



HAL
open science

Conception d'une nouvelle tête d'impression pour la réalisation de biopuces à l'ADN

Manuel Vitasse

► **To cite this version:**

Manuel Vitasse. Conception d'une nouvelle tête d'impression pour la réalisation de biopuces à l'ADN. Médecine humaine et pathologie. Université Paul Verlaine - Metz, 2007. Français. NNT : 2007METZ006S . tel-01748972

HAL Id: tel-01748972

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748972>

Submitted on 29 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THÈSE DE DOCTORAT
PRÉSENTÉE A
L'UNIVERSITÉ DE METZ
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE METZ
SPÉCIALITÉ : MECANIQUE PRODUCTIQUE

PAR

Manuel VITASSE

Conception d'une nouvelle tête
d'impression
pour la réalisation de biopuces à ADN

SOUTENUE LE 10 mai 2007 DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Mr Philippe BIDAUD Rapporteur
Mr Nicolas CHAILLET Rapporteur
Mr Stanislas DU MANOIR Examineur
Mr Bernard JOST Examineur
Mr Patrick ZATTARIN Examineur
Mr Gabriel ABBA Directeur de Thèse
Mr André EBERHARDT Directeur de Thèse

Les travaux relatifs à cette thèse ont été effectués au
Laboratoire de Génie Industriel et de Production Mécanique (LGIPM),
ENIM Île du Sauley, F-57045 METZ Cedex 1



Remerciements

Les travaux présentés dans ce mémoire ont été effectués à l'ENI de Metz dans le cadre d'un co-encadrement entre l'équipe Conception d'Eléments de Machines et Actionneurs Electromécaniques (CEMA) du Laboratoire de Génie Industriel et Production Mécanique (LGIPM) et le Laboratoire de Physique et Mécanique des Matériaux (LPMM).

J'exprime ma profonde reconnaissance à mes rapporteurs, Monsieur Philippe BIDAUD, professeur à l'Université Marie Curie, Paris 6, et Monsieur Nicolas CHAILLET, professeur à l'Université de Franche-Comté qui ont porté un regard critique et pertinent sur mon manuscrit.

Je remercie très vivement mes examinateurs, Monsieur Stanislas DU MANOIR et Monsieur Bernard JOST, pour l'honneur qu'ils m'ont fait d'être membres du jury et d'apprécier mon travail.

Je voudrais également témoigner de ma reconnaissance à Monsieur Gabriel ABBA, mon directeur de thèse, professeur à l'ENI de Metz, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour toute sa confiance durant cette thèse. Je tiens à lui adresser mes vifs remerciements pour toute sa disponibilité et la façon dont il a partagé ses connaissances qui ont permis de faire progresser cette recherche.

Je remercie vivement Monsieur André EBERHARDT, mon autre directeur de thèse, professeur à l'ENI de Metz pour l'aide importante qu'il m'a apporté tout au long de cette étude, tant sur le plan scientifique que sur celui de l'encadrement.

Je remercie également Monsieur Patrick ZATTARIN, mon encadrant, maître de Conférences à l'IUT de Metz, dont l'aide a été précieuse pour la réussite et la finalisation de ce travail.

Je tiens à remercier l'ENI de Metz, son directeur Monsieur Pierre Padilla et le Conseil Régional de Lorraine pour l'intérêt qu'ils ont su porter à la thématique Biopuces et pour les soutiens financiers de ma recherche.

Je remercie toute l'administration de l'ENI de Metz qui a permis de réaliser mes travaux dans ses locaux.

Je suis très reconnaissant à toutes les personnes du LGIPM et de l'équipe CEMA, pour leurs conseils techniques et scientifiques et le temps qu'ils m'ont accordé.

Que tous les permanents et doctorants de l'ENI de Metz soient assurés de ma gratitude. Chacun d'entre eux a contribué à l'aboutissement de mon travail. Je les remercie de leur amitié et de leur soutien durant ces années.

Je remercie toutes les personnes qui m'ont apporté une aide scientifique, technique ou administrative pendant la thèse. J'exprime tous mes remerciements à Mesdames Cathy JUNG et Dominique KREICHER et Monsieur Sébastien CARRE pour toute leur aide dans la réalisation de ce travail.

Enfin, comment ne pas associer à mon parcours, mes parents, ma famille, mes amis qui m'ont toujours entouré de leur profonde affection et qui m'ont soutenu pendant toutes mes études ; comment ne pas remercier Hélène ma compagne depuis près de 5 ans, qui dut supporter mes sauts d'humeurs, mes joies, surtout mes craintes et m'offrir ses sourires pour détourner mon attention de mes tourments.

Table des matières

Table des figures	x
Liste des tableaux	xi
Liste des symboles	xiii
Introduction Générale	1
1 Les biopuces et leur fabrication	5
1.1 Introduction	5
1.2 Les biopuces, tour d’horizon	5
1.2.1 Les biopuces matricielles	5
1.2.2 La microfluidique	6
1.2.3 L’interface vivant-électronique	7
1.3 La puce à ADN	8
1.3.1 Notions de biologie moléculaire	8
1.3.2 L’analyse par puce à ADN : description	10
1.3.3 Les applications	13
1.3.4 Le contexte actuel et les enjeux	15
1.4 La conception et réalisation des biopuces matricielles	16
1.4.1 L’évolution des formats	16
1.4.2 La fabrication	18
1.4.3 Le dépôt par contact	19
1.4.4 Le dépôt par projection	21
1.4.5 La synthèse <i>in situ</i>	23
1.4.6 Des technologies émergentes	26
1.5 Développement d’un appareillage pour la réalisation de biopuces	27
1.5.1 Origine du projet	27

1.5.2	La technologie développée	27
1.5.3	Introduction à l'approche des nouveaux travaux	28
2	Le robot micropipeteur	31
2.1	Introduction	31
2.2	Analyse du besoin	32
2.2.1	La réalisation de puces matricielles spottées	32
2.2.2	Les critères requis	35
2.3	Présentation des dispositifs existants	37
2.3.1	Description du robot micropipeteur	38
2.3.2	Principe de fonctionnement	39
2.3.3	Les outils de dépôt	43
2.4	Objectifs des travaux	47
2.5	Analyse des performances du prototype	51
2.5.1	Le contrôle de la force d'appui	51
2.5.2	La précision en positionnement	52
2.5.3	La productivité	53
2.5.4	Conclusion de l'analyse	63
2.6	Solution envisagée	63
2.6.1	Principe de fonctionnement et avantages	64
2.6.2	Les cycles standards de production	65
2.6.3	Paramètres de l'étude	71
2.6.4	Analyse de la productivité	76
2.6.5	Conclusion sur la solution envisagée	78
2.7	Conclusion	79
3	Vers la microrobotique	81
3.1	Introduction	81
3.1.1	Cahier des charges	82
3.1.2	La microrobotique	83
3.2	Les micro-actionneurs et leurs principes	84
3.2.1	Introduction	84
3.2.2	Les actionneurs électromagnétiques	85
3.2.3	Les actionneurs électrostatiques	85
3.2.4	Les actionneurs thermiques	86

3.2.5	Les actionneurs hydrauliques et pneumatiques	87
3.2.6	Les actionneurs piézoélectriques	88
3.2.7	Les actionneurs magnétostrictifs	89
3.2.8	Les actionneurs à mémoire de forme	90
3.2.9	Choix de la technologie d'actionnement	94
3.3	Les guidages élastiques	96
3.3.1	Introduction	96
3.3.2	Les mécanismes élastiques	96
3.3.3	Caractéristiques des guidages élastiques	96
3.3.4	Les guidages à 1 DDL en translation	100
3.3.5	Bilan	101
3.4	Conclusion	102
4	Conception d'un dispositif élastique précis	103
4.1	Introduction	103
4.2	Méthodologie de conception	104
4.2.1	Approche mécanique des actionneurs en AMF	104
4.2.2	Conception d'une structure élastique	105
4.2.3	Fondements théoriques	107
4.3	Adaptation des structures planes	107
4.3.1	Introduction	107
4.3.2	Le parallélogramme à deux lames	108
4.3.3	Les paliers du type « spiders »	113
4.3.4	Bilan	115
4.4	Etude d'une nouvelle lame flexible	117
4.4.1	Introduction	117
4.4.2	Démarche préliminaire	117
4.4.3	Optimisation	119
4.4.4	Conception d'un palier élastique	124
4.4.5	Expérimentation	127
4.4.6	Synthèse des résultats	131
4.5	Conception de guidages particuliers	131
4.5.1	Configuration 1	131
4.5.2	Configuration 2	132
4.6	Conclusion	134

5 Développement d'un actionneur pour la sélection des outils	135
5.1 Introduction	135
5.2 Présentation du mécanisme proposé	136
5.3 Eléments pour le dimensionnement de l'actionneur en AMF	138
5.3.1 Aspect mécanique des éléments en AMF	138
5.3.2 Le matériau AMF	139
5.3.3 Le montage différentiel	143
5.4 Réalisation du prototype	147
5.4.1 Présentation du prototype	147
5.4.2 Eléments d'analyse de la liaison glissière	148
5.4.3 Dimensionnement mécanique de l'actionneur différentiel	153
5.4.4 Montage des ressorts	155
5.4.5 La commande d'activation	158
5.5 Analyse thermique	159
5.5.1 Modélisation	159
5.5.2 Fréquence de fonctionnement	162
5.5.3 Expérimentation	165
5.6 Adaptation à une tête d'impression de 1536 aiguilles	166
5.7 Conclusion	167
Conclusions et perspectives	169
Bibliographie	185

Table des figures

1.1	Principe des biopuces matricielles	6
1.2	Biopuce matricielle	6
1.3	Laboratoire sur puce	7
1.4	Molécule d'ADN	9
1.5	Hybridation de l'ADN	9
1.6	Structure d'une puce à ADN.	10
1.7	Phase de réaction	11
1.8	Mesure de différences d'expression par puce à ADN	12
1.9	Macroarray	17
1.10	Microarray	17
1.11	Dépôt par contact.	19
1.12	Robot micropipeteur	20
1.13	Technologie Jet d'encre	21
1.14	Contamination des dépôts environnants avec technologie jet d'encre	21
1.15	Dépôt par champ électrique	22
1.16	Electrospray	23
1.17	Dépôt par utilisation de l'énergie acoustique	23
1.18	Synthèse <i>in situ</i> par photolithographie	24
1.19	Synthèse <i>in situ</i> à l'aide des matrices d'éjecteurs	25
1.20	Technologies émergentes de dépôt	26
1.21	Robot micropipeteur développé en partenariat avec l'IGBMC	28
1.22	Evolution du marché des biopuces	29
2.1	Plaques de titration standards	32
2.2	Opération de transfert des composés biologiques sur les lames supports	33
2.3	Biopuce matricielle avec spots répartis en sous-matrices	33
2.4	Chambre d'hybridation	34

TABLE DES FIGURES

2.5	Dimensions maximales de l'aire d'impression	34
2.6	Grille de dépôts	35
2.7	Micropipeteur robotisé de l'IGBMC	38
2.8	Matrice de spots réalisée avec une tête d'impression	41
2.9	Ajustement du nombre des outils de dépôt sur la tête d'impression . . .	41
2.10	L'impression matricielle	42
2.11	Schéma des dépôts.	43
2.12	Aiguille à pointe pleine	44
2.13	Aiguilles Telechem	45
2.14	Pin and ring d'Affymetrix.	45
2.15	Pointe avec réservoir	46
2.16	Micropointes silicium	46
2.17	Micro-tube de dépôt mis au point avec l'IGBMC.	47
2.18	Appui de la pointe de l'outil sur la lame support	48
2.19	Erreur de positionnement de la pointe de l'outil de dépôt	49
2.20	Termes définissant les caractéristiques de positionnement statique d'un axe robotisé	50
2.21	Dispositifs compliants de guidage sur les têtes d'impression actuelles . .	52
2.22	Axes de positionnement du robot micropipeteur	52
2.23	Déplacements de la tête d'impression pendant un cycle de production .	54
2.24	Diagramme de vitesse des axes motorisés du robot micropipeteur. . . .	58
2.25	Déplacements de la tête d'impression sur le plateau à lames supports .	59
2.26	Evolution de la vitesse de production en fonction de N_P du prototype actuel	61
2.27	Evolution des performances en vitesse de production en fonction de N_L du prototype actuel	61
2.28	Fractionnement de la matrice de dépôt en sous-matrices	62
2.29	Performance en productivité des principaux robots micropipeteurs du marché	62
2.30	Représentation du robot micropipeteur avec une tête de 1536 outils . .	64
2.31	Représentation du fonctionnement du système de sélection des outils de dépôt	64
2.32	Représentation de groupes d'outils situés simultanément à la verticale de lames	66
2.33	Phases successives du cycle d'impression n°1	68

2.34	Phases successives du cycle d'impression n°2	69
2.35	Décalage progressif de la matrice de dépôt sur les lames successives	69
2.36	Phases successives du cycle d'impression n°3	70
2.37	Espacement des matrices de dépôts multiple de l'entraxe des outils	71
2.38	Orientation principale des différents organes du robot micropipeteur	72
2.39	Configuration d'orientation n°2 du robot micropipeteur	74
2.40	Représentation des déplacements de la tête proposée avec le cycle de fonctionnement n°3	75
2.41	Evolution de la productivité de notre protope équipé de la tête proposée	76
2.42	Evolution de la productivité de la tête proposée en fonction de N_{PS}	77
2.43	Evolution de la productivité de la tête proposée en fonction de N_L	77
2.44	Gain en productivité	79
3.1	Contrôle de la position verticale des outils de dépôts	81
3.2	Erreurs de positionnement vertical de la pointe de l'outil et de la surface de dépôt	82
3.3	Micro-actionneur électromagnétique linéaire à architecture plan	85
3.4	Schéma de principe d'un actionneur électrostatique	86
3.5	Structure et représentation du CSLA	86
3.6	Actionneurs thermiques	87
3.7	Actionneur thermique avec chauffage non uniforme	87
3.8	Déformation d'une céramique piézoélectrique soumise à une tension électrique	88
3.9	Élément piézoélectrique déposé sur une lame	89
3.10	Actionneur piézoélectrique constitué d'une série de poutres en flexion	89
3.11	Principe de l'effet mémoire des AMF	90
3.12	Actionneurs AMF en fils ou ressorts	91
3.13	Structure d'une micropompe avec deux films fins en AMF	92
3.14	Structures monolithiques en AMF	92
3.15	Table XY développée à l'EPFL de Lausanne	96
3.16	Amincissements locaux	98
3.17	Barre de torsion	98
3.18	Lame flexible à 3 DDL	98
3.19	Membrane flexible à 3 DDL	99
3.20	Approximation des corps rigides de la lame en grand déplacement	99

3.21	Guidages à 1 DDL en translation du type parallélogramme	100
3.22	Guidage à trajectoire rectiligne	101
3.23	Membranes planes découpées en « spiders » et gaufrées	101
4.1	Microlevier flexible pour le contrôle de l'appui lors du dépôt	103
4.2	Actionneur double sens en alliage à mémoire de forme avec structure élastique de rappel	105
4.3	Caractéristique force / déplacement d'un actionneur en AMF	106
4.4	Schématisme d'un guidage à deux lames parallèles	108
4.5	Modèle de sollicitation d'une lame de guidage flexible	108
4.6	Déformation maximale d'une lame plane simple	110
4.7	Evolution des rigidités transverses d'une lame plane en flexion	111
4.8	Déplacement radial de la partie mobile d'un guidage parallélogramme .	112
4.9	Branches compensées flexibles sous l'effet d'une sollicitation radiale . .	112
4.10	Branche compensée flexible sous l'effet d'une sollicitation latérale . . .	113
4.11	Vue supérieure de l'implémentation de paliers à lames simples	113
4.12	Résistance axiale d'une lame plane d'un montage hyperstatique	114
4.13	Représentation d'une sollicitation transverse appliquée à un palier	114
4.14	Modules de paliers élastiques composés de deux étages en série de lames	115
4.15	Représentation partielle d'une membrane plane	117
4.16	Membrane « gaufrée » à profil à ondulations circulaires	118
4.17	Schématisme d'un mécanisme bistable constitué de deux lames flexibles	118
4.18	Caractéristique force-déplacement axial d'une lame bistable	118
4.19	Modélisation en corps pseudo-rigides d'un mécanisme bistable à lames .	119
4.20	Modèle d'optimisation de lame avec un profil préformé à l'état non contraint	119
4.21	Représentation du comportement des lames préformées en sollicitation .	121
4.22	Modèles étudiés pour détermination de l'inclinaison de l'axe principal .	121
4.23	Effort résistant des lames préformées en arc double	122
4.24	Déformations maximales des lames préformées en arc double	122
4.25	Rigidités transverses d'une lame en arc double	123
4.26	Rigidités transverses d'une lame en arc double dont le centre est bloqué en rotation	124
4.27	Représentations du palier élastique proposé	125
4.28	Comportement mécanique du palier élastique proposé	125

4.29	Comportement transverse du palier élastique proposé	126
4.30	Représentation du palier proposé avec une bague de liaison du centre des lames	126
4.31	Paliers élastiques monolithiques en PEHD	127
4.32	Comportement axial des paliers en PEHD	128
4.33	Comportement transverse des paliers en PEHD	128
4.34	Caractéristique mécanique de l’alliage de cuivre béryllium	129
4.35	Paliers élastiques réalisés en Cu-Be	129
4.36	Mise en forme des lames de Cu-Be en arc double par emboutissage . . .	130
4.37	Comportement axial des paliers en Cu-Be	130
4.38	Guidage à 1 DDL en configuration 1	132
4.39	Guidage à 1 DDL en configuration 2	132
4.40	Comportement axial de guidages en configuration 2 constitué de deux paliers identiques	133
4.41	Comportement axial de guidages en configuration 2 constitué de deux paliers à rigidité différente	133
5.1	Principaux organes du mécanisme de sélection des outils de dépôt . . .	136
5.2	Circuit électrique équivalent pour la tête d’impression active	137
5.3	Représentation des différentes positions de l’outil de dépôt	137
5.4	caractéristique force-allongement d’un ressort hélicoïdal en AMF à dif- férentes températures	138
5.5	Domaine d’utilisation du matériau AMF	140
5.6	Etapes de fabrication des ressorts en AMF	141
5.7	Caractéristique allongement-température d’un ressort en Ni-Ti	142
5.8	Caractéristique de force résistante en charge -allongement d’un ressort en Ni-Ti	142
5.9	Amplitude du déplacement de l’outil	144
5.10	Caractéristique force-déplacement de l’actionneur double sens avec mon- tage différentiel de deux éléments en AMF	144
5.11	Cycle de fonctionnement de l’actionneur différentiel	145
5.12	Caractéristique force-déplacement de l’actionneur double sens avec prise en compte de la dispersion des caractéristiques mécaniques des éléments AMF	146
5.13	Représentation du prototype proposé de la tête d’impression.	147
5.14	Prototype réalisé.	147

TABLE DES FIGURES

5.15	Représentation de l'aiguille de dépôt.	148
5.16	Modélisation du guidage avec paliers lisses	150
5.17	Représentation du mécanisme de rattrapage du jeu	152
5.18	Correction de la position de la pointe de l'aiguille	153
5.19	Démarche du dimensionnement des ressorts de l'actionneur différentiel .	154
5.20	Abaque de dimensionnement des ressorts de l'actionneur différentiel . .	155
5.21	Essais de soudure par décharge électrique d'un Ni-Ti avec un cuivre . .	156
5.22	Connexions des extrémités des ressorts en AMF.	157
5.23	Commande réalisée pour l'activation les actionneurs du prototype . . .	158
5.24	Signal électrique d'alimentation pour l'activation d'un actionneur diffé- rentiel.	159
5.25	Réponse thermique de l'élément AMF alimenté par des impulsions élec- triques	161
5.26	Réponse thermique d'un élément AMF avec transition de phase critalline	162
5.27	Amplitude du courant électrique d'alimentation des ressorts AMF du prototype	163
5.28	Refroidissement des ressort en AMF du prototype	164
5.29	Conception combinant l'isolation thermique et le refroidissement par flux d'air coaxial des éléments en AMF	167

Liste des tableaux

1.1	Synthèse des principales techniques de fabrication des microarrays . . .	28
2.1	Appareils les plus répandus sur le marché	37
2.2	Dimensions minimales de la matrice de spots	41
2.3	Densités de dépôts	43
2.4	Vitesses et accélérations maximales des axes du robot	57
2.5	Durées des opérations élémentaires pour l'analyse de la productivité. . .	60
2.6	Valeurs de N_{GS} selon la configuration du robot micropipeteur	73
2.7	Durées des opérations élémentaires du robot équipé de la tête d'impression proposée	75
3.1	Comparaison des différentes technologies de micro-actionnement	94
3.2	Matériaux appropriés à la réalisation de structures flexibles	100
4.1	Paramètres prédéfinis pour la conception de la structure élastique de guidage.	107
4.2	Récapitulatif des caractéristiques dimensionnelles des différentes structures planaires envisageables.	116
4.3	Données expérimentales du palier à lames en arc double en PEHD . . .	127
4.4	Données expérimentales des paliers à lames en arc double en Cu-Be . .	129
5.1	Propriétés de trois alliages commerciaux	139
5.2	Limites d'utilisation préconisées de l'alliage Ni-Ti fourni	140
5.3	Propriétés du Ni-Ti utilisé	143
5.4	Performances de divers procédés de fabrication	149
5.5	Valeurs calculées de l'erreur de positionnement de la pointe pour différents ajustements alésage-arbre préconisés	151
5.6	Contraintes pour le dimensionnement des AMF	153
5.7	Dimensions des ressorts hélicoïdaux en AMF réalisés pour le prototype. .	155

Liste des symboles

A	Surface
$A_{i\ max}$	Accélération (ou décélération) maximale de l'axe i du prototype
A_f	Température de fin de transformation austénitique
A_s	Température de début de transformation austénitique
α	Inclinaison de l'axe principal
b	Largeur
β	Angle d'orientation d'une sollicitation transverse
c	Course de l'actionneur
d	Diamètre du fil
D	Diamètre d'enroulement d'un ressort hélicoïdal
$D_{alesage}$	Diamètre de l'alésage du palier lisse
$D_{aiguille}$	Diamètre de l'aiguille
D_i	Déplacement selon l'axe i
δ	Allongement
e	Epaisseur
e_p	Erreur en positionnement
E	Module d'élasticité
ϵ	Déformation
f	Flèche
F_{appui}	Force d'appui de la pointe de l'outil sur la lame support
F_{axial}	Force axiale
G	Module de cisaillement
G_A	Module de cisaillement apparent en phase austénitique
G_M	Module de cisaillement apparent en phase martensitique
γ	Cisaillement
h	Coefficient de convection
H	Hauteur du guidage lisse
I	Intensité
I_y	Moment quadratique de la section orientée selon Y
j	Jeu
K	Rigidité

LISTE DES SYMBOLES

K_{axial}	Rigidité axiale
$K_{lateral}$	Rigidité latérale
K_{radial}	Rigidité radiale
$K_{transv\beta}$	Rigidité transverse orientée d'un angle β
κ	Coefficient correcteur de répartition des contraintes dans un ressort
l	Longueur
L	Chaleur latente
L_d	Longueur développée
L_{appui}	Plage de déplacement pour appui
L_{libre}	Plage de déplacement libre de l'outil
L_P	Longueur de la pointe de l'outil
$L_{Pre\sigma}$	Longueur de précontrainte
λ	Déplacement radial parasite
M	Etendue de l'écart de position
M_f	Température de fin de transformation martensitique
M_s	Température de début de transformation martensitique
n	Nombre de courbures du profil préformé
N_a	Nombre de spires
$N_{colonne}$	Nombre de colonnes de la matrice de lames
n_{etage}	Nombre d'étages de lames en série d'une branche compensée
N_G	Nombre de groupes diviseur de la matrice de 1536 outils de la tête d'impression
N_{GS}	Nombre de groupes d'outils situés simultanément à la verticale d'une lame
$N_{GS\ max}$	Nombre maximal de groupes d'outils situés simultanément à la verticale d'une lame
$N_{GS\ moy}$	Nombre moyen de groupes d'outils situés simultanément à la verticale d'une lame
N_{Gx}	Nombre de groupes d'outils sur la tête selon X
N_{Gy}	Nombre de groupes d'outils sur la tête selon Y
N_L	Nombre de lames
N_M	Nombre de sous-matrices
N_P	Nombre d'outils de dépôt
N_{PS}	Nombre d'outils de dépôt actionnés simultanément
N_R	Nombre de réplcats
$N_{rangée}$	Nombre de rangées de la matrice de lames
N_{RO}	Nombre réduit d'opérations de déplacements ou de dépôts effectués au cours d'un cycle d'impression
N_{ROx}	Nombre réduit d'opérations avec un déplacement de la tête selon X
N_{ROy}	Nombre réduit d'opérations avec un déplacement de la tête selon Y

$N_{S/c}$	Nombre de spots déposés lors d'un cycle de production
p	Pas
P_{adm}	Pression admissible
P_{outil}	Poids de l'outil de dépôt
$Prod$	Productivité
φ	Imprécision angulaire
r	Rayon de courbure
R	Résistance électrique
R	Répérabilité en positionnement
R_{guid}	Résistance du guidage dû aux frottements
ρ	Résistivité électrique
s_{Gx}	Dimension des groupes d'outils selon X
s_{Gy}	Dimension des groupes d'outils selon Y
$s_{L larg}$	Entraxe des lames selon leur largeur
$s_{L long}$	Entraxe des lames selon leur longueur
s_P	Entraxe des outils de dépôt
s_s	Entraxe des dépôts
σ	Contrainte de traction/compression
t	Temps
T	Température
$t_{A \rightarrow M}$	Durée de la transformation de phase cristalline au refroidissement
t_c	Durée d'un cycle de production du prototype
t_{c1}	Durée du cycle de production n°1 avec la tête proposée
t_{c2}	Durée du cycle de production n°2 avec la tête proposée
t_{c3}	Durée du cycle de production n°3 avec la tête proposée
t_{chauff}	Durée du chauffage
t_d	Durée de la phase de dépôt
t_d'	Durée de la phase de dépôt avec la tête proposée
t_i	Durée pour accomplir un déplacement D_i suivant l'axe i
t_{interm}	Durée intermédiaire entre l'activation de deux ressorts antagonistes
T_∞	Température ambiante
$t_{M \rightarrow A}$	Durée de la transformation de phase cristalline au chauffage
t_p	Durée pour le prélèvement des solutions
$t_{refroid}$	Durée du refroidissement
$t_{s_{Gx}}$	Durée pour accomplir un déplacement correspondant à la dimension d'un groupe d'outil selon X
$t_{s_{Gy}}$	Durée pour accomplir un déplacement correspondant à la dimension d'un groupe d'outil selon Y
$t_{s_{L larg}}$	Durée pour accomplir un déplacement correspondant à la largeur d'une lame

LISTE DES SYMBOLES

$t_{s_L \text{ long}}$	Durée pour accomplir un déplacement correspondant à la longueur d'une lame
t_w	Durée pour la décontamination des outils de dépôt
$t_{xy G}$	Durée du déplacement de la tête pour le changement de groupe d'outils
$t_{xy GL}$	Durée du déplacement de la tête pour le changement de groupe de lames
$t_{xy L}$	Durée du déplacement de la tête pour le changement de lame
$t_{xy s_s}$	Durée du déplacement de la tête pour le dépôt d'un répliat
τ	Contrainte de cisaillement
θ	Angle d'arc
$V_{i \text{ max}}$	Vitesse maximale de l'axe i du prototype

Introduction Générale

Depuis la découverte de la structure de la molécule d'ADN¹ par J.D. Watson et F.H.C. Crick en 1953, la biologie moléculaire voit son histoire s'accélérer [115]. Le séquençage du génome de plusieurs êtres vivants et du génome humain ont pu être réalisés. Les conséquences scientifiques et médicales du séquençage des génomes sont considérables : compréhension du fonctionnement et de l'évolution des organismes, diagnostic génétique et thérapie génique, nouveaux médicaments, etc. La pratique de la biologie moléculaire s'est alors généralisée. Mais au-delà de ces retombées, le séquençage des génomes a engendré d'importants développements techniques et technologiques. C'est ainsi qu'ont vu le jour de nouveaux dispositifs d'analyse : les puces à ADN [47, 95, 145].

Une puce à ADN est constituée d'un substrat en silicium, en verre ou en plastique doté d'une matrice de cellules bioréactives, contenant des fragments d'ADN. Ces puces ont l'avantage, par rapport aux méthodes classiques d'analyse, de permettre la réalisation d'une importante quantité de tests simultanément dans des conditions physiques (température, pression, ...) identiques sur une surface de réaction de quelques cm² seulement.

Les puces à ADN produites par systèmes robotisés ont été introduites dans le milieu des années 1990. Depuis, la biologie et la biochimie sont en train de connaître une révolution similaire à celle de l'informatique au moment de l'apparition des microprocesseurs, dans les années 1970. En informatique, les unités de calcul qui occupaient des pièces entières se réduisent aujourd'hui à quelques millimètres carrés, avec des puissances opérationnelles phénoménales. Il en sera vraisemblablement de même pour le laboratoire de biologie car la miniaturisation et l'automatisation des procédés conduisent à des expériences à haut débit, générant simultanément un grand nombre d'informations. Au-delà de l'analyse des gènes, la technique des puces est étendue à d'autres types de composés comme les protéines et de nouvelles fonctions sont développées. Cet outil alors dénommé « biopuce » est maintenant utilisé en pharmacogénomique, pour la détection de maladie, en toxigénomie, dans l'agroalimentaire, dans le domaine de l'environnement, etc.

Le développement de cet outil en pleine croissance suscite une importante activité

¹Acide DésoxyriboNucléique

de recherche dans de nombreux domaines [134]. Cette technologie repose en effet sur la combinaison des techniques de la biologie moléculaire, de la chimie, de la micro-électronique, de la mécanique, de la robotique et de l'informatique. Si la biochimie s'occupe de la synthèse des monobrins d'ADN, de la chimie des surfaces et de la fixation des sondes, il n'en reste pas moins qu'il faut trouver une méthode et des procédés pour réaliser les puces à ADN.

La clé du développement des technologies de fabrication de biopuces est la miniaturisation. Il est souhaité de disposer sur une même surface des centaines, des milliers voire des dizaines de milliers de réactifs de différentes compositions avec un volume de plus en plus faible. Le coût des réactifs est en effet élevé. Cette technique induit également une diminution de la quantité de solution test nécessaire pour l'analyse, et permet d'améliorer la cinétique de réaction de la biopuce. Mais pour procéder à une analyse complète et réussie avec des puces génétiques, et pour développer les applications de cette technique d'analyse, des instruments économiques sont nécessaires. Ils doivent fabriquer rapidement, facilement et de manière précise des matrices denses d'échantillons sur un grand nombre de lames de microscopes ou d'éléments similaires à des lames. Cette longue liste met en évidence la difficulté de trouver une technique de réalisation qui remplit toutes les conditions.

Différentes technologies ont été développées pour la production de ces biopuces, et toutes présentent des particularités distinctes. Parmi elles, le robot micropipeteur, système basé sur la technique de dépôt par contact de micro-pointes, est un procédé reconnu pour sa simplicité et sa flexibilité d'utilisation. Il est actuellement un appareil privilégié et largement répandu pour la fabrication des biopuces à la carte, notamment dans les laboratoires de recherche et d'analyse biologique.

Avec le robot micropipeteur, l'opération de fabrication des biopuces consiste à transférer les composés fluidiques à partir de plaques réservoirs, appelées plaques de titration, vers les lames d'analyse où ils sont déposés sous la forme de fines gouttelettes. Selon l'application, le volume déposé varie approximativement entre 0,1 et 1 nl. La tâche est réalisée à l'aide d'une tête d'impression composée d'une matrice de plusieurs dizaines d'outils de dépôt, s'apparentant à des aiguilles disposées verticalement, à pointe très fine (micro-pointe) et de gérer le positionnement précis des gouttelettes déposées. Un système robotisé cartésien programmable permet d'automatiser la production.

Ce travail fait suite à un premier développement réalisé avec l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) de l'Université Louis Pasteur à Strasbourg en matière de production de puces à ADN. Un prototype de robot micropipeteur, encore appelé robot « spotter », a permis de déposer un brevet pour valider la technique de dépôt [3]. L'appareil est actuellement en fonctionnement à l'IGBMC.

Dans ce contexte, cette thèse est consacrée à l'étude de solutions mécaniques pour l'amélioration des performances du procédé en termes de temps de fabrication, de flexibilité, et de précision en positionnement des dépôts.

La réduction progressive des dimensions des matrices de dépôts sur les biopuces nécessite en effet des mécanismes adaptés en précision pour le positionnement des outils de dépôt. De même, la miniaturisation des outils nécessite d'accroître sensiblement le contrôle du contact entre la pointe et la lame support lors du dépôt pour éviter la dégradation des composants en appui.

La miniaturisation conduit à une augmentation de la capacité des biopuces. L'allongement des temps d'impression peut entraîner une dégradation des dépôts. De plus, l'évaporation des solvants contenu dans les réservoirs des plaques de titration entraîne une modification des taux de concentration des solutions à transférer. On comprend la nécessité de développer des appareils de fabrication rapides pour conserver des temps de fabrication faibles. L'augmentation de la productivité et de la flexibilité des procédés de fabrication a en outre pour conséquence une diminution du coût et des délais d'approvisionnement en biopuces.

Les travaux sont orientés sur deux axes d'étude. Le premier concerne le développement d'une tête d'impression active qui consiste à sélectionner individuellement les outils de la matrice à chaque opération de dépôt grâce à des mini-actionneurs linéaires. Le second concerne la conception d'une structure flexible pour le guidage et le positionnement des outils de dépôt.

Le **premier chapitre** introduit le contexte. Il est consacré à la technologie des biopuces. Des informations sur leur fonctionnement sont apportées, en précisant notamment leurs différents composants. Les principales techniques de fabrications actuellement utilisées sont développées. Enfin, le prototype développé à l'IGBMC est présenté.

Le **deuxième chapitre** concerne une étude détaillée du robot micropipeteur. Une brève analyse du besoin en fabrication des puces à ADN et des robots micropipeteurs existants permet de préciser les motivations des travaux de cette thèse. Ensuite la productivité d'un robot micropipeteur est analysée en détail sur la base de notre prototype. La procédure de fonctionnement de la tête proposée est alors étudiée et les performances en terme de productivité sont présentées.

Dans le **troisième chapitre**, le cahier des charges des mécanismes à développer est élaboré. Nous présentons un état de l'art de la micro-robotique dans le contexte des biopuces, et plus particulièrement sur les différentes technologies d'actionnement disponibles dans ce domaine. Une analyse sur les mécanismes flexibles est également réalisée.

Le **quatrième chapitre** est consacré à la conception et au dimensionnement d'un dispositif élastique précis pour le guidage des outils de dépôt de la tête d'impression. La difficulté réside dans la petitesse des grandeurs physiques étudiées. En effet, d'une part les efforts mis en jeu doivent rester très faibles (quelques dixièmes de Newtons) et d'autre part les contraintes dimensionnelles conduisent à la conception d'une structure mécanique sur une surface de quelques millimètres carrés.

Enfin, le **cinquième chapitre** aborde le développement d'un prototype de la tête d'impression active proposée avec la sélection individuelle des outils de dépôt. Les fonctions guidage et actionnement sont décomposées pour faciliter la fabrication. L'actionneur proposé est fondé sur des ressorts hélicoïdaux en alliage à mémoire de forme. Les éléments concernant le fonctionnement et le dimensionnement de l'actionneur sont détaillés. La fabrication du prototype est présentée ainsi qu'une analyse thermique pour évaluer les principaux paramètres d'activation du système. Des essais sont réalisés pour valider le fonctionnement et les solutions technologiques retenues.

Enfin, des **conclusions et perspectives** terminent ce mémoire en dressant un bilan des travaux présentés et en ouvrant de nouvelles perspectives de développement.

Chapitre 1

Les biopuces et leur fabrication

1.1 Introduction

Ce premier chapitre présente une description rapide des différents types de biopuces. Ensuite, les puces à ADN sont définies, avec leur mécanisme de fonctionnement, les différents composants, les domaines d'application ainsi que leurs enjeux dans le contexte actuel. Les différentes techniques de fabrication de ces puces sont également décrites justifiant notamment les choix réalisés pour ce projet, en terminant par la présentation du contexte dans lequel sont réalisés les travaux.

1.2 Les biopuces, tour d'horizon

La technologie des biopuces pour l'analyse biologique est issue de la convergence de l'informatique, de la miniaturisation des techniques de robotisation et de la biologie.

Il convient de détailler les « biopuces » car ce terme générique vaste englobe différents concepts nouveaux, certains encore au stade expérimental. La recherche sur les biopuces se développe aujourd'hui essentiellement dans trois directions : les biopuces matricielles, la microfluidique et les systèmes à interface vivant-électronique [52].

1.2.1 Les biopuces matricielles

Les biopuces matricielles sont des biopuces constituées d'un composant planaire ou usiné en surface sur lequel est déposée une matrice (array) de sondes moléculaires de reconnaissance dont on veut mesurer les interactions avec les espèces biologiques d'un échantillon dénommé « cible » ¹.

¹Pour certaines applications, ce sont les cibles moléculaires qui sont disposées en matrice sur la biopuce.

Sur la figure 1.1, la cible à analyser est contenue dans un solution et tendra à se fixer sur une seule sonde par spécificité d'interaction. Un marqueur, incorporé à la cible, permet ensuite de visualiser ce résultat.

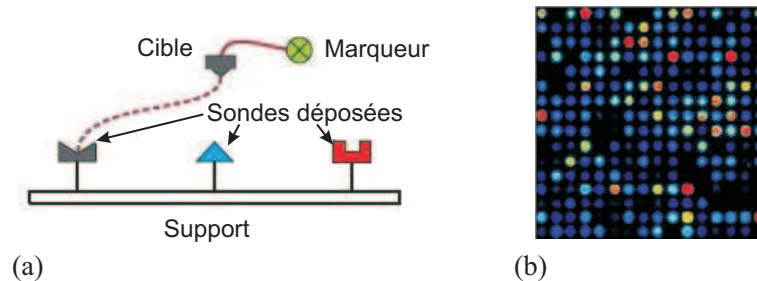


FIG. 1.1: Principe des biopuces matricielles (a) et résultats au scanner (b).

Au début des années 1990 apparaissent tout d'abord les *macroarray*, des puces à ADN sur membrane poreuse de Nylon, puis ces dispositifs ont été miniaturisés sur lame de verre ou silicium et sont appelées *microarray* [145] (figure 1.2). Elles sont maintenant bien décrites [23, 31, 99, 102] et couramment utilisées dans les laboratoires [40, 41, 73, 95, 127]. Leurs applications s'étendent aujourd'hui aux protéines [100, 109, 183], aux anticorps [6] ou aux enzymes.

Les biopuces matricielles font l'objet de nombreux développements, en particulier la densité des sondes est en constante augmentation afin de multiplier les tests réalisés simultanément. Néanmoins, il faut en outre améliorer la qualité et la flexibilité de cette technologie et réduire son coût encore relativement élevé.

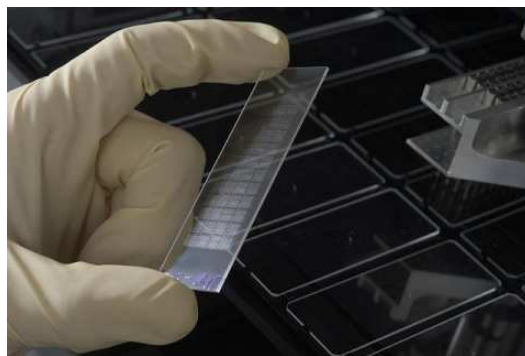


FIG. 1.2: Biopuce matricielle (du type *microarray*) composée d'une lame de microscope en verre.

1.2.2 La microfluidique

La microfluidique, fortement impliquée dans l'analyse biomédicale, permet de réduire le volume des prélèvements sur un patient par exemple, la consommation des réactifs, ainsi que le temps et le coût des analyses.

A cette échelle, les forces surfaciques ne sont pas négligeables, à tel point que les effets de la capillarité deviennent prépondérants par rapport à la gravité. Le mélange entre deux fluides se fera généralement par phénomène de diffusion.

Les systèmes présentent des motifs micrométriques ou sub-millimétriques pour permettre la manipulation et la dispense ou la gestion de fluides (micropointes, micropuits, microcanaux, microvalves, mélangeurs) sur une gamme de volume allant du picolitre au microlitre (figure 1.3).

1.2.3 L'interface vivant-électronique

L'idée consiste à réduire sur une puce toutes les opérations complexes de mise en œuvre dans le laboratoire d'analyse médicale (transport, mélange et chauffage des liquides, lecture des résultats) grâce à la microfluidique et aux technologies de la microélectronique.

Le laboratoire sur puce (lab-on-chip) pourrait aussi bien être utilisé à l'hôpital ou dans un laboratoire traditionnel d'analyses médicales qu'à domicile.

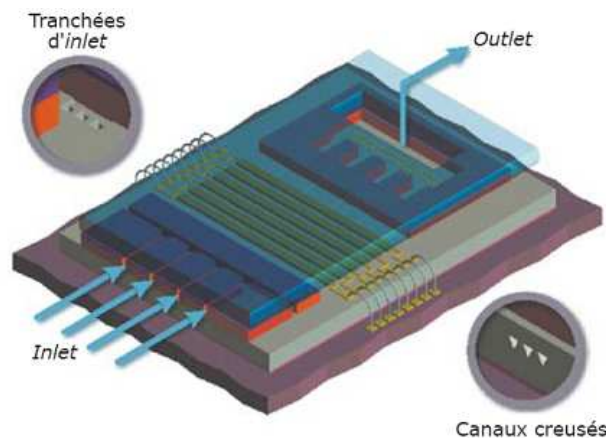


FIG. 1.3: *Laboratoire sur puce : Sur une plaque de silicium ou de verre sont gravés des microcanaux et des microréservoirs dans lesquels circulent les prélèvements à analyser et les réactifs (Léti et STMicroelectronics).*

A l'heure actuelle, cette technologie, certes prometteuse, est encore au stade expérimental. Sa faisabilité a été démontrée et on est à la recherche de terrains d'application.

A titre d'exemple, nous pouvons évoquer la puce intégrée développée par le Léti² avec la participation de la société STMicroelectronics³ (figure 1.3). Cette puce comporte un module de microfluidique pour le chargement des échantillons et leur amplification. Cette biopuce comporte aussi une zone pour l'analyse, de la présence des gènes d'intérêt, grâce à des électrodes d'or selon une technologie brevetée par le CEA.

²Léti : <http://www-leti.cea.fr>

³STMicrotechnics : <http://www.st.com>

1.3 La puce à ADN

La puce à ADN⁴ (DNA array) est la biopuce la mieux développée et actuellement la plus répandue. Elle est constituée de plusieurs milliers de fragments d'ADN connus, immobilisés sur un support solide selon une disposition ordonnée. Après avoir été soumise à une série d'opérations, elle permet de visualiser simultanément l'expression du génome (l'information génétique) d'une cellule donnée pour un contexte physiologique et/ou pathologique particulier [156].

Ainsi, la comparaison de deux expériences de puces à ADN sur deux cellules du même type l'une saine et l'autre malade peut permettre de découvrir des gènes exprimés uniquement dans la cellule saine, ou uniquement dans la cellule malade. On peut alors déduire que ces gènes ont sûrement une implication dans la maladie.

1.3.1 Notions de biologie moléculaire

1.3.1.1 L'ADN

L'ADN, découverte en 1953 par James Watson et Francis Crick (Prix Nobel de physique 1962), contient le patrimoine génétique d'une cellule. C'est une molécule gigantesque composée d'un enchaînement linéaire de millions d'unités appelées nucléotides. Ces nucléotides sont eux mêmes des molécules complexes résultant de l'association d'un sucre⁵, d'un groupement phosphate et d'une base azotée.

La molécule d'ADN, *in vivo*, se présente sous la forme de deux brins associés l'un à l'autre enroulés en double hélice. Ces deux brins ont une séquence parfaitement complémentaire, résultant de l'appariement des quatre bases azotées : l'Adénine (A) avec la Thymines (T) et la Cytosine (C) avec la Guanine (G). La structure de l'ADN est schématisée sur la figure 1.4.

Les molécules d'ADN de tous les êtres vivants sont formées par l'enchaînement de ces quatre bases. C'est le nombre et l'arrangement de ces bases qui donne à chaque organisme un code génétique unique contrôlant son développement et son fonctionnement.

Ainsi l'ADN présent dans une cellule de levure est constitué d'un enchaînement de 14 millions de nucléotides. L'enchaînement est de plusieurs dizaines de millions dans une cellule de mouche. L'ADN humain contient environ 3 milliards de paires de bases, groupées dans des gènes qui contrôlent les fonctions spécifiques et déterminent qui nous sommes, notre apparence et les maladies auxquelles nous pouvons être prédisposés.

⁴Acide DésoxyriboNucléique

⁵Désoxyribose noté (D).

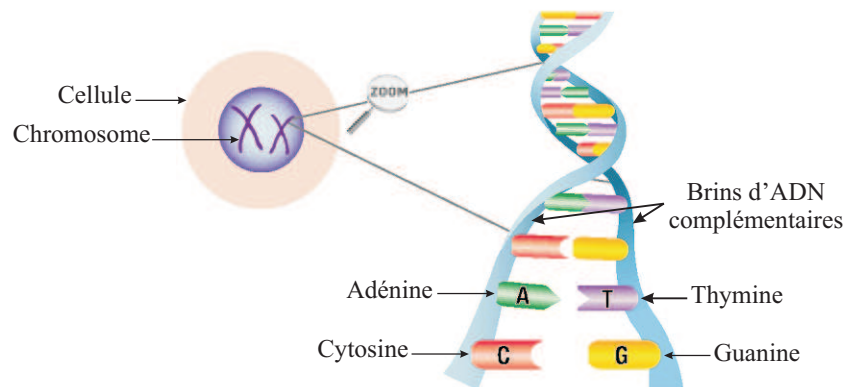


FIG. 1.4: Schématisation d'un segment de la molécule d'ADN

1.3.1.2 L'hybridation

L'ADN a la propriété de passer d'une structure double brin à une structure simple brin, de manière réversible (figure 1.5) [115]. Par analogie, on peut comparer ce mécanisme à celui de la fermeture éclair.

Cette réaction d'association est mieux connue sous le nom de réaction d'hybridation, issue des observations de E. Southern en 1975. La formation et la stabilité d'un double brin dépendent de nombreux facteurs en plus de la composition des bases : de la longueur des brins, de la complexité de la séquence, du pH, de la salinité, et de la température du milieu.

Elle est la base de nombreuses techniques de biologie moléculaire impliquant la mise en présence d'au moins deux brins simples d'acides nucléiques dans des conditions physico-chimiques bien précises.

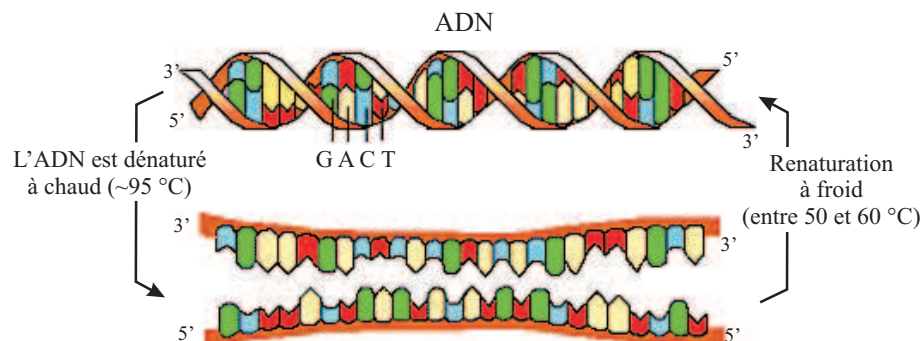


FIG. 1.5: L'hybridation de la molécule d'ADN.

1.3.2 L'analyse par puce à ADN : description

1.3.2.1 Structure de la puce

Une puce à ADN se présente comme une matrice d'Unités d'Hybridation (UH). Ces unités sont les monobrins d'ADN appelés « sonde » (figure 1.6), dont on connaît les séquences de bases, ou du moins une partie. La puce présente donc autant de points d'association possible pour identifier un ADN inconnu que d'unités d'hybridation.

Les supports se présentent sous la forme de surfaces planes ou poreuses, pouvant être dotées de puits, et composées de différents matériaux. Quel que soit le support choisi, il est traité pour former un réseau dense et régulier de micro-surfaces où sont greffés les brins d'ADN.

On distingue plusieurs types de puces selon la densité des unités d'hybridations, le mode de fabrication, la nature des fragments fixés à la surface et les méthodes d'hybridation. Les caractéristiques des puces les plus courantes sont décrites à la section 1.4.

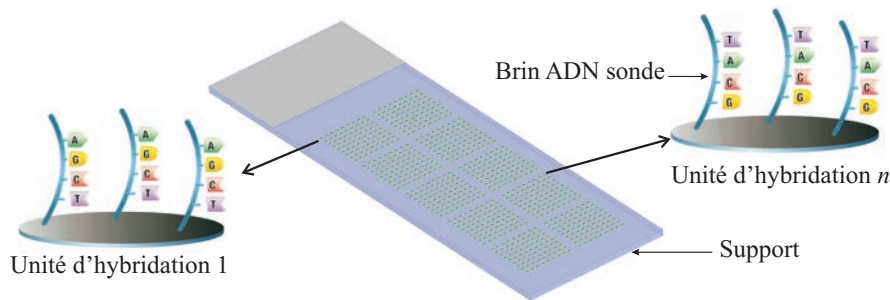


FIG. 1.6: Structure d'une puce à ADN.

1.3.2.2 Phase de réaction

La propriété d'hybridation (§ 1.3.1.2) des brins d'ADN complémentaires est la base du fonctionnement de la puce ADN [95].

L'idée est de mettre en contact les monobrins d'ADN à identifier, appelés « cibles », avec le maximum d'unités d'hybridation dont on connaît la séquence et la position sur la puce, afin qu'ils trouvent le cas échéant leur complémentaire pour une réaction d'hybridation (figure 1.7).

Polymerase Chain Reaction (PCR) Afin d'augmenter les probabilités d'hybridation, on réalise en général une amplification du brin d'ADN cible suivant la méthode de Polymerase Chain Reaction (PCR) [156]. Même présent en quantité infime dans un mélange, elle permet de multiplier rapidement un fragment d'ADN ou d'un gène précis pour obtenir des clones.

Concrètement, la surface réactive de la biopuce est plongée dans la solution biologique à analyser. Un processus relativement long avec une succession de cycles de chauffe - refroidissement et de circulation du fluide, permet de réaliser la phase fondamentale de réaction biopuce - solution biologique.

La puce hybridée est ensuite rincée afin d'évacuer les ADN cibles n'ayant pas réagi avec les sondes.

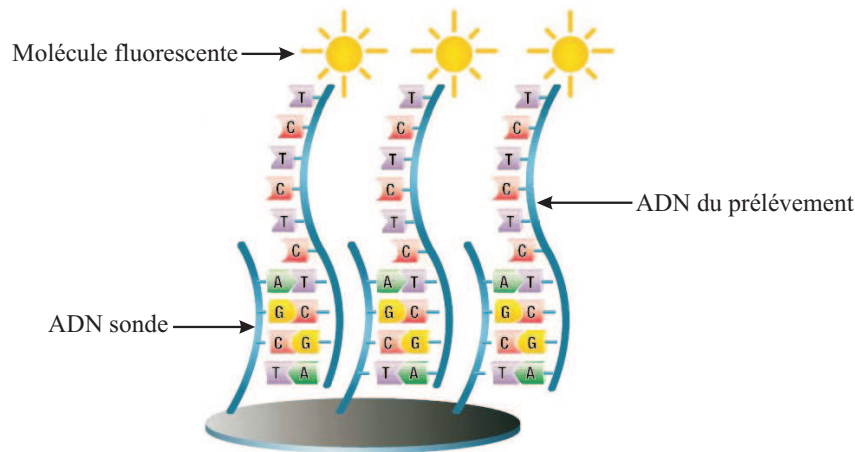


FIG. 1.7: Phase de réaction : hybridation des brins d'ADN cible avec les sondes fixées sur la puce.

1.3.2.3 Lecture et analyse des résultats

L'information sur le séquençage est alors obtenue en repérant les brins sonde hybridés.

Pour cela, des marqueurs fixés au préalable sur les brins cibles contenus dans la solution à analyser permettent de faire une lecture en position des unités d'hybridation ayant réagi. La méthode classique de lecture est la fluorescence : un laser excite les marqueurs fluorescents accrochés aux cibles et un microscope à fluorescence associé à un microscope scanne la biopuce. Enfin, un système informatique cartographie la matrice.

La détection de différents niveaux de fluorescence de chaque unité d'hybridation permet de détecter et de quantifier l'ensemble des séquences d'ADN d'une cellule en une seule expérience.

La figure 1.8 illustre la procédure de mesure par puce à ADN des différences d'expression entre les gènes de deux patients, par exemple l'un est malade du cancer tandis que l'autre est en bonne santé.

Les ARN⁶ messagers⁷ (ARNm) extraits des cellules des deux patients sont copiés en simples brins artificiellement synthétisés (ADNc⁸) (figure 1.8.(a)). L'ADN du premier patient est marqué avec un fluorochrome vert, tandis que l'ADN du second patient est marqué en rouge (figure 1.8.(b)). Les deux ADN cibles sont placés sur la matrice d'ADN de la biopuce (figure 1.8.(c)).

Après la phase d'hybridation avec la puce à ADN, la lecture au scanner présente alors deux images dont le niveau de gris représente l'intensité de la fluorescence lue. Si l'on remplace les niveaux de gris par des niveaux de vert pour la première image et des niveaux de rouge pour la seconde, on obtient en les superposant une image de couleurs composée de spots allant du vert (seulement de l'ADN du premier patient fixé) au rouge (seulement de l'ADN du second patient fixé) en passant par le jaune (ADN des deux patients fixé en quantité égale) (figure 1.8.(d)).

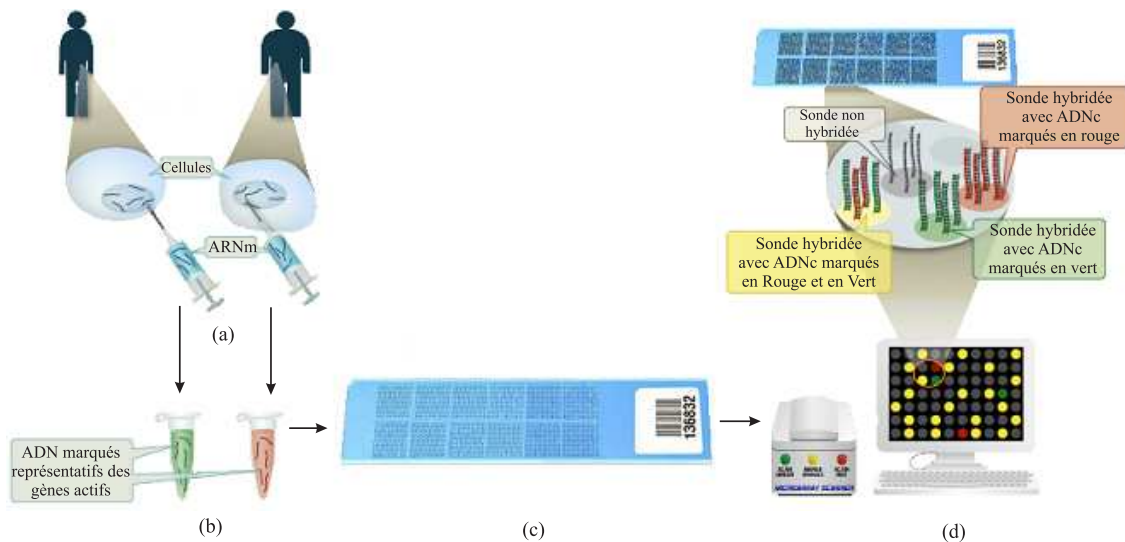


FIG. 1.8: Schématisation de la mesure des différences d'expression entre les gènes de deux patients par puce à ADN : (a) : extraction des ARN messagers de cellules, (b) préparation des cibles, (c) hybridation avec la biopuce, (d) lecture des niveaux de fluorescence par scanner.

Pour calculer le nombre de molécules d'ADN au départ, on mesure la quantité de signal dans la longueur d'onde d'émission du fluorochrome vert et la quantité de signal dans la longueur d'onde d'émission du fluorochrome rouge. Si le ratio fluorescence rouge

⁶L'acide robinucléique ou ARN est un polymère similaire à l'ADN en terme structurel et fonctionnel. Néanmoins, sa composition chimique est différente de celle de l'ADN et il est généralement court (50 à 5000 nucléotides).

⁷L'ARN messager ou ARNm est une copie de l'ADN présent à l'intérieur du noyau d'une cellule. Son rôle consiste à transporter l'information génétique recueillie du noyau. L'étape de formation de l'ARNm est dite transcription. On appelle transcriptome l'ensemble des ARN messagers transcrits.

⁸L'ADN complémentaire ou ADNc est un simple brin artificiellement synthétisé. C'est une copie d'un ARN.

/ fluorescence verte est supérieur à 1, le gène est plus exprimé chez le second patient, si ce ratio est inférieur à 1 (vert sur l'image en fausses couleurs), le gène est moins exprimé chez le second patient.

La complexité du vivant peut ainsi être projetée dans un espace de dimension finie sur lequel les conséquences du développement d'une pathologie ou de l'ajout d'une drogue se mesurent en terme de points, ce qui ouvre la voie à de nouvelles méthodes de représentation et d'analyse.

Dans la littérature, on peut consulter à ce sujet V.G. Cheung ou D.J. Duggan [31, 41] et plus récemment P. Soularue [156].

1.3.3 Les applications

Comme souligné par F. Sérusclat [147], les puces à ADN offrent de nombreuses perspectives. Les domaines d'utilisation des biopuces sont nombreux : la pharmacologique, l'alimentaire, l'agronomie et l'environnement.

Détaillons ici quelques applications de ces outils qui permettent d'établir rapidement des diagnostics fiables.

1.3.3.1 La recherche fondamentale

La technologie des puces à ADN s'est imposée en quelques années comme un outil majeur de la génomique [24, 37].

La génomique est l'étude de l'ensemble des gènes des organismes vivants, de leur disposition sur les chromosomes, de leur séquence et de leur fonction. L'objectif est de réaliser l'inventaire des gènes qui s'expriment dans un type cellulaire donné, à un instant donné et dans un environnement donné.

La principale application est l'étude du niveau d'expression des gènes et des mécanismes génétiques qui leur sont associés au niveau cellulaire. La puce à ADN est donc l'outil adapté pour la communauté scientifique travaillant en génomique pour établir des bases de données contenant des informations structurales et fonctionnelles. Le potentiel de cette technique est important, et la masse de données produites est énorme. L'exploitation des résultats au moyen de programmes informatiques n'en est qu'à ses débuts.

1.3.3.2 La médecine

La contribution des biopuces au séquençage s'accompagne d'une aide à la compréhension plus fine du génome et de sa régulation. Ainsi, grâce aux puces à ADN, ont été mis en évidence de nouveaux gènes s'exprimant spécifiquement pour certains tissus, ou apparaissant associés à des pathologies inflammatoires rhumatismales ou intestinales.

Ces études ont également permis d'identifier de nouveaux facteurs génétiques et environnementaux impliqués dans les problèmes d'insuffisance cardiaque comme l'infarctus.

Une autre application de l'analyse des profils d'expression est l'amélioration du diagnostic et pronostic clinique des cancers et des maladies génétiques [39]. Elles permettent d'étudier par exemple la différence d'expression de cellules cancéreuses par rapport à des cellules saines. Des profils d'expressions, caractéristiques de certaines tumeurs, ont permis d'améliorer les classifications cliniques, parfois insuffisantes [53].

1.3.3.3 La pharmacologie

La biopuce est un outil incontournable au développement de nouveaux médicaments pour l'industrie pharmaceutique. Par exemple, dans la mise au point de nouvelles substances bioactives, l'étude de leurs effets nécessite de réaliser des tests sur des milliers de cellules différentes [40].

La disponibilité de puces à ADN performantes et peu coûteuses permet d'accélérer considérablement la vitesse de découverte des nouveaux médicaments, donc d'en réduire le coût. Pour l'instant, le développement commercial de la technologie des puces réactifs sur microplaques et de celle des puces à ADN en direction du criblage à haut débit (HTS, ou High Throughput Screening) répond plus aux besoins de l'industrie pharmaceutique qu'à celui des projets de décodage des autres génomes en raison du déséquilibre entre les budgets mis en jeu dans les deux spécialités.

1.3.3.4 La pharmacogénomique

La pharmacogénomique est l'étude de l'interaction entre l'hérédité génétique d'un individu à un traitement médicamenteux afin d'en mesurer l'efficacité.

Dans de nombreux cas, le médecin dispose d'un arsenal de médicaments pour traiter une pathologie. Ceux-ci ont prouvé une efficacité qui varie d'un patient à l'autre. Il appartient donc au praticien de déterminer par essais successifs quel composé sera le plus efficace pour un patient donné. A fortiori, cette information est hautement désirable pour les entreprises pharmaceutiques. On attend de la pharmacogénomique qu'elle donne cette information à l'avance à partir d'un test génomique du patient, il s'agit de déterminer la carte personnalisée du patient.

Les entreprises du secteur pharmaceutique comptent mettre au point des médicaments « génétiquement optimisés » en analysant, d'une part, l'expression différentielle entre des cellules saines et malades afin de détecter des gènes cibles et, d'autre part, d'analyser les effets de molécules à visée thérapeutique sur ces gènes.

1.3.3.5 Les autres secteurs industriels

En dehors du domaine médical, plusieurs secteurs industriels envisagent des débouchés importants aux biopuces.

L'agro-alimentaire : Le secteur agro-alimentaire est un utilisateur à fort potentiel, les puces à ADN pouvant accélérer la mise au point de nouvelles plantes transgéniques. De plus, ces microsystèmes peuvent permettre de contrôler l'origine de plantes génétiquement modifiées, de diagnostiquer la présence de bactéries dans des aliments ou d'avoir un suivi sur la composition des mélanges (ferments lactiques, levures, etc). Tout le marché de la sécurité alimentaire est donc concerné et attend des appareils de test portables pour utilisation tout au long de la chaîne de production alimentaire.

Une gamme de biopuce (FoodExpert ID-FID⁹) a ainsi été développée pour contrôler la composition des aliments. Cette biopuce est capable de détecter plus de trente espèces de vertébrés. Elle pourrait aussi renseigner sur le passé de la bête, avec par exemple son alimentation. FID permet également de déterminer à partir d'un seul grain de riz les traitements chimiques subis par la récolte.

L'environnement : Les secteurs de la défense et de l'environnement envisagent aussi diverses applications pour la détection rapide et à bas coût d'éléments organiques, notamment des agents pathogènes dilués dans l'environnement ou dans l'eau¹⁰.

Les autres applications : SurroMed¹¹ développe une nouvelle application pour les biopuces : la traçabilité des objets. Ainsi, l'empreinte génétique d'une race de bovins spécifique, avec lequel est réalisé le cuir des produits d'une grande marque d'articles de luxe a été intégré à une biopuce. Cet outil simplifierait ainsi les analyses des saisies douanières d'articles suspects en comparant les codes génétiques.

Dans la cosmétique, la biopuce aide à déterminer les causes des allergies de certains produits.

1.3.4 Le contexte actuel et les enjeux

Le succès des puces à ADN a entraîné, depuis le début des années 2000, un élargissement considérable du choix des équipements et des protocoles expérimentaux, aussi bien pour la fabrication de ces dispositifs que pour l'amélioration des conditions de manipulation en vue d'optimiser la sensibilité, la spécificité et la reproductibilité de la méthode. Aujourd'hui, la technologie a atteint une certaine « maturité » pour entrer en commercialisation [73, 150].

Les importants enjeux économiques de cette technologie conduisent à une concurrence rude entre les entreprises de biotechnologie qui souhaitent dominer un marché très rentable à moyen terme. La propriété intellectuelle est forte et la stratégie de dépôt de brevets est largement utilisée pour protéger l'accès aux marchés. Dans ce contexte, les laboratoires académiques et les sociétés privées des États-Unis sont largement impliqués dans ces développements. On constate en effet que la plupart des brevets recensés

⁹Institut Biomérieux : <http://www.biomerieux.fr>

¹⁰Partenariat industriel depuis 1999 Lyonnaise des Eaux / Biomérieux.

¹¹<http://www.surromed.com>

sur la fonctionnalisation des revêtements, les techniques de marquage et de lecture sont originaires de ce pays [134].

La demande en biopuces est très hétérogène en fonction des secteurs. Tandis que la recherche en biotechnologie et le développement pharmaceutique recherchent la sensibilité et la fiabilité de ces dispositifs d'analyse, les autres applications telles que l'aide au diagnostic ou l'agroalimentaire sont très sensibles aux coûts des instruments et des consommables.

Les vecteurs de développement actuels concernent principalement :

- la miniaturisation qui permet d'accroître le parallélisme, les vitesses de réaction, autrement appelé « la cinétique d'hybridation » et de travailler avec des quantités de réactifs plus faibles [155],
- les débits de production et d'analyse.

Néanmoins, les puces à ADN ont encore un coût élevé et ne sont pas toujours à la portée de tous les laboratoires. Ce facteur limite encore fortement le recours à ces dispositifs et la multiplication d'applications variées reste modérée.

L'amélioration de leurs outils de fabrication est un élément majeur pour le développement de biopuces à moindre coût. Un point crucial d'un tel projet consiste à mettre en place des méthodes de production automatisées et adaptées à la demande.

1.4 La conception et réalisation des biopuces matricielles

1.4.1 L'évolution des formats

1.4.1.1 Les macroarrays

Les puces à ADN ont d'abord été conçues sur de grandes membranes poreuses en Nylon qui tendent aujourd'hui à prendre le nom de *macroarrays* par référence à leur version miniaturisée *microarrays*.

Sous sa forme la plus répandue, cette technique utilise des membranes d'assez grandes dimensions, avec une densité de quelques dizaines de dépôt par cm^2 pour un espacement entre les unités d'hybridation supérieur à 1 mm, compatible avec les techniques de détection (figure 1.9). En effet, l'emploi de sondes fluorescentes est moins courant à cause de l'autofluorescence des supports, la détection est donc plutôt colorimétrique ou radioactive.

Cette technologie de biopuce a l'avantage d'être flexible, d'une excellente sensibilité de détection et la capacité élevée des membranes Nylon permet la fixation de fortes quantités d'ADN cible. De plus, ces membranes sont réutilisables jusqu'à quatre à cinq fois après déshybridation.

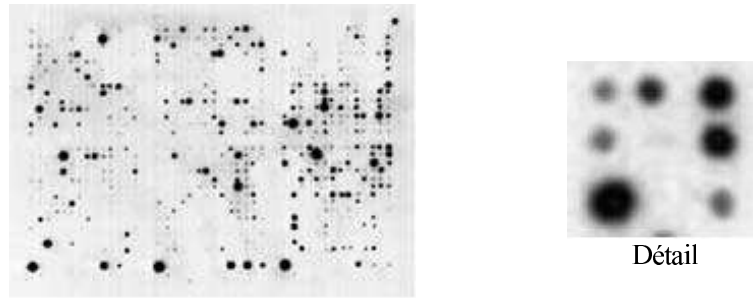


FIG. 1.9: Macroarray

Néanmoins, elle ne peut plus rivaliser avec les *microarrays* en ce qui concerne le nombre des gènes interrogés. Or c'est certainement ce dernier point, à savoir la possibilité de tester le plus grand nombre de gènes différents, qui est actuellement recherché avec les puces à ADN.

1.4.1.2 Les microarrays

Les puces à ADN ont été progressivement mises au point sur lames de verre dans le milieu des années 90 donnant naissance aux *microarrays*.

La particularité des microarrays réside dans la miniaturisation du procédé, rendue possible par l'utilisation de supports solides, de marqueurs fluorescents et par les progrès de la robotique.

Actuellement, les deux techniques dominantes sont les puces dites « spottées » (« spotted microarrays ») qui sont réalisées par un dépôt robotisé de produits de PCR ou de longs fragments oligonucléotides¹² (figure 1.10.(a)) et les puces à oligonucléotides synthétisés *in situ* (figure 1.10.(b)).

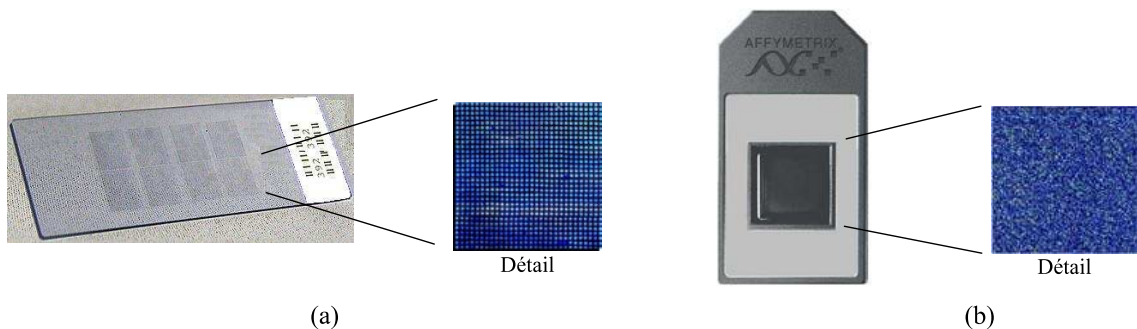


FIG. 1.10: Microarray spottée (a) ou synthétisée *in situ* (b).

¹²Oligonucléotide : molécule constituée d'une courte séquence de nucléotides, dont le nombre varie d'une à quelques dizaines, mais généralement inférieur à 100 bases.

Microarrays spottées Les puces spottées ont été développées par l'équipe de Pat Brown et de Ron Davis de l'université de Stanford [145].

Les solutions d'ADN sonde sont préparées soit par amplification PCR à partir du génome ou de banque d'ADN, soit par synthèse d'oligonucléotides longs (ADNc de 50-70 nucléotides).

Des micro-gouttellettes de ces solutions sont ensuite déposées par contact (§ 1.4.3) ou par projection (§ 1.4.4) à l'aide d'un système robotisé appelé micropipeteur, micro-spotter ou encore microarrayer selon une matrice d'emplacements sur un support traité par un revêtement chimique qui permet de fixer les sondes formant ainsi les unités d'hybridation. En général, chaque dépôt, ou spot, de la matrice correspond à un gène ou un oligonucléotide donné. Les dépôts mesurent environ 50 à 150 μm en diamètre et 10 000 spots sont déposés sur une surface de 3,6 cm^2 (Détail figure 1.10.(a)).

La préparation de l'ADNc n'est cependant pas simple car cela nécessite de réaliser des milliers de clones par PCR et de vérifier par séquençage la validité de chacun des clones utilisés sur les biopuces. L'utilisation de banques d'oligonucléotides synthétisés à façon permet d'améliorer la qualité des sondes. Elle permet aussi de réduire le coût et le temps de préparation. Aujourd'hui, plusieurs fournisseurs proposent des collections d'oligonucléotides « prêts à spotter » (Qiagen-Operon, MWG Biotech).

Cette technique est généralement constituée d'appareils simples et a l'avantage de pouvoir être développée au sein même d'un laboratoire pour la production en interne de biopuces.

Des évolutions légères sont également possibles pour la réalisation à terme de nouveaux appareils dédiés aux puces à protéines [100, 109, 183] à anticorps [6], ou à micro-organismes, dont les marchés sont émergents.

La synthèse *in situ* Les oligonucléotides peuvent également être synthétisés à même le support : c'est la synthèse *in situ*.

Une technique, brevetée par la société Affimetrix, est basée sur la photolithographie [105]. Elle permet de synthétiser à même le support plus de 250 000 unités à oligonucléotides par cm^2 (Détail figure 1.10.(b)).

1.4.2 La fabrication

Les trois étapes clés de fabrication d'une biopuce matricielle sont :

1. préparation du support,
2. préparation des brins sondes,
3. greffe sur le support des unités d'hybridation.

Ces différentes étapes sont déterminantes pour la sensibilité des éléments ainsi obtenus et la qualité des futurs résultats d'analyse. Nos travaux concernent seulement la technique de dépôt des sondes sur le support.

La démarche consiste à disposer précisément sur un support une matrice de monobrins d'ADN pour ainsi constituer les unités d'hybridation. C'est une étape délicate dans le processus de fabrication. Il faut non seulement que les sondes tiennent sur le support miniature mais il faut qu'elles soient correctement positionnées afin de pouvoir traiter et analyser correctement les résultats à l'aide des systèmes d'imagerie et de l'informatique.

Comme cité précédemment, il existe deux approches pour constituer ces unités : les molécules sont soit présynthétisées puis transférées et fixées sur le support, soit directement synthétisées (*synthèse in situ*).

Le choix de l'une de ces approches est généralement conditionné par le type d'utilisation de la puce.

1.4.3 Le dépôt par contact

1.4.3.1 Description

Le principe de cette méthode de dépôt est assez proche de celui d'une plume de stylo à encre : la solution contenue dans l'outil de dépôt est transférée lors du contact direct de ce dernier avec la surface sur laquelle on effectue le dépôt par phénomène de capillarité. Cette technique de fabrication a été initiée par P.O. Brown [1].

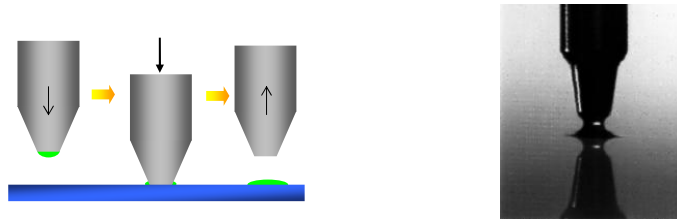


FIG. 1.11: *Dépôt par contact.*

Les outils utilisés sont généralement des aiguilles (« pin ») ou des minitubes, appelés parfois capillaires, micropipettes ou pointes. Ils sont remplis en plongeant leur pointe dans des plaques à réservoirs, ou microplaques de titration de 96, 384 ou 1536 puits contenant les différents liquides à déposer. Ensuite, la pointe très fine dépose par contact sur le support les solutions biologiques sous forme de dépôts (spots) (figure 1.11).

L'opération est répétée avec différents composants pour obtenir sur le support plusieurs centaines de dépôts avec un arrangement matriciel couvrant une surface définie par le biologiste. Un processus de nettoyage permet la décontamination des outils de dépôt entre chaque prélèvement.

1.4.3.2 Le robot micropipeteur

L'ensemble des déplacements des outils de dépôt est généralement automatisé grâce à un robot cartésien motorisé qui permet de positionner les aiguilles de manière précise selon les trois dimensions de l'espace. La tête d'impression, l'organe principal du robot, est dotée d'un nombre important d'aiguilles permettant de paralléliser les dépôts et ainsi augmenter la productivité (figure 1.21).

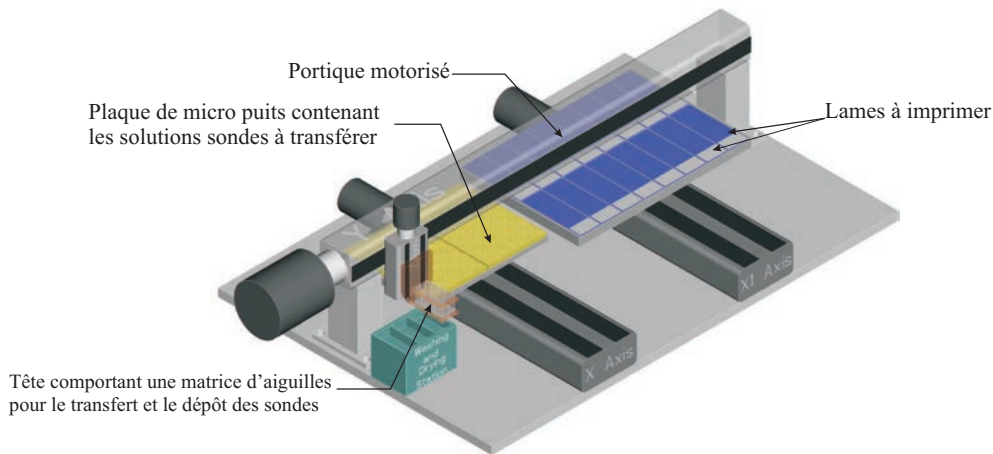


FIG. 1.12: Robot micropipeteur typique pour la fabrication de biopuces matricielles.

Ces appareillages, appelés robots micropipeteurs, étaient à l'origine construits de manière artisanale par les laboratoires selon le modèle conçu par Patrick O. Brown et dont les plans de montage et le logiciel de pilotage sont disponibles sur Internet¹³ [162]. Aujourd'hui, de nombreuses compagnies commercialisent ce type d'appareil (Affymetrix, BioRobotics, Genetix, Genomic Solutions, Telechem, etc).

1.4.3.3 Analyse qualitative

La fabrication des biopuces par robot micropipeteur, outre d'être peu coûteuse, offre une grande souplesse d'utilisation car il est facile pour l'utilisateur d'en modifier le contenu.

La limite principale dans ces systèmes est le contact mécanique entre l'outil et la surface de dépôt. Le diamètre de l'outil de dépôt, les tensions de surfaces du fluide et du support influent sur le diamètre du spot, et donc sur le volume déposé. L'absence de contrôle de la force de contact ne peut garantir une homogénéité parfaite des spots, et entraîne une usure de la pointe de l'outil de dépôt généralement très rapide, ajoutant un coût d'entretien à cette technique.

¹³Site The MGuide. Version 2.0 : <http://cmgm.stanford.edu/pbrown/mguide/index.html>

1.4.4 Le dépôt par projection

1.4.4.1 Les systèmes « Jet d'encre »

Une autre technique rencontrée est la réalisation des dépôts par jet obtenue en détournant l'utilisation des têtes jet d'encre des imprimantes traditionnelles [54, 65, 66]. Elle offre une bonne précision en positionnement et a l'intérêt de ne pas avoir de contact entre le support et l'outil de distribution.

Les gouttelettes de solutions sondes sont générées par des éjecteurs de type piézo-électrique ou thermique (Bubble Jet) [4, 122] (figure 1.13).

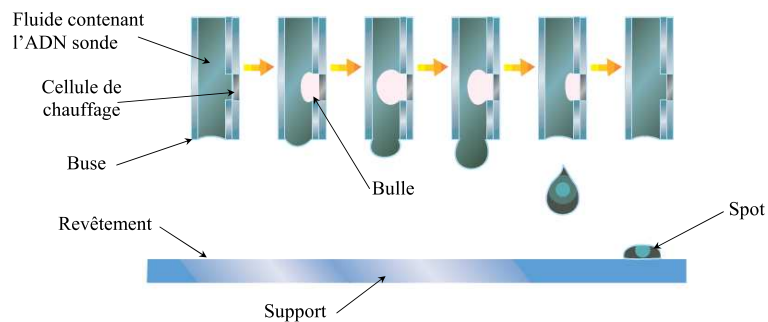


FIG. 1.13: *Dépôt des spots par adaptation de la technologie Jet d'encre.*

Cette technique emploie des technologies très complexes avec l'utilisation de micro-pompes, de microvalves et de microbuses pour acheminer et projeter les microgouttes de solution à fragments d'ADN sur le support. Le nettoyage de systèmes à cette échelle pose de gros problèmes : des traces de produits restent souvent dans les capillaires polluant ainsi les dépôts suivants. Les têtes de ces systèmes sont donc généralement jetables entre chaque utilisation.

Des travaux mettent en évidence lors de l'impression l'apparition de spots satellites qui risquent de perturber les réactions et les dépôts environnants (figure 1.14). Ainsi l'homogénéité des spots n'est pas complètement garantie faussant les résultats et limitant la densité de spots à environ 6500 spots/cm². La diminution de la taille des gouttes nécessite une augmentation de la fréquence d'activation et les liquides ne réagissent plus correctement, rendant les dépôts moins précis.

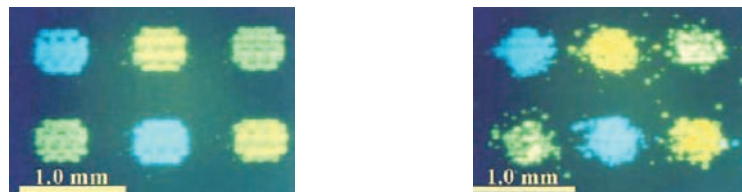


FIG. 1.14: *Impression par jet d'encre. Des spots satellites peuvent contaminer les dépôts environnants [4].*

Malgré les très nombreux travaux de développement dont elle fait l'objet, cette technique montre donc ses limites à développer un système commercialement viable pour cette application particulière.

1.4.4.2 Nouvelles technologies

D'autres technologies sont développées pour essayer de proposer un procédé de dépôt par projection adapté aux biopuces.

Une technique développée par l'équipe de Mitsuru Ishikawa [180] utilise un champ électrique appliqué entre le capillaire contenant le produit à déposer et la surface de dépôt (figure 1.15). Typiquement une tension de 1000 V est appliquée durant 10 ms et permet de déposer des gouttes une par une et de l'ordre du femtolitre en volume. La taille des spots est très dépendante du champ électrique et donc de la distance entre le capillaire et la surface de dépôt, ainsi que de la tension appliquée.

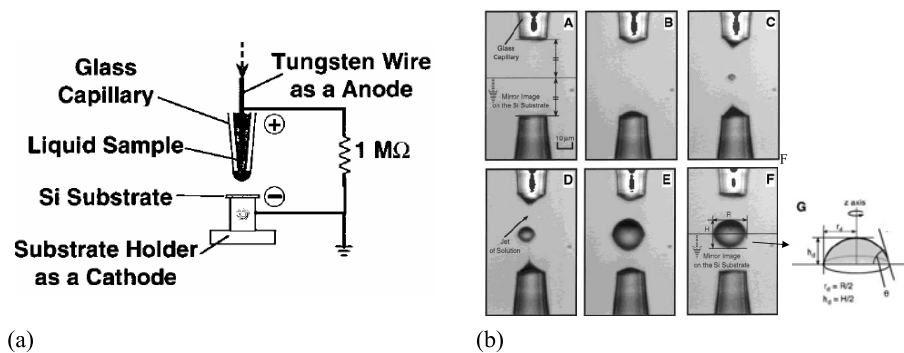


FIG. 1.15: *Dépôt par champ électrique simple (a) Schéma du système de projection par champ électrique, (b) Etapes de formation d'un dépôt.*

Une autre technique proche de la précédente, développée notamment par l'équipe de Morozov [116], est appelée *electrospray*. Celle-ci est basée sur le fait que, passé un certain seuil en tension, il y a une nébulisation et atomisation de la solution à déposer. Ainsi, en arrosant grâce à ce phénomène un masque, appelé « shadow mask », seuls les endroits à découverts accueillent des sondes (figure 1.16). Le spray de sondes est obtenu par application d'un champ électrique d'une manière similaire à la technique précédente.

Plus récemment, l'énergie acoustique est également utilisée pour déposer ou déplacer les solutions liquides grâce à un transducteur qui convertit l'énergie électromagnétique des fréquences radio (figure 1.17). L'avantage est que, contrairement à toutes les techniques présentées précédemment, le transducteur n'est pas en contact direct avec le produit à déposer. Des buses interchangeables peuvent être adaptées à moindre coût et le processus de nettoyage n'est plus nécessaire pour déposer une succession de liquides

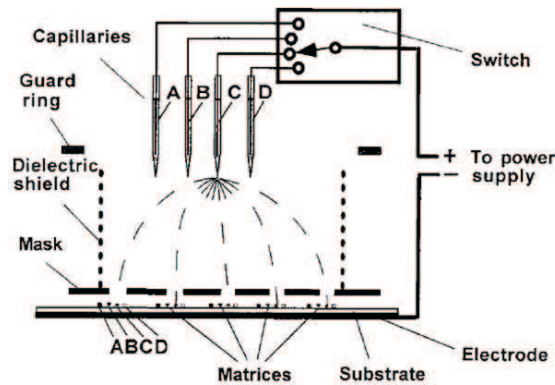


FIG. 1.16: *Electrospray*

différents (Picoliter¹⁴).

Des gouttes ont été déposées allant de 0, 1 pl à 1 μ l, soit des spots d'environ 100 μ m en diamètre. Cette technique est en cours d'amélioration [76].

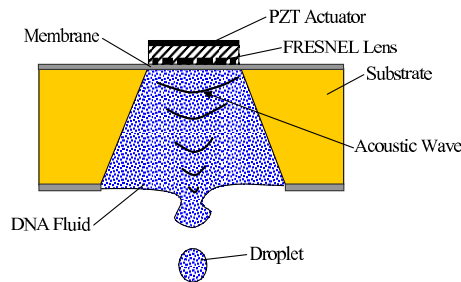


FIG. 1.17: *Utilisation de l'énergie acoustique pour la projection de gouttelettes.*

1.4.5 La synthèse *in situ*

1.4.5.1 La photolithographie

En ce qui concerne la synthèse des oligonucléotides *in situ*, la technologie principalement rencontrée est la technique dite de « l'adressage photochimique ».

Cette technique rappelle la technologie utilisée pour la fabrication des composants électroniques à semi-conducteurs : la photolithographie [1, 47, 105, 171].

Le procédé consiste à exposer sélectivement différentes zones d'un substrat photosensible avec une lumière ultraviolette. Cette exposition à travers un masque de photolithographie déprotège les nucléotides en enlevant les groupes protecteurs et les rend accessibles à l'ajout d'une base supplémentaire.

Le masque suivant est alors utilisé pour réaliser un nouveau couplage. Par répétition du procédé, on obtient une matrice d'oligonucléotides reconstitués (figure 1.18).

¹⁴<http://www.picoliterinc.com/>

L'inconvénient de cette technique est que la longueur des brins synthétisés est très courte, 25 bases semble être le maximum pour conserver une qualité de fabrication acceptable. En effet, pour effectuer la synthèse en parallèle de milliers d'oligonucléotides de 25 bases, on procède à 100 étapes de synthèse, c'est à dire 25 cycles de synthèse des quatre nucléotides qui composent l'ADN.

L'avantage majeur est en effet le nombre considérable d'oligonucléotides qu'il est possible de synthétiser simultanément. D'autre part, un très grand degré de miniaturisation est possible car la densité de la synthèse n'a qu'une limitation physique quant à l'accessibilité spatiale, ici en l'occurrence la diffraction de la lumière. Chaque élément de la puce est un carré de $20 \times 20 \mu\text{m}^2$ contenant plus de 107 copies d'un oligonucléotide donné. Leurs puces actuellement commercialisées ont près de 100 000 sondes et les dernières, expérimentales, en possèdent plus d'un million.

Les brevets de cette technologie ont été déposés par la société Affymetrix¹⁵, qui est la seule à commercialiser les puces à oligonucléotides obtenues par photolithographie.

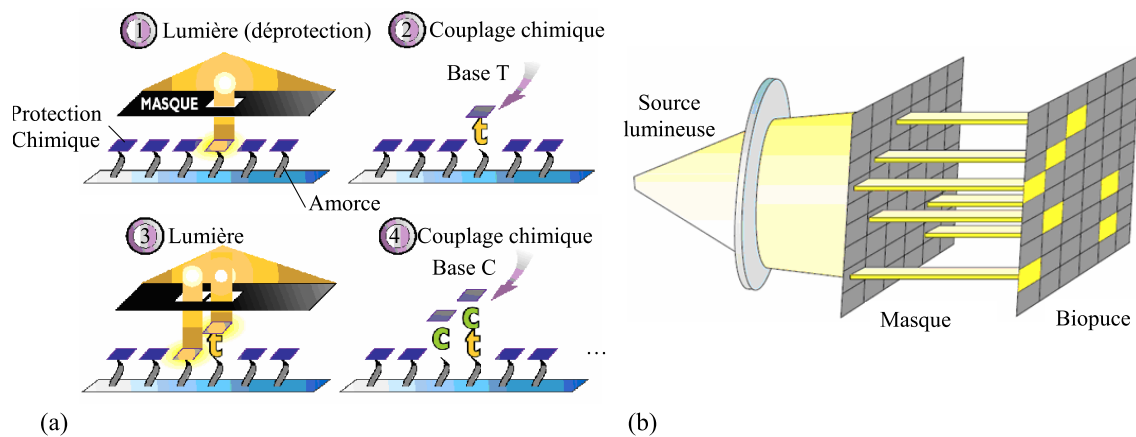


FIG. 1.18: Synthèse *in situ* base par base des oligonucléotides par photolithographie, (a) Un support est couvert d'une couche de molécules de liaison protégées par un film photolabile. L'ensemble est exposé aux rayons au travers un masque pour déprotéger des zones définies où viennent se greffer un nucléotide. (b) Schéma représentatif du système.

La synthèse directe par photolithographie sur la lame est très onéreuse et peu souple car elle nécessite la conception de masques différents pour chaque étape de couplage entre deux nucléotides.

Un manque de souplesse par les contraintes de production ne permettrait pas de fabriquer en quantité réduite des puces spécifiques à des besoins particuliers même si d'importants progrès semblent avoir été accomplis face à l'accroissement de la demande.

¹⁵<http://www.affimetrix.com>

1.4.5.2 La technologie Jet d'encre

La technologie de jet d'encre peut aussi être adaptée pour la synthèse *in situ* d'oligonucléotides [18, 87, 122].

Généralement, la tête d'impression est dotée de quatre buses, une pour chacun des quatre nucléotides (figure 1.19). Le dépôt de chaque base de l'oligonucléotide ne nécessite qu'un passage de la tête d'impression et donc une seule réaction chimique. Aucun masque n'est nécessaire pour la fabrication car les bases sont déposées par les buses. On diminue ainsi par quatre le nombre d'étapes nécessaire pour synthétiser un oligonucléotide, ce qui ouvre la voie à l'utilisation d'oligonucléotides plus longs. Ce type de puce est commercialisé par la société Agilent¹⁶ ou par le laboratoire Protogene. Il permet de constituer des oligonucléotides d'une longueur de 60 bases environ.

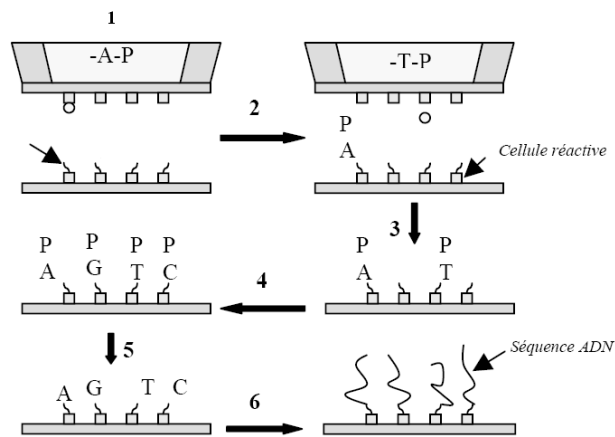


FIG. 1.19: Synthèse *in situ* base par base des oligonucléotides à l'aide des matrices d'éjecteurs [87].

1.4.5.3 Les limites de la synthèse *in situ*

La solution de la synthèse *in situ* reste une solution peu pratique pour la réalisation des biopuces différentes en faible ou moyenne quantité.

De plus, si les sondes ADN à réaliser sont longues (en terme de nombre de bases), cette technique devient obsolète car inadaptée.

Enfin, une contrainte souvent posée par l'utilisation des puces synthétisées *in situ* est qu'elles nécessitent en général l'emploi de méthodes et d'équipement imposés par le fournisseur (scanners, logiciels d'analyse...) et les licences de propriété industrielle ne permettent pas l'accès à certaines informations. La dépendance vis-à-vis de ces sociétés commerciales reste ainsi très forte et les coûts sont importants [99].

¹⁶<http://www.chem.agilent.com>

1.4.6 Des technologies émergentes

1.4.6.1 Le Laser Induced Forward Transfer (LIFT)

C'est une technologie de transfert des sondes sans contact par faisceau Laser [34]. Un film fin est placé au dessus d'un support transparent. Sous l'effet d'un rayon laser, une partie localisée du film est plaquée contre le support. Dans le cadre du transfert de biomolécules, le film est une solution liquide contenant les biomolécules (figure 1.20.(a)).

La très haute résolution du procédé LIFT présente une solution alternative par rapport à la technique basée sur la photolithographie, particulièrement compétitive en termes de coût, de vitesse et de souplesse.

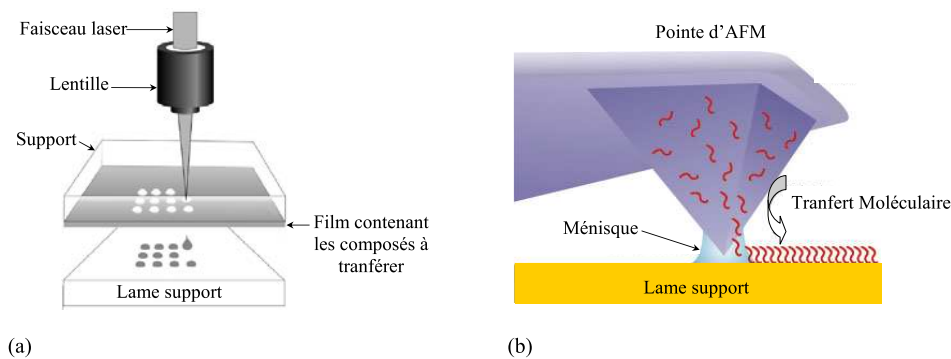


FIG. 1.20: Technologies émergentes : (a) schéma du procédé de dépôt LIFT; (b) Dip-pen nanolithographie.

1.4.6.2 La Dip-Pen Nanolithographie (DPN)

Cette technique est dérivée du Microscope à Force Atomique (AFM) [133]. La pointe de l'AFM est enrobée d'un film fin de molécules de thiol, insolubles dans l'eau, mais qui réagissent avec la surface d'or. Quand ce système est placé dans une atmosphère à forte concentration de vapeur d'eau, une goutte d'eau ou ménisque se condense entre la surface en or et la pointe du microscope. La tension de surface place le levier de l'AFM à une certaine distance fixe de l'or. Le ménisque sert de pont sur lequel les molécules de thiol vont migrer de la pointe sur la surface en or, où elles seront fixées (figure 1.20.(b)).

La DPN, développée pour le marquage, commence à être utilisée pour déposer des sondes, d'oligonucléotides ou de protéines, de très faible dimension (≈ 200 nm [159])

Actuellement, cette technique appliquée aux biopuces reste encore limitée. Le procédé de nettoyage est très complexe à mettre en oeuvre, les déplacements sont limités par l'outillage (100 μ m), et le nombre de spots réalisés pour un chargement est faible. De plus, le temps de chargement des produits est très long, car il nécessite une longue période d'incubation et de séchage (plusieurs heures). Ce facteur temps est également augmenté avec cette technique, basée sur le phénomène de diffusion, lors de l'étape de dépôt. Les temps de contact varient d'une seconde à plusieurs minutes.

1.5 Développement d'un appareillage pour la réalisation de biopuces

1.5.1 Origine du projet

Le projet de développement d'un appareillage dédié à la réalisation de biopuces a été initié au LGIPM au milieu des années 1990 pour répondre aux besoins de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire¹⁷ (IGBMC) en matière de production de puces à ADN.

L'IGBMC, rattaché à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, est l'un des premiers centres de recherche européens en biomédecine. Cet institut se consacre à l'étude du génome et au contrôle de l'expression génétique ainsi qu'à l'analyse de la fonction des gènes et des protéines. Ces connaissances sont appliquées à l'étude des pathologies humaines.

Les biologistes et biochimistes souhaitent alors disposer d'un appareil permettant l'automatisation de la réalisation des biopuces produites en interne. Les caractéristiques requises sont :

- dépôts de bonne qualité,
- temps de fabrication réduits,
- possibilité de commander le processus et l'ordonnancement des tâches,
- lots de fabrication de quelques unités à plusieurs centaines de lames.

Les contraintes comportementales et économiques sont :

- facilité et flexibilité d'utilisation,
- faible coût.

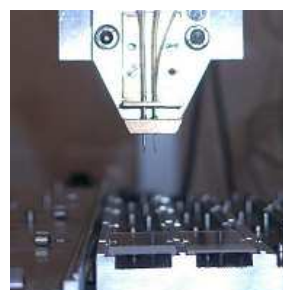
1.5.2 La technologie développée

Le partenariat a abouti à la réalisation d'un robot micropipeteur fonctionnel ayant pour avantages principaux d'être fiable et efficace (figure 1.21).

Depuis sa mise en service, le prototype est en fonctionnement à l'IGBMC dans les conditions réelles d'utilisation.

Ce robot a fait l'objet d'un brevet concernant les pointes de dépôt et le procédé de nettoyage [3]. Le brevet propose un mécanisme simple facilitant les processus de nettoyage et de séchage.

¹⁷<http://www-igbmc.u-strasbg.fr>



Détail

FIG. 1.21: Robot micropipeteur développé en partenariat avec l'IGBMC

1.5.3 Introduction à l'approche des nouveaux travaux

1.5.3.1 Justification de la technique retenue

Depuis le démarrage du projet, le marché de la fabrication des biopuces a beaucoup évolué. Plusieurs systèmes fondés sur différentes techniques sont mis au point par des équipes du monde entier et certains sont maintenant disponibles sur le marché (§ 1.4).

Le tableau 1.1 reprend les trois principales techniques de fabrication de microarrays, synthétisant leur caractéristiques, leurs avantages et inconvénients, ainsi que les sociétés les développant [27, 38, 73].

Technique	Dépôt par contact	Jet d'encre	Synthèse <i>in situ</i>
Diamètre des UH (μm)	75 - 360	100 - 200	1 - 20
Densité (UH/cm ²)	généralement 1 600 jusqu'à 8 500	6 500	250 000
Élément sonde	ADNc ou Oligo, protéines...	ADNc ou Oligo, protéines...	Oligonucléotides limité à 25 - 60 bases suivant le procédé
Vitesse de dépôt	64 à 256 spots / s	-	100-500
Principaux avantages	Faible coût, tous volumes de production, simplicité et flexibilité d'utilisation	Coût moyen,	Très haute densité de sondes
Principaux inconvénients	Miniaturisation des dépôts limitée,	Maturité faible, forts volumes de production	Coût élevé, forts volumes de production seulement, fabrication chez le fournisseur
Marché Cible	structures académiques ou industrielles	structures Industrielles	structures académiques ou industrielles
Sociétés associées	Affymetrix, BioRobotics, Bio-Rad, Cartesian, Genetix, GeneMachines, Genetic Microsystems, Intelligent Bio Instruments, Labman Automation Ltd, MiraiBio, Molecular Dynamics, RoboDesign, TeleChem...	Biidot, Cartesian, Genescan, Packard Instruments, Protogene...	Affymetrix, Agilent

TAB. 1.1: Synthèse des principales techniques de fabrication des microarrays

La production de biopuces en interne est largement plébicitée (figure 1.22) [8, 31, 134]. Dans ce contexte, le dépôt des sondes par contact présente encore de nombreux avantages qui lui permettent de conserver un rôle important dans la fabrication des biopuces.

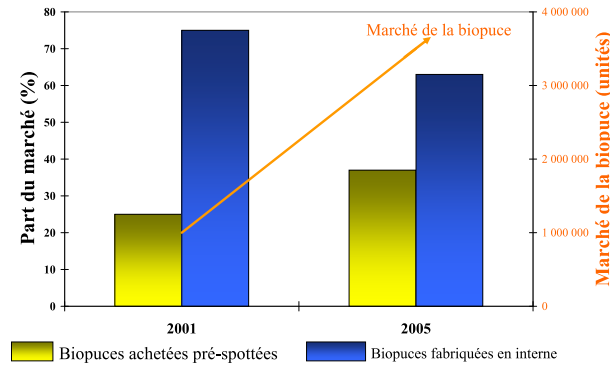


FIG. 1.22: Evolution du marché des biopuces (Source Yole Développement <http://www.yole.com>).

C'est en effet une technique très simple du point de vue du procédé et des mécanismes lui attribuant une grande flexibilité en applications et en production, une simplicité d'utilisation, une bonne fiabilité, et un faible coût, en phase avec les besoins en production de biopuces en interne à un laboratoire.

1.5.3.2 Objectifs des travaux

Vu l'intérêt de ce type de robot comparativement aux autres techniques existantes, l'évolution des applications nous amène à proposer de nouvelles solutions pour l'amélioration de ses performances.

La tendance généralement constatée est orientée vers la miniaturisation des sondes. Cette miniaturisation demande un contrôle toujours plus précis du positionnement et du contact de l'outil de dépôt.

Le projet est maintenant orienté vers trois axes :

- une augmentation de la productivité et de la flexibilité, permettant de proposer un appareil adapté à la fabrication unitaire mais également à la fabrication à grande cadence pour la production industrielle,
- une amélioration de la reproductibilité des sondes ainsi spottées, paramètre lié au contrôle de la force d'appui des outils de dépôt sur la surface support,
- un accroissement des densités de matrices de sondes, dépendant fortement de la précision en positionnement des dépôts.

Le chapitre suivant présente une analyse détaillée du fonctionnement du robot micropipeteur et introduit les développements réalisés durant la thèse.

Chapitre 2

Le robot micropipeteur

2.1 Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté les biopuces matricielles, leur principe et leur fabrication, en exposant notamment les principales techniques actuellement disponibles pour les réaliser. Cette analyse nous a permis de montrer que la technique de dépôt par contact direct est une solution intéressante.

La fabrication des puces matricielles est complexe pour les raisons suivantes :

- un grand nombre de produits doit être déposé sur la même surface,
- le dépôt des produits nécessite une grande précision,
- pour des raisons d'évaporation des produits, il faut produire rapidement,
- il faut produire un grand nombre de lames identiques,
- il faut éviter les contaminations (ou mélanges) des produits.

Pour toutes ces raisons, cette fabrication doit être robotisée. Les exigences sont nombreuses : implémentation simple, robustesse, automatisation, rapidité de fabrication, flexibilité, répétabilité, haute résolution, et, bien sûr, faible coût. L'objet de ce chapitre est de développer une technologie fondée sur un robot producteur de biopuces matricielles.

Initialement à partir d'une idée de l'équipe de Patrick O. Brown [1], les robots micropipeteurs ont rencontré un succès auprès des biologistes pour la fabrication de leurs biopuces et ont ensuite été développés par d'autres équipes puis par des entreprises. Actuellement, un grand nombre d'appareils de ce type sont disponibles sur le marché. Le prototype que nous étudions se veut un système concurrent de ceux déjà commercialisés, c'est pourquoi nous souhaitons que notre système présente des caractéristiques avantageuses par rapport aux concurrents.

En particulier, un de nos objectifs concerne l'amélioration de la productivité du robot. L'idée consiste à paralléliser à grande échelle le nombre d'outils de dépôt sur la tête d'impression grâce à l'adaptation d'une commande individuelle à chaque outil.

Après une présentation détaillée des robots micropipeteurs proposés sur le marché, la productivité d'un robot de configuration similaire à celle du prototype développé avec l'IGBMC est analysée en détail.

La configuration et la procédure de fonctionnement de la tête proposée est alors étudiée et les performances optimales sont comparées avec celles des robots actuels.

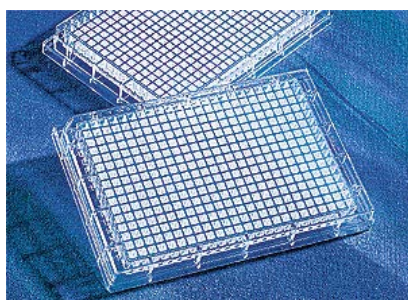
2.2 Analyse du besoin

Le besoin original des biologistes et des biochimistes en matière de fabrication de biopuces matricielles est de déposer de façon ordonnée des gouttes de volume de l'ordre du nanolitre sur des lames de microscopes ou des surfaces préstructurées. Le processus et l'ordonnement des tâches doivent être automatisés et très fiables.

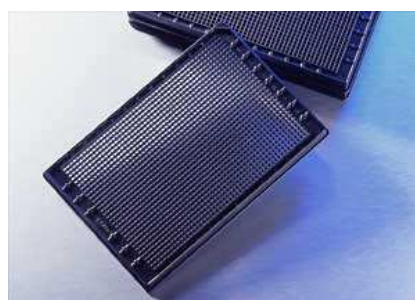
2.2.1 La réalisation de puces matricielles spottées

L'impression des biopuces à l'aide du robot micropipeteur représente seulement une étape dans tout le processus de réalisation des puces matricielles :

1. Les composés biologiques contenant les sondes à transférer sur les lames sont contenus dans les puits des plaques de titration. Ces plaques standards permettent la manipulation, le stockage et le transport d'un grand nombre de solutions différentes.



(a)



(b)

FIG. 2.1: Plaques de titration standards composées de (a) 384 ou (b) 1536 puits (Corning).

Une plaque de titration consiste en une matrice de 96, 384 ou 1536 micropuits (figure 2.1). Chacun des puits contient quelques microlitres d'un composé biologique particulier. Les puits sont préalablement remplis à l'aide de pipettes manuelles ou de robots de titration.

2. L'opération réalisée par le robot micropipeteur consiste à transférer à l'aide d'outils de dépôt les composés biologiques disposés dans les puits des plaques de titra-

tion vers les lames supports. Les solutions sont déposées sous forme de fines gouttelettes appelées « spots » disposées avec un arrangement matriciel (figure 2.2).

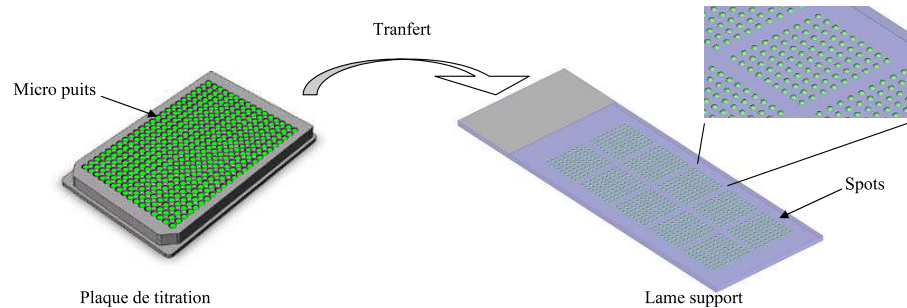


FIG. 2.2: Illustration de l'opération de transfert des composés biologiques sur les lames supports.

Le support est une surface plane pouvant comporter des puits. Du point de vue matériau, le verre est fréquemment utilisé car il regroupe un certain nombre de propriétés comme une bonne stabilité chimique, non polaire, et peu onéreux. On retrouve également différents polymères, le silicium, l'or ou encore le platine. Evidemment, le substrat est choisi en accord avec l'application, c'est à dire le type de dépôt (brins d'ADN, protéines ou autre).

La matrice de dépôts d'une biopuce est compacte et dense. Les spots peuvent être regroupés en une matrice unique. Ils peuvent également être répartis par petits groupes en sous-matrices (figure 2.3), pour une meilleure lisibilité lors des opérations ultérieures de traitement informatique.

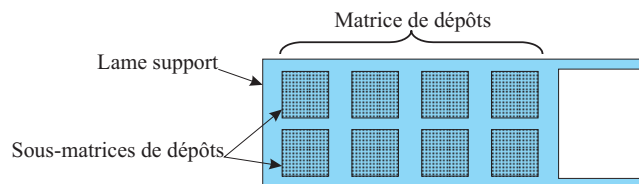


FIG. 2.3: Vue schématique d'une biopuce matricielle dont les spots sont répartis en sous-matrices.

- Après la phase de dépôt, le solvant contenu dans les spots déposés s'évapore. Les brins d'ADN sont alors fixés à la surface de la lame par une opération dite de fixation. Un revêtement disposé précédemment sur la lame interagit avec les molécules déposées, pour ainsi résister aux opérations ultérieures de traitement, hybridation, nettoyage et séchage.

Pour les puces à ADN, des lames en verre de microscope couvertes d'un revêtement polymère poly-lysine sont couramment utilisées. Les brins d'ADN sont fixés à la surface de la lame par irradiation du revêtement sous rayons ultraviolets (« cross-linking »).

4. Ensuite, les sondes sont exposées aux cibles à détecter pour accomplir la réaction d'hybridation. Les molécules complémentaires se rencontrent à un certain moment et se combinent.

Une cavité est réalisée et la matrice de sondes est noyée dans la solution contenant les cibles. Les molécules complémentaires se rencontrent par diffusion moléculaire de l'ADN dans la solution, par écoulement [17] ou brassage [50] du fluide.

Pour minimiser la quantité de matériel biologique nécessaire, les dimensions de la cavité doivent être les plus faibles possibles. Une paroi est déposée au plus proche tout autour de la matrice de dépôt. La cavité ainsi créée, appelée chambre d'hybridation, est remplie avec la solution contenant les cibles puis fermée par une lamelle souple (figure 2.4).

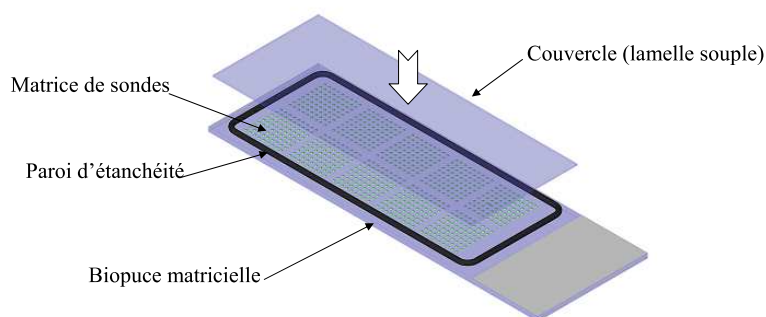


FIG. 2.4: Vue schématique de la chambre d'hybridation.

Pour l'aire d'impression, c'est à dire la surface qui peut être occupée par la matrice de sondes, la surface du support est réduite sur toute la périphérie d'un espace de 2 à 3 mm prévu pour la mise en place de la paroi autour la matrice de sondes (figure 2.4). Quelquefois, la lame dispose également d'un espace à une extrémité pour insérer une étiquette ou un code barre pour référencer la biopuce fabriquée.

L'aire d'impression est donc limitée, pour une lame de microscope de $25 \times 75 \text{ mm}^2$, à une surface d'environ $20 \times 55 \text{ mm}^2$ ou $20 \times 70 \text{ mm}^2$ selon que la lame comporte une étiquette ou non (figure 2.5).

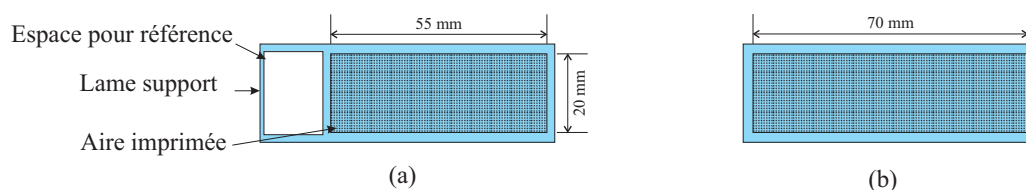


FIG. 2.5: Vue schématique des dimensions maximales de l'aire d'impression sur une lame de microscope avec (a) ou (b) sans étiquette.

2.2.2 Les critères requis

Pour répondre aux exigences du domaine, le procédé de fabrication des biopuces matricielles doit respecter différents critères [56].

2.2.2.1 Les critères techniques :

La qualité des biopuces réalisées

- La reproductibilité est l'une des performances les plus importantes requises pour le procédé de fabrication. Les dépôts réalisés doivent être uniformes en taille et en forme, et contenir une quantité équivalente de solution biologique.

Avec le procédé par contact qui nous intéresse, cela nécessite un étalonnage précis de chaque outil de dépôt et un contrôle des efforts d'appui de la pointe sur la surface de dépôt.

- Le procédé doit également réaliser un positionnement précis des dépôts. Il faut éviter la contamination inter-dépôts, c'est à dire leur chevauchement.

De plus, la localisation des dépôts est déterminante lors des phases ultérieures de traitement numérique réalisées à partir d'images scannées des biopuces. Il est nécessaire à cette étape de pouvoir établir avec certitude l'emplacement exact de chaque composé biologique dans la matrice des spots déposés sur la lame. Une mauvaise réalisation conduit à une forte détérioration de la qualité des images scannées.

Pour cela, la grille constituée des dépôts doit être correctement positionnée, régulière et claire (figure 2.6).

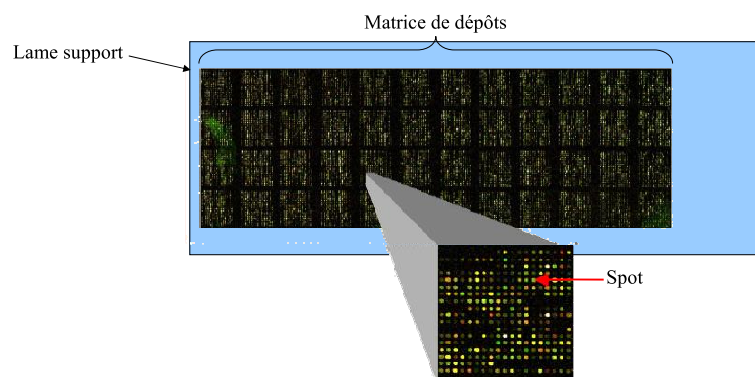


FIG. 2.6: Illustration de la grille constituée des dépôts correctement positionnée, régulière et claire.

- L'impression doit être suffisamment rapide permettant des temps de fabrication faibles afin d'éviter une éventuelle dégradation des solutions biologiques déposées. L'évaporation du solvant des solutions contenues dans les puits des

plaques de titration est également problématique car elle entraîne une modification des taux de concentration.

- De même, les paramètres physiques de l'espace de travail doivent être contrôlés car ils peuvent affecter la qualité de fabrication de la biopuce. L'humidité et la poussière sont des paramètres qu'il ne faut pas négliger, le premier en prévention du phénomène d'évaporation des produits biologiques à déposer, le second pour la qualité générale de la biopuce, la poussière pouvant contaminer les dépôts ou modifier la forme des gouttes et ainsi perturber les résultats.

La cinétique d'hybridation La miniaturisation permet de disposer sur la même surface d'un plus grand nombre de réactifs de volume de plus en plus faible, induisant une diminution de la quantité de solution test nécessaire pour l'analyse. Cela a pour effet de réduire le temps nécessaire aux brins cibles contenus dans la solution test à trouver leur brin complémentaire fixé sur les unités d'hybridation. Les réactions d'hybridation sont ainsi accélérées et les résultats peuvent être rapidement analysés.

En plus d'augmenter le nombre de tests ainsi effectués simultanément, l'amélioration de la cinétique d'hybridation est l'un des atouts majeurs de la biopuce en comparaison avec les méthodes d'analyse traditionnelles.

2.2.2.2 Les critères économiques :

La flexibilité La flexibilité concerne l'adaptabilité du procédé selon l'application, la quantité de biopuces à réaliser ou encore le motif et l'arrangement de la matrice d'unité d'hybridation.

Le coût en fonction des applications Le coût est évidemment un critère clef lors de l'acquisition d'un robot. Il comprend le montant de l'investissement, mais également le coût lié aux droits d'utilisation de certaines technologies, le coût des matières premières (réactifs) et les frais de maintenance.

En particulier, le coût des réactifs à déposer étant très élevé, la miniaturisation des dépôts permet de diminuer le prix de revient des biopuces.

La productivité a également une influence importante sur la part du coût de fabrication des biopuces.

Enfin, le remplacement des outils de dépôt peut s'avérer quelquefois très coûteux (plusieurs centaines d'euros l'unité).

D'autres critères annexes orientent le choix lors de l'acquisition d'un robot micropipeteur telle que la facilité d'utilisation, ou l'adaptabilité à une application particulière, ce qui constitue un critère important pour les laboratoires de recherche.

2.3 Présentation des dispositifs existants

Bien que l'on rencontre quelques dispositifs manuels pour la réalisation des biopuces [33], un nombre important de systèmes robotisés ont été développés pour automatiser la fabrication des biopuces.

Depuis le développement du premier appareillage doté de pointes fines, différentes sociétés commercialisent des appareils de ce type.

Le tableau 2.1 regroupe les robots micropipeteurs les plus répandus du marché. Il récapitule les principales caractéristiques techniques telles : le nombre, l'entraxe et le type d'outils ; la contenance du plateau à lames supports ; le diamètre moyen des dépôts réalisés ; la précision en positionnement du mécanisme ; et la productivité maximale en nombre de dépôts réalisés par heures (spots/h).

Marque	Modèle	Nombre d'outils par tête	Entraxe des outils (mm)	Plaques de titration	Nombre de lames	Productivité (spots/h)	Type d'outil de dépôt	Diamètre spot (μm)	Précision (μm)
Affymetrix	427 Arrayer	8	4,5 ou 9	96 et 384	42	34 000	Pin-and-ring	125 à 200	± 10
Biorobotics	MicroGrid Compact	1 à 192	2,25 ou 4,5 ou 9	96, 384 ou 1536	54	675 000	Pointes pleines ou fendues	90 à 900	$\pm 1,5$
	MicroGrid II	1 à 256	"	"	108	600 000	Pointes pleines ou fendues	90 à 900	$\pm 1,5$
Bio-Rad (Vitek Vision)	Compact System	48	4,5 ou 9	96 et 384	24	40 000		90 à 600	3
	Pro System	48	"	"	126	160 000	Pointes pleines ou fendues TeleChem	90 à 600	3
Genetix	QarrayMini	1 à 48	4,5 ou 9	96 et 384	54	72 000	Pointes Genetix HPLF*	75 à 330	1,00
	Qarray2	"	"	"	90	180 000	Pointes Genetix HPLF*	75 à 420	1,00
	Qarray Max	"	"	"	448		Pointes Genetix HPLF*	75 à 330	1,00
Genomic Solution	Omnigrd Accent	1 à 48	4,5 ou 9	96 et 384	50	200 000	TeleChem	85 à 500	$\pm 2,5$
	Omnigrd 100	"	"	"	100	285 000	TeleChem	85 à 500	$\pm 2,5$
	Omnigrd 300	"	"	"	308	$\sim 300 000$	TeleChem	85 à 500	± 10
PerkinElmer (Packard Biochip)	SpotArray 24	1 à 48	4,5 ou 9	96 ou 384	24	70 000	TeleChem	75 à 150	± 10
	SpotArray 72	"	"	"	72	104 000	TeleChem	75 à 150	± 10
Telechem	SpotBot	4	4,5	384	14	2 300	TeleChem	90 à 300	± 10
	NanoPrint Microarrayer	1 à 48	4,5 ou 9	96 ou 384	50		TeleChem	65 à 120	± 10

TAB. 2.1: Appareils les plus répandus sur le marché. Sources : Données constructeurs, [23, 73, 101, 184] (*Système Breveté HPLF High Precision Low Friction [68])

Les têtes d'impression comportent de 1 à 48 ou de 1 à 256 outils de dépôt selon leur compatibilité avec les plaques de titration de 96, 384 ou 1536 puits. On distingue trois catégories d'appareils selon leur capacité en nombre de lames à imprimer : de 1 à 54, de 70 à 126, et plus jusqu'à 448 lames avec le Qarray Max de Genetix. La productivité des robots est entre 2 300 spots/h avec le Spot Bot de TeleChem et 675 000 spots/h avec le MicroGrid Compact de Biorobotics. Les différents types d'outils utilisés sont présentés dans la section 2.3.3.

Le marché de ce type d'appareil est en constante évolution. On retrouve les appareils de la société Cartesian Technologies (MicroSys 5100, PixSys 5500 et ProSys 5510) chez Genomic Solution¹. Packard Bioscience est depuis 2001 PerkinElmer², et la gamme GenPak est désormais proposée par Genetix³.

2.3.1 Description du robot micropipeteur

Les différents appareils que l'on rencontre sur le marché ont globalement de fortes similitudes avec l'architecture générale de notre prototype (figure 2.7). Les principaux composants du robot micropipeteur sont :

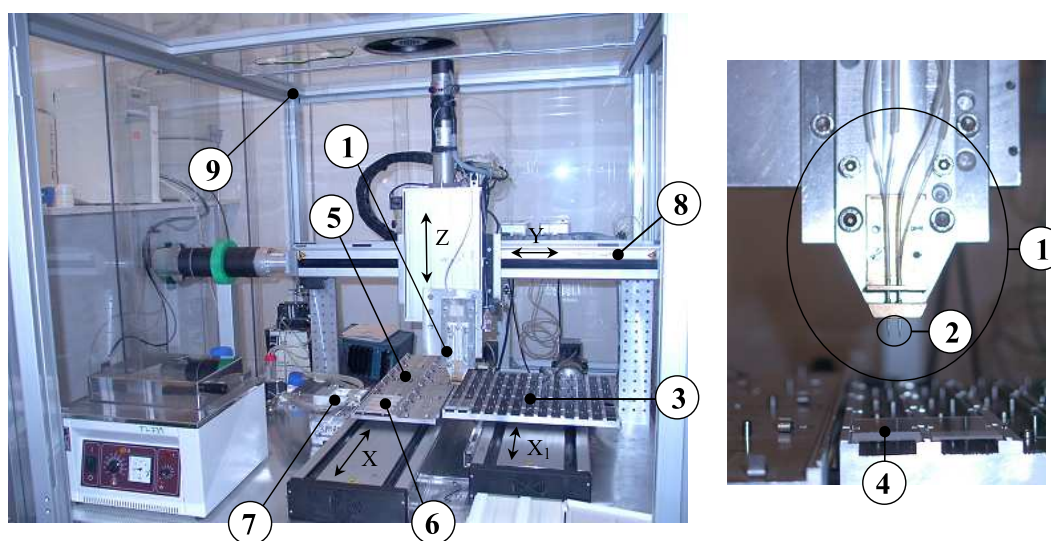


FIG. 2.7: Micropipeteur robotisé de l'IGBMC avec en détail la tête d'impression dotée d'une matrice d'outils de dépôt.

- la tête d'impression ① composée d'un ou plusieurs outils de dépôt ② disposés en matrice qui permettent le transfert puis le dépôt des solutions biologiques,
- un plateau ③ sur lequel sont logés côte à côte avec un arrangement matriciel les supports à biopuces pour impression ④,
- un magasin ⑤ pour les plaques de titration ⑥ contenant les solutions biologiques à déposer,
- une station de vidange et de lavage des outils de dépôt avec séchage suivant un procédé de nettoyage ad hoc ⑦,
- un système robotisé cartésien composé d'un portique ⑧ pour les déplacements en translation dans les directions orthogonales Y et Z vertical de la tête d'impression, et de translation suivant X pour le magasin des plaques de titration (axe X) ainsi

¹<http://www.genemachines.com>

²<http://www.perkinelmer.com>

³<http://www.genetix.com>

que pour le plateau support des biopuces (axe X1). Le système est programmable afin d'automatiser la production.

- une enceinte isole le robot du milieu extérieur ⑨. Un système de régulation permet de contrôler en humidité et en température l'ambiance de la zone de travail.

Les systèmes proposés sur le marché comportent suivant le fournisseur des particularités au niveau de l'organisation générale du robot, du procédé de nettoyage et de la forme des plateaux pour les plaquettes à puits et les lames à imprimer.

Par exemple, Genomic Solution⁴ propose un carrousel pour le stockage des plaques de titration avec température contrôlée [74] pour éviter la dégradation de leur contenu.

Dans le tableau 2.1, les robots sont répartis par catégorie en fonction de leur capacité en nombre de lames à imprimer.

2.3.2 Principe de fonctionnement

Le principe de fonctionnement du robot micropipeteur est le suivant :

1. Les outils de dépôt disposés sur la tête d'impression sont tout d'abord remplis en plongeant leur pointe dans les puits des plaques de titration contenant les différentes solutions biologiques à déposer. Il en résulte, par capillarité ou par aspiration, un transfert du liquide dans le réservoir des outils.
2. La tête d'impression est ensuite dirigée vers une biopuce à imprimer. Le contact effectué entre la pointe de l'outil de dépôt et la surface du support (substrat) se traduit par la formation d'un dépôt, appelé spot, dont le diamètre dépend de plusieurs paramètres :
 - la viscosité du fluide biologique,
 - la tension de surface entre la pointe, le fluide à transférer et la surface de dépôt,
 - la force d'appui de la pointe de l'outil de dépôt sur la surface,
 - la durée du contact, le phénomène de diffusion pouvant prendre alors un rôle prépondérant sur le phénomène de capillarité.

Selon le type d'outil de dépôt (§ 2.3.3), le réservoir de l'outil peut avoir un volume suffisant pour permettre de réaliser plusieurs dépôts sur le même support, on parle alors de répliqués, ou sur différents supports disposés sur le plateau et réaliser ainsi des biopuces similaires.

La tête d'impression comporte un grand nombre d'outils de dépôt arrangés en matrice afin de paralléliser l'opération de réalisation des spots et ainsi accélérer la fabrication. A chaque phase d'impression sur une lame, tous les outils déposent simultanément un spot (figure 2.8).

⁴<http://www.genemachines.com>

3. Les outils de dépôt sont enfin vidangés, nettoyés et séchés pour renouveler l'opération avec un nouveau prélèvement. Il faut en effet éviter toute contamination croisée entre les différentes solutions biologiques transférées par un même outil.

2.3.2.1 Les matrices d'outils de dépôt

La matrice d'outils de la tête d'impression d'un robot micropipeteur est déterminée par différents paramètres.

1. L'organisation des outils de dépôt

Dans un souci de flexibilité, l'organisation des outils de dépôt de la tête d'impression est compatible avec les plaques de titration standards utilisées par les biologistes.

Les matrices de micropuits des plaques de titration déterminent :

- l'entraxe des outils noté s_P ,
- l'arrangement des outils en matrices, dont les dimensions doivent être multiples des dimensions de la matrice de micropuits pour optimiser les phases de prélèvement.

Les plaques de titration standards (§ 2.2.1) disposent :

- pour les plaques de 1536 puits, une organisation en matrice de 32×48 avec un entraxe de 2,25 mm,
- pour les plaques de 384 puits, une organisation en matrice de 16×24 avec un entraxe de 4,5 mm,
- pour les plaques de 96 puits, une organisation en matrice de 8×12 avec un entraxe de 9 mm.

Leur encombrement standard extérieur est de $88 \times 133 \text{ mm}^2$.

La plupart des robots du marché comportent des têtes d'impression avec un entraxe entre outils de dépôt de $s_P = 4,5 \text{ mm}$, compatible avec les plaquettes de 384 et 1536 micropuits. Cette dimension permet de disposer d'un espace important sur la tête d'impression pour le corps des outils de dépôt.

Un entraxe entre outils de dépôt de $s_P = 2,25 \text{ mm}$, compatible avec les plaques de 1536 micropuits, permet de multiplier par quatre le nombre d'outils sur la tête, donc le nombre de dépôts à chaque phase d'impression, pour une même surface couverte.

2. Le nombre d'outils de dépôt

Tous les outils de la tête d'impression sont activés simultanément sous l'effet d'un déplacement vertical de descente de l'axe motorisé Z. Les dimensions minimales de l'aire d'impression sont donc liées à celles de la matrice d'outils (figure 2.8).

Le tableau 2.2 présente les dimensions minimales de la matrice de dépôts en fonction du nombre d'outils. Les arrangements des outils présentés sont multiples avec les dimensions 32×48 de la matrice de 1536 micropuits d'une plaque de titration standard.

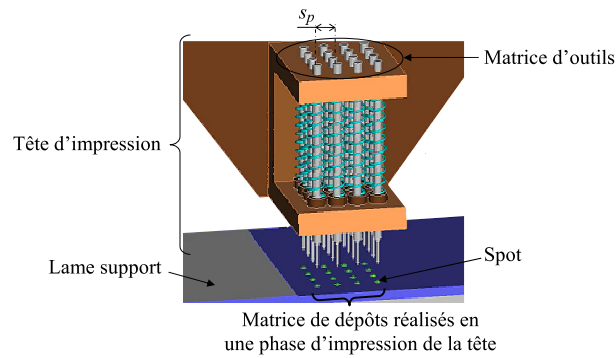


FIG. 2.8: Représentation de la matrice de spots réalisée avec une tête d'impression dotée de 4×4 outils.

N_P	Arrangement des outils	Nombre de cycles pour transférer une plaque de 1536 puits	Aire d'impression minimale
1	1 x 1	1536	Taille du spot
2	1 x 2	768	2,25 mm X diamètre spot
3	1 x 3	512	4,5 mm X diamètre spot
4	1 x 4	384	6,75 mm X diamètre spot
	2 x 2		2,25 x 2,25 mm ²
6	1 x 6	256	11,25 mm X diamètre spot
	2 x 3		2,25 x 4,5 mm ²
8	1 x 8	192	15,75 mm X diamètre spot
	2 x 4		2,25 x 6,75 mm ²
12	1 x 12	128	24,75 mm X diamètre spot
	3 x 4		4,5 x 6,75
16	1 x 16	96	33,75 mm X diamètre spot
	4 x 4		6,75 x 6,75 mm ²
24	1 x 24	64	51,75 mm X diamètre spot
	4 x 6		6,75 x 11,25 mm ²
32	1 x 32	48	69,75 mm X diamètre spot
	4 x 8		6,75 x 15,75 mm ²
48	6 x 8	32	13,5 x 15,75 mm ²
64	8 x 8	24	15,75 x 15,75 mm ²
96	8 x 12	16	15,75 x 24,75 mm ²
128	8 x 16	12	15,75 x 33,75 mm ²
192	8 x 24	8	15,75 x 51,75 mm ²
256	8 x 32	6	15,75 x 69,75 mm ²

TAB. 2.2: Dimensions minimales de la matrice de spots en fonction du nombre d'outils N_P et de leur arrangement, disposés sur la tête d'impression avec un entraxe $s_P = 2,25$ mm. Les arrangements présentés sont compatibles avec les plaques de 1536 micropuits.

Pour ajuster le nombre et l'organisation des outils, la solution actuelle consiste à ôter ou à ajouter les pointes sur la tête d'impression par intervention manuelle avant le début des cycles de fabrication (figure 2.9).



FIG. 2.9: Intervention manuelle pour ajuster le nombre des outils de dépôt sur les têtes d'impression (Image TeleChem).

2.3.2.2 L'impression en matrice

L'opération de dépôt est répétée avec les différentes solutions biologiques à transférer sur les supports.

L'entraxe des outils de dépôt n'est pas une limite à un arrangement rapproché des spots avec un espacement inférieur au millimètre. Lorsque l'espace est important, il est possible d'imprimer entre les dépôts précédents et ainsi augmenter leur densité (figure 2.10.(a)).

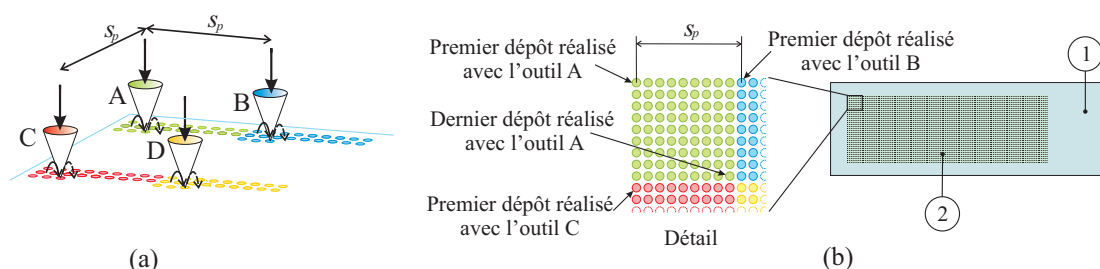


FIG. 2.10: La matrice de spots d'une biopuce : (a) Phase de dépôt avec quatre outils de dépôt disposés avec un entraxe s_p ; (b) Support ① sur lequel a été imprimé une matrice de spots ②. On remarque : la matrice verte déposée par l'aiguille A, la matrice bleue déposée par l'aiguille B, la matrice rouge déposée par l'aiguille C, en jaune la matrice déposée par l'aiguille D.

On obtient finalement sur le support plusieurs centaines de dépôts disposés avec un arrangement matriciel avec une densité optimale (figure 2.10.(b)) ou choisie par l'utilisateur.

2.3.2.3 La densité des spots

La densité des spots est proportionnelle à l'espacement centre à centre avec lequel nous pouvons les disposer tout en garantissant qu'il n'y a aucun chevauchement entre spots adjacents.

Les paramètres suivants sont à prendre en compte (figure 2.11) :

- Le volume des dépôts.

Suivant le type et les dimensions de l'outil de dépôt, le volume des dépôts varie généralement entre 0,2 et 10 nl, correspondant à des diamètres de 50 à 500 μm .

- La précision en volume avec laquelle sont réalisés les dépôts.

Lorsque le procédé est maîtrisé, les outils de dépôt traditionnels permettent de réaliser des dépôts avec une variation du volume de quelques pourcents.

- Une distance minimale de séparation pour éviter la contamination inter-dépôts.
- La précision avec laquelle sont positionnés les dépôts.

Elle dépend exclusivement de la précision en position de chaque pointe de dépôt, et donc du robot et de la tête d'impression.

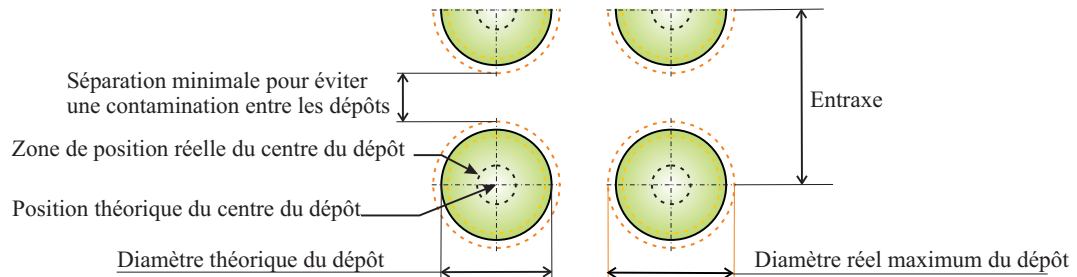


FIG. 2.11: Schéma des dépôts.

Généralement, les dépôts sont imprimés avec un entraxe sous-multiple de l'entraxe des pointes $s_p = 2,25$ ou $4,5$ mm (§ 2.3.2.1), afin d'obtenir une matrice homogène. Le tableau 2.3 donne quelques valeurs des espacements traditionnels avec les densités de dépôts correspondantes.

Entraxe Spot à Spot (mm)	Diamètre maximum du spot (μm)	Nombre de dépôt sur l'espace correspondant à l'entraxe des aiguilles		Densité correspondante spots/cm ²
		$s_p = 2,25$ mm	$s_p = 4,5$ mm	
0,75	600	3	6	177
0,5	420		9	400
0,45	370	5	10	493
0,375	320		12	711
0,3	260		15	1111
0,25	220	9	18	1 600
0,225	190	10	20	1 975
0,18	150		25	3 086
0,15	125	15	30	4 444
0,125	105	18	36	6 400
0,09	65	25	50	12345

TAB. 2.3: Densités de dépôts avec des entraxes entre aiguilles $s_p = 2,25$ ou $4,5$ mm afin d'obtenir une matrice homogène.

2.3.3 Les outils de dépôt

Les outils de dépôt constituent la partie active de ces robots. La présentation suivante montre les différents outils que l'on rencontre couramment.

2.3.3.1 Les aiguilles

Les outils classiques de dépôt sont des aiguilles, appelées parfois capillaires ou micro-aiguilles (pins) en acier inoxydable, en tungstène ou en titane. Elles sont disposées

perpendiculairement au plan du support lors du contact.

Les premières aiguilles utilisées pour effectuer le transfert de produit des puits sur les lames de microscope étaient pleines (figure 2.12). La pointe des aiguilles est plate et leur section détermine le volume de produit déposé. Elles fonctionnent comme un tampon. Ces aiguilles ont été améliorées en utilisant des pointes concaves, fonctionnant mieux dans certains cas. Mais le volume chargé à chaque prélèvement est relativement faible, rendant le processus global de dépôt assez lent.

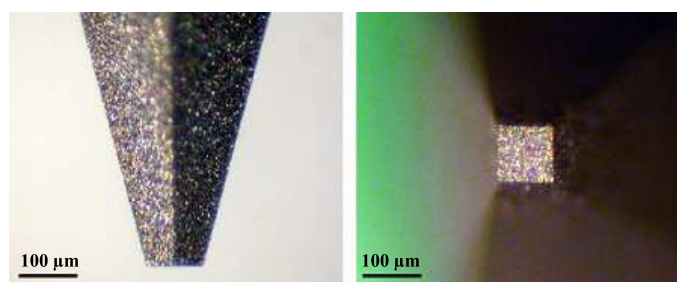


FIG. 2.12: Aiguille à pointe pleine (Image TeleChem).

Pour augmenter le volume prélevé, des capillaires, pincettes et autres aiguilles à pointe fendue ont été développées (figure 2.13). Elles permettent de réaliser plusieurs dépôts avec un seul chargement. Les aiguilles à pointe fendue ont une fine rainure usinée à partir de l'extrémité de l'aiguille afin de contenir le produit, similaire à une plume de stylo à encre. Lorsque la pointe de l'aiguille est plongée dans la solution à déposer, le liquide remplit la rainure et le réservoir arrière. La portion de solution située à l'extrémité de l'aiguille est mise en contact avec la surface de dépôt. Le ménisque du liquide est brisé par la force d'appui. Lorsque l'aiguille se retire, la force d'attraction du substrat sur le liquide (capillarité) retient une petite quantité de produit contenu dans la fente de l'aiguille [46].

TeleChem International⁵ a développé une gamme⁶ de microaiguilles de ce type (figure 2.13) [113]. C'est actuellement la solution la plus utilisée. A chaque chargement, le réservoir peut contenir jusqu'à 0,6 µl de liquide. Les diamètres des spots créés varient selon le modèle d'aiguille de 62 à 550 µm correspondant à des volumes de 0,7 à 9 nl.

Néanmoins, la configuration ouverte du canal contenant le liquide entraîne des irrégularités dans les volumes chargés. De plus, la pointe très fine est extrêmement fragile. Un mauvais contrôle des paramètres vitesses et force en phase d'appui réduit rapidement leur durée de vie.

De plus, les gouttes déposées ne restent pas constantes en taille et diminuent lorsque le volume de liquide dans la fente diminue.

⁵<http://arrayit.com>

⁶Technologies 946 et Stealth

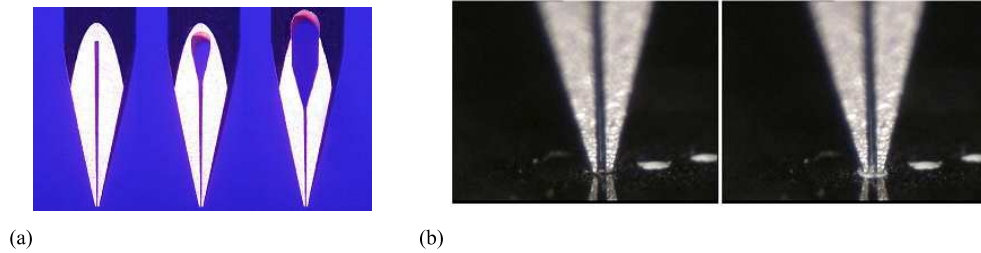


FIG. 2.13: Aiguilles Telechem : (a) Différents types de pointes fendues, (b) Aperçu de la formation d'un dépôt par contact direct.

2.3.3.2 Pin-and-Ring

Genetic MicroSystems (désormais Affymetrix⁷) a développé une technique dérivée appelée « pin-and-ring », soit en traduction littérale « aiguille-et-anneau » (figure 2.14). Un petit anneau permet de capturer une certaine quantité de liquide par la formation d'un ménisque lorsqu'il est plongé dans la solution à déposer. Pour la phase de dépôt, une pointe solide perce le ménisque puis le spot est réalisé lors du contact de la pointe avec la surface. La technologie Pin and Ring a été initialement décrite par Rose [142] et fait l'objet d'un brevet [123]. Elle permet de maîtriser particulièrement le volume de produit prélevé.

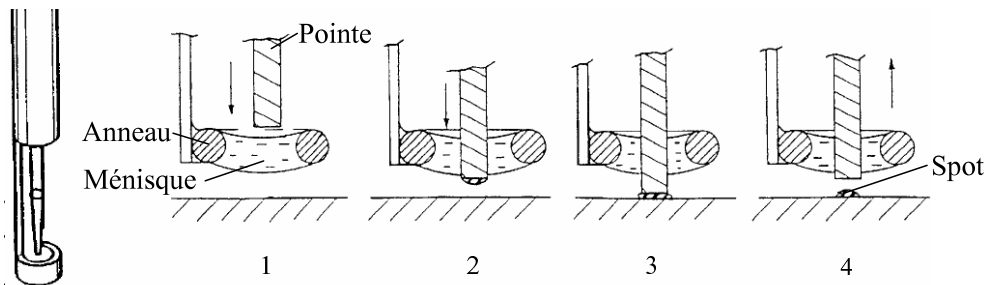


FIG. 2.14: Pin and ring d'Affymetrix.

L'inconvénient réside dans la quantité importante de liquide prélevé par l'anneau pour former le ménisque. De plus, lorsque la vitesse au contact entre l'aiguille et la lame est trop grande, la goutte située à la pointe de l'aiguille éclate au moment de l'impact.

2.3.3.3 Pointe avec réservoir

D'autres types d'outils de dépôt ont également été développés. Les outils représentés sur la figure 2.15 ont l'avantage de combiner aiguille à pointe de dépôt fine et grande quantité de solution biologique embarquée [25, 120]. L'aiguille mobile est plongée dans

⁷<http://www.affymetrix.com>

la solution à déposer contenue dans le réservoir. Lorsqu'elle descend au travers un orifice situé sur la partie inférieure du réservoir, la pointe emporte une faible quantité de solution qu'elle dépose sur le support lors de l'appui.

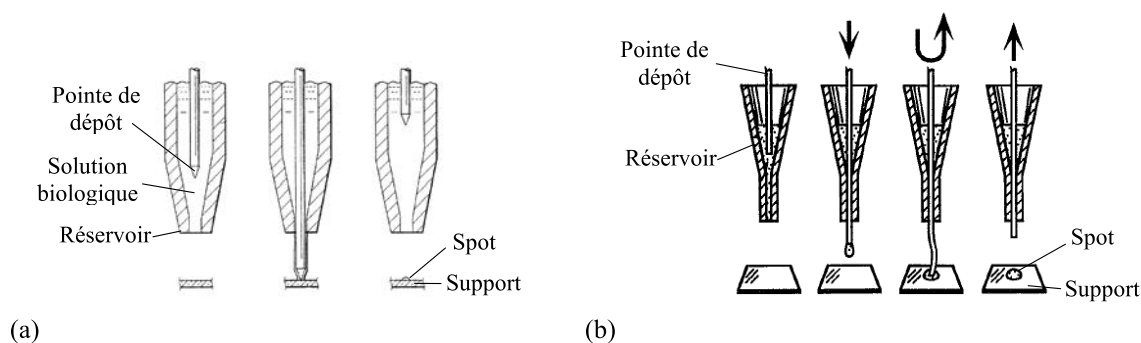


FIG. 2.15: Outils de dépôt avec aiguille à pointe fine rigide (a), ou souple (b).

2.3.3.4 La micro-impression

Le développement des techniques de micro-fabrication permet de concevoir de nouveaux outils de dépôt avec des dimensions très réduites. Ainsi, plusieurs équipes commencent à recourir à cette technologie pour réaliser des pointes en silicium [70] (figure 2.16.(a)).

Dans [10, 11], la tête d'impression est dotée d'une rangée de sept microleviers pour le dépôt. Les outils ont une faible inclinaison avec la surface du support pour permettre leur flexion lors du contact. Les deux leviers situés aux extrémités sont équipés de jauges de contraintes piézorésistives appelées aussi piézorésistances pour le contrôle du temps et de l'effort d'appui (figure 2.16.(b)).

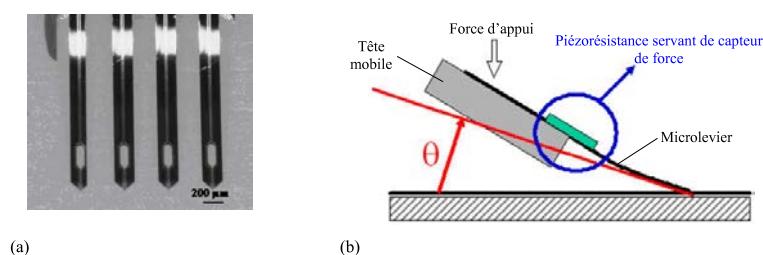


FIG. 2.16: (a) Micropointes réalisées en silicium avec une épaisseur de 1 à 20 μm . (b) Microleviers de dépôt avec capteur piézorésistant et phase de dépôt.

Les pointes issues de la microfabrication permettent de réaliser des dépôts d'environ 10 μm en diamètre correspondant à un volume de 20 pl. En réduisant les dimensions et les échelles de travail, de nouveaux problèmes de microfluidique apparaissent car les forces dues aux tensions de surface prennent une toute autre importance. Ces pointes sont encore au stade expérimental.

2.3.3.5 Les micro-tubes de dépôt

Pour le projet de développement de robot micropipeteur, le laboratoire a opté pour une pointe en forme de tube (figure 2.17.(a)) [3]. Une pompe péristaltique reliée à l'arrière des tubes permet de créer une dépression et d'effectuer ainsi un remplissage rapide.

Ce système présente ainsi plusieurs avantages :

- la quantité de liquide nécessaire à un bon remplissage des tubes dans les puits de prélèvement est moindre en comparaison avec celui nécessaire au remplissage des pointes fendues où l'outil doit être entièrement plongé dans la solution à prélever (figure 2.17.(b)),
- le volume du prélèvement peut être important sans entraîner une fragilisation de la pointe de l'outil, et le volume aspiré peut être contrôlé grâce au système d'aspiration,
- la forme annulaire de la zone d'appui renforce la pointe et permet de diminuer le risque de dégradation lors du dépôt,
- le tube permet une circulation forcée des produits de décontamination induisant une efficacité accrue de la phase de nettoyage des outils.

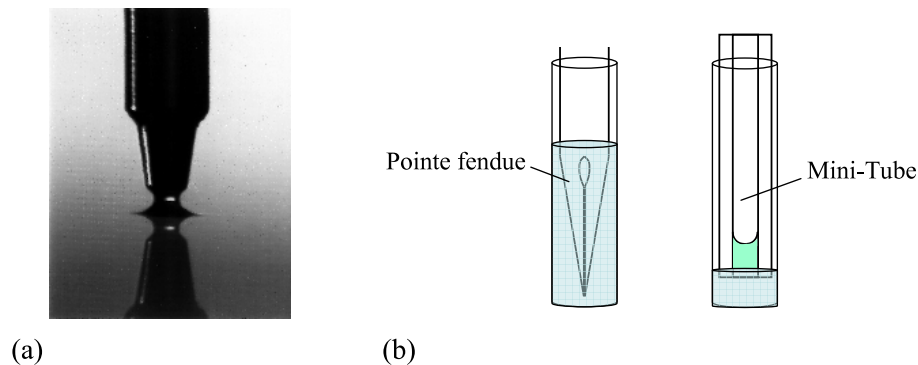


FIG. 2.17: Micro-tube de dépôt mis au point avec l'IGBMC.

La principale difficulté concerne la réalisation de ces pointes en forme de tube. Les pointes actuellement adaptées sur le prototype sont réalisées en acier inoxydable. Elles mesurent $80\ \mu\text{m}$ en diamètre intérieur pour $140\ \mu\text{m}$ en diamètre extérieur pour la surface terminale et permettent de réaliser des dépôts de $180\ \mu\text{m}$ de diamètre.

2.4 Objectifs des travaux

Notre objectif est de proposer des solutions technologiques adaptées aux besoins des chercheurs en biologie et en génétique qui soient robustes, fiables, flexibles et satisfaisants au mieux les contraintes liées à leur utilisation.

Les solutions que nous souhaitons proposer présentent par rapport aux systèmes existants les avantages suivants :

- coût de production inférieur,
- efficacité du protocole de lavage des pointes (contamination $< 0,1\%$),
- efficacité et répétabilité du cycle de dépôt,
- quantité des produits biologiques prélevés et déposés maîtrisée,
- durée de vie importante des outils de dépôt,
- possibilité d'effectuer des dépôts sur différents types de support (verre, silicium, plastique...) sans risque de détérioration de leur surface,
- maîtrise pour l'utilisateur de tous les paramètres pouvant influencer sur le dépôt.

Le prototype développé à l'IGBMC a déjà fait l'objet de plusieurs mises au point tels que par exemple les outils de dépôt ou le procédé de nettoyage des outils [3]. Ces éléments doivent ainsi être conservés pour la nouvelle tête. Nos travaux sont maintenant consacrés au développement d'une nouvelle tête d'impression pour le robot micropipeteur, avec l'amélioration des caractéristiques de précision de positionnement, de contrôle de la force d'appui, de productivité et de flexibilité de la production.

La clé du développement de cette technologie est la miniaturisation. La miniaturisation se traduit par une diminution de la quantité de produits différents prélevés dans les plaques. Elle induit également un arrangement rapproché des dépôts afin d'optimiser l'aire occupée par la matrice de sondes.

Cela conduit à une réduction des coûts et permet également une amélioration de la cinétique de réaction chimique (§ 2.2.2.1) tout en augmentant le nombre de tests ainsi effectués simultanément.

Le contrôle de la force d'appui

La force d'appui lors du contact de la pointe avec le support (figure 2.18) pour réaliser le dépôt a une influence non négligeable sur les éléments suivants :

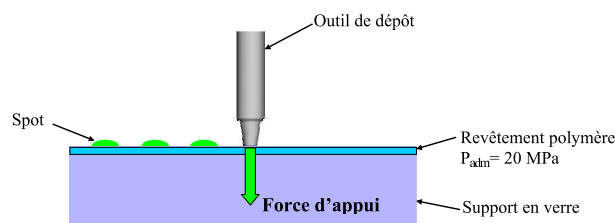


FIG. 2.18: Représentation en vue latérale de l'appui de la pointe de l'outil sur la lame support pendant le dépôt d'un spot.

- L'aspect des dépôts : il est étroitement lié à la forme des pointes et aux tensions de surface, mais également à la vitesse d'approche de la pointe sur le support ainsi qu'à la force de contact entre les deux éléments [104].

- La durée de vie des outils de dépôt : la force d'appui a une influence importante sur la durée de vie des outils de dépôt, particulièrement sur la zone terminale de la pointe de dépôt généralement effilée et fragile.
- La dégradation du support : les supports sont couverts d'un revêtement polymère (§ 2.2.1) qui interagit avec le dépôt, notamment pour fixer les molécules et ainsi résister aux opérations ultérieures de traitement, hybridation, nettoyage et séchage.

Ces revêtements sont fragiles et peuvent être percés pendant l'impression si les efforts de contact ne sont pas maîtrisés. Les sondes sont alors mal fixées et les biopuces sont inexploitable. Quelquefois, les pointes déchirent et arrachent le revêtement, et peuvent se retrouver bouchées.

La pression d'appui maximale admissible d'un revêtement type poly-lysine, pour la réalisation de puces à ADN, est de l'ordre de 20 MPa.

La miniaturisation progressive des outils nécessite également d'accroître sensiblement le contrôle de l'amplitude de cette force.

La précision en positionnement

La réduction progressive des dimensions des matrices de dépôts sur les biopuces nécessite des mécanismes adaptés en précision pour le positionnement des outils de dépôt (figure 2.19).

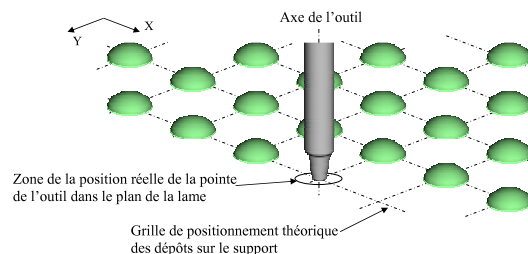


FIG. 2.19: Représentation de l'erreur de positionnement dans le plan horizontal XY de la pointe d'un outil de dépôt.

Il est utile de spécifier ce qui est entendu par le terme précision de positionnement et de voir comment il est compris dans le domaine des systèmes robotiques.

La précision de positionnement A d'un axe est donnée par la somme de l'étendue de l'écart de positionnement M et de la répétabilité de positionnement R (figure 2.20).

- L'écart de position \bar{x}_i en un point est un paramètre qui caractérise la différence entre la position donnée par le capteur interne du système robotique et la position réelle. Cette différence peut provenir de l'initialisation du robot, du modèle géométrique ou de phénomènes non modélisés.

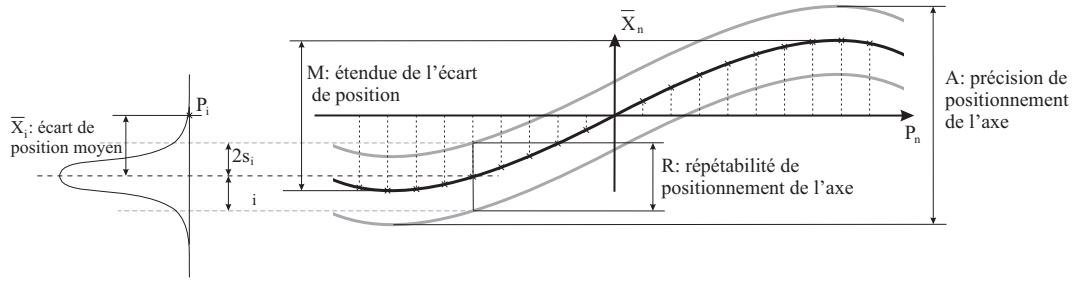


FIG. 2.20: Termes définissant les caractéristiques de positionnement statique d'un axe robotisé à partir de la mesure de n points (P_n) également répartis [84].

L'étendue de l'écart de position, notée M , est une caractéristique importante pour la définition d'un cahier des charges car elle permet de spécifier un maximum toléré sur les écarts de position.

- La répétabilité de positionnement notée R donne une information sur la répartition des points de mesure autour de la position moyenne.

Pour le système étudié ici, la répétabilité de positionnement d'un axe dépend de différents facteurs : la résolution du capteur interne employé, la qualité de la régulation ou du jeu des mécanismes. La répétabilité ne dépend pas du point de mesure sauf dans le cas de fortes non-linéarités ou de perturbations importantes.

La productivité et la flexibilité

La miniaturisation progressive des dépôts et l'amélioration de la précision du mécanisme de dépôt permet d'augmenter les densités des matrices de spots, et induit une augmentation de la capacité des biopuces. La vitesse de production du procédé d'impression doit ainsi être améliorée pour conserver des temps de fabrication faibles et accroître la flexibilité.

Nous entendons par productivité du robot le nombre de spots déposés par unité de temps. Certains fournisseurs de micropipeteurs caractérisent cette performance comme le nombre de dépôts par pointe et par seconde. Néanmoins, il paraît important d'inclure à ce paramètre les temps de prélèvement ou de nettoyage des pointes. La productivité doit ainsi être définie à partir de l'analyse d'un cycle de production complet :

$$Prod = \frac{N_{S/c}}{t_c} \quad (2.1)$$

avec $N_{S/c}$ le nombre de spots déposés pendant un cycle de production de durée t_c .

2.5 Analyse des performances du prototype

Cette étude a pour but de présenter les solutions apportées sur notre prototype pour répondre à toutes les exigences en termes de précision, contrôle de l'appui des outils et productivité. Quelques éléments de comparaison avec les dispositifs existants sont également donnés.

L'idée poursuivie est de mettre en évidence les différents problèmes rencontrés et les limites de conception.

2.5.1 Le contrôle de la force d'appui

La technique de dépôt par contact de la pointe de l'outil de dépôt avec la surface du support de la biopuce nécessite une approche contrôlée de l'outil afin d'assurer ledit contact nécessaire à la formation du spot.

Toute erreur de positionnement relatif entre l'outil et le support se traduit par :

- une absence de contact, ou
- l'apparition d'une force d'appui d'amplitude importante entraînant un risque de dégradation de la pointe en appui ou de la surface du support.

Pour paralléliser le dépôt, la tête d'impression comporte généralement une matrice de plusieurs outils. Cette conception ne permet pas d'envisager un asservissement en force de l'appui de chaque outil sur la lame de dépôt à l'aide du seul axe motorisé vertical Z du robot.

La solution développée consiste en une méthode de correction de cette erreur de positionnement à l'aide d'un système compliant passif résultant de la déformabilité d'un dispositif mécanique sous l'effet d'une force extérieure. Une souplesse, suivant l'axe vertical Z, est attribuée à la liaison de chaque outil de dépôt avec le corps de la tête d'impression.

Les mécanismes traditionnels (figure 2.21.(a)) consistent à placer les outils de dépôt ② dans des alésages usinés dans la structure rigide de la tête d'impression ①, avec un ajustement glissant leur autorisant un mouvement vertical relatif. Une masselotte ③ permet de contrôler l'effort d'appui et de rappeler les pointes dans leur position basse après chaque opération de dépôt.

Pour notre prototype (figure 2.21.(b)), la masselotte est remplacée par un ressort hélicoïdal ④ pour diminuer la force d'arrêt due à l'inertie de l'outil en mouvement lorsque sa pointe entre en contact avec le support.

Avec cette solution, des forces d'adhérence et de frottement dans le guidage des outils perturbent de manière non contrôlée la compliance de la liaison.

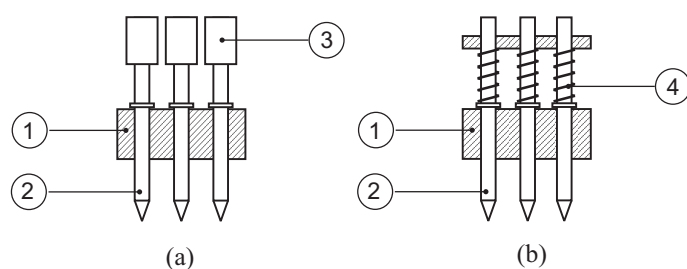


FIG. 2.21: Schéma des dispositifs compliants de guidage sur les têtes d'impression actuelles (a) des robots du marché et (b) de notre prototype.

2.5.2 La précision en positionnement

Pour réaliser des matrices de dépôts à densité importante et d'une bonne qualité, les pointes des outils de dépôt du robot micropipeteur doivent être positionnées avec une grande précision. Les mécanismes qui entrent en jeu dans la caractérisation de la précision en positionnement du robot micropipeteur sont :

1. Les axes de positionnement :

Plusieurs axes motorisés permettent le positionnement des différents organes selon les trois dimensions de l'espace (figure 2.22).

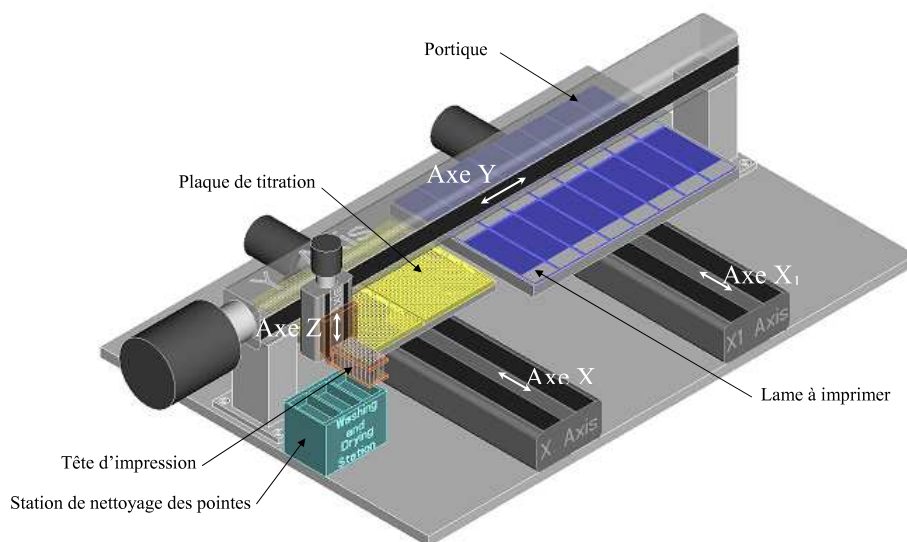


FIG. 2.22: Représentation du robot micropipeteur avec ses axes de positionnement.

Les organes mécaniques réalisant les quatre axes X, X1, Y et Z du prototype sont des guides linéaires avec un entraînement par vis à billes. Ils ont été choisis parmi les composants disponibles chez les fabricants de composants mécaniques de précision, sur la base des critères suivants :

- le guidage de chaque axe garantit la rectitude du déplacement dans la direction du déplacement,

- l’entraînement se fait par vis à billes précontraintes accouplées à un moteur électrique via un accouplement très rigide,
- le jeu dans la transmission est réduit au minimum,
- la vis à billes et le pas de vis sont compatibles avec les vitesses de déplacement demandées,
- la masse en déplacement est réduite au minimum.

Les axes motorisés du prototype sont capables de travailler avec une précision en positionnement de l’ordre du micromètre.

2. Le guidage des outils de dépôt :

Les mécanismes développés pour le contrôle de la force d’appui lors du dépôt entre la pointe des outils et le support consistent en un guidage par glissement des outils (figure 2.21). Cette conception entraîne un compromis entre le jeu minimum, influant sur la précision de localisation des outils, et l’effort de frottement maximum admissible produit par le guidage, tous deux évoluant de manière non contrôlée avec le vieillissement progressif du mécanisme principalement dû à l’usure des matériaux en contact.

Les caractéristiques fournies par les fabricants à propos de la performance en terme de précision de leur robot concernent généralement celles des asservissements des axes de translation. Elle tient rarement compte du jeu dû à l’assemblage des outils de dépôt dans la tête d’impression. De plus, l’usure progressive des guidages des outils peut conduire à une dérive croissante du positionnement des dépôts.

2.5.3 La productivité

2.5.3.1 Définitions

- **Le cycle standard de production**

La représentation de la figure 2.23 illustre les déplacements successifs des différents organes du robot lors d’un cycle standard de production de biopuces.

Le cycle standard de production d’un robot micropipetteur est le suivant : la tête d’impression, dotée de N_P outils, réalise un prélèvement de N_P produits dans les plaques à micropuits. Ensuite chaque pointe dépose un spot puis N_R répliqués identiques sur la première lame. Cette opération est répétée sur les N_L lames disposées sur le plateau, puis la tête passe au lavage. Le cycle standard suivant commence alors avec d’autres prélèvements.

Le cycle standard permet de déposer $N_{S/c}$ spots :

$$N_{S/c} = N_P (1 + N_R) N_L \quad (2.2)$$

Le cycle standard de production se décompose en une succession d’opérations élémentaires de la manière suivante :

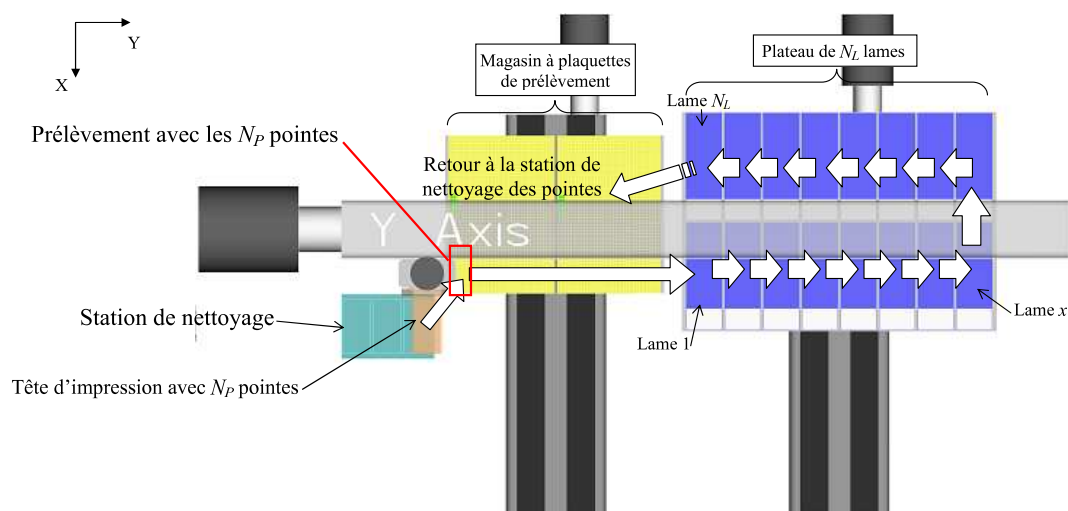


FIG. 2.23: Représentation en vue supérieure du robot micropipeteur. Les déplacements successifs de la tête d'impression pendant un cycle standard de production sont décrits.

1. Le prélèvement des solutions :

La tête d'impression, dont les outils sont nettoyés, est positionnée en face d'une plaque à puits où elle effectue une descente jusqu'à plonger les pointes dans les solutions. Le prélèvement est alors réalisé par aspiration puis la tête retourne à sa position haute et se déplace vers la première lame.

La durée de cette opération est t_p .

Cette opération est réalisée simultanément pour tous les outils que comporte la tête d'impression. Par conséquent, elle ne dépend pas de leur nombre.

2. L'impression d'une lame :

La tête d'impression effectue un aller suivant l'axe vertical qui s'apparente à une descente. Chaque outil vient en contact avec la surface de dépôt et dépose alors un spot. La tête se relève en position haute et les pointes des outils quittent la lame.

La durée d'une phase de dépôt est t_d .

Cette phase est répétée suivant le nombre de répliqués N_R à déposer et le nombre de lames à imprimer N_L .

3. Le changement de lame :

La tête se déplace horizontalement pour venir se positionner à la verticale de la lame suivante à imprimer.

Le temps correspondant au positionnement de la tête d'impression pour le dépôt sur une lame suivante est noté $t_{xy L}$.

Cette phase est répétée pour chaque lame à imprimer.

4. Le dépôt de répliqués sur une même lame :

Le dépôt de répliqués successifs sur une même lame nécessite pour chacun une correction du positionnement de la tête d'impression dans le plan XY.

Lorsque les répliqués sont déposés successivement les uns à côté des autres, l'amplitude du déplacement correspond à leur entraxe noté s_s .

La durée correspondante à la correction du positionnement de la tête pour le dépôt de répliqués est notée $t_{xy s_s}$.

5. La décontamination des outils de dépôt :

La tête se translate jusqu'au poste de nettoyage où l'ensemble des outils de dépôt suivent simultanément différentes opérations de nettoyage - séchage nécessaires pour leur décontamination.

Le temps pour le lavage des pointes est appelé t_w et comprend les phases de lavage (vidange, rinçage et séchage) proprement dites ainsi que les déplacements avec le retour à la zone de prélèvement.

Le temps du cycle standard, noté t_c , est calculé par addition des durées de ces opérations élémentaires successives :

$$t_c = \underbrace{t_p}_{\text{Prélèvement}} + \underbrace{N_L [t_d + N_R (t_d + t_{xy s_s})]}_{\text{Dépôts + Répliqués}} + \underbrace{(N_L - 1) t_{xy L}}_{\text{Changement lame}} + \underbrace{t_w}_{\text{Nettoyage}} \quad (2.3)$$

• **La productivité du robot micropipeteur**

En utilisant les relations 2.2 et 2.3 dans la formule 2.1, on obtient la productivité suivante :

$$Prod = \frac{N_P (1 + N_R) N_L}{t_p + N_L [t_d + N_R (t_d + T_{xy s_s})] + (N_L - 1) t_{xy L} + t_w} \quad (2.4)$$

2.5.3.2 Analyse de la productivité

La productivité d'un robot micropipeteur dépend d'un grand nombre de variables. La majeure partie est intrinsèque aux caractéristiques de l'appareil.

Seules les variables N_P , N_L et N_R sont fonctions du besoin en production de biopuces matricielles :

- le nombre d'outils disposés sur la tête d'impression N_P est limité par les dimensions de la matrice de dépôts,
- la quantité de lames N_L imprimées lors d'un cycle dépend de la demande. Lorsque cette dernière est "infinie" la productivité du robot est limitée par la capacité du plateau à lames.
- le nombre de répliqués N_R est exclusivement défini par le demandeur des biopuces à produire, il varie généralement entre 0 et 5,

La productivité est proportionnelle à N_P , N_R et N_L , mais chaque variable a une influence différente :

- Le nombre d’outils de dépôt N_P dont dispose la tête :

$$Prod = a N_P \quad (2.5)$$

avec a la constante suivante :

$$a = \frac{(N_R + 1) N_L}{t_p + N_L [t_d + N_R (t_d + t_{xy s_s})] + (N_L - 1) t_{xy L} + t_w} . \quad (2.6)$$

- Le nombre de lames N_L :

$$Prod = \frac{N_L}{b N_L + c} \quad (2.7)$$

avec b et c les constantes suivantes :

$$b = \frac{t_d + N_R (t_d + t_{xy s_s}) + t_{xy L}}{N_P (N_R + 1)} \quad (2.8)$$

$$c = \frac{t_p - t_{xy L} + t_w}{N_P (N_R + 1)} . \quad (2.9)$$

- Le nombre de réplicats N_R :

$$Prod = \frac{N_R + 1}{d N_R + e} \quad (2.10)$$

avec d et e les constantes suivantes :

$$d = \frac{N_L (t_d + t_{xy s_s})}{N_P N_L} \quad (2.11)$$

$$e = \frac{t_p + N_L t_d + (N_L - 1) t_{xy L} + t_w}{N_P N_L} \quad (2.12)$$

Ainsi, les performances des robots du marché fournies par les différentes documentations (tableau 2.1) sont systématiquement calculées dans les conditions optimales d’utilisation, c’est à dire :

- une tête d’impression équipée du nombre maximum d’outils de dépôt (32 ou 48 avec un entraxe de 4,5 mm ou 192 ou 256 avec un entraxe de 2,25 mm),
- un plateau à lames entièrement chargé.

Comme le robot micropipeteur ne produit pas toujours dans ces conditions, il est intéressant d’étudier l’évolution de la productivité en fonction des paramètres qui nous semblent les plus importants :

- le nombre d’outils en impression simultanée N_P ,
- le nombre de lames N_L .

Rappelons que la flexibilité est un atout principal de ce procédé pour la fabrication de biopuces.

2.5.3.3 Hypothèses

L'étude est fondée sur les hypothèses suivantes :

- N_R est volontairement fixé à $N_R = 0$,
- notre plate-forme expérimentale en fonctionnement à l'IGBMC permet de définir les valeurs numériques des différents paramètres de temps et de vitesses pour le calcul de la productivité.

2.5.3.4 Définition des paramètres

- **Paramètres dimensionnels**

Notre prototype comporte un magasin d'une capacité de huit plaques de titration et un plateau d'une capacité de 52 lames de microscope disposées en une matrice de 4 rangées et 13 colonnes.

Les outils de dépôt du robot (§ 2.3.3.5) permettent de déposer des spots d'environ 180 μm en diamètre avec un entraxe de 250 μm correspondant à une densité de 1 600 spots/ cm^2 . Les outils sont arrangés avec un entraxe $s_P = 2,25$ mm.

- **Vitesses et accélérations**

Les vitesses et accélérations (décélérations) optimales des axes motorisés du robot sont déterminées en relation avec les problèmes d'asservissement liées à la technologie d'entraînement par vis à billes pour obtenir la précision en positionnement requise. Elles sont présentées dans le tableau 2.4.

Axes X et X1 :	$V_{x \max} = 0,3$ m/s	$A_{x \max} = 3$ m/s ²
Axe Y :	$V_{y \max} = 0,4$ m/s	$A_{y \max} = 4$ m/s ²
Axe Z :	$V_{z \max} = 0,1$ m/s	$A_{z \max} = 1$ m/s ²

TAB. 2.4: Vitesses $V_{i \max}$ et accélérations (ou décélérations) $A_{i \max}$ maximales des différents axes i du prototype.

- **La durée des opérations élémentaires du cycle de production**

Les temps t_i nécessaires aux déplacements D_i de chaque axe i sont définis par les équations suivantes :

- Pour les petits déplacements (figure 2.24.(a)), c'est à dire :

$$D_i < \frac{V_{i \max}^2}{A_{i \max}} \quad (2.13)$$

on a

$$D_i = A_{i \max} \frac{t_i^2}{8} \quad (2.14)$$

soit

$$t_i = \sqrt{\frac{8D_i}{A_{i \max}}} . \quad (2.15)$$

○ Pour les grands déplacements (figure 2.24.(b)), c'est à dire :

$$D_i \geq \frac{V_{i \max}^2}{A_{i \max}} \quad (2.16)$$

on a

$$D_i = \frac{V_{i \max}^2}{A_{i \max}} + V_{i \max} \left(t_i - \frac{2V_{i \max}}{A_{i \max}} \right) \quad (2.17)$$

soit

$$t_i = \frac{D_i}{V_{i \max}} + \frac{V_{i \max}}{A_{i \max}} . \quad (2.18)$$

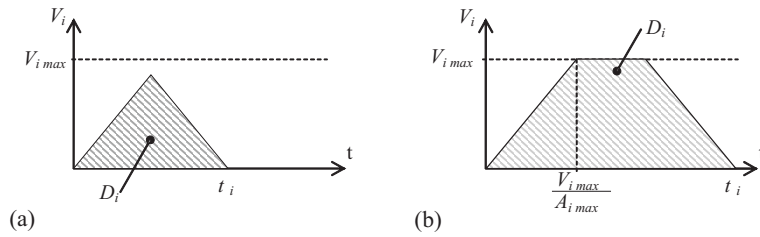


FIG. 2.24: Diagramme de vitesse des axes motorisés du robot micropipeteur.

A partir des performances de notre prototype, nous pouvons déterminer le temps de chaque opération :

Le prélèvement des solutions Le prélèvement des solutions est essentiellement donné par le temps nécessaire pour le remplissage (3,06 s) des pointes auquel s'additionne le temps de déplacement jusqu'à la première lame ($D_y \cong 100 \text{ mm}$).

Le dépôt La durée d'une phase de dépôt, t_d , est imposée par deux facteurs, le temps de contact nécessaire avec la surface de dépôt pour le transfert, environ 0,1 s, et le temps de trajet aller et retour de déplacement de l'axe Z. La tête doit ainsi effectuer un déplacement vertical $D_z = 1 \text{ mm}$.

Le changement de lame La distance à parcourir est alternativement de $(25 + 3)$ mm ou $(75 + 3)$ mm suivant un déplacement selon la direction de la largeur de la lame ou de sa longueur (figure 2.25). Pour diminuer le temps moyen de changement d'aire d'impression, on privilégie le déplacement de la tête suivant la direction de la largeur des lames.

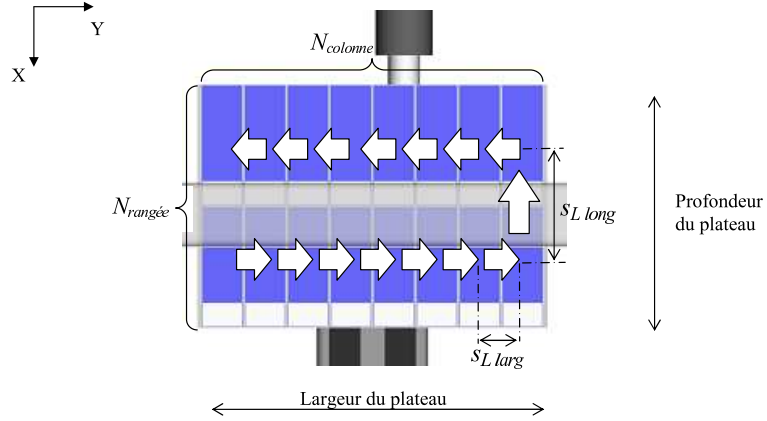


FIG. 2.25: Vue partielle supérieure du robot micropipeteur avec la représentation des déplacements de la tête sur le plateau à lames supports. Pour l'étude, $N_{rangee} = 4$ et $N_{colonne} = 13$, $s_{L long} = 78$ mm et $s_{L larg} = 28$ correspondant aux dimensions du plateau de notre prototype.

Les N_L lames du plateau sont organisées en une matrice de N_{rangee} rangées (direction X) et $N_{colonne}$ colonnes (direction Y) (figure 2.25).

$$N_L = N_{rangee} N_{colonne} \quad (2.19)$$

Le temps moyen des déplacements est :

$$t_{xy L} = [(N_{rangee} - 1) t_{s_{L long}} + N_{rangee} (N_{colonne} - 1) t_{s_{L larg}}] \frac{1}{N_{colonne} N_{rangee} - 1} \quad (2.20)$$

avec $t_{s_{L long}}$ et $t_{s_{L larg}}$ la durée nécessaire à la tête pour accomplir la distance équivalente à l'entraxe des lames suivant respectivement la direction de leur longueur ($s_{L long} = 78$ mm) et de leur largeur ($s_{L larg} = 28$ mm).

$$t_{s_{L long}} = \frac{s_{L long}}{V_{x max}} + \frac{V_{x max}}{A_{x max}} \quad (2.21)$$

$$t_{s_{L larg}} = \sqrt{\frac{8 s_{L larg}}{A_{y max}}} \quad (2.22)$$

Les répliquats Dans notre exemple de comparaison, on choisit un déplacement pour la correction en positionnement de la tête d'impression pour le dépôt d'un répliquat de $s_s = 0,25$ mm.

Le lavage des outils de dépôt Nous pouvons estimer ce temps noté t_w à environ 75 s pour un taux de contamination inférieur à 0,1% et 30 s pour un taux de contamination inférieur à 0,5%.

Les temps indiqués s'entendent en négligeant l'influence des arrêts programmés lors de la commande de l'ensemble des axes.

Les temps des opérations élémentaires successives calculés avec notre prototype et utilisés pour notre étude sont résumés dans le tableau 2.5.

Opération	Durée
Prélèvement	$t_p = 3,4$ s
Dépôt	$t_d = 0,28$ s
Changement de lame	$t_{xy L} = 0,25$ s ^a
Répliquat	$t_{xy s_s} = 0,026$ s ^b
Lavage	$t_w = 75$ s ^c

^aEntraxe des lames $s_{L larg} = 28$ mm, $s_{L long} = 78$ mm.

^bEntraxe des spots $s_s = 250$ μ m.

^cPour un taux de contamination inférieure à 0,1%.

TAB. 2.5: Durées des opérations élémentaires pour l'analyse de la productivité.

2.5.3.5 Evolution de la productivité

Les graphiques des figures 2.26 et 2.27 donnent un aperçu des performances en terme de productivité atteintes avec notre robot en fonction respectivement du nombre de pointes sur la tête d'impression et du nombre de lames imprimée lors d'un cycle de production.

Principalement, deux remarques sont à retenir :

1. Afin de bénéficier de la productivité maximale du robot micropipeteur, la tête d'impression doit être dotée du nombre le plus important d'outils de dépôt et l'entraxe de $s_P = 2,25$ mm permettant de disposer plus d'outils est à privilégier. Néanmoins, lorsqu'on exige de fractionner la matrice de dépôts en sous-matrices pour une meilleure lisibilité (§ 2.2.1), cela nécessite de disposer un nombre restreint d'outils de dépôt sur la tête d'impression (figure 2.28).

Les temps de fabrication augmentent alors de manière très importante.

2. L'augmentation de la quantité de lames a pour effet de diminuer l'importance des temps de remplissage et de nettoyage des pointes dans le temps de cycle total. La fabrication d'une seule lame nécessite une durée importante, de l'ordre de 1 h46 pour le transfert de 81 composés biologiques par outil correspondant à réalisation d'une biopuce d'environ 10 000 spots avec une tête de 128 outils. Chaque lame ajoutée au cycle n'augmente que d'environ 44 secondes le temps total de production.

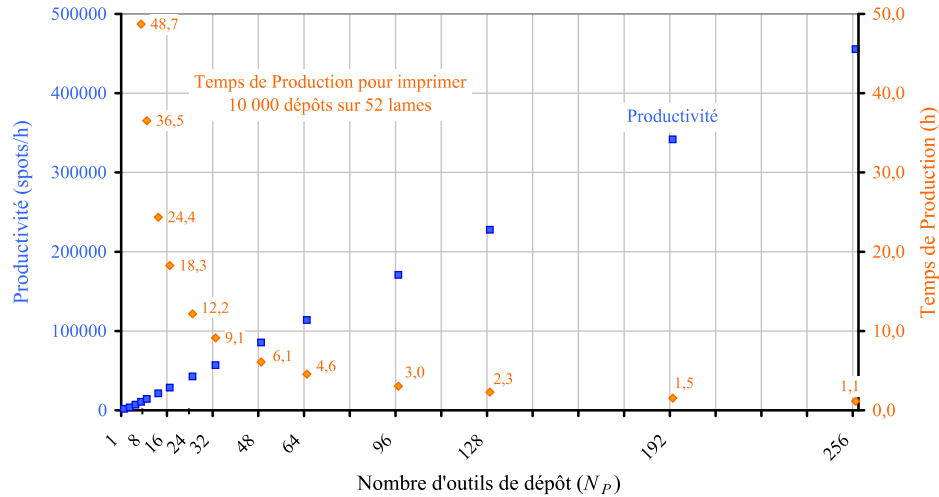


FIG. 2.26: Evolution de la vitesse de production en fonction de N_P du prototype actuel avec $N_L = 52$. En bleu : productivité ; En orangé : temps de fabrication pour l'impression de 10 000 dépôts sur les 52 lames.

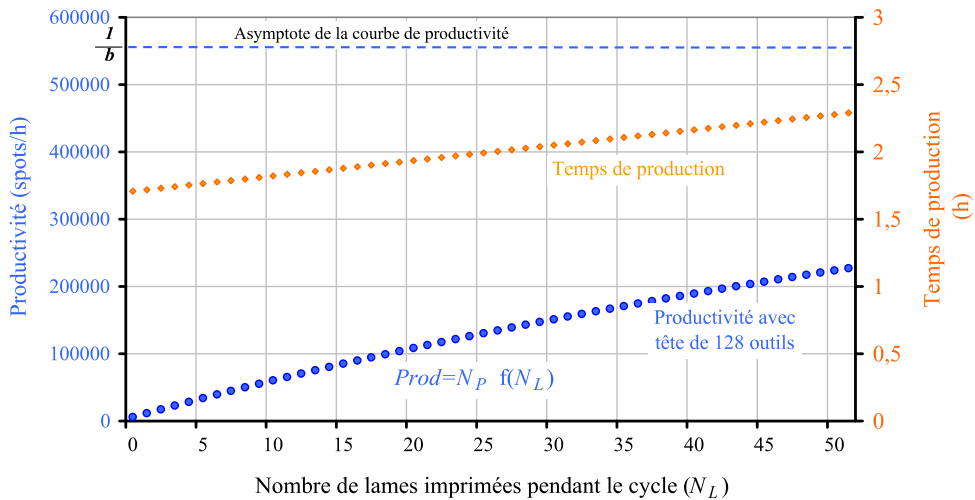


FIG. 2.27: Evolution des performances en vitesse de production en fonction de N_L du robot dans la configuration du prototype actuel. $N_P = 192$. En bleu : productivité ; En orangé : temps de production, calculé pour l'impression d'une matrice de 10 000 spots à densité de 1600 spots/cm² (tableau 2.2).

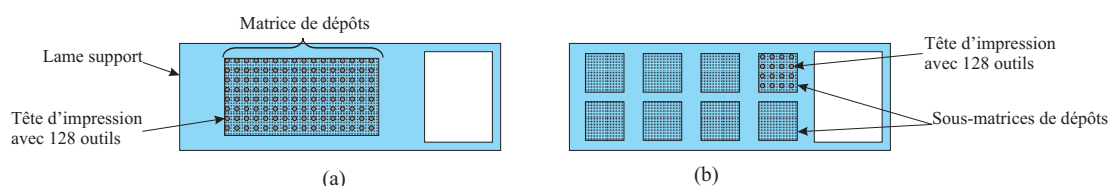


FIG. 2.28: Représentation de biopuces d'environ 10 000 dépôts à une densité de 1 600 spots/cm². (a) Regroupés en une matrice de 36 × 18 mm², une tête de 128 outils est utilisée pour l'impression des lames. (b) Répartis en 8 sous-matrices de 9 × 9 mm², la tête d'impression ne peut comporter que 16 outils.

2.5.3.6 Analyse des résultats

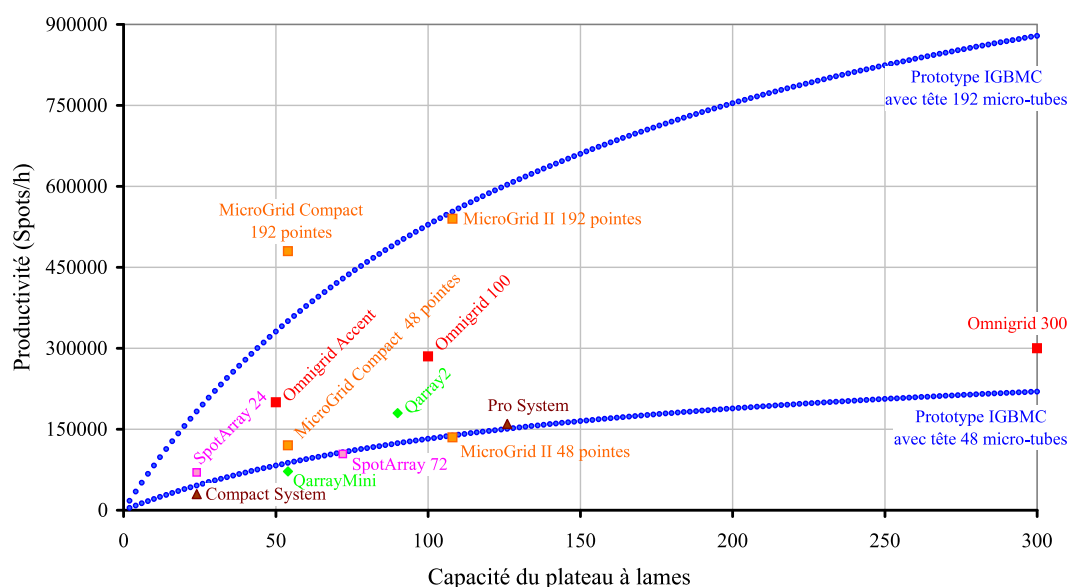


FIG. 2.29: Performance en productivité des principaux robots micropipeteurs du marché répartis en fonction de la capacité maximale du plateau à lames de l'appareil. Courbes en orangé : productivité de notre robot avec une tête dotée de 48 outils avec un entraxe de $s_P = 4,5$ mm compatible avec les plaques de 384 micropuits ou 192 outils avec un entraxe de $s_P = 2,25$ mm compatible avec les plaques de 1536 micropuits.

Pour accroître la productivité de notre robot dans sa configuration actuelle, la capacité du plateau à lames du robot est le seul paramètre libre à être ajusté. En effet, les vitesses des axes de déplacement sont limitées par les performances des asservissements et la puissance des moteurs d'entraînement des axes. Le nombre d'outils de dépôt sur la tête est déterminé par les dimensions de la matrice de dépôts.

L'augmentation de la capacité du plateau, pour multiplier la quantité de lame, est la solution la plus répandue sur les appareils existants, car à moindre coût, au détriment

de l'encombrement du robot.

Cette caractéristique se retrouve sur le graphique de la figure 2.29 représentant les performances des robots micropipeteurs proposés sur le marché en fonction de la capacité du plateau d'impression. Les différents appareils présentent des performances similaires en terme de productivité en comparaison avec notre prototype.

2.5.4 Conclusion de l'analyse

Tous les robots existant présentent de fortes similitudes dans leur conception. Ils offrent ainsi des caractéristiques similaires :

- Le contrôle de la force d'appui de la pointe des outils sur le support pendant la phase d'impression et la précision en positionnement des dépôts sont principalement liés à la liaison compliant de chaque outil avec la tête d'impression.
- La productivité de l'appareil varie avec le nombre d'outils de la tête d'impression et la quantité de lames.

Lorsque la demande en fabrication de biopuces est importante, une solution généralement développée pour l'amélioration de la productivité du robot micropipeteur consiste à augmenter la capacité du robot en nombre de lames. La durée de fabrication maximale admissible pour la stabilité des solutions biologiques, est le paramètre qui va alors limiter N_L , le nombre de lames imprimées au cours d'un même cycle, et donc la productivité du robot.

Une autre solution consiste à multiplier le nombre de têtes d'impression en fonctionnement simultané. Ainsi, deux brevets proposent des robots à têtes d'impression multiples disposées parallèlement sur un plateau rectangulaire [60] ou radialement autour d'un plateau circulaire en rotation [59]. Ces solutions présentent l'inconvénient de multiplier le nombre d'axes avec pour risque de réduire la précision globale de l'appareil.

La configuration traditionnelle ne paraît donc pas adaptée pour une augmentation significative de la productivité de ce procédé de fabrication des biopuces matricielles.

L'amélioration des performances du robot micropipeteur va nous conduire à la conception d'une nouvelle tête d'impression.

2.6 Solution envisagée

Dans le but d'accroître les performances du robot micropipeteur, nous proposons l'adaptation d'une commande individuelle à chaque outil de la tête d'impression de notre prototype. L'idée consiste à intégrer, pour chaque outil d'impression ou à un groupe d'outils, un micro-actionneur linéaire pour le déplacement vertical [172]. On peut ainsi sélectionner un à un ou par groupe les déplacements des outils de la tête à chaque phase d'impression.

Les dimensions des zones d'impression ne sont plus alors une limite au nombre d'outils que peut comporter la tête. Cette solution permet de concevoir une tête d'impression dotée de 1536 outils avec un entraxe de 2,25 mm (figure 2.30) permettant de transférer entièrement les solutions contenues dans une plaque de titration de 1536 puits en une seule étape de prélèvement.

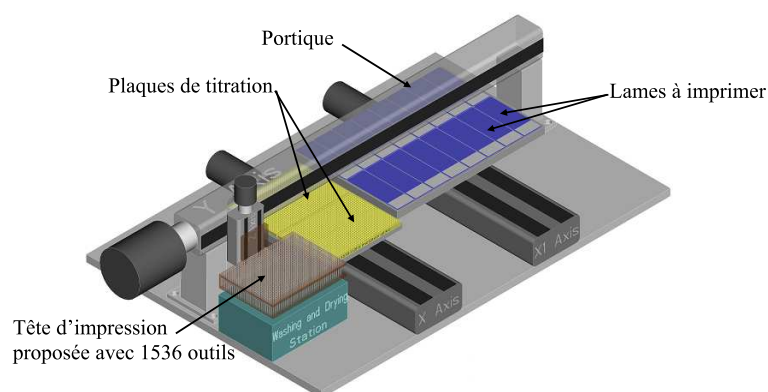


FIG. 2.30: Représentation du robot micropipeteur avec une tête de 1536 outils de dépôts.

Cette étude a pour objectif de démontrer les performances qui peuvent être atteintes en terme de productivité avec des caractéristiques en vitesse et accélération similaires à celles du prototype déjà développé.

Elle permet également de réfléchir aux configurations de fonctionnement et à l'organisation des différents dispositifs, et d'aider au futur dimensionnement des actionneurs attachés aux outils.

2.6.1 Principe de fonctionnement et avantages

A chaque approche d'une aire d'impression, les outils situés en vis à vis de cette zone sont sélectionnés grâce à leur actionneur. L'actionneur linéaire déplace alors verticalement l'outil de dépôt, les pointes de ces outils sont amenées vers leur position basse jusqu'à l'appui sur la surface du support et ainsi réaliser le dépôt d'une partie de la solution biologique (figure 2.31) [172, 173].

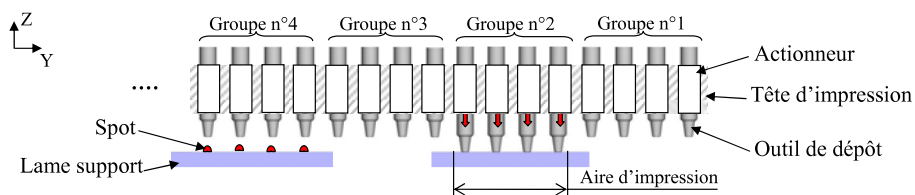


FIG. 2.31: Représentation du fonctionnement du système de sélection des outils de dépôt de la tête d'impression.

La tête d'impression dotée d'un système de sélection individuelle des outils permet d'envisager :

1. L'adaptation d'une matrice comportant un nombre important d'outils de dépôts, jusqu'à 1536 organisés en une matrice 32×48 avec pour avantages :
 - Le prélèvement et le dépôt en un seul cycle d'impression des 1536 solutions contenues dans une plaque de titration. Le nombre de cycles nécessaires à l'impression d'une biopuce est réduit.
 - Plusieurs pointes peuvent se trouver simultanément à la verticale de plusieurs matrices de dépôt. Une réduction du nombre de déplacements de la tête d'impression dans le plan horizontal XY et l'impression en simultanée de plusieurs matrices de dépôt sont envisagées.
 Ces avantages entraînent une augmentation significative de la productivité du robot.
2. La force d'appui des outils sur la surface de dépôt peut être contrôlée ou limitée via l'actionneur linéaire vertical de chaque outil de dépôt.

2.6.2 Les cycles standards de production

2.6.2.1 Hypothèses

Les cycles standards de production envisagés avec la tête proposée sont fondés sur les hypothèses suivantes :

- La tête d'impression proposée est adaptée à notre système expérimental. Les opérations de prélèvement ou de nettoyage restent ainsi inchangées.
- La tête d'impression comporte 1536 outils actionnés individuellement pour le dépôt. Ils sont organisés en une matrice 32×48 compatible avec les plaques de 1536 micropuits.
- Comme pour les têtes traditionnelles, le dépôt simultané par plusieurs outils est privilégié à chaque phase d'impression (figure 2.31). L'actionnement simultané de plusieurs outils, dont le nombre est noté N_{PS} , sera alors appelé groupe d'outils ou groupe d'impression.

Les dimensions de ces groupes sont liées à la matrice de spots. Elles sont également des diviseurs de la matrice des outils. On retrouve ainsi des groupes d'outils équivalents à ceux des têtes traditionnelles (tableau 2.2).

On définit les variables suivantes (figure 2.32) :

- N_G le nombre de groupes diviseur de la matrice de 1536 outils de la tête d'impression. Ils sont identiques en taille et en forme.

$$N_G = \frac{1536}{N_{PS}} \quad (2.23)$$

- N_{Gx} et N_{Gy} le nombre de groupe d'outils sur la tête selon respectivement X et Y,

$$N_G = N_{Gx}N_{Gy} \quad (2.24)$$

- s_{Gx} et s_{Gy} les dimensions des groupes d'outils selon respectivement X et Y,
- t_{xyG} le temps correspondant au déplacement dans le plan horizontal XY de la tête d'impression pour le positionnement du groupe d'outils suivant.

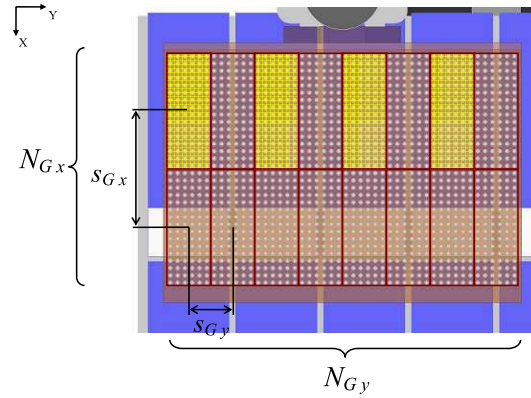


FIG. 2.32: Représentation en vue supérieure de la tête d'impression de 1536 outils. En exemple ici, les outils sont actionnés par groupes de $N_{PS} = 96$. Quatre groupes sont situées simultanément à la verticale de quatre lames, soit $N_{GS} = 4$.

- Les dépôts réalisés sur chaque lame sont regroupés en une seule matrice.
- Le nombre d'opérations de déplacements ou de phases de dépôts nécessaires avec une tête traditionnelle peut être réduit en particulier en profitant du positionnement de différents groupes d'outils simultanément à la verticale de plusieurs matrices de dépôts.

On note :

- N_{GS} le nombre de groupes d'outils situées simultanément à la verticale de plusieurs lames de dépôts (figure 2.32),
 - $N_{GS moy}$ la moyenne du nombre N_{GS} sur un cycle complet de fabrication,
 - $N_{GS max}$ la valeur maximale du nombre N_{GS} sur un cycle complet de fabrication.
- Les outils de dépôt sont actionnés pour réaliser un dépôt grâce à leur actionneur individuel. La durée de l'opération de dépôt est alors notée t_d' .

La valeur de cette durée est choisie supérieure à celle obtenue avec le système expérimental car :

- elle dépend maintenant de la vitesse des actionneurs de chaque outil de dépôt plutôt que du seul axe motorisé Z,

- la multiplication du nombre d'actionneurs activés simultanément risque d'allonger la durée de cette opération,
- une vitesse de déplacement plus lente de l'outil selon l'axe vertical permettrait d'envisager une force d'arrêt plus faible lors de l'impact de la pointe de l'outil sur la lame.

La durée t_d' sera déterminée dans les chapitres suivants en fonction de la technologie envisagée pour les actionneurs des pointes. On prendra $t_d' = 1$ s pour les simulations qui vont suivre.

2.6.2.2 Cycles de fonctionnement

Le cycle standard de production du robot micropipetteur doté d'une tête avec la sélection des outils est le suivant : la tête prélève tous les produits d'une plaque de titration à l'aide de ses 1536 outils de dépôt. Chaque outil, actionné individuellement ou simultanément par groupe d'impression, réalise un dépôt puis N_R répliqués ou spots identiques sur chacune des N_L lames disposées sur le plateau, et passe en lavage. Le cycle recommence alors avec les prélèvements de la plaque de titration suivante.

Ce cycle standard permet de déposer $N_{S/c}$ spots :

$$N_{S/c} = 1536 (1 + N_R) N_L \quad (2.25)$$

Trois différents cycles de production sont envisagés :

Cycle 1 : Cette procédure exploite exclusivement la réduction du nombre de cycles grâce au nombre accru d'outils de dépôt sur la tête :

les groupes de la tête impriment successivement dans l'ordre sur une lame (figure 2.33). Lorsque le dernier groupe a réalisé tous ses dépôts, il est alors positionné sur la lame suivante, les groupes suivant impriment dans l'ordre inverse jusqu'au premier groupe, qui est ensuite déplacé vers une nouvelle lame, etc.

La durée du cycle de production est :

$$t_{c_1} = \underbrace{t_p}_{\text{prélèvement}} + \underbrace{N_L N_G [t_d' + N_R (t_d' + t_{xy s_s})]}_{\text{Dépôts + Répliqués}} + \underbrace{N_L (N_G - 1) t_{xy G} + (N_L - 1) t_{xy L}}_{\text{Déplacements}} + \underbrace{t_w}_{\text{Nettoyage}} \quad (2.26)$$

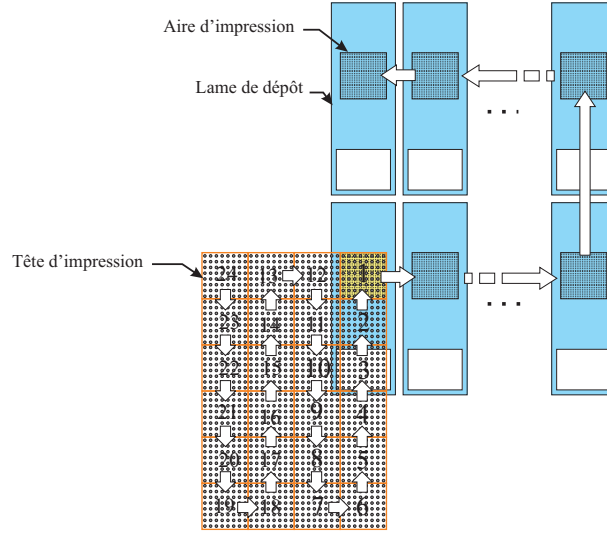


FIG. 2.33: Représentation en vue supérieure des phases successives du cycle d'impression n°1.

Cycle 2 : Cette procédure exploite le positionnement simultané de plusieurs groupes d'outils à la verticale de différentes matrices de dépôts afin de réduire l'amplitude des déplacements :

les groupes positionnés simultanément à la verticale d'une aire d'impression sont activés de manière successive. A l'intermédiaire des phases d'impression de deux groupes, la position de la tête dans le plan XY est corrigée (figure 2.34).

Les déplacements sont alors de l'ordre de grandeur de l'entraxe avec lequel sont disposés les dépôts s_s , la durée correspondant au déplacement est donc équivalente à $t_{xy s_s}$, la durée nécessaire pour la correction de positionnement de la tête pour le dépôt d'un réplikat.

Avec cette procédure, la durée d'un cycle de production s'écrit :

$$\begin{aligned}
 t_{c_2} = & \underbrace{t_p}_{\text{prélèvement}} + \underbrace{N_L N_G [t_d' + N_R (t_d' + t_{xy s_s})]}_{\text{Dépôts + Réplikat}} \\
 & + \underbrace{\left[N_L N_G \left(1 - \frac{1}{N_{GS \text{ moy}}} \right) - 1 \right] t_{xy s_s}}_{\text{Correction position tête}} + \underbrace{\left(\frac{N_L N_G}{N_{GS \text{ moy}}} - 1 \right) t_{xy G}}_{\text{Changement de groupe}} + \underbrace{t_w}_{\text{Nettoyage}} \quad (2.27) \\
 & \underbrace{\hspace{10em}}_{\text{Déplacements}}
 \end{aligned}$$

Cycle 3 : Cette procédure exploite le positionnement de plusieurs groupes d'outils à la verticale de différentes matrices de dépôts pour leur impression en simultanée : Néanmoins, avec cette procédure de fonctionnement de la tête, on observe un décalage du positionnement de la matrice de dépôts d'une lame à l'autre (figure 2.35).

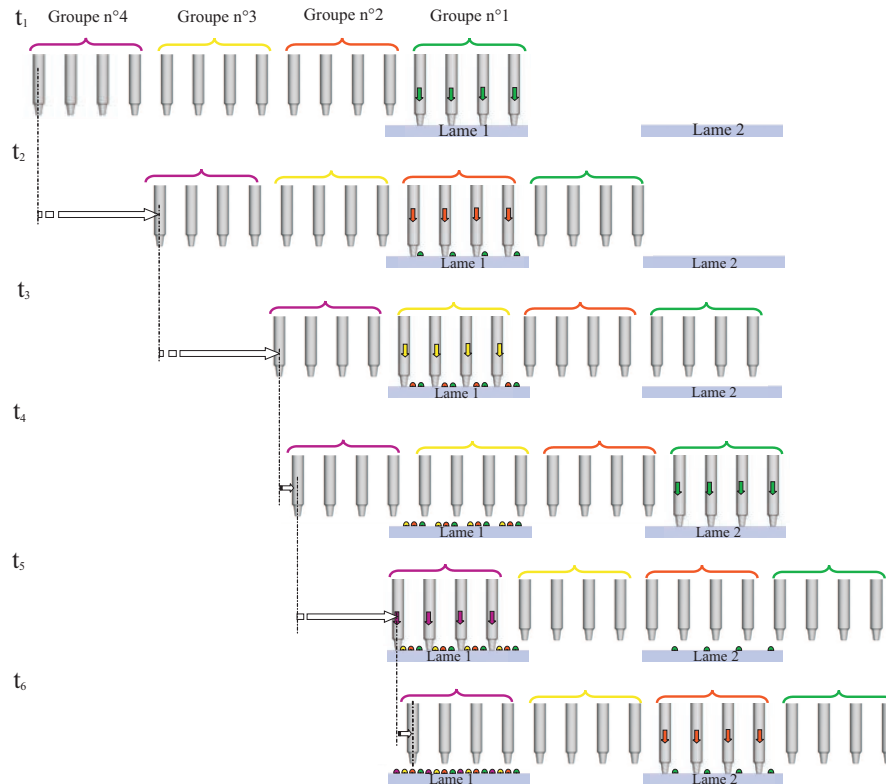


FIG. 2.34: Représentation en vue latérale des phases successives du cycle d'impression n°2.

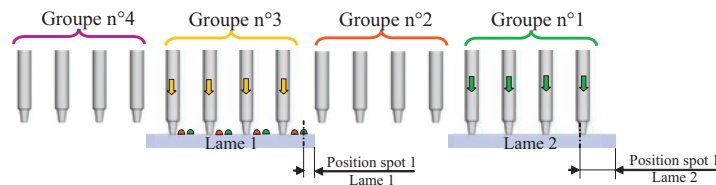


FIG. 2.35: Décalage progressif de la matrice de dépôt sur les lames successives.

Sur les premières lames, le décalage est faible, de l'ordre de l'entraxe s_s avec lequel sont disposés les spots. Lorsqu'un nombre important de lames se succède, l'amplitude du décalage devient très important et l'aire imprimée risque de sortir de la lame.

L'amplitude du décalage varie avec l'entraxe avec lequel sont disposés les spots et la dimensions des matrices de spots. Il ne paraît donc pas envisageable d'adapter l'arrangement des lames pour éviter ce phénomène.

La solution proposée consiste à diviser la tête d'impression en sous-matrices identiques. Le nombre de sous-matrices, noté N_M , correspond au nombre de lames qui peuvent être imprimées de manière simultanée.

2. Le robot micropipeteur

Chaque sous-matrice a un fonctionnement similaire et de manière simultanée (figure 2.36). Elles contiennent des prélèvements identiques avec le même arrangement. Le nombre de prélèvements différents est divisé par le nombre de sous-matrices. On a ainsi :

$$N_{S/c} = \frac{1536}{N_M} (1 + N_R) N_L \quad (2.28)$$

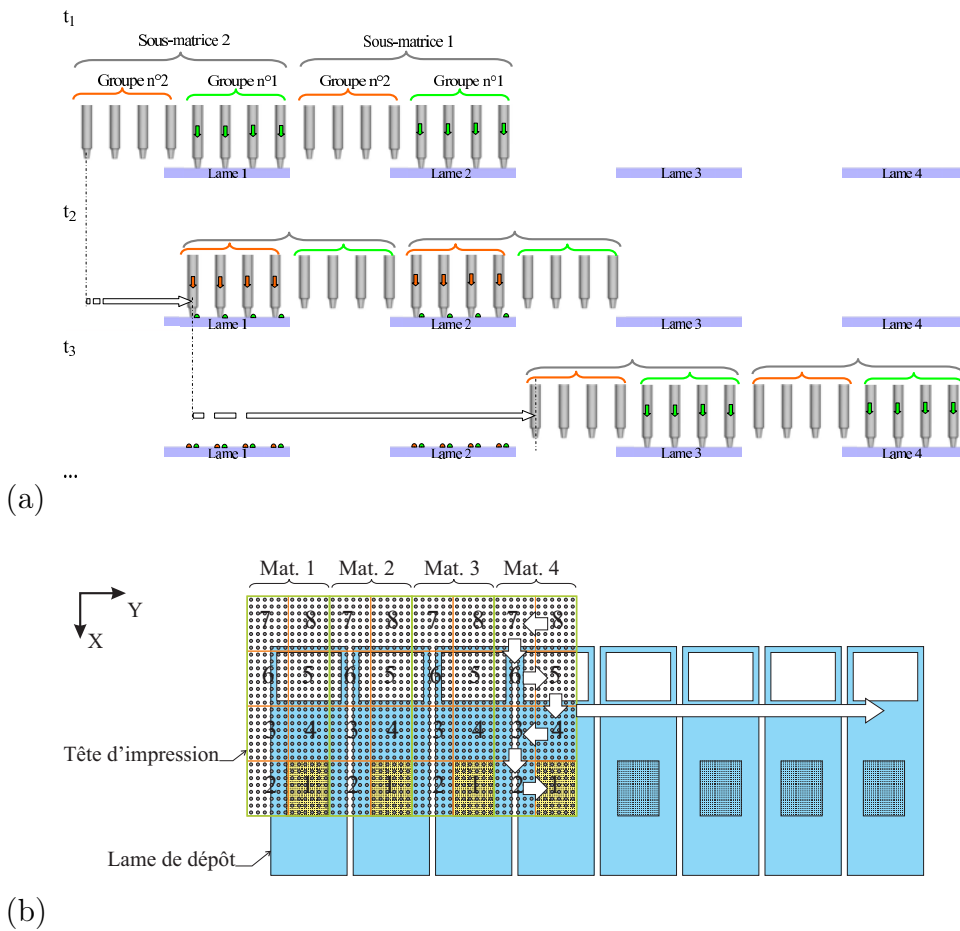


FIG. 2.36: Représentation des phases successives du cycle d'impression n°3 (a) en vue latérale et (b) en vue supérieure.

Le robot fonctionne de manière similaire à la procédure d'impression lame après lame : les groupes successifs réalisent les dépôts en parallèle sur un groupe de N_M lames, pour passer ensuite à l'impression d'un groupe de lames suivant. Le temps correspondant au changement de groupes de lames est noté $t_{xy\ GL}$.

La durée d'un cycle standard de production s'écrit :

$$\begin{aligned}
 t_{c3} = & \underbrace{t_p}_{\text{prélèvement}} + \underbrace{\frac{N_L}{N_M} \frac{N_G}{N_M} [t_d' + N_R (t_d' + t_{xy s_s})]}_{\text{Dépôts + Réplicats}} \\
 & + \underbrace{\frac{N_L}{N_M} \left(\frac{N_G}{N_M} - 1 \right) t_{xy G}}_{\text{Changement de groupe d'outils}} + \underbrace{\left(\frac{N_L}{N_M} - 1 \right) t_{xy GL}}_{\text{Changement de lames}} + \underbrace{t_w}_{\text{Nettoyage}} \quad (2.29) \\
 & \underbrace{\hspace{10em}}_{\text{Déplacements}}
 \end{aligned}$$

2.6.3 Paramètres de l'étude

2.6.3.1 Arrangement des lames

Les cycles de production n°2 et n°3 nécessitent un arrangement adapté des lames sur le plateau. En effet, pour placer plusieurs outils à la même position sur les différentes matrices de dépôts, l'espacement des matrices de dépôts doit être multiple de l'entraxe des outils $s_P = 2,25$ mm (figure 2.37).

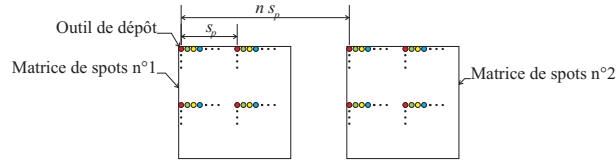


FIG. 2.37: Les outils de même couleur, arrangés avec un entraxe s_P , sont placés à la même position sur les deux matrices de dépôts disposées avec un entraxe ns_P , $n \in \mathbb{N}$. L'impression simultanée sur les deux matrices est possible.

On définit les entraxes $s_{L larg}$ et $s_{L long}$ avec lesquels sont arrangées les lames sur le plateau selon respectivement leur largeur et leur longueur :

$$s_{L larg} = ns_P \quad (2.30)$$

$$s_{L long} = ns_P \quad (2.31)$$

avec $n \in \mathbb{N}$.

On propose de modifier l'arrangement des lames sur le plateau actuel avec des valeurs très proches :

- $s_{L larg} = 27$ mm (28 mm actuellement), correspondant à l'espacement de 12 outils, ayant trois diviseurs communs avec 32⁸ et trois diviseurs communs avec 48⁹,
- $s_{L long} = 76,5$ mm (78 mm actuellement), correspondant à l'espacement de 34 outils, ayant deux diviseurs communs avec 32 et 48.

⁸Largeur, en nombre d'outils, de la matrice de 1536 outils.

⁹Longueur, en nombre d'outils, de la matrice de 1536 outils.

2.6.3.2 Orientation de la tête d'impression

Pour optimiser le nombre de groupes d'outils situés simultanément à la verticale d'une lame noté N_{GS} , avec la tête d'impression de 1536 outils, on modifie la configuration d'orientation des plaques de titration disposées dans le magasin, à laquelle est liée l'orientation de la tête proposée (figure 2.38) :

- Dans la configuration actuelle, appelée « Configuration 1 », les plaques de titration sont orientées dans la même direction que les lames de microscope, selon l'axe X (figures 2.38.(a)).
- Dans la configuration proposée, appelée « Configuration 2 », les plaques de titration disposées sont orientées selon l'axe Y, perpendiculairement à la direction principale des lames (figure 2.38.(b)).

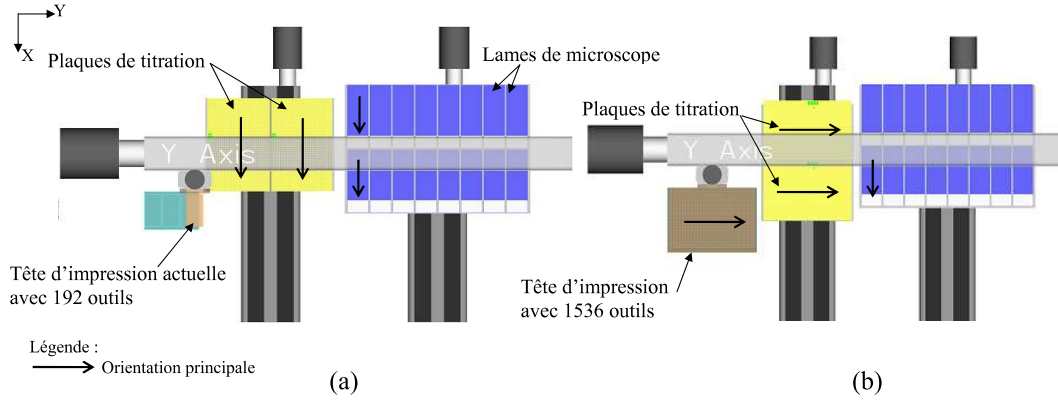


FIG. 2.38: Représentation de l'orientation principale des différents organes du robot micropipeteur dans la configuration (a) actuelle (n°1) et (b) proposée (n°2).

Le tableau 2.6 synthétise les valeurs moyennes et maximales de N_{GS} selon, les dimensions des groupes d'outils, pour les deux configurations décrites ci-avant.

La configuration n°2 a l'avantage de présenter à la verticale de différentes lames, un nombre régulier et globalement plus important de groupes (tableau 2.6).

2.6.3.3 Définition de N_{GS}

On a :

$$N_{GS} = \frac{N_L N_G}{N_{RO}} \quad (2.32)$$

On note N_{RO} le nombre réduit d'opérations de déplacements ou de dépôts effectuées au cours du cycle d'impression.

$$N_{RO} = N_{ROx} N_{ROy} \quad (2.33)$$

avec :

Configuration 1						
Nombre d'outils par groupe N_F	Dimensions des groupes s_{gx} s_{gy}		Nombre de groupes simultanément à la verticale d'une aire d'impression selon X selon Y		N_{GS}	
					Moyen	Max
1	1	× 1	1 ou 2	2 ou 3	3,03	3,76
2	2	× 1	1 ou 2	2 ou 3	2,29	3,76
3	3	× 1	1	2 ou 3	2,36	2,67
4	2	× 2	1 ou 2	2 ou 3	2,29	3,76
6	3	× 2	1	2 ou 3	2,36	2,67
8	4	× 2	1	2 ou 3	2,36	2,67
12	3	× 4	1	2 ou 3	2,36	2,67
16	4	× 4	1	2 ou 3	2,36	2,67
24	6	× 4	1	2 ou 3	2,36	2,67
32	8	× 4	1	2 ou 3	2,36	2,67
48	6	× 8	1	1 ou 2	1,30	1,33
64	8	× 8	1	1 ou 2	1,30	1,33
96	12	× 8	1	1 ou 2	1,30	1,33
128	16	× 8	1	1 ou 2	1,30	1,33
192	24	× 8	1	1 ou 2	1,30	1,33
256	32	× 8	1	1 ou 2	1,30	1,33

Configuration 2						
Nombre d'outils par groupe N_F	Dimensions des groupes s_{gx} s_{gy}		Nombre de groupes simultanément à la verticale d'une aire d'impression selon X selon Y		N_{GS}	
					Moyen	Max
1	1	× 1	1	4	3,25	4
2	2	× 1	1	4	3,25	4
3	1	× 3	1	4	3,25	4
4	2	× 2	1	4	3,25	4
6	2	× 3	1	4	3,25	4
8	4	× 2	1	4	3,25	4
12	4	× 3	1	4	3,25	4
16	4	× 4	1	4	3,25	4
24	4	× 6	1	4	3,25	4
32	8	× 4	1	4	3,25	4
48	8	× 6	1	4	3,25	4
64	16	× 4	1	4	3,25	4
96	16	× 6	1	4	3,25	4
128	16	× 8	1	2	1,73	2
192	24	× 8	1	2	1,73	2
256	32	× 8	1	2	1,73	2

TAB. 2.6: N_{GS} pour les deux configurations d'orientation en fonction des dimensions des groupes d'outils. Les valeurs moyennes $N_{GS\ moy}$ sont calculées pour $N_L = 52$. Les valeurs maximales $N_{GS\ max}$ sont calculées pour $N_L = \infty$. Les lignes en grisés représentent les groupes d'impression non compatibles avec l'orientation relative des lames et les dimensions de la matrice d'outils.

- N_{ROx} le nombre réduit d'opérations avec un déplacement de la tête selon l'axe X,
- N_{ROy} le nombre réduit d'opérations avec un déplacement de la tête selon l'axe Y.

Configuration 1 :

- Nombre réduit d'opérations avec un déplacement de la tête selon l'axe X :
 - Pour $s_{Gx} = \{1; 2\}$ (diviseurs communs de 34 et 48),

$$N_{ROx} = \frac{s_{L\ long}}{s_{Gx}} (N_{rangee} - 1) + N_{Gx} \quad (2.34)$$

- Pour $s_{Gx} = \{3; 4; 6; 8; 12; 16; 24\}$

$$N_{ROx} = N_{rangee} N_{Gx} \quad (2.35)$$

- Nombre réduit d'opérations avec un déplacement de la tête selon l'axe Y :
 - Pour $s_{Gy} = \{1; 2; 4\}$ (diviseurs communs de 12 et 32) :

$$N_{ROy} = \frac{s_{L\ larg}}{s_{Gy}} (N_{colonne} - 1) + N_{Gy} \quad (2.36)$$

- Pour $s_{Gy} = \{8\}$

$$N_{ROy} = 2 \frac{s_{L\ larg}}{s_{Gy}} (N_{colonne} - 1) + N_{Gy} + 1 \quad (2.37)$$

avec $N_{colonne} \geq 2$.

Configuration 2 :

- Nombre réduit d'opérations avec un déplacement de la tête selon l'axe X :

$$N_{ROx} = N_{rangee} N_{Gx} \quad (2.38)$$

- Nombre réduit d'opérations avec un déplacement de la tête selon l'axe Y :

- Avec $s_{Gy} = \{1; 2; 3; 4; 6\}$ (diviseurs communs de 12 et 48) (figure 2.39.(a)) :

$$N_{ROy} = \frac{s_{L\ larg}}{s_{Gy}} (N_{colonne} - 1) + N_{Gy} \quad (2.39)$$

- Pour $s_{Gy} = \{8\}$ (figure 2.39.(b)) :

$$N_{ROy} = 2 \frac{s_{L\ larg}}{s_{Gy}} N_{colonne} + N_{Gy} \quad (2.40)$$

avec $N_{colonne} \geq 2$.

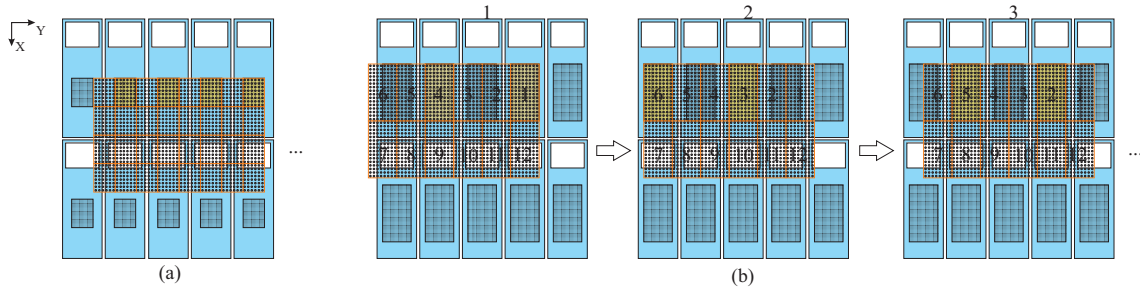


FIG. 2.39: Configuration 2 : la tête d'impression est orientée perpendiculairement à la direction principale des lames. En exemple ici : (a) $s_{Gy} = 6$, (b) $s_{Gy} = 8$

2.6.3.4 Les opérations élémentaires

Le tableau 2.7 présente les durées des opérations élémentaires successives fixes du cycle de production avec la tête d'impression proposée.

Les autres opérations de déplacement sont variables :

- Le changement de groupe d'outils

L'amplitude du déplacement dépend des dimensions des groupes. Elle varie entre 2,25 mm pour un seul outil, à 54 mm pour les groupes de 192 outils.

Les déplacements pour le changement de groupe d'impression suivant la direction de la dimension la plus faible du groupe sont privilégiés dans le but de minimiser le temps moyen t_{xyG} .

- si $s_{Gx} < s_{Gy}$:

$$t_{xyG} = [N_{Gy} (N_{Gx} - 1) t_{s_{Gx}} + (N_{Gy} - 1) t_{s_{Gy}}] \frac{1}{N_{Gx} N_{Gy} - 1} \quad (2.41)$$

Opération	Durée
Prélèvement	$t_p = 3,4$ s
Dépôt	$t_d' = 1$ s
Changement de lame	$t_{xy L} = 0,24$ s ^a
Réplicats	$t_{xy s_s} = 0,026$ s ^b
Lavage	$t_w = 75$ s ^c

^aEntraxe des lames $s_{L larg} = 27$ mm, $s_{L long} = 76,5$ mm.

^bEntraxe des spots $s_s = 250$ μ m.

^cPour un taux de contamination inférieure à 0,1%.

TAB. 2.7: Durées des opérations élémentaires pour l'analyse de la productivité du robot équipé de la tête d'impression de 1536 outils proposée.

– si $s_{Gx} > s_{Gy}$:

$$t_{xy G} = [(N_{Gx} - 1)t_{s_{Gx}} + N_{Gx}(N_{Gy} - 1)t_{s_{Gy}}] \frac{1}{N_{Gx}N_{Gy} - 1} \quad (2.42)$$

avec $t_{s_{Gx}}$ et $t_{s_{Gy}}$ les durées nécessaires pour accomplir le déplacement correspondant à la dimension du groupe d'outils selon respectivement l'axe X et l'axe Y.

- Le changement de groupe de lames (cycle n°3)

Les déplacements pour le changement de groupe de lames suivant la direction de la dimension la plus faible du groupe sont privilégiés dans le but de minimiser la durée moyenne $t_{xy GL}$ (figure 2.40).

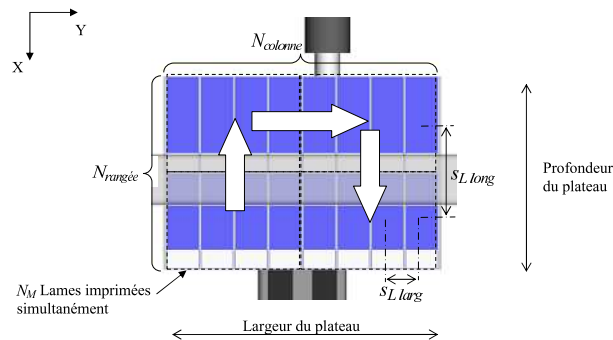


FIG. 2.40: Vue supérieure du plateau à lames du robot micropipeteur avec la représentation des déplacements de la tête proposée avec le cycle de fonctionnement n°3. Pour l'étude, $N_{rangée} = 4$, $N_{colonne} = 13$, $s_{L long} = 76,5$ mm, $s_{L larg} = 27$ mm.

$$t_{xy\ GL} = \left[\frac{N_{colonne}}{N_M} (N_{rangee} - 1) t_{sL\ long} + \left(\frac{N_{colonne}}{N_M} - 1 \right) (N_M t_{sL\ larg}) \right] \frac{1}{N_{rangee} N_{colonne} / N_M - 1} \quad (2.43)$$

2.6.4 Analyse de la productivité

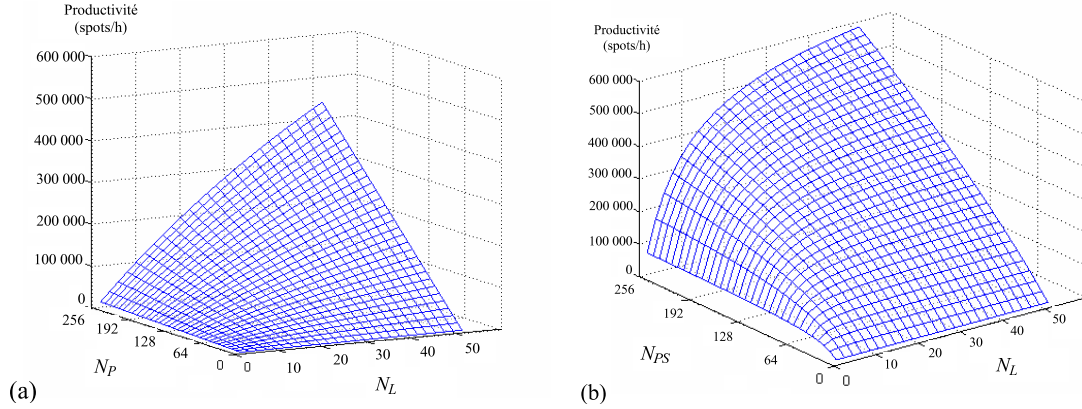


FIG. 2.41: Evolution de la productivité (a) de notre prototype en fonction du nombre d'outils N_P de la tête d'impression dans sa configuration actuelle et de N_L , (b) de notre protope équipé de la tête proposée avec 1536 outils dotés d'un système de sélection individuelle avec le cycle de fonctionnement n°1 en fonction de N_{PS} et de N_L .

La tête d'impression proposée permet d'accroître de manière importante la productivité de notre prototype, quelles que soient les valeurs de N_{PS} et N_L .

Le graphique de la figure 2.41 représente la productivité obtenue avec le cycle 1. Pour la fabrication de quelques lames, en dessous d'une dizaine d'unités, la productivité croît rapidement avec l'augmentation des dimensions des groupes d'outils de dépôt pour atteindre une valeur entre huit et dix fois la productivité maximale du prototype avec la tête actuelle. Le temps nécessaire à la fabrication de quelques lames est ainsi réduit : la réalisation sur une seule lame d'une matrice de 10 000 dépôts nécessite moins de 10 minutes plutôt que 1 h45 actuellement.

Ensuite cette particularité s'atténue avec l'augmentation de la quantité de lames, et l'évolution de la productivité en fonction du nombre d'outils des groupes d'impression devient linéaire.

2.6.4.1 Les cycles de fonctionnement

L'évolution de la productivité de notre robot équipé de la tête proposée comportant 1536 outils dotés d'un système de sélection individuel avec les trois cycles de fonctionnement est représentée sur les figures 2.42 et 2.43.

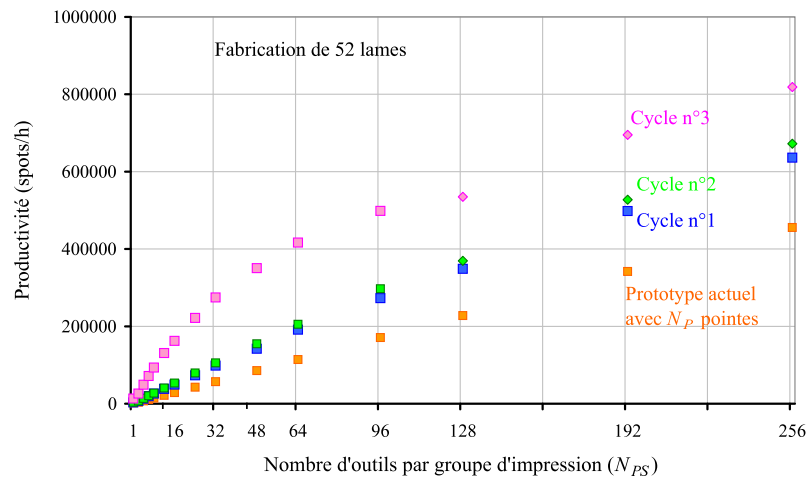


FIG. 2.42: Evolution de la productivité en fonction du nombre d'outils N_{PS} des groupes d'impression de notre prototype équipé de la tête proposée avec le cycle de fonctionnement 1 en bleu, 2 en vert et 3 en rose. En orangé est représentée la performance de notre prototype en fonction du nombre d'outils N_P de la d'impression dans sa configuration actuelle.

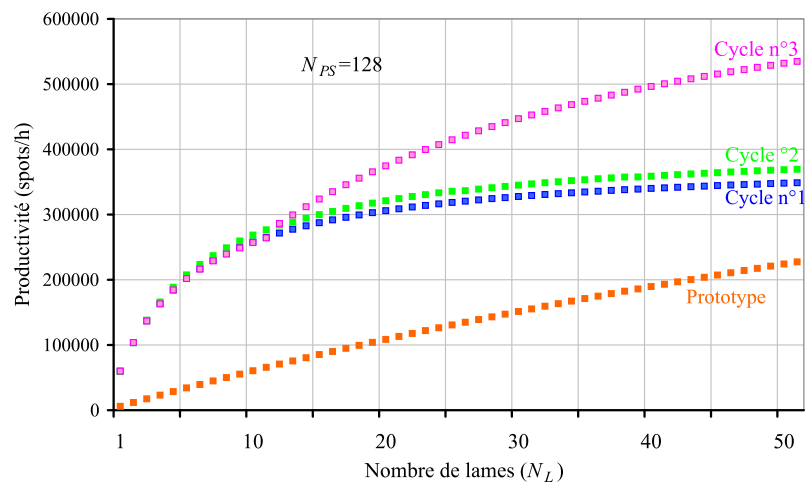


FIG. 2.43: Evolution de la productivité de notre prototype équipé de la tête proposée avec le cycle de fonctionnement 1 en bleu, 2 en vert et 3 en rose, adaptée pour l'impression de 10 000 spots en fonction de la quantité de lames à produire N_L . En orangé est représentée la performance de notre prototype dans sa configuration actuelle avec $N_P = 128$ outils.

La procédure de fonctionnement du robot a une influence importante sur la productivité :

- Les cycles de fonctionnement n°1 et n°2 présentent des caractéristiques similaires. Les performances sont multipliées entre approximativement 2 avec $N_{PS} = 1$ et 1,6 avec $N_{PS} = 256$ pour la fabrication de 52 lames (figure 2.42).
- Le cycle de fonctionnement n°3 est plus avantageux en comparaison avec les deux premiers cycles. Les performances de notre prototype sont en effet multipliées entre 7,5 avec $N_{PS} = 1$ et 1,8 avec $N_{PS} = 256$ pour la fabrication de 52 lames (figure 2.42).

En effet, la part des déplacements dans la durée totale du cycle de production est faible (de 10 à 15%) par rapport à la part de la phase d'impression (plus de 75%). L'impression simultanée sur plusieurs lames est donc très intéressante car elle permet de diminuer la part du temps des phases d'impression dans la durée du cycle de fabrication.

2.6.5 Conclusion sur la solution envisagée

L'adaptation d'une commande individuelle à chaque outil de la tête d'impression pour leur sélection lors des phases d'impression permet d'envisager :

- la conception d'une tête comportant 1536 outils de dépôts,
- une amélioration du contrôle de la force d'appui de la pointe des outils sur la surface de dépôt pendant l'impression notamment via les actionneurs individuels pour le déplacement des outils et grâce à une vitesse d'approche réduite lors de l'impact des pointes sur la surface.

Les dimensions importantes de la tête permettent alors :

- de diminuer le nombre de cycles d'impression grâce au prélèvement simultané d'un nombre accru de solutions sondes,
- de disposer simultanément un grand nombre d'outils à la verticale de plusieurs lames, grâce à un arrangement adapté des lames.

L'opération de dépôt peut alors être parallélisée à grande échelle avec pour effet de multiplier la productivité du robot.

Trois différentes procédures de production sont envisagées pour notre prototype équipé de la tête proposée :

- la première, appelée « cycle 1 », consiste à imprimer les lames les unes après les autres. Elle exploite exclusivement la multiplication des outils de dépôt sur la tête avec pour effet principal de diminuer le nombre de cycles de prélèvements. La productivité du robot est multipliée entre 1,6 et 70 selon les dimensions de la matrice d'impression et la quantité de biopuces à fabriquer (figure 2.44).

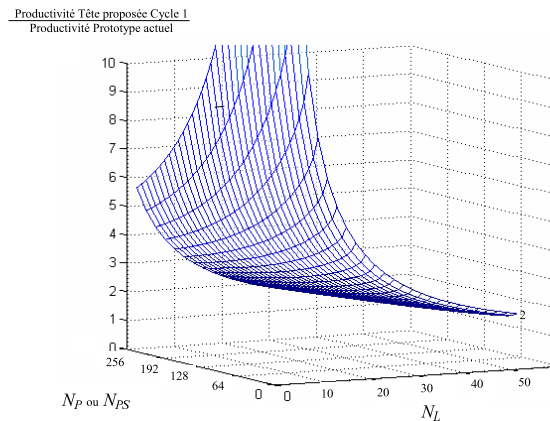


FIG. 2.44: Productivité de notre prototype équipé de la tête proposée avec le cycle de fonctionnement n°1 divisé par productivité de notre prototype dans sa configuration actuelle.

- la seconde, appelée « cycle 2 », consiste à activer de manière successive les groupes positionnés simultanément à la verticale d'une aire d'impression. Cette procédure a l'avantage de réduire l'amplitude des déplacements.

Néanmoins la part des déplacements dans la durée d'un cycle de fabrication est très faible et la productivité obtenue reste très proche de celle du cycle 1.

- la troisième, appelée « cycle 3 », consiste à imprimer de manière simultanée sur plusieurs lames.

Le nombre de phases de déplacements et d'impressions est réduit. La productivité du robot est encore augmentée en comparaison avec les cycles de fonctionnement 1 et 2, particulièrement lorsque les dimensions des groupes d'outils sont faibles ou lorsque la quantité de lames à imprimer est importante. Par exemple, la productivité du robot avec le cycle de fonctionnement 1 est multipliée entre 4 avec et 1,3 selon les dimensions de la matrice d'impression pour la fabrication de 52 lames.

L'inconvénient majeur de cette procédure de fonctionnement pour les utilisateurs est la nécessité de diviser la tête d'impression en sous-matrices contenant les mêmes prélèvements pouvant s'avérer contraignant à l'utilisation.

2.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté l'architecture ainsi que les caractéristiques principales des robots micropipeteurs existants.

De cette étude découlent les différents objectifs de notre projet pour l'amélioration du prototype développé à l'IGBMC. Cela concerne le contrôle de la force d'appui des outils sur la lame support lors du dépôt des spots et la précision du guidage des outils

pour leur positionnement.

Egalement, nous proposons l'utilisation de mini-actionneurs pour la sélection individuelle des outils de la tête d'impression lors des phases de dépôt. La technique permet de concevoir une tête constituée d'une matrice contenant jusqu'à 1536 outils. La productivité du robot équipé de la nouvelle tête est augmentée en comparaison avec le prototype actuel. L'adaptation d'une commande individuelle à chaque outil de la tête d'impression pour leur sélection lors des phases d'impression permet également pour chaque lame disposée sur le plateau d'adapter :

- le type des échantillons à déposer,
- le nombre de spots,
- la disposition des spots,
- les dimensions de la matrice de spots.

Les dimensions accrues de la tête d'impression permettent de conserver des temps de fabrication raisonnables. La flexibilité en fabrication avec ce dispositif est alors entière.

Chapitre 3

Vers la microrobotique

3.1 Introduction

Les objectifs du projet présentés dans le chapitre précédent conduisent à envisager une nouvelle conception de la tête d'impression du robot micropipeteur.

L'amélioration de la précision en positionnement des outils et du contrôle de la force d'appui lors du contact des pointes avec le support est étroitement liée à la compliancé du mécanisme de liaison des outils de dépôt à la tête d'impression.

La solution proposée pour l'augmentation de la productivité et de la flexibilité du robot micropipeteur consiste en la sélection des outils de dépôt à chaque opération d'impression grâce à l'intégration d'une commande pour le positionnement vertical (§ 2.6). Ainsi pendant une phase d'impression, seuls les outils en position basse réalisent un dépôt (figure 3.1).

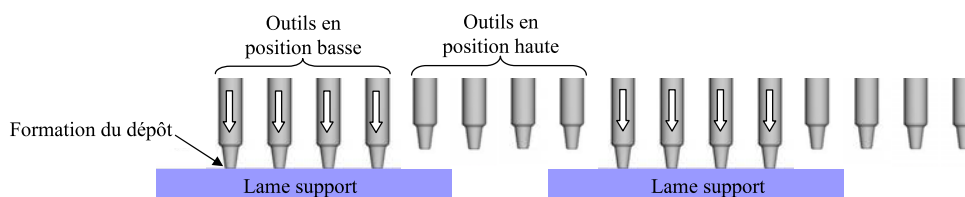


FIG. 3.1: Impressions simultanées sur différentes lames support grâce au contrôle de la position verticale des outils de dépôts de la tête du robot micropipeteur.

L'élaboration d'un cahier des charges permet de définir les caractéristiques techniques liées aux objectifs évoqués précédemment. Ensuite, ce chapitre est consacré à une analyse bibliographique des travaux en microrobotique pour définir la technologie d'actionnement à envisager pour les mécanismes dédiés à la nouvelle tête d'impression du robot micropipeteur.

3.1.1 Cahier des charges

La nouvelle tête d'impression à développer doit être adaptée au robot micropipeteur déjà en fonctionnement (§ 2.6). Elle doit assurer les mêmes fonctions que celles de l'appareil actuel. Pour concevoir correctement la nouvelle tête d'impression, nous devons caractériser précisément les fonctions et rappeler les principales contraintes d'exploitation :

- La pression d'appui de l'outil sur la surface de dépôt doit être inférieure à 20 MPa, correspondant à la pression admissible du revêtement en poly-lysine des lames pour les puces à ADN.
- La précision recherchée en positionnement de la pointe des outils de dépôt dans le plan XY est de 5 μm .
- La conception doit tenir compte des erreurs de réalisation et de positionnement des différents éléments du robot suivant l'axe vertical Z (figure 3.2). Les défauts cumulés suivant cette direction sont de 0,2 mm.
- Lorsqu'on souhaite éviter tout contact entre la pointe d'un outil et la surface de dépôt, ces éléments doivent être séparés d'une distance minimale de 0,3 mm suivant l'axe vertical Z (figure 3.2).

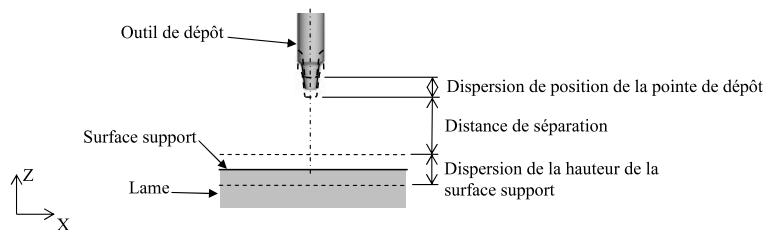


FIG. 3.2: Représentation des erreurs de positionnement selon l'axe vertical Z de la pointe de l'outil et de la surface de dépôt.

- La fréquence d'actionnement pour le déplacement vertical de l'ensemble des outils de dépôt pendant une phase d'impression doit être de l'ordre de 1 à 3 Hz (§ 2.6.5).
- Pour une flexibilité maximale de la tête d'impression, les outils de dépôt doivent de préférence pouvoir être sélectionnés individuellement (§ 2.6.5).
- Les outils de dépôt utilisés pour l'application sont des micro-tubes de dépôt (§ 2.3.3.5). Leur corps est un tube de diamètre extérieur d'environ 1 mm et de longueur 20 mm. Ces dimensions peuvent être légèrement modifiées. Le volume prélevé doit être de 0,5 à 1 μl , suffisant pour réaliser plus de 500 dépôts.

- L'extrémité supérieure du tube doit être libre pour permettre la connexion d'un système d'aspiration pour son remplissage.
- Les outils de dépôt du robot micropipeteur doivent conserver une organisation matricielle avec un entraxe $s_P = 2,25$ mm compatible avec les plaquettes standards de 1536 puits.
- La tête d'impression pourra contenir jusqu'à 1536 outils de dépôt.
- La durée de vie du mécanisme est fixée à 100 000 cycles correspondant à une année de fonctionnement.
- Les sources d'énergies disponibles sont l'énergie électrique ainsi qu'une alimentation d'air sous pression, de vide et d'eau purifiée.
- Les composés biologiques déposés ne doivent pas être contaminés pendant toute la fabrication.
- Les matériaux composant le système doivent être compatibles avec les exigences de l'application. En particulier, le système est exposé à des projections de solvants (formamide, ...) et d'eau.

La conception des mécanismes d'une tête d'impression est assujettie à des contraintes dimensionnelles importantes liées à l'arrangement rapproché des outils de dépôt, à la précision en positionnement et au contrôle des efforts conduisent à l'étude de solutions habituellement utilisées en microrobotique.

3.1.2 La microrobotique

La réalisation de systèmes ou de composants de petite taille se fait soit par la miniaturisation des procédés traditionnels (usinage par enlèvement de copeaux, moulage, etc) soit avec les nouvelles techniques de micro-fabrication issues pour la plupart des procédés utilisés en micro-électronique : dépôt (évaporation, pulvérisation,..), électrolyse, gravure, photolithographie, LIGA (Lithographie Galvanoformung Abformung pour Lithographie-électrodé position-moulage), etc [43, 124].

On remarquera que le préfixe "micro" n'est pas toujours à prendre au sens strict du terme en robotique, l'objectif dimensionnel visé correspond souvent à un volume total inférieur au cm^3 résultant de l'assemblage de composants de dimensions millimétriques, et qui possèdent de hautes résolutions de positionnement [20].

La miniaturisation ne consiste pas seulement à diminuer les dimensions des systèmes, elle va modifier considérablement les comportements physiques [129]. Par exemple, les forces de frottement dans un système mécanique vont devenir prépondérantes sur les efforts inertiels. A l'échelle microscopique, le système peut alors être assimilé à une

masse très faible, d'influence négligeable. De manière plus générale, les forces de surface, fonctions de L^2 , vont devenir plus importantes que les forces de volume, fonctions de L^3 , avec L représentant la longueur caractéristique du mécanisme. Les performances vont donc évoluer différemment lorsque les dimensions des systèmes vont être réduites.

Le changement des phénomènes physiques avec la réduction d'échelle profite à certains types d'actionneurs devenant à cette échelle très avantageux. Une analyse bibliographique permet d'évaluer les performances des différentes technologies d'actionnement en s'intéressant principalement aux micro-actionneurs à déplacements linéaires, en rapport avec notre application.

Cette étude nous a orienté vers les mécanismes à structures flexibles. Ils présentent des avantages pour les systèmes où les frottements deviennent critiques. Les principes de fonctionnement sont abordés et les structures de guidage à un degré de liberté en translation sont présentées.

3.2 Les micro-actionneurs et leurs principes

3.2.1 Introduction

Les actionneurs du système de sélection des outils de dépôt à chaque phase d'impression consistent à produire un déplacement vertical des outils sur un cycle de descente-montée.

Avant d'aborder l'étude et le dimensionnement d'un mécanisme de déplacement, la première interrogation est de savoir quelle technologie d'actionnement il faut utiliser. Si, dans les dimensions classiques, l'utilisation des moteurs électromagnétiques est généralement plébiscitée, la question reste posée lorsqu'on se rapproche du domaine millimétrique.

La plupart des mécanismes de conversion fournissant une énergie mécanique utilisables pour la microrobotique sont fondés sur l'utilisation :

- du champ électrique pour les systèmes électrostatiques et piézoélectriques ;
- du champ magnétique pour les systèmes électromagnétiques et magnétostrictifs ;
- d'effets thermiques pour les systèmes à dilatation thermique et à changement de phase tels les alliages à mémoire de forme ;
- de la pression d'un fluide pour les systèmes pneumatiques et hydrauliques.

Les matériaux piézoélectriques, magnétostrictifs et les alliages à mémoire de forme présentent la particularité de transformer une énergie électrique, magnétique, ou thermique en un travail mécanique. Ils sont couramment appelés les matériaux actifs ou « Smart Materials ».

Nous abordons maintenant la présentation des différents types de micro-actionneurs en s'intéressant exclusivement aux technologies présentant un intérêt potentiel pour

notre projet.

3.2.2 Les actionneurs électromagnétiques

Les actionneurs électromagnétiques ont, comme dans les applications classiques en mécanique, un potentiel important en microrobotique. Leur fonctionnement est fondé sur les interactions électromagnétiques entre des matériaux magnétiques et des sources de champ magnétique, créées à partir de bobines électriques ou d'aimants permanents. Les exemples classiques sont les relais ou les moteurs rotatifs.

Les actionneurs électromagnétiques ont l'avantage de développer des courses importantes, avec une tension d'alimentation relativement basse et leurs temps de réponse sont excellents. Ils constituent des composants idéaux pour beaucoup d'applications.

Les techniques actuelles de micro-fabrication (photolithographie, LIGA, électrodéposition) permettent de réaliser des bobines planes à même un substrat [32, 92, 106, 121] (Figure 3.3).

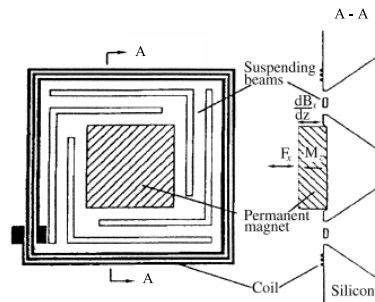


FIG. 3.3: *Micro-actionneur électromagnétique linéaire à architecture plan* [32].

L'inconvénient de la configuration plane est la limitation du nombre de spires par l'encombrement disponible sur le substrat. Afin d'augmenter la puissance de ces composants, il est préférable de prévoir des bobines traditionnelles non surfaciques que l'on viendra assembler au système. Les actionneurs présentés dans [57] sont constitués de bobines de 500 à 1000 spires de fil de $25\ \mu\text{m}$ avec 3 mm de hauteur. Le mécanisme fournit un effort de 1 mN sur un déplacement de $450\ \mu\text{m}$. Cet actionneur présente l'avantage d'avoir de faibles pertes d'énergie et moins de fuites magnétiques que dans le cas de bobines planes.

3.2.3 Les actionneurs électrostatiques

La force électrostatique est créée en appliquant un potentiel électrique entre deux plaques séparées par un isolant. L'effort fourni dépend de l'écartement entre les électrodes, de leur surface en vis à vis, des caractéristiques des matériaux employés et de la tension appliquée.

Ce type d'actionneur est adapté à la miniaturisation puisqu'il reste de conception très simple (figure 3.4) [35, 141, 163]. Pour les systèmes de petites dimensions, la miniaturisation améliore les puissances et la dynamique de ces systèmes, pour atteindre des fréquences de fonctionnement de quelques mégahertz [144].

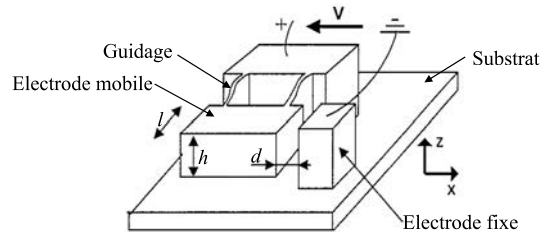


FIG. 3.4: Schéma de principe d'un actionneur électrostatique, avec l et h les dimensions de la surface des électrodes et d la distance de séparation des électrodes [163].

L'inconvénient majeur de cette technologie est l'emploi de tensions importantes (jusqu'à 200 V) pour des déplacements de très faible amplitude, généralement limitée à quelques dizaines de micromètres. De plus, l'électrostatisme agit sur un grand nombre de matériaux et les champs électriques attirent toutes sortes de poussières qui peuvent nuire au fonctionnement de l'actionneur.

L'actionneur linéaire à ressort conique (le CSLA ou le Conical Spring Linear Actuator) présenté dans [69] est une déclinaison intéressante d'actionneur électrostatique (figure 3.5) puisqu'il permet de créer un déplacement vertical accru de 200 μm sous une tension de 200 V, et fournit un effort de 0,1 mN.

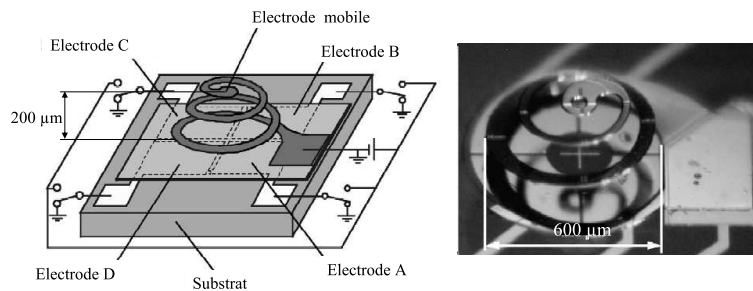


FIG. 3.5: Structure et représentation du CSLA [69].

3.2.4 Les actionneurs thermiques

Les actionneurs thermiques sont fondés sur la dilatation des matériaux. Les structures développées sont généralement des lames ou des membranes souples (figure 3.6.(a)). Une variation de température d'une centaine de degrés permet d'obtenir une déformation dont l'ordre de grandeur varie entre 0,01% et 0,3%. La conception de mécanismes complexes permet d'obtenir des amplitudes plus importantes. Par exemple, le micro-système de la figure 3.6.(b) offre un déplacement linéaire jusqu'à 570 μm de la partie

mobile, grâce à une transmission par friction des déplacements fournis par les actionneurs thermiques [112].

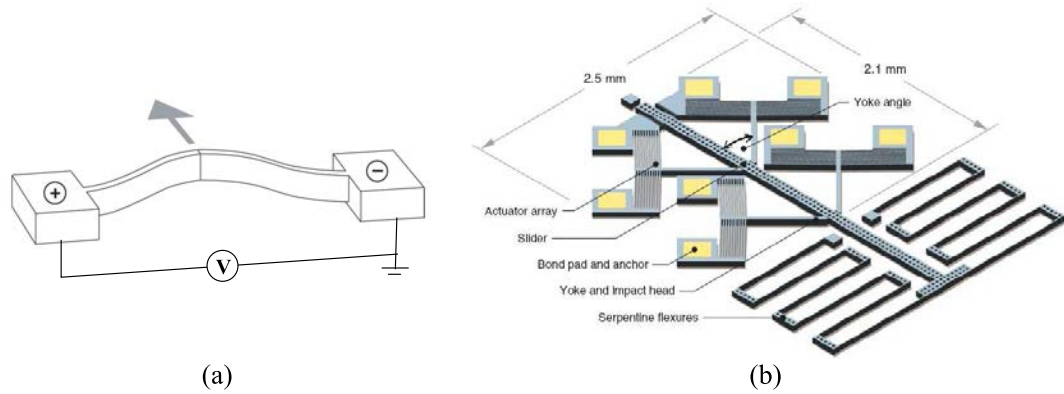


FIG. 3.6: Actionneur thermique : (a) schéma de montage d'une lame précontrainte, (b) mécanisme d'amplification des déplacements [112].

En associant deux matériaux dont les coefficients de dilatation sont différents, on peut obtenir des bilames thermiques présentant de plus grands déplacements.

D'autres systèmes fondés sur un chauffage non uniforme par effet Joule [117] peuvent également être intéressants pour obtenir des amplitudes de déplacements accrues tout en ayant recours à un seul matériau (figure 3.7).

Les avantages des actionneurs thermiques sont multiples : possibilité de recourir à pratiquement tous les matériaux dans le cadre d'un apport extérieur d'énergie calorifique, réalisation d'une grande variété de mouvements, et le même matériau peut être utilisé pour la réalisation de la totalité du système simplifiant la fabrication à petite échelle. Le point faible de ces actionneurs est le refroidissement. Généralement réalisé par échange thermique avec le milieu ambiant, il limite la fréquence de fonctionnement.

3.2.5 Les actionneurs hydrauliques et pneumatiques

Les actionneurs hydrauliques et pneumatiques fournissent un effort et un déplacement à partir de la pression et du débit d'un fluide. Les principales réalisations en

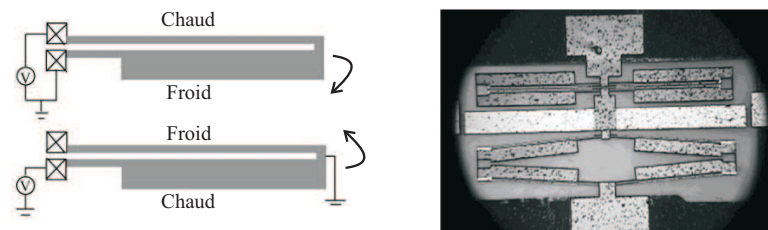


FIG. 3.7: Actionneur thermique avec chauffage par effet Joule non uniforme [117].

microrobotique ont été inspirées des systèmes macroscopiques tels les vérins ou les soufflets. Leurs avantages sont les efforts et les déplacements importants qu'ils peuvent fournir, leur attribuant une énergie volumique supérieure à 10 J/cm^3 [79].

Avec l'espace réduit dans les micro-mécanismes, il est difficile d'intégrer les éléments d'étanchéité alors que les frottements deviennent prépondérants. L'acheminement de l'énergie pose également quelques problèmes. L'alimentation fluide nécessite des conduites encombrantes à l'origine de pertes de charge perturbant également le fonctionnement. Le rendement et la facilité de mise en place s'en trouvent naturellement limités [130].

Ainsi, on a généralement recours aux actionneurs fluidiques pour la réalisation de mécanismes de dimensions millimétriques utilisés dans des milieux particuliers. On peut citer en exemple les robots pour l'inspection intra-tubulaire [7] ou la réalisation d'endoscopes [130].

Dans [26], il est envisagé la réalisation de micro-vérins pneumatiques en forme de soufflets gravés en 2D dans un substrat silicium. Les dimensions des vérins sont $6,6 \times 4,59 \text{ mm}^2$ avec une hauteur de 1,5 mm. Sous une pression de 120 mbar, ils fournissent 10 mN et un déplacement de 0,6 mm.

3.2.6 Les actionneurs piézoélectriques

Les matériaux piézoélectriques ont la propriété de convertir une sollicitation mécanique en potentiel électrique et réciproquement, une excitation électrique en énergie mécanique. L'effet piézoélectrique est lié à la structure cristalline du matériau.

Dans un tel cristal, une contrainte mécanique dissocie les barycentres des charges positives et négatives et fait apparaître une polarisation du matériau. Lorsque le matériau est utilisé comme actionneur, il suffit de le polariser à l'aide d'un champ électrique pour provoquer une déformation de celui-ci (figure 3.8) [22].

L'effet piézoélectrique peut être positif ou négatif selon le matériau. C'est à dire qu'il est capable de s'allonger ou de se rétrécir dans l'axe du champ.

On retrouve cette caractéristique dans certains mono-cristaux tels que le quartz (SiO_2), des polymères tels que le polyvinylidène fluoride (PVDF) ou des céramiques telles que les $\text{Pb}(\text{Zr},\text{Ti})\text{O}_3$ plus communément appelées PZT.

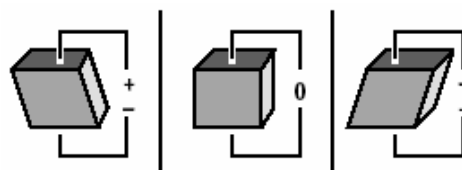


FIG. 3.8: Déformation d'une céramique piézoélectrique soumise à une tension électrique.

Le recours aux actionneurs piézoélectriques en micro-robotique est largement développé. Ce type d'actionneur permet de produire des mouvements avec une très grande résolution dans les déplacements et avec un temps de réponse de l'ordre de la micro-seconde. Il utilise des lois de commande relativement simples, consomme très peu d'énergie et a une très longue durée de vie. Le rendement est excellent puisqu'il est supérieur à 90 %. Les mouvements générés sont de faible amplitude, de l'ordre de 0,1 à 0,2% de leurs dimensions avec un champ électrique de plusieurs centaines de volts [21].

Les montages généralement développés consistent en un empilement de disques piézoélectriques pour obtenir des déplacements de plusieurs dizaines de microns, avec une tension limitée. Dans les microsystèmes, ces matériaux sont déposés sous forme de films fins sur des structures du type poutres en flexion « *cantilever* » ou membranes [98, 103] (figure 3.9).

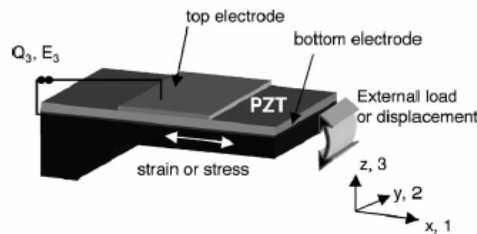


FIG. 3.9: *Lame travaillant en flexion sous l'effet de l'allongement (positif ou négatif) de l'élément piézo-électrique.*

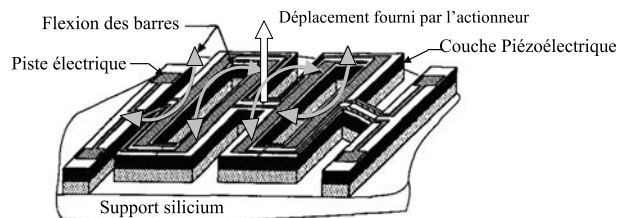


FIG. 3.10: *Schématisation d'un actionneur piézoélectrique constitué d'une série de poutres en flexion [139].*

Dans [139], le mécanisme de dimensions hors tout $0,5 \times 1 \text{ mm}^2$ permet un déplacement orthogonal au plan de $60 \text{ }\mu\text{m}$ (figure 3.10). Les barres en série fléchissent sous l'effet de la tension d'une couche piézoélectrique, et créent un déplacement du point central orthogonal au plan de la structure.

3.2.7 Les actionneurs magnétostrictifs

Les alliages magnétostrictifs ont la propriété de se déformer sous l'effet d'un champ magnétique, de façon analogue aux matériaux piézoélectriques. Ils sont utilisés sur des structures similaires à celles utilisées pour les piézoélectriques, c'est à dire : poutres

en flexion, membranes souples, etc, sur lesquelles ils sont déposés sous forme de film mince.

Les actionneurs magnétostrictifs peuvent travailler à hautes fréquences et fournissent des efforts importants. Ils présentent en plus les avantages d'être isolés de tout contact électrique et d'avoir une densité d'énergie plus importante que les actionneurs piézoélectriques [138] mais produisent également des déformations très petites.

Leur développement pour les microsystèmes reste limité, contrairement aux matériaux piézoélectriques, car leur fabrication est difficile et la nécessité d'un champ magnétique complique la conception.

3.2.8 Les actionneurs à mémoire de forme

Les Alliages à Mémoire de Forme (AMF) regroupent un ensemble d'alliages métalliques présentant la particularité de reprendre leur forme initiale après avoir été déformés au-delà du domaine élastique usuel, grâce à un changement de phase solide/solide de leur réseau cristallin sous l'influence de la température ou de la contrainte appliquée. C'est la transformation martensitique [58, 128].

Cette transformation confère aux AMF plusieurs caractéristiques mécaniques très intéressantes, dont deux sont utilisées pour la réalisation d'actionneurs.

L'effet mémoire simple sens L'Effet Mémoire Simple Sens (EMSS) est la particularité de l'alliage, sous l'effet de l'élévation de la température, de retrouver sa forme initiale après avoir été préalablement déformé (figure 3.11). C'est principalement ce phénomène qui est utilisé pour la conception d'actionneurs. Pendant la phase de recouvrement, le matériau peut développer un effort important et fournir un travail. Il faut attendre le refroidissement pour déformer de nouveau le matériau et recommencer un cycle.

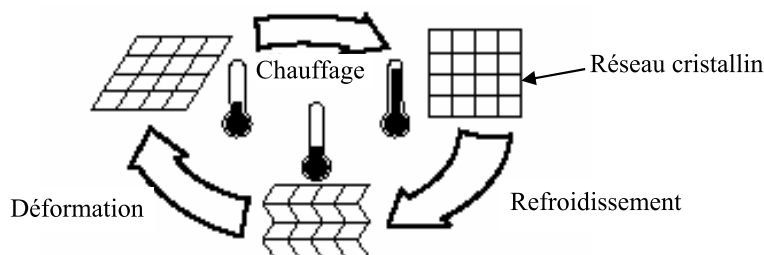


FIG. 3.11: Principe de l'effet mémoire des AMF.

L'effet mémoire double sens Le matériau peut également être "éduqué" pour posséder une forme à froid et une forme différente à chaud, c'est l'Effet Mémoire Double Sens (EMDS). Toutefois, l'évolution du fonctionnement est très aléatoire dans le temps,

la répétabilité du processus d'éducation est peu fiable, et enfin les contraintes et les déformations fournies sont faibles. Cette caractéristique est donc rarement exploitée.

3.2.8.1 Les applications

Les déclinaisons de mini ou micro-actionneurs en AMF fondées sur l'EMSS sont multiples. Pour obtenir un actionneur avec un fonctionnement en cycles, les architectures généralement développées consistent à coupler un élément en AMF à un simple ressort de rappel ou à combiner deux AMF.

Les fils et ressorts Les mécanismes développés à partir de fils et de ressorts hélicoïdaux en AMF sont de dimensions de l'ordre du cm^3 (figure 3.12). Ils fonctionnent principalement en traction ou en compression pour les ressorts. Tandis que les fils peuvent être exploités jusqu'à 8% en allongement de leur longueur totale, les ressorts étirés ou comprimés génèrent des déplacements très importants. En contrepartie les efforts fournis sont plus faibles.

On retrouve les AMF sous forme de fil et de ressorts dans un grand nombre de réalisations microtechniques : afficheurs dynamiques Braille (figure 3.12) [61, 161, 169], manipulateurs et préhenseurs [28, 83, 132], catheters et endoscopes actifs [63], robot à pattes [107], chenilles [89], etc.

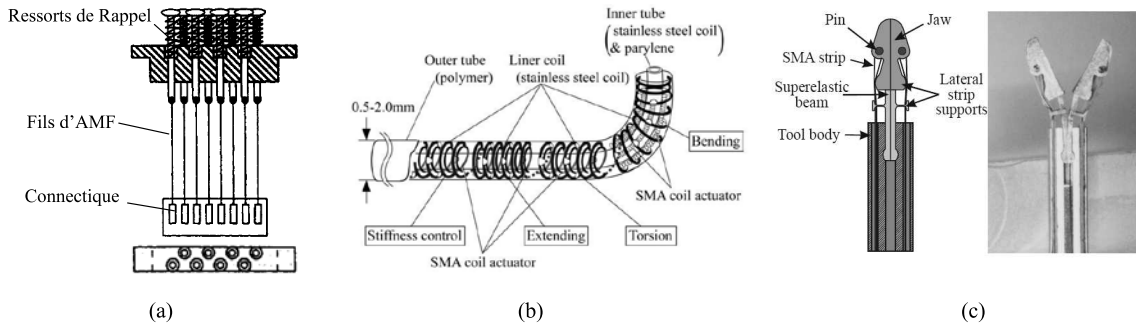


FIG. 3.12: Réalisations avec actionneurs AMF en fils ou ressorts : (a) afficheur tactile dynamique avec un module de 8 éléments AMF [161], (b) endoscope actif [63], et (c) préhenseur [132].

Ces mécanismes sont généralement réalisés à partir des techniques de fabrication traditionnelles. Le problème principal réside dans la conception des brides de fixation mécaniques et des connections électriques [131].

Les feuilles et films minces Ces alliages peuvent être utilisés sous forme de feuilles laminées mais également être déposés en films très minces sur un substrat de silicium avec les procédés issus de la technologie micro-électronique pour la réalisation de micro-systèmes [48, 140, 177]. L'épaisseur de l'AMF est alors de quelques microns seulement.

Le matériau sous ces formes minces est principalement utilisé pour déformer des lames ou des membranes.

On trouve dans la littérature de nombreuses réalisations de micro-vannes et micropompes [14, 111, 148, 149] (figure 3.13) pour des applications telles que des micro-analyseurs chimiques ou des systèmes de délivrance de microdoses médicamenteuses. Les films d'AMF ont également été utilisés pour la réalisation de préhenseurs, de miroirs orientables pour des systèmes optiques, etc [29, 48, 94, 160, 176].

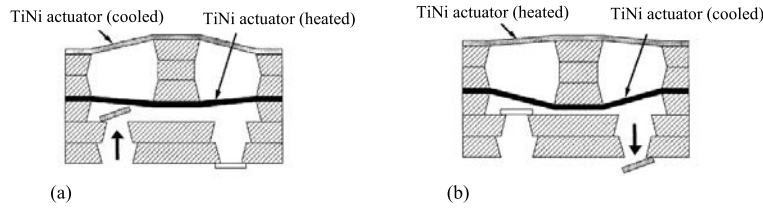


FIG. 3.13: Structure d'une micropompe avec deux films fins en AMF montés en antagoniste : (a) aspiration par chauffage du ressort inférieur puis (b) refoulement par activation du ressort supérieur [14].

Les structures flexibles Les caractéristiques mécaniques des AMF permettent la réalisation de pièces complexes monolithiques. Cette approche consiste à considérer le matériau comme un mécanisme complet possédant toutes les fonctionnalités souhaitées : actionneur, articulations, éléments mécaniques fonctionnels telles des mâchoires de préhenseur.

Les applications sont encore peu répandues mais peuvent être assez variées avec en exemple la réalisation d'actionneurs linéaires [91] ou de micro-préhenseurs [90] (figure 3.14.(a)). Dans ce cadre, on remarque les travaux à l'EPFL de Lausanne sur la technique de traitements thermiques localisés des AMF [12] avec le développement de préhenseurs, de commutateurs optiques, d'axes de translation ou de tables de positionnement (figure 3.14.(b)).

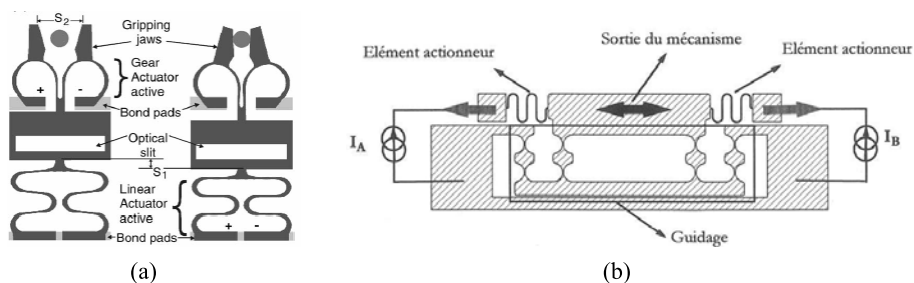


FIG. 3.14: Structures monolithiques en AMF : (a) micro-pince en position ouverte/fermée [90] ; (b) axe linéaire avec guidage intégré [12].

3.2.8.2 Particularités des actionneurs en AMF

La technologie AMF offre de nombreux avantages pour la conception d'un actionneur [80] :

- La simplicité du mécanisme : ces alliages peuvent travailler en traction, compression, flexion ou cisaillement mais également par combinaison de ces sollicitations ;
- Des déformations de recouvrement sont importantes, de 1% pour plus de 100 000 cycles de fonctionnement à 8% pour certains alliages ;
- Les contraintes développées sont élevées ;
- Le matériau existe sous différentes formes tels fils, feuilles, barres, tubes, déposé en films fins, etc ;
- Des ratios importants de puissance massique (1 J/g) et de puissance volumique (jusqu'à 10 J/cm³) en comparaison avec les autres type d'actionneurs, pour des éléments de moins de 100 g [79, 83].

Une commande en boucle fermée par mesure de la résistance électrique de l'élément peut être implémentée pour une intégration maximale [110]. Néanmoins, l'hystérésis des caractéristiques de transformation de l'alliage handicape sérieusement le pilotage de ces dispositifs [161].

Le temps de réponse de ces actionneurs constitue la principale limitation pour les applications, tout comme pour les actionneurs à dilatation thermique. Le temps de réponse est dû au cycle de chauffage/refroidissement.

L'échauffement de l'AMF peut pratiquement se faire avec tous les types de transfert d'énergie. Dans la majorité des cas, par simplicité et pour la rapidité le chauffage est assuré par effet Joule, même si la résistance électrique de ces alliages est faible. Le refroidissement des éléments AMF est assuré par convection libre ou forcée à l'air ou avec un liquide, ou par conduction avec une source froide tel un radiateur [143]. La réponse thermique du fil AMF varie très fortement suivant la méthode de refroidissement utilisée [67]. Par exemple en utilisant un radiateur en aluminium le refroidissement est très rapide mais cette méthode consomme plus d'énergie lors des phases de chauffage, en comparaison avec les autres méthodes.

Si la solution de la convection naturelle ne demande aucun système particulier à rajouter sur l'élément, les autres solutions nécessitent de prévoir des systèmes plus ou moins complexes qui sont peu compatibles pour une utilisation du micro-actionneur.

Le dispositif thermoélectrique à effet Peltier est également une solution intéressante comme source froide pour le refroidissement seul ou comme système réversible pour le chauffage et le refroidissement [2]. Cette technique est plus adaptée pour le contrôle en température des éléments AMF minces, offrant des surfaces importantes qui permettent un meilleur échange de chaleur.

Enfin, le rendement du système est faible ($< 1\%$) [80]. La quantité d'énergie apportée est très importante par rapport au travail fourni par ces actionneurs. Particulièrement pour un fonctionnement en cycle avec l'EMSS, un travail mécanique doit être fourni afin de déformer l'élément AMF après chaque recouvrement de forme.

Pour conclure, les AMF très peu utilisés à l'échelle macroscopique, apparaissent très intéressants pour les micro actionneurs [88]. Les principaux avantages mis en valeurs dans les réalisations sont la possibilité d'obtenir de grands déplacements, une force de recouvrement importante et une excellente densité d'énergie à cette échelle en comparaison avec les autres technologies d'actionnement.

3.2.9 Choix de la technologie d'actionnement

On a pu remarquer au cours de l'étude de l'état de l'art, la diversité des technologies d'actionnements qui existent en microrobotique. Les caractéristiques sont synthétisées dans le tableau 3.1. Cette analyse des mini et micro-actionneurs nous a permis de mettre en évidence le fait que chaque technologie présente un compromis sur ces performances d'actionnement et satisfait une application particulière.

Actionneur	Amplitude de déplacement	Unité de force fournie (N/mm ²)	Fréquence de fonctionnement	Densité d'énergie (J/cm ³)	Limites
Electromagnétique (Solénoïde)	Déplacements de l'ordre des dimensions de l'actionneur	pression magnétique (1T) 0,4	50 kHz	0,02 à 0,5	Mécanisme complexe à mettre en œuvre
Electrostatique	Quelques dizaines de micromètres (Rq: CLSA=300 μm)	pression électrostatique ~0,04	100 MHz	5.10 ⁻³ à 0,5	Efforts générés très faibles (<mN), tension appliquée très élevée
Fluidique	Déplacements de l'ordre des dimensions de l'actionneur	0,08 (à 1 bar)	< 100 Hz	10	Miniaturisation difficile, conduits d'alimentation encombrants

Actionneur	Déformation typique (%)	Contrainte de fonctionnement (N/mm ²)	Fréquence de fonctionnement	Densité d'énergie (J/cm ³)	Limites
AMF (EMSS)	1 à 8	80 à 300	1 à 10 Hz	1 à 10	Nécessité de fournir une force de recouvrement pour le fonctionnement en cycle
Dilatation thermique avec ΔT=100K	0,01 à 0,5	200	1 à 10 Hz	0,4	
Magnétostrictif (Trefendol D)	0,1 à 0,2	100	100 kHz	0,5	
Piézoélectrique (PZT)	0,1 à 0,15	1 à 10	100 kHz	5.10 ⁻³	Tension appliquée élevée

TAB. 3.1: Comparaison des différentes technologies de micro-actionnement. Sources : [21, 35, 36, 72, 79, 94, 154].

Dans la tête d'impression, l'actionneur a pour fonction de positionner un outil de dépôt en position haute ou basse, correspondant à un déplacement supérieur à 0,5 mm. Pour assurer ce déplacement, l'actionneur doit fournir un effort supérieur au poids de l'outil, d'une masse d'environ 0,5 g, et à l'effort résistant du guidage des outils, de 50 à 80 mN. La fréquence d'actionnement, bien que relativement faible, représente une caractéristique importante pour l'évaluation de la productivité du futur robot.

Le choix de la technologie d'actionnement est fondée sur la démarche suivante :

- L'implémentation des technologies pneumatiques et hydrauliques paraît peu adaptée à une parallélisation importante du nombre de mécanismes. La commande des actionneurs par énergie électrique est privilégiée. Elle se distribue plus facilement à faibles dimensions que l'énergie fluïdique.
- Par rapport aux caractéristiques requises, les actionneurs électrostatiques ainsi que les matériaux piézoélectriques et magnétostrictifs sont écartés pour les faibles déplacements qu'ils permettent. Les mécanismes électrostatiques fournissent en outre des efforts trop faibles.
- De même, parmi les actionneurs thermiques, l'effet mémoire de forme est plus avantageux que la dilation thermique pour les déformations importantes qu'il fournit.

Seuls les mécanismes électromagnétiques et les actionneurs à AMF répondent aux différentes caractéristiques liées au projet.

Bien que les mécanismes électromagnétiques paraissent plus adaptés à des fréquences de fonctionnement élevées, nous optons pour le développement d'un système à base d'AMF. Ces actionneurs ont une densité d'énergie très importante, de plus 10 J/cm^3 dans certaines configurations, et sont généralement de conception simple.

Le choix d'un matériau actif présente en plus la possibilité d'intégrer la fonction actionnement directement dans la liaison outil - tête d'impression avec la réalisation de mécanismes flexibles.

3.3 Les guidages élastiques

3.3.1 Introduction

Les précisions requises en termes de contrôle des efforts et de positionnement nécessitent l'implémentation de mécanismes de guidage précis.

La première approche au domaine de la microrobotique pour le choix de l'actionneur a mis en évidence l'intérêt des mécanismes élastiques à cette échelle. Dans ce cadre, nous proposons une analyse succincte de ces systèmes particuliers avant de clore l'état de l'art sur la microrobotique et les microsystèmes.

3.3.2 Les mécanismes élastiques

Les mécanismes élastiques sont des structures qui permettent le mouvement relatif entre plusieurs parties rigides selon un ou plusieurs degrés de liberté grâce à la déformation réversible de liaisons souples, plutôt que grâce à des articulations plus conventionnelles.

Ces systèmes se traduisent par la réalisation de mécanismes monolithiques entraînant généralement une diminution du coût de fabrication. Leur précision, résolution et reproductibilité en positionnement sont remarquables [119, 151]. Ces caractéristiques sont particulièrement intéressantes pour les mécanismes miniaturisés [5, 93].

Les applications des mécanismes élastiques sont diverses et variées tels les mécanismes pour l'espace, les microsystèmes, les appareils de mesures de haute précision [9, 86, 158], ou les produits plus simples comme les flacons de shampoings. Ils permettent de réaliser des actionneurs ou des capteurs notamment en ayant recours aux matériaux actifs, ou également des systèmes de positionnement (figure 3.15).

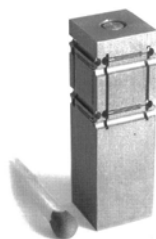


FIG. 3.15: *Table XY développée à l'EPFL de Lausanne [71].*

3.3.3 Caractéristiques des guidages élastiques

L'adaptation de guidages élastiques permet de bénéficier des avantages de mécanismes élastiques, particulièrement [71, 75] l'absence de frottement, d'usure ou de jeu, de risque de grippage en comparaison avec les guidages glissants.

De plus, leur mise en oeuvre est simple et ils ne nécessitent aucune source d'énergie externe contrairement aux guidages sans contact tels les guidages magnétiques, hydrostatiques, hydrodynamiques ou à air sous pression.

En contrepartie, les guidages flexibles ne permettent que des déplacements limités, étroitement liés aux caractéristiques mécaniques des matériaux utilisés. L'analyse et la conception du mécanisme peuvent s'avérer complexe et pour des grands déplacements, les modèles de la mécanique classique ne sont pas valables.

Pour résumer, il est intéressant d'utiliser des guidages flexibles à chaque fois que [71] :

- les courses sont limitées,
- la précision des mouvements doit être élevée,
- le frottement, le jeu et l'usure sont à éviter,
- la lubrification est gênante ou impossible,
- la fiabilité doit être très grande,
- la présence d'une force de rappel n'est pas gênante,
- l'encombrement est réduit,
- les mécanismes réalisés sont utilisés en salle blanche ou dans le vide partiel,
- la durée de vie doit être très longue,
- aucun entretien n'est prévu.

3.3.3.1 Les éléments flexibles élémentaires

Les guidages élastiques sont composées d'articulations élémentaires qui sont les éléments flexibles de base utilisés pour articuler les segments rigides.

Le rôle des articulations élémentaires est de réaliser une liaison cinématique et seuls peuvent être utilisés des éléments dont les rigidités transverses sont beaucoup plus grandes que les rigidités naturelles, correspondant aux Degrés De Libertés (DDL) de l'articulation. Les principaux éléments flexibles sont :

Les amincissements locaux : Les amincissements locaux, également dénommés « cous », consistent en une réduction locale de la section (figure 3.16). Ces mécanismes ont 3 DDL dont deux rotations et une translation et les rapports de rigidités sont d'autant plus importants que les rapports b/e et r/e sont élevés.

Les amincissements locaux sont principalement utilisés pour réaliser des liaisons pivots grâce à leur DDL en rotation suivant X. Ils se comportent comme des pivots ponctuels idéaux et l'étude cinématique du mécanisme est simple. Les ouvrages [71, 108] proposent une aide au dimensionnement pour la conception de ces éléments.

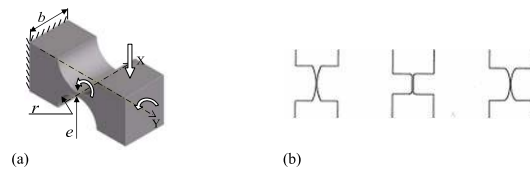


FIG. 3.16: Amincissements locaux : (a) profil circulaire dont les principaux paramètres dimensionnels sont : le rayon d'amincissement r , la largeur b et l'épaisseur de la liaison e , (b) différents profils d'amincissement.

Les barres de torsion : Elles présentent au moins 1 DDL en rotation correspondant à leur axe principal (figure 3.17).

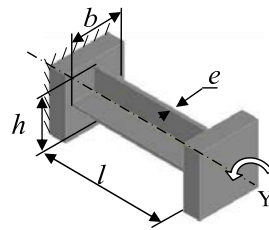


FIG. 3.17: Représentation d'une barre de torsion. Les paramètres dimensionnels sont la longueur l , la hauteur h et la largeur b et pour cette section l'épaisseur des éléments e .

Les lames : Nous dénommons lame toute poutre prismatique de section rectangulaire dont la largeur b et la longueur l sont au moins dix fois supérieures à l'épaisseur h . Elles constituent une liaison à 3 DDL dont deux rotations et une translation. Les rapports de rigidité sont proportionnels aux rapports b/h et l/h (figure 3.18).

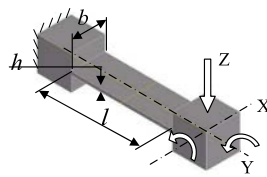


FIG. 3.18: Représentation d'une lame flexible à 3 DDL. Les paramètres dimensionnels de l'élément sont la longueur l , la hauteur h et la largeur b .

Les membranes circulaires : Les membranes circulaires sont réalisées à partir de feuilles fines encastées sur tout leur pourtour. Elles constituent des éléments flexibles à 3 DDL dont deux rotations et une translation (figure 3.19).

D'autres articulations, moins étudiées dans la littérature peuvent également être citées. Le fil, employé comme articulation élastique, est utilisé tendu pour la torsion. Les soufflets, bien qu'utilisés dans de nombreux mécanismes, ne font pas l'objet d'études

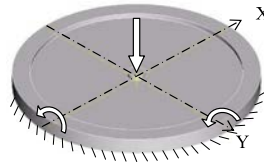


FIG. 3.19: Représentation d'une membrane flexible à 3 DDL.

spécifiques dédiées à leur utilisation comme articulation élastique. Smith est le seul à proposer des formules pour la rigidité en torsion et axiale d'un soufflet à profil rectangulaire [152].

3.3.3.2 Conception

Les auteurs qui abordent la conception des mécanismes flexibles s'intéressent aux méthodes d'optimisation de l'architecture des structures [16, 96, 114] mais également à l'analyse du comportement [170].

L'analyse détaillée des déplacements obtenus est l'objet d'étude de plusieurs équipes de recherche. Howell propose un modèle dit « à corps pseudo-rigides » qui permet d'approximer la cinétique des structures [75] (figure 3.20).

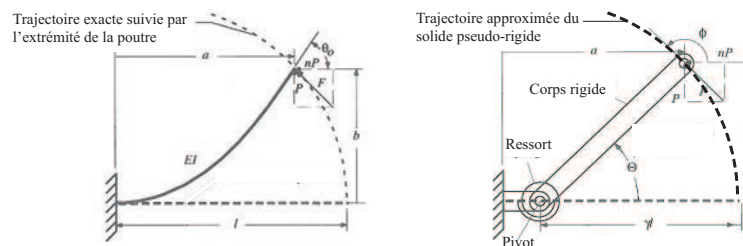


FIG. 3.20: Trajectoire et approchée par l'approximation des corps rigides de la lame en grand déplacement [75].

Les logiciels de calculs utilisant la méthode par éléments finis a simplifié l'analyse de profils complexes. Un autre sujet concernant la conception des éléments élastiques concerne l'impact des erreurs de fabrication sur les trajectoires des mouvements et les rigidités obtenues.

3.3.3.3 Les matériaux

La principale propriété recherchée pour les matériaux constituant les mécanismes élastiques est une haute résistance élastique en fatigue afin d'obtenir des déplacements importants pour un encombrement limité, et d'éviter la rupture. Le tableau 3.2 donne les caractéristiques de quelques matériaux appropriés à la réalisation de structures élastiques.

Matériau	E (GPa)	σ_{adm} (MPa) 10^7 cycles	ϵ_{adm} (%) 10^7 cycles	Particularité
Acier	210	800	0,4	Faible coût
Al	70	100	0,15	Faible coût
Cu-Be	123	960-1210	0,8	Bon compromis coût / caractéristiques méca.
NiTi superélastique	70-80	800 - 1000	2	Bonnes caractéristiques mécaniques
PEEK	4	40	1	
TMA (phase β)	40	800	2	Peu répandu (Orthodontie principalement)
Ti	115	500	0,44	
Si	140	200	0,1	MEMS

TAB. 3.2: Quelques matériaux appropriés à la réalisation de structures flexibles. E module de Young, σ_{adm} limite d'endurance ϵ_{adm} allongement relatif admissible pour 10 millions de cycles de sollicitation. Sources : [13, 71, 153, 165], TMA : www.nimesis.com

3.3.4 Les guidages à 1 DDL en translation

Le guidage élastique à 1 DDL en translation le plus simple est le "parallélogramme". Il est constitué de deux lames flexibles assemblées sur deux hauteurs (figure 3.21.(a)) ou de deux barres rigides articulées par quatre amincissements locaux (figure 3.21.(b)).

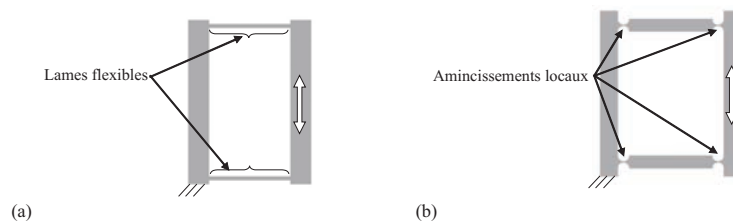


FIG. 3.21: Représentation de guidages à 1 DDL en translation du type parallélogramme constitué (a) de deux lames flexibles parallèles ou (b) de deux barres rigides articulées par quatre amincissements locaux.

Ces systèmes présentent néanmoins une trajectoire du mobile non rectiligne. Pour éviter un déplacement radial parasite, deux types de structures sont envisageables :

- le double parallélogramme (figure 3.22.(a)),
- le montage symétrique de deux parallélogrammes à lames ou une association coaxiale de deux membranes (figure 3.22.(b)).

Les membranes pleines circulaires en comparaison avec des lames permettent d'obtenir une étanchéité. Elles constituent généralement la structure déformable de capteurs de

mesure de pression.

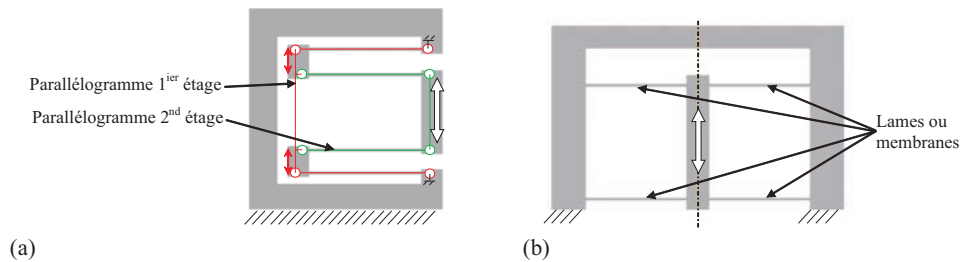


FIG. 3.22: *Guidage à trajectoire rectiligne du type (a) double parallélogramme ou (b) symétrique.*

Le montage symétrique fournit un guidage plus rigoureux mais il est hyperstatique et ne convient qu'à des déplacements très faibles.

Avec des membranes découpées (figure 3.23.(a)) ou gaufrées par des ondulations circulaires (figure 3.23.(b)) [9, 165], on cherche par des formes appropriées à diminuer l'hyperstaticité de la membrane, autrement dit à augmenter l'élasticité axiale sans trop nuire aux rigidités latérales. Ainsi, une architecture généralement développée, appelée « spider », consiste en la disposition régulière de lames planes autour de l'axe naturel de translation (figure 3.23.(a)).



FIG. 3.23: *Représentations de membranes (a) planes découpées en « spiders » et (b) gaufrées.*

On remarquera que l'analyse mécanique d'une membrane découpée revient à l'étude de lames en flexion.

3.3.5 Bilan

Les mécanismes élastiques sont connus et utilisés depuis plusieurs dizaines d'années. Toutefois l'essor de la microrobotique et des microsystèmes ouvre un réel domaine d'application à cette technique.

Les guidages élastiques permettent de repousser les limites de la précision obtenues avec les guidages traditionnels et d'éviter tout phénomène d'adhérence et de frottement entre les pièces en mouvement.

3.4 Conclusion

L'élaboration du cahier des charges techniques du projet a mis en évidence des contraintes importantes en terme de parallélisation, d'encombrement et de précision.

L'état de l'art sur les mini-systèmes est principalement orientée autour des différentes technologies d'actionnement pour la réalisation du mécanisme de déplacement des outils de dépôt. L'actionneur doit fournir un déplacement supérieur à 0,5 mm un effort d'un dixième de newton, pour un encombrement de l'ordre de $2,25 \times 2,25 \times 20 \text{ mm}^3$.

Les caractéristiques requises conduisent vers les actionneurs électromagnétiques et les mécanismes en Alliages à Mémoire de Forme (AMF), et notre choix pour l'application s'est porté sur les AMF. Ces matériaux actifs offrent des déplacements importants notamment grâce à de grandes déformations et présentent une forte densité d'énergie. Ils paraissent simples d'implémentation et font l'objet de nombreuses applications en microrobotique.

La microrobotique et les microsystèmes ont recours aux mécanismes flexibles. Ces structures monolithiques peuvent assurer la fonction de guidage généralement très précises car elles ne présentent aucun jeu ni frottement. Le recours aux matériaux actifs, tels que les AMF, offre en plus la possibilité d'ajouter à ces mécanismes la fonction d'actionneur, pour une intégration maximale.

Chapitre 4

Conception d'un dispositif élastique précis

4.1 Introduction

Dans le chapitre précédent, le cahier des charges définit la conception des mécanismes pour la tête d'impression du robot micropipeteur. Après un état de l'art de la microrobotique, nous nous sommes intéressés aux structures flexibles. Elles permettent d'obtenir une grande précision en positionnement, mais également de réaliser des structures monolithiques incluant d'autres fonctions comme l'actionnement notamment grâce aux matériaux actifs.

La miniaturisation et la précision des mécanismes passent par la simplification et la réduction du nombre de pièces. Pour notre application, l'idée consiste à intégrer à l'outil de dépôt la compliance pour l'appui lors de la phase de dépôt et un actionneur pour le positionnement vertical de la pointe.

Dans [10] (§ 2.3.3.4), la compliance pour l'appui est obtenue grâce à la flexibilité de l'outil. La cinématique du montage, adaptée pour obtenir la flexibilité recherchée, a néanmoins l'inconvénient d'entraîner le glissement de la pointe du microlevier sur la surface de dépôt lors de la phase d'appui, avec un risque important de dégradation du revêtement du support (figure 4.1).

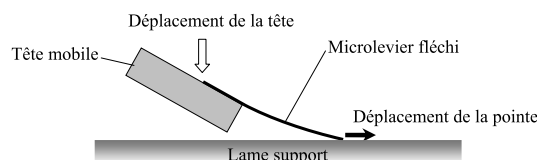


FIG. 4.1: Compliance pour l'appui obtenue grâce à la flexibilité du microlevier [10].

Dans notre situation, nous souhaitons que la pointe de dépôt suive une trajectoire verticale. Le faible espace disponible ne permet pas de concevoir un outil suffisamment

souple pour permettre les déplacements nécessaires de l'ordre de 0,5 mm.

Ce chapitre est dédié à la conception d'un mécanisme flexible adapté. La fonction principale du mécanisme est le guidage de l'outil de dépôt dans la tête d'impression du robot mais également d'intégrer une structure active en alliage à mémoire de forme pour la sélection individuelle des outils de dépôt.

L'utilisation des structures planes telles des simples lames n'est pas envisageable car l'espace disponible est trop restreint.

Nous proposons une liaison flexible à lames préformées en arc double. Elle présente une flèche axiale admissible accrue et une rigidité limitée avec un encombrement réduit en comparaison avec un guidage composé de lames planes.

4.2 Méthodologie de conception

L'objectif est d'obtenir une structure élastique active qui :

- fournit un déplacement vertical de 0,5 mm grâce à l'emploi d'un Alliage à Mémoire de Forme (AMF),
- garantit le positionnement de l'outil dans le plan orthogonal à l'axe naturel de déplacement sur toute la course.

4.2.1 Approche mécanique des actionneurs en AMF

La conception d'actionneurs en AMF utilise les méthodes conventionnelles pour les structures élastiques, à la différence près que le module élastique apparent du matériau n'est pas constant. L'effet mémoire de forme peut être considéré comme une évolution du module apparent du matériau en fonction de sa température.

L'Effet Mémoire de Forme Simple Sens (EMFSS) des AMF est privilégié car plus robuste que l'Effet Mémoire de Forme Double Sens (EMFDS). Pour obtenir un actionneur double sens à partir de l'EMFSS, une force de rappel doit être fournie à l'AMF pour assurer le retour de l'ensemble à l'état initial.

La solution la plus simple pour fournir la force de rappel à l'élément AMF est de disposer en antagoniste une structure élastique précontrainte (figure 4.2.(a)) [12]. La zone mobile est la partie centrale comprise entre les deux éléments élastiques. Pour les éléments élastiques réalisés à partir de lames fines, une autre solution consiste à utiliser des structures sandwich constituées de feuilles de différents matériaux. Elles permettent d'intégrer la structure de rappel à l'élément en AMF actif [78].

Le comportement de l'actionneur, composé de la structure active en AMF et de la structure élastique antagoniste, est décrit sur la figure 4.2.(b). Le déplacement maximal de l'actionneur va notamment être influencé par la rigidité de l'élément élastique de rappel et par la longueur de précontrainte (distance OO' sur la figure 4.2.(b)).

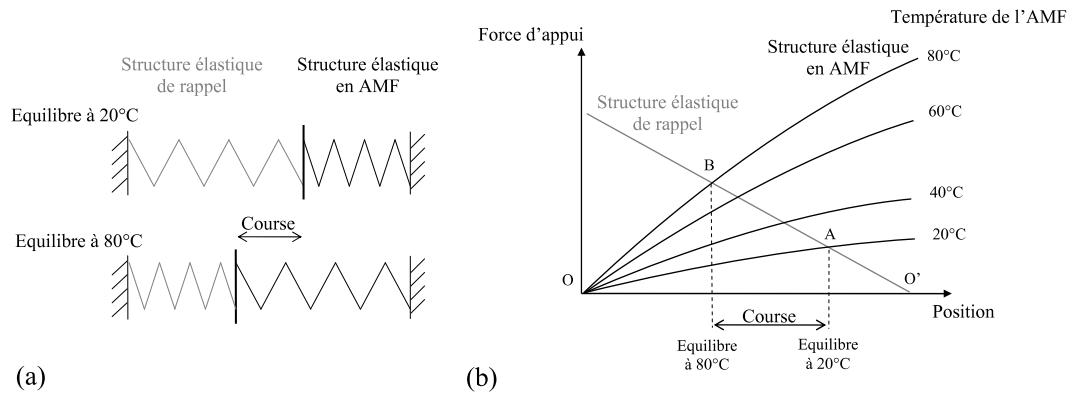


FIG. 4.2: Actionneur double sens en alliage à mémoire de forme avec structure élastique de rappel ayant une caractéristique force/déplacement linéaire.

On remarque également que la longueur de précontrainte maximale appliquée à chaque élément antagoniste (OA pour l'élément en AMF et O'B pour la structure élastique) est supérieure à la course (AB) fournie par l'actionneur.

4.2.2 Conception d'une structure élastique

Nous souhaitons concevoir une structure flexible pour le guidage et le positionnement des outils avec les caractéristiques suivantes :

- Une flèche axiale accrue.

Les dimensions de la matrice des outils de dépôt laissent très peu d'espace disponible dans le plan horizontal XY à l'implémentation de la structure flexible.

Le paramètre principal pouvant être ajusté, pour limiter les déformations maximales de la structure, est l'épaisseur des éléments flexibles.

- Une rigidité axiale très faible.

Nous dénommons force *axiale* une sollicitation appliquée selon un DDL libre du guidage.

Du point de vue de la conception de l'actionneur à base d'AMF, il paraît intéressant d'avoir une structure flexible avec une rigidité faible (figure 4.3)), voire non linéaire avec le déplacement axial de la partie mobile pour obtenir la course maximale de fonctionnement avec ce type d'actionneur, et une longueur de précontrainte minimale (O'_3B_3).

- Une résistance aux sollicitations transverses supérieure à la résistance axiale afin de garantir une trajectoire rectiligne de déplacement de la pointe de l'outil.

Nous dénommons force *transverse* une sollicitation appliquée selon un des DDL du guidage à bloquer. Nous appelons rigidité en translation transverse la rigidité liée aux forces transverses.

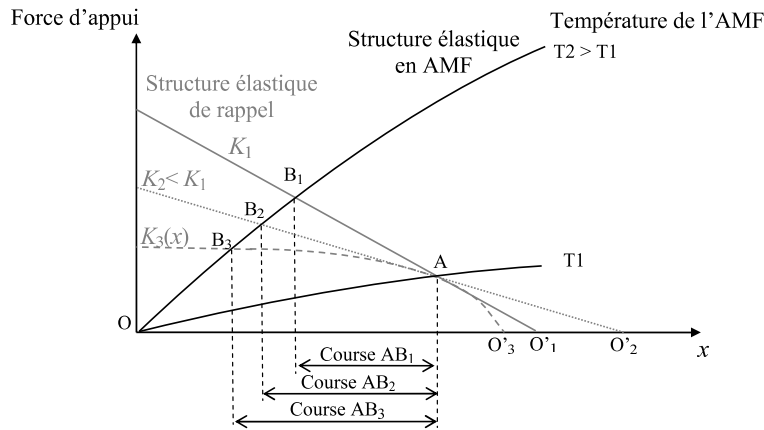


FIG. 4.3: Caractéristique force / déplacement d'un élément actif en AMF avec plusieurs structures élastiques de rappel : deux de rigidité linéaire K_1 et K_2 avec $K_2 < K_1$, et une de rigidité non linéaire $K_3(x)$.

Les structures flexibles de guidage ne présentent pas de jeu, mais peuvent se déformer sous l'effet de sollicitations extérieures. Des forces selon des axes différents à ceux de déplacements naturels peuvent modifier la trajectoire souhaitée.

La détermination des rapports de rigidités selon les différents axes de sollicitation permet ainsi de définir les DDL libres ou bloqués de la structure.

Dans notre configuration, le guidage de l'outil de dépôt est soumis :

- pendant tout le déplacement vertical : au seul poids de l'outil de dépôt, colinéaire à l'axe vertical de déplacement de l'actionneur,
- lors du dépôt : au poids de l'outil ainsi qu'à la résultante de l'appui de l'outil sur la surface de dépôt.

Le guidage n'est donc pratiquement pas sollicité transversalement. Seul un défaut de perpendicularité entre l'outil et le plan de dépôt peut faire apparaître une composante tangentielle dans la résultante de l'appui. On peut néanmoins négliger l'influence de cette dernière en considérant l'adhérence de la pointe sur le substrat du support.

Pour simplifier les calculs mécaniques, la conception de la structure élastique est réalisée avec un matériau présentant un comportement mécanique linéaire et des déformations proportionnelles au déplacement.

L'épaisseur de la structure et le comportement élastique sont déterminés par les caractéristiques mécaniques du matériau choisi (module élastique, contrainte admissible σ_{adm}). Les paramètres choisis pour les simulations qui vont suivre sont résumés dans le tableau 4.1.

Epaisseur e (mm)	Module élastique linéaire E (GPa)
0,05	100

TAB. 4.1: Paramètres prédéfinis pour la conception de la structure élastique de guidage.

4.2.3 Fondements théoriques

La *mécanique des structures* est fondée sur trois hypothèses concernant la constitution de la matière :

- la continuité,
- l’homogénéité,
- l’isotropie,

ainsi que deux hypothèses relatives à la nature des déformations :

- leur proportionnalité avec les contraintes,
- leur grandeur très faible.

Nous considérons que les trois premières hypothèses sont vérifiées, à condition que les dimensions des parties flexibles des articulations restent supérieures à quelques dizaines de micromètres¹.

Un essai de traction permet de vérifier la validité de l’hypothèse de proportionnalité. Cette hypothèse est généralement valable pour les alliages élastiques utilisés pour la réalisation d’articulations flexibles.

4.3 Adaptation des structures planes

4.3.1 Introduction

Plutôt que les amincissements locaux (§ 3.3.3.1), notre choix s’est porté sur les éléments minces, comme les lames ou les membranes, de conception et de réalisation simples et bien adaptées pour la miniaturisation.

Pour accomplir la fonction de liaison glissière, ces éléments sont assemblés par paire coaxialement sur deux hauteurs. Cette architecture permet en effet de supprimer la liberté en rotation selon les axes perpendiculaires à celui du déplacement. Les deux structures flexibles constituant un guidage sont appelées « paliers » (figure 4.4), par analogie aux guidages classiques par glissement équipés de paliers lisses.

Nous proposons d’étudier les éléments minces planaires largement utilisés pour la

¹Si les dimensions des zones flexibles s’approchent trop de la taille des grains de la matière, les hypothèses d’homogénéité et d’isotropie ne sont plus applicables.

réalisation des structures de guidage. Les membranes planes pleines encastrées sur tout le pourtour offrent de très faibles déplacements et nous nous orientons sur l'adaptation de guidages fondés sur un assemblage de lames planes.

4.3.2 Le parallélogramme à deux lames

Le parallélogramme composé de deux lames flexibles parallèles constitue une solution simple de guidage en translation (figure 4.4). Chacun des deux paliers est constitué d'une seule lame plane.

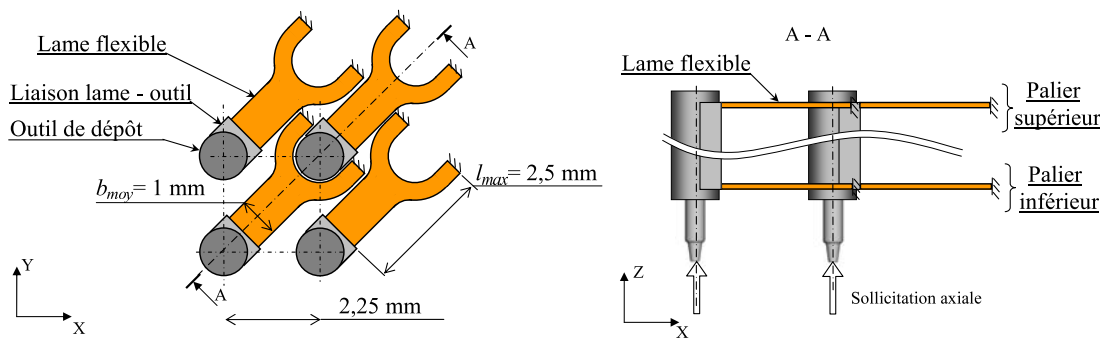


FIG. 4.4: Schématisation de l'implémentation d'un guidage à deux lames parallèles.

4.3.2.1 Éléments d'analyse de la lame plane simple

Une rapide étude du comportement de la lame plane flexible permet de comprendre l'architecture des structures flexibles planes. Le modèle de l'élément flexible utilisé dans les structures planes de guidage consiste en une lame encastrée à une extrémité et bloquée en rotation selon Y à l'autre extrémité (figure 4.5).

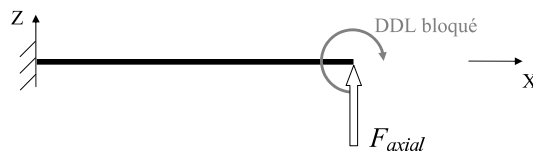


FIG. 4.5: Modèle de sollicitation d'une lame dans un guidage flexible.

Les dimensions de la lame sont sa longueur l , son épaisseur e et sa largeur b .

Nous pouvons traiter cette articulation flexible élémentaire comme une poutre sollicitée en flexion simple.

La statique des poutres élastiques est un cas particulier de la mécanique des milieux continus. Elle permet d'étudier des solides *élastiques*, en petites déformations et en petits déplacements, dont la longueur de la ligne moyenne est grande devant les dimensions des sections droites (longueur supérieure de 10 fois la plus grande dimension

transversale) et se limitent aux poutres droites ou à faible courbure².

Cette géométrie particulière amène, au prix de quelques hypothèses, des simplifications par rapport à l'élasticité tridimensionnelle : les équations y sont plus simples et leurs solutions sont souvent accessibles analytiquement.

Les résultats issus de la statique des poutres élastiques par résolution analytique sont comparés avec ceux issus de la méthode de résolution par éléments finis, plus adaptée pour les problèmes d'élasticité linéaire en grands déplacements. L'analyse est effectuée au moyen du code à éléments finis *MSC.Marc*.

Pour les simulations numériques, la structure est modélisée avec une discrétisation homogène en éléments soit bidimensionnels (éléments quadrangulaires à 4 nœuds) soit tridimensionnels (éléments hexaédriques à huit nœuds) selon l'analyse effectuée. Le maillage est dimensionné de telle manière à obtenir au moins quatre nœuds selon l'épaisseur t , la dimension la plus faible du modèle.

1. Déformations maximales

Les déformations maximales ϵ_{max} de la structure sont reliées à la flèche axiale f par la relation suivante :

$$\epsilon_{max} = \frac{3e}{l^2} f \quad (4.1)$$

Le graphique de la figure 4.6 met en évidence la différence entre les résultats analytiques avec les déformations maximales équivalentes de Von Mises issues de la méthode par éléments finis avec une simulation en grands déplacements. On remarque que les résultats issus de la méthode par éléments finis sont supérieurs à ceux issus de la résolution analytique. La différence augmente progressivement avec le déplacement axial pour atteindre environ 17% avec une flèche $f_{max} = 0,5$ mm.

2. Rigidité axiale

Selon la théorie des poutres, la résistance axiale notée F_{axial} est proportionnelle à la flèche axiale f de l'extrémité de la lame :

$$F_{axial} = K_{axial} f \quad (4.2)$$

La constante de proportionnalité est la rigidité axiale de la lame. Elle correspond à :

$$K_{axial} = \frac{12EI_y}{l^3} \quad (4.3)$$

$I_y = be^3/12$ est le moment quadratique de la section de la lame, E est le module d'élasticité du matériau.

²Une poutre est de faible courbure si le rayon de courbure initial de la ligne moyenne est supérieur à dix fois la hauteur de la section mesurée sur le rayon.

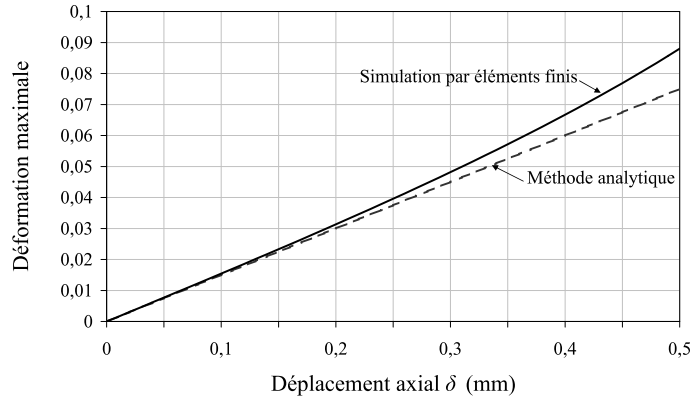


FIG. 4.6: Déformation maximale d'une lame plane simple (modèle figure 4.5). Trait plein noir : simulation par éléments finis (déformation équivalente de Von Mises); trait interrompu court : méthode analytique. Données : $l = 1$ mm, $e = 0,05$ mm, $E = 100$ GPa.

De la même manière que pour le calcul de la déformation maximale, la simulation par éléments finis de la lame sollicitée en grands déplacements montre que, pour des amplitudes de déplacements axiaux importants, la rigidité axiale n'est pas constante. Avec un matériau à comportement élastique linéaire, les résultats analytiques sont similaires, au coefficient $Ebe^2/(3l)$ près, à ceux présentés sur le graphique 4.6. La simulation par éléments finis présente des résultats supérieurs de près de 35 % de ceux issus par la méthode analytique, pour une flèche axiale $f = 0,5$ mm.

3. Rigidités transverses :

Le rapport de rigidité transverse par la rigidité selon l'axe de translation naturelle permet d'évaluer l'aptitude de l'élément flexible à résister aux sollicitations appliquées selon les axes théoriquement « bloqués ».

La théorie des poutres permet de quantifier les rapports des rigidités selon les deux directions transverses par la rigidité axiale de la lame :

- selon la direction radiale de la lame (axe X figure 4.5) :

$$\frac{K_{radial}}{K_{axial}} = \left(\frac{l}{e}\right)^2 \quad (4.4)$$

avec K_{radial} la rigidité de la lame selon la direction radiale.

- selon la direction latérale de la lame (axe Y figure 4.5) :

$$\frac{K_{lateral}}{K_{axial}} = \left(\frac{b}{e}\right)^2 \quad (4.5)$$

avec $K_{lateral}$ la rigidité de la lame selon la direction latérale.

Lorsque le rapport $l > 10b$ n'est pas respecté, la théorie des poutres n'est plus valable et le rapport a une amplitude inférieure à $(b/e)^2$ (figure 4.7.(b)).

Il est intéressant de remarquer que les amplitudes de ces rapports évoluent avec le déplacement axial de l'extrémité de la lame (figure 4.7).

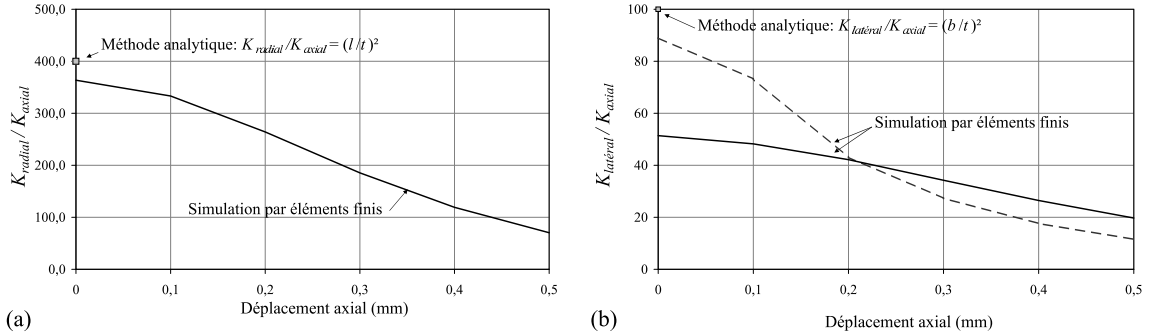


FIG. 4.7: Graphes de l'évolution du rapport des rigidités transverses (a) radiale et (b) latérale versus la rigidité axiale d'une lame plane en flexion de dimensions : l , $b = l/2$, $e = b/10$ en trait plein noir et $b = l/10$, $e = b/10$ en trait interrompu gris (K_{radial}/K_{axial} non représenté).

On constate que :

- la baisse du rapport de la rigidité radiale par la rigidité axiale de la lame avec le déplacement axial (figure 4.7.(a)), de l'ordre de 80% avec une flèche axiale $f = 0,5$ mm, est identique quelles que soient les dimensions de la section de la lame,
- la baisse de l'amplitude du rapport de la rigidité latérale par la rigidité axiale d'une lame en fonction de la flèche axiale de l'extrémité mobile (figure 4.7.(b)) est proportionnelle au rapport l/b .

4.3.2.2 Implémentation

L'espace disponible sur la tête d'impression permet d'utiliser des lames de longueur maximale $l_{max} = 2,5$ mm pour une largeur moyenne $b_{moy} = 1$ mm (figure 4.4).

Mais le déplacement radial parasite de l'extrémité mobile écarte cette architecture comme solution possible pour l'application (§ 3.3.4). L'équation 4.6 décrit l'amplitude du déplacement radial λ en fonction de la flèche axiale de l'extrémité mobile [71].

$$\lambda \cong \frac{3f^2}{5l} \quad (4.6)$$

Avec une lame de longueur 2,5 mm (figure 4.4), un déplacement axial $f = 0,2$ mm, plage de déplacement sur laquelle la pointe est en contact avec la lame de dépôt (§ 3.1.1), entraîne un déplacement radial de 10 μm (figure 4.8), non compatible avec la précision en positionnement requise dans le plan XY.

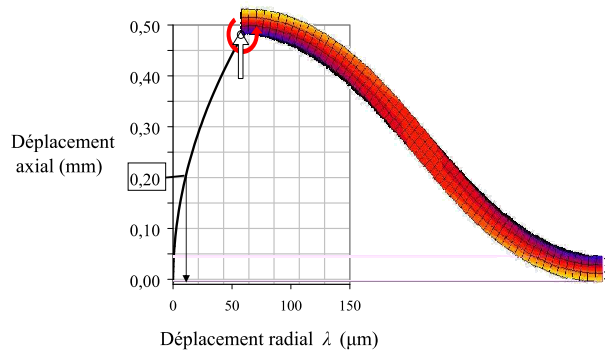


FIG. 4.8: Déplacement radial de la partie mobile d'un guidage parallélogramme avec des lames de longueur : $l = 2,5$ mm.

4.3.2.3 Les branches compensées

Les branches compensées n'ont pas le déplacement radial parasite des lames planes en flexion. Ces éléments sont en effet composés de plusieurs lames planes disposées en étages et reliées par une plate-forme intermédiaire de telle manière à ce que leur mouvement parasite se compense mutuellement.

Ces montages présentent néanmoins des comportements moins intéressants vis à vis des sollicitations transverses que les lames planes simples seules. La simulation numérique du comportement des branches compensées sous l'effet de sollicitations transverses présente les résultats suivants :

- o La rigidité radiale d'une branche compensée est très faible lorsque le mobile a quitté sa position d'équilibre.

Sous l'effet d'une sollicitation radiale, la plate-forme intermédiaire se déplace suivant l'axe vertical (figure 4.9), attribuant à la branche peu de résistance dans cette direction.

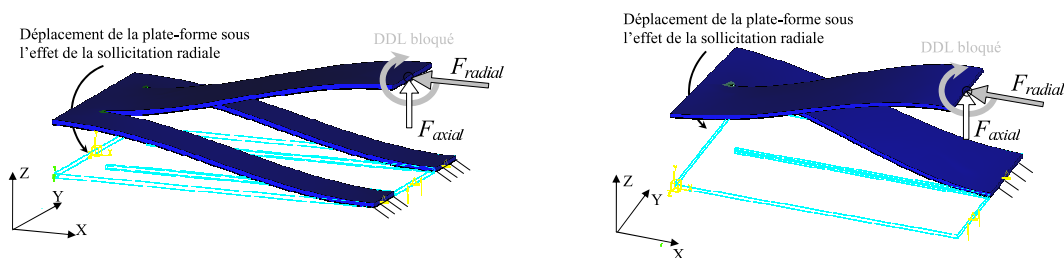


FIG. 4.9: Représentation de deux types de branches compensées flexibles. Hors de la position d'équilibre, sous l'effet d'une sollicitation radiale, la plate-forme intermédiaire se déplace selon l'axe vertical.

- o la rigidité latérale de branches constituées d'un nombre pair de lames (figure 4.10) est également très faible.

Hors de la position d'équilibre, la plate-forme intermédiaire effectue une rotation selon l'axe radial sous l'effet d'une sollicitation latérale.

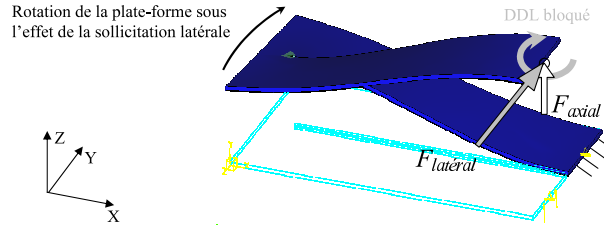


FIG. 4.10: Représentation d'une branche compensée flexible composée de deux lames élastiques. Hors de la position d'équilibre, sous l'effet d'une sollicitation latérale, la plate-forme intermédiaire effectue une rotation selon l'axe radial.

Pour obtenir un palier présentant une rigidité transverse correcte, plusieurs branches compensées sont généralement réparties de manière régulière autour de la partie mobile (§ 4.3.3).

4.3.3 Les paliers du type « spiders »

Les structures flexibles du type « spiders » (§ 3.3.4) sont les principales architectures planes permettant des déplacements rectilignes et assez rigides selon les directions transverses.

4.3.3.1 L'assemblage de parallélogrammes à lames

Plusieurs parallélogrammes à lames sont disposés régulièrement autour de l'outil de dépôt mobile. Les lames sont orientées radialement ou tangentiellement (figure 4.11).

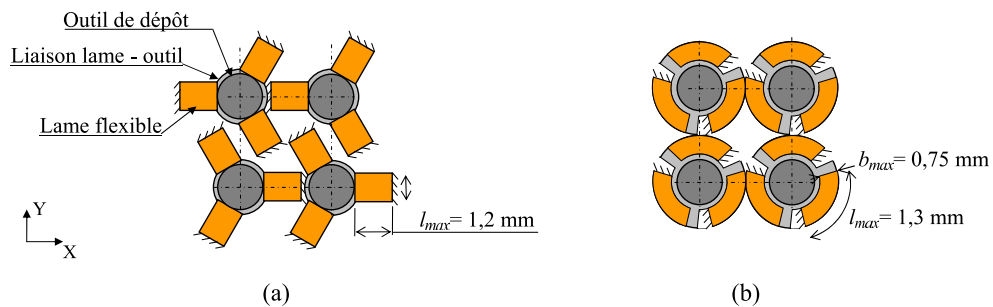


FIG. 4.11: Vue supérieure de l'implémentation de paliers à lames simples. Les lames sont disposées (a) radialement ou (b) tangentiellement.

Comme décrit dans le chapitre précédent, la symétrie du montage avec un arrangement radial des lames (figure 4.11.(a)) induit des efforts de traction dans les lames.

4. Conception d'un dispositif élastique précis

Ces sollicitations sont d'autant plus grandes que le bloc mobile se déplace axialement. Ceci a pour conséquence que la rigidité axiale du guidage est fortement progressive et la flèche admissible est réduite (figure 4.12).

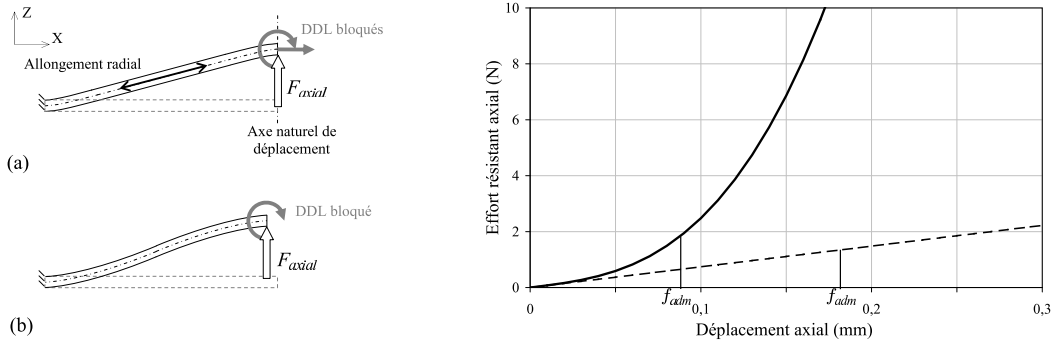


FIG. 4.12: Caractéristiques résistance - flèche axiale d'une lame plane d'un montage hyperstatique en trait plein (modèle (a)) [71] et d'une lame plane sollicitée en flexion en trait interrompu (modèle (b)). Les paramètres sont $l = 1,3$ mm, $b = 0,5$ mm correspondant aux architectures envisageables sur notre mécanisme, et $e = 0,05$ mm, $E = 100$ GPa.

On préfère une orientation tangentielle des lames autour de l'axe de translation (figure 4.11.(b)). La structure n'est pas hyperstatique et les lames ne travaillent qu'en flexion. On observe simplement une rotation de la partie mobile selon l'axe naturel de déplacement du mobile pendant le déplacement axial.

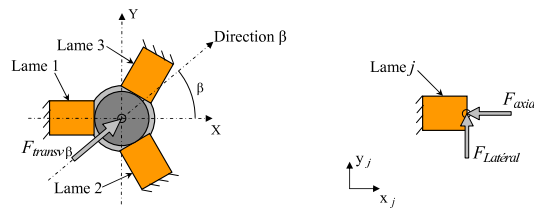


FIG. 4.13: Représentation d'une sollicitation transverse appliquée à un palier du type « spider » selon la direction β .

La rigidité transverse du palier $K_{transv\beta}$ selon la direction orientée avec un angle β dans le repère (\vec{X}, \vec{Y}) est le résultat des rigidités latérales $K_{lateral}$ et radiales K_{radial} de chaque lame (figure 4.13). Avec un montage composé des trois lames disposées à

120° autour de l'axe central :

$$\begin{aligned}
 K_{transv\beta} = & \underbrace{\sqrt{(K_{radial} \cos \beta)^2 + (K_{lateral} \sin \beta)^2}}_{\text{Lame 1}} \\
 & + \underbrace{\sqrt{[K_{radial} \cos (\beta - 60)]^2 + [K_{lateral} \sin (\beta - 60)]^2}}_{\text{Lame 2}} \\
 & + \underbrace{\sqrt{[K_{radial} \cos (\beta + 60)]^2 + [K_{lateral} \sin (\beta + 60)]^2}}_{\text{Lame 3}} \quad (4.7)
 \end{aligned}$$

avec β l'angle entre la direction de la sollicitation transverse et la direction principale de la lame flexible.

Evidemment, la multiplication du nombre d'éléments flexibles réduit l'espace disponible à l'implémentation des lames. On peut envisager des lames de longueur $l = 1,3$ mm et de largeur $b = 0,75$ mm.

4.3.3.2 Les branches compensées

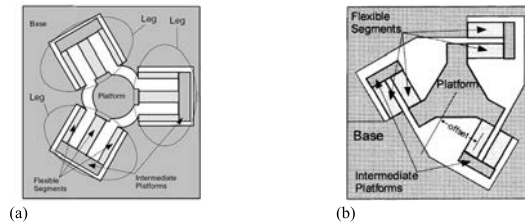


FIG. 4.14: Représentation en vue supérieure de modules de paliers élastiques composés de deux étages en série de lames disposées (a) radialement ou (b) tangentiellement au mobile en déplacement [125].

Les branches compensées assemblées en structures du type « spider » présentent une relative compacité pour une flèche importante. Pour une longueur de lame déterminée, la flèche axiale admissible est multipliée par le nombre d'étages n_{etage} de lames en série. La rigidité axiale du palier est alors divisée par n_{etage} .

On peut citer à titre d'exemple les paliers flexibles ortho-planaires présentés dans [125] (figure 4.14).

4.3.4 Bilan

Le tableau 4.2 synthétise les caractéristiques des différentes structures envisageables pour accomplir un guidage rectiligne des outils à partir d'éléments planaires.

La solution la plus intéressante à partir d'éléments minces planaires consiste à implémenter un guidage composé de deux lames parallèles. Les grandes dimensions

4. Conception d'un dispositif élastique précis

des éléments flexibles permettent en effet d'obtenir des lames d'épaisseur suffisamment importante pour être réalisable facilement en comparaison avec les autres architectures. Mais la seule structure qui permet d'obtenir une trajectoire axiale rectiligne et des rigidités transverses supérieures à la rigidité axiale consiste à disposer coaxialement deux paliers composés chacun de trois branches compensées orientées à 120° (figure 4.14.(a)). Les branches ont chacune trois lames planes.

Les épaisseurs des éléments flexibles sont extrêmement faibles pour respecter les déformations admissibles par les matériaux métalliques. Ainsi, pour une flèche axiale de $f = 0,5$ mm, l'épaisseur maximale des lames est de $11 \mu\text{m}$ pour que leur déformation maximale équivalente de Von Mises soit inférieure à 1%.

D'autre part, les éléments flexibles planaires présentent l'inconvénient d'avoir, avec un matériau à comportement élastique linéaire, une rigidité axiale linéaire, voire croissante. Pour atténuer cet effet, une solution consiste à utiliser un matériau à comportement élastique non linéaire. Ainsi, Y. Bellouard [13] réalise une table de guidage composée de deux lames parallèles en alliage super-élastique.

Nous souhaitons néanmoins améliorer le comportement de notre guidage élastique grâce à son architecture plutôt que par les caractéristiques des matériaux employés. Nous proposons alors d'étudier les éléments flexibles à profil préformé.

Architecture	Dimensions des éléments élastiques (lames planes)	Epaisseur de l'élément (e) avec $f=0,5$ mm pour $\epsilon_{adm}=1\%$	Inconvénients
Parallélogrammes:			
• Lames simples	$l=2,5$ mm, $b_{moy}=1$ mm	$35 \mu\text{m}$	Déplacement latéral: $10 \mu\text{m}$ pour $0,2$ mm de flèche axiale
• Lames compensées	$l=2,5$ mm, $b=0,5$ mm	$70 \mu\text{m}$	Rigidités transverses très faibles
Architectures type << spider >> :			
• Lames orientées tangentielles	$l=1,3$ mm, $b=0,75$ mm	$9 \mu\text{m}$	
• Lames compensées:			
- Séries paires	$l=1$ mm, $b=0,3$ mm	$11 \mu\text{m}$	Rigidités transverses nulles
- Séries impaires	$l=1$ mm, $b_{moy}=0,3$ mm	$11 \mu\text{m}$	

TAB. 4.2: Récapitulatif des caractéristiques dimensionnelles des différentes structures planaires envisageables.

4.4 Etude d'une nouvelle lame flexible

4.4.1 Introduction

Nous proposons des éléments flexibles avec une nouvelle géométrie pour obtenir un comportement axial non linéaire. L'approche consiste à utiliser des membranes « gaufrées » ainsi que des bistables.

Cette démarche permet de définir un modèle de lames à profil préformé. L'optimisation du modèle par simulation numérique conduit à un profil de lame en arc double avec l'axe principal de la lame incliné.

4.4.2 Démarche préliminaire

Approche 1 : Allongement du profil de la lame flexible

- Une membrane plane pleine encastree sur toute sa périphérie fournit une trajectoire de déplacement sensiblement rectiligne mais ne permet que des déplacements axiaux très faibles.

En effet, lorsque la partie centrale de la membrane s'écarte de sa position d'équilibre, des contraintes radiales et tangentielles apparaissent dans le plan neutre de la membrane sous l'effet de l'allongement de la structure dans ces directions (figure 4.15).

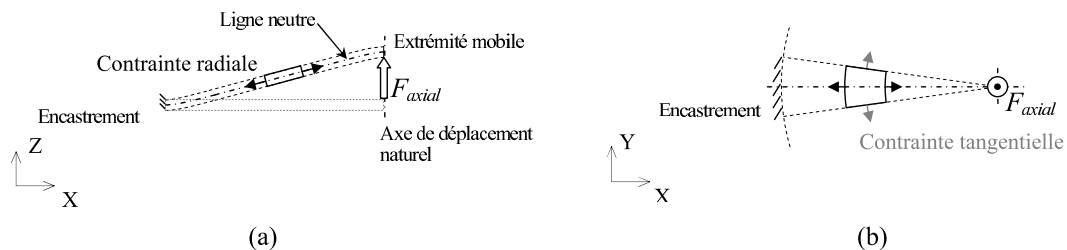


FIG. 4.15: Représentation partielle d'une membrane plane sollicitée orthogonalement au plan principal (a) en vue latérale et (b) en vue supérieure.

- Les membranes « gaufrées », c'est à dire à l'état non contraint avec un profil à ondulations (figure 4.16), ont une flèche admissible accrue en translation naturelle. La rigidité axiale est également plus faible que celle d'une membrane plane. Les ondulations permettent en effet d'avoir un profil de longueur plus importante et d'éliminer les contraintes dues à l'allongement radial.
- De la même manière avec une structure composée de lames planes orientées radialement (figure 4.11.(a)), on peut envisager de donner à la lame non-contrainte un profil ondulé.

La longueur développée notée l_d de la lame est augmentée. Les lames de la structure travaillent alors en flexion et autorisent une flèche axiale plus importante.

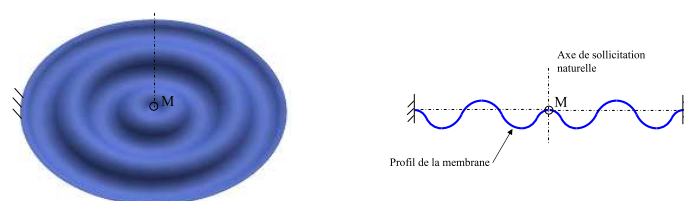


FIG. 4.16: A gauche, membrane « gaufrée » à profil à ondulations circulaires, à droite la section.

Approche 2 : les mécanismes bistables

- Une structure appelée bistable a deux positions stables d'équilibre. Différentes architectures de structures élastiques présentent un tel comportement [55, 81, 85], telle une membrane « cloquée » encastrée sur toute sa périphérie [146].

Une conception simple d'un tel mécanisme consiste à encastrer aux deux extrémités une lame pré-formée hors du plan principal (figure 4.17). La sollicitation axiale a pour effet de faire passer la structure d'une position d'équilibre à une autre.

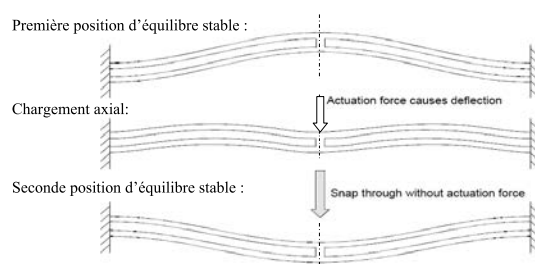


FIG. 4.17: Schématisation en vue latérale d'un mécanisme bistable constitué de deux lames flexibles [136].

- Ce type de mécanisme a la particularité d'avoir une relation non linéaire entre la flèche axiale et l'effort résistant (figure 4.18) [135, 136, 166, 167].

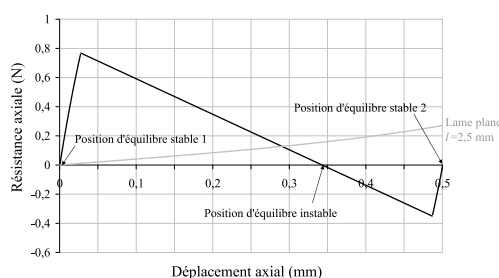


FIG. 4.18: Caractéristique force-déplacement axial d'une lame bistable [135]. Dimensions : $l = 5$ mm, $b = 0,5$ mm, $e = 0,05$ mm. En trait grisé est représenté la caractéristique d'une lame sollicitée en flexion avec un arrêt en rotation appliqué à l'extrémité mobile de même dimensions.

Cette caractéristique est obtenue grâce à une orientation des éléments flexibles hors du plan orthogonal de l'axe naturel de déplacement (figure 4.19).

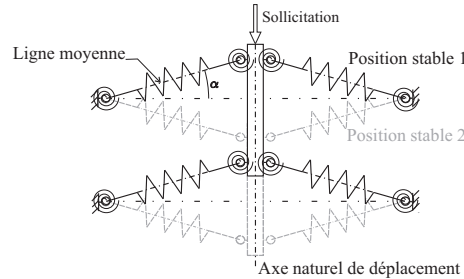


FIG. 4.19: Modélisation en corps pseudo-rigides d'un mécanisme de guidage bistable composé de 4 articulations flexibles [136].

4.4.3 Optimisation

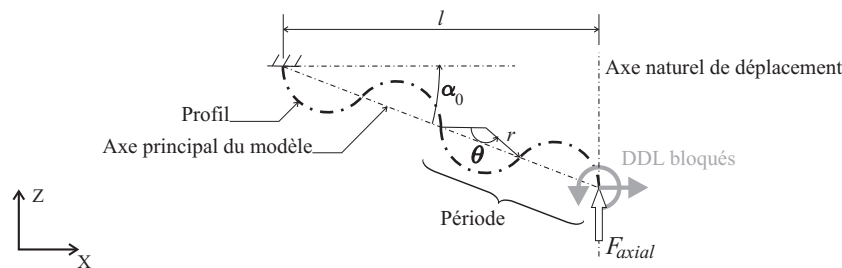


FIG. 4.20: Modèle d'optimisation de lame avec un profil préformé à l'état non contraint.

Le modèle d'optimisation est défini sur la figure 4.20. Il consiste en une lame avec, à l'état non contraint, un profil préformé, encastée à une extrémité et limitée à un déplacement axial pour l'autre extrémité. On note l_d la longueur développée du profil, l la longueur projetée de la lame sur le plan orthogonal à l'axe naturel de déplacement. L'axe principal de la lame est incliné à sollicitation nulle d'un angle α_0 avec le plan orthogonal à l'axe naturel de déplacement.

L'étude consiste à optimiser le comportement axial du modèle en modifiant certains paramètres.

- Hypothèses :
 - La flèche axiale est fixée à $f_{max} = 0,5$ mm.
 - La conception est fondée sur la structure constituée de plusieurs lames parallèles disposés radialement de manière régulière autour de l'outil de dépôt (figure 4.11.(a)). La longueur de la base l , la largeur b ont respectivement pour valeur 1 mm et $l/2 = 0,5$ mm, pour une structure adaptée à l'espace disponible entre les outils à guider (figure 4.11.(a)).

- La longueur développée l_d du profil de la lame doit rester du même ordre de grandeur que la longueur de la base l .
- Les courbures du profil de la lame non contrainte sont du type arc de cercle.
- Paramètres d'optimisation :
 - le nombre de périodes des courbures du profil noté n ($n \in \mathbb{N}$),
 - la longueur développée du profil l_d , $l_d = al$,
 - l'inclinaison de l'axe principal de la lame à sollicitation nulle α_0 . Sous l'effet d'une sollicitation axiale, l'inclinaison de l'axe, notée α , évolue jusqu'à la flèche axiale maximale f_{max} où l'angle α_{max} est atteint.

Les formules reliant les différents paramètres sont :

$$l_d = 2\theta rn \quad (4.8)$$

avec

$$\sin\left(\frac{\theta}{2}\right) = \frac{l}{4rn \cos \alpha_0} \quad (4.9)$$

L'optimisation est fondée sur l'étude comportementale de simulations en grands déplacement réalisées sur des modèles bidimensionnels discrétisés avec des éléments quadrangulaires. On suppose que les contraintes sont uniformes dans la largeur et que la contrainte normale σ_Y est nulle (O_Y est l'axe perpendiculaire au plan du profil de l'élément).

4.4.3.1 Détermination du nombre de périodes de courbures du profil

L'observation du comportement des différents modèles de lames en sollicitation conduit au choix d'un nombre de période de courbure du profil n de la lame flexible limité à $n = 1$.

La lame en arc double a en effet une aptitude à se déformer facilement sous l'effet d'une sollicitation axiale. De plus, les contraintes dues à la flexion de la lame sont largement réparties sur les deux arcs et les extrémités encastées ne sont pratiquement pas sollicitées (figure 4.21.(a)).

Pour $n > 1$, la structure élastique se rapproche du modèle pseudo-élastique représenté sur la figure 4.19. Les contraintes de flexion résultent principalement de la variation de l'inclinaison α de l'axe principal. Elles sont concentrées dans la courbure des arcs des deux extrémités (figure 4.21.(b)).

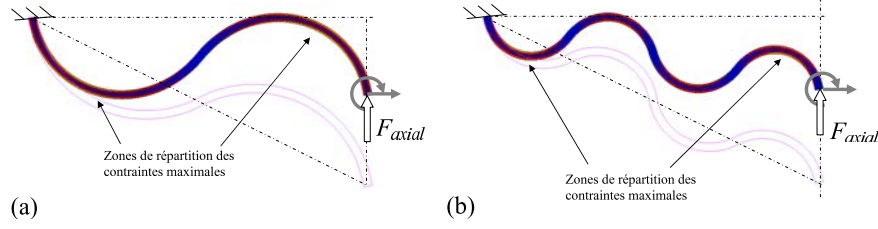


FIG. 4.21: Représentation du comportement des lames préformées en sollicitation avec $l_d = 1,3l$ et (a) $n = 1$ ou (b) $n = 2$.

4.4.3.2 Détermination de l'inclinaison de l'axe principal

Deux configurations de lames en arc double sont étudiées (figure 4.22), correspondant chacune à deux positions de l'axe principal à contrainte nulle [174] :

1. L'axe principal (repère ②) figure 4.22.(a)) est, à sollicitation nulle, horizontal ($\alpha_0 = 0^\circ$). Sous l'effet d'une sollicitation selon l'axe naturel, il s'incline d'un angle α avec le déplacement de l'extrémité mobile pour atteindre une valeur maximale α_{max} correspondant à la flèche axiale $f_{max} = l/2 = 0,5$ mm (figure 4.22.(a)).
2. L'axe principal de la lame (repère ②) figure 4.22.(b)) est, à sollicitation nulle, incliné d'un angle α_0 par rapport au plan normal de la trajectoire de déplacement. L'inclinaison α de l'axe principal diminue au fur et à mesure de la sollicitation jusqu'à s'annuler à la flèche axiale $f_{max} = l/2 = 0,5$ mm (figure 4.22.(b)). On définit alors α_0 :

$$\tan \alpha_0 = \frac{f_{max}}{l} \quad (4.10)$$

soit $\alpha_0 = 26,6^\circ$

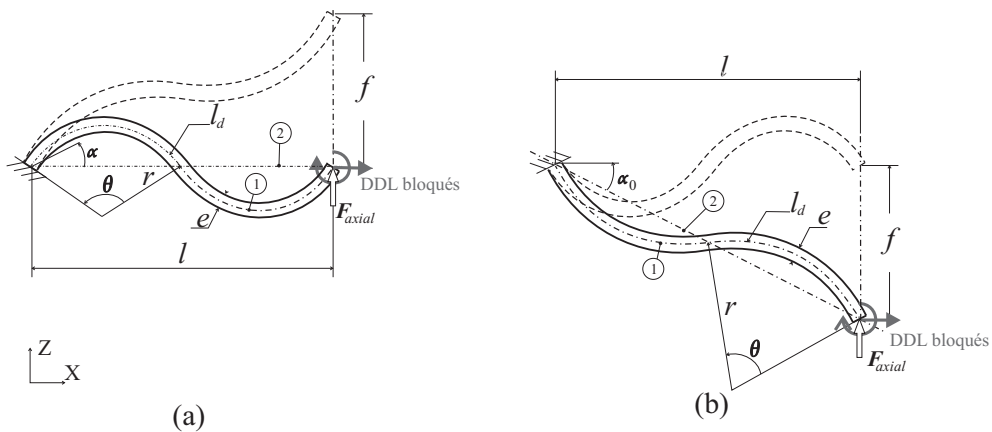


FIG. 4.22: Modèles étudiés : (a) lame à axe principal horizontal au repos ($\alpha_0 = 0^\circ$), (b) lame à axe principal incliné de $\alpha_0 = 26,6^\circ$ au repos. Les pointillés représentent les lames pour une flèche axiale $f_{max} = 0,5$ mm. Repère ① : ligne moyenne du profil de la lame préformée. Repère ② : axe principal.

4. Conception d'un dispositif élastique précis

La longueur développée l_d des modèles de lame en arc double des deux configurations est ajustée pour optimiser leurs lois de comportement axial.

- Relation Effort/Déplacement axial :

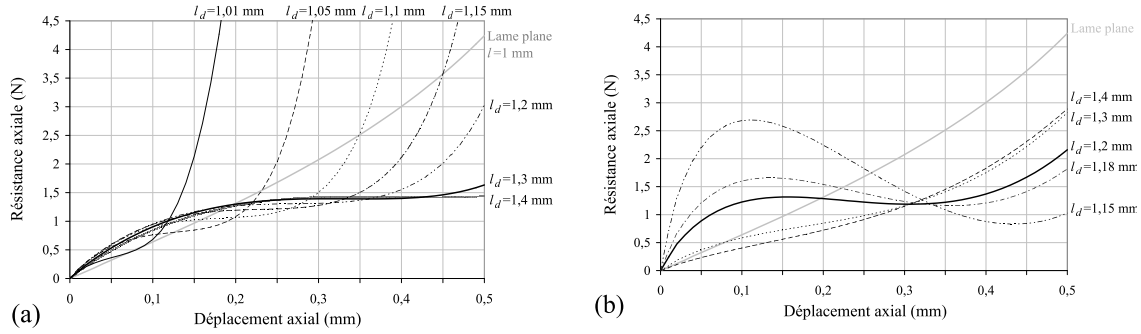


FIG. 4.23: Effort résistant des lames préformées en arc double en fonction du déplacement axial relatif avec (a) $\alpha_0 = 0^\circ$ et (b) $\alpha_0 = 26,6^\circ$ (Données : $l = 1$ mm, $b = 0,5$ mm, $e = 0,05$ mm, $E = 100$ GPa).

La courbe Effort/Déplacement axial (figure 4.23) met en évidence l'avantage des lames préformées en arc double. En effet, pour une longueur développée de $1,3l$ pour les lames à axe horizontal (graphe (a)), et de $1,2l$ pour les lames à axe incliné (graphe (b)), la force varie peu entre 20% et 80% de la flèche axiale maximale.

La lame à axe incliné présente l'avantage d'offrir un comportement similaire pour une longueur développée plus faible (environ 8% plus faible).

- Relation Déformation maximale/Déplacement axial :

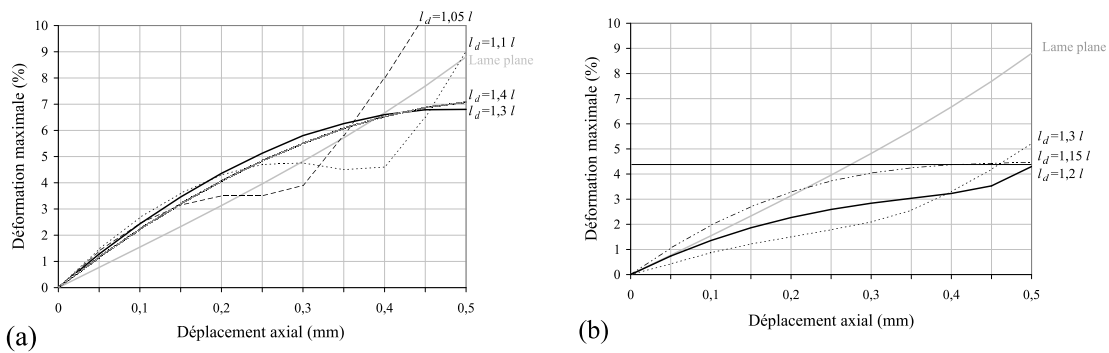


FIG. 4.24: Déformations maximales équivalentes de Von Mises des lames préformées en arc double en fonction du déplacement axial relatif avec (a) $\alpha_0 = 0^\circ$ et (b) $\alpha_0 = 26,6^\circ$ (Données : $l = 1$ mm, $b = 0,5$ mm, $e = 0,05$ mm, $E = 100$ GPa). En trait plein grisé est représenté le comportement axial d'une lame plane équivalente.

Les courbes Déformation maximale équivalentes de Von Mises/Déplacement axial (figure 4.24), pour les mêmes longueurs développées, font apparaître une différence importante entre les deux types de modèles. La déformation maximale de la

lame en arc double à axe horizontal est de 6,8% avec $l_d = 1,3l$, alors que celle de la lame en arc double à axe principal incliné est seulement de 4,3% avec $l_d = 1,2l$. Pour les mêmes conditions, les lames planes d'un guidage à deux lames parallèles ont une déformation de plus de 8,5%.

A déformation maximale constante, la lame en arc double horizontale avec $l_d = 1,3l$ permet un gain de flèche axiale d'environ 15% tandis la lame préformée en arc double à axe incliné avec $l_d = 1,2l$ permet un gain de flèche axiale de près de 50% en comparaison une lame plane de longueur l .

4.4.3.3 Résultats

Le modèle de lame à axe principal incliné au repos de longueur développée $l_d = 1,2l$ est préféré à celui à axe horizontal au repos de longueur développée $l_d = 1,3l$ car il offre, pour une longueur développée de 8% plus faible [174, 175] :

- un comportement axial similaire avec un palier de stabilisation de la force résistante axiale (figure 4.23),
- des déformations maximales en amplitude plus faibles (figure 4.24).

4.4.3.4 Analyse des rigidités transverses

Le comportement de la lame en arc double sous l'effet de sollicitations transverses est analysé numériquement à partir d'un modèle tridimensionnel. Le maillage est homogène. Il est constitué d'éléments hexaédriques à huit nœuds.

Le profil non rectiligne confère à ce type de lame une aptitude à se déformer facilement, attribuant des rigidités transverses (radiale et latérale) faibles (figure 4.25) en comparaison avec celles d'une lame plane de mêmes dimensions (figure 4.7).

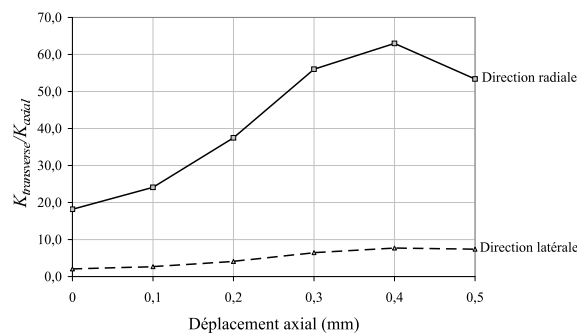


FIG. 4.25: Rigidités transverses (radiale et latérale) en fonction de la rigidité axiale d'une lame à axe incliné de longueur développée $l_d = 1,2l$ en fonction du déplacement axial relatif.

On remarque l'augmentation de l'amplitude du rapport de la rigidité radiale par

la rigidité axiale de la lame à axe incliné dès lors que l'extrémité mobile de la liaison quitte sa position d'équilibre, alors qu'on observe une variation de 15 à 20% selon la direction latérale.

La rigidité transverse latérale d'une lame en arc double est améliorée en empêchant la libre rotation selon l'axe radial du centre de la lame. Par simulation, on montre que la rigidité transverse latérale est plus de dix fois supérieure (figure 4.26), et les valeurs atteintes sont sensiblement proches de celle d'une lame plane de même dimension (figure 4.7).

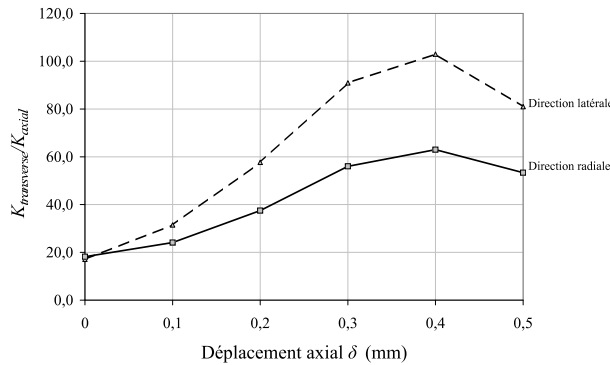


FIG. 4.26: Rigidités transverses (radiale et latérale) en fonction de la rigidité axiale d'une seule lame à axe incliné de longueur développée $l_d = 1,2$ mm dont le centre est bloqué en rotation en fonction du déplacement axial relatif calculé à partir des rigidités radiales et latérales d'une seule lame avec l'équation 4.7.

4.4.4 Conception d'un palier élastique

Les palier de guidage proposé est représenté sur la figure 4.27.(a). Il est constitué de trois lames flexibles à axe principal incliné au repos, disposées à 120° . Au coefficient multiplicateur de trois près le comportement axial du palier et la déformation maximale des lames sont similaires à ceux présentés sur les figures 4.23 et 4.24.

4.4.4.1 Lames en arc double en comparaison avec les branches compensées

Les caractéristiques du palier proposé, représenté sur la figure 4.27.(a), sont comparées avec celles d'un guidage du type spider composé de trois branches compensées (figure 4.27.(b)). Cette structure flexible présente en effet les meilleures caractéristiques en termes de rigidité axiale et de flèche admissible à partir d'éléments planaires.

La figure 4.28 met en évidence l'avantage du comportement du palier constitué de lames en arc double. Le comportement axial résistant et les déformations maximales équivalentes de Von Mises des lames flexibles présentés sont les résultats de la simulation de trois types de paliers dont les dimensions sont adaptées pour notre application :

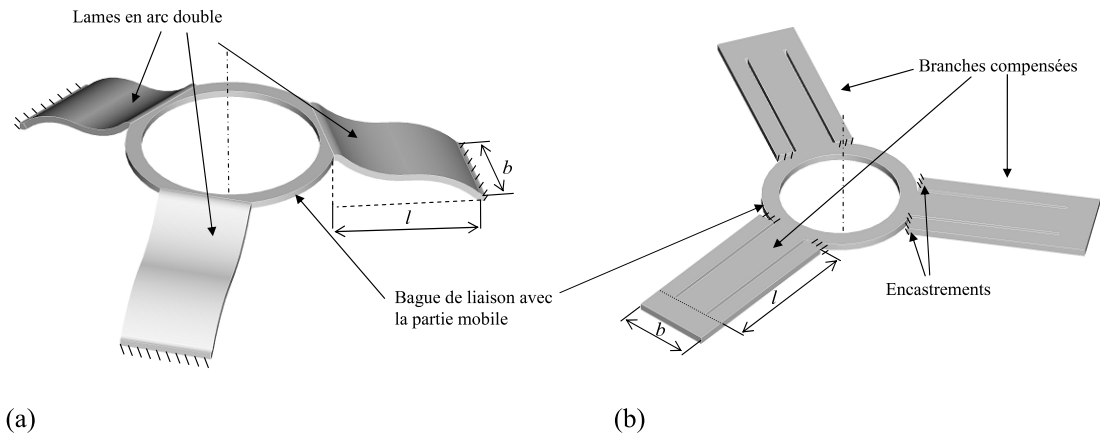


FIG. 4.27: Représentations des paliers élastiques de guidage composé (a) de lames en arc double et (b) de branches compensées.

- un palier constitué de trois lames en arc double à axe principal incliné au repos de longueur développée $l_d = 1,24l$ ³ (figure 4.27.(a)),
- un palier composé de trois branches compensées, chacune constituée de trois lames planes (figure 4.27.(b)),
- un palier composé d'une seule lame plane (figure 4.4).

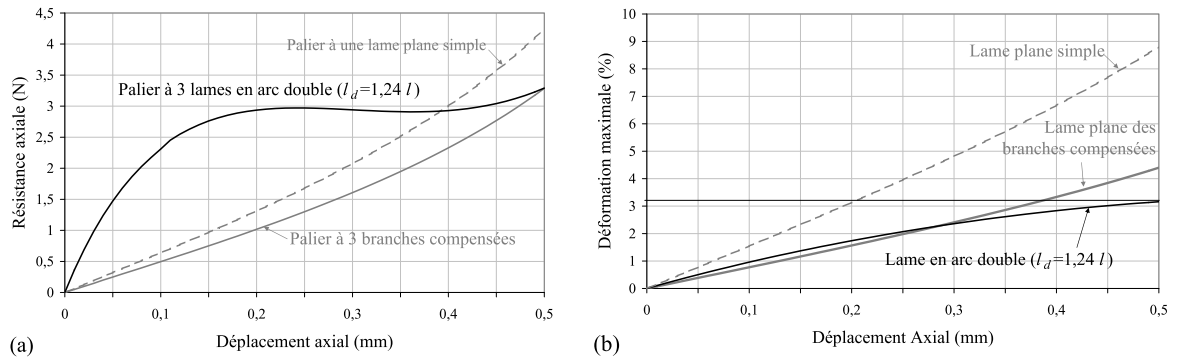


FIG. 4.28: (a) effort résistant axial d'un palier et (b) déformations maximales équivalentes de Von Mises des lames flexibles en fonction du déplacement axial relatif calculés par simulation numérique. En trait plein noir : palier à lames en arc double; trait plein grisé : palier à branches compensées; trait interrompu grisé : palier composé d'une lame plane. Données : $l = 1$ mm, $b = l/2$, $e = 0,05$ mm.

La résistance axiale du palier composé de lames en arc double augmente plus rapidement que celui composé de lames planes. Néanmoins, cette force est stabilisée sur une grande partie de la flèche et à déplacement maximal ($f = 0,5$ mm), les différentes

³La forme des liaisons des lames à leur extrémité modifie leur comportement en déformation. Une nouvelle optimisation de leur longueur développée améliore ainsi leur résistance axiale.

structures présentent une rigidité axiale équivalente.

Du point de vue des déformations, le palier proposé permet d'accroître pour les mêmes dimensions, de près d'un quart la flèche admissible du palier élastique composé de branches compensées pour une déformation maximale de même amplitude.

4.4.4.2 Analyse de la rigidité transverse

La rigidité transverse du palier est le résultat de la composante des rigidités radiales et latérales de chacune des trois lames préformées en arc double (équation 4.7) L'amplitude de la rigidité transverse selon la direction de sollicitation est représentée sur la figure 4.29, calculée à partir des rigidité radiales et latérales d'une seule lame (équation 4.7).

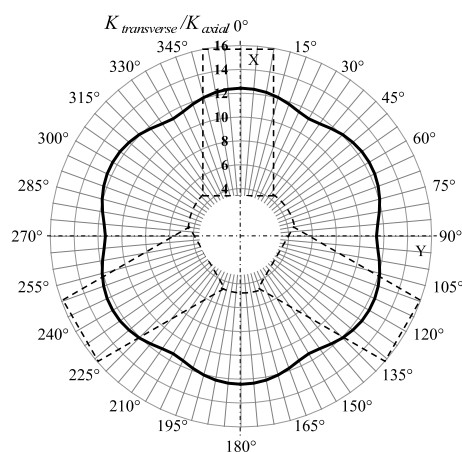


FIG. 4.29: Rapport de la rigidité transverse en fonction de la rigidité axiale du palier élastique composé de trois lames en arc double, à flèche axiale nulle.

Pour augmenter la rigidité latérale des lames flexibles, une solution à l'arrêt en rotation du centre de la lame consiste à adapter une bague de liaison qui relie le centre de chaque lame disposée à la même hauteur (figure 4.30). Cette conception a l'inconvénient d'ajouter une difficulté supplémentaire à la réalisation des paliers de guidage.

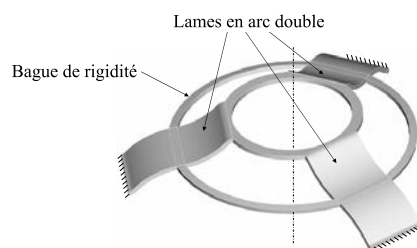


FIG. 4.30: Représentation d'un palier composé de trois lames en arc double disposées à 120° avec une bague de liaison du centre des lames pour la rigidification de la structure aux sollicitations transverses.

4.4.5 Expérimentation

4.4.5.1 Essais n°1 : maquettes en PEHD

Les premières expérimentations sont réalisées sur des maquettes en polymère du type polyéthylène haute densité (PEHD). Ce matériau a des caractéristiques mécaniques intéressantes : un faible module élastique (de 0,5 à 1,2 GPa), une large plage de déformation élastique (jusqu'à 3% en allongement). Il est également facilement transformable et à moindre coût.

Les dimensions des paliers réalisées en PEHD sont indiquées dans le tableau 4.3.

Longueur l (mm)	Largeur b (mm)	Epaisseur e (mm)	Rayon de courbure r (mm)	Rayon de raccord (mm)
$12 \pm 0,1$	$6 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,05$	4,77	0,9

TAB. 4.3: Données expérimentales du palier à lames en arc double en PEHD.

Les maquettes sont obtenues à partir de paliers monolithiques. Ils sont découpés par contournage à partir d'une feuille de PEHD, puis formés à chaud des lames en arc double (80°C) sur une matrice métallique (figure 4.31.(a)). Les paliers obtenus sont ensuite assemblés pour réaliser le guidage à 1 DDL (figure 4.31.(b)). Le comportement mécanique du guidage est mesuré à l'aide d'une machine de traction-compression traditionnelle.

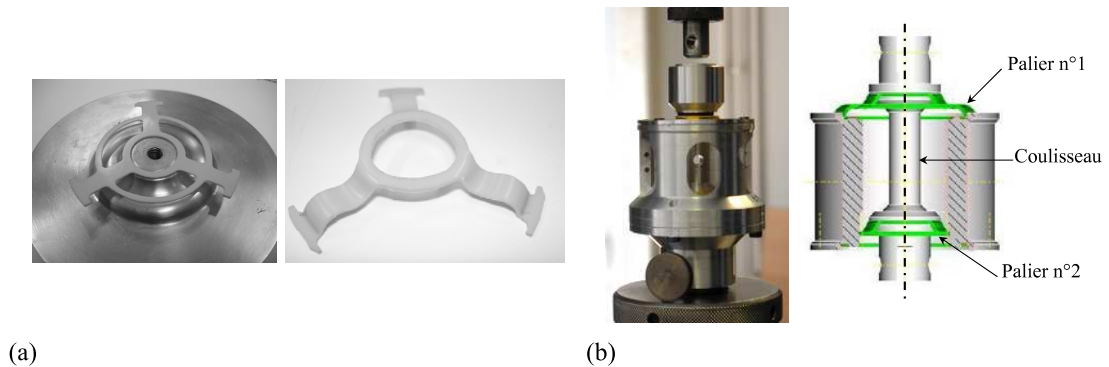


FIG. 4.31: (a) Réalisation des paliers élastiques monolithiques en PEHD. (b) Guidage à 1 DDL complet pour mesure des rigidités.

La figure 4.32 montre les comportements mécaniques expérimentaux des paliers ainsi réalisés en comparaison avec le modèle simulé. Le module d'élasticité du PEHD employé, caractérisé lors d'un essai de traction uni-axial. La courbe expérimentale de charge des paliers réalisés présente un comportement similaire au résultat obtenu par simulation. La différence d'amplitude du palier peut être due par une altération

des propriétés mécaniques du matériau lors de la mise en forme à chaud. On constate également lors du déchargement axial du guidage, que la reprise de la forme initiale n'est pas immédiate. Cette hystérésis est sûrement due à un comportement visco-élastique du matériau employé.

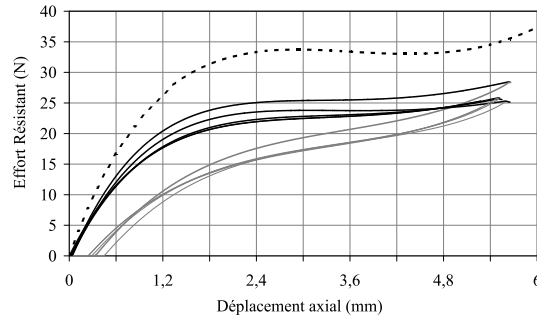


FIG. 4.32: *Expérimentation du comportement axial des paliers en PEHD. Trait plein noir : charge ; trait plein grisé : décharge ; trait interrompu noir : résultat de la simulation avec $E = 1$ GPa (Données expérimentales).*

Le montage permet également de réaliser des essais de traction selon les directions orthogonales à l'axe naturel afin de déterminer la rigidité transverse du palier. Les résultats expérimentaux sont représentés dans la figure 4.33. Le guidage présente une résistance aux sollicitations transverses inférieure, d'un coefficient de près de 2, à celle calculée pour une flèche axiale nulle. Cette différence peut s'expliquer en partie par le fait que les congés de raccord situés aux extrémité des lames en arc double n'ont pas été modélisés sur le modèle de calcul. Ils peuvent diminuer le rapport de rigidité transverse.

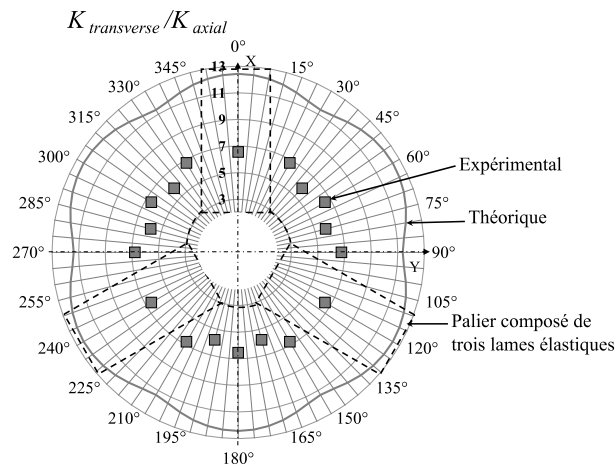


FIG. 4.33: *Comportement transverse des paliers en PEHD à flèche axiale nulle à partir de mesures expérimentales (points rectangulaires). Trait plein grisé : résultat par simulation ; trait interrompu noir : représentation du palier en vue supérieure.*

4.4.5.2 Essais n°2 : maquettes en Cu-Be

La seconde série d'essais est réalisée sur des prototypes en alliage de cuivre-béryllium⁴. Il est fourni à l'état mou sous forme de feuilles fines de 0,1 mm. Sous l'effet d'un recuit thermique, les caractéristiques élastiques du matériau sont améliorées (figure 4.34). Les déformations maximales admissibles de l'alliage après recuit sont alors de l'ordre de 0,7% à 1,1%, très proche de la limite à la rupture.

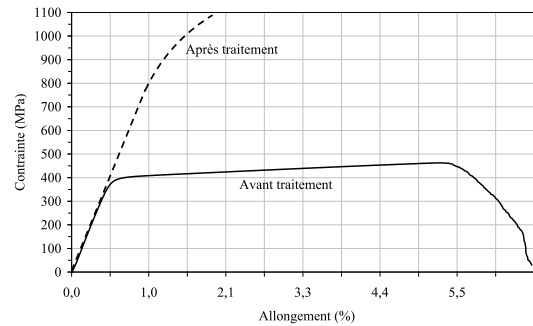


FIG. 4.34: Caractéristique mécanique de l'alliage de cuivre beryllium.

Deux conceptions de paliers sont dessinées. La particularité de chacune se situe à l'extrémité de la lame flexible du côté de la liaison avec l'outil mobile (figure 4.35).

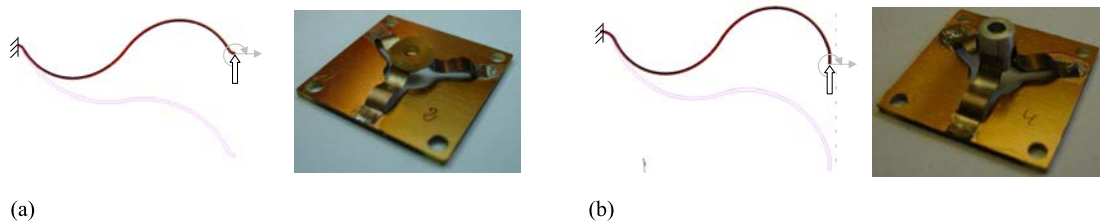


FIG. 4.35: Paliers élastiques réalisés en Cu-Be avec conception de la liaison avec la plate-forme mobile de type 1 (a), ou de type 2 (b).

Les prototypes sont réalisés à une échelle 8 tout en restant fidèle aux contraintes dimensionnelles imposées sur la tête d'impression. Les dimensions de cette structure sont reportées dans le tableau 4.4.

Longueur l (mm)	Largeur b (mm)	Epaisseur e (mm)	Rayon de courbure r (mm)	Rayon de raccord (mm)
$8 \pm 0,1$	$4 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,01$	3,18	0,5

TAB. 4.4: Données expérimentales des paliers à lames en arc double réalisés en Cu-Be.

⁴Société NGK Berylco

4. Conception d'un dispositif élastique précis

Les lames sont découpées individuellement dans la feuille d'alliage à l'état mou puis sont mises en forme par emboutissage à froid. Cette étape est rendue délicate par le retour élastique du matériau. Les lames ont alors leur profil définitif (figure 4.36). Elles suivent ensuite un recuit au four (310°C, 3 h) et sont enfin assemblées sur un support rigide.

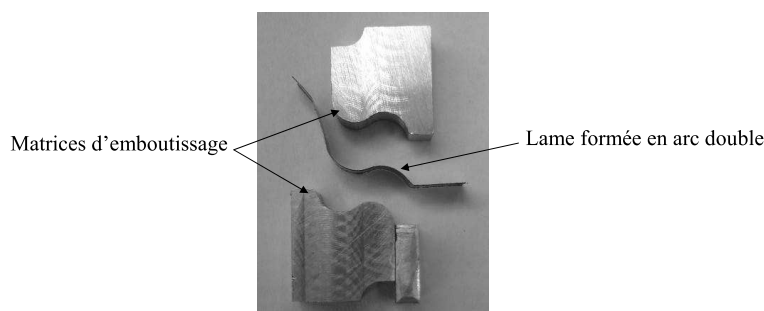


FIG. 4.36: Mise en forme des lames de CuBe en arc double par emboutissage.

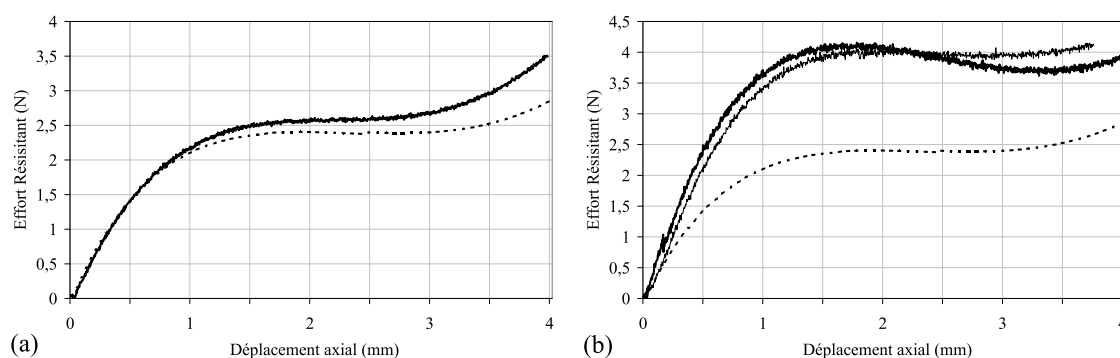


FIG. 4.37: Palier de guidage à lames en arc double en Cu-Be : résultats expérimentaux avec raccord (a) type 1 et (b) type 2. Trait plein noir : résultats expérimentaux ; trait interrompu noir : résultats des simulations.

La figure 4.37 montre la caractéristique mécanique expérimentale et théorique du palier élastique.

Tandis que les prototypes avec un raccord du type 1 présentent un comportement très proche de celui simulé, ceux avec un raccord du type 2 ont une résistance axiale de près de deux fois supérieure de celle simulée. On a en effet constaté de nombreuses dispersions dans les résultats obtenus avec ces modèles (figure 4.37.(b)), en comparaison avec les premiers modèles monolithiques réalisés en PEHD. Cela peut principalement s'expliquer par leur procédure de réalisation, en particulier lors de l'assemblage des lames préformées.

4.4.6 Synthèse des résultats

C'est en nous intéressant aux membranes, qui pour diminuer leur rigidité axiale sont préformées hors du plan principal comme des soufflets, et aux mécanismes bistables, qui présentent un comportement axial fortement non-linéaire, que nous avons abouti à l'étude et à la conception de lames préformées.

Le profil optimal de la lame flexible proposée consiste en un arc double avec l'axe principal incliné à sollicitation nulle de telle manière à ce que l'inclinaison s'annule à flèche axiale maximale.

Les paliers élastiques sont constitués de trois lames en arc double disposées à 120° autour de l'axe de translation. Les avantages de ces dispositifs flexibles offrent la possibilité d'obtenir une force d'appui relativement constante en fonction du déplacement, une trajectoire rectiligne et une flèche d'utilisation accrue par comparaison avec un palier composé de trois branches compensées de mêmes dimensions.

Les expérimentations valident les résultats issus des simulations par éléments finis. Elles mettent également en évidence la forte variation du comportement axial de la structure élastique avec les défauts de réalisation, en particulier au niveau de l'angle d'inclinaison de l'axe principal à sollicitation axiale nulle.

4.5 Conception de guidages particuliers

La conception d'un guidage à 1 DDL consiste à disposer coaxialement sur différentes hauteurs deux paliers constitués de lames en arc double.

4.5.1 Configuration 1

La première configuration consiste à orienter les deux paliers dans le même sens (figure 4.38).

Le guidage ainsi constitué reprend les particularités des paliers constitués de lames en arc double, c'est à dire :

- Une force résistante axiale constante sur une grande partie de la flèche axiale.
La courbe du comportement axial, au coefficient multiplicateur deux près, est similaire à la figure 4.28.(a).
- Une flèche axiale admissible accrue en comparaison avec un guidage constitué de branches compensées.

La courbe de déformation maximale des lames flexibles est similaire à la figure 4.28.(b).

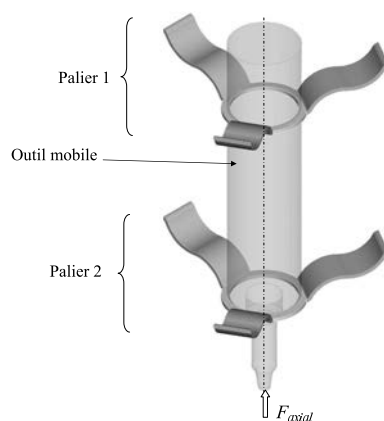


FIG. 4.38: Guidage à 1 DDL constitué de deux paliers de lames en arc doubles disposés coaxialement et orientés dans le même sens.

4.5.2 Configuration 2

La seconde configuration consiste à disposer les deux paliers dans le sens opposé (figure 4.39). Une longueur de précontrainte est appliquée lors du montage de telle manière à ce que les structures flexibles soient sollicitées.

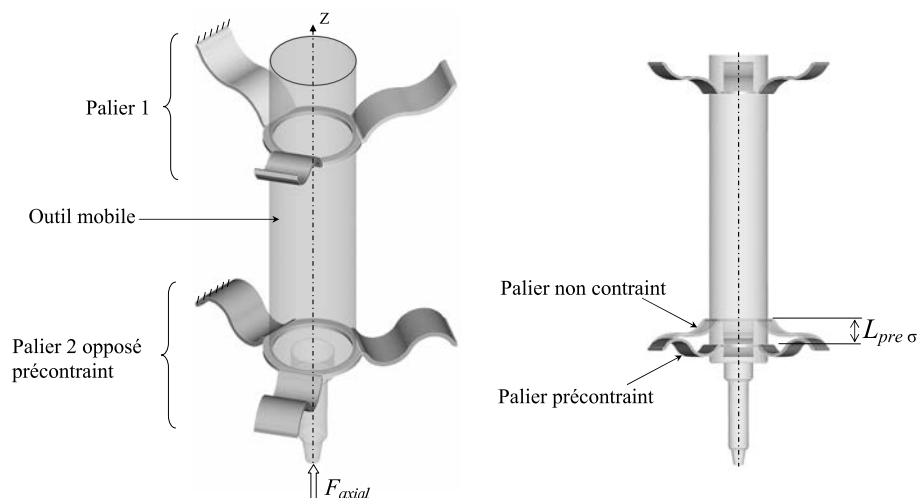


FIG. 4.39: Guidage à 1 DDL constitué de deux paliers de lames en arc doubles assemblés précontraints, disposés coaxialement et orientés dans le sens opposé.

Le comportement axial non linéaire de ces paliers permet ainsi d'obtenir des guidages à comportement axial particulier :

- Si les deux paliers élastiques ont une rigidité axiale identique, le guidage ainsi constitué a une résistante axiale pratiquement nulle.

En exemple, deux paliers sont assemblés avec une longueur de précontrainte de $L_{pre\sigma} = 0,65$ mm. La résistance axiale du guidage ainsi réalisé est inférieure à 0,6 N sur une flèche de l'ordre de 0,36 mm (figure 4.40).

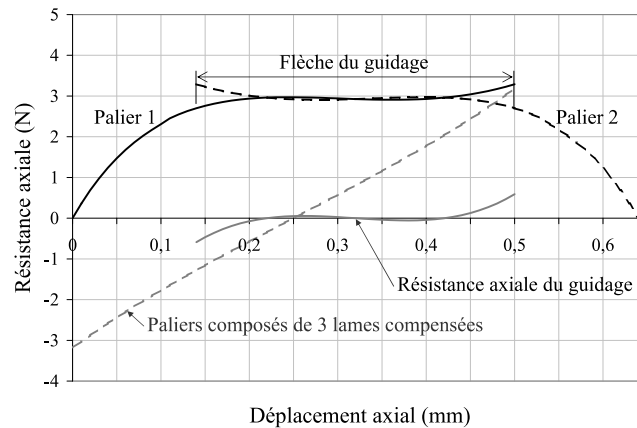


FIG. 4.40: Comportement axial de guidages à 1 DDL constitués de deux paliers identiques de lames en arc doubles orientés en opposition. Trait interrompu grisé : résultante d'un guidage avec deux paliers montés précontraints, composés de trois lames compensées. Dimensions : $l = 1$ mm, $l_d = 1,24l$, $b = 0,5$ mm.

- Si les deux paliers ont une résistance axiale différente, le guidage présente un comportement axial similaire à celui des deux paliers dont il est constitué. L'amplitude de la force résistante correspond à la différence de la résistance axiale de chaque palier.

La figure 4.41 représente le comportement axial d'un tel montage avec des palier de différentes valeurs. Le rapport de leur rigidité axiale respective est noté C :

$$C = \frac{K_{axial\ palier\ 2}}{K_{axial\ palier\ 1}} \quad (4.11)$$

En exemple, deux paliers sont assemblés avec une longueur de précontrainte de

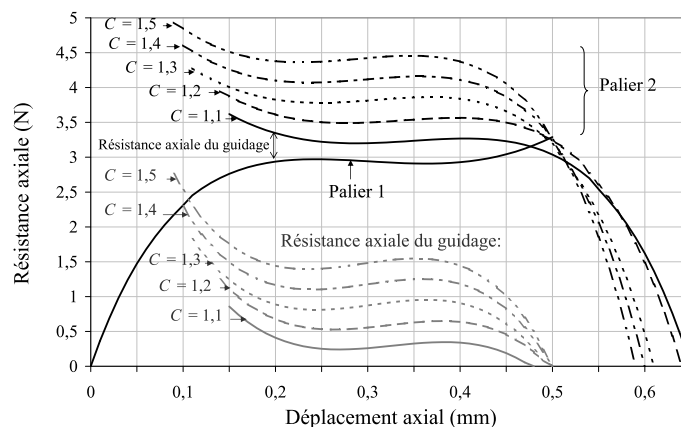


FIG. 4.41: Comportement axial de guidages à 1 DDL constitués de deux paliers de lames en arc orientés en opposition et de résistances axiales différentes. Le rapport de leur résistance axiale est noté C . Dimensions : $l = 1$ mm, $l_d = 1,24l$, $b = 0,5$ mm.

0,64 mm. Le premier palier est 1,2 fois plus rigide que le second. La flèche de fonctionnement du guidage ainsi constitué est de 0,36 mm (figure 4.41). La résistance axiale du guidage est de l'ordre de 0,8 N (1,3 N maximum) alors que celles des deux paliers du guidage sont 3,5 et 3 N respectivement pour le premier et le second palier.

Le comportement non-linéaire de ces lames flexibles permet d'ajuster à de faibles amplitudes la résistance axiale du guidage, indépendamment de la rigidité des paliers le constituant.

4.6 Conclusion

Nous avons proposé dans ce chapitre différentes conceptions de structures élastiques à un degré de liberté en translation pour le guidage des outils de dépôt du robot micropipeteur. L'espace disponible constitue la limite principale pour l'implémentation du mécanisme et l'objectif est d'obtenir une rigidité axiale très faible voire non-linéaire pour l'implémentation de l'actionneur en AMF.

Les architectures composées de lames planes sont les solutions les plus répandues car elles offrent une faible rigidité axiale, de larges déplacements et sont très simples à réaliser. Elles présentent néanmoins un comportement axial linéaire.

Nous proposons des paliers élastiques composés de lames inclinées avec un profil en arc double. Cette géométrie, bien qu'impliquant des difficultés de réalisation, offre un comportement mécanique très avantageux. Ces paliers permettent ainsi d'obtenir un guidage avec une résistance axiale relativement constante en fonction du déplacement et une faible amplitude. Cette rigidité non-linéaire est très intéressante pour réaliser une structure antagoniste de rappel dans la conception d'actionneurs en AMF. Ils permettent également une flèche axiale accrue, de l'ordre de 25%, en comparaison avec une structure composée de branches planes compensées de mêmes dimensions.

La parallélisation des outils de dépôt sur la tête d'impression induit des contraintes dimensionnelles importantes et les déformations calculées dans les lames suggèrent des épaisseurs très faibles, de 5 à 20 μm pour l'utilisation d'un AMF actif selon la tenue en fatigue. Dans le cas de structures passives, des alliages élastiques (Cuivre-Béryllium) ou super-élastiques (Nickel-Titane) permettent d'augmenter l'épaisseur de 15 à 30 μm selon leur tenue. Les structures, plus solides, peuvent ainsi être réalisables à l'aide de techniques de fabrication traditionnelles avec le recours par exemple de films fins.

Les faibles dimensions du mécanisme conduisent à l'approche utilisant des méthodes de fabrication particulières. Différentes solutions sont à envisager pour la réalisation du profil préformé, tel l'emboutissage, le découpage ou l'usinage électro-chimique. Cette étape fera l'objet d'un travail ultérieur.

Chapitre 5

Développement d'un actionneur pour la sélection des outils

5.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous développons un prototype avec la sélection individuelle des outils de dépôt. Le mécanisme réalisé est une solution alternative à celle présentée précédemment dans la mesure où les fonctions guidage et actionnement sont séparées. Elle est fondée sur l'utilisation d'actionneurs en Alliage à Mémoire de Forme (AMF) sous la forme de ressorts hélicoïdaux et les guidages développés sont des paliers lisses simples à réaliser.

La conception d'actionneurs AMF sous cette forme fait l'objet de nombreuses applications. On remarque dans la littérature particulièrement le développement d'afficheurs tactiles pour les non-voyants [61, 168] qui présentent des contraintes dimensionnelles très proches des nôtres.

Comme nous l'avons présenté lors des chapitres précédents, l'adaptation à la tête d'impression d'un robot micropipeteur requiert aux actionneurs des caractéristiques particulières : la fréquence de fonctionnement est relativement modérée et l'effort de l'actionneur délivré à l'aiguille doit être limité pour éviter la dégradation de la pointe de dépôt de l'outil. Enfin, la précision en positionnement requise de ladite pointe est grande.

Quelques éléments concernant le fonctionnement d'un actionneur différentiel sont d'abord présentés. Ensuite la démarche adoptée pour le dimensionnement des éléments en AMF est détaillée. Une analyse thermique permet alors d'évaluer les paramètres temps - courant électrique pour l'activation des ressorts et les fréquences de fonctionnement envisageables.

Le prototype développé est présenté. Il est composé d'une matrice de 4×4 outils avec leurs actionneurs, et d'une commande programmable. Les essais permettent de va-

luder les solutions technologiques retenues pour l'application. Ces actionneurs paraissent particulièrement adaptés à l'application. Ils génèrent des déplacements suffisamment importants et rapides pour la sélection des aiguilles de la tête d'impression.

5.2 Présentation du mécanisme proposé

La structure du système d'actionnement des outils pour la tête d'impression est représentée sur la figure 5.1 [173]. Elle est constituée des organes suivants :

- un guidage précis en translation pour le positionnement de la pointe de l'outil,
- les outils équipés chacun de deux ressorts actifs en AMF avec un montage antagoniste,
- un circuit pour l'alimentation électrique des ressorts en AMF.

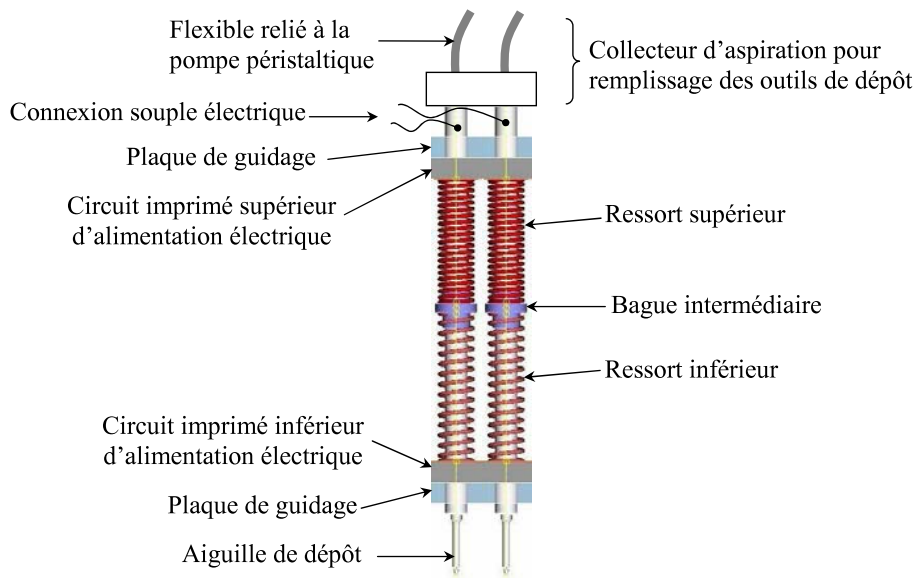


FIG. 5.1: Représentation des principaux organes du mécanisme de sélection des outils de dépôt.

Chaque actionneur est composé de deux ressorts hélicoïdaux en AMF à Effet Mémoire de Forme Simple Sens (EMFSS). Le montage est appelé différentiel. Les deux éléments en AMF sont coaxiaux à l'outil de dépôt de telle manière que chaque ressort appuie l'un sur l'autre. Une longueur de précontrainte est appliquée lors de l'assemblage pour que les ressorts fonctionnent en compression.

Le principe d'activation différentielle est fondé sur l'échauffement d'un seul élément AMF à la fois. La transformation du réseau cristallin en phase austénitique de l'alliage produit une force et un déplacement en déformant le second AMF à basse température, en phase martensitique.

La solution adoptée pour assurer le changement de température des éléments d'AMF consiste à un chauffage par effet Joule et un refroidissement à l'air en convection forcée. L'apport d'énergie thermique par effet Joule est facile à mettre en oeuvre et rapide.

Pour l'activation de chaque élément, l'extrémité fixe est connectée à un circuit imprimé tandis que l'extrémité mobile est reliée à l'âme métallique de l'outil de dépôt. Cette dernière est raccordée au circuit via une connexion souple. Le circuit électrique est représenté sur la figure 5.2.

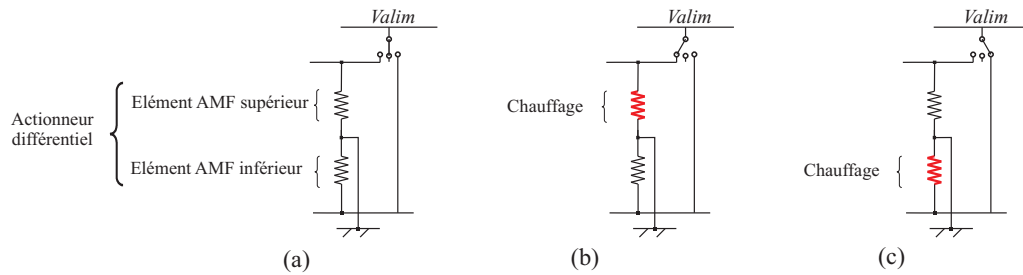


FIG. 5.2: Circuit électrique équivalent pour la tête d'impression active.

Le cycle de fonctionnement se déroule de la manière suivante (figure 5.3) :

1. L'ensemble est au repos, l'outil est en position haute (figure 5.3).(a)).
2. Un courant électrique circule dans le ressort AMF supérieur (figure 5.2.(b)), ce dernier s'échauffe et s'étend déplaçant l'aiguille vers le bas (figure 5.3.(b)). La pointe de l'aiguille entre en appui avec la surface support et le dépôt se crée.
3. L'aiguille est remontée (figure 5.3.(c)) lorsque le ressort AMF inférieur est alimenté en courant électrique (figure 5.2.(c)).

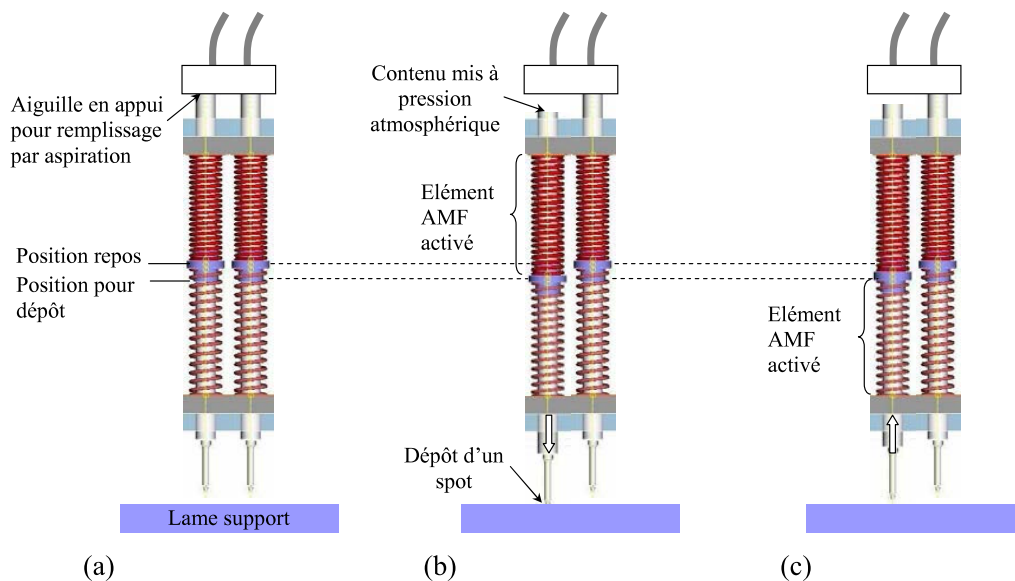


FIG. 5.3: Représentation des différentes positions de l'outil de dépôt.

5.3 Éléments pour le dimensionnement de l'actionneur en AMF

5.3.1 Aspect mécanique des éléments en AMF

La caractéristique force (charge/décharge) -allongement d'un ressort hélicoïdal en AMF à différentes températures est représentée en trait plein sur la figure 5.4. On note T la température de l'alliage, M_f et A_f les températures de fins transformation martensitique et austénitique.

- Lorsque l'AMF est en phase martensitique (phase basse température $T < M_f$), la caractéristique de l'élément présente une déformation résiduelle après sa décharge totale.
- Lorsque l'AMF est en phase austénitique (phase haute température $T > A_f$), la caractéristique de l'élément présente une hystérésis dans le cycle total de charge - décharge mais l'élément retrouve sa forme initiale après décharge totale.

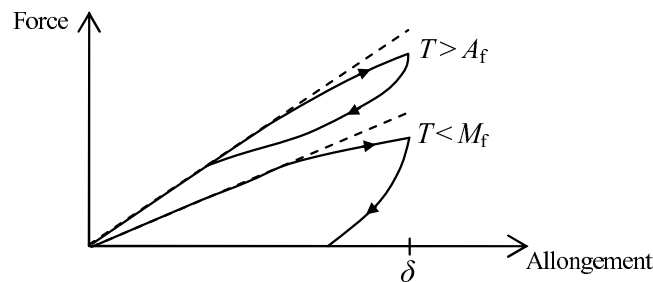


FIG. 5.4: Représentation de la caractéristique force-allongement d'un ressort hélicoïdal en AMF en trait plein à différentes températures T . Trait interrompu : courbe de charge du même ressort constitué d'un matériau de module élastique linéaire équivalent.

Différents modèles sont proposés dans la littérature pour modéliser la caractéristique du ressort hélicoïdal en AMF [164]. Du point de vue des déplacements pour notre application, la fonction de l'actionneur est réduite à une opération à deux positions : l'aiguille de dépôt est soit en position haute pour le repos, soit position basse pour le dépôt d'un spot. L'asservissement de la position verticale de l'aiguille n'est pas nécessaire et la caractéristique de l'élément en AMF est réduite à un comportement linéaire pour simplifier les calculs de dimensionnement. L'actionneur doit être dimensionné de telle manière à fournir, lors du contact de la pointe sur la lame, un effort d'appui inférieur à la valeur admissible.

Sur la figure 5.4 est représentée en trait interrompu la caractéristique d'un élément à comportement linéaire équivalent. Dès lors, la formule pour le calcul de la force de charge du ressort devient similaire à celle d'un ressort classique. Considérons un

ressort dont le diamètre d'enroulement est D , le diamètre du fil d et le nombre de spires actives N_a .

L'équation 5.1 donne la force en fonction de l'allongement :

$$F = \frac{Gd^4}{8N_a D^3} \delta \quad (5.1)$$

où F est la force développée par le ressort en AMF en fonction de la déformation appliquée δ . G le module apparent de cisaillement du matériau est fonction de la phase cristalline de l'alliage.

L'effet mémoire de l'AMF peut alors se traduire par l'évolution du module apparent de cisaillement du matériau. On note G_M le module apparent de cisaillement du matériau en phase martensitique et G_A en phase austénitique.

5.3.2 Le matériau AMF

Un grand nombre de variétés d'alliages présentent l'EMF. Seuls les Ni-Ti, les cuivreux (Cu-Zn-Al, Cu-Al-Ni), et les combinaisons de ces derniers avec une faible quantité d'autres éléments peuvent être utilisés pour des applications comme la nôtre. Les alliages Ni-Ti et cuivreux ont des propriétés différentes. Elles sont exposées dans le tableau 5.1.

Caractéristiques	Unité	Alliage Ni-Ti	Alliage Cu-Zn-Al	Alliage Cu-Al-Ni
Densité	kg.m ⁻³	6400 - 6500	7800 - 8000	7100 - 7200
Conductivité thermique	W.m ⁻¹ K ⁻¹	10 - 18	120	75
Chaleur spécifique	J.kg ⁻¹ .K ⁻¹	490	390	440
Enthalpie de transformation	J.kg ⁻¹	28000	7000	9000
Résistivité électrique (aust - mart)	Ω.m.10 ⁻⁶	0,5 - 1,1	0,07 - 0,12	0,1 - 0,14
<hr/>				
Contrainte limite admissible	MPa	aust: 800 - 1500 mart: 800 - 1100	aust: 400 - 800 mart: 700 - 800	aust: 700 - 1200 mart: 1000 - 1200
<hr/>				
Déformation maximale mémoire simple sens				
N=1	%	6-8	4-6	5-6
N<10 ²	%	6-8	4	4
N<10 ⁵	%	2-4		
N>10 ⁵	%	1		
<hr/>				
Résistance à la corrosion		Excellente	Moyenne	Bonne

TAB. 5.1: *Propriétés comparées de trois alliages commerciaux (sources [49, 58, 77, 97]).*

Notre choix s'est porté sur un Ni-Ti. La tenue en fatigue de cet alliage est largement supérieure de celle des cuivreux. Il a également l'avantage d'avoir une plus grande résistivité électrique, critère important pour un chauffage par effet Joule.

5.3.2.1 Plage d'utilisation de l'alliage

La plage limite d'utilisation de l'alliage à mémoire est définie par deux critères :

- γ_{adm} le cisaillement admissible induit par la torsion,
- τ_{adm} la contrainte admissible de cisaillement (figure 5.5),

déterminés selon la tenue en fatigue requise.

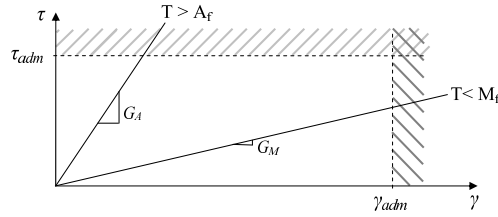


FIG. 5.5: Domaine d'utilisation du matériau AMF représenté dans le diagramme de la contrainte-cisaillement aux phases austénitique ($T > A_f$) et martensitique ($T < M_f$). L'inclinaison des droites est le module de cisaillement G de la phase considérée.

Les contraintes et le cisaillement de l'élément sont reliées aux dimensions à l'aide des formules habituelles de dimensionnement d'un ressort hélicoïdal qui sont :

- la définition du cisaillement γ :

$$\gamma = \frac{\delta d \kappa}{\pi N_a D^2} \quad (5.2)$$

- la définition de la contrainte de cisaillement τ :

$$\tau = \frac{8FD\kappa}{\pi d^3} \quad (5.3)$$

κ est le coefficient correcteur de répartition des contraintes. Il est calculé à l'aide de la formule de Wahl :

$$\kappa = \frac{4C - 1}{4C - 4} + \frac{0.615}{C_R} \quad (5.4)$$

et $C_R = D/d$ est l'index du ressort.

Les valeurs de ces limites utilisées pour notre application sont présentées dans le tableau 5.2.

τ_{adm} (MPa)	γ_{adm} (%)
80	1

TAB. 5.2: Limites d'utilisation préconisées pour une tenue en fatigue supérieure à 10^5 cycles avec l'alliage Ni-Ti fourni.

5.3.2.2 Fabrication des ressorts AMF

Les éléments en AMF sont réalisés à partir d'un fil fin de diamètre $d = 0,2$ mm fourni par Nimesis (réf : NIS PN 009¹). La mémorisation d'une nouvelle forme à un AMF est obtenue à l'aide d'un traitement thermique. Cette étape est rendue délicate par le fait que le matériau, activé durant ledit traitement, a tendance reprendre sa forme initiale.

Le procédé que nous adoptons pour le réalisation des ressorts hélicoïdaux consiste en deux étapes.

1. Le fil est dans un premier temps enroulé sur une tige cylindrique dimensionnée pour obtenir le diamètre d'enroulement du ressort souhaité (figure 5.6.(a)). Bridé sur la tige pour éviter qu'il ne se déroule, le fil subit un premier traitement thermique à 420 °C pendant 5 minutes.
2. Dans un second temps l'élément ainsi obtenu, un ressort à spires jointives, est disposé dans un montage avec une longueur de précontrainte adaptée afin d'obtenir le pas d'enroulement (figure 5.6.(b)). Il subit alors un second traitement thermique à 420 °C pendant 40 minutes.

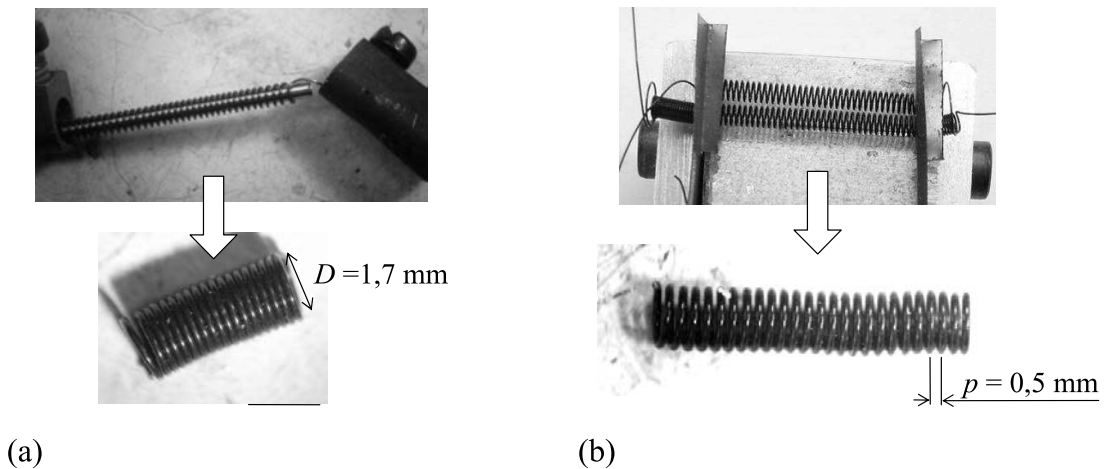


FIG. 5.6: *Etapes de fabrication des ressorts en AMF. (a) Enroulement sur un cylindre du fil pour obtenir un ressort hélicoïdal à spires jointives. (b) Ressort disposé sur le montage pour obtenir le pas p souhaité.*

¹www.nimesis.com

5.3.2.3 Caractérisation de l'alliage utilisé

Les principales caractéristiques mécaniques de l'alliage sont déterminées expérimentalement par des essais très simples proposés dans [178] réalisés sur un ressort hélicoïdal de $N_a = 30$ spires avec un fil de diamètre $d = 0,2$ mm sur diamètre d'enroulement $D = 1,7$ mm.

- La caractéristique allongement-température à contrainte constante (figure 5.7) permet de mettre en évidence les températures de début (M_s et A_s), et de fin de transformation de phase (M_f et A_f).
- Une sollicitation en traction à différentes températures permet de définir les caractéristiques mécaniques du matériau (figure 5.8). Les modules apparents de cisaillement pour les deux phases du matériau sont déduits avec la relation 5.1.

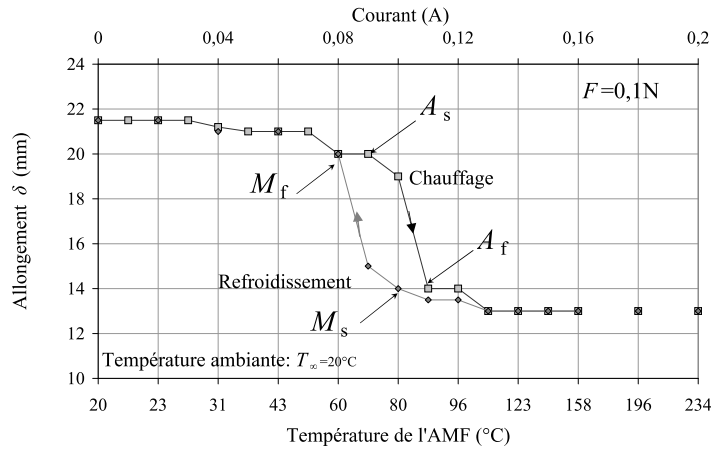


FIG. 5.7: Caractéristique expérimentale allongement-température d'un ressort en Ni-Ti à contrainte constante.

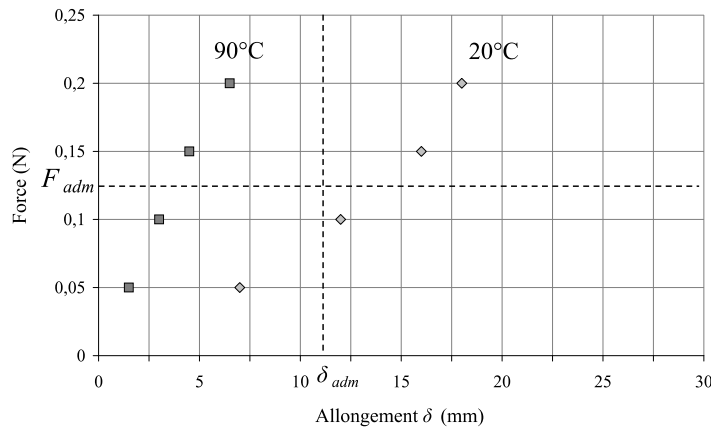


FIG. 5.8: Caractéristiques expérimentales de force résistante en charge -allongement d'un ressort en Ni-Ti à températures constantes (20 et 90 C). F_{adm} et δ_{adm} sont respectivement la charge et l'allongement maximaux du ressort calculées pour les valeurs de τ_{adm} et γ_{adm} du matériau présentées dans le tableau 5.2.

Les propriétés du matériau déduites expérimentalement sur des éléments sous la forme de ressorts hélicoïdaux sont présentées dans le tableau 5.3.

G_M (GPa)	G_A (GPa)	A_s (°C)	A_f (°C)	M_s (°C)	M_f (°C)
$8,5 \pm 10\%$	$28 \pm 10\%$	70	85	80	60

TAB. 5.3: *Propriétés du Ni-Ti (Nimesis).*

La technique adoptée pour la fabrication des ressorts hélicoïdaux en AMF permet d'obtenir, avec les moyens mis en œuvre, des éléments à mémoire de forme présentant des caractéristiques mécaniques avec une précision de l'ordre de $\pm 10\%$. La dispersion des résultats, relativement importante, est entre autre liée aux opérations manuelles de fabrications, plutôt qu'aux opérations de mémorisation par traitement thermique. Lors des manipulations successives du matériau, des contraintes importantes dans le matériau peuvent apparaître induisant des dégradations locales et irréversibles, avec pour effet une réduction de l'efficacité de l'EMF de l'alliage.

5.3.3 Le montage différentiel

La fonction de l'actionneur consiste à déplacer verticalement un outil de dépôt vers le bas puis vers le haut. Les paramètres liés au fonctionnement du mécanisme, présentés dans la section 3.1.1, sont résumés :

- la course totale de déplacement verticale est c ,

$$c \geq L_{libre} + L_{appui} \quad (5.5)$$

avec L_{libre} la plage de déplacement libre de l'outil et L_{appui} la plage de déplacement où la pointe de l'outil peut entrer en contact avec la surface de dépôt (figure 5.9), correspondant à la somme des dispersions en position de la lame et de la pointe de l'outil (figure 3.2 § 3.1.1),

- la résistance du guidage de l'outil due à l'adhérence et aux frottements des pièces en contact, est notée R_{guid} ,
- le poids de l'outil ainsi que son contenu, est noté $P_{aiguille}$,
- l'appui de la pointe sur la surface de dépôt ne doit pas dépasser une pression de 20 MPa. Il en résulte que sur L_{appui} , la résultante de la force fournie par l'actionneur à la pointe de dépôt ne doit pas dépasser $F_{appui\ max}$.

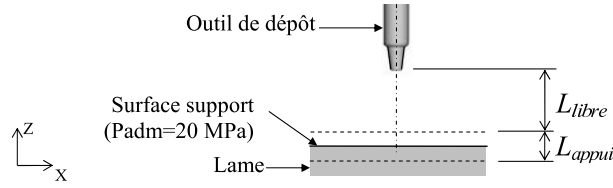


FIG. 5.9: Amplitude du déplacement de l'outil.

5.3.3.1 Caractéristique mécanique du montage différentiel

La figure 5.10 représente schématiquement la caractéristique force-déplacement de l'actionneur différentiel. Seules les courbes de charges sont représentées et la caractéristique force-allongement des ressorts hélicoïdaux en AMF est supposée linéaire.

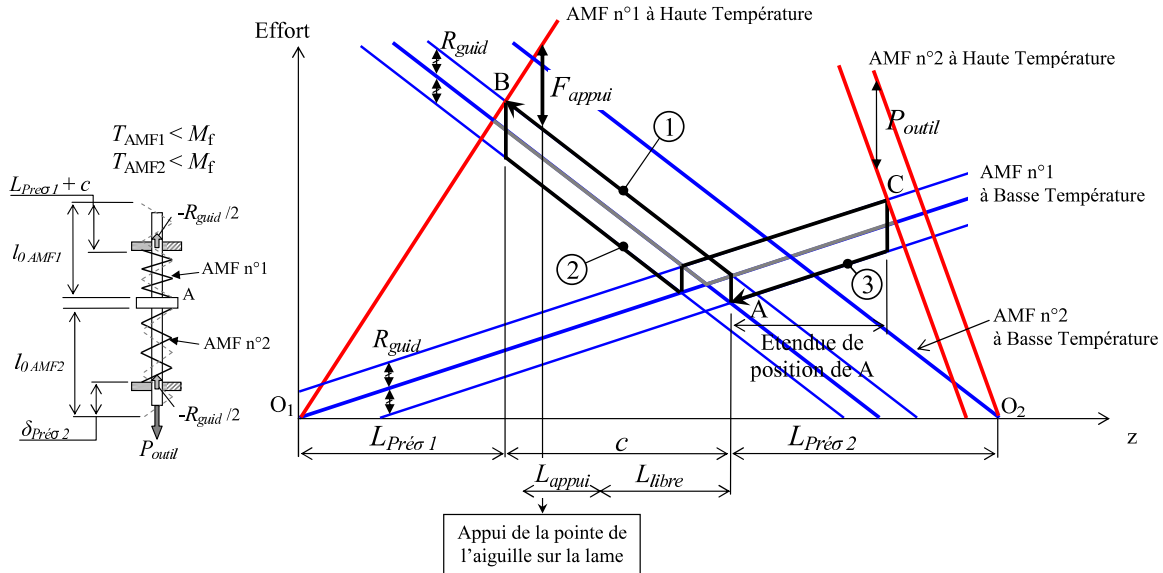


FIG. 5.10: Caractéristique force-déplacement de l'actionneur double sens avec montage différentiel de deux éléments en AMF.

L'élément AMF supérieur pour la descente de l'outil est noté n°1 et l'élément inférieur n°2 actionne la remontée. Les deux ressorts sont montés en opposition de telle manière que tandis que l'un se détend, l'autre se comprime. Par conséquent, la pente des courbes correspondant à la raideur de chacun des éléments par rapport au déplacement de l'outil est de signe opposé.

Les deux ressorts sont assemblés avec une longueur de précontrainte notée $L_{Pr\epsilon\sigma}$. Cette longueur correspond sur la figure 5.10 à la distance (O_1O_2) .

$$L_{Pr\epsilon\sigma} = L_{Pr\epsilon\sigma 1} + c + L_{Pr\epsilon\sigma 2} \quad (5.6)$$

avec $L_{Pr\epsilon\sigma 1}$ la longueur de précontrainte au montage du ressort AMF n°1, c la course de déplacement fournie par l'ensemble et $L_{Pr\epsilon\sigma 2}$ la longueur de précontrainte au montage du ressort AMF n°2.

5.3.3.2 Caractéristique mécanique du cycle de fonctionnement

Le cycle de fonctionnement de l'actionneur différentiel AMF est représenté sur les figures 5.10 et 5.11. L'outil au repos est situé à la position supérieure en (A).

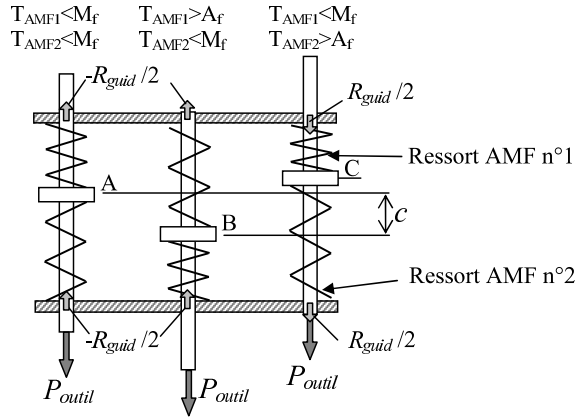


FIG. 5.11: Cycle de fonctionnement de l'actionneur différentiel composé d'une paire de ressorts en AMF précontraints montés en opposition.

Les étapes successives du cycle de fonctionnement sont les suivantes :

- (1) L'élément AMF supérieur, noté n°1, est chauffé et change progressivement de phase. Sa résistance augmente et le point d'équilibre se déplace sur la courbe caractéristique de l'élément n°2 à basse température. Le trajet est repéré ① sur la figure 5.10. L'équilibre est atteint en (B) lorsque l'AMF n°1 est entièrement transformé en phase austénitique. Pendant cette opération, l'outil est en phase de descente.

Le point d'arrêt de la pointe de l'outil en déplacement sur la surface support est situé avant (B) pour garantir le contact (figure 5.10). La force d'appui de la pointe sur la surface de dépôt, notée F_{appui} correspond à la différence entre l'effort fourni par le ressort supérieur chauffé et la résistance du ressort inférieur.

- (2) L'AMF n°2 est chauffé tandis que le premier refroidit : l'outil effectue une montée jusqu'à (C). Le trajet est repéré ② sur la figure 5.10.
- (3) Pour revenir au repos, l'élément n°2 est à son tour refroidi. Sa raideur diminue et l'outil descend de nouveau pour atteindre le point d'équilibre (A), correspondant à la position de repos de l'outil (repère ③ figure 5.10).

En réalité, la position du point d'équilibre (A) est plutôt proche de (C) de par l'hystérésis de la caractéristique force-allongement de l'AMF n°1 en décharge (figure 5.4).

5.3.3.3 Considération de la dispersion

La figure 5.12 représente l'effet de la dispersion des paramètres dimensionnels et des caractéristiques mécaniques du matériau sur le comportement de l'actionneur différentiel.

La course c théorique peut, avec les actionneurs réalisés, être allongée jusqu'à c_{max} mais également réduite à c_{min} en fonction de la caractéristique réelle des éléments utilisés. La force d'appui F_{appui} de la pointe de l'outil sur la lame support varie alors entre $F_{appui min}$ et $F_{appui max}$. Le cycle de fonctionnement du montage original en trait plein suit alors les cycles en trait interrompu court ou en trait interrompu long. L'implémentation de butées mécaniques constitue une solution simple pour limiter la course des actionneurs en AMF.

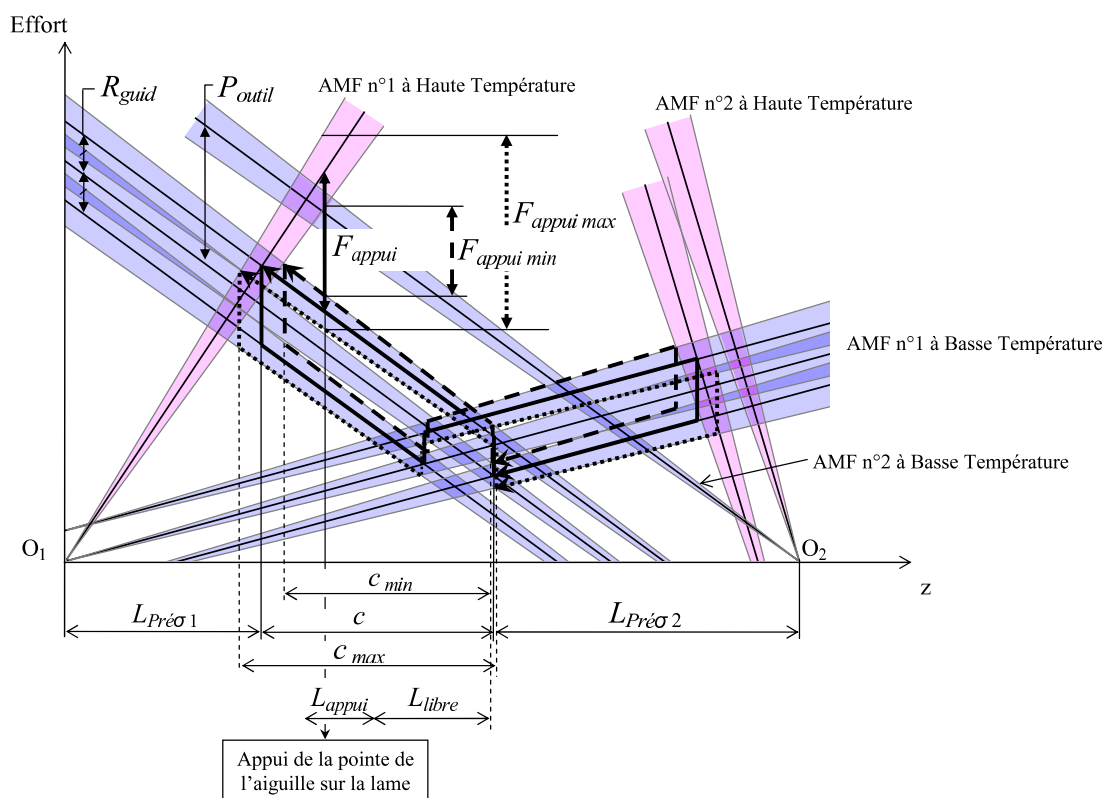


FIG. 5.12: Caractéristique force-déplacement de l'actionneur double sens avec prise en compte de la dispersion des caractéristiques mécaniques des éléments AMF.

5.4 Réalisation du prototype

5.4.1 Présentation du prototype

Une représentation du prototype de la tête d'impression est proposée à la figure 5.13. Cette version est conçue avec une matrice de 4×4 cylindres de diamètre 1 mm modélisant les aiguilles de dépôt. L'architecture permet l'activation de chaque actionneur individuellement par commande électrique.

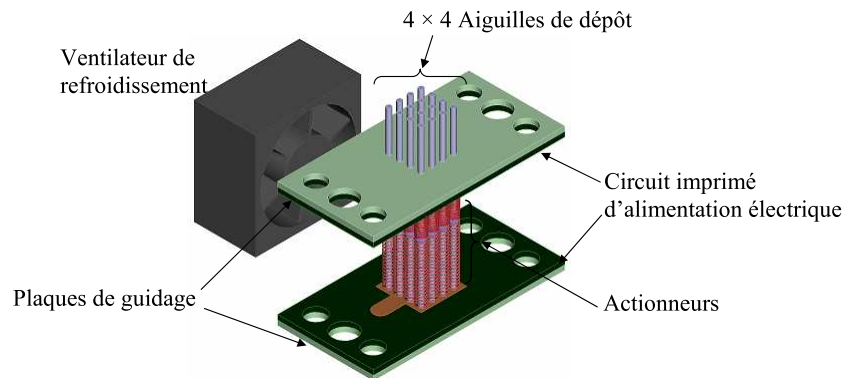


FIG. 5.13: Représentation du prototype proposé de la tête d'impression.

La structure du mécanisme d'actionnement est similaire à celle représentée à la figure 5.1. Les cylindres sont disposés avec un espacement de 2,25 mm correspondant aux dimensions requises pour l'application. Le prototype réalisé est présenté sur la figure 5.14.

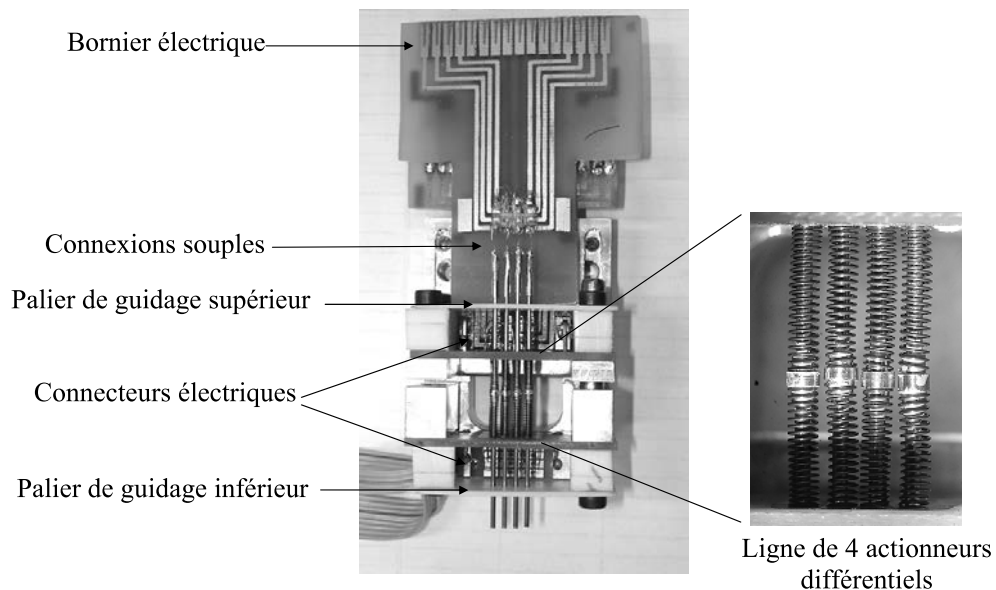


FIG. 5.14: Prototype réalisé.

5.4.2 Éléments d'analyse de la liaison glissière

Pour le guidage des aiguilles du prototype, nous souhaitons développer une conception simple mais précise dans la mesure du possible.

Bien que l'utilisation de guidages élastiques soit la solution la plus profitable, on a vu dans le chapitre précédent que l'espace disponible relativement restreint entre les outils et les caractéristiques requises du guidage, en terme de course linéaire, amènent la nécessité de moyens de fabrication particuliers pour l'adaptation d'une structure flexible de guidage (§ 4.6). De même, il ne paraît pas possible d'implémenter le montage de paliers magnétiques [181] ni de paliers aérostatiques [157], mécanismes fonctionnant sans contact entre les différentes pièces en mouvement pour éviter le frottement et l'usure.

Le guidage développé sur le robot de l'IGBMC, fondé sur l'utilisation de paliers « lisses » (§ 2.5.1), reste pour notre prototype la conception la plus simple à réaliser pour la translation verticale des aiguilles de dépôt. Avec la configuration de fonctionnement proposée, nous nous intéressons principalement à la précision en positionnement.

5.4.2.1 L'aiguille de dépôt

L'aiguille de dépôt utilisée est représentée sur la figure 5.15. Elle est constituée d'un corps principal cylindrique qui est utilisé comme portée pour le guidage. Le matériau employé est un acier inoxydable. Un micro-tube constitué d'une pointe fine est emmanché sur l'extrémité inférieure.

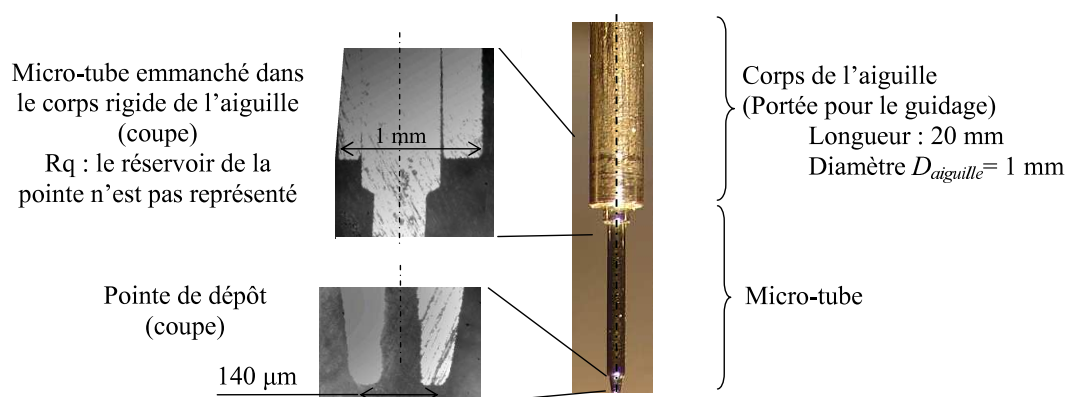


FIG. 5.15: Représentation de l'aiguille de dépôt.

5.4.2.2 Les paliers lisses

Les paliers lisses sont des alésages de faible hauteur réalisés dans des plaques de faible épaisseur. Ils sont ensuite assemblés par paire coaxialement pour former un guidage rectiligne.

Le matériau Le matériau employé pour la réalisation des paliers lisses doit respecter des critères liés à l'application :

- une tenue à différents agents chimiques, et particulièrement à la Formamide (cuivre, plomb, bronze ne sont pas compatibles),
- une compatibilité avec le milieu biologique (tous risques de pollution et de contamination sont à éviter),
- ne doit pas contenir de fluor, tel le PTFE².

Le nombre de matériaux correspondant à ces critères pour la réalisation des paliers est réduite, on citera les suivants :

- **métalliques** : acier inoxydable, silicium,
- **polymères** : POM (Polyacétal), Pa6G (nom commercial : Ertalon), PEHD 1000 (Polyéthylène haute densité), PETP (Polyester), PEEK (Polycétone).

Les polymères sont à privilégier car ils présentent un coefficient de frottement sec réduit en comparaison avec les matériaux métalliques. Ils ont en outre l'avantage de ne pas s'oxyder et d'éviter les phénomènes de création de liaisons mécaniques avec l'aiguille métallique par potentiel électrochimique.

Le procédé de fabrication Le choix du matériau est également lié au procédé de fabrication adopté. Le tableau 5.4 synthétise les tolérances de différents procédés de fabrication disponibles pour notre application.

Procédé d'usinage	Tolérance dimensionnelle (μm)	Défaut de parallélisme ($\mu\text{m}/\text{mm}$)	Caractéristiques
Perçage, fraisage	50		Tous types de matériaux
Electro-érosion	15	1 à 10	Métaux conducteurs électriques
Ultrason	7	5	Trous peu profonds
Electrochimique	50	1	Métaux exclusivement
Faisceau laser	25	50	Tous types de matériaux

Procédé de micro-fabrication	Précision géométrique	Caractéristiques
Microperçage, fraisage	Quelques micromètres (2 à 8 μm)	Polymère, aluminium, cuivre, aciers doux
Micro-électro-érosion	Quelques micromètres	Métaux conducteurs électriques
Micro-injection	0,4 à 0,5 % de la dimension	Polymères
MicroPIM	"	Métal, céramique
LIGA	1 μm	Matriçage, estampage ou moulage par injection, jusqu'à 1 mm en épaisseur

TAB. 5.4: Performances de divers procédés de fabrication [45], LIGA ou Lithographie-Galvanisation-formage [42, 43], micro-usinage, micro-injection et MicroPIM ou micro moulage par injection de poudres [44].

Les nouveaux moyens de fabrication (micro-usinage, micro-injection, etc) utilisés pour le développement des microsystèmes permettent de réaliser des pièces avec une grande précision dimensionnelle en comparaison avec les procédés conventionnels.

La technologie LIGA est limitée à la réalisation de pièces en 2D d'épaisseurs comprises entre 10 μm et 1 mm et réduites à des dimensions de quelques millimètres carrés.

²PolyTetraFluoroEthylène

La micro-injection permet la fabrication de pièces de dimensions beaucoup plus importantes avec des dimensions caractéristiques de quelques centimètres.

5.4.2.3 Le problème du jeu

Le montage de paliers lisses rigides exige un certain ajustement, induisant un jeu noté j , pour éviter le coincement de l'aiguille dans son guidage par des défauts de forme géométrique des surfaces associées.

$$j = D_{alesage} - D_{aiguille} \quad (5.7)$$

Le jeu de fonctionnement entraîne une imprécision angulaire φ de l'axe principal de l'aiguille par rapport à la direction théorique de la translation (figure 5.16).

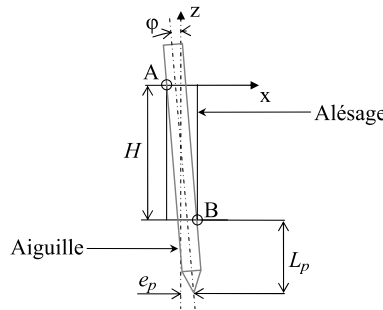


FIG. 5.16: Modélisation du guidage avec paliers lisses. On définit H la hauteur du guidage, φ l'imprécision angulaire de l'aiguille, L_P la distance entre la base du guidage et pointe de l'aiguille, e_p l'erreur de positionnement de la pointe de l'aiguille dans le plan XY de dépôt.

L'arbre est libre dans les limites du jeu. Aux appuis A et B dans le guidage, on observe des contacts de Hertz [9, 51, 182]. On néglige les variations dues aux déformations locales à ces appuis, les efforts étant faibles et la température variant peu, on obtient par construction géométrique :

$$\tan \varphi = \frac{j}{H/2} \quad (5.8)$$

L'imprécision angulaire se répercute sur l'erreur e_p de localisation de la pointe de l'aiguille dans le plan XY du support (figure 5.16) :

$$e_p = (L_P + H/2) \tan \varphi \quad (5.9)$$

soit, en fonction de j :

$$\frac{j}{e_p} = \frac{H/2}{L_P + H/2} \quad (5.10)$$

Les concepteurs des robots micropipeteurs ont développé diverses solutions technologiques pour contenir le jeu du guidage et améliorer le positionnement.

Guidage long Cette solution est largement développée sur les têtes d'impression actuelles.

En remplaçant j (équation 5.7) dans l'équation 5.10, on obtient :

$$e_p = \frac{D_{alesage} - D_{aiguille}}{H/2} L_P + (D_{alesage} - D_{aiguille}) \quad (5.11)$$

On comprend que pour un ajustement donné, un guidage précis (c'est à dire $e_p \rightarrow 0$) nécessite $H \gg D_{alesage}$.

Le tableau 5.5 présente quelques valeurs calculées de l'erreur de positionnement de la pointe avec des ajustements préconisés pour un tel montage.

Ajustement préconisé	Jeu maximal correspondant (μm)	Erreur calculée e_p (μm)		
		$H=10$ mm	$H=20$ mm	$H=40$ mm
H7g6	18	29	23	21
H6g5	12	20	16	14

TAB. 5.5: Valeurs calculées de l'erreur de positionnement de la pointe pour différents ajustements alésage-arbre préconisés [19] pour un guidage précis avec les aiguilles disponibles sur le prototype de l'IGBMC, $L_P = 3$ mm.

En pratique, le guidage porte rarement sur toute sa hauteur H avec pour cause les défauts de forme dus à la réalisation. La liaison mécanique est de préférence constituée de deux paliers disposés aux extrémités du guidage plutôt que d'avoir un seul coussinet long.

Modification de la géométrie du portage La modification de la géométrie du portage peut permettre de réduire de jeu nécessaire au montage pour un bon fonctionnement du guidage. Par exemple, l'appui plan du couple cylindre-alésage de l'assemblage actuel, est remplacé par plusieurs appuis ponctuels réduisant l'importance des défauts de forme.

- Genetix propose ainsi un montage breveté constitué d'arrangements ordonnés de billes calibrées sur deux hauteurs [68]. Les aiguilles sont positionnées dans les espaces entre les billes pour coulisser. La précision en positionnement des points de dépôt présentée par le fabricant est de l'ordre du micromètre (tableau 2.1 § 2.3).
- Dans [126] (Bioneer Corporation), une conception alternative est proposée, avec un arrangement d'aiguilles calibrées.

Cette solution a en outre l'avantage de diminuer la surface d'appui avec pour effet de réduire le frottement dans le guidage.

5.4.2.4 La suppression du jeu

Le rattrapage du jeu permet d'éliminer le comportement en positionnement non-linéaire de la liaison. La répétabilité du guidage est ainsi améliorée en supprimant la liberté en translation radiale de l'aiguille dans son logement. La solution mécanique consiste à appliquer une précharge radiale sur l'aiguille (figure 5.17). L'effort de maintien peut être fourni par un ressort ou une lame fine flexible.

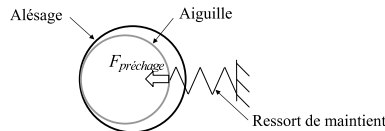


FIG. 5.17: Représentation en vue supérieure du mécanisme de rattrapage du jeu.

Cette solution a l'énorme avantage de réduire l'erreur de positionnement de la pointe à la somme des tolérances obtenues lors de la fabrication. Bien qu'elle soit largement développée dans les instruments de mesure précis [9], aucune tête d'impression n'est dotée, à notre connaissance, d'un tel mécanisme, avec pour cause l'inconvénient d'augmenter la résistance de glissement du guidage.

5.4.2.5 La correction de la position

La correction de la position de chaque pointe après l'assemblage du mécanisme permettrait de rattraper la tolérance inhérente à la fabrication. Cette opération peut être réalisée de différentes manières :

1. L'adaptation de douilles excentriques (figure 5.18.(a)), avec l'inconvénient d'augmenter le nombre de pièces et d'ajouter des jeux supplémentaires,
2. Une légère déformation plastique du micro-tube de l'aiguille sous l'effet d'une sollicitation mécanique radiale (figure 5.18.(b))

Cette solution peut entraîner une dégradation des paliers lisses lors de l'application de la sollicitation radiale.

3. Le réglage de la position des appuis montés sur liaisons élastiques (figure 5.18.(c)). Cette conception nécessite un calibrage précis des ressorts du guidage.

5.4.2.6 Bilan

L'application nécessite des moyens techniques précis et la conception des guidages doit être élaborée en relation étroite avec l'étude des techniques de micro-fabrication.

On remarque que la correction de la position grâce à des appuis montés sur des liaisons élastiques réglables constitue une solution intéressante à envisager notamment avec l'adaptation d'un grand nombre d'aiguilles.

Les paliers adoptés sur le prototype consistent en des alésages usinés dans des

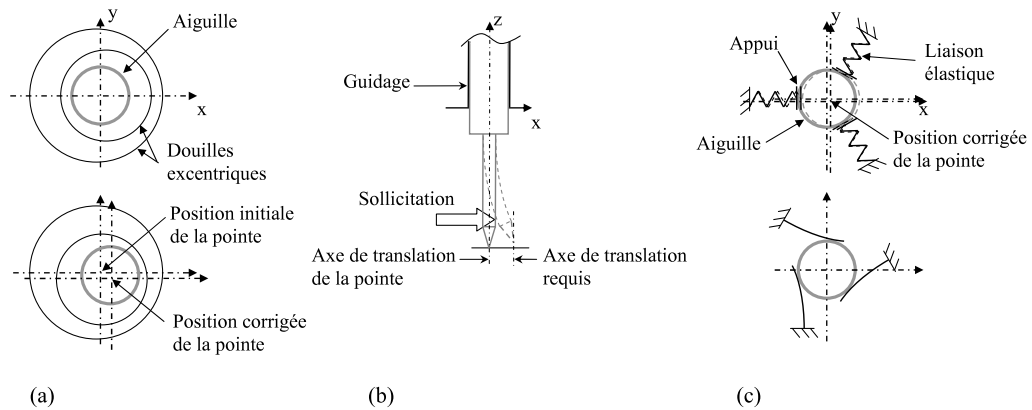


FIG. 5.18: Correction de la position de la pointe de l'aiguille (a) avec le réglage de douilles excentriques, (b) par déformation plastique du micro-tube de l'aiguille, (c) par ajustement de paliers montés sur liaisons élastiques telles des lames souples.

plaques de PETP d'épaisseur 1 mm. Les plaques sont disposées coaxialement et le guidage ainsi créé a une hauteur $H = 40$ mm.

5.4.3 Dimensionnement mécanique de l'actionneur différentiel

Un programme a été développé pour aider au dimensionnement des éléments en AMF de l'actionneur différentiel. La procédure est schématisée sur la figure 5.19. Elle permet, à partir des paramètres requis pour l'actionneur à concevoir et les caractéristiques du matériau employé en incluant la dispersion, de donner les dimensions nécessaires pour respecter la tenue en fatigue recherchée.

Les contraintes liées à l'application, présentées dans la section 5.3.3, sont présentées dans le tableau 5.6.

d	0,2 mm
D	$1,4 \leq D \leq 1,7$ mm
L_{libre}	0,3 mm
L_{appui}	0,2 mm
$F_{appui\ max}$	0,1 N ^a
R_{guid}	5 mN
$P_{aiguille}$	3 mN

^aLa surface terminale de la pointe des micro-tubes de l'IGBMC est de 0,01 mm².

TAB. 5.6: Contraintes pour le dimensionnement des AMF (§ 5.3.3).

5. Développement d'un actionneur pour la sélection des outils

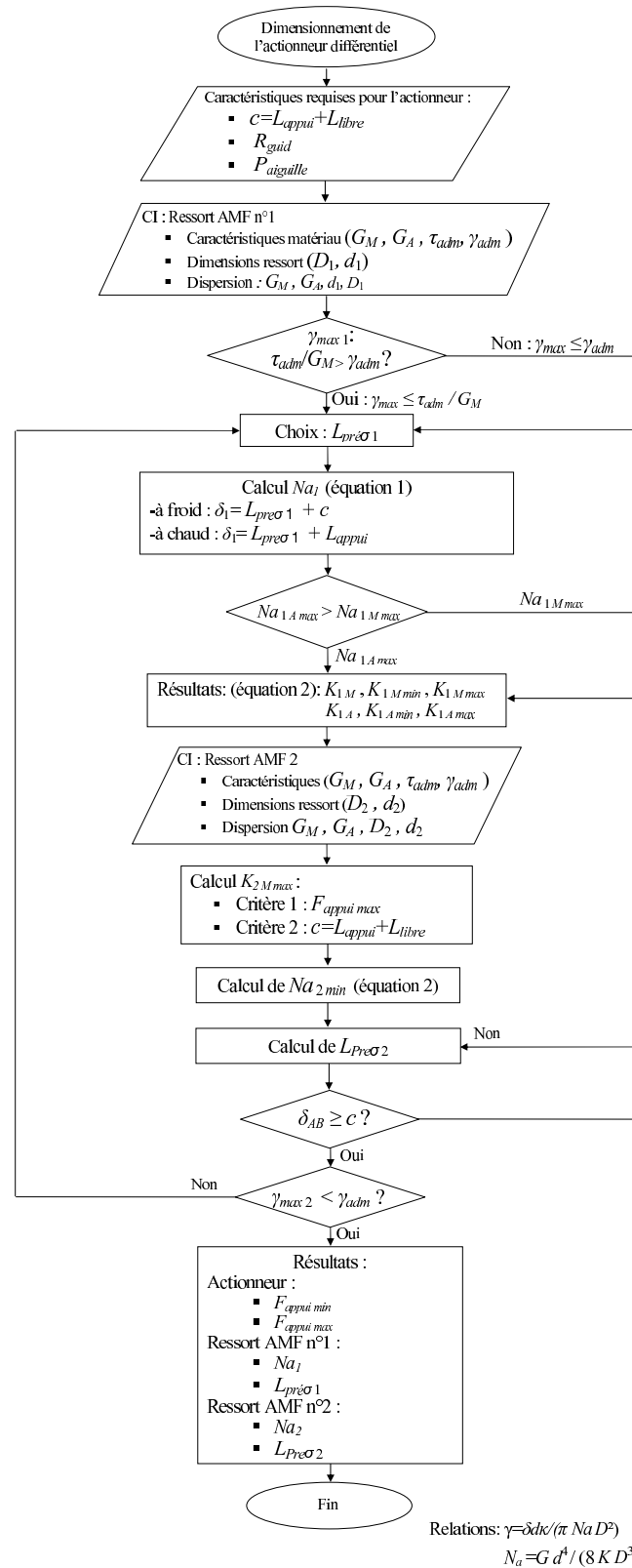


FIG. 5.19: Démarche du dimensionnement des ressorts de l'actionneur différentiel. Les indices M et A sont relatifs aux phases martensitique et austénitique.

A partir des caractéristiques mécaniques de l'alliage déduites expérimentalement, les abaques présentés à la figure 5.20 sont tracés. Le dimensionnement des différents éléments du montage différentiel est optimisé en ajustant la longueur de précontrainte.

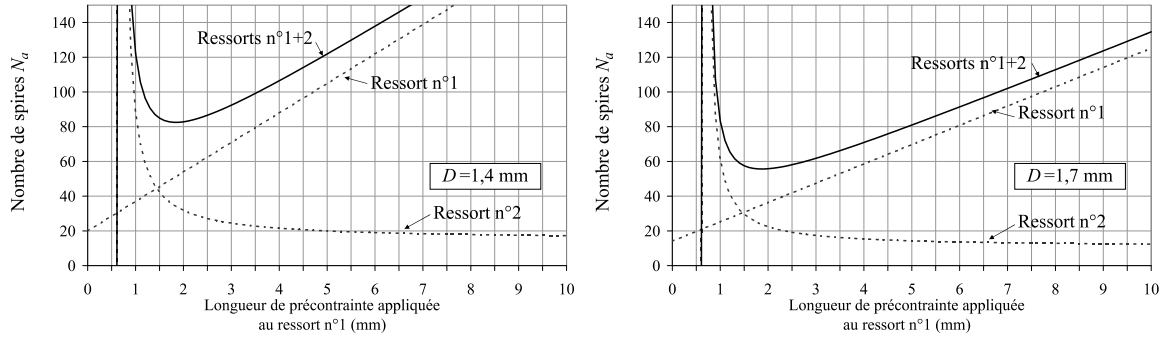


FIG. 5.20: Abaque de dimensionnement des ressorts de l'actionneur différentiel. Ressort AMF n°1 en trait interrompu court, du ressort AMF n°2 en trait interrompu long, de l'ensemble du montage en trait continu. Données : contraintes dimensionnelles tableau 5.6, caractéristiques matériau tableaux 5.2 et 5.3.

Les dimensions des éléments réalisés, sont présentées dans le tableau 5.7. Elles ont été choisies afin de respecter les conditions suivantes :

- Les deux éléments constituant l'actionneur différentiel sont de même dimension pour simplifier la fabrication,
- La longueur des éléments doit être minimale pour réduire le risque de flambage des ressorts dû au montage par compression.

D (mm)	N_a	p (mm)	R (Ω)	$L_{Pre\sigma 1}$ (mm)	$L_{Pre\sigma 2}$ (mm)	c_{max} (mm)	$F_{appui max}$ (N)
1,7	30	0,5	3,5	1,4	3,1	2,1	0,09

TAB. 5.7: Dimensions des ressorts hélicoïdaux en AMF réalisés pour le prototype.

5.4.4 Montage des ressorts

Les connexions électriques des ressorts en AMF représentent un point sensible de la conception. Elles doivent en effet à la fois garantir le passage du courant afin de permettre l'activation des éléments et assurer une liaison mécanique fiable pour leur maintien. Les faibles dimensions du mécanisme conjuguées avec la parallélisation à grande échelle du nombre d'actionneurs nécessite une conception simple.

5.4.4.1 Les liaisons indémontables

Les liaisons indémontables constituent les solutions les plus efficaces pour assurer une connexion électrique et mécanique.

Le brasage : Le phénomène de passivation de la surface du Ni-Ti par oxydation naturelle avec l'oxygène de l'air, qui leur attribue une grande résistance à la corrosion, n'offre pas une bonne mouillabilité pour effectuer des brasures standards à l'étain. De nombreux travaux présentent des solutions pour le brasage des Nickel Titane [2, 64, 137, 179].

Le soudage : Souder deux alliages de Nickel Titane entre eux peut être réalisable si l'ambiance est protégée par une atmosphère inerte (Argon). La soudure par laser, la soudure TIG (Tungsten-Inert Gas) [82], le plasma, ou la soudure par résistance sont des procédés possibles. Cependant, le soudage d'un alliage de Ni-Ti avec un autre matériau est une opération très délicate à réaliser.

Pour notre prototype, le soudage d'un Ni-Ti avec du cuivre est testé avec la technique de décharge d'un courant électrique. L'idée consiste à souder à l'AMF un fil de cuivre qui permettrait ensuite de réaliser une brasure à l'étain avec le circuit électrique. Les premiers résultats sont encourageants (figure 5.21) mais la technique est difficilement maîtrisable pour une fabrication à moyenne échelle.

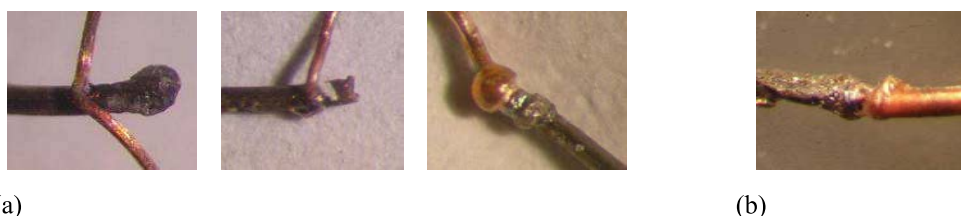


FIG. 5.21: Essais de soudure par décharge électrique d'un fil en Ni-Ti de 0,2 mm avec un fil de cuivre de 0,15 mm (a) à l'air et (b) sous argon.

Le plaquage électrolytique : Le plaquage électrolytique d'un matériau métallique tel le nickel constitue également une solution développée dans plusieurs applications [61, 62]. L'opération est particulièrement adaptée pour la réalisation en simultané d'un grand nombre de connexions. Néanmoins, le dépôt, de faible épaisseur, est particulièrement fragile et résiste peu aux sollicitations mécaniques.

Le collage : Les AMF peuvent être collés sur d'autres matériaux avec des résines (époxy) ou des adhésifs [62]. Cette méthode permet notamment de réaliser des connexions électriques grâce à l'emploi de colles chargées en particules conductrices [61].

5.4.4.2 L'assemblage mécanique

Les techniques d'assemblage mécanique constituent des solutions simples et démontables pour réaliser les jonctions d'un AMF avec un autre matériau. Le principe consiste à réaliser les interconnexions en assurant entre les deux conducteurs à relier une pression suffisante pour que la résistance électrique de contact reste assez faible (quelques milliohms). Leur efficacité peut néanmoins s'altérer dans le temps, avec pour origine l'oxydation des pièces en contact et la relaxation du serrage.

La solution développée sur le prototype consiste en une liaison mécanique par serrage élastique du ressort notamment pour permettre le remplacement des éléments. L'effort de mémoire de forme généré par l'alliage à chaque cycle de chauffage est utilisé pour renforcer la liaison créée :

- A l'extrémité fixe du ressort, les spires sont diminuées en diamètre puis insérées dans un trou métallisé usiné dans la plaque époxyde du circuit imprimé. L'élément AMF est alors chauffé, le ressort retrouve sa forme et le fil est plaqué sur tout le pourtour métallisé du trou (figure 5.22.(a)).
- A l'extrémité mobile du ressort, les spires sont emmanchées sur une bague en laiton solidaire de l'aiguille (figure 5.22.(b)).

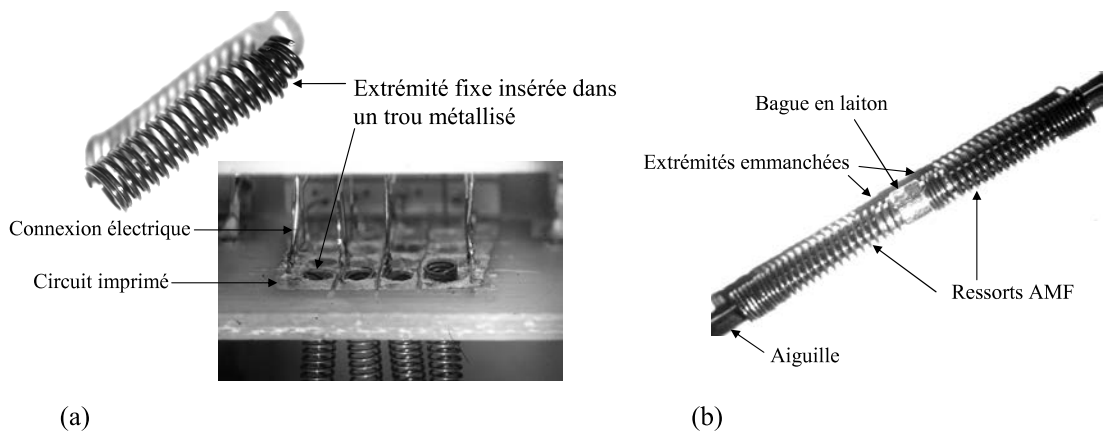


FIG. 5.22: Connexions des extrémités des ressorts en AMF.

L'architecture du montage permet de garantir une relative coaxialité des ressorts en AMF avec l'aiguille, de contenir le flambage des ressorts en compression, et ainsi éviter un court-circuit électrique entre ces éléments.

5.4.5 La commande d'activation

La commande réalisée pour l'activation des éléments AMF du prototype est schématisée sur la figure 5.23.

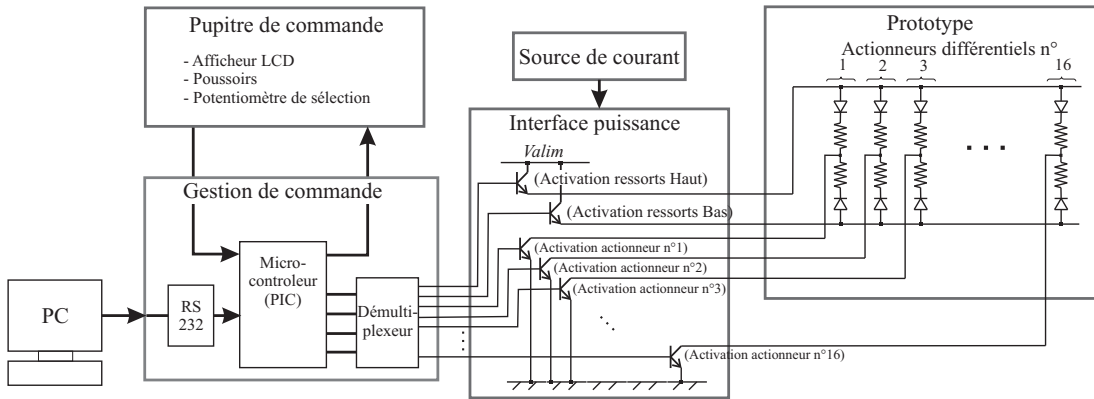


FIG. 5.23: Schématisation de la commande réalisée pour l'activation des actionneurs du prototype.

Le microcontrôleur programmable (PIC) gère la commande du prototype. Un programme personnalisé est transféré avec un port de communication de type série via une interface RS-232.

Le programme développé consiste à activer successivement les actionneurs des aiguilles sélectionnées pour un cycle de descente-montée. Les paramètres suivants peuvent être ajustés :

- les aiguilles à activer (n°1 à n°16),
- l'ordre d'activation,
- le nombre de cycles montée-descente à effectuer (1 à 10^6),
- la durée t_{chauff} de l'impulsion électrique pour le chauffage des éléments en AMF (1 ms à 2 s),
- l'amplitude du courant électrique de chauffage ($0,1 \leq I \leq 2,5$ A),
- le temps intermédiaire entre l'activation successive des ressorts antagonistes t_{interm} (0 à 3 s).
- la durée du refroidissement t_{refroid} des éléments AMF (0 à 3 s).

Le signal du microcontrôleur, décodé par un démultiplexeur, est amplifié en courant par les transistors de l'interface de puissance pour l'activation des actionneurs. Le courant est régulé à une valeur fixe par la source d'alimentation électrique stabilisée. Le signal électrique d'alimentation des éléments en AMF est représenté sur la figure 5.24.

On définit t_{chauff} la durée de l'impulsion électrique pour l'échauffement, t_{interm} le temps intermédiaire entre l'activation successive des ressorts antagonistes et t_{refroid} la

durée du refroidissement de l'élément AMF.

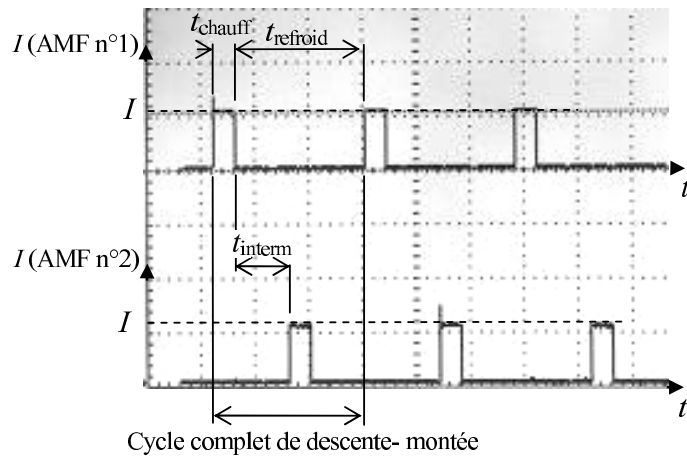


FIG. 5.24: Signal électrique d'alimentation pour l'activation d'un actionneur différentiel.

5.5 Analyse thermique

Le changement de phase cristalline des AMF, phénomène sur lequel est fondé l'effet mémoire de forme, est activé dans notre conception avec l'échauffement et le refroidissement du matériau des éléments antagonistes. L'analyse thermique du système est nécessaire pour l'estimation des fréquences d'actionnement envisageables avec notre montage. Le temps de réponse de l'élément AMF au chauffage dépend de la vitesse à laquelle la chaleur est transférée au matériau tandis qu'au refroidissement, celui-ci dépendra de la vitesse à laquelle l'énergie calorifique est dissipée.

5.5.1 Modélisation

Le système modélisé consiste en un fil, enroulé sous la forme d'un ressort hélicoïdal, chauffé par effet Joule sous le passage d'un courant électrique continu. On considère les hypothèses suivantes :

- la chaleur est générée uniformément dans le fil de section constante du ressort,
- la chaleur dissipée aux extrémités par conduction est négligée par rapport à la chaleur échangée par convection avec l'environnement,
- le rayonnement peut être négligé car les températures restent inférieures à une centaine de degrés Celsius.

L'équation d'équilibre thermique s'écrit alors :

$$\underbrace{\rho VC \left(\frac{dT}{dt} \right)}_{(1)} = \underbrace{RI^2}_{(2)} - \underbrace{hA(T - T_\infty)}_{(3)} \quad (5.12)$$

(1) est l'énergie calorifique emmagasinée par l'élément chauffé,

(2) représente l'apport d'énergie électrique par effet Joule,

(3) correspond aux pertes par convection.

On définit ρ la densité du matériau, V le volume de matière considérée, C la chaleur spécifique de l'alliage et R la résistance électrique de l'élément, h le coefficient d'échange par convection qui dépend des conditions de fonctionnement (sans circulation d'air, air pulsé, liquide...), A la surface d'échange, T la température de l'élément et T_∞ la température de l'air ambiant.

5.5.1.1 Réponse thermique

La réponse transitoire du système est donnée par l'équation 5.13, obtenue en intégrant l'équation 5.12 au chauffage et au refroidissement ($I = 0$).

$$T(t) = \begin{cases} T_\infty + (T_1 - T_\infty) e^{-\frac{t}{\tau}} + \frac{RI^2}{hA} [1 - e^{-\frac{t}{\tau}}] & \text{(Chauffage)} \\ T_\infty + (T_2 - T_\infty) e^{-\frac{t}{\tau}} & \text{(Refroidissement)} \end{cases} \quad (5.13)$$

T_1 et T_2 sont les températures de l'élément AMF à $t = 0$ en début respectivement de chauffage ($T(t = 0) = T_1 < M_f$) et refroidissement ($T(t = 0) = T_2 > A_f$). La constante de temps τ du système s'écrit :

$$\tau = \frac{\rho VC}{hA} \quad (5.14)$$

La figure 5.25 décrit l'évolution de la température de l'élément sous l'effet d'un signal de commande contrôlant le courant I .

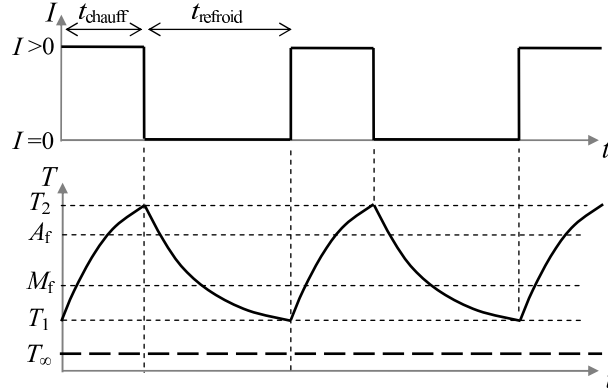


FIG. 5.25: Représentation de l'évolution de la température de l'élément AMF alimenté par des impulsions électriques.

5.5.1.2 Effet de la transformation martensitique

Cette analyse thermique ne tient pas compte de tous les effets complexes mis en jeu dans l'AMF. La transformation martensitique du matériau à mémoire est associée à une chaleur latente de transformation, qui peut s'écrire de la façon suivante :

$$L(T) = \begin{cases} \int_{A_S}^T \rho V C(T) dT & \text{(Chauffage)} \\ \int_T^{M_S} \rho V C(T) dT & \text{(Refroidissement)} \end{cases} \quad (5.15)$$

La transformation de l'alliage de la phase martensitique vers la phase austénitique est endothermique. A l'inverse, la transformation de l'alliage de la phase austénitique vers la phase martensitique est exothermique. Ce phénomène entraîne un allongement des durées de chauffage et de refroidissement par rapport à un matériau sans transformation de phase cristalline. La figure 5.26 illustre l'effet du retard lié au changement de phase d'un AMF sous l'effet de la température.

Chaillet et al. [30] calcule les rapports des durées de chauffage $t_{M \rightarrow A}/t_{\text{chauff}}$ et des durées de refroidissement $t_{A \rightarrow M}/t_{\text{refroid}}$ issus des analyses respectivement avec et sans la transformation de phase. Les résultats ne dépendent que des paramètres intrinsèques du matériau et de la contrainte appliquée σ qui détermine les températures de début et de fin de transformation M_S^σ , M_f^σ , A_S^σ et A_f^σ .

Ainsi, avec un alliage de Ni-Ti ayant les températures de transformation suivantes : $M_S = 55$ °C, $M_f = 34$ °C, $A_S = 54$ °C, $A_f = 68$ °C [15], les résultats suivants sont constatés [30] :

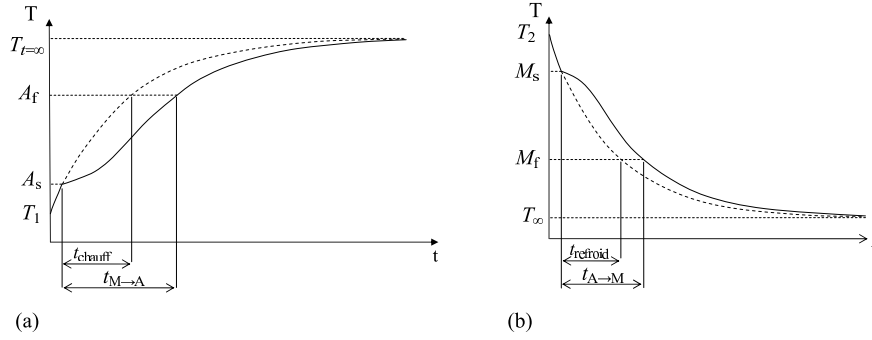


FIG. 5.26: Réponse thermique d'un élément AMF (a) au chauffage et (b) au refroidissement avec transition de phase cristalline en trait plein et sans en trait interrompu [2].

- le chauffage de A_s à A_f par effet Joule de l'AMF considéré, dans le cas où un courant suffisamment important est appliqué, dure 2,7 fois plus longtemps,
- le refroidissement de M_s à M_f de l'élément par convection naturelle est environ 1,5 fois plus long,

qu'avec un matériau « traditionnel » sans transformation de phase de même géométrie, résistivité, coefficient de convection et chaleur massique.

5.5.2 Fréquence de fonctionnement

5.5.2.1 Hypothèses

Pour simplifier l'analyse thermique de notre prototype, on propose de négliger la chaleur de transformation de phase de l'AMF en considérant les hypothèses suivantes (figure 5.25) :

- pour le chauffage : $T_1 \ll A_s$ et $T_2 > A_f$,
- pour le refroidissement : $T_2 \gg M_s$ et $T_1 \ll M_f$.

5.5.2.2 Phase de chauffage

Avec un temps de réponse t_{chauff} défini, l'amplitude du courant électrique d'alimentation pour l'échauffement de l'élément de T_1 à T_2 est déduite de l'équation 5.13 :

$$I = \sqrt{\frac{hA}{R} \left[(T_2 - T_\infty) - (T_1 - T_\infty) e^{-\frac{t_{\text{chauff}}}{\tau}} \right] \frac{1}{1 - e^{-\frac{t_{\text{chauff}}}{\tau}}} } \quad (5.16)$$

L'abaque de la figure 5.27 illustre l'amplitude du courant d'alimentation en fonction de la durée d'impulsion pour chauffer à partir d'une température $T_1 = T_\infty = 20$ °C à

$T_2 = 90 \text{ °C}$ un élément AMF ayant la forme d'un ressort hélicoïdal de 30 spires avec un fil $d = 0,2 \text{ mm}$ en alliage de Ni-Ti (caractéristiques voir tableau 5.1).

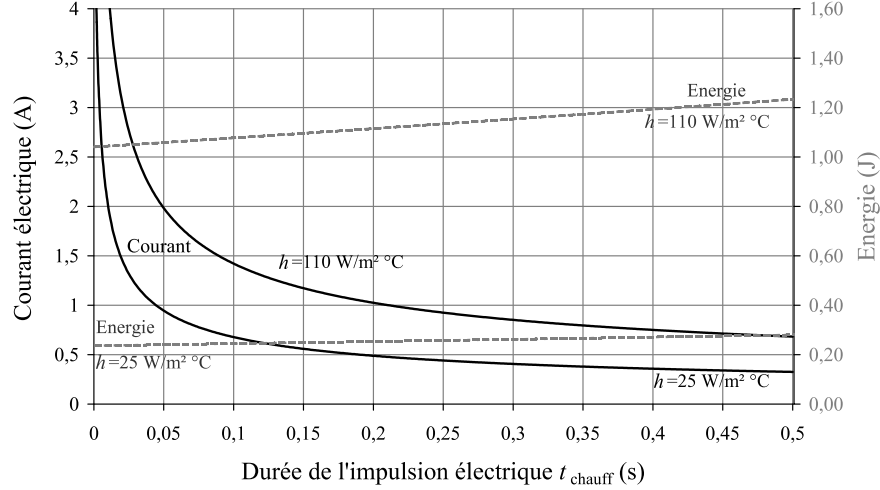


FIG. 5.27: Amplitude du courant électrique I d'alimentation d'un ressort AMF pour le prototype (dimensions 5.7) à partir d'une température $T_1 = T_\infty = 20 \text{ °C}$ à $T_2 = 90 \text{ °C}$ en fonction de la durée de l'impulsion. Trait interrompu court : quantité d'énergie électrique nécessaire à l'échauffement.

On peut remarquer que la quantité d'énergie électrique apportée à l'élément AMF pour accomplir l'échauffement n'augmente que légèrement avec la durée de t_{chauff} . En revanche, elle est pratiquement proportionnelle au coefficient de l'échange par convection du milieu ambiant.

5.5.2.3 Phase de refroidissement

Le refroidissement des éléments AMF, réalisé par convection avec l'air ambiant, est lié au coefficient h , fonction de l'écoulement du fluide de transfert de l'énergie calorifique. La figure 5.28 représente le refroidissement d'un élément en AMF par convection naturelle à l'air ($10 \leq h \leq 25 \text{ W/m}^2 \text{ °C}$) et par convection forcée à l'air ($110 \leq h \leq 300 \text{ W/m}^2 \text{ °C}$).

Le temps t_{refroid} nécessaire pour le refroidissement de l'élément en AMF de T_2 à T_1 est déduit à partir de l'équation 5.13 :

$$t_{\text{refroid}} = -\tau \ln \left(\frac{T_1 - T_\infty}{T_2 - T_\infty} \right) \quad (5.17)$$

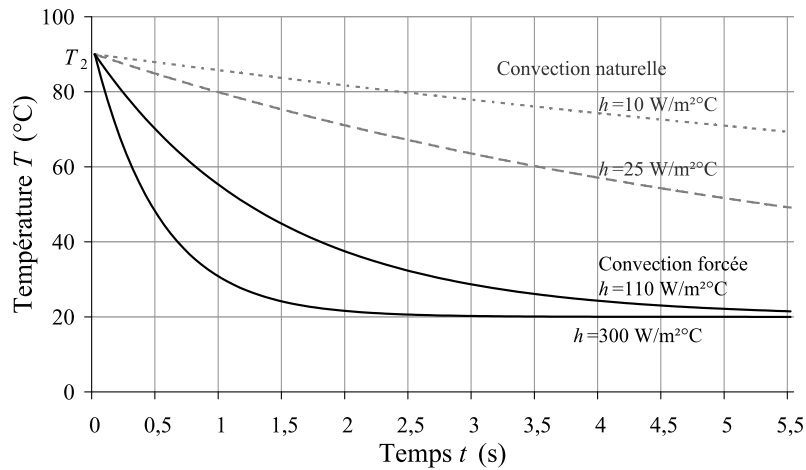


FIG. 5.28: Refroidissement des ressort en AMF du prototype (dimensions tableau 5.7) en alliage de Ni-Ti (caractéristiques voir tableau 5.1) à partir d'une température $T_2 = 90 \text{ }^\circ\text{C}$, pour différentes valeurs de h avec $T_\infty = 20 \text{ }^\circ\text{C}$.

5.5.2.4 Analyse des Résultats

Avec les éléments AMF implémentés (dimensions dans le tableau 5.7), le temps de réponse du chauffage de $T_1 = 20 \text{ }^\circ\text{C}$ à $T_2 = 90 \text{ }^\circ\text{C}$ peut être réduit entre 200 à 50 ms avec un courant électrique d'alimentation I de 0,5 à 1 A dans un milieu de convection libre ($h = 25 \text{ W/m}^2 \text{ }^\circ\text{C}$) ou I de 1 à 2 A dans un milieu de convection forcée ($h = 110 \text{ W/m}^2 \text{ }^\circ\text{C}$) (figure 5.27).

Le refroidissement de l'élément obtenu par convection avec l'air ambiant, est moins rapide :

- La transformation martensitique de l'alliage ($M_s = 80 \text{ }^\circ\text{C}$) commence 1 s après le début du refroidissement dans un milieu de convection libre ($h = 25 \text{ W/m}^2 \text{ }^\circ\text{C}$). Ce temps est réduit à 0,25 s dans un milieu de convection forcée ($h = 110 \text{ W/m}^2 \text{ }^\circ\text{C}$).
- Ensuite, l'élément atteint $50 \text{ }^\circ\text{C}$ en une durée supérieure à 5 s avec la convection libre et en seulement 1,2 s avec la convection forcée.
- Le matériau atteint enfin la température de l'air ambiant ($T_1 = 21 \text{ }^\circ\text{C}$) en 26 s avec la convection libre et en 6 s avec la convection forcée.

5.5.3 Expérimentation

Les essais sur le prototype sont réalisés sur une ligne de quatre actionneurs, assemblés selon la figure 5.22. Aucune butée mécanique n'est implantée au montage afin d'observer l'évolution de l'amplitude de la course de l'actionneur.

Un mini-ventilateur est implanté sur le prototype (figure 5.14) afin d'assurer la circulation forcée de l'air autour des éléments en AMF. Le débit d'air délivré est d'environ 120 l/min.

Les actionneurs sont alors soumis aux essais suivants :

Un cycle de descente-montée : Les éléments antagonistes de l'actionneur différentiel, jusqu'alors à température ambiante, sont chauffés successivement à une température $T_2 = 90\text{ °C}$ ($> A_f$). L'actionneur accomplit alors un cycle de descente-montée de l'aiguille avec une course de près de 1 mm.

Cet essai permet de déterminer le temps intermédiaire t_{interm} minimal entre l'activation successive des deux éléments antagonistes.

Dans la configuration présentée, il peut être réduit jusqu'à $t_{\text{interm}} = 250\text{ ms}$. La durée du cycle est alors de 650 ms avec $t_{\text{chauff}} = 200\text{ ms}$ et $I = 1\text{ A}$, correspondant à une fréquence de 1,7 Hz, ou 310 ms avec $t_{\text{chauff}} = 30\text{ ms}$ et $I = 2,5\text{ A}$ (courant maximal délivré par l'alimentation stabilisée), correspondant à une fréquence de 3,2 Hz.

En deçà de $t_{\text{interm}} = 250\text{ ms}$, la course fournie par l'actionneur chute rapidement : tandis que l'élément inférieur est activé, la température de l'élément AMF supérieur est encore suffisamment élevée pour que l'alliage soit en phase austénitique. L'effort fourni par l'élément inférieur pour la remontée de l'aiguille est alors annulé.

Fonctionnement en régime continu : Le fonctionnement en régime continu des actionneurs permet de déterminer le temps de refroidissement des éléments en AMF t_{refroid} minimum, évalué à $t_{\text{refroid}} = 1,5\text{ s}$ lors des essais.

Avec $t_{\text{interm}} = 250\text{ ms}$, l'actionneur différentiel atteint une fréquence de 0,6 Hz, avec un temps de chauffage $t_{\text{chauff}} = 175\text{ ms}$ et un courant électrique $I = 1\text{ A}$. La fréquence est augmentée à 0,9 Hz en réduisant $t_{\text{chauff}} = 30\text{ ms}$ avec $I = 2,5\text{ A}$.

En réduisant encore le temps pour le refroidissement des éléments AMF, la réponse de l'actionneur s'atténue. Le système est alors en état de saturation.

5.6 Adaptation à une tête d'impression de 1536 aiguilles

Les résultats expérimentaux concernant les vitesses d'activation des actionneurs différentiels développés montrent qu'il est possible d'obtenir des temps de dépôt en adéquation avec les durées estimées dans le chapitre 2 ($T_d' = 1$ s).

Le développement d'une tête d'impression dotée d'une matrice de 1536 aiguilles équipées d'actionneurs pour leur sélection à chaque dépôt risque d'introduire quelques difficultés.

Un actionneur différentiel nécessite entre 2 et 2,4 J pour effectuer un cycle de descente-montée de l'aiguille. Pour accomplir 600 000 dépôts/h, la productivité maximale du robot dans les conditions de fabrication détaillées dans la chapitre 2, la puissance électrique moyenne consommée par la tête pour la sélection des aiguilles est de l'ordre 330 à 400 W.

L'énergie de fonctionnement : Les éléments en AMF présentent une faible résistance électrique et les courants à commander sont importants. Dans ce cadre, la commande des éléments via un circuit électrique en réseau matriciel du type ligne-colonne permettrait de réduire le nombre de composants nécessaires [118]. L'activation simultanée d'un nombre important d'outils nécessite une grande quantité d'énergie, pendant une courte durée. Ainsi, l'alimentation simultanée de $N_P = 256$ ressorts sous $I = 1$ A représenterait une puissance instantanée de près de 1 800 W.

Différentes solutions peuvent être envisagées pour éviter de recourir à une source d'alimentation électrique trop conséquente :

- l'utilisation d'un accumulateur d'énergie tels des condensateurs pour couvrir la demande en énergie le temps de l'impulsion d'alimentation,
- l'alimentation successive des aiguilles par groupes moins importants, mais avec des impulsions électriques d'une faible durée [118].

Le refroidissement : L'assemblage confiné des actionneurs risque d'avoir pour effet de ralentir le flux d'air et d'atténuer l'efficacité du refroidissement.

Le nombre important de ressorts chauffés peut perturber le refroidissement voire élever en température des éléments AMF situés au voisinage ou en aval par rapport au flux d'air de refroidissement.

Pour éviter la perturbation due à l'échauffement des éléments voisins, l'isolation de chaque élément en les insérant dans un logement dans lequel circule un flux d'air pour assurer leur refroidissement est une solution intéressante. La figure 5.29 représente une conception envisageable.

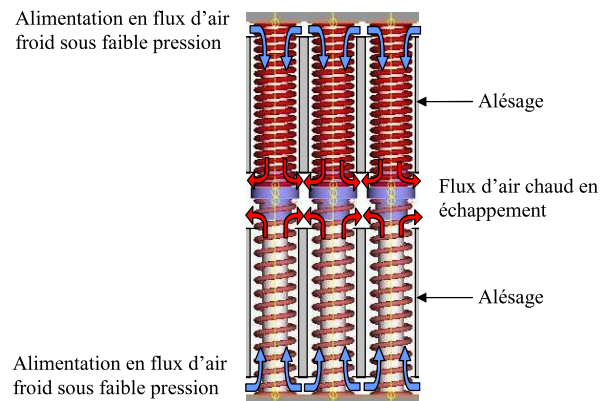


FIG. 5.29: Conception combinant l'isolation thermique et le refroidissement par flux d'air coaxial des éléments en AMF.

5.7 Conclusion

Dans ce chapitre est présenté une conception simple de tête d'impression dotée d'actionneurs pour la sélection individuelle électrique des outils de dépôt.

Les actionneurs développés consistent en des éléments à mémoire de forme en alliage de Ni-Ti sous la forme de ressorts hélicoïdaux. Les ressorts sont montés par paire de manière antagoniste pour réaliser un actionneur différentiel. Les dimensions extérieures des mécanismes obtenus sont de 1,9 mm en diamètre pour une longueur de 20 mm.

Les principaux avantages de ce type d'actionneur sont :

- La simplicité du montage et une relative facilité d'implémentation,
- La simplicité de la commande : l'aiguille est soit en position haute au repos, soit en position basse pour le dépôt,
- Les actionneurs nécessitent d'être alimentés en énergie seulement pour effectuer le déplacement. Aucun mécanisme de maintien n'est nécessaire pour garder l'aiguille à la position repos. Le maintien est assuré grâce aux caractéristiques mécaniques de l'alliage.
- Ses performances : l'actionneur développe une course suffisamment importante pour assurer le déplacement des aiguilles. La vitesse d'activation, contrôlée en partie par l'intensité de l'impulsion électrique, correspond aux caractéristiques requises pour l'application.

Conclusions et perspectives

Les travaux présentés dans ce mémoire ont pour objet la conception et le développement de mini-mécanismes pour l'actionnement et le guidage des outils de dépôt d'une nouvelle tête d'impression haute densité dédiée à la réalisation de biopuces.

Les biopuces sont de formidables capteurs qui permettent d'analyser simultanément des milliers de composés biologiques ou chimiques. Grâce à la réduction en taille, les biopuces, que l'on nomme ainsi de par leurs similitudes avec les puces électroniques, mettent en oeuvre des processus d'analyse rapides. De nombreuses applications sont développées, dans le domaine médical et de la génétique notamment, avec les puces à ADN. Ce nouveau capteur de diagnostic est décrit dans le chapitre 1 en essayant de faire un état de l'art des différentes techniques actuelles de fabrication.

Le robot micropipeteur, encore appelé robot « spotter » est un appareil dédié à la fabrication de biopuces matricielles. La technique de réalisation des dépôts est fondée sur le contact de micro-pointes avec la surface du support de la puce. C'est un procédé reconnu pour sa simplicité et sa flexibilité. Cet appareil reste ainsi privilégié et largement répandu pour la réalisation des biopuces matricielles.

Dans le chapitre 2 une analyse détaillée des différents dispositifs existants, montre que tous les appareils de ce type présentent des performances dynamiques sensiblement équivalentes. Il paraît difficile d'améliorer les performances du robot dans la configuration actuelle. Nous proposons alors deux solutions complémentaires pour l'amélioration de notre robot micropipeteur.

1. La première concerne le positionnement et le contrôle de l'effort d'appui de la pointe des outils de dépôt. Elle consiste en la conception d'un mécanisme flexible pour la réalisation d'un guidage précis en translation des outils de dépôt de la tête d'impression. Les structures flexibles présentent en effet de nombreux avantages, tels des mouvements ayant une précision élevée et où aucune dérive liée à l'usure n'est à craindre, car le frottement et le jeu sont inexistantes.
2. La seconde concerne la productivité de l'appareillage, avec l'adaptation d'une commande individuelle à chaque outil de la tête d'impression. L'idée consiste à intégrer pour chaque élément d'impression, un micro-actionneur linéaire pour le déplacement vertical. On peut ainsi sélectionner un par un ou par groupe les déplacements des outils de la tête pour chaque opération d'impression de la

tête du robot. Avec cette solution, la surface d'impression de la biopuce n'est plus une limite pour les dimensions de la matrice des outils de dépôt sur la tête d'impression. La tête d'impression peut être dotée d'un nombre important d'outils. Dans notre cas, une tête avec 1536 outils correspondant à la matrice la plus importante de puits des plaques de titration standards est proposée.

Sur la base de fonctionnement du prototype actuel, une étude préliminaire décrite dans le chapitre 2 montre que cette nouvelle conception est très avantageuse pour la production de biopuces. La solution proposée permet de diminuer le nombre d'opérations du cycle d'impression et de baisser la vitesse de déplacement vertical des outils. Avec une tête d'impression comportant une matrice 1536 outils de dépôt, la productivité est accrue, d'un facteur de 2 à 3. Ce fonctionnement est encore plus intéressant pour la réalisation de faibles quantités de biopuces ou pour l'impression de petites matrices de dépôts, où la productivité peut alors être multipliée par 70. Notre solution offre également l'avantage d'adapter le type et la disposition des échantillons à déposer pour chaque biopuce à fabriquer, tout en conservant des temps d'impression raisonnables, moins de 10 minutes pour l'impression de 10 000 dépôts sur une lame plutôt que 1 h45 actuellement. La flexibilité en production de l'appareil devient entière.

Comme décrit dans le chapitre 3, la conception des mécanismes pour la nouvelle tête d'impression est assujettie à des contraintes dimensionnelles importantes, liées à l'arrangement rapproché des outils de dépôt. Les caractéristiques requises en terme de précision en positionnement et en terme de contrôle des efforts conduit à l'étude des techniques utilisées en microrobotique.

Pour la réalisation du mécanisme de déplacement des outils de dépôt, l'état de l'art réalisé dans le chapitre 3 nous a orienté vers les actionneurs électromagnétiques et les mécanismes en Alliage à Mémoire de Forme (AMF). Notre choix s'est porté sur les AMF pour notre application.

L'étude bibliographique a mis en évidence l'intérêt des mécanismes flexibles à cette échelle de réalisation. Le recours aux matériaux actifs, tels que les AMF, pour la conception d'un mécanisme flexible offre en plus la possibilité d'ajouter à ces mécanismes la fonction actionnement avec une intégration maximale.

La conception d'une structure de guidage adaptée à la tête d'impression est décrite dans le chapitre 4. L'étude s'est portée sur des éléments minces de réalisation simple et bien adaptés à la miniaturisation. Les guidages présentant des mouvements rectilignes sont alors constitués de deux paliers coaxiaux à l'outil. Les mécanismes flexibles à lames basés sur des membranes découpées présentent des solutions permettant de grands déplacements rectilignes. Néanmoins, les contraintes dimensionnelles liées à l'application ont amené à concevoir un nouveau type de structure flexible. On souhaite en effet limiter la résistance axiale du guidage et augmenter l'épaisseur des lames flexibles pour faciliter leur réalisation.

A partir des membranes préformées tels des soufflets et des lames préformées à comportement bistable, nous aboutissons à la conception d'un palier composé de lames précurbées proposées dans le chapitre 4. Un modèle de conception est développé et optimisé à l'aide de simulations en grands déplacements réalisées par éléments finis. Une lame non contrainte avec un profil en arc double est retenue. Cette lame offre la possibilité d'obtenir des paliers présentant une force d'appui constante en fonction du déplacement. En outre, la flèche admissible est supérieure de près d'un quart celle d'un palier élastique composé de branches compensées de même dimension et pour une déformation maximale de même amplitude. Les montages constitués de deux paliers réalisés avec ces lames, et assemblés avec une longueur de précontrainte, permettent d'obtenir des guidages rectilignes avec une résistance axiale très faible, voire nulle selon la caractéristique axiale de chaque palier.

La conception de cette structure flexible a abouti à la réalisation d'une première série de prototypes en polymère PE-haute densité puis d'une seconde en cuivre-béryllium, matériaux présentant de bonnes caractéristiques élastiques. Pour simplifier la fabrication, les prototypes ont été réalisés à une échelle supérieure de celle des futurs mécanismes. Les essais mécaniques réalisés sur machine de traction/compression ont validé les résultats obtenus par simulation.

Dans le chapitre 5, un prototype de la nouvelle tête d'impression est développé avec des éléments actifs en AMF ayant la forme de ressorts hélicoïdaux. Le prototype réalisé au laboratoire comprend une matrice de 16 outils équipés chacun d'un actionneur vertical. Les actionneurs sont composés de deux éléments AMF réalisés sous la forme de ressorts hélicoïdaux avec un montage antagoniste. Une carte électronique commande ce système et permet la programmation de différents cycles de fonctionnement.

Un programme est présenté pour aider au dimensionnement des éléments des actionneurs en AMF à partir des caractéristiques mécaniques des matériaux. Il intègre également la dispersion des caractéristiques de l'élément actif induite par la fabrication afin d'obtenir la durée de vie souhaitée. Les essais de fonctionnement réalisés sur le prototype valident le recours aux AMF pour le déplacement vertical des outils. Cette technologie présente en effet l'avantage d'obtenir un système de conception simple. Les fréquences de fonctionnement des actionneurs développés atteignent près de 3 Hz sur un cycle d'activation et 0,9 Hz en régime continu, cette dernière valeur étant principalement limitée par le temps de refroidissement de 1,5 s des AMF sous un flux d'air froid.

Les performances obtenues en terme de vitesse d'activation avec ces actionneurs, sont adaptées à l'application. On remarquera d'autant plus que, comme présenté dans le chapitre 2, lorsque le robot équipé d'une tête de 1536 outils fonctionne en régime continu, un outil est activé de manière successive seulement pour le dépôt de répliquats sur une même lame.

Dans l'optique d'une tête d'impression de 1536 aiguilles dotées d'un système indi-

viduel de sélection, la réalisation avec ce type d'actionneur, nécessite quelques adaptations du mécanisme, notamment développer un circuit d'alimentation en électricité adapté et envisager le refroidissement de chaque élément AMF individuellement. Pour fonctionner avec une productivité de 600 000 dépôts/h, la tête d'impression du robot micropipeteur consomme une puissance électrique moyenne de 400 W.

La solution d'une structure flexible active avec le recours aux AMF nécessite d'être développée. Elle permettrait en effet d'obtenir un mécanisme précis et compact. L'actionneur sous cette configuration permettrait entre autre de diminuer la consommation en énergie électrique et les temps de refroidissement. Cette conception nécessite une collaboration avec des spécialistes en microfabrication.

Bibliographie

- [1] Technical achievement : the development and promotion of DNA microarrays. *Takeda Awards : Awardees : P.O. Brown and S.P.A. Fodor*, 2002.
- [2] J. Abadie. *Etude et réalisation de micro-actionneurs intégrés à base d'alliages à mémoire de forme*. PhD thesis, Université de Franche-Comté, 2000.
- [3] G. Abba, P. Kastner, S. Du Manoir, and B. Jost. Apparatus for removing and depositing microarrays of solutions. *International Patent WO 02/068121 A3*, 22 février 2002.
- [4] L. Allain, D.N. Stratis-Cullum, and T. Vo-Dinh. Investigation of microfabrication of biological sample arrays using piezoelectric and bubble-jet printing technologies. *Analytica Chimica Acta*, 518 :77–85, 2004.
- [5] K.K. Ananthasuresh and S. Kota. Designing compliant mechanisms. *Mechanical Engineering*, 117(11) :93–96, 1995.
- [6] C. André. Biopuces à autogènes pour la caractérisation des anticorps dans les maladies ato-immunes. *GEAI l'Info*, pages 20–22, 2005.
- [7] C. Anthierens. *Conception d'un microrobot à actionneur asservi électropneumatique pour l'inspection intratubulaire*. PhD thesis, INSA de Lyon, 1999.
- [8] H. Auer, A.I. Brooks, C. Griffin, G. Grills, S. Hester, G. Khitrov, K.L. Knudtson, K.S. Lilley, A. Massimi, J.P. Tiesman, and A. Viale. The ABRF MARG microarray survey 2005 : Taking the pulse of the microarray field. Technical report, 2005.
- [9] M. Bassière and E. Gaignebet. *Métrieologie Générale. Théorie de la Mesure, Les instruments et leur emploi*. Paris : Dunod, 1966.
- [10] P. Belaubre. *Conception et réalisation d'un micro-système robotisé de dépôt de produits biologiques par micro-leviers en silicium pour l'élaboration de biopuces*. PhD thesis, LAAS, Soutenue le 19 décembre 2003.
- [11] P. Belaubre, M. Guirardel, and C. Bergaud. Microsystèmes de dépôt de solutions biologiques pour l'élaboration de biopuces. *Techniques de l'Ingénieur*, Recherche 42 :1–9, 2005.
- [12] Y. Bellouard. *Conception de dispositifs en alliage à mémoire de forme en micro-technique*. PhD thesis, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, 2000.

- [13] Y. Bellouard and R. Clavel. Shape memory alloy flexures. *Materials Science and Engineering A*, 378(25) :210–215, 2004.
- [14] W.L. Benard, H. Kahn, A.H. Heuter, and M.A. Huff. Thin-film shape-memory alloy actuated micropumps. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 7(2) :245–251, 1998.
- [15] H. Benzaoui, C. LExcellent, N. Chaillet, B. Lang, and A. Bourjault. Experimental study and modeling of a tiny shape memory alloy wire actuator. *Journal of Intelligent Material Systems and Structures*, 8(7) :619–629, 1997.
- [16] P. Bernardoni, C. Bidard, F. Gosselin, and P. Bidaud. Méthodes de conception de structures flexibles à l'échelle mésoscopique. *5ièmes journées du pôle microrobotique, 1ières journées du RTP microrobotique, Rennes, 6 et 7 novembre 2002*.
- [17] B. Beuf, F. Raynal, J.-N. Gence, and E. Souteyrand. Vers une meilleure hybridation des biopuces à ADN grâce au mélange par advection chaotique. *17^{ième} Congrès Français de Mécanique*, page Paper ID 744, 2005.
- [18] A.P. Blanchart, R.J. Kaiser, and L.E. Hood. High-density oligonucleotide arrays. *Biosensors and Bioelectronics*, 11(6 – 7) :687–690, 1996.
- [19] J. Boulanger. Tolérances et écarts dimensionnels, géométriques et d'états de surface. *Techniques de l'Ingénieur*, B 7010, 05 / 1991.
- [20] A. Bourjault. *La microrobotique, sous la direction de A. Bourjault et N. Chaillet*, chapter Problématique de la microrobotique, pages 15–26. HERMES Sciences Publications, 2002.
- [21] A. Bourjault and N. Chaillet. *La microrobotique*. HERMES Sciences Publications, 2002.
- [22] R. Bourquin. *La microrobotique, sous la direction de A. Bourjault et N. Chaillet*, chapter Micro-actionneurs piézo-électriques, pages 165–198. HERMES Sciences Publications, 2002.
- [23] D.D.L. Bowtell. Option available - from start to finish - for obtaining expression data by microarray. *Nature Genetics supplement*, 21 :25–32, 1999.
- [24] P. Brown and D. Bostein. Exploring the new world of the genome with DNA microarrays. *Nature Genetics supplement*, 21 :33–37, 1999.
- [25] Z. Bryning and C. Vann. Apparatus and method for spotting a substrate. *International Application Published under the Patent Cooperation Treaty*, (WO 00/54883), Sept. 21, 2000.
- [26] S. Bütefisch, V. Seidemann, and S. Büttgenbach. Novel micro-pneumatic actuator for mems. *Sensors and actuators A*, 97–98 :638–645, 2002.
- [27] M. Campàs and I. Katakis. DNA biochip arraying, detection and amplification strategies. *Trends Analytical Chemistry*, 23(1) :49–62, 2004.

- [28] N. Chaillet, H. Benzaoui, M. Calin, J. Abadie, M. Touaibia, A. Bourjault, and C. LExcellent. Shape memory alloys actuators for microrobots. *Proc. of Second International Workshop on Microrobotics and Systems, IARP'98, Chine*, 1998.
- [29] N. Chaillet, L. Buchaillet, J. Abadie, I. Roch, and C. LExcellent. *Micro-actionneurs électroactifs, sous la direction de O. Cugat*, chapter Micro-actionneurs en alliage à mémoire de forme, pages 179–224. HERMES Sciences Publications, 2002.
- [30] N. Chaillet, C. LExcellent, and J. Abadie. Etude des temps de chauffage et de refroidissement des alliages à mémoire de forme (AMF). *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Mécanique*, 332(2) :147–152, 2004.
- [31] V.G. Cheung, M. Morley, F. Aguilar, A. Massimi, R. Kucherlapati, and Childs G. Making and reading microarrays. *Nature Genetics supplement*, 21 :15–19, 1999.
- [32] T.-S Chin. Permanent magnet films for applications in micro-electromechanical systems. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 209(1–3) :75–79, 2000.
- [33] P.H. Cleveland. Microarrayer. *United States Patent Application Publication*, (US 2003/0078690 A1), Apr. 24, 2003.
- [34] M. Colina, P. Serra, J.M. Fernández-Pradas, L. Sevilla, and J.L. Morenza. DNA deposition through laser induced forward transfer. *Biosensors and Bioelectronics*, 20(8) :1638–1642, 2005.
- [35] D. Collard. *Micro-actionneurs électroactifs, sous la direction de O. Cugat*, chapter Actionnement électrostatique, pages 67–108. HERMES Sciences Publications, 2002.
- [36] P. Dario, R. Vallegi, M.C. Carroza, M.C. Montesi, and M. Cocco. Microactuators for microrobots : a critical survey. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2 :171–175, 1992.
- [37] J. De Risi, V. Lyer, and Brown P.O. Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on a genome scale. *Science*, 278 :680–686, 1997.
- [38] J. De Vos. Les puces à ADN en hématologie, 1ière partie : les puces à ADN. *Les cahiers d'hématologie*, 22 :393–400, 2003.
- [39] V. Devauchelle and G. Chiocchia. Quelle place pour les puces à ADN dans les maladies inflammatoires ? *La revue de médecine interne*, 25(10) :732–739, 2004.
- [40] N. Dhiman, R. Bonilla, D. O'Kane, and G. A. Poland. Gene expression microarrays : a 21st century tool for directed vaccine design. *Vaccine*, 20 :22–23, 2002.
- [41] D.J. Duggan, M. Bittner, Y. Chen, P. Meltzer, and J.M. Trent. Expression profiling using cDNA microarrays. *Nature Genetics Supplement*, 21 :10–14, 1999.

- [42] W. Ehrfeld, P. Bley, F. Götz, P. Hagmann, A. Maner, J. Mohr, H.O. Moser, D. Münchmeyer, W. Schelb, and D. Schmidt. Fabrication of microstructures using LIGA process. *Proceedings IEEE Micro Robots and Teleoperators Workshop*, November 1987.
- [43] D. Estève and J. Simonne. Microsystèmes. *Techniques de l'Ingénieur*, E2 305 :17 p., 08 / 2000.
- [44] L. Federzoni. Fabrication de pièces sans usinage : le microPIM. *Techniques de l'Ingénieur*, IN 55, 07 / 2006.
- [45] E. Felder. Procédés d'usinage - présentation. *Techniques de l'Ingénieur*, B 7 000, 01 / 1997.
- [46] J.P. Focaracci and T.S. Yan. Pins for spotting nucleic acids. *United States Patent*, (US 2005/0238542 A1), Oct. 27, 2005.
- [47] S.P. Fodor, J.L. Read, M.C. Pirrung, L. Stryer, A.T. Lu, and D. Solas. Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis. *Science*, 251 :767–773, 1991.
- [48] Y. Fu, H. Du, W. Huang, S. Zhang, and M. Hu. TiNi-based thin films in MEMS applications : a review. *Sensors and Actuators A*, 112 :395–408, 2004.
- [49] H. Funakudo. *Shape Memory Alloys*, volume 1. Gordon and Breach Publishers, 1987.
- [50] E. Galbrun, J.-L. Achard, and A. Glière. Mélange et hybridation dans les biopuces. *17^{ème} Congrès Français de Mécanique*, page Paper ID 345, 2005.
- [51] J.-M. Georges. *Frottement, usure et lubrification. Tribologie ou science des surfaces*. CNRS Editions, Eyrolles, 2000.
- [52] X. Gidrol, S. Baghdoyan, and Y. Roupioz. Les biopuces. *Techniques de l'Ingénieur*, Recherche 17 :1–8, 2004.
- [53] C. Giustranti. Puces à ADN - les « papiers » des tumeurs. *Journal de l'Institut Curie*, 60 :3, 2004.
- [54] T. Goldmann and J.S. Gonzalez. DNA-printing : utilization of a standard inkjet printer for the transfer of nucleic acids to solid supports. *Journal of Biochemistry Biophysics Methods*, 42 :105–110, 2000.
- [55] T. Gomm, L. L. Howell, and R. H. Selfridge. In-plane linear displacement bistable microrelay. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 12 :257–264, 2002.
- [56] G. Grills, C. Griffin, K. Lilley, A. Massimi, Y. Bao, and J. VanEe. The state of the art of microarray analysis : A profile of microarray laboratories. Technical report, ABRF Microarray Research Group Study, 1999/2000.
- [57] H.T. Guckel, T. Earles, J. Klein, J.D. Zook, and T. Ohnstein. Electromagnetic linear actuators with inductive position sensing. *Sensors and Actuators A*, 53 :386–391, 1996.

- [58] G. Guénin. Alliages à mémoire de forme. *Techniques de l'Ingénieur*, M 530 :14 p., 01 / 1996.
- [59] B.B. Haab. Rotary multiplexed microarrayer and method for production of microarrays. *World Intellectual Property Organisation*, (WO 02/14556 A2), Feb. 21, 2002.
- [60] B.B. Haab. Multiplexed cartesian-based split-platter microarrayer and method for production of microarrays. *World Intellectual Property Organisation*, (WO 03/015912 A2), Feb. 27, 2003.
- [61] Y. Haga, W. Makishi, K. Iwami, K. Totsu, K. Nakamura, and M. Esashi. Dynamic braille display using sma coil actuator and magnetic latch. *Sensors and Actuators A*, 119 :316–322, 2005.
- [62] Y. Haga, M. Masayoshi, and S. Maeda. Bending, torsional and extending active catheter assembled using electroplating. *MEMS 2000 : Proc. IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems*, pages 181–186, 2000.
- [63] Y. Haga, M. Mizushima, and T. Matsunaga. Medical and welfare applications of shape memory alloy microcoil actuators. *Smart Mater. Struct.*, 14 :S266–S272, 2005.
- [64] P. C. Hall. Methods of promoting solder wetting on nitinol. *SMST-97 : The Second International Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies ; Pacific Grove, CA ; USA*, pages 125–130, 2-6 March 1997.
- [65] T.M. Harris, A. Massimi, and G. Childs. Injecting new ideas into microarray printing. *Nature Biotechnology*, 18 :384–385, 2000.
- [66] H. Hashimoto, K. Nakamura, H. Takase, T. Okamoto, and N. Yamamoto. Quantitative TOF-SIMS imaging of DNA microarrays produced by bubble jet printing technique and the role of TOF-SIMS in life science industry. *Applied Surface Science*, 231-232 :385–391, 2004.
- [67] M. Hashimoto, M. Takeda, H. Sagawa, I. Chiba, and K. Sato. Application of shape memory alloy to robotic actuators. *Journal of robotic Systems*, 2(1) :3–25, 1985.
- [68] J.K. Haslam and J.R. Andrews. Pin holder for a microarraying apparatus. *European Patent Application*, (EP 1 308 210 A2), Jul. 17, 2003.
- [69] S. Hata, T. Kato, T. Fukushige, and A. Shimokohbe. Integrated conical spring linear actuator. *Microelectronic Engineering*, 67–68 :574–581, 2003.
- [70] R.C. Haushalter and X.-D. Sun. Microfabricated spotting apparatus for producing low cost microarrays. *United States Patent Application Publication*, (US 2003/0166263 A1), Sept. 4, 2003.
- [71] S. Henein. *Conception des guidages flexibles*. Presses Polytechniques et Universitaires Romandes, 2001.

- [72] S. Hirose, K. Ikuta, K. Sato, and Y. Umetani. Several considerations on design of sma actuator. *Proceedings of the International Conference on Martensitic Transformations*, pages 1047–1052, 1986.
- [73] A.J. Holloway, R.K. van Laar, R.W. Tothill, and D.D.L. Bowtell. Options available - from start to finish - for obtaining data from DNA microarrays II. *Nature Genetic supplement*, 32 :481–489, 2002.
- [74] P.D. Honkanen, T.J. Woolaver, E.D. McKenzie, D.P. Bradbury, and M.R. Jones. High throughput microarray spotting system and method. *United States Patent Application Publication*, (US 2004/0151628 A1), Aug. 5, 2004.
- [75] L. L. Howell. *Compliant Mechanisms*. New York : John Wiley, 2001.
- [76] D. Huang and E.S.K. Kim. Micromachined acoustic-wave liquid ejector. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 10 :442–449, 2001.
- [77] W. Huang. On the selection of shape memory alloys for actuators. *Materials and Design*, 23 :11–19, 2002.
- [78] W.M. Huang, Q.Y. Liu, L.M. He, and J.H. Yeo. Micro NiTi-Si cantilever with three stable position. *Sensors and Actuators A*, 114 :118–122, 2004.
- [79] J.E. Huber, N.A. Fleck, and M.F. Ashby. The selection of mechanical actuators based on performance indices. *Proceedings of the Royal Society of London A*, 453(1965) :2185–2205, 1997.
- [80] J.V. Humbeeck. Non-medical applications of shape memory alloys. *Materials Science and Engineering, A* 273-275 :134–148, 1999.
- [81] I.-H. Hwang, Y.-S. Shim, and J.-H. Lee. Modeling and experimental characterization of the chevron-type bi-stable microactuator. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 13 :948–954, 2003.
- [82] A. Ikai, K. Kimura, and H. Tobushi. TIG welding and shape memory effect of TiNi Shape Memory Alloy. *Journal of intelligent Material Systems and Structures*, 7 :646–655, 1996.
- [83] K. Ikuta. Micro/miniature shape memory alloy actuator. *Proc. of IEEE International Conference on Robotics and Automation, Cincinnati, USA.*, pages 2156–2161, 1990.
- [84] ISO. Norme internationale 230-2 code d’essai des machines outils. *Association française de normalisation - Afnor*, (NF ISO 230-2).
- [85] B.D. Jensen, M.B. Parkinson, K. Kurabayashi, L.L. Howell, and M.S. Baker. Design optimization of a fully-compliant bistable micro-mechanism. *Proceedings of 2001 ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition, New York*, November 11-16, 2001.
- [86] R.V. Jones. Some use of elasticity in instrument design. *Journal of scientific Instruments*, 39 :193–203, 1962.

- [87] D. Jugieu. *Conception et réalisation d'une matrice de microéjecteur thermique adressable individuellement pour la fonctionnalisation de biopuce*. PhD thesis, Institut National Polytechnique de Toulouse, Mars 2005.
- [88] H. Kahn, M.A. Huff, and A.H. Heuter. The TiNi shape-memory alloy and its applications for MEMS. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 8 :213–221, 1998.
- [89] B. Kim, M.G. Lee, Y.P. Lee, Y. Kim, and G.H. Lee. An earthworm-like micro robot using shape memory alloy actuator. *Sensors and actuators A*, 125 :429–437, 2005.
- [90] M. Kohl, B. Krevet, and E. Just. SMA microgripper system. *Sensors and Actuators A*, 97–98 :646–652, 2002.
- [91] M. Kohl and K.D. Skrobanek. Linear microactuators based on the shape memory effect. *Sensors and Actuators A*, 70 :104–111, 1998.
- [92] T. Kohlmeier, V. Seidemann, S. Büttgenbach, and H.H. Gatzert. An investigation on technologies to fabricate microcoils for miniaturized actuators systems. *Microsystem Technologies*, 10 :175–184, 2004.
- [93] S. Kota. Compliant system using monolithic mechanisms. *Smart Material bulletin*, pages 7–10, 2001.
- [94] P. Krulevitch, A.P. Lee, P.B. Ramsey, J.C. Trevino, J. Hamilton, and M.A. Northrup. Thin film shape memory alloy microactuators. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 5(4) :270–282, 1996.
- [95] E. Lander. Array of hope. *Nature Genetics supplement*, 21 :3–4, 1999.
- [96] G. K. Lau, H. Du, and M. K. Lim. Use of functional specifications as objective functions in topological optimisation of compliant mechanisms. *Computer methods in Applied Mechanical and Engineering*, 190 :4421–4433, 2001.
- [97] C. Lebreton. Alliages à mémoire de forme de type nickel titane. *Techniques de l'Ingénieur*, Fiches Matériaux - M532, 2004.
- [98] N. Ledermann, P. Muralt, J. Baborowski, S. Gentil, K. Mukati, M. Cantoni, A. Seifert, and N. Setter. {100}-textured, piezoelectric $\text{Pb}(\text{Zr}_x, \text{Ti}_{1-x})\text{O}_3$ thin films for MEMS : integration, deposition and properties. *Sensors and Actuators A*, 105 :162–170, 2003.
- [99] P. Lee and H.J. Hudson. La puce à ADN en médecine et en science. *Médecine et Science*, 16(1) :43–49, 2000.
- [100] Y.-S. Lee and M. Mrksich. Protein chips :from concept to practice. *Trends in Biotechnology*, 20(12 (Supplement)) :S14–S18, 2002.
- [101] Y.F. Leung. Looking for a microarrayer? Technical Report Table 3, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Chinese University of Hong Kong.

- [102] Y.F. Leung and C.P. Pang. All aboard the chip! *Trends in Biotechnology*, 19(11) :430–431, 2001.
- [103] S. Li and S. Chen. Analytical analysis of a circular PZT actuator for valveless micropumps. *Sensors and Actuators A*, 104 :151–161, 2003.
- [104] W. Lin. Les puces à ADN sur lames de verre : principes et méthodes de confection, d’application expérimentale et d’analyse des données. Technical report, UMR144 CNRS - Institut Curie, Section de Recherche, 2004. Extraits du mémoire de la thèse de doctorat : ”Applications de la technologie des puces à ADN à l’étude de la différenciation méiotique et des mécanismes de recombinaison chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*.
- [105] R.J. Lipshurtz, S. P.A. Fodor, T.R. Gingeras, and D.J. Lockhart. High density synthetic oligonucleotide arrays. *Natural Genetic*, 21(Supplement 1) :20–24, 1999.
- [106] C. Liu. Micromachined magnetic actuators using electroplated permalloy. *IEEE Transactions on Magnetics*, 35(3) :1976–1985, 1999.
- [107] S.-H. Liu and J.-Y. Yen. A hexapod robot based on shape memory alloy actuators. in : *4th IFAC - Symposium on Mechatronics Systems, Mechatronics 2006, Heidelberg, Germany*, pages 689–693, 2006.
- [108] N. Lobontiu. *Compliant Mechanisms : Design of Flexure Hinges*. CRC, 2002.
- [109] M.F. Lopez and M.G. Pluskal. Protein micro and macroarrays : digitizing the proteome. *Journal of Chromatography*, B(787) :19–27, 2003.
- [110] N. Ma, G. Song, and H.-J. Lee. Position control of shape memory alloy actuators with internal electrical resistance feedback using neural networks. *Smart Mater. Struct.*, 13(4) :777–783, 2004.
- [111] E. Makino, T. Mitsuya, and T. Shibata. Fabrication of TiNi shape memory micropump. *Sensors and Actuators A*, 88 :256–262, 2001.
- [112] J.M. Maloney, D. S. Schreiber, and D.L. De Voe. Large-force electrothermal linear micromotors. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 14 :226–234, 2004.
- [113] R.S. Martinsky. Microarray printing device including printing pins with flat tips and exterior channel and method of manufacture. *United States Patent*, (US 6,101,946), Aug. 15, 2000.
- [114] K. Maute and D. M. Frangopol. Reliability-based design of MEMS mechanisms by topology optimisation. *Computer & Structure*, 81 :813–824, 2003.
- [115] E. Mornet. ADN, les 50 ans de la double hélice : du concept d’hybridation moléculaire aux biopuces. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, 31 :895–899, 2003.
- [116] V.N. Morozov and T.Y. Morozova. Electrospray deposition as a method for mass fabrication of mono- and multicomponent microarrays of biological and biologically active substances. *Analytical Chemistry*, 71 :3110–3117, 1999.

- [117] T. Moulton and G.K. Ananthasuresh. Micromechanical devices with embedded electro-thermal-compliant actuation. *Sensors and Actuators A*, 90 :38–48, 2001.
- [118] R. Mukherjee, T.F. Christian, and R.A. Thiel. An actuation system for the control of multiple sma actuator. *Sensor and Actuators A*, 55 :185–192, 1996.
- [119] H. Nakazawa. *Principles of Precision Engineering*. Oxford University Press, 1994.
- [120] T. Nakazawa and A. Iimura. Microarraying head and microarrayer. *United States Patent*, (US 2002/0173048 A1), Nov. 21, 2002.
- [121] D. Niarchos. Magnetic MEMS : key issues and some applications. *Sensors and Actuators A*, 106 :255–262, 2003.
- [122] T. Okamoto, T. Suzuki, and N. Yamamoto. Microarray fabrication with covalent attachment of DNA using bubble jet technology. *Nature Biotechnology*, 18 :438–441, 2000.
- [123] J.W. Overbeck, P.T. Flowers, J.I. Montagu, M.L. Mace, and P. Honkanen. Depositing fluid specimens on substrates, resulting ordered arrays, techniques for deposition af arrays. *United States Patent*, (US 6,269,846 B1), Aug. 7, 2001.
- [124] S. Paineau, P. Andreucci, and C. Schaffnit. Microsystèmes : applications et mises en oeuvre. *Techniques de l'Ingénieur*, E 3 090, 02/2005.
- [125] J.J. Parise, L. L. Howell, and S. P. Magleby. Ortho-planar linear-motion springs. *Mechanisms and machine theory*, 36 :1281–1299, 2001.
- [126] H.-H. Park, H.-R. Kim, J.-W. Ahn, G.-Y. Song, G.-H. Oh, Y.-S. Cho, and I.-K. Choi. Spotting device for fabricating microarrays of biological samples and spotting pin inserted therein. *European Patent*, (EP 1 254 702), Nov. 26, 2002.
- [127] P.J. Park, Y.A. Cao, S.Y. Lee, J.-W. Kim, M.S. Chang, R. Hart, and S. Choi. Current issues for DNA microarrays : platform comparison, double linear amplification, and universal RNA reference. *Journal of Biotechnology*, 12 :225–245, 2004.
- [128] E. Patoor and M. Berveiller. *Technologie des alliages à mémoire de forme (Comportement mécanique et mise en oeuvre)*. HERMES Sciences Publications, 1994.
- [129] J. Peirs, D. Reynaerts, and H. Van Brussel. Scale effects and thermal considerations for micro-actuators. *Proc. of 1998 IEEE International Conference on Robotics and Automation, Leuven, Belgique*, 2 :1516–1521, 1998.
- [130] J. Peirs, D. Reynaerts, and H. Van Brussel. Design of miniature parallel manipulators for integration in a self-propelling endoscope. *Sensors and Actuators*, 85 :409–417, 2000.
- [131] J. Peirs, D. Reynaerts, and H. Van Brussel. The 'true' power of SMA micro-actuation. *Proc. of Micromechanics Europe Workshop, Cork, Ireland*, pages 217–220, 2001.

- [132] J. Piers, D. Reynaerts, and H. Van Brussel. A retrospective evaluation of sma microactuation. *Actuator 2002, 8th International Conference On New Actuators, Bremen, Germany*, pages 77–80, June 2002.
- [133] R.D. Piner, J. Zhu, F. Xu, S. Hong, and C.A. Mirkin. Dip-pen nanolithography. *Science*, 283 :661, 1999.
- [134] M. Provence. Etude biocapteurs et biopuces, Synthèse publique de l'étude Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie. Technical report, Yole Développement, 2002.
- [135] J. Qiu. *An Electrothermally-Actuated Bistable MEMS Relay for Power Applications*. PhD thesis, Massachusetts Institute of Technology, May 27, 2003.
- [136] J. Qiu, J. H. Lang, and A. H. Slocum. A centrally-clamped parallel-beam bistable mems mechanism. *The 14th IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems, Interlaken, Switzerland*, pages 353–356, 2001.
- [137] X.M. Qiu, M.G. Li, D.G. Sun, and W.H. Liu. Study on brazing of TiNi shape memory alloy with stainless steels. *Journal of Materials Processing Technology*, 176 :8–12, 2006.
- [138] E. Quandt and A. Ludwig. Magnetostrictive actuation in microsystems. *Sensors and Actuators*, 81 :275–280, 2000.
- [139] W. P. Robbins, D. L. Polla, T. Tamaeawa, D. E. Glumac, and W. Tjhen. Design of linear-motion microactuators using piezoelectric thin films. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 1 :247–252, 1991.
- [140] I. Roch. *Potentialité d'intégration des alliages à mémoire de forme en film mince dans les microsystèmes*. PhD thesis, Université de Lille I, 2001.
- [141] A. Roncin, C. Shafai, and D.R. Swatek. Electric field sensor using electrostatic force deflection of a micro-spring supported membrane. *Sensors and Actuators A*, 123–124 :179–184, 2005.
- [142] S.D. Rose. Application of a novel microarraying system in genomic research and drug discovery. *Journal of the Association for Laboratory Automation*, 3(3) :53–56, 1998.
- [143] R.A. Russell and R.B. Gordet. Improving the response of sma actuators. *IEEE International Conference on Robotics and Automation*, 3 :2299–2304, 21-27 May 1995.
- [144] E. Sarraute and I. Dufour. Micromoteurs électrostatiques à capacité variable. *Techniques de l'Ingénieur*, D 3770 :7 p., 02 / 1998.
- [145] M. Schena, D. Shalon, R.W. Davis, and P.O. Brown. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science*, 270 :467–470, 1995.

- [146] W. K. Schomburg and C. Goll. Design optimization of bistable microdiaphragm valves. *Sensors and Actuators A*, 64 :259–264, 1998.
- [147] F. Sérusclat. Rapport sur la génomique et l’informatique : l’impact sur les thérapies et l’industrie pharmaceutique. Technical report, Office parlementaire d’évaluation des choix scientifiques et technologiques, 1999.
- [148] D. D. Shin., K. P. Mohanchandra, and G. P. Carman. Development of hydraulic linear actuator using thin films SMA. *Sensors and Actuators A*, 119 :151–156, 2005.
- [149] D.D. Shin, D.-G. Lee, K.P. Mohanchandra, and G.P. Carman. Thin film NiTi microthermostat array. *Sensors and actuators A*, 130–131 :37–41, 2006.
- [150] D.D. Shoemaker and P.S. Linsley. Recent developments in DNA microarrays. *Current Opinion in Microbiology*, 5 :334–337, 2002.
- [151] A.H. Slocum. *Precision Machine Design*. Prentice Hall, 1992.
- [152] S.T. Smith. *Flexure : Elements of elastic Mechansisms*. Gordon Breach Science Publishers, 2000.
- [153] S.T. Smith and D.G. Chetwynd. *Foundations of Ultraprecision Mechanism Design*. Gordon Breach Science Publishers, 1992.
- [154] S.T. Smith and R. M. Seugling. Sensor and actuator considerations for precision, small machines. *Precision engineering*, pages 245–264, 2006.
- [155] M. Soloviev. EuroChips : spot the difference! *DDT*, 6(15) :775–777, 2001.
- [156] P. Soularue and X. Gidrol. Puces à ADN. *Techniques de l’Ingénieur*, Recherche 6 :1–10, 2002.
- [157] P. Stephani and Y. Iordanoff. Butées et paliers aérodynamiques. *Techniques de l’Ingénieur*, B 5 335, 11 / 1996.
- [158] P.H. Sydenham. Elastic design of fine mechanism in instruemnts. *Journal of Physics E : Sci. Instrum*, 17 :922–930, 1984.
- [159] H. Taha, R.S. Marks, L.A. Gheber, I. Rouso, J. Newmann, C. Sukenik, and A. Lewis. Protein printing with an atomic force sensing nanofountainpen. *Applied Physics Letters*, 83(5) :1041–1043, 2003.
- [160] S. Takeuchi and I. Shimoyama. A three-dimensional shape memory alloy microelectrode with clipping structure for insect neural recording. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 9(1) :24–31, 2000.
- [161] P.M. Taylor, A. Moser, and A. Creed. A sixty-four elements tactile display using shape memory alloys. *Displays*, 18 :163–168, 1998.
- [162] A. Thompson, S. Lucchini, and J.C.D. Hinton. It’s easy to build your own microarrayer! *Trends in Microtechnology*, 9 :154–156, 2001.

- [163] N. Tirole, D. Hauden, P. Blind, M. Froelicher, and L. Gaudriot. Three-dimensional silicon electrostatic linear microactuator. *Sensors and Actuators A*, 48 :145–150, 1995.
- [164] H. Tobushi and K. Tanaka. Deformation of a shape memory alloy helical spring. *JSME International Journal*, 34(1) :83–89, 1991.
- [165] W. Trylinski. *Fine mechanisms and precision instruments : Principles of design*. Pergamon Press, 1971.
- [166] M. Vangbooy. An analytical analysis of a compressed bistable buckled beam. *Sensors and Actuators A*, 69 :212–216, 1998.
- [167] M. Vangbooy and Y. Backlund. A lateral symmetrically bistable buckled beam. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 8 :29–32, 1998.
- [168] R. Velàzquez, E. Pissaloux, and M. Wiertlewski. A compact tactile display for the blind with shape memory alloys. *IEEE International Conference on Robotics and Automation, Orlando, Fl, USA*, May 2006.
- [169] R. Velàzquez, E. Pissaloux, M. Hafez, and J. Szewczyk. A low-cost highly-portable tactile display based on shape memory alloy micro-actuators. *IEEE International Conference on Virtual Environments, Human-Computer Interfaces and Measurement Systems, Giardini Naxos, Sicily, Italy*, July 2005.
- [170] S. Venanzi, P. Giesen, and V. Parenti-Castelli. A novel technique for position analysis of planar compliant mechanisms. *Mechanism and machine*, 2005.
- [171] S. Venkatasubbarao. Microarrays - status and prospects. *Trends in Biotechnology*, 22 :630–637, 2004.
- [172] M. Vitasse, G. Abba, and A. Eberhardt. Développement d’une tête d’impression haute densité pour la réalisation de biopuces. *Journées scientifiques du 7^{ième} Forum LABO & BIOTECH, La Défense, Paris, France*, Mar. 2006.
- [173] M. Vitasse, G. Abba, and A. Eberhardt. High productivity print head for biochip microarrayer based on shape memory alloy micro-actuator. *IARP workshop on Micro & Nano Robotics, Paris, France*, Oct. 2006.
- [174] M. Vitasse, G. Abba, and A. Eberhardt. Conception de micro-guidages compliants pour les têtes d’impression haute densité dédiées à la réalisation de puces à ADN. *17^{ième} Congrès Français de Mécanique, Troyes, France*, Paper n° 438, Sept. 2005.
- [175] M. Vitasse, G. Abba, and A. Eberhardt. Compliant micro-mechanism design for biochip microarrayer print head. *4th IFAC-Symposium on Mechatronic Systems, Heidelberg, Germany*, Paper ID 115, Sept. 2006.
- [176] B. Winzek, S. Schmitz, H. Rumpf, T. Sterzl, R. Hassdorf, S. Thienhaus, J. Feydt, M. Moske, and E. Quandt. Recent developments in shape memory thin film technology. *Materials Science and engineering A*, 378 :40–46, 2004.

- [177] R.H. Wolf and A.H. Heuer. TiNi (Shape Memory) films on silicon for MEMS applications. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 4(4) :206–212, 1995.
- [178] J.R. Yaeger. *Engineering Aspects of Shape Memory Alloys*, chapter Electrical Actuators alloy selection, processing and evaluation, pages 219–233. Butterworth-Heinemann, London, 1990.
- [179] T.Y. Yang, R.K. Shiue, and S.K. Wu. Infrared brazing of Ti₅₀Ni₅₀ shape memory alloy using pure Cu and Ti-15Cu-15Ni foils. *Intermetallics*, 12 :1285–1292, 2004.
- [180] O. Yogi, T. Kawakami, M. Yamauchi, J.Y. Ye, and M. Ishikawa. On-demand droplet spotter for preparing pico to femtoliter droplets on surfaces. *Analytical Chemistry*, 73(8) :1896–1902, 2001.
- [181] J.-P. Yonnet. Paliers et butées magnétiques passifs. *Techniques de l'Ingénieur*, D 3 568, 05 / 2002.
- [182] G. Zambelli and L. Vincent. *Matériaux et contacts, une approche tribologique*. Presses Polytechniques Universitaires Romandes, 1998.
- [183] H. Zhu and M. Snyder. Protein chip technology. *Current Opinion in Chemical Biology*, 7 :55–63, 2003.
- [184] E. Zubritsky. Spotting a microarray system. *Modern Drug Discovery*, 4(5) :59–71, 2001.

Résumé

Ce travail concerne l'étude et le développement d'une nouvelle tête d'impression dédiée à la réalisation de biopuces à ADN. Les biopuces permettent d'analyser et d'identifier en quelques heures des milliers de séquences d'ADN (ou de protéines). L'opération de fabrication des biopuces consiste à réaliser sur un substrat un arrangement matriciel et rapproché de différents composés biologiques. Parmi les différentes techniques de fabrication de biopuces actuelles, le robot micropipeteur est un appareil reconnu pour sa simplicité et sa flexibilité d'utilisation. Le procédé est fondé sur la technique de dépôt par contact de micro-pointes. Nous proposons deux solutions mécaniques complémentaires pour l'amélioration des performances du robot en terme de temps de fabrication, de flexibilité, et de précision en positionnement des dépôts. La première consiste à la conception d'un mécanisme flexible pour le guidage des outils de dépôt de la tête d'impression. Elle améliore le positionnement des pointes et le contrôle de la force d'appui lors du dépôt des solutions biologiques. Les contraintes dimensionnelles liées à l'application ont amené à concevoir un nouveau type de structure flexible. La seconde consiste en la sélection individuelle des outils de dépôt par activation verticale commandée. La tête d'impression proposée comporte 1536 outils de dépôt. La solution proposée permet de diminuer le nombre d'opération du cycle d'impression ainsi que la vitesse de déplacement vertical des outils et d'augmenter sensiblement la productivité. La fiabilité et la flexibilité du robot sont ainsi améliorées. Des actionneurs en alliage à mémoire de forme sont utilisés pour l'actionnement des outils.

Mots clés

Biopuces à ADN, procédés de réalisation de biopuces, microrobotique, guidage flexible, compliance, micro-actionneur, actionneur à alliage à mémoire de forme.

Abstract

This work is focused on the design and fabrication of a new print head for biological sample deposition to elaborate DNA biochips. Biochips allow to analyse and to detect thousands of DNA samples (or proteins) in few hours. Biochips fabrication consists in arranging biological samples in form of spots on a solid substrate forming a microarray. Among current fabrications techniques, pin microarrayer is a simple and versatile recognized process. This process is based on direct contact between thin pins and the biochip support. The deposition is made through capillary forces. We propose two mechanical solutions for the improvement of the production performances in term of production time, flexibility and precision, in correspondence with the evolution of biological analysis methods. The first consists in compliant mechanism design for pin guiding. It makes it possible to offer an accurate positioning of each print pin and increases touching force control during spot deposition operation. Low space is available for each flexible guiding and we propose a new flexible structure. The second solution is selecting pins at each printing operation by up-and-down movement of pins. Proposed print head has 1536 pins. Operations of printing are decreased and vertical displacements of pins are reduced productivity is significantly increased. Reliability and flexibility are significantly improved. Shape memory alloy microactuators are developed for pin selection.

Keywords

DNA biochip, biochip fabrication process, microrobotics, compliant guiding, micro-actuator, shape memory alloy actuator.