

**C.H.U. de Clermont-Ferrand**  
**Direction du Laboratoire**  
58 rue Montalembert  
63000 Clermont-Ferrand

**CAHIER DES CLAUSES TECHNIQUES  
PARTICULIERES**

**C.C.T.P. N° 25-GHTA-0057 du 17/07/2025**

Établi en application du Code de la commande publique relatif à :

**Fourniture de réactifs de séquençage NGS et prestations de bio-informatique  
associées pour le laboratoire du C.H.U. de Clermont-Ferrand**

## SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>2</b>
<b>ARTICLE 1 - OBJET DU MARCHE.....</b>	<b>3</b>
A. OBJET DU MARCHE .....	3
B. ALLOTISSEMENT .....	3
<b>ARTICLE 2 - DEFINITIONS DU BESOIN, FORMATIONS ET ACCOMPAGNEMENT A L'ACCREDITATION .....</b>	<b>3</b>
C. LOT 1 : CYTOGENETIQUE : ANALYSE PAR NGS POUR LA RECHERCHE DE MUTATIONS TP53 .....	3
1) <i>Détail de l'activité</i> .....	3
2) <i>Caractéristiques générales :</i> .....	3
3) <i>Formations utilisateurs et référents</i> .....	4
4) <i>Accompagnement à l'accréditation</i> .....	4
D. LOT 2 : CYTOGENETIQUE : ANALYSE BIOINFORMATIQUE DES FICHIERS FASTQ ISSUS DU NGS POUR LA DETECTION DE MUTATIONS DU TRANSCRIT BCR::ABL1 .....	5
1) <i>Détail de l'activité</i> .....	5
2) <i>Caractéristiques générales :</i> .....	5
3) <i>Formations utilisateurs et référents</i> .....	5
4) <i>Accompagnement à l'accréditation</i> .....	6
E. LOT 3 : ANATOMIE PATHOLOGIQUE : FOURNITURE DE REACTIFS DE PREPARATION DE LIBRAIRIES PAR CAPTURE ET D'UNE PRESTATION BIO-INFORMATIQUE POUR LA RECHERCHE ET L'IDENTIFICATION DE MUTATIONS SOMATIQUES ET LA DETECTION DU STATUT MICRO-SATELLITAIRE DANS LES TUMEURS SOLIDES A PARTIR D'ADN EXTRAIT DE PRELEVEMENTS FIXES ET INCLUS EN PARAFFINE PAR SEQUENÇAGE HAUT DEBIT. ....	6
1) <i>Détail de l'activité</i> .....	6
2) <i>Caractéristiques générales :</i> .....	6
3) <i>Formations utilisateurs et référents</i> .....	7
4) <i>Accompagnement à l'accréditation</i> .....	8
F. LOT 4: GENETIQUE MOLECULAIRE : FOURNITURE DE REACTIFS ET D'UNE PRESTATION BIO-INFORMATIQUE POUR LA PREPARATION DE LIBRAIRIES D'EXOMES HUMAINS ET L'ANALYSE DU SEQUENÇAGE A HAUT-DEBIT DE CES LIBRAIRIES. ....	8
1) <i>Détail de l'activité</i> .....	8
2) <i>Caractéristiques générales</i> .....	8
3) <i>Formations utilisateurs et référents</i> .....	10
4) <i>Accompagnement à l'accréditation</i> .....	10
<b>ARTICLE 3 : COMMANDES ET LIVRAISONS POUR TOUS LES LOTS .....</b>	<b>11</b>
A. COMMANDE DES REACTIFS OU RECHARGE POUR ANALYSES BIO-INFORMATIQUES. ....	11
B. DELAI DE LIVRAISON DES REACTIFS .....	11
C. LIEU DE LIVRAISON .....	11
<b>ARTICLE 4 : MAINTENANCE : .....</b>	<b>11</b>
<b>ARTICLE 5 : NOUVELLE VERSION DES REACTIFS .....</b>	<b>11</b>
<b>ARTICLE 6 : REACTIFS ET CONSOMMABLES .....</b>	<b>11</b>
A. CONFORMITE DES REACTIFS ET CONSOMMABLES .....	11
<b>ARTICLE 7 : CONTRAINTES D'ENVIRONNEMENT .....</b>	<b>13</b>
A. CONTRAINTES THERMIQUES ET ENVIRONNEMENTALES : .....	13
B. CONTRAINTES INFORMATIQUES GENERALES : .....	13
<b>ARTICLE 8 : HYGIENE, SECURITE ET ASSURANCE.....</b>	<b>13</b>
A. HYGIENE SECURITE : .....	13
<b>ARTICLE 9 : INTERLOCUTEURS .....</b>	<b>13</b>

## Article 1 - Objet du marché

### A. Objet du marché

Le présent marché a pour objet la fourniture de réactifs de séquençage NGS et prestations de bio-informatique associées pour le laboratoire du C.H.U. de Clermont-Ferrand.

Lieux d'exécution du marché :

CHU CLERMONT-FERRAND

Service	Adresse
Cytogénétique	Site Estaing 1 place Lucie et Raymond Aubrac 63003 Clermont-Ferrand cedex 1
Anatomie pathologique	Site Estaing 1 place Lucie et Raymond Aubrac 63003 Clermont-Ferrand cedex 1
Biochimie et génétique moléculaire	Site Gabriel Montpied, Centre de Biologie, 3eme étage, 58 Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand.

### B. Allotissement

Le marché est composé de 4 lots.

Lot(s)	Désignation
1	<b>Cytogénétique</b> : Analyse par NGS pour la recherche de mutations TP53
2	<b>Cytogénétique</b> : Analyse bioinformatique des fichiers FASTQ issus du NGS pour la détection de mutations du transcrit BCR::ABL1
3	<b>Anatomie pathologique</b> : Fourniture de réactifs de préparation de librairies par capture et d'une prestation bio-informatique pour la recherche et l'identification de mutations somatiques et la détection du statut micro-satellitaire dans les tumeurs solides à partir d'ADN extrait de prélèvements fixés et inclus en paraffine par séquençage haut débit.
4	<b>Génétique moléculaire</b> : Fourniture de réactifs et d'une prestation bio-informatique pour la préparation de librairies d'exomes humains et l'analyse du séquençage à haut-débit de ces librairies.

## Article 2 - Définitions du besoin, Formations et Accompagnement à l'accréditation

### C. Lot 1 : Cytogénétique : Analyse par NGS pour la recherche de mutations TP53

#### 1) Détail de l'activité

En 2025, le laboratoire souhaite établir un transfert de technologie pour le séquençage de TP53 actuellement réalisé par Séquençage Sanger. Le laboratoire souhaite réaliser cette analyse par séquençage NGS. Cette activité représente 91 demandes en 2023 et 81 demandes en 2024. Il est à noter que le service reçoit quelques échantillons pauvres (ex : liquide céphalorachidien, FFPE) par an. Avec le changement de technologie, le service prévoit une augmentation du nombre d'analyses. De plus, l'évolution de la réglementation poussera sûrement le service à faire évoluer ce panel en ajoutant quelques gènes pour proposer, à partir d'un panel identique, différentes analyses bio-informatiques en fonction des demandes.

#### 2) Caractéristiques générales :

- La fourniture d'un bundle Réactifs + Analyse, idéalement pour 96 analyses ;
- Les stratégies d'indexages possibles (UMI, UDI etc.) ;
- Quantité d'ADNg nécessaire environs 200 ng ;
- Région d'intérêt : Exon 2 à 11 + épissage (+/- 50-100 pb autour de la zone d'épissage) ;
- Possibilité de passer des ADN dégradés (FFPE, etc.) ;
- Compatibilité avec les analyses réalisées sur Séquenceur Illumina ;
- Possibilité d'évolution du panel (selon recommandations) ;
- Délai maximal de 2 jours de workflow pour obtention des librairies à partir des échantillons ;
- Sensibilité de 1% pour une couverture de 1000X ;
- Détection des variants et événements rares (SNV, séquences Alu, CNVs, fusions, splices...) ;
- Aide à l'analyse des résultats comme la classe de pathogénicité de chaque variant provenant de plusieurs sources, l'impact sur la protéine, les effets sur le transcrit, la charge allélique en pourcentage, données qualité, etc. ;
- Accès à tous les fichiers d'analyses intermédiaires ;
- Accès à la liste complète des variants détectés ;
- Mise à jour régulière de la base de données et communication des changements de classification (biologique ou thérapeutique) ;
- L'édition d'un rapport personnalisable (format PDF) pour chaque échantillon comprenant au minimum les informations clef comme l'identité de l'échantillon, les programmes utilisés, la qualité des métriques et les variants retenus par le biologiste ;
- Une traçabilité des différents outils bio-informatiques utilisés et des paramètres pour chaque analyse ;
- Participer à la validation de méthode et vérifications des analyses bio-informatique dans le cadre de développement de nouveau projet ;
- La fourniture d'un certificat de non régression à chaque mise à jour des logiciels d'analyses utilisées ;
- Les certificats de marquage CE-IVD si disponible ;
- Un support Client réactif ;
- Stockage >1To ;
- Accès de la plateforme par internet et hébergeur de données de Santé ;
- Sécurité des données (Cryptage ; RGDP), traçabilité de l'activité des utilisateurs ;
- Ergonomie (facilités d'utilisation, filtres personnalisables, etc.) ;

### 3) Formations utilisateurs et référents

Le titulaire décrit l'organisation, le calendrier et le contenu de la formation qu'il assurera en formation initiale à l'ensemble des utilisateurs du système analytique et de l'informatique associée.

La formation se fera uniquement sur les nouveaux arrivants ou en cas de changements majeurs sur la plateforme/le service.

La programmation de cette formation se fera en accord avec le service.

Le fournisseur précisera le lieu. Si la formation n'est pas sur site, la société prendra en charge l'ensemble des frais engagés.

La société chiffrera les coûts de formation, utilisateurs et référents, complémentaires en cas de retour de formation tout au long de la durée de vie du matériel.

A l'issue des formations, le fournisseur met à disposition une notice d'utilisation au format papier et en version numérique, en langue française.

### 4) Accompagnement à l'accréditation

Dans le cadre de la démarche d'accréditation, le fournisseur doit :

- Mettre les moyens et compétences adéquates pour l'accompagnement à la validation, vérification des méthodes sur la base de la liste des analyses fournie lors du marché ainsi qu'en cas de modifications de la liste et /ou des méthodes au cours du marché ;

- Prendre à sa charge les coûts associés à ces validations de méthodes (temps d'ingénieur d'application, frais de déplacement, réactifs et consommables...), si nécessaire ;

- À fournir des outils d'aide à l'accréditation : méthodologie, logiciels, bibliographie et d'aide à la rédaction des documents en vue de l'accréditation COFRAC selon la norme 15189. Ces moyens seront mis à disposition à la demande du laboratoire au

regard du calendrier d'accréditation du laboratoire. »

o La formation se fera uniquement sur les nouveaux arrivants ou en cas de changement majeur de la plateforme/ le service

## **D. Lot 2 : Cytogénétique : Analyse bioinformatique des fichiers FASTQ issus du NGS pour la détection de mutations du transcrit BCR::ABL1**

### 1) Détail de l'activité

Le service de cytogénétique effectue actuellement la recherche de mutations du domaine kinase du transcrit de fusion BCR::ABL1 (ARN) dans le contexte de la leucémie myéloïde chronique ou de la leucémie aiguë lymphoblastique Ph+ par séquençage Sanger. Cette analyse a concerné une vingtaine de cas en 2023 et une trentaine en 2024. Dans une perspective d'amélioration des performances analytiques, une méthode de recherche de mutations par NGS sera mise en place. La génération de la librairie se fera par une stratégie de PCR nichée sur l'ADNc BCR-ABL1, suivie d'une tagmentation (Illumina). La région ciblée pour la recherche de mutations se situe entre les exons 3 et 10 d'ABL1, correspondant à environ 1700 pb. Cette stratégie permettra d'élargir les indications de cette recherche, en incluant notamment les cas présentant des taux plus faibles de BCR::ABL1. Une augmentation de l'activité, estimée à une dizaine de patients supplémentaires par an, pourrait ainsi être envisagée.

### 2) Caractéristiques générales :

- o Un fichier BAM sera fourni ;
- o Adaptation du pipeline pour les analyses de séquence obtenue par amplicons ;
- o Compatibilité avec les analyses réalisées sur Séquenceur Illumina ;
- o Détection des variants et événements rares (SNV, séquences Alu, CNVs, fusions, splices...) ;
- o Aide à l'analyse des résultats comme la classe de pathogénicité de chaque variant provenant de plusieurs sources, l'impact sur la protéine, les effets sur le transcrit, la charge allélique en pourcentage, données qualité, etc. ;
- o Accès à tous les fichiers d'analyses intermédiaires ;
- o Accès à la liste complète des variants détectés ;
- o Mise à jour régulière de la base de données et communication des changements de classification (biologique ou thérapeutique) ;
- o L'édition d'un rapport personnalisable (format PDF) pour chaque échantillon comprenant au minimum les informations clef comme l'identité de l'échantillon, les programmes utilisés, la qualité des métriques et les variants retenus par le biologiste ;
- o Une traçabilité des différents outils bio-informatiques utilisés et des paramètres pour chaque analyse ;
- o Participer à la validation de méthode et vérifications des analyses bio-informatique dans le cadre de développement de nouveau projet ;
- o La Fourniture d'un certificat de non régression à chaque mise à jour des logiciels d'analyses utilisées
- o Les certificats de marquage CE-IVD si disponible ;
- o Un support Client réactif ;
- o Stockage >1To ;
- o Accès de la plateforme par internet et hébergeur de données de Santé ;
- o Sécurité des données (Cryptage ; RGDP), traçabilité de l'activité des utilisateurs ;
- o Ergonomie (facilités d'utilisation, filtres personnalisables, etc.)

### 3) Formations utilisateurs et référents

Le titulaire décrit l'organisation, le calendrier et le contenu de la formation qu'il assurera en formation initiale à l'ensemble des utilisateurs du système analytique et de l'informatique associée.

La formation se fera uniquement sur les nouveaux arrivants ou en cas de changements majeurs sur la plateforme/le service.

La programmation de cette formation se fera en accord avec le service.

Le fournisseur précisera le lieu. Si la formation n'est pas sur site la société prendra en charge l'ensemble des frais engagés.

La société chiffrera les coûts de formation, utilisateurs et référents, complémentaires en cas de retour de formation tout au long de la durée de vie du matériel.

A l'issue des formations, le fournisseur met à disposition une notice d'utilisation au format papier et en version numérique, en langue française.

#### 4) Accompagnement à l'accréditation

Dans le cadre de la démarche d'accréditation, le fournisseur doit :

- o Mettre les moyens et compétences adéquates pour l'accompagnement à la validation, vérification des méthodes sur la base de la liste des analyses fournie lors du marché ainsi qu'en cas de modifications de la liste et /ou des méthodes au cours du marché ;
- o Prendre à sa charge les coûts associés à ces validations de méthodes (temps d'ingénieur d'application, frais de déplacement, réactifs et consommables...), si nécessaire ;
- o À fournir des outils d'aide à l'accréditation : méthodologie, logiciels, bibliographie et d'aide à la rédaction des documents en vue de l'accréditation COFRAC selon la norme 15189. Ces moyens seront mis à disposition à la demande du laboratoire au regard du calendrier d'accréditation du laboratoire. »
- o La formation se fera uniquement sur les nouveaux arrivants ou en cas de changement majeur de la plateforme/ le service.

### **E. Lot 3 : Anatomie Pathologique : Fourniture de réactifs de préparation de librairies par capture et d'une prestation bio-informatique pour la recherche et l'identification de mutations somatiques et la détection du statut micro-satellitaire dans les tumeurs solides à partir d'ADN extrait de prélèvements fixés et inclus en paraffine par séquençage haut débit.**

#### 1) Détail de l'activité

La connaissance du profil génétique des tumeurs solides fait partie intégrante du diagnostic anatomopathologique, ainsi que des recommandations de prise en charge thérapeutique dans divers types de cancers.

La connaissance du statut moléculaire tumoral permet d'optimiser le traitement de chaque patient (thérapies ciblées, immunothérapie...) et ainsi de lui éviter des prescriptions inefficaces et coûteuses. Certaines anomalies moléculaires tumorales peuvent également permettre d'orienter le patient vers une consultation d'oncogénétique.

#### 2) Caractéristiques générales :

Le volume annuel d'analyses à réaliser par séquençage haut débit est estimé à 350 à 400.

La solution proposée doit répondre à l'ensemble des éléments suivants:

- Fournir les réactifs nécessaires à la préparation de librairies par capture pour la recherche de mutations somatiques et la détection du statut micro-satellitaire (MSS/MSI) dans les tumeurs solides à partir d'échantillons d'ADN extraits de prélèvements fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE) par séquençage haut débit. La possibilité de réaliser des librairies à partir de prélèvements tissulaires frais non fixés constituera une valeur ajoutée.

- La quantité d'ADN initial (input) requise par librairie sera < 250 ng.

- Permettre l'identification des librairies produites par un double indexage, avec indexes uniques.

- Permettre le séquençage a minima des gènes ou des exons listés dans le tableau suivant (les exons requis obligatoires sont mentionnés. Dans certains cas, seuls les hotspots symbolisés par \* peuvent être recherchés) :

Gène	n° exons	Seq référence	Gène	n° exons	Seq référence	Gène	n° exons	Seq référence
AKT1	3	NM_005163	FGFR3	7,9,14,16	NM_000142	MAP2K1	2,3	NM_002755
ALK	21 à 25	NM_004304	GNA11	4,5	NM_002067	MET	2,14 à 20	NM_001127500
BRAF	11,15	NM_004333	GNAQ	4,5	NM_002072	NRAS	2 à 4	NM_002524
CDK4	2	NM_000075	GNAS	8	NM_000516	PDGFRA	12,14,17,18	NM_006206
CDKN2A	1*,2,3	NM_000077	H3F3A	2*	NM_002107	PIK3CA	3,8,10,21	NM_006218
CTNNB1	3	NM_001904	H3F3B	2*	NM_005324	POLD1	8 à 12	NM_002691
EGFR	18 à 21	NM_005228	HIST1H3B	1	NM_003537	POLE	9 à 14	NM_006231
ERBB2	8,17,20	NM_004448	HRAS	2 à 4	NM_005343	RET	11,13,15,16	NM_020975
ERBB4	10,12	NM_005235	IDH1	4	NM_005896	ROS1	38*,41*	NM_002944
FBXW7	7 à 11	NM_033632	IDH2	4	NM_002168	SMAD4	8 à 12	NM_005359
FGFR1	12,14	NM_015850	KIT	9,11,13,17,18	NM_000222	TERT	promoteur*	NM_198253
FGFR2	7,12,14	NM_000141	KRAS	2 à 4	NM_004985	TP53	tous exons	NM_000546

- Préciser la taille du panel proposé en kb.
- Permettre la détection du statut microsatellitaire (MSS/MSI) par l'analyse d'au-moins 6 marqueurs. La liste de ces marqueurs sera précisée.
  - Les bibliothèques produites doivent être compatibles avec le séquençage haut débit sur séquenceur Illumina (MiSeq, MiSeq100 Plus a minima).
  - Capacité de multiplexage de 12 bibliothèques minimum sur flow cell Illumina V2.
  - Fournir une prestation d'analyse bio-informatique permettant l'identification de variants somatiques (SNV, ins/del) annotés selon la nomenclature internationale HGVS et la détection du statut microsatellitaire, avec visualiseur de données, filtreur.
  - Permettre l'identification de variants à une fréquence allélique minimum de 1% pour une profondeur de 1000X.
  - Les versions des bases de données utilisées pour l'annotation des variants doivent être disponibles sur la plateforme d'analyse bio-informatique. Un lien direct permettant l'accès aux principales bases et outils (COSMIC, ClinVar, IGV, Alamut...) sera apprécié.
  - Générer un rapport de qualité des données exportable pour chaque échantillon (score Phred, profondeur de lecture, données de couverture...)
  - Générer un rapport de résultats exportable pour chaque échantillon. La possibilité de personnaliser ce dernier sera appréciée. La possibilité d'exporter les données et résultats sous format .xls, .csv...sera appréciée.
  - Proposer une traçabilité des différents outils bio-informatiques utilisés pour chaque analyse.
  - Préciser la durée d'analyse des données brutes sur la plateforme d'analyse bio-informatique.
  - Fournir un support technique et un accompagnement au moment de la mise en place de la solution proposée et de la validation in situ, dans son utilisation quotidienne, en cas d'évolution technique (mise à jour du panel de gènes...) ou bio-informatique (mise à jour importante des algorithmes). Un rapport des performances analytiques et/ou un rapport de non régression le cas échéant seront également fournis.
  - Fournir une solution de stockage des données bio-informatiques sur serveur(s) localisé(s) en France. Une labellisation Hébergeur de Données de Santé est indispensable.
  - Capacité de stockage de l'ensemble des données (données brutes, fichiers intermédiaires, fichiers annotés, rapports/données qualité) de 2 To ou pour 5 ans minimum.
  - Fournir tout document requis dans le cadre de l'accréditation COFRAC (instructions techniques, procédure de mise à jour des algorithmes, certificats divers...).
  - Préciser les délais moyens de livraison et de péremption des réactifs.

### 3) Formations utilisateurs et référents

Le titulaire décrit l'organisation, le calendrier et le contenu de la formation qu'il assurera en formation initiale à l'ensemble des utilisateurs du système analytique et de l'informatique associée.

La formation obligatoirement dispensée en français intègrera :

- Une formation des utilisateurs :
  - 1 Ingénieur
  - 4 Techniciens

La programmation de cette formation se fera en accord avec le service.

Le fournisseur précisera le lieu. Si la formation n'est pas sur site la société prendra en charge l'ensemble des frais engagés

A l'issue des formations, le fournisseur met à disposition une notice d'utilisation au format papier et en version numérique, en

langue française.

#### 4) Accompagnement à l'accréditation

Dans le cadre de la démarche d'accréditation, le fournisseur doit :

- mettre les moyens et compétences adéquates pour l'accompagnement à la validation, vérification des méthodes sur la base de la liste des analyses fournie lors du marché ainsi qu'en cas de modifications de la liste et /ou des méthodes au cours du marché :
- prendre à sa charge les coûts associés à ces validations de méthodes (temps d'ingénieur d'application, frais de déplacement, réactifs et consommables...), si nécessaire.
- à fournir des outils d'aide à l'accréditation : méthodologie, logiciels, bibliographie et d'aide à la rédaction des documents en vue de l'accréditation COFRAC selon la norme 15189.

Ces moyens seront mis à disposition à la demande du laboratoire au regard du calendrier d'accréditation du laboratoire. »

### **F. Lot 4: Génétique moléculaire : Fourniture de réactifs et d'une prestation bio-informatique pour la préparation de librairies d'exomes humains et l'analyse du séquençage à haut-débit de ces librairies.**

#### 1) Détail de l'activité

L'UF de Génétique Moléculaire, rattachée au service de Biochimie et Génétique moléculaire assure le diagnostic génétique, en pré-natal et post-natal, de différentes pathologies monogéniques de l'enfant et de l'adulte, en particulier dans le champ des anomalies rares du développement (malformations congénitales et déficience intellectuelle). L'unité est accréditée (ISO 15189:2022) pour les examens réalisés.

Depuis septembre 2020, l'unité réalise le séquençage d'exomes complets humains sur le séquenceur NextSeq500 et prochainement sur le NextSeq1000. Le nombre d'exomes réalisés atteint 350 à 400 réactions par an. Selon l'indication et la disponibilité des échantillons, ces analyses sont réalisées uniquement sur le cas index (solo) ou en trio (parents-enfant) pour déterminer le mode de transmission de la pathologie.

Dans ce contexte, l'UF de génétique moléculaire souhaite conclure un marché pour la fourniture :

- des réactifs nécessaires à la préparation des librairies d'exomes complets humains et
- d'une prestation bio-informatique d'analyse des données issues du séquençage de ces librairies sur séquenceur Illumina.

#### 2) Caractéristiques générales

Sous-lot 1 : Fourniture des réactifs permettant la préparation de librairies pour l'analyse par séquençage nouvelle génération d'exomes complets humains.

La préparation de librairies doit remplir les critères suivants :

- Préparation des librairies sur 2 jours maximum
- Fragmentation enzymatique
- Enrichissement par capture
- Hybridation des sondes sur la nuit
- Double indexage unique des échantillons
- Pooling pré-capture (au minimum 8 échantillons couverture 98% à 30X)
- Compatible avec la technologie Illumina
- ADN extraits de tissus, sang, liquide amniotique
- Quantité initiale d'ADN  $\leq 50\text{ng}$
- Cible diagnostique doit combiner au minimum les bases de données Refseq, CCDS et GENCODE
- Possibilité d'ajouter des cibles supplémentaires au panel
- Disponibilité d'un protocole validé **sans utilisation** d'un concentrateur type SpeedVac
- Préparation manuelle des librairies par série de 8 ou 16 échantillons



Le fournisseur doit également préciser :

- Si le protocole est automatisable et sur quel(s) automate(s)
- La disponibilité d'un protocole rapide (notamment pour l'étape d'hybridation)
- La possibilité d'utilisation de codes-barres moléculaires (UMI)
- Les différents conditionnements disponibles
- Les différentes versions de réactifs disponibles
- Les délais moyens de péremption des réactifs et de livraison
- La compatibilité de la solution avec d'autres fournisseurs de technologie de séquençage

Sous-lot 2 : Fourniture de prestations d'analyses bio-informatiques des données de séquençage d'exomes complets humains.

La solution à fournir doit couvrir l'ensemble des étapes d'analyse bio-informatique du fichier brut de séquençage (fastq) aux listes de variations (alignement des séquences, appel des variants, annotation des variants). Elle doit également permettre de visualiser de manière simple et intuitive les variations obtenues et de les filtrer afin de sélectionner les plus pertinentes.

La solution proposée devra remplir les critères suivants :

- Détection et visualisation des variations ponctuelles (SNP et indels) et des variations du nombre de copies (CNV)
- Application optimisée pour la recherche de variations constitutionnelles sur échantillon unique
- Application optimisée pour la recherche de variations constitutionnelles sur trio d'échantillons (ou plusieurs échantillons d'une même famille)
- Filtration et tri des variations selon des critères sélectionnés par l'utilisateur
- Filtration des variations en fonction de cibles diagnostiques restreintes paramétrables par l'utilisateur (panel « in silico »)
- Possibilité d'afficher / masquer des données selon les besoins des utilisateurs (ex. : fréquence population générale, scores algorithmes, pLI ...)
- Module de classification semi-automatique selon les recommandations ACMG
- Module de classification et annotation manuelle des variations (base de données interne)
- Possibilité d'ajouter des données phénotypiques (ontologie HPO ou mots-clefs) pour le tri des variations
- Outil permettant de visualiser la couverture des régions d'intérêt
- Outil permettant de visualiser et de naviguer sur les alignements de séquence (BAM)
- Accès à un ensemble de métriques qualités permettant le suivi de la qualité du séquençage et de l'analyse des variations (couverture, profondeur, pourcentage de duplication, spécificité...)
- Accès aux fichiers d'analyses intermédiaires
- Présence de liens vers des bases de données publiques (telles que ClinVar, gnomAD, OMIM...)
- Interopérabilité avec les principaux fournisseurs de réactifs de préparation de librairies
- Possibilité de générer des fichiers d'export des variations filtrées (type fichier Excel)
- Plate-forme avec une connexion sécurisée et des comptes utilisateurs individuels
- Traçabilité des actions réalisées par les différents utilisateurs
- Traçabilité des versions de logiciels et bases de données utilisés
- Mises à jour régulières des bases de données publiques utilisées (préciser la périodicité) avec information de date de mise à jour facilement accessible
- Transfert sécurisé des données
- Confidentialité des données
- Solution bio-informatique certifiée ISO et marquée CE-IVD/IVDR
- Hébergement des données sur des serveurs certifiés HDS (hébergeur des données de santé)
- Accompagnement à la mise en place de l'accréditation COFRAC et fourniture des documents utiles pour l'accréditation (certificats, documentations techniques...)
- Fourniture de rapports de non-régression en cas de mise à jour importante des pipelines
- Reprise des antériorités des exomes analysés précédemment dans le secteur, décrire comment se déroule cette reprise et si elle engendre des coûts supplémentaires.
- Possibilité de développer un modèle local pour l'analyse des CNV

Le fournisseur doit également préciser :

- Les versions du génome de référence disponibles
- La liste détaillée des bases de données et algorithmes de prédiction utilisés pour l'annotation des variations
- La disponibilité d'un lien vers une application permettant de prédire les effets d'une variation génétique, notamment sur l'épissage (type Mobidetails) serait appréciée
- La prise en charge des fichiers fastQ au format de compression DRAGEN ORA.
- La taille du stockage ainsi que le temps de conservation des données compris dans l'offre
- Le temps de transfert des fichiers fastq selon leur taille
- Le temps moyen d'analyse des exomes solo et trio
- Les prérequis au niveau du matériel informatique de l'utilisateur
- Les modalités du support aux utilisateurs
- Les modalités de suivi des modifications apportées aux solutions (notes de version, certificats de non-régression, actualités...)
- Les autres pipelines disponibles (ex. : RNA-seq, Methyl-seq...) ou en cours de développement
- La disponibilité d'un module de visualisation des données de CNV obtenues par CGH array (collaborations avec le service de Cytogénétique)
- La compatibilité des fichiers d'export pour un import vers les SGLs (GLIMS en particulier)
- La périodicité des mises à jour des bases de données
- Les possibilités éventuelles d'interrogation de l'outil pour rechercher dans les données de l'utilisateur
  - a-1 variant en particulier : Présence chez plusieurs patients ?
  - b-1 gène en particulier : Liste des patients porteurs de variants dans ce gène

De plus, afin de réaliser notre choix, nous souhaitons obtenir un compte temporaire pour accéder à la solution bioinformatique proposée et analyser au moins 8 de nos échantillons (16 fichiers fastQ) solo ou trio.

### 3) Formations utilisateurs et référents

Le titulaire décrit l'organisation, le calendrier et le contenu de la formation qu'il assurera en formation initiale à l'ensemble des utilisateurs du système analytique et de l'informatique associée.

La formation obligatoirement dispensée en français intégrera une formation au système analytique pour les techniciens et ingénieur concernés et une formation à l'application bio-informatique pour l'ensemble des utilisateurs du service (techniciens, ingénieur et biologistes) :

- 1 ingénieur
- 6 techniciens
- 4 biologistes

La programmation de cette formation se fera en accord avec le service.

Le fournisseur précisera le lieu. Si la formation n'est pas sur site la société prendra en charge l'ensemble des frais engagés.

### 4) Accompagnement à l'accréditation

Dans le cadre de la démarche d'accréditation, le fournisseur doit :

- Mettre les moyens et compétences adéquates pour l'accompagnement à la validation, vérification des méthodes sur la base de la liste des analyses fournie lors du marché ainsi qu'en cas de modifications de la liste et /ou des méthodes au cours du marché.
- Prendre à sa charge les coûts associés à ces validations de méthodes (temps d'ingénieur d'application, frais de déplacement, réactifs et consommables...), si nécessaire.
- À fournir des outils d'aide à l'accréditation : méthodologie, logiciels, bibliographie et d'aide à la rédaction des documents en vue de l'accréditation COFRAC selon la norme 15189.

Ces moyens seront mis à disposition à la demande du laboratoire au regard du calendrier d'accréditation du laboratoire.

### **Article 3 : Commandes et livraisons pour tous les lots**

#### **A. Commande des réactifs ou recharge pour analyses bio-informatiques.**

A l'issue de la notification du présent marché, des bons de commande seront émis au(x) fournisseur(s) retenu(s) en fonction des besoins.

#### **B. Délai de livraison des réactifs**

La livraison du matériel devra intervenir dans un délai que le fournisseur indiquera dans son cadre de réponse technique. Aussi le fournisseur prend pleinement connaissance de cette exigence lorsqu'il répond au marché.

Ce délai commence à courir à la date de réception par le fournisseur du bon de commande.

#### **C. Lieu de livraison**

Le lieu de livraison sera stipulé sur le bon de commande.

Toute modification à apporter ou tout ajustement à réaliser est à la charge du fournisseur.

### **Article 4 : MAINTENANCE :**

**SANS OBJET**

### **Article 5 : NOUVELLE VERSION DES REACTIFS**

Le fournisseur est tenu de présenter toute évolution et nouvelle version de réactifs qui seraient commercialisées pendant la durée d'exécution du marché.

Pour tous les lots, le soumissionnaire indiquera quelle est la procédure pour faire évoluer les panels demandés. Ces évolutions devront faire l'objet d'un chiffrage dans l'offre remise par le soumissionnaire.

### **Article 6 : REACTIFS ET CONSOMMABLES**

#### **A. Conformité des réactifs et consommables**

- Les réactifs et consommables proposés devront être conformes aux normes en vigueur :
  - Normes ISO 15189
  - Marquage en adéquation avec la nature des consommables CE-IVD ou CE-IVDR) serait un plus :
    - Dans la positive, les candidats joindront le(les) certificats(s) de marquage CE des DMDIV et attestation(s) de conformité et annexe(s) se rapportant au dispositif proposé.
- La documentation jointe :
  - La notice d'utilisation de chaque produit devra être fournie en français (sous format informatique serait un plus) ;
    - Pour les pièces : nature, type de matériaux avec pureté ;
    - Pour les solutions de calibrage : certificat associé indiquant les concentrations maximales d'impuretés et la traçabilité à partir de l'étalon international (quand il existe).
  - Chaque produit devra être accompagné d'une fiche de données de sécurité (sous format informatique obligatoirement), d'une fiche technique et d'une fiche de stress;

- Le fournisseur pourra joindre à sa proposition des publications concernant l'évaluation des produits.
- Délai de livraison :
- Le délai de livraison est fixé à 10 jours ouvrés maximum (soit 2 semaines calendaires) à la date d'envoi du bon de commande par le CHU sauf cas contraire indiqué sur le bon de commande ;
  - Le fournisseur pourra s'engager sur un délai de livraison plus court.
- Conditionnement :
- Le fournisseur proposera un conditionnement principal correspondant au volume annuel et journalier des différents services concernés du laboratoire et à l'organisation de travail ;
  - Dans sa proposition de prix, le fournisseur proposera et chiffrera l'ensemble des conditionnements disponibles ce qui permettra au service d'adapter ses commandes en fonction des fluctuations de son activité au cours de l'année ;
  - Pour les réactifs et consommables devant être stockés à +4°C et à -20°C, les contenants des consommables et réactifs devront être adaptés à un stockage à +4°C et -20°C (hygiène et sécurité).
- Lot :
- Un suivi de lot devra être réalisé sur au moins une durée de 12 mois minimum. Dans le cas où la période précisée ci-dessus ne peut être honorée, le fournisseur devra préciser la durée qu'il peut assurer ;
  - Dans le cas d'une rupture de lot dans le conditionnement principal retenu en deçà de la période définie dans la consultation, le fournisseur proposera un autre conditionnement sans surcoût par rapport à celui retenu ;
- Certificat de conformité :
- Le fournisseur s'engagera à fournir les certificats de conformité à chaque changement de lot ;
  - Si les certificats ne sont pas fournis à chaque livraison, la procédure pour les obtenir devra être décrite de façon précise.
- Condition de livraison :
- Le fournisseur indiquera clairement les conditions de livraison des différents réactifs. Pour les réactifs devant être stockés à une température précise mais pouvant être transportés à température ambiante, il fournira les fiches de stress correspondantes.
  - Le fournisseur fournira au CHU les preuves lors de la livraison du respect des conditions de transport (température) pour les produits ou consommables le nécessitant. En cas de non-fourniture des preuves ou de non-respect des écarts maximums tolérés (EMT), le CHU se réserve le droit de retourner aux frais du fournisseur le produit ou consommable concerné. Le fournisseur devra alors renvoyer sans surcoût et dans les conditions de transport adéquates les produits ou consommables concernés.
- Certificat de métrologie :
- Les certificats de métrologie ne seront demandés que pour certains lots. Cette demande sera alors précisée dans les descriptions techniques des lots concernés ;
  - Le fournisseur s'engagera alors à fournir les constats de vérification métrologique avec les preuves de raccordements métrologique COFRAC ou d'un organisme disposant d'une reconnaissance mutuelle des accréditations entre organismes signataires des accords EA, et IAF et ILAC sur les marchés extra-européens ;
  - Si les certificats ne sont pas fournis à chaque livraison, la procédure pour les obtenir devra être décrite de façon précise.
- Péremption :
- Le candidat devra pour chaque réactif, consommables, préciser la durée de validité du produit à la réception dans le service ou le magasin ;

Cette durée devra être supérieure ou égale à 12 mois.

Dans le cas où la période précisée ci-dessus ne peut être honorée, le fournisseur devra préciser la durée qu'il peut assurer.

➤ **Politique de développement durable :**

- Le fournisseur doit décrire de manière précise la politique de développement durable mise en place au sein de son entreprise (réduction des émissions de CO2..., gestion des ressources, gestion des déchets...) ;
- Si le fournisseur fait appel à un prestataire de services pour les livraisons de ses produits, il doit décrire de façon précise la politique de développement durable de son prestataire externe ;
- Le fournisseur précise si les contenants utilisés pour le stockage et le transport des réactifs et consommables sont recyclables ;

➤ **Accès et formation :**

- Le fournisseur laissera libre accès et/ou produira toutes les informations techniques concernant les réactifs et consommables (documents, références à des banques de données...) il s'engage aussi à former le laboratoire à l'utilisation des réactifs et consommables.

Le fournisseur fournira un certificat d'exclusivité de distribution pour tous les réactifs et consommables listés.

## **Article 7 : CONTRAINTES D'ENVIRONNEMENT**

### **A. Contraintes thermiques et environnementales :**

**SANS OBJET**

### **B. Contraintes informatiques générales :**

Le fournisseur prend connaissance de l'annexe au présent document « **Eléments DSI** » précisant les contraintes liées à l'informatique.

## **Article 8 : HYGIENE, SECURITE et ASSURANCE**

### **A. Hygiène sécurité :**

L'Etablissement s'engage à assurer les conditions de sécurité d'usage des personnels du Titulaire pendant leurs interventions de maintenance, et à garantir l'accès au matériel sous réserve du respect des consignes d'hygiène et de sécurité applicables aux services concernés.

## **Article 9 : INTERLOCUTEURS**

- Ingénieur au sein du service de Cytogénétique

Mr SION Jean-Melaine,

[jmsion@chu-clermontferrand.fr](mailto:jmsion@chu-clermontferrand.fr)

Tel : 04 73 75 05 95

- Ingénieur au sein du service d'Anatomie et cytologie pathologiques

Mme JARROUSSE Anne-Sophie,

[asjarrousse@chu-clermontferrand.fr](mailto:asjarrousse@chu-clermontferrand.fr)

Tel : 04 73 75 05 17

- Ingénieur au sein du service de Génétique moléculaire

Mme LANGLAIS Sarah,

[slanglais@chu-clermontferrand.fr](mailto:slanglais@chu-clermontferrand.fr)

Tel : 04 73 75 18 49

- Cellule achat du laboratoire

Nathalie Mitais et Sébastien Pireyre

[celluleachatlabo@chu-clermontferrand.fr](mailto:celluleachatlabo@chu-clermontferrand.fr)

Tel : 04 73 751 558 ou 04 73 751 504