



ETABLISSEMENT FRANCAIS DU SANG
20, avenue du Stade de France
93218 La Plaine Saint Denis Cedex
Tél: 01 55 93 95 00

**FOURNITURE DE REACTIFS ET DE REFERENCES ANNEXES POUR
LE TYPAGE HLA DE HAUTE RESOLUTION DANS LE CADRE DU
SEQUENÇAGE NOUVELLE GENERATION (NGS) SUR LES
PLATEFORMES MISEQ ET NANOPORE**

**CAHIER DES CLAUSES TECHNIQUES PARTICULIERES
(CCTP)**

LOT 1- Fourniture de réactifs, de logiciel d'interprétation et matériels secondaires (réactifs annexes et consommables) indispensables à la production d'un résultat analytique dans le cadre du séquençage nouvelle génération (NGS) sur les plateformes MISEQ

SOMMAIRE

GLOSSAIRE	4
1. OBJET DE LA CONSULTATION - DISPOSITIONS GENERALES	5
2. CONFORMITE	7
3. CARACTERISTIQUES ET PERFORMANCES DES REACTIFS	7
3.1. CARACTERISTIQUES	7
3.2. REACTIFS ET CONSOMMABLES NECESSAIRES A LA REALISATION DES EXAMENS BIOLOGIQUES	8
3.3. PERFORMANCE DES REACTIFS	8
3.4. CONSERVATION ET UTILISATION DES PRODUITS	9
3.4.1. Conditions de conservation des produits	9
3.4.2. Méthode d'utilisation	9
4. INFORMATION EN CAS DE MODIFICATION, EVOLUTION REACTIF OU INFORMATION DE REACTOVIGILANCE	9
5. EVALUATION DES REACTIFS PAR L'EFS	10
5.1. CONTROLE PREALABLE DES REACTIFS AVANT UTILISATION PAR LES LABORATOIRES	10
5.2. CONTROLE DES LOTS DE REACTIFS A RECEPTION	10
5.3. CONTROLES DES LOTS EN COURS D'UTILISATION	10
5.4. GESTION DES ANOMALIES REACTIFS	10
6. CONDITIONS D'APPROVISIONNEMENT	11
7. LOGICIEL D'INTERPRETATION DES SEQUENCES HLA	12
7.1. COMPATIBILITE INFORMATIQUE	12
7.2. PERFORMANCES DU LOGICIEL	13
7.3. GESTION DES UTILISATEURS, REVIEWING ET TRAÇABILITE	13
7.4. GESTION DES DONNEES	15
7.5. FORMATION DU PERSONNEL AU LOGICIEL	16
7.6. INFORMATIQUE DE GESTION	16
7.6.1. Modalités de transfert du séquenceur vers le logiciel d'interprétation et inversement	16
7.6.2. Transfert du logiciel vers InLog et inversement	16
7.7. MAINTENANCE DU LOGICIEL	16
7.8. MAINTENANCE DES PETITS MATERIELS COMPLEMENTAIRES ET PERIPHERIQUES	17
7.9. CONDITIONS DE MISE A JOUR DU LOGICIEL, DES REACTIFS ET DES CONSOMMABLES	17
7.10. DISPOSITIONS EN MATIERE DE SECURITE INFORMATIQUE	17
7.10.1. Dispositions Générales	17
7.10.2. Dispositions spécifiques	17
7.11. LISTE DES MATERIELS	19
7.11.1. Matériel analytique	19
7.11.2. Matériel non analytique associé au séquenceur	19
7.11.3. Matériel non analytique non fourni	19
7.12. QUALIFICATION DU MATERIEL ASSOCIE EVENTUEL	19
7.13. CONDITIONS DE FONCTIONNEMENT	19
7.14. EVACUATION DES DECHETS	20
8. EXECUTION DU MARCHE	20
8.1. REVUE DE CONTRAT	20
8.2. RELATIONS ENTRE LES PARTIES	20
9. POLITIQUE QUALITE	20
9.1. CONTRAT QUALITE	20
9.2. ENGAGEMENT DE LA PART DU TITULAIRE	21
9.3. L'ASSURANCE QUALITE	21
10. PARTENARIAT DU TITULAIRE ET DE LA PERSONNE PUBLIQUE EN MATIERE DE DEVELOPPEMENT DURABLE	21
11. PLAN DE CONTINUITE D'ACTIVITE	22
ANNEXE 1 - EVOLUTIONS TECHNOLOGIQUES ET MODIFICATIONS DU MARCHE	23
ANNEXE 2 : LISTE DES LABORATOIRES D'HISTOCOMPATIBILITE (HLA)	24
ANNEXE 3 : CONTRAT QUALITE	25

1	OBJET DU CONTRAT QUALITE	26
2	MODALITES D'APPLICATION DU CONTRAT QUALITE	26
3	EXECUTION DU CONTRAT QUALITE	26
3.1	EXIGENCES GENERALES RELATIVES AU SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE DU FOURNISSEUR	26
3.2	EXIGENCES RELATIVES A LA MAITRISE DES PROCESSUS	26
3.3	GESTION DES CHANGEMENTS	27
3.4	CONTROLE DU PRODUIT FINI	27
3.5	MAITRISE DU PRODUIT NON-CONFORME, SYSTEME DE DEROGATION ET VIGILANCES	27
3.6	EXIGENCES RELATIVES A L'AMELIORATION	27
	ANNEXE 4 – MATRICE DES EXIGENCES DE SECURITE DES SYSTEMES D'INFORMATION	30
1.	INTRODUCTION	35
2.	SECURITE ORGANISATIONNELLE	35
3.	SECURITE PHYSIQUE DES LOCAUX	36
4.	SECURITE INFORMATIQUE	36
4.1.	GENERALITES	36
4.2.	RELATIONS AVEC LES TIERS	37
4.3.	INCIDENTS DE SECURITE DES SYSTEMES D'INFORMATION	37
4.4.	FIN DU CONTRAT	37
5.	PLAN DE CONTINUITE D'ACTIVITE	37
6.	PLAN D'ASSURANCE SECURITE (PAS)	38

GLOSSAIRE

ADN : Acide désoxyribonucléique ;

ABM : Agence de la biomédecine ;

AE : Acte d'engagement ;

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament ;

Bonnes pratiques : Document réalisé en collaboration avec l'ANSM et soumis à l'homologation du ministère de la Santé qui fixe, conformément à l'article L. 1223-3 du Code de la santé publique, le cadre des obligations, en termes de sécurité et de qualité des ETS, sous la forme de grands principes, de résultats à atteindre, d'organisation, de lignes directrices et de façons de procéder. Ce document a fait l'objet d'une décision du ministère de la Santé du 6 novembre 2006 (JO RF du 10 novembre 2006) ;

CCAP : Cahier des clauses administratives particulières ;

CCTP : Cahier des clauses techniques Particulières ;

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité ;

CWD : Common and well documented ;

CSH : Cellules souches hématopoïétiques ;

DAIM : Direction des Achats, de l'Immobilier et la Maintenance ;

DBTD : Direction Biologie, Thérapie et Diagnostic ;

DMDIV : Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Ce terme englobe les produits, réactifs, matériaux, instruments et systèmes, leurs composants et accessoires, ainsi que les récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés in vitro, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels, Directive 98/79/CE) ;

DVMO : Donneur volontaire de moelle osseuse ;

EFI : European Federation for Immunogenetics ;

EFS : Etablissement Français du Sang. L'EFS est un établissement public de l'Etat placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé ;

ETS : Etablissement de transfusion sanguine, établissement local de l'EFS ne disposant pas de la personnalité juridique ;

GTI : Garantie de temps d'intervention ;

GTR : Garantie de temps de rétablissement ;

Heures ouvrées : Les heures ouvrées du titulaire ;

HLA : Human leukocyte antigen ;

IMGT : Immunogenetics information system ;

LBM : Laboratoire de Biologie médicale ;

LMT : Logiciel medicotechnique ;

Maintenance : Définie par les normes afférentes ;

PCA : Plan de continuité d'activité ;

PCR : Polymerase chain reaction ;

PCR-LR : PCR long range ;

QV : Score de qualité des séquences issues de NGS qui est défini sur la probabilité d'erreurs de Base Calling ;

RPA : Président de l'EFS ou toute personne déléguée par lui à cet effet.

Réactif : Réactif spécifique à un examen biologique donné ;

Réactif complémentaire : Réactif non spécifique à un examen donné mais nécessaire à l'obtention du résultat de l'examen biologique et fourni par le Titulaire ;

SFGM-TC : Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire ;

SFT : société francophone de transplantation.

SMQ : Système de management de la qualité ;

Système analytique : Automate ou combinaison de systèmes analytiques, capables de gérer toutes les étapes allant du positionnement du tube sur le portoir échantillon jusqu'au résultat final incluant le transfert au logiciel medicotechnique du laboratoire sans aucune intervention manuelle ;

SI : Service informatique ;

Titulaire : Le candidat auquel le pouvoir adjudicateur notifie le marché.

1. OBJET DE LA CONSULTATION - DISPOSITIONS GENERALES

Les molécules HLA ont un rôle important dans la réponse immunitaire. Par leur capacité à présenter un peptide aux récepteurs spécifiques des lymphocytes T, elles interviennent dans l'éducation de ces cellules et la réponse immunitaire qu'elles enclenchent. Les gènes codant les molécules HLA sont caractérisés par un grand polymorphisme, notamment au niveau de certains exons, dits exons clés (exons 2 et 3 pour les gènes HLA de classe I et exon 2 pour les gènes HLA de classe II), qui codent pour la niche peptidique. Lors d'une transplantation, greffe d'organe ou de CSH, il est important d'avoir la meilleure compatibilité possible entre les molécules HLA du donneur et celles du receveur pour éviter le développement d'une allo-immunisation cellulaire mais aussi humorale, qui peuvent être à l'origine de rejet du greffon (greffe d'organe), ou la survenue de réactions délétères contre le receveur (greffe de CSH). La compatibilité est essentielle pour les gènes HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 et souhaitée pour les gènes, DPA1, DPB1, DRB3, DRB4, -DRB5 et DQA1.

Le réactif retenu permettra d'obtenir des résultats de typage HLA avec un niveau de résolution à deux champs (hors group P) sans ambiguïté, avec détection des allèles nuls et des nouveaux allèles, par technique NGS de séquençage par synthèse sur séquenceur MiSeq (Illumina). La compatibilité des réactifs avec les évolutions des séquenceurs MiSeq sera appréciée (MiSeq i100 *a minima*).

Objet du marché

Le marché a pour objet :

La fourniture de l'ensemble des réactifs permettant de déterminer les séquences des gènes HLA-A, B, C, DRB1, DPA1, DPB1, DQA1, DQB1, DRB3, DRB4 et DRB5, compatibles avec une technologie de séquençage par synthèse sur plateforme Illumina.

La fourniture d'un logiciel d'interprétation de ces séquences ;

Tous les matériels secondaires à la production d'un résultat à partir d'un échantillon biologique.

Le champ de l'appel d'offre porte principalement sur les réactifs et leur praticabilité technique, mais aussi sur les matériels et réactifs complémentaires éventuellement fournis.

La technologie sera utilisée pour génotyper des échantillons d'ADN de :

Patients en attente de greffes (CSH ou organe(s)) et leurs donneurs ;

Donneurs volontaires en vue de leur inscription sur le registre national des DVMO ;

Patients dans le cadre du HLA & maladie ;

Patients et donneurs dans le cadre transfusionnel.

Le degré de résolution demandé est, *a minima*, de deux champs sans ambiguïté (hors ambiguïtés équivalentes en nomenclature P) avec détection des allèles nuls et des nouveaux allèles. Pour chaque gène, la fréquence estimée des résultats comprenant des ambiguïtés et des allèles nuls est précisée par le fournisseur. Si le fournisseur dispose de solutions techniques pour améliorer les phénomènes de drop-out d'allèle (absence d'amplification/détection d'un des deux allèles d'un gène), ces solutions sont précisées.

Poste 1 : Réactifs de génotypage HLA adaptés à la technologie de séquençage par synthèse sur les séquenceurs Miseq (Illumina). Ces réactifs doivent permettre d'obtenir des résultats de génotypage HLA, sur tous les gènes HLA-A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DPA1, DPB1, DQA1 et DQB1, avec un niveau de résolution à deux champs et avec détection des allèles nuls et des nouveaux allèles.

- Le fournisseur précisera l'ensemble des conditionnements disponibles avec un minimum de 24 tests par coffret.
- La quantité indicative annuelle représenterait environ 13 000 typages.
- Un conditionnement en trousse unitaire par locus sera fortement apprécié.
- Le candidat devra *a minima* proposer les configurations suivantes de kits marqués CE :
 - 11 gènes HLA incluant les gènes : HLA-A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPB1 et DPA1 ;
 - 7 gènes HLA incluant les gènes : HLA-A, B, C, DRB1, DQA1, DQB1 et DPB1 ;
 - 5 gènes HLA incluant les gènes : HLA-A, B, C, DRB1 et DQB1.

- Le candidat précisera aussi dans son offre les autres configurations de kits disponibles.
- L'ensemble devra répondre aux exigences des médecins greffeurs (SFGM-TC, ABM, SFT) et aux exigences de l'EFL.
- Dans ce contexte, les trousse de réactifs doivent permettre d'obtenir des résultats de génotypage a minima à deux champs avec une couverture de tous les exons des gènes HLA de classe I et a minima des exons 2 et 3 des gènes HLA de classe II, amplifiés par PCR Long Range (LR).
- Les allèles nuls doivent être identifiés peu importe la région où se situe leur polymorphisme spécifique (exon ou intron).
- Le candidat détaillera les coûts d'utilisation, les plus compétitifs, qu'il s'agisse de réactifs, consommables et de transport jusqu'au lieu d'utilisation.
- Le Titulaire détaillera également le coût unitaire complet par gène, intégrant l'ensemble des coûts associés (réactifs et/ou consommables complémentaires, équipements associés et consommables associés (hors Miseq et consommables Miseq (ex : flow cell) et hors logiciel).
- La possibilité de mettre en œuvre des séries analytiques sur la base d'au moins 3 jeux d'index de 96 non redondants est requise.
- Le Titulaire s'engage à mettre à disposition les matériels et réactifs nécessaires à la mise en œuvre de toute évolution et amélioration du protocole technique.
- La formation à l'utilisation des matériels, trousse et logiciels, avec certification est incluse et réalisée en français.
- Le Titulaire fournit des notices d'utilisation des réactifs en français.
- Le Titulaire précisera les volumes résiduels de réactifs fournis dans les kits compatibles avec l'automatisation des étapes analytiques pré- et post-PCR sur les automates de pipetage et de distributions de type à minima Hamilton utilisés dans les laboratoires EFS.

Poste 2 : Logiciel d'interprétation des séquences issues d'un séquenceur par synthèse type MiSEQ (Illumina) suite à l'utilisation des réactifs du poste 1.

- Les caractéristiques minimales du matériel informatique sont précisément décrites par le Titulaire.
- La formation à l'utilisation du logiciel est incluse, réalisée en français et le Titulaire la décrit.
- Le Titulaire fournit des notices d'utilisation du logiciel en français.
- Au moins quatre licences devront être fournies par laboratoire et l'installation devra être compatible avec le traitement des données même lorsqu'elles seront traitées en dehors de l'automate.

Chaque proposition est précisément décrite pour :

- Le conditionnement des trousse et de l'ensemble des réactifs associés (en dehors des réactifs associés à l'instrument analytique) ;
- Les qualité et quantité d'ADN nécessaires pour traiter les échantillons biologiques ; Les caractéristiques et la durée de PCR-Long Range (correspondant à un programme de PCR unique pour l'ensemble des gènes HLA), la taille des amplicons et l'ensemble des exons et introns couverts pour chaque gène ;
- La liste des thermocycleurs dont la compatibilité a été vérifiée par le Titulaire ;
- Le Titulaire indique si le programme des thermocycleurs est unique pour l'ensemble des loci ;
- La description précise des étapes et temps de préparation de la librairie ;
- Les méthodes de fragmentation de l'ADN adaptées à la technique ;
- Le nombre d'étapes et temps de réalisation de chaque étape (PCR-LR, préparation de la librairie, chargement de la librairie, séquençage, et interprétation des données de séquençage sur le logiciel d'analyse), en précisant le temps technique et le temps sur les différents équipements ;
- Les coûts complet et décomposé de la solution proposée (réactifs, logiciel, les modalités de connexions aux logiciels médicotéchniques de l'EFS, transport), qui doivent être compétitifs par rapport aux solutions actuelles ;
- Le coût complet rapporté à l'analyse unitaire d'un gène, hors logiciel ;
- La liste des étapes analytiques pre et post PCR automatisables sur plateforme Hamilton.

2. CONFORMITE

L'ensemble des éléments composant le marché proposé par le Titulaire dans son offre est conforme aux normes de sécurité et de qualité en vigueur sur le marché français et européen.

La conformité :

Les fournitures et prestations proposées par le Titulaire sont conformes aux normes légales et réglementaires de sécurité et de qualité en vigueur sur les marchés français et européen, en particulier :

- Au règlement 2017/746 relative aux DMDIV et aux décrets d'applications est obligatoire (ou en cours de validation avec une date prévisionnelle annoncée par le fournisseur). Une description des éléments du flux analytique est précisée. Faute de marquage à la date de dépôt du dossier, le Titulaire apporte la preuve d'un engagement de la démarche et en détaille l'ensemble des aspects ;
- Aux normes d'accréditation visées par l'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 et de la norme ISO 15189 ;
- Les réactifs répondent aux exigences figurant dans les standards EFI (dernière version en vigueur). Certains paragraphes sont référencés ci-dessous.
- Les réactifs d'origine humaine entrant dans la composition d'un réactif utilisé en histocompatibilité font l'objet d'un dépistage de maladies transmissibles selon les normes en vigueur prévues par la législation française et européenne. Les résultats de ces dépistages doivent être négatifs.

3. CARACTERISTIQUES ET PERFORMANCES DES REACTIFS

3.1. Caractéristiques

Le Titulaire s'engage à ne livrer que des réactifs dûment validés, contrôlés et libérés par ses soins, en décrivant les critères de validation utilisés.

Les différents réactifs sont identifiés par des numéros de lots propres.

La qualité des réactifs doit être constante au sein d'un même lot ainsi que d'un lot à l'autre, ceci conformément aux spécifications du titulaire et aux critères d'acceptation définis.

Le volume résiduel de chaque réactif (en micro-Litre et % du volume total disponible), compatible avec l'automatisation de la méthode sur automates Hamilton, et autres automates de distribution équivalent, sera précisé par le Titulaire.

Le Titulaire précisera si des code-barres sont présents sur les tubes/plaques fournis.

Toute modification de la composition ou du conditionnement des réactifs doit être signalée à l'EFS. Ce signalement doit être effectué avec un délai permettant une évaluation selon la procédure définie par l'EFS. Le Titulaire transmettra l'information 3 mois auparavant sur toute modification du réactif, il garantira également la disponibilité du réactif ancien pendant 3 mois après réception du nouveau réactif pour validation.

L'EFS demande à ce que le Titulaire assure la continuité des approvisionnements à partir du plus petit nombre possible de lots de production annuelle et veut avoir la possibilité de réserver des réactifs issus d'un même lot de production, dans des conditions à définir avec le Titulaire, lors de la réunion de lancement du marché. Le Titulaire décrit dans sa proposition la taille des lots de production ainsi que le nombre de lots disponibles simultanément.

Pour les réactifs et les consommables nécessaires, le Titulaire précise dans son offre la durée de validité à partir de la date de livraison. Une durée de péremption minimum de 9 mois est exigée.

Le Titulaire devra garantir la disponibilité de deux lots en parallèle. Il ne doit pas avoir plus de 4 lots différents par référence par an.

Sauf accord explicite avec le RPA, cette durée définie devra être respectée. Si cette durée n'est pas respectée, le Titulaire rembourse les tests non consommés à la date de péremption, y compris pour les trousse entamées.

Le Titulaire indique dans son offre les dispositions prises en cas de retrait de lot de réactif pour assurer la permanence de fonctionnement du laboratoire.

3.2. Réactifs et consommables nécessaires à la réalisation des examens biologiques

La trousse « Réactif principal » est composée à minima de : primers, exosap, taq polymerase long range, l'ensemble des réactifs nécessaires à la fabrication de la librairie (adaptateurs, index, enzymes).

Le Titulaire précise dans son offre et pour chaque trousse, les consommables, témoins, solutions ou réactifs complémentaires nécessaires à son utilisation et apporte la preuve que ceux-ci sont adaptés au réactif principal auquel ils se rapportent, quel que soit son numéro de lot.

La liste détaillée des équipements nécessaires pour la réalisation de la technique est fournie.

Dans l'éventualité où le Titulaire serait dans l'impossibilité de proposer une solution globale, réactifs annexes compris, il devra être en mesure de pouvoir chiffrer les éventuels surcoûts que cela générera à l'EFS (pour exemple : en cas de purification de la librairie sur billes magnétiques, le Titulaire devra chiffrer le coût en réactifs et consommables, ainsi que le prix du petit matériel (par exemple l'aimant)).

Le fournisseur s'engage à ne pas modifier le conditionnement des réactifs, sans l'accord préalable du RPA.

3.3. Performance des réactifs

Le Titulaire apporte les données de performance (incluant les fiches de stress) recueillies auprès d'établissements ayant une activité similaire à l'EFS, notamment limites de méthodes quant à la réalisation des examens et critères d'acceptation.

La satisfaction de ces exigences est considérée comme attendue du titulaire pendant toute la durée du marché, pour l'ensemble des réactifs.

Le Titulaire précise les éléments de bibliographie attestant du :

- Niveau de résolution ;
- Pourcentage de résultats de typage par gène à deux champs, excluant les allèles nuls, parmi les ADN testés ;

- Pourcentage de résultats à deux champs sans ambiguïtés (hors équivalents groupe P) pour chaque gène attendus et obtenus par les différents essais présentés ;
- Nombre de cycles de congélations/décongelations supportés par l'ensemble des réactifs.

3.4. Conservation et utilisation des produits

3.4.1. Conditions de conservation des produits

La proposition du Titulaire précise :

- La durée de stabilité moyenne des lots de réactifs après libération par les services du Titulaire, voire l'organisme notifié ;
- Les conditions de transport qui seront sous la responsabilité du Titulaire et devront permettre le respect des spécifications en matière de conservation des réactifs ;
- La volumétrie des différentes trousse ;
- Les conditions de transport et de stockage : durée maximale d'acheminement, plage de température optimale, stabilité des réactifs embarqués sur le système analytique.
- Le nombre maximal de lots par année et par référence est limité à 4.

3.4.2. Méthode d'utilisation

Le Titulaire précise dans son offre les principes de la méthode utilisée, ses limites et performances et le processus technique.

Les réactifs du Titulaire seront évalués selon un protocole établi par l'EFS figurant en annexe du règlement de la consultation.

Le Titulaire fournit pour chaque réactif et solution associée : les fiches de données de sécurité, l'attestation de marquage CE, qui est réhibitoire pour les coffrets de 5, 7 et 11 loci ; (selon la définition donnée au paragraphe 4) ou l'engagement dans la démarche avec obligation d'obtention du marquage CE dans un délai de 2 mois suivant la notification du marché.

A défaut d'obtention du marquage CE, l'attribution du marché sera annulée.

La fiche technique d'utilisation dudit réactif et la fiche de sécurité sont actualisées et rédigées en français, comportent les informations réglementaires.

4. INFORMATION EN CAS DE MODIFICATION, EVOLUTION REACTIF OU INFORMATION DE REACTOVIGILANCE

Toute modification et évolution d'un réactif, y compris les modifications n'impliquant pas un nouvel enregistrement auprès des organismes compétents ou toute modification de leur conditionnement, de référence fait l'objet d'une information écrite détaillée de la part du titulaire, adressée à la DBTD, la DM ainsi qu'à la DAIM de l'EFS, dans un délai suffisant (un mois) pour validation interne.

L'EFS se réserve le droit d'accepter cette modification prévisionnelle après étude documentée de l'impact sur la qualité des produits ou l'organisation des activités. Un protocole de validation peut être envisagé pour lequel le titulaire fournit, en quantité suffisante, les tests nécessaires gratuitement.

Le titulaire est responsable des conséquences induites par une telle modification et met tout en œuvre pour en réduire et en maîtriser les effets. Le titulaire fournit les éléments indispensables à une revalidation des méthodes le cas échéant.

Les réactifs concernés sont clairement identifiés sur les coffrets par un étiquetage explicite.

Dans un souci d'amélioration de l'utilisation des réactifs, l'EFS peut formuler auprès du titulaire une demande argumentée (exemple augmentation de la quantité de solution de lavage).

Toute modification de la notice technique, par rapport à une notice antérieure, est signalée immédiatement à l'EFS pour validation interne et est facilement repérable (surlignage des paragraphes modifiés et date de révision).

Pour les réactifs dont la qualité, la spécificité, la sensibilité peuvent être différentes selon les lots, le titulaire est tenu d'informer les utilisateurs en cas de modification de la spécificité et/ou de la sensibilité inter-lot et de fournir les données relatives à la performance du nouveau lot avant sa distribution. Le laboratoire se réserve la possibilité de refuser le lot après les test de validation à réception (§7).

Le titulaire s'engage à informer le client des réclamations d'autres utilisateurs si celles-ci pourraient avoir un impact sur le résultat d'analyse. Le titulaire informe dans les plus brefs délais (quinze jours maximum) le client en cas d'information de déclaration de réactovigilance. Le Titulaire précise et contacte les sites concernés et en informe la Direction des Achats. Si applicable, le titulaire s'engage à échanger le lot défectueux par un nouveau lot et si nécessaire en faisant appel à un autre fournisseur.

5. EVALUATION DES REACTIFS PAR L'EFS

5.1. Contrôle préalable des réactifs avant utilisation par les laboratoires

Le Titulaire propose une démarche de validation univoque pour l'ensemble des laboratoires utilisateurs destinée à minimiser les consommations desdits réactifs en vue de leur utilisation en routine.

5.2. Contrôle des lots de réactifs à réception

Pour les réactifs dont la qualité, la spécificité, la sensibilité peuvent être différente selon les lots, le nouveau lot sera testé par le laboratoire avant toute acceptation. Le laboratoire se réserve la possibilité de refuser le lot après les tests de validation à réception.

A chaque livraison, un contrôle à réception est réalisé par le laboratoire. Ce contrôle a pour but de vérifier l'absence de défaut majeur ou d'étudier la reproductibilité interlot avant l'utilisation du lot (il repose notamment sur l'analyse des certificats de conformité et de livraison du fournisseur, et des résultats obtenus sur des échantillons informatifs).

Le titulaire s'engage à fournir ou à décrire la méthode d'obtention des certificats de conformité relatifs aux réactifs fournis par le titulaire dans le cadre des contrôles de libération de lots qu'il réalise et le cas échéant lors du contrôle lot par lot réalisé par l'organisme notifié.

La validation des produits entraîne l'acceptation de la livraison. Si, à l'occasion de ce contrôle à réception, une non conformité confirmée et documentée est observée, elle donne lieu à une information du fournisseur puis des autorités de tutelle compétentes.

Le titulaire s'engage, le cas échéant, à échanger le lot défectueux par un nouveau lot, si nécessaire en faisant appel à un autre fournisseur. Cet échange intervient dans un délai compatible avec le fonctionnement du laboratoire qui est au maximum de 10 jours ouvrables à compter de l'information au titulaire de la non conformité constatée par le laboratoire.

Le titulaire doit disposer d'au moins deux lots disponibles simultanément.

5.3. Contrôles des lots en cours d'utilisation

Lors de l'utilisation courante, des contrôles qualités internes réguliers sont pratiqués par l'EFS. Ces contrôles ont pour but de vérifier l'absence de défaut majeur et de vérifier la reproductibilité intralot au cours de l'utilisation du lot. Si, à l'occasion de ces contrôles en cours d'utilisation, une non-conformité confirmée et documentée est observée, elle donne lieu à une information du fournisseur puis éventuellement des autorités de tutelle compétentes.

5.4. Gestion des anomalies réactifs

Si, à l'occasion de ce contrôle à réception ou du suivi des indicateurs, une non-conformité confirmée et documentée est observée, elle donne lieu à une information du titulaire et éventuellement de l'autorité compétente : l'ANSM (selon les règles internes de réactovigilance, si l'anomalie rentre dans le champ de la réactovigilance).

Le titulaire s'engage à accuser réception de la non-conformité dans un délai maximum de quarante-huit (48) heures ouvrées et à fournir une analyse des causes, un plan d'actions correctives et préventives, ainsi qu'un calendrier de mise en œuvre, dans un délai de quinze (15) jours calendaires.

En fonction de la gravité de la non-conformité, l'EFS se réserve le droit :

- de suspendre temporairement l'utilisation des produits concernés ;
- de refuser tout ou partie du lot incriminé ;
- de demander l'échange ou le remplacement du lot défectueux par un nouveau lot conforme, sans coût supplémentaire dans un délai de quelques mois ;
- d'exiger un dédommagement si des préjudices ont été subis, à l'activité ou au service médical rendu.

Si la non-conformité impacte directement la qualité des analyses, la sécurité des patients, ou l'organisation des activités, le titulaire devra mettre en œuvre des actions correctives documentées, approuvées par l'EFS, en coordination avec le service Achats, avant reprise éventuelle des livraisons.

Le titulaire conserve un enregistrement des non-conformités et met à disposition de l'EFS, sur demande, l'ensemble des documents relatifs à leur gestion (analyses de cause, plan d'action, rapports de contrôle, preuves de mise en œuvre, modes opératoires et publications officielles proposant des solutions de substitution temporaires ou définitives).

Le non-respect répété ou non justifié des engagements liés à la gestion des non-conformités pourra constituer un manquement contractuel grave, pouvant entraîner des sanctions contractuelles, voire la résiliation du marché.

6. CONDITIONS D'APPROVISIONNEMENT

Le titulaire ne livre que des réactifs dûment validés, contrôlés et libérés selon la réglementation en vigueur.

Le titulaire s'engage à respecter les quantités et les délais de livraison tels qu'ils sont définis dans le bon de commande qui peut contenir un échancier de livraison.

Le délai maximal de livraison est fixé à dix jours ouvrés à réception du bon de commande.

Une livraison urgente, expressément convenue entre le titulaire et l'EFS doit se faire dans un délai inférieur à cinq jours ouvrés.

Tout retard prévisible de livraison fait l'objet d'une information préalable.

La qualité des réactifs doit être constante au sein d'un même lot ainsi que d'un lot à l'autre.

Les réactifs concernés par le présent marché ont un délai de péremption au minimum égal à neuf mois à compter de la date de leur réception par les sites ou les laboratoires de l'EFS.

A défaut d'accord express préalable entre les parties et dérogeant à cette règle, les réactifs faisant l'objet d'une même livraison sont issus d'un même lot de production.

Le titulaire assure la continuité des approvisionnements à partir du plus petit nombre possible de lots de production, au maximum quatre lots par an. A défaut, un accord express entre les deux parties doit être formalisé lors de dérogation à cette règle, le titulaire assure la livraison des différents lots par ordre chronologique (date de fabrication).

Le titulaire s'engage à respecter les quantités tels qu'elles sont définies dans les bons de commandes.

Les modalités de conditionnement et de transport des réactifs sont sous la responsabilité du titulaire et sont constantes quel que soit le type de livraison. Les conditions de transport permettent le respect des spécifications du fournisseur en matière de conservation des réactifs qui sont précisées (durée maximale d'acheminement, plage de température optimale).

Toute modification des conditions d'approvisionnement (transport, délai, quantité) fait l'objet d'une information écrite, adressée au responsable du laboratoire, au moins 1 mois avant son application.

7. LOGICIEL D'INTERPRETATION DES SEQUENCES HLA

7.1. Compatibilité informatique

L'EFS a unifié toute son informatique médicotechnique autour du progiciel INLOG (et de son module LABO-SERVEUR pour la gestion des examens de Biologie).

La connexion du logiciel d'interprétation des séquences au logiciel médicotechnique des laboratoires de l'EFS est obligatoire.

Le Titulaire devra proposer un logiciel qui intègre automatiquement les données générées par le séquenceur afin de permettre leur analyse.

Le Titulaire devra mettre à disposition sous deux mois un logiciel capable de générer un fichier informatique HPRIM version 2.1 contenant les données des résultats interprétés, qui devra être envoyé dans InLog pour un transfert automatique des typages. Le fournisseur s'engage également à faire évoluer gratuitement son outil informatique vers un export des résultats à un nouveau format (HL7 par exemple) si l'EFS en fait la demande, dans un délai de 2 mois à compter de l'expression du besoin.

Le logiciel pourra être déployé selon deux modes, ils sont décrits ci-dessous par priorité attendues :

- Une installation du logiciel sur les serveurs de l'EFS, installé sur des serveurs Linux RedHat 9.X et supérieure ou Windows Serveurs 2022 et supérieure
- Une installation sur un poste de travail Windows 11 et supérieure

Le fournisseur communique dans son offre la liste exhaustive, les références, les données de tous les matériels et des logiciels qui sont compris dans sa solution et indispensables au fonctionnement du logiciel d'interprétation et fournis dans le cadre du présent marché.

Le fournisseur inclura dans son offre les périphériques requis pour le bon fonctionnement du logiciel d'interprétation (PC, imprimante, ...) et devra maintenir ces équipements durant toute la durée du marché. A l'issue du marché, les disques durs des équipements contenant des données EFS devront être restitués à l'EFS. Le cas échéant, un certificat de destruction des disques durs et des données associées devra être fourni

Le cas échéant, le fournisseur précisera les caractéristiques optimales requises du matériel informatique non compris dans sa prestation mais nécessaire à la réalisation des maintenances et sur lequel devra être installé le logiciel d'interprétation des séquences ainsi que la liste des périphériques que le laboratoire doit avoir en sa possession.

Le fournisseur précisera quelle(s) solution(s) informatique(s) il propose pour transférer les fichiers informatiques générés par le séquenceur Miseq vers les sites où sont installés les logiciels d'interprétation, parfois distants de plusieurs centaines de kilomètres (mutualisation des séquenceurs). Les différents composants et contraintes associées seront précisément décrits.

Une connexion bidirectionnelle est souhaitée ou monodirectionnelle aller-retour. Le Titulaire précise les formats acceptables. Les données échangées portent sur :

- L'identification de la personne qui a interprété l'analyse ;
- L'identification de la personne qui a validé l'interprétation de l'analyse ;
- Les identifiants du patient et de l'échantillon ;
- La version du logiciel utilisés pour l'interprétation ;
- Le numéro de lot du réactif ;
- La version de la banque d'allèles utilisée ;
- La date de l'analyse ;
- En cas de résultat avec ambiguïtés, le rapport du logiciel indique toutes les combinaisons alléliques possibles et propose séparément leur traduction en groupe P et G;

- Les résultats devront être envoyés en 1, 2,3 et 4ème champs ;
- Les résultats homozygotes, pour lesquels un tiret « - » est attendu selon le respect des standards EFL).
- Les nouveaux allèles

Ce fichier et ce transfert seront disponibles dans les deux mois suivants la notification du marché et au plus tard lors du démarrage du marché, sous peine de pénalités. Le déploiement de la connexion aura lieu dès l'installation du logiciel et au plus tard dans les deux mois suivant l'installation, sous peine de pénalités.

- L'implémentation des bases IMGT est réalisée au moins deux fois par an et devra être validée par le Titulaire. Le Titulaire s'engage à valider les nouvelles tables d'allèles IMGT et à les mettre à disposition des laboratoires dans un délai de 6 mois suivant leur parution. Le logiciel devra permettre la réanalyse d'un résultat avec un fichier de base IMGT différent par rapport à celui utilisé lors de l'analyse initiale (plus récent ou moins récent).
- Le Titulaire proposera une solution de transmission simplifiée de déclaration des allèles nouveaux à l'IMGT.

Le Titulaire proposera une solution informatique (intégrée si possible au logiciel) permettant la préparation de toutes les étapes analytiques de la solution retenue (gestion des index, concentration d'ADN, génération du fichier de transfert vers le séquenceur Miseq, quantification de la librairie...).

Si le Titulaire remplace la version de son logiciel, il est tenu de fournir et de valider les tables d'allèles de l'ancienne version du logiciel sur la nouvelle version logiciel. Le Titulaire s'engage à informer les laboratoires et le Siege de l'ensemble de modifications de la nouvelle version par rapport à l'ancienne par écrit et en français. Il s'engage à valider dans chaque laboratoire la nouvelle version et si possible les modifications suivant les critères admis lors du marché. Le Titulaire soumet à l'ensemble des utilisateurs les anomalies rencontrées et les délais prévisionnels de correction, par écrit et en français. Toute anomalie fera l'objet d'une non-conformité ou d'une « réactovigilance ».

7.2. Performances du logiciel

Le logiciel est parfaitement adapté à l'analyse des séquences issues du poste 1. Il dispose également d'un marquage CE.

Tout changement de logiciel pendant la période de ce marché ne peut se faire sans l'accord préalable de l'EFS. Par ailleurs, toute nouvelle version de logiciel, *a minima* de performance équivalente à la version antérieure, doit être explicitement identifiable par un numéro de version indicé et être rendue disponible avec (i) un rapport décrivant les critères de validation utilisés et (ii) une nouvelle notice décrivant les éventuelles nouvelles modalités d'utilisation et limites, ainsi qu'un récapitulatif des changements apportés.

7.3. Gestion des utilisateurs, reviewing et traçabilité

Le logiciel permet l'authentification des utilisateurs par login et mot de passe, en respectant la politique de l'EFS en place, à savoir, actuelles 12 caractères, compatibles avec les caractères spéciaux et rotation des mots de passes tous les 90 jours.

Il doit disposer d'au moins trois niveaux de profils réparties de la manière suivantes :

- Administrateur de la solution
- Exploitant de la solution (Paramétrage et exploitation courante)
- Utilisateurs

Le logiciel doit permettre de visualiser et de modifier la liste des utilisateurs avec leur niveau de droits d'accès.

Le logiciel trace toute action effectuée par les utilisateurs ainsi que les messages d'alerte. Cette information est disponible dans le logiciel et au niveau des rapports d'analyse édités. Et de même, un journal d'évènements et d'alerte doit être externalisable à la solution.

Le logiciel trace sur le rapport, la totalité des actions effectuées par les opérateurs. Le rapport indique les ambiguïtés, les groupes P et G, les équivalents sérologiques, la version du logiciel, le nom du valideur, les dates

des différentes opérations ainsi que la version de la nomenclature IMGT/HLA. Un filtre des résultats selon la base CWD version en cours est souhaité.

Les nouveaux allèles seront explicitement décrits, en intégrant obligatoirement la traduction des mutations en acides aminés. Les séquences des nouveaux allèles pourront être extraites pour permettre leur déclaration à l'IMGT/HLA.

Concernant les nouveaux allèles, les codons doivent être numérotés à l'identique de la nomenclature IMGT.

Le Titulaire s'engage à suivre les évolutions du logiciel du séquenceur Miseq (incluant i100 a minima) et apporter les modifications nécessaires afin de garantir la continuité de l'ensemble du protocole technique et analytique sans délai.

Il s'engage également en cas de mise en place d'un nouveau logiciel à transférer l'intégralité des données dans la base de données associée au nouveau logiciel et à ce que ces données puissent être consultées avec ce nouveau logiciel.

A l'échéance du marché, le Titulaire s'engage à céder gratuitement, au moins une licence du logiciel d'interprétation par site, pour une période de dix ans afin de permettre dans l'avenir l'analyse a posteriori des séquences obtenues dans le cadre du marché comme l'exigent les textes normatifs, avec la possibilité de charger les nouvelles versions de base de données issues de la nomenclature HLA. Il s'engage également à maintenir le logiciel d'interprétation afin que les données déjà interprétées soient accessibles pendant 10 ans minimum après l'arrêt du logiciel pour des enquêtes de traçabilité.

Le titulaire s'engage à conserver l'ensemble de la documentation relative à la documentation technique en vue du marquage CE ainsi que les documents en lien avec l'activité post-marché pendant une période de 10 ans après l'arrêt du logiciel.

Le Titulaire précise :

- Le temps nécessaire à l'obtention d'un résultat après injection du fichier brut des séquences par gène ;
- Le pourcentage de résultats exacts obtenus d'emblée, pour tous les gènes ;
- Le nombre d'algorithmes d'alignements implémentés et leur fonctionnement ;
- L'assignation des allèles suivant les recommandations EFI ;
- Le mode de signalement des nouveaux allèles ;
- Le détail et les valeurs attendues des critères de validation qui doivent être décrits ;
- Le logigramme décisionnel de l'interprétation des résultats en fonction des critères de qualité, avec une description de leur conditions d'acceptabilité ;
- Les modalités d'édition des comptes rendus qui doivent être conformes à la norme ISO 15189.

Il sera apprécié :

- La possibilité de personnaliser le rapport
- La possibilité d'exporter les résultats au format Excel

Pour chaque résultat, les critères qualité de validation doivent au minimum inclure :

- Le pourcentage de mappabilité par échantillon et par locus ;

- La longueur des séquences analysées ;
- La profondeur de lecture tout au long de la séquence ;
- Le nombre de mismatch par intron et par exon.

Le Titulaire fournit également :

- La durée de validité de la licence en adéquation avec la durée du marché et indépendante du nombre d'analyses réalisées. Le nombre de licences (a minima 4) par laboratoire ;
- Les caractéristiques du matériel informatique nécessaire à l'analyse des séquences et au stockage temporaire des données (18 mois) ainsi que l'archivage pour 2500 échantillons (kit 7 ou 11 loci).

7.4. Gestion des données

Le titulaire indique approximativement la volumétrie des données informatiques générées.

Si le logiciel alimente une base de données, le titulaire propose un système de sauvegarde/archivage des données et un moyen de vérifier l'intégrité des données.

Le titulaire doit fournir une procédure documentée de sauvegarde et restauration des données interprétées du logiciel d'interprétation.

- Description des données
- Dossiers à sauvegarder
- Périodicité
- Durée de rétention

L'EFS réalise une sauvegarde des données dans la mesure des possibilités techniques, en s'appuyant sur ces informations. Dans le cas contraire, le titulaire effectue la sauvegarde des données, si possible, avant intervention.

En tout état de cause, l'EFS ne peut être tenu responsable en cas d'altération ou de destruction partielle ou totale des données, si aucune procédure de sauvegarde n'est techniquement réalisable.

L'offre du titulaire indique les modalités de restauration notamment la sécurisation de son système de gestion du système informatisé (disque dur en miroir, PC redondant...) et précise si des tests de restauration sont régulièrement prévus.

L'EFS procède à la restauration des données sur demande de l'utilisateur et / ou du titulaire.

L'archivage des données est réalisé par l'EFS.

Le titulaire précise si un archivage automatique sur le réseau EFS est possible, ainsi que les modalités d'exploitation et de consultation. Une qualification sera effectuée avec le titulaire.

L'offre du titulaire indique s'il existe un accès aux données archivées dans un format lisible avec intégrité de ces données, et indique, le cas échéant, les modalités et le volume d'archivage et de traçabilité :

- Type d'archive (online ou offline)

- Périodicité ;
- Supports ;
- Données archivées ;
- Capacité ;
- Nombre de dossiers consultables en ligne ;
- Système d'épuration ;
- Moyens de consultation hors ligne.

7.5. Formation du personnel au logiciel

Le mode opératoire de l'utilisation du logiciel doit être disponible en français, ainsi que ses mises à jour.

Le Titulaire s'engage à former l'ensemble du personnel utilisateur sur chaque site au fil de l'eau du déploiement de la solution.

La formation devra être réalisée en français.

Les évolutions du logiciel devront faire l'objet de formations ou réunions utilisateurs complémentaires, en français.

7.6. Informatique de gestion

7.6.1. Modalités de transfert du séquenceur vers le logiciel d'interprétation et inversement

Le système proposé sera capable d'intégrer les données de l'informatique central de l'ETS concerné InLog, réception d'une liste des échantillons à traiter contenant : numéro de l'échantillon, date demande, demande d'analyse(s). [Fichier aux formats : HPRIM version en cours, XML, TXT ou CSV]

7.6.2. Transfert du logiciel vers InLog et inversement

Le Titulaire précisera l'ensemble des outils informatiques utilisés pour la réalisation du test hors logiciel d'interprétation (gestion des index, dilution à réaliser, volume réactifs et/ou ADN à distribuer, dilution de la librairie, préparation de la librairie...)

Le système proposé sera capable d'incrémenter les données dans l'informatique central de l'ETS concerné InLog [Fichiers au format : HPRIM version en cours].

7.7. Maintenance du logiciel

Maintenance évolutive

Le Titulaire s'oblige à procéder à tous les développements nécessaires à l'actualisation du logiciel, de telle sorte que l'EFS puisse disposer à tout moment de versions actualisées et performantes ainsi que de versions répondant à des changements de normes réglementaires.

Maintenance préventive

Les objectifs des visites préventives (détaillées dans la check list préventive) sont, entre autres, de contrôler l'état du logiciel, sa performance et notamment celle de la base de données (taille des fichiers, performance), de faire le point avec le site utilisateur sur les appels à la HOTLINE, et sur l'utilisation du logiciel.

Attente de l'EFS en matière de Hotline et maintenance du logiciel

Une réponse dans les 24 heures est attendue avec un délai prévisionnel de résolution. Les échanges doivent être réalisés en français.

Suivi des logiciels de maintenance et mise à disposition des données contenues dans l'équipement

Le Titulaire est réputé disposer du droit d'utiliser des logiciels de maintenance nécessaires à l'entretien des équipements.

Le Titulaire précise dans son offre s'il procède régulièrement, à l'occasion de maintenance préventive ou corrective, à la récupération de données de l'informatique de l'équipement. Dans l'affirmative, il précise la nature des données, l'exploitation qu'il en fait et celle qu'il propose au RPA. Le RPA souhaite pouvoir disposer de tout ou partie de cette base de données. Le Titulaire précise les formats informatiques disponibles.

7.8. Maintenance des petits matériels complémentaires et périphériques

En cas de mise à disposition de petits matériels complémentaires, et de périphériques, le Titulaire précise les modalités de maintenance et entretien.

7.9. Conditions de mise à jour du logiciel, des réactifs et des consommables

Le Titulaire s'engage dans son offre à faire évoluer la solution proposée pour s'adapter à toute évolution réglementaire dans les délais fixés lors de la parution des textes réglementaires.

L'EFS devra être informé des évolutions techniques et/ou informatiques apportées sur le système analytique utilisé.

7.10. Dispositions en matière de sécurité informatique

7.10.1. Dispositions Générales

Le Titulaire s'engage à respecter et à faire respecter par son personnel les obligations suivantes :

L'accord préalable de l'EFS est nécessaire :

- Pour toute copie de documents et supports d'informations confiées au Titulaire autres que ceux nécessaires à la prestation prévue au marché.
- Pour toute utilisation de documents et informations à des fins autres que celles définies dans le marché.

Le Titulaire est notamment soumis aux engagements de confidentialité suivants :

- Ne pas divulguer les documents ou informations, communiquées par l'EFS, à des tiers, qu'il s'agisse de personnes privées ou publiques, physiques ou morales ;
- Prendre toutes les mesures de sécurité nécessaires, à savoir :
Éviter toute utilisation détournée ou frauduleuse des fichiers informatiques de l'EFS ;
Assurer la conservation et l'intégrité des documents et informations dont le Titulaire a eu à connaître pendant la durée du marché.
- A l'échéance du marché, le Titulaire devra procéder à la destruction de tous fichiers, manuels ou automatisés, contenant des informations ou des données à caractère personnel ou médical.

7.10.2. Dispositions spécifiques

Si l'équipement doit être connecté au réseau de l'EFS, le Titulaire doit respecter la politique de sécurité informatique de l'EFS régional dont dépend le laboratoire, ainsi que la version du logiciel d'exploitation Windows en vigueur dans l'établissement : il doit assurer la mise à jour de Windows sur tous les postes [de pilotage de l'automate](#) du logiciel d'analyse du Titulaire.

Les règles suivantes sont obligatoires :

Seuls les logiciels nécessaires au fonctionnement du système sont installés sur l'équipement biomédical :

- Les titulaires communiquent la liste exhaustive des services systèmes strictement nécessaires au fonctionnement attendu des progiciels. Tout service système installé sur un équipement induit un risque supplémentaire (vulnérabilités affectant le service exploitable).
- Les services non nécessaires sont désactivés par le Titulaire lors de l'installation pour réduire tout usage malveillant. En désactivant les services annexes, on réduit la surface d'attaque.

Afin d'assurer la protection contre les codes malveillants :

- Le système analytique est équipé du dispositif de protection contre les codes malveillants (antivirus). Ce dispositif se met à jour quotidiennement à partir d'un serveur afin de bénéficier des dernières signatures et versions. Le logiciel antivirus installé sera l'antivirus EFS, en cas de besoin, le Titulaire informera l'EFS sur la liste des exclusions à effectuer pour l'analyse. Prime sur le serveur de l'établissement, celui du Titulaire du système analytique ou de l'éditeur du progiciel incluant les mises-à-jour quotidiennes de signatures antivirales.

La fonction « autorun » d'exécution automatique sur les périphériques amovibles est désactivée sur l'équipement biomédical. Ceci afin de garder le contrôle de ces médias externes et de réduire ainsi le risque d'exécution de codes malveillants susceptibles d'infecter l'équipement biomédical.

La connexion au système analytique d'un support de stockage externe à des fins de mise à jour applicative, lors d'une intervention sur site ne doit être réalisée qu'après que le Titulaire ait effectué une analyse complète du media sur un poste de l'établissement doté d'un progiciel anti-virus à jour au niveau de ses bases de signatures. Cette procédure est partie intégrante des procédures de maintenance sur site.

Le Titulaire s'engage à l'application des correctifs critiques (Patches) du système d'exploitation permettant d'utiliser la version supportée par l'éditeur de ce dernier. Soit la mise à jour est faite par le Titulaire, soit, à défaut, par l'établissement qui applique ces correctifs, après information de celui-ci qui doit alors signaler toute incompatibilité entre les correctifs et l'équipement. Dans ce cas, le Titulaire s'engage à proposer rapidement une solution curative ou de contournement. La mise à niveau des correctifs est prévue habituellement dans un délai de 1 mois, une procédure d'application de correctifs en urgence est prévue. De façon générale, le Titulaire s'engage à fournir un système d'exploitation dont le support est toujours assuré par l'éditeur.

Une matrice des flux réseau est communiquée par le Titulaire. Elle précise la nature des échanges : les ports et protocoles nécessaires à ces échanges entre : le réseau virtuel sur lequel le système analytique est connecté, les autres réseaux virtuels de l'établissement ; éventuellement les réseaux sur le site du Titulaire permettant la télémaintenance de l'équipement. Cette matrice permet à l'établissement d'identifier précisément les flux liés à l'équipement et de configurer les équipements d'interconnexion de manière à n'autoriser que les flux nécessaires et filtrer ainsi les autres.

La matrice des flux est conforme au format ci-dessous :

Nature de l'information – de finalité de l'échange	Adresse source	Port source (Indiquer si dynamique c'est le cas)	Adresse cible	Port cible	Protocole de communication	Volumétrie (bande passante)

Préalablement à la réalisation d'une opération de maintenance ou télémaintenance, le tiers s'engage à informer le RPA de la date, de la durée et de la nature des interventions, ainsi que du nom de l'intervenant. Le RPA valide les demandes et informe le tiers des plages horaires autorisées pour l'intervention.

Le Titulaire s'engage à utiliser les systèmes d'information et/ou informatiques de l'EFS (applications, système, réseaux, etc.) uniquement dans le cadre de l'exécution des prestations définies dans le présent CCTP. Il le fait conformément aux règles décrites dans les '**Exigences de Sécurité des Systèmes d'Information (SSI) pour le Titulaire de l'EFS pour le Fourniture de réactifs et de références annexes pour le typage HLA de haute résolution dans le cadre du séquençage nouvelle génération (NGS) sur les plateformes MISEQ et NANOPORE**' fournie en annexe 4.

7.11. Liste des matériels

Le candidat précise les éléments critiques des équipements qui nécessitent une requalification du matériel en cas de maintenance curative, ainsi que les éléments qui nécessitent un contrôle métrologique si applicable, ainsi que les écarts maximums tolérés.

7.11.1. Matériel analytique

Le Titulaire communique dans son offre la liste exhaustive, les références et de façon obligatoire, les données de tous les matériels hors séquenceurs *Illumina* avec leurs caractéristiques et des logiciels (avec version du soft et du système d'exploitation) qui sont indispensables à l'utilisation optimale des réactifs et logiciel objet du présent marché. Les consommables spécifiques sont également listés exhaustivement.

Le Titulaire précise et indique les équipements qu'il met à disposition à la réalisation de l'analyse.

7.11.2. Matériel non analytique associé au séquenceur

Le Titulaire précise dans son offre, la liste exhaustive des matériels non analytiques qu'il fournit. Les consommables spécifiques sont listés exhaustivement.

7.11.3. Matériel non analytique non fourni

Le Titulaire précise dans son offre, la liste exhaustive des autres matériels non analytiques qu'il est nécessaire d'avoir en vue de l'utilisation des réactifs et logiciels objet du présent marché, en particulier l'ordinateur destiné à accueillir le logiciel d'interprétation. Leurs caractéristiques et destinations sont explicitement fournies. Les consommables spécifiques sont également listés exhaustivement.

7.12. Qualification du matériel associé éventuel

Le Titulaire met à disposition les outils et les protocoles de qualification à l'installation de la solution.

Tous les équipements utilisés pour la qualification métrologique doivent être raccordés aux standards internationaux. Le Titulaire fournit les certificats qui le prouvent en respect de la norme ISO 15189.

La qualification initiale de l'équipement permet d'attester le service fait.

Le RPA ou son délégataire signe le PV de service fait.

7.13. Conditions de fonctionnement

Le Titulaire doit préciser dans son offre les contraintes environnementales et tolérances concernant :

- L'hygrométrie ambiante ;
- La température ambiante ;
- Le niveau sonore (exprimé en décibels) de l'appareil ;
- Les conditions de sécurité ;
- L'apport thermique de son appareil complet (avec les accessoires) ;
- Ainsi que toutes les conditions pouvant avoir une influence sur le fonctionnement de l'appareil ou les résultats analytiques.

7.14. Evacuation des déchets

Le Titulaire précise dans son offre les modalités d'évacuation des déchets.

8. EXECUTION DU MARCHE

8.1. Revue de contrat

Le Titulaire et le RPA s'entendent sur la nécessité d'effectuer, au minimum, une revue de contrat annuelle. Cette revue sera déclenchée à l'initiative du RPA.

Elle sera l'occasion de passer en revue l'ensemble des indicateurs de performances et de statuer sur des actions correctives à mettre en place, dans le cadre d'un partenariat.

Le Titulaire adresse à la DAIM, deux semaines avant la tenue de la réunion, un état récapitulatif de l'exécution du marché, tous établissements confondus. Cet état mentionne au moins :

- Les références du marché ;
- La désignation et les références des systèmes analytiques et des réactifs et consommables livrés ;
- Le numéro de lot des réactifs ;
- Le nombre de réactifs ou de consommables spécifiques par référence ;
- Le chiffre d'affaires HT par référence ;
- Un tableau de suivi des tendances (paramétrage des exports selon la demande des laboratoires).
- Le cas échéant, les réactifs et consommables rejetés font l'objet d'une information complémentaire.

8.2. Relations entre les parties

Le Titulaire désigne dans son effectif un représentant unique chargé des relations avec l'EFS. Il désigne également nommément les membres de son personnel responsable de la livraison des réactifs et consommables et du maintien du logiciel d'interprétation.

Le représentant du titulaire est tenu informé de toute demande formulée par l'EFS directement auprès des personnels précités.

Les RPA désignent chacun, au sein de leur personnel, un interlocuteur unique du titulaire. Pour les services centraux, le RPA désigne un interlocuteur chargé des aspects médicotéchniques et un interlocuteur chargé des aspects administratifs.

Le représentant du RPA se voit transmettre toute information communiquée par le Titulaire aux établissements régionaux.

Le Titulaire s'engage par ailleurs dans son offre soit à participer, à la demande du RPA, à des réunions de réseaux métiers de l'EFS, soit à organiser, selon une périodicité qu'il proposera, des enquêtes de satisfaction et/ou des réunions des utilisateurs relatives à l'utilisation, au paramétrage et à la maintenance des équipements et progiciels objets du présent marché.

Toute information communiquée en région doit aussi être diffusée au siège de l'EFS. Le Titulaire doit considérer les services centraux comme un utilisateur.

9. POLITIQUE QUALITE

9.1. Contrat qualité

La proposition du Titulaire inclut sa réponse au « contrat qualité » annexé au présent CCTP au travers des annexes demandées. Ce contrat qualité ne porte désormais que sur les éléments relatifs au Système de Management de la Qualité.

9.2. Engagement de la part du Titulaire

Le Titulaire s'engage à contrôler les différents maillons de la chaîne de production et de la distribution afin de produire un réactif de qualité. Il s'engage à fournir, à la demande de l'EFS, les résultats des contrôles des organismes d'accréditation ou de certification.

Un audit fournisseur (production et distribution) peut être effectué à l'initiative de l'EFS, en accord avec le Titulaire. Cet audit peut être imposé en cas de non-conformité réactif et/ou logiciel.

Le Titulaire indique sa politique qualité dans la proposition technique remise dans son offre. Il indique s'il entre dans une démarche d'assurance de la qualité et, dans l'affirmative, le référentiel appliqué et le but recherché (certification, accréditation..).

Si le Titulaire est certifié, il précise la date d'obtention de la certification en fournissant la photocopie du certificat et en précisant le champ de la certification.

Le Titulaire s'engage à reprendre la totalité des réactifs en cas de manquement grave, position technologique dépassée (par exemple : performance devenue insuffisante par rapport aux normes applicables), ou de la réglementation en vigueur.

Le Titulaire s'engage à contrôler les différents maillons de la chaîne de production et de distribution afin de produire un réactif de qualité. Il s'engage à fournir, à la demande de l'EFS, les résultats des contrôles des organismes d'accréditation ou de certification.

Un audit fournisseur (production et distribution) pourra être effectué à l'initiative de l'EFS, en accord avec le Titulaire. Cet audit pourra être imposé en cas de non-conformité récurrente d'un réactif.

Dans un souci de pleine sécurité transfusionnelle et de greffe, et dans le cadre de la réactovigilance, tout événement confirmé de nature à avoir une incidence sur la qualité des produits ou des prestations associées ou sur l'activité du laboratoire ou mettant en jeu la sécurité transfusionnelle doit, dans les plus brefs délais, faire l'objet d'une information écrite adressée par le Titulaire au RPA de l'EFS.

A cette fin, le Titulaire indique dans sa proposition technique les coordonnées nominatives (numéro de téléphone (ligne directe), numéro de fax, adresse de courrier électronique et éventuellement numéro de téléphone portable) du directeur qualité et de la personne en charge de la réactovigilance (décret n°2004-108 du 4 février 2004).

La proposition du Titulaire inclut sa réponse au «contrat qualité » en annexe 3 au présent CCTP au travers des annexes demandées. Ce contrat qualité ne porte désormais que sur les éléments relatifs au Système de Management de la Qualité.

9.3. L'assurance qualité

La Titulaire s'engage à adhérer à une démarche qualité et à accepter des audits fournisseurs menés par le RPA.

En particulier, le Titulaire s'engage sur les dispositions suivantes en matière de qualité de service :

Le personnel intervenant sur les sites et celui opérant en assistance téléphonique maîtrisent parfaitement le processus technique, le fonctionnement du logiciel d'analyse ainsi que le fonctionnement et la maintenance de l'équipement et du progiciel ;

Les appareils de mesure utilisés au cours des opérations de maintenance et de qualification des équipements doivent être reliés aux étalons validés par le COFRAC ou tout organisme habilité ; le Titulaire doit assurer la traçabilité de l'ensemble des instruments de mesures utilisé lors de ses interventions.

10. PARTENARIAT DU TITULAIRE ET DE LA PERSONNE PUBLIQUE EN MATIERE DE DEVELOPPEMENT DURABLE

Soucieux de s'inscrire dans une démarche d'achat « durable » et « éco-responsable », l'EFS est attentif à la « qualité écologique » des fournitures ou des prestations.

Les principales caractéristiques environnementales envisagées sont les suivantes :

- Préserver la ressource naturelle en eau (limiter la pollution et la consommation)
- Limiter la consommation d'énergie
- Limiter la consommation de ressources rares et les pollutions dues aux produits et à leurs emballages.

Aussi, l'EFS souhaite que le Titulaire s'engage à contribuer à cette démarche tout au long de l'exécution du marché.

Le Titulaire précise dans son offre l'état d'avancement de sa société en la matière et indique notamment si :

- un bilan carbone des prestations a été estimé ou est en cours d'estimation ;
- une analyse de cycle de vie (ACV) de leur(s) produits(s) a été réalisée ou est en cours de réalisation : l'ACV est l'identification de tous les intrants et impacts environnementaux qui entrent dans la boucle de fabrication : la matière première (impacts sur les ressources) le process de fabrication (impact énergétique : consommation d'énergie, consommation d'eau, voire machine à utiliser), le produit fini et les rejets, déchets produits...
- les transporteurs internes à la société ou externes auxquels elle recourt ont bénéficié d'une formation à l'éco-conduite.

Le Titulaire fournit également une déclaration sur l'honneur du respect des 8 conventions fondamentales de l'Organisation Internationale du Travail.

11. PLAN DE CONTINUITE D'ACTIVITE

En tant que fournisseur de produits/services jugés « critiques » dans le Système de management de la qualité de l'EFS, le Titulaire fournit dans son offre son plan de continuité d'activité, assure que ce plan de continuité intègre les activités critiques qu'il sous-traite, et remplit obligatoirement la grille annexée au CCTP intitulée « Plan de continuité / Gestion de crise ».

En cas de crise, le Titulaire informe la Personne Responsable, la Directrice des Biologies et Thérapie ainsi que la Directrice des Achats et des approvisionnements de l'EFS. Leurs coordonnées seront transmises à la notification du marché.

ANNEXE 1 - EVOLUTIONS TECHNOLOGIQUES ET MODIFICATIONS DU MARCHÉ

Si le Titulaire souhaite apporter des modifications aux fournitures et prestations objets du présent marché, il s'engage à respecter la procédure ci-après décrite :

Etape 1 : Le Titulaire informe sans délai le RPA de toutes modifications qu'il entend apporter aux systèmes analytiques, réactifs, consommables et prestations objets du présent marché.

Etape 2 : Sur la base des informations transmises, le RPA décide de la suite qu'il attend réserver à la proposition et notifie sa décision au Titulaire un mois au plus tard après la réception de la totalité des informations relatives à cette modification, par tout moyen permettant de donner date certaine à cette notification, le cas échéant sous forme de proposition d'avenant au présent marché notamment pour les évolutions des systèmes analytiques non comprises dans le prix de maintenance évolutive.

Soit l'avis est favorable : le pôle immunogénétique de la Direction Médicale d'une part, et la DAIM d'autre part, informent respectivement les responsables locaux des laboratoires HLA et les acheteurs locaux des établissements de l'EFS de la modification apportée à l'offre du titulaire. En tant que de besoin, les pièces du marché sont complétées, par avenant le cas échéant.

Toutefois, en cas de décision du service qualité/règlementaire du Titulaire demandant une modification à effectuer sans délai, sur la base d'une information du Titulaire notifiant les raisons, la nature et le caractère urgent de la modification, celle-ci ne fera pas l'objet d'évaluation préalable de la part du RPA. Cette dernière en informera les RPA dans les plus brefs délais et notifiera sa position au Titulaire cinq jours ouvrés au plus tard après réception des informations. En cas de refus d'installation, le Titulaire est déchargé de toute responsabilité.

Toute modification acceptée par le RPA donne lieu à la conclusion d'un avenant et d'une mise à jour de la documentation par le Titulaire. La documentation mise à jour est adressée dans les meilleurs délais par le Titulaire au RPA au niveau national et aux RPA au niveau local.

Soit le RPA souhaite disposer d'éléments complémentaires afin d'émettre un avis : le RPA demande par courrier au Titulaire dans le délai de 30 jours ouvrés la nature des éléments à fournir et/ou exprime la nécessité de procéder à une évaluation complémentaire des performances.

Toute évaluation complémentaire est susceptible de prolonger le délai d'un mois évoqué à l'alinéa précédent. A ce titre, le Titulaire s'engage à fournir l'aide technique et les réactifs nécessaires à titre gratuit.

Si la modification implique une nouvelle qualification du système analytique, elle est à la charge du Titulaire qui l'effectue à titre gratuit.

Le Titulaire ne peut mettre en œuvre les modifications avant réception de la notification de la décision du RPA. L'introduction d'une nouvelle évolution des systèmes analytiques (comprenant automates et logiciels), d'un nouveau réactif, d'un nouveau consommable ou d'une nouvelle prestation dans le cadre du marché donne lieu, le cas échéant, à la conclusion d'un avenant, dans le respect des règles y afférentes.

Etape 3 : Dès réception des éléments complémentaires transmis par le Titulaire et/ou validation dans des établissements de l'EFS, le RPA émet un avis.

Si l'avis est favorable -> cf. ETAPE 2.

Si l'avis est défavorable, le Titulaire émet par écrit ses réserves.

Le Titulaire est responsable des conséquences induites par toute modification et met tout en œuvre pour en réduire et en maîtriser les effets.

ANNEXE 2 : LISTE DES LABORATOIRES D'HISTOCOMPATIBILITE (HLA)

Div	Etablissement	Adresse siège régional	Ville siège régional	Site HLA	Adresse HLA	CP ville
11	EFS Paca Corse	149, Boulevard Baille	13005 MARSEILLE Cedex 08	Marseille	149, Boulevard Baille	13005 Marseille
13	EFS Nouvelle Aquitaine	Place Amélie Raba Léon - BP 24	33035 Bordeaux	Poitiers	350 Av. J. Cœur	86012 Poitiers Cédex
15	EFS Bourgogne Franche-Comté	1, Boulevard A. Fleming BP 1937	25020 Besançon	Besançon	1, Boulevard A. Fleming BP 1937	25020 Besançon
15	EFS Bourgogne Franche-Comté	1, Boulevard A. Fleming BP 1937	25020 Besançon	Dijon	8, Boulevard de Lattre de Tassigny BP 478934	21078 Dijon cedex
16	EFS Bretagne	Rue Pierre-Jean Gineste - BP 1609	35016 Rennes	Rennes	Rue Pierre-Jean Gineste - BP 1609	35016 Rennes
18	EFS Hauts de France Normandie	609, Chemin de la Bretèque	76230 Bois Guillaume	Caen	1, Rue Professeur Rousselot	14000 CAEN
18	EFS Hauts de France Normandie	609, Chemin de la Bretèque	76230 Bois Guillaume	Bois Guillaume	609, Chemin de la Bretèque	76230 Bois Guillaume
19	EFS Ile de France	122/136, Rue Marcel Hartmann	94200 Ivry sur Seine	Créteil	1, Voie Felix Eboue	94010 CRETEIL CEDEX
20	EFS Grand Est	85/87 boulevard Lobau-CS 10720	54064 Nancy Cedex	Strasbourg	10 rue Spielmann	67000 Strasbourg
23	EFS Centre Pays de la Loire	50, Avenue Marcel Dassault	37206 Tours Cedex 3	Tours		
23	EFS Centre Pays de la Loire	34, Boulevard Jean Monnet	44011 Nantes	Nantes		
23	EFS Centre Pays de la Loire	34, Boulevard Jean Monnet	44011 Nantes	Angers	16, Boulevard Mirault BP 2208	49022 ANGERS CEDEX 02
24	EFS Auvergne Rhône Alpes	111, rue Elisée Reclus - CS 20617	69150 DECINES Cedex	Lyon	111, rue Elisée Reclus - CS 20617	69150 DECINES Cedex
24	EFS Auvergne Rhône Alpes	111, rue Elisée Reclus - CS 20617	69150 DECINES Cedex	Saint-Etienne	25 Bd Pasteur	42000 St Etienne
24	EFS Auvergne Rhône Alpes	111, rue Elisée Reclus - CS 20617	69150 DECINES Cedex	Grenoble	Avenue du Marquis de Gresivaudan BP35	38701 LA TRONCHE CEDEX

SOMMAIRE

1	OBJET DU CONTRAT QUALITE _____	26
2	MODALITES D'APPLICATION DU CONTRAT QUALITE _____	26
3	EXECUTION DU CONTRAT QUALITE _____	26
3.1	EXIGENCES GENERALES RELATIVES AU SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE DU FOURNISSEUR__	26
3.2	EXIGENCES RELATIVES A LA MAITRISE DES PROCESSUS _____	26
3.3	GESTION DES CHANGEMENTS _____	27
3.4	CONTROLE DU PRODUIT FINI _____	27
3.5	MAITRISE DU PRODUIT NON-CONFORME, SYSTEME DE DEROGATION ET VIGILANCES _____	27
3.6	EXIGENCES RELATIVES A L'AMELIORATION _____	27

1 OBJET DU CONTRAT QUALITE

Le contrat qualité est la formalisation des relations qualité entre l'EFS et ses fournisseurs critiques titulaires de un ou plusieurs marchés publics.

Ce contrat concrétise un partenariat pour une maîtrise de la qualité et de la sécurité des fournitures et prestations entre l'EFS et son fournisseur.

- Les fournitures et prestations achetées doivent être conformes aux exigences du cahier des charges de l'EFS, qui doit être capable et autorisé d'en contrôler le respect par tous les moyens appropriés.
- L'utilisation des fournitures et prestations doit être conforme aux recommandations et spécifications du fournisseur qui est autorisé à en vérifier le respect par l'EFS.

Le champ d'application du présent contrat couvre :

FOURNITURE DE REACTIFS ET DE REFERENCES ANNEXES POUR LE TYPAGE HLA DE HAUTE RESOLUTION DANS LE CADRE DU SEQUENÇAGE NOUVELLE GENERATION (NGS) SUR LES PLATEFORMES MISEQ ET NANOPORE

2 MODALITES D'APPLICATION DU CONTRAT QUALITE

Le contrat qualité est établi entre la personne responsable du marché et le représentant habilité de la société qui dispense la prestation et / ou les produits.

Les modalités d'application sont définies dans le présent contrat. Elles comprennent entre autres, des réunions de suivi de marché régulières sur le plan national et/ou régional, abordant les aspects relatifs à la qualité et à la sécurité.

Le fournisseur indique dans sa réponse les points du contrat où il demande une clause de confidentialité.

3 EXECUTION DU CONTRAT QUALITE

L'EFS et le fournisseur titulaire s'engagent à répondre à chaque point du contrat sans préjuger du contenu de ses réponses. Les réponses doivent contenir la ou les dispositions prévues par le fournisseur pour tenir compte spécifiquement de chacune des exigences du présent contrat qualité.

3.1 Exigences générales relatives au Système de Management de la Qualité du fournisseur

3.1.1- Tous les échanges d'information EFS-Fournisseurs relatifs aux modalités d'application du présent contrat doivent être documentés afin d'en assurer la traçabilité.

3.1.2- Le fournisseur décrit dans **l'annexe 1** son système de management de la qualité.

Il indique ses référentiels afférents (ISO et réglementaires).

Le fournisseur précise les reconnaissances externes qu'il a obtenues. Il précise les références des certificats ainsi que les dates d'échéance, le champ d'application couvert, ainsi que les sites concernés par le certificat.

La copie des certificats est fournie en réponse au paragraphe 2 du CCTP de la procédure de marché auquel soumissionne le fournisseur, dans le dossier de candidature.

3.2 Exigences relatives à la maîtrise des processus

3.2.1- Processus critiques

Le fournisseur indique dans **l'annexe 2**, la liste de ses processus critiques ainsi que les lieux de leur réalisation.

Un processus « critique » chez le fournisseur est un processus dont la défaillance est susceptible d'affecter la qualité et la sécurité des produits finis et des prestations. La mise en œuvre d'éléments de maîtrise et /ou de réduction du risque permettent de réduire la criticité (au sens d'une analyse des risques) mais n'enlèvent pas le caractère critique de référence.

3.2.2- Processus sous traités

Le fournisseur indique dans **l'annexe 3**, la liste des processus sous-traités critiques susceptibles d'affecter la qualité et la sécurité des produits finis et des prestations, ainsi que les lieux de réalisation. On entend par « processus sous-traité » toute activité entrant dans la réalisation du produit/prestation, qui est externalisée par le fournisseur (exemple : nettoyage d'une salle blanche, maintenance, transport, assemblage, stérilisation, formation, étalonnage, stockage, ...).

Le fournisseur précise comment il assure la maîtrise des processus qu'il sous-traite.

3.2.3- Gestion des risques

Le fournisseur décrit son processus de gestion des risques (selon la norme ISO14971 version en vigueur ou selon des dispositions équivalentes) dans l'annexe 4, ainsi que la méthode d'analyse de risques utilisée en précisant les modalités décisionnelles (cotation, acceptabilité,...).

Le fournisseur s'engage dans l'annexe 4 à informer et à documenter auprès de la personne publique responsable du marché, toute modification concernant les risques identifiés dans le processus de gestion des risques intervenant sur ses fournitures ou prestations.

Le représentant de la personne publique responsable du marché notifie son accord écrit sur la modification en précisant les conditions éventuelles de sa mise en œuvre.

3.2.4- Maîtrise des conditions de stockage et de transport

Le fournisseur précise les spécifications de stockage et de conservation des fournitures en réponse au paragraphe 3 du CCTP.

Dans **l'annexe 5** il précise comment il permet d'assurer ces spécifications dans son lieu de stockage et en apporte la preuve et s'engage en cas de non-respect temporaire ou exceptionnel des spécifications de stockage, à communiquer les actions engagées ou les éléments permettant de déroger.

Il précisera également pour illustrer son propos la liste des différentes études de stabilité menées (avec les dates de réalisation) ainsi que les conclusions.

Dans **l'annexe 5**, le fournisseur apporte la preuve de la maîtrise des transports et la garantie du respect des spécifications de stockage:

- ↳ entre les différents sites de son établissement (si tel est le cas lorsque les différentes étapes de fabrication sont sur plusieurs sites)

- ↳ entre son établissement et les établissements de l'EFS

3.3 Gestion des changements

Le fournisseur s'engage dans **l'annexe 6** qu'en cas de modification ou d'évolution du produit/de la prestation, d'accompagner son information de l'EFS d'une mise à jour de son analyse de risques, pour laquelle il conclut si la modification ou l'évolution a un impact sur la qualité et la sécurité du produit/de la prestation.

3.4 Contrôle du produit fini

Le fournisseur décrit dans **l'annexe 7** le processus de contrôle de ses produits finis ainsi que les règles de libération de ses lots et le système de dérogation associé.

3.5 Maîtrise du produit non-conforme, système de dérogation et vigilances

Le fournisseur décrit dans **l'annexe 8** les dispositions de maîtrise des produits et des prestations non conformes, ainsi que les dispositions de dérogation. Il précise ses modalités d'information en cas de vigilances.

3.6 Exigences relatives à l'amélioration

3.6.1- Audit

Le fournisseur s'engage dans **l'annexe 9** à accepter l'audit, conduit par des auditeurs qualifiés de l'EFS en vue de vérifier le respect des engagements contractuels en cours. Le fournisseur tient à disposition lors de cet audit tout rapport d'audit interne ou d'inspection qui lui a été notifié.

Il permettra l'accès au dossier de marquage CE à l'équipe d'audit, le cas échéant.

Le fournisseur s'engage dans **l'annexe 3**, le cas échéant, à donner l'accès à aux représentants de l'EFS lors d'un audit fournisseur, aux rapports d'audit menés sur les processus sous-traités ainsi qu'aux évaluations des fournisseurs. L'EFS s'engage à respecter toutes les mesures de confidentialité.

3.6.2- Relation client-fournisseur

a) Le fournisseur s'engage dans **l'annexe 10** à utiliser, comme éléments d'entrée de son processus d'amélioration continue, les retours d'expérience des utilisateurs, et de l'EFS quand ils lui sont fournis.

b) Le fournisseur précise dans **l'annexe 11** ses modalités d'enregistrement, de traitement et exploitation de gestion des réclamations clients (françaises et étrangères), y compris statistique, concernant le même type de fournitures ou prestations.

Gestion des annexes de réponse du fournisseur

Intitulé de l'annexe	N° annexe
Description du système de management de la qualité du fournisseur	1
Processus critiques	2
Processus sous-traitées	3
Gestion des risques	4
Maîtrise des conditions de stockage et de transport	5
Gestion des changements	6
Contrôle du produit fini	7
Maîtrise du produit non conforme, dérogation et vigilances	8
Audit	9
Relation client-fournisseur <i>Engagement d'utilisation des données de l'EFS dans le processus d'amélioration continue</i>	10
Relation client-fournisseur <i>Modalités de gestion des réclamations</i>	11

Matrice des exigences de sécurité des systèmes d'information (SSI) pour le titulaire de l'EFS dans le cadre du marché fourniture de réactifs et de références annexes pour le typage HLA de haute résolution dans le cadre du séquençage nouvelle génération (NGS) sur les plateformes MISEQ et NANOPORE.

HISTORIQUE DES VERSIONS

VERSION	DATE	OBSERVATIONS	REDACTEUR	VERIFICATEUR	APPROBATEUR
2.15	11/09/2023	<p>Changement des exigences :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SECINF16 : Les mots de passe des comptes utilisés par les applications doivent être constitués d'au moins 16 caractères alphanumériques - SAAS CRYPTO-3 <p>Si le protocole <i>Transport Layer Security</i> (TLS) est mis en œuvre, le titulaire doit appliquer les recommandations de l'ANSSI relatives à TLS,</p>	Maricela Pélegrin-Bomel RNSSI		
2.16	26/10/2023	<ul style="list-style-type: none"> • Modification de l'exigence SECINF14 : Les mots de passe des utilisateurs doivent être changés au moins tous les 3 mois et doivent comporter au minimum 12 caractères alphanumériques • Ajout d'exigences pour les aspects réseaux. : SECINF36 à SECINF40 	Maricela Pélegrin-Bomel RNSSI		
2.17	4/12/2023	<p>: L'accès aux serveurs par les utilisateurs doit faire l'objet d'une d'authentification par mot de passe renforcé devant respecter la politique suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Longueur minimale de 12 caractères, mélangeant lettres majuscules et minuscules, chiffres et caractères spéciaux (exemple : #, [, !, ^, etc.) ; • Durée de validité du mot de passe fixée à 120 jours ; • Non-réutilisation des cinq derniers mots de passe ; • Nombre de tentatives pour la saisie du mot de passe limité à 3 puis blocage du compte. <p>Dans le cadre des administrateurs ceux derniers doivent suivre les règles suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Longueur minimale de 16 caractères, mélangeant lettres majuscules et minuscules, chiffres et caractères spéciaux (exemple : #, [, !, ^, etc.) ; 	Maricela Pélegrin-Bomel RNSSI		

		<ul style="list-style-type: none"> • Durée de validité du mot de passe fixée à 120 jours ; • Non-réutilisation des cinq derniers mots de passe ; • Nombre de tentatives pour la saisie du mot de passe limité à 3 .puis blocage du compte 			
2.18	29/05/2024	Mise à jour du bas de page sur la Circulaire du Cloud au Centre : Circulaire n° 6404/SG du 31 mai 2023 sur l'actualisation de la doctrine d'utilisation de l'informatique en nuage par l'Etat (Cloud au centre) / Règle [R9]	Maricela Pélegrin-Bomel <i>RNSSI</i>		

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	35
2. SECURITE ORGANISATIONNELLE	35
3. SECURITE PHYSIQUE DES LOCAUX	36
4. SECURITE INFORMATIQUE	36
4.1. GENERALITES	36
4.2. RELATIONS AVEC LES TIERS	37
4.3. INCIDENTS DE SECURITE DES SYSTEMES D'INFORMATION	37
4.4. FIN DU CONTRAT	37
5. PLAN DE CONTINUITE D'ACTIVITE	37
6. PLAN D'ASSURANCE SECURITE (PAS)	38

GLOSSAIRE :

AES	<i>Advanced Encryption Standard</i>
ANSSI	Agence Nationale de Sécurité des Systèmes d'Information
APSAD	Assemblée Plénière des Sociétés d'Assurance Dommage
EFS	Etablissement Français du Sang
PAS	Plan d'Assurance Sécurité
PCA	Plan de Continuité d'Activité
Prescripteur	Client Interne de l'EFS
RGS	Référentiel Général de Sécurité
RNSSI	Responsable National de la Sécurité des Systèmes d'Information
SAAS	SAAS Software as a service ¹ (Logiciel en tant que service)
SI	Systèmes d'Information
SSI	Sécurité des Systèmes d'Information

¹ Ce service concerne la mise à disposition par le candidat ou titulaire d'applications hébergées sur une plateforme partagée. Le commanditaire n'a pas la maîtrise de l'infrastructure technique sous-jacente. Le candidat ou titulaire gère de façon transparente pour le commanditaire l'ensemble des aspects techniques requérant des compétences informatiques. Le commanditaire garde la possibilité d'effectuer quelques paramétrages métier dans l'application

1. INTRODUCTION

L'Etablissement Français du Sang (EFS), est conscient de sa mission en tant qu'opérateur unique de la transfusion sanguine en France mais aussi de son obligation de protéger les données personnelles de ses donneurs, les receveurs et de son personnel.

A ce titre, l'EFS doit assurer la continuité de la transfusion sanguine en France et se doit de vérifier que les activités confiées à des tiers partenaires ou à des sous-traitants se déroulent dans le respect des conditions de disponibilité, intégrité et confidentialité, fiabilité et authentification imposées par les obligations légales de son activité dépendante de son système d'information.

Le présent document comporte les exigences de Sécurité des Systèmes d'Information de l'EFS applicables aux prestations prévues au marché. Les volets relatifs à la sécurité organisationnelle, la sécurité physique des locaux, la sécurité informatique, les exigences SaaS, et le plan de continuité d'activité y sont présentés.

Les candidats et/ou titulaires sont invités à prendre connaissance des mesures de sécurité indiquées et à y apporter une réponse dans le cadre de réponse relatif aux exigences SSI annexée au présent document (Matrice de conformité). Cette réponse fera l'objet d'une analyse afin de déterminer la conformité ou non du candidat à chacune des exigences et sera notée sur la base du critère prévu au règlement de la consultation.

Le candidat doit garder à l'esprit que la non-conformité n'est pas un blocage pour devenir le titulaire et participer à cette consultation. Le titulaire aura le temps nécessaire pour attendre la conformité et sera guidé, en cas de besoin pour l'atteindre.

Le tableau ci-dessous doit vous guider pour la réponse aux exigences en vous précisant le résultat recherché sur chaque grand domaine des exigences.

DOMAINE	OBJECTIF/RESULTAT RECHERCHE
Sécurité Organisationnelle	Réponse obligatoire pour tout type de prestation. L'objectif est de savoir comment la sécurité est intégrée à votre organisation et fonctionne dans votre entreprise. De plus, l'EFS souhaite avoir une idée représentative des moyens mis en œuvre.
Sécurité Physique des locaux	Réponse obligatoire dans le cas où la prestation se réalisera en dehors des locaux de l'EFS
Sécurité Informatique	Réponse obligatoire pour les prestations de développement informatique, exploitation de service ou toute autre prestation nécessitant une connexion au système d'information de l'EFS. Les exigences de ce domaine sont valables dans le cas d'une prestation de développement pour le produit livré dans le cadre de cette prestation.
Plan de Continuité d'Activité	Obligation de réponse pour toute prestation d'exploitation et/ou de service.
Plan d'Assurance Sécurité	Obligation de réponse lors de la soumission de l'offre.

En réponse à nos exigences il est impératif de :

- Les intégrer dans la conception et/ou réalisation des produits ou prestations
- Remplir la matrice de conformité jointe en annexe des exigences.

Pour toute question complémentaire, nous restons à votre entière disposition selon les conditions indiquées dans les prestations prévues au marché.

2. SECURITE ORGANISATIONNELLE

SECORG1 : Le Titulaire doit présenter une politique de sécurité formalisée dont le périmètre couvre les risques de continuité de service et de malveillance auxquels il est exposé au titre de la prestation.

SECORG2 : L'organisation du Titulaire doit comprendre au moins un responsable sécurité pour l'ensemble des domaines concourant au bon déroulement de la prestation.

SECORG3 : Les moyens mis à disposition des responsables sécurité doivent leur permettre de faire appliquer la politique de sécurité.

SECORG4 : Le titulaire doit documenter et mettre en œuvre une organisation interne de la sécurité pour assurer la définition, la mise en place et le suivi du fonctionnement opérationnel de la sécurité de l'information au sein de son organisation.

SECORG5 : Le titulaire doit sensibiliser à la sécurité de l'information et aux risques liés à la protection des données l'ensemble des personnes impliquées dans la fourniture du service.

SECORG6 : Le Titulaire doit obligatoirement faire appliquer les exigences de sécurité à l'ensemble des sous-traitants participant à la délivrance du service.

SECORG7 : Le titulaire doit documenter et mettre en œuvre un plan de formation concernant la sécurité de l'information adapté au service et aux missions des personnels. Le responsable de la sécurité des systèmes d'information du prestataire doit valider formellement le plan de formation concernant la sécurité de l'information.

3. SECURITE PHYSIQUE DES LOCAUX

3.1. SECURITE PHYSIQUE MAINTIEN EN CONDITIONS OPERATIONNELLES DES EQUIPEMENTS DE SECURITE

SECPHY-MCO1 : L'infrastructure technique des bâtiments (distribution d'énergie et de fluides, climatisation des locaux) doit être redondante.

SECPHY-MCO2 : Les équipements de sécurité (incendie, intrusion, surveillance vidéo, ...) doivent disposer d'une alimentation électrique de secours d'une autonomie minimale de 4 heures.

SECPHY-MCO3 : L'ensemble des équipements qui concourent à la sécurité et à la continuité des opérations doit faire l'objet d'un contrat de maintenance préventive et doit satisfaire aux visites périodiques de contrôle telles que prévues dans les règles APSAD et dans la réglementation française.

SECPHY-MCO4 : En particulier, les installations électriques doivent faire l'objet d'un contrôle annuel renforcé par thermographie infrarouge.

SECPHY-MCO5 : Le titulaire tient à jour un registre de sécurité regroupant les certificats de conformité, les procès-verbaux de visites réglementaires et le compte rendu des actions correctives réalisées, sur lequel doivent figurer l'identité des personnes les ayant réalisées et à quelle date

4. SECURITE INFORMATIQUE

4.1. Généralités

Le candidat ou Titulaire mettra en œuvre les mesures de sécurité suivantes :

SECINF1 : Le système d'information bénéficie d'une alimentation électrique de secours d'une autonomie minimale de 4 heures.

SECINF2 : Le système d'information est protégé contre les intrusions physiques et informatiques en provenance de l'extérieur et contre les actes de malveillance interne.

SECINF3 : En cas d'expiration ou de résiliation de tout ou partie des services ou du contrat pour quelque motif que ce soit, le titulaire s'engage :

- A éviter toute interruption et baisse de qualité des services ;
- A assurer les opérations qui permettront à l'EFS d'avoir toute la maîtrise nécessaire afin de reprendre ou de faire reprendre par un tiers la continuité du service fourni par le titulaire dans les meilleures conditions (transfert de compétence, documents explicatifs, etc.).

SECINF4 : Le titulaire doit assurer la traçabilité des incidents de sécurité des systèmes d'information et prévenir le RNSSI de l'EFS. Si un incident survient, cela implique un écart avec une ou plusieurs exigences de sécurité des systèmes d'information. Un rapport précis devra être produit et indiquer les actions à mettre œuvre pour remettre à niveau la ou les exigences et cela en commun accord entre le RSSI du Titulaire et la RNSSI de l'EFS.

SECINF5 : Le titulaire doit maintenir à jour ses équipements réseau, ses systèmes d'exploitation et ses applications avec les derniers correctifs de sécurité.

SECINF6 : Le titulaire doit effectuer des analyses régulières des vulnérabilités pour identifier et corriger les failles de sécurité.

4.2. RELATIONS AVEC LES TIERS

SECINF-RELSTIERS1 : Le titulaire doit exiger des tiers participant à la mise en œuvre du service, dans leur contribution au service, un niveau de sécurité au moins équivalent à celui qu'il s'engage à maintenir dans sa propre politique de sécurité. Il doit le faire au travers d'exigences, adaptées à chaque tiers et à sa contribution au service, dans les cahiers des charges ou dans les clauses de sécurité des accords de partenariat. Le titulaire doit inclure ces exigences dans les contrats conclus avec les tiers.

SECINF -RELSTIERS2 : Le titulaire doit contractualiser, avec chacun des tiers participant à la mise en œuvre du service, des clauses d'audit permettant à un organisme de qualification de vérifier que ces tiers respectent les exigences du présent document.

SECINF -RELSTIERS3 : Le titulaire doit définir et attribuer les rôles et les responsabilités relatives à la modification ou à la fin du contrat le liant à un tiers participant à la mise en œuvre du service.

SECINF-RELSTIERS4 : Le titulaire doit documenter et mettre en œuvre une procédure permettant de contrôler régulièrement les mesures mises en place par les tiers participant à la mise en œuvre du service pour respecter les exigences de ce recueil d'exigences. **SECINF-RELSTIERS5** : Le titulaire doit documenter et mettre en œuvre une procédure permettant de réviser au moins annuellement les exigences en matière d'engagements de confidentialité ou de non-divulgaration vis-à-vis des tiers participant à la mise en œuvre du service.

4.3. INCIDENTS DE SECURITE DES SYSTEMES D'INFORMATION

SECINF-INCSSI : Le titulaire doit assurer la traçabilité des incidents de sécurité des systèmes d'information et prévenir le RNSSI de l'EFS. Si un incident survient, et que cela impacte la livraison des réactifs à l'EFS, cela implique un écart avec une ou plusieurs exigences de sécurité des systèmes d'information. Un rapport précis devra être produit et indiquer les actions à mettre œuvre pour remettre à niveau la ou les exigences et cela en commun accord entre le RSSI du titulaire et la RNSSI de l'EFS.

4.4. FIN DU CONTRAT

SECINF-FINCONTR1 : À la fin du contrat liant le titulaire et le commanditaire, que le contrat soit arrivé à son terme ou ur toute autre cause, le titulaire doit assurer un effacement sécurisé par réécriture de motifs aléatoires tout support de données mis à disposition du commanditaire. Si l'espace de stockage est chiffré, l'effacement peut être réalisé par un effacement sécurisé de la clé de chiffrement.

SECINF-FINCONTR2 : La suppression des données ne pourra être réalisée qu'une fois la réversibilité finalisée et un procès-verbal signé par le client.

5. PLAN DE CONTINUITE D'ACTIVITE

PCA1 : Un plan de continuité d'activité, formalisé et testé doit permettre de prévenir ou de subvenir à toute panne grave ou à tout sinistre impactant les obligations définies dans le Contrat. Ce plan de continuité assure à minima la sauvegarde régulière des informations et applications.

6. PLAN D'ASSURANCE SECURITE (PAS)

PASSEC1 : le Titulaire doit produire un plan d'assurance sécurité avec les exigences de sécurité indiquées dans ce document, en fonction de sa prestation.

Le PAS doit décrire les mesures de sécurité de l'EFS et mises en œuvre ainsi que leurs modalités d'application, sans que cette description ne puisse en aucun cas limiter l'obligation de résultat souscrite par le candidat ou Titulaire de respecter le niveau minimal de sécurité.

PASSEC2 : Le PAS sera appliqué et tenu à jour par le Titulaire.

PASSEC3 : Un tableau de bord indiquant l'état de la conformité des exigences de sécurité doit être fourni par le Titulaire à une fréquence définie en commun accord entre le RSSI du Titulaire et la RNSSI de l'EFS. Si des écarts sont constatés, le Titulaire devra indiquer un plan d'action afin que l'exigence soit couverte. Des réunions de suivi devront être planifiées pour démontrer la couverture de l'exigence

