



CCTP 2025-07-2
CAHIER DES CLAUSES TECHNIQUES PARTICULIERE

**Système Itératif De Multiplexing Protéique Spatial Basé Sur L'utilisation
De Marqueurs Fluorescents**

CNRS UMS 3556 – BioCore
Plateforme MicroPICell
IRS UN - 8 Quai Moncousu – BP 70721
44007 Nantes cedex 1 - France

Cadre du projet

La plateforme MicroPICell est une unité de service intégrée à l'UMS BioCore (UAR CNRS 3556, Inserm, Nantes Université) et à la SFR François Bonamy. Elle constitue l'une des plateformes technologiques de référence en imagerie cellulaire et tissulaire à Nantes, au service de projets de recherche fondamentale, translationnelle et pré-clinique.

Depuis le début de l'année 2025, la plateforme MicroPICell a intégré l'infrastructure ligérienne de Biologie Spatiale SPOT. Portée par l'UMS BioCore, l'infrastructure fédère 9 laboratoires de recherche et plusieurs plateformes technologiques. La Biologie Spatiale et les technologies associées sont en plein essor depuis quelques années représentant de nombreux challenges.

L'ambition de l'infrastructure est de pouvoir proposer aux utilisateurs une offre intégrée de l'analyse de l'ensemble du transcriptome au niveau spatial et multicellulaire, à l'analyse de centaines ou milliers de gènes au niveau de la cellule unique ou subcellulaire, jusqu'à la validation haute résolution de plusieurs dizaines biomarqueurs à l'échelle protéique.

Dans le cadre de son développement stratégique, MicroPICell souhaite se doter d'un système de multiplexing protéique à haut contenu pour l'analyse tissulaire spatialement résolue. Ce besoin découle :

- D'une demande croissante des unités de recherche locales et partenaires pour des approches de phénotypage cellulaire multiplexé sur tissus,
- D'une nécessité d'intégration d'outils innovants dans des projets financés (ANR, INCa, Europe),
- De l'objectif de renforcer l'attractivité scientifique et technologique de la plateforme à l'échelle régionale et nationale.

Le présent marché vise donc l'acquisition, l'installation, la formation, et la maintenance d'un système itératif de multiplexage protéique basé sur l'utilisation de marqueurs fluorescents automatisé permettant :

- L'analyse conjointe de plusieurs dizaines de marqueurs protéiques et/ou ARN sur une même coupe histologique,
- une restitution spatiale de haute résolution,
- une interopérabilité avec les outils d'analyse d'image tiers.

L'équipement doit s'insérer dans l'environnement technique de la plateforme et venir en complément des microscopes confocaux, scanners de lames et outils d'analyse existants.

Sommaire

I Caractéristiques des équipements de base demandés	4
I.1 Description des prestations	4
I.1.1 Performance d'imagerie	4
I.1.2 Capacité de traitement	4
I.1.3 Qualité et flexibilité des réactifs	4
I.1.4 Multimodalité	5
I.1.5 traitements d'image	5
I.1.6 Poste informatique	6
I.1.7 Formation	6
I.1.8 Garantie	7
I.1.9 Contrat de maintenance	7
II Prestations supplémentaires éventuelles (PSE)	8
II.1 PSE 1 : Garantie 1 an	8
II.2 PSE 2 : Garantie 2 ans	8
II.3 PSE 3 : Garantie 3 ans	8
III Livraison, installation et admission de la prestation	8
III.1 Livraison et installation	8
III.2 Admission de la prestation	9

I Caractéristiques des équipements de base demandés

Descriptif général

Acquisition d'un système de marquage et d'imagerie tissulaire permettant l'analyse hautement multiplexée de marqueurs protéiques (et potentiellement ARN) sur des coupes histologiques, avec conservation du contexte spatial et compatibilité avec des approches analytiques tierces. La technologie de multiplexing proposée doit être basée sur une méthode automatisée de révélation / retrait du signal.

I.1 Description des prestations

I.1.1 Performance d'imagerie

- Vitesse d'acquisition : le système doit permettre une imagerie adaptée à des workflows à haut débit. Une estimation du temps d'acquisition pour 1 échantillon (5x5 mm) et 20 marqueurs et 2 échantillons (5x5 mm) positionnés sur 2 lames différentes et 20 marqueurs est demandée.
- Surface imageable : préciser les surfaces minimale et maximale qui peuvent être imagées, avec possibilité de ciblage/sélection manuelle de zones d'intérêt.
- Compatibilité TMA (Tissue MicroArray) : le système doit être capable d'imager des échantillons TMA avec gestion automatique des zones tissulaires d'intérêt (identification automatique des spots TMA et autofocus).
- Résolution optique et taille des pixels dans les images : spécifier la résolution optique atteignable ainsi que la taille des pixels dans les images générées.
- Système optique : spécifier les caractéristiques des filtres intégrés au système.

I.1.2 Capacité de traitement

- Nombre de lames traitables simultanément : préciser le nombre de lames pouvant être traité en parallèle sur un même run.
- Taille maximale du panel : la technologie proposée doit permettre la détection d'au moins 40 marqueurs sur un même échantillon, avec extension possible à plus selon l'évolution de la technologie.
- Capacité d'évolutivité : préciser dans le descriptif technique si le système peut offrir des perspectives d'évolution, telles que l'ajout de nouveaux modules, l'augmentation du nombre de paramètres détectables ou l'intégration de futures avancées logicielles et matérielles.
- Gestion des tâches logicielles de prétraitement : le soumissionnaire précisera si les opérations de prétraitement des images (voir partie « I.1.5.1 à I.1.5.4 traitement images ») sont réalisées en temps réel, c'est-à-dire en parallèle de l'acquisition, ou de manière différée, après l'acquisition des images.

I.1.3 Qualité et flexibilité des réactifs

- Compatibilité avec différentes modalités de préparation des échantillons : le système doit pouvoir prendre en charge des échantillons de type FFPE (formalin-fixed paraffin-embedded) et FF (fresh frozen).

- Nombre d'anticorps validés : le fournisseur doit proposer un catalogue exhaustif de marqueurs validés (FFPE et FF).
 - Anticorps : indiquer le type d'anticorps compatibles à la technologie (anticorps directement couplés ou non, etc...) ainsi que le volume nécessaire par échantillon.
 - Validation d'anticorps hors catalogue : le système doit permettre l'intégration et la validation d'anticorps utilisateurs (hors du catalogue validé par le constructeur), avec documentation du protocole de validation (une attention importante sera portée à ce critère technique).
- Réactifs et consommables : lister les réactifs et consommables nécessaires au workflow multiplexing.

I.1.4 Multimodalité

- Révélation d'ARN : le système doit permettre, en plus des protéines, la détection simultanée ou alternée d'ARN (transcriptomique spatiale), sur la même plateforme ou via modules complémentaires.
- Autre post-traitement: la lame préparée doit pouvoir être traitée post acquisition multiplexing protéique (exemple coloration type HPS).

I.1.5 traitements d'image

Les images générées doivent faire l'objet d'un ensemble de traitements standardisés post-acquisition, en amont de l'analyse biologique ou spatiale, afin de garantir une qualité d'image homogène, une comparabilité inter-marqueurs et inter-échantillons et une interopérabilité avec les outils d'analyse en aval. Les traitements d'images requis sont listés ci-après.

1. Correction d'homogénéité de champ

Compensation des variations potentielles d'éclairage sur le champ (shading correction).
Application si besoin de corrections flat-field ou normalisation d'intensité.

2. Assemblage (stitching)

Reconstitution d'une image complète à partir des tuiles acquises.
Alignement précis des champs pour restituer la zone analysée.

3. Recalage inter-cycles (registration)

Alignement des images issues de cycles successifs de marquage (multiplex itératif).
Utilisation de marqueurs de référence (ex. Dapi) pour une superposition précise.

4. Réduction du bruit de fond (background correction)

Application de filtres ou méthodes de soustraction adaptative.
Optimisation canal par canal en fonction des fluorophores utilisés.

5. Analyse

(En italique explication ou exemple des attendus)

Méthodes de segmentation (*y compris la capacité à utiliser des méthodes non implémentées par import de masque par exemple*)

Possibilités de contrôle qualité et de nettoyage de données (*par exemple correction post génération des artefacts intensités, détection de mauvaises segmentations, détection et correction artefacts, lateral spillover...*)

Possibilités de création de populations (*par exemple basé clustering TSNE et UMAP, par cytofluorogramme, autres méthodes de clustering, capacités de fusion ou fission de populations ...*)

Possibilité de visualisation des images (*gestion grosses données, réglages contrastes, visualisation des populations sur un choix de marqueurs ...*)

Outils d'analyse des populations spatiales (*par exemple étude de voisinage interpopulations, de distance à une zone particulière, comparaison des intensités de tous les marqueurs des populations ...*)

6. Export des images et des métadonnées

Images multicanaux exportées aux formats standards (ome-tiff, tiff stack...)

Export des métadonnées associées (fichiers xml, json, csv...)

Compatibilité avec les principaux logiciels d'analyse : qupath, Icy, cellprofiler, visiopharm, etc.

Le système doit intégrer ces traitements de façon automatisée ou semi-automatisée, et permettre à l'utilisateur de vérifier les résultats à chaque étape, d'exporter les données dans des formats interopérables et adapter les paramètres de traitement si besoin.

Le détail de l'intégralité de la solution en réponse à ce paragraphe I.1.5 « traitements d'image post-acquisition » sera précisé dans l'offre technique du titulaire. Le soumissionnaire précisera si les opérations de prétraitement des images (I.1.5.1 à I.1.5.4) sont réalisées en parallèle de l'acquisition, ou de manière différée, après l'acquisition des images.

I.1.6 Poste informatique

Un ordinateur permettant d'utiliser de manière optimale les ressources du système est fourni.

La mémoire vive (ram) disponible, la capacité de stockage et les performances de la carte graphique doivent être en accord avec les ressources nécessaires au fonctionnement optimal de la technologie proposée.

Le poste d'acquisition doit être équipé d'une carte réseau fibre optique.

I.1.7 Formation

Une première session de formation de 2 journées minimum à l'utilisation complète du système et du logiciel associé doit être réalisée sur site pour environ 3-4 utilisateurs. Elle doit être réalisée sous la responsabilité du titulaire et dans un délai maximum de 2 semaines à la suite de l'installation du système de multiplexing.

Une deuxième session (sur site) de formation axée sur les optimisations et fonctions avancées est dispensée 2 à 3 mois après la première session.

La durée et les modalités de la formation sont précisées dans l'offre technique du titulaire.

I.1.8 Garantie

La période de garantie est au moins égale à 2 ans pièces, main d'œuvre et déplacements compris à compter de la réception définitive de l'équipement. Elle doit couvrir l'ensemble des équipements installés par le Titulaire. Elle subvient à toute panne qui n'est pas liée à une erreur de manipulation.

La garantie doit assurer la mise à jour des logiciels, la mise à jour des systèmes informatiques et interfaçages en cas de panne et d'impossibilité de trouver sur le marché du matériel compatible. Le délai d'intervention en cas de panne ne doit pas dépasser 72h.

Une assistance téléphonique doit aussi être fournie pendant la période de garantie.

Les conditions spécifiques de garantie sont précisées dans le cahier de description technique.

La garantie doit assurer

- Visite préventive

Pendant la durée de garantie, le titulaire assure les mises à jour du logiciel et la maintenance préventive de l'équipement une fois par an (à minima). Il en précise les modalités dans le cahier technique.

- Actions correctives/curatives

En cas de dysfonctionnement du matériel, le titulaire intervient à distance dans un délai de 24 heures ou dans un délai de 3 jours sur site à compter du signalement par le responsable technique du service utilisateur. Lors d'un dysfonctionnement, le titulaire doit respecter un délai de 3 jours maximum entre le jour de la demande d'intervention effectuée par le laboratoire et la prise en charge de l'équipement afin que celui-ci soit de nouveau opérationnel.

- La mise à jour des logiciels, la mise à jour des systèmes informatiques et interfaçages en cas de panne.
- Une assistance technique, sur site ou à distance en fonction des besoins.

Le titulaire précise dans son offre la durée pendant laquelle les pièces et composants de l'équipement sont disponibles pour remplacement en cas de panne.

A l'issue de la période de garantie initiale, un contrat d'extension de garantie sera proposé (voir paragraphe « II Prestations supplémentaires éventuelles (PSE) »).

I.1.9 Contrat de maintenance

Le titulaire devra proposer un contrat de maintenance pour l'équipement objet du présent marché. Il précisera :

- Le coût annuel du contrat de maintenance.
- Les modalités de maintenance préventive et curative : nombre d'interventions incluses, délais d'intervention, nature des opérations couvertes.
- Les prestations incluses : assistance téléphonique, mises à jour logicielles, fourniture des pièces détachées, main d'œuvre, déplacements, etc.

Le prix du contrat de maintenance devra être indiqué distinctement dans l'offre financière.

II Prestations supplémentaires éventuelles (PSE)

Les PSE 1, 2 et 3 sont obligatoires. Le fournisseur doit donc obligatoirement donner un chiffrage de chaque prestation supplémentaire éventuelle, mais le laboratoire se laisse la liberté de lever ou non les options au moment de la notification du marché.

Ces PSE 1, 2 et 3 peuvent être **cumulatives**, le laboratoire pourra lever une ou plusieurs des ces prestations supplémentaires lors de la notification du marché.

II.1 PSE 1 : Garantie 1 an

- **PSE 1** : Extension de garantie d'une (1) année supplémentaire (déplacements, pièces et main d'œuvre). La maintenance préventive (une visite par an) et corrective/curative sera effectuée pendant toute la durée de l'extension de garantie.

II.2 PSE 2 : Garantie 2 ans

- **PSE 2** : Extension de garantie de deux (2) années supplémentaires (déplacements, pièces et main d'œuvre). La maintenance préventive (une visite par an) et corrective/curative sera effectuée pendant toute la durée de l'extension de garantie.

II.3 PSE 3 : Garantie 3 ans

- **PSE 3** : Extension de garantie de trois (3) années supplémentaires (déplacements, pièces et main d'œuvre). La maintenance préventive (une visite par an) et corrective/curative sera effectuée pendant toute la durée de l'extension de garantie.

La PSE 4 est facultative. Le fournisseur n'est pas dans l'obligation de proposer une réponse pour cette prestation. Le laboratoire se laisse la liberté de lever ou non les options au moment de la notification du marché.

II.4 PSE 4 : Module de démasquage et déparaffinage

- **PSE 4** : Le titulaire propose un module complémentaire automatisé de déparaffinage et de démasquage antigénique avec régulation précise de la température (type PT Module ou équivalent).

III Livraison, installation et admission de la prestation

III.1 Livraison et installation

Le fournisseur assure sous son entière responsabilité, le transport, l'installation et la mise en service de l'ensemble du matériel sur le site.

Les coûts de douane, d'expédition, de transport, d'assurance de transport et les taxes sont à la charge du fournisseur.

Le délai de livraison maximal est de 3 mois à compter de la date de notification du marché.

Le matériel est livré, à une date qui aura été convenue entre les parties, à l'adresse suivante entre 9h et 12h ou entre 14h et 16h :

IRS-UN
UMS 3556 BioCore – Plateforme MicroPICell
8 quai moncoustu
44007 Nantes
6 e étage IRS-UN

Le délai d'installation et de mise en service maximal est de 1 mois à compter de la date de livraison.

III.2 Admission de la prestation

Les opérations de vérifications nécessaires à l'admission des prestations se font selon les modalités suivantes :

- La vérification de l'installation complète de l'équipement, de ses accessoires et logiciels associés, sur le site d'utilisation final.
- Le test de bon fonctionnement de l'ensemble des modules (acquisition, traitement d'image, gestion des données).
- La réalisation d'un test de performance (test de panel multiplex de démonstration ou protocole fourni) permettant de vérifier la conformité aux spécifications techniques attendues (résolution, qualité d'image, détection multi-marqueurs).
- La validation de l'export des images et métadonnées vers des outils d'analyse tiers.
- La réalisation d'une formation initiale du personnel technique désigné.

Après la déclaration de fin d'installation du matériel par le fournisseur, celui-ci procède, dans les 15 jours calendaires suivants, aux tests pour prononcer la réception de l'instrument, objet du marché d'acquisition.

Ces tests, d'une durée maximale de 30 jours calendaires, ont pour but de vérifier la bonne adéquation du matériel livré avec d'une part les spécifications annoncées par le fournisseur lors de sa réponse au présent cahier des charges, et d'autre part, les exigences de l'unité CNRS.

A l'issue de cette vérification d'aptitude, suivie de la vérification de service régulier d'une durée de 2 (deux) mois maximum, la réception de la prestation, objet du présent marché, pourra être prononcée.