		DE 3844869 C	24-07-1997
		JP 2661940 B	08-10-1997
		JP 63236952 A	03-10-1988
		JP 7218470 A	18-08-1995
		US 4890247 A	26-12-1989
		US 4909920 A	20-03-1990
		US 4954237 A	04-09-1990
US 4699680 A	13-10-1987	JP 1685420 C	11-08-1992
		JP 4001866 B	14-01-1992
		JP 60203847 A	15-10-1985
		EP 0159830 A	30-10-1985
WO 9408759 A	28-04-1994	US 5455008 A	03-10-1995
WO 9325912 A	23-12-1993	AU 4343993 A	04-01-1994
		AU 4344093 A	04-01-1994
		WO 9325709 A	23-12-1993
WO 9639625 A	12-12-1996	AU 5775696 A	24-12-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 98/00455

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 G01N35/00 G01N27/447

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

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

CIB 6 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 4 986 891 A (SARRINE ROBERT J ET AL) 22 janvier 1991 voir colonne 7, ligne 55 - colonne 12, ligne 56; figures ---	1,12,14, 15,18, 22,24
A	US 4 699 680 A (SHIRAISHI HISASHI ET AL) 13 octobre 1987 voir colonne 4, ligne 14 - ligne 45 ---	1,8,22
A	WO 94 08759 A (UNIV JEFFERSON) 28 avril 1994 voir page 5, ligne 26 - page 6, ligne 15; figures --- -/--	1,2,7

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

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 mai 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04/06/1998

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

Fonctionnaire autorisé

Bindon, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 98/00455

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	WO 93 25912 A (MEDICAL RES COUNCIL ;HAWKINS TREVOR LEONARD (US); SULSTON JOHN EDW) 23 décembre 1993 voir page 7 - page 10; figures -----	1,2,6,7, 22
A	WO 96 39625 A (BELTRONICS INC ;BISHOP ROBERT (US)) 12 décembre 1996 voir abrégé; figures -----	1,4,22

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 98/00455

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4986891 A	22-01-1991	US 4810348 A	07-03-1989
		CA 1337692 A	05-12-1995
		DE 3935907 A	03-05-1990
		JP 3002555 A	08-01-1991
		US 5147522 A	15-09-1992
		AU 607972 B	21-03-1991
		AU 1267788 A	15-09-1988
		AU 624741 B	18-06-1992
		AU 6470190 A	10-01-1991
		CA 1328845 A	26-04-1994
		DE 3808613 A	10-11-1988
		DE 3844868 C	06-11-1997
		DE 3844869 C	24-07-1997
		JP 2661940 B	08-10-1997
		JP 63236952 A	03-10-1988
		JP 7218470 A	18-08-1995
		US 4890247 A	26-12-1989
		US 4909920 A	20-03-1990
		US 4954237 A	04-09-1990
US 4699680 A	13-10-1987	JP 1685420 C	11-08-1992
		JP 4001866 B	14-01-1992
		JP 60203847 A	15-10-1985
		EP 0159830 A	30-10-1985
WO 9408759 A	28-04-1994	US 5455008 A	03-10-1995
WO 9325912 A	23-12-1993	AU 4343993 A	04-01-1994
		AU 4344093 A	04-01-1994
		WO 9325709 A	23-12-1993
WO 9639625 A	12-12-1996	AU 5775696 A	24-12-1996