
Appel à manifestations d'intérêt (AMI) visant à compléter les capacités de séquençage génomique du SARS-CoV-2 à des fins de surveillance (sélection aléatoire) dans le cadre du projet EMERGEN

Règlement de consultation

1 – Cadre de l'appel à manifestations d'intérêt

1.1 Contexte et définition du besoin objet de l'AMI

La pandémie de COVID-19 et l'émergence de variants du SARS-CoV-2 dont les caractéristiques de transmissibilité sont susceptibles de modifier la dynamique de l'épidémie en France ont souligné la nécessité de renforcer les capacités de surveillance génomique du SARS-CoV-2. Cette surveillance a pour objectifs de détecter l'émergence et de suivre la distribution spatio-temporelle de virus présentant des mutations susceptibles d'avoir des conséquences fonctionnelles, comme par exemple l'infectiosité, la contagiosité, la virulence ou l'échappement immunitaire. Ces connaissances sont essentielles pour renforcer la maîtrise du risque infectieux en population et éclairer les décisions publiques.

En France, cette surveillance génomique relève des missions du Centre National de Référence (CNR) Virus des infections respiratoires (Institut Pasteur) et de ses laboratoires associés (Hospices civils de Lyon et Institut Pasteur de la Guyane) ; elle est conduite en lien étroit avec Santé publique France. L'émergence de nouveaux variants du SARS-CoV-2 a rendu nécessaire d'adjoindre d'autres capacités de séquençage à celles d'ores et déjà mises en œuvre par le CNR, afin de permettre un suivi plus précis de la circulation des variants sur le territoire national.

A cette fin, les Ministères en charge de la Santé et de la Recherche ont décidé de mettre en œuvre un projet d'envergure afin d'augmenter ces capacités de séquençage en France. Le ministère en charge de la santé a nommé Santé publique France coordonnateur des volets veille et surveillance de ce projet. Le ministère en charge de la recherche a nommé l'ANRS|Maladies Infectieuses Emergentes (MIE) coordinateur des activités de recherche.

Dénommé EMERGEN, ce projet a été mis en œuvre à partir de janvier 2021 et inclut plusieurs « work packages » dédiés à la collecte des prélèvements biologiques, aux plateformes en charge du séquençage, à l'infrastructure bioinformatique permettant la centralisation, l'analyse et le partage des données génomiques et métadonnées afférentes, à l'utilisation de ces données pour la santé publique ou pour la recherche. La collecte des prélèvements biologiques repose sur des indications précises en matière de séquençage, qui permettent pour différentes populations (en ville, en établissements médico-sociaux, en établissements de santé) et circonstances d'obtenir le matériel biologique et les métadonnées nécessaires aux activités de séquençage et à leur interprétation. La sélection aléatoire de prélèvements RT-PCR positifs, à des fins de surveillance, fait partie de ces indications prioritaires et représente les plus gros volumes de séquençage.

Le projet EMERGEN fait appel aux deux plateformes de séquençage du CNR (Institut Pasteur et Hospices civils de Lyon), à deux autres plateformes de séquençage (APHP Henri Mondor et APHM) et aux capacités du réseau hospitalier de virologie coordonné par l'ANRS|MIE. Un entrepôt de données a été mis en place par l'Institut Français de Bioinformatique (IFB) pour permettre la remontée des données de séquençage et métadonnées associées. Santé publique France et l'Inserm/ANRS-MIE sont conjointement titulaires des droits de propriété intellectuelle inhérents à cette base de données (entrepôt) EMERGEN-DB.

La mise en œuvre de ce projet depuis janvier 2021 a permis d'accroître très fortement l'activité de séquençage en France, avec un total de 44 000 séquences produites sur la période de la semaine 5 à la semaine 15/2021 (dont 5000 produites en semaine 15). Néanmoins, suite à cette première étape du projet et compte tenu de la dynamique actuelle de la pandémie, il est apparu nécessaire de compléter l'activité de séquençage des structures actuellement mobilisées, et de renforcer la part des prélèvements sélectionnés de manière aléatoire à des fins de surveillance, qui ne représente aujourd'hui que 30 à 40% du total des prélèvements transmis pour séquençage.

Le présent appel à manifestations d'intérêt (AMI) a donc pour objectif de compléter les capacités de séquençage génomique du SARS-CoV-2 à des fins de surveillance (sélection aléatoire) par un volume complémentaire cumulé pouvant atteindre, en fonction du niveau de l'épidémie, jusqu'à 5 000 séquences hebdomadaires.

Pour ce faire, il est fait appel aux laboratoires de biologie médicale (LBM) disposant, pour un plateau technique donné, des moyens humains et matériels permettant *a minima* la réalisation hebdomadaire de 1 000 séquences à partir de prélèvements RT-PCR positifs pour le SARS-CoV-2.

Chaque plateau technique retenu dans le cadre de cet AMI sera rattaché à une des quatre plateformes publiques de séquençage à haut-débit du projet EMERGEN :

- CNR Virus des infections respiratoires - Institut Pasteur, Paris ;
- CNR Virus des infections respiratoires - Hospices Civils de Lyon (HCL), Lyon ;
- Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP), Hôpital Henri Mondor, Créteil ;
- Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (APHM), Marseille.

En parallèle de ses activités de séquençage, dont les quantités hebdomadaires (nombre de prélèvements séquencés et modalités de sélection aléatoire) respecteront les indications du protocole des enquêtes Flash mis à jour en fonction de l'évolution de l'épidémie et communiqué chaque mois par Santé publique France, le plateau technique devra également transmettre à la plateforme à laquelle il sera rattaché un nombre défini mensuellement de prélèvements RT-PCR positifs pour le SARS-CoV-2.

C'est donc à ce titre que Santé publique France lance le présent appel à manifestations d'intérêt (AMI).

Les laboratoires retenus seront désignés par arrêté ministériel - après sélection dans le cadre de cet appel à manifestations d'intérêt - jusqu'à la fin de l'année 2022.

1.2 Caractéristiques de l'appel à manifestations d'intérêt

Cet appel à manifestations d'intérêt doit conduire à la nomination de sites avec un plateau technique habilité à effectuer ces prestations de séquençage complémentaires dans le cadre du projet EMERGEN.

Personnes concernées :

Laboratoire de biologie médicale (LBM) avec un plateau technique de virologie et de séquençage NGS d'agents pathogènes viraux (ci-après le Laboratoire).

Technique à utiliser :

Séquençage en NGS – génome complet à partir des prélèvements pour RT-PCR SARS-CoV-2 positifs réalisés sur le territoire national.

Caractéristique des prélèvements et des séquençages :

Les prélèvements séquencés par le plateau technique du Laboratoire, d'une part, et remontés vers la plateforme publique désignée, d'autre part, sont choisis par le laboratoire de manière aléatoire et doivent couvrir complètement la zone territoriale de provenance des prélèvements RT-PCR SARS-CoV-2 qu'il traite.

Encadrement de la volumétrie des prélèvements et des séquençages :

Au plus tard le 25 du mois précédent, et selon l'évolution du contexte épidémique, Santé publique France communiquera, pour le mois à venir, aux Laboratoires retenus :

- La part des prélèvements dédiés au présent dispositif par rapport à l'ensemble des prélèvements qu'ils sont amenés à traiter hebdomadairement, en cohérence avec le protocole utilisé pour les enquêtes flash ;
- Les indications de volumétries suivantes :
 - Le nombre hebdomadaire de prélèvements positifs en RT-PCR SARS-CoV-2 à séquencer, dont les données de séquençage et métadonnées devront remonter vers l'Entrepôt EMERGEN-DB ;
 - Le nombre de prélèvements positifs en RT-PCR SARS-CoV-2 à transmettre à la plateforme publique à laquelle il est rattaché accompagnés des mêmes métadonnées.

Délais :

- Les séquences réalisées en propre par le Laboratoire et métadonnées associées devront remonter vers l'Entrepôt EMERGEN-DB administrée par l'IFB sous 7 jours ouvrés maximum après la date du prélèvement. La transmission de ces données aux bases de données internationales (GISAID et EBI-ENA) sera effectuée par l'IFB ;
- Les prélèvements et métadonnées associées devront parvenir à la plateforme publique à laquelle le Laboratoire a été rattaché sous 5 jours ouvrés maximum après la date du prélèvement.

Indications et prérequis techniques :

Tout LBM candidat à cet AMI s'engage à respecter strictement le cahier des charges joint au présent appel à manifestations d'intérêt décrivant les modalités techniques de séquençage, les critères de sélection des prélèvements retenus pour séquençage ainsi que les modalités de remontée des données et métadonnées dans l'Entrepôt EMERGEN-DB.

Devenir des données de séquençage et des prélèvements transmis :

Responsabilité des traitements :

Les données/métadonnées associées aux séquences sont des données à caractère personnel dont le traitement est régi par les dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

Le Laboratoire est responsable du traitement de données à caractère personnel permettant la collecte initiale des données à caractère personnel à transmettre à la plateforme publique à laquelle son plateau technique est rattaché et à l'Entrepôt EMERGEN-DB.

Santé publique France et l'Inserm sont responsables conjoints du traitement de données à caractère personnel relatif à la centralisation des séquences et des données/métadonnées au sein de l'Entrepôt EMERGEN-DB.

Les plateformes publiques sont responsables des traitements de données à caractère personnel réalisés à partir des données à caractère personnel transmises par le Laboratoire.

Responsabilité et propriété des prélèvements et séquences :

Le Laboratoire est juridiquement responsable de la conservation des prélèvements biologiques ainsi que de la réalisation des opérations de séquençage sur ces prélèvements.

Les prélèvements biologiques transmis par le plateau technique du Laboratoire vers la plateforme publique à laquelle il aura été rattaché sont conservés et exploités sous la responsabilité juridique de la plateforme publique concernée et relèvent des dispositions de l'alinéa 3 de l'article L1413-8 du Code de la santé publique.

Les séquences et les données/métadonnées déposées dans l'Entrepôt EMERGEN-DB tel que défini dans le cahier des charges joint à cet appel à manifestations d'intérêt relèvent également de l'alinéa 3 de l'article L1413-8 du Code de la santé publique.

A ce titre, les prélèvements biologiques transmis aux plateformes publiques ainsi que les séquences et les données/métadonnées déposées dans l'Entrepôt EMERGEN-DB font partie de la Collection nationale de ressources biologiques d'intérêt pour la santé publique sous tutelle du ministère des Solidarités et de la Santé, donnant lieu à partage des avantages au profit de l'Etat.

En conséquence, toute utilisation ou mise à disposition des ressources de cette collection (prélèvements primaires, isolats et par extension les données les décrivant) doit être conforme aux principes du protocole de Nagoya et à la souveraineté de l'Etat – et par délégation au ministère des Solidarités et de la Santé – sur les ressources de la Collection nationale d'intérêt pour la santé publique.

2 – Dispositions générales de l'appel à manifestations d'intérêt

Les documents relatifs au présent AMI sont à télécharger à l'adresse suivante : <https://www.santepubliquefrance.fr/>. Ils comprennent :

- Le règlement de consultation (le présent document) ;
- Le cahier des charges définissant les modalités de séquençage et de transmissions des données/métadonnées ;
- La fiche Excel d'identité.

Un laboratoire de biologie médicale disposant de plusieurs plateaux techniques devra déposer un dossier de candidature par plateau candidat à l'AMI.

La sélection des candidats retenus pour le présent AMI se déroulera en deux temps :

1. Une première sélection sur la base de l'examen du dossier de candidature permettant d'arrêter la liste des candidats admis à transmettre une série de 10 séquences avec les données/métadonnées associées en vue de la vérification, en situation réelle, par le CNR et l'IFB, de leur conformité avec les prescriptions du cahier des charges ;
2. La désignation finale des candidats retenus sur la base des résultats de l'analyse, en situation réelle, de la conformité des séquences et données/métadonnées transmises au regard des prescriptions du cahier des charges.

Question complémentaire concernant cet appel à manifestations d'intérêt

Pour toute information complémentaire concernant cet appel à manifestations d'intérêt, vous pouvez si besoin contacter Santé publique France à l'adresse e-mail ci-dessous :

ami-emergen@santepubliquefrance.fr

Les demandes d'information complémentaire seront traitées et les réponses seront mises en ligne sur la page dédiée à cet AMI sur le site internet de Santé publique France.

2.1 - Modalités de remise du dossier de candidature

Les candidatures doivent parvenir au plus tard le **vendredi 11 juin à 12h00** (heure française). Toute candidature reçue après cette date limite sera écartée.

- Par courrier postal à l'adresse suivante : Santé publique France – Direction des Maladies Infectieuses, à l'attention de l'équipe EMERGEN, 12 rue du Val d'Osne, 94410 Saint-Maurice ;
- Par courrier électronique à l'adresse suivante : ami-emergen@santepubliquefrance.fr (un accusé de réception sera alors envoyé à l'expéditeur comme confirmation de bonne réception).

2.2 - Contenu du dossier de candidature

Le dossier de candidature comprendra :

- Une fiche Excel d'identité du candidat dûment renseignée, incluant une description du plateau technique, une description des profils professionnels et des effectifs ainsi que l'engagement du représentant légal ;
- La réponse à l'appel à manifestations d'intérêt constituée de :
 - Une lettre de motivation ;
 - Une description des modalités retenues par le plateau technique du Laboratoire permettant de respecter :
 - Le cahier des charges relatif aux modalités de séquençage et de remontées des données/métadonnées ;
 - Les délais de transmission des prélèvements et des séquences.
 - Une description complète et détaillée des méthodologies utilisées, de l'extraction des acides nucléiques des prélèvements jusqu'à la production des séquences génome entier ;
 - Une description du workflow utilisé pour les analyses de séquençage suffisamment complète et détaillée pour permettre de reproduire l'ensemble du traitement ayant permis d'extraire le génome consensus et les variants à partir des fragments de lectures initiaux ("raw reads") ;
 - Une description des moyens humains et matériels du plateau technique permettant d'évaluer les capacités dont dispose le candidat pour réaliser de manière structurée un volume minimal hebdomadaire de 1 000 séquences selon la technique NGS – Génome complet ;
 - Le niveau maximal des capacités hebdomadaires de séquençage selon la technique NGS – Génome complet du plateau technique du laboratoire qui pourront être structurellement dédiées à l'objet du présent AMI ;
 - La cartographie territoriale de l'origine des prélèvements RT-PCR SARS-CoV-2 qu'il traite ;
 - Le nombre hebdomadaire de prélèvements positifs en RT-PCR SARS-CoV-2 obtenus de la semaine 09/2021 à la semaine 19/2021, détaillé semaine par semaine et par territoire couvert par le plateau technique du Laboratoire ;
 - Une description de l'expérience du Laboratoire et de son plateau technique en termes de séquençage de pathogènes infectieux selon la méthode NGS (publications, dépôts déjà réalisés sur GISAID, contrats déjà passés avec diverses entités, ...).

2.3 Critères d'appréciation des candidatures pour la présélection des candidats

Chaque dossier de candidature soumis dans le cadre de cet AMI fera l'objet d'un examen visant à évaluer la capacité du candidat à exécuter les prestations objet du présent AMI sur la base des **critères suivants** :

- Qualité démontrée de l'expérience en virologie et en séquençage de pathogènes infectieux **(20/100)** ;
- Qualité du dossier permettant d'évaluer le niveau de respect par le candidat **(40/100)** :
 - Des délais de transmissions des prélèvements et des séquences et notamment sa capacité à s'engager durablement sur des délais de transmission inférieurs aux conditions minimales requises dans le cadre de cet AMI ;
 - Des exigences imposées par le cahier des charges sur les méthodes de séquençage et sur la remontée des données/métadonnées dans l'entrepôt EMERGEN-DB ;
 - De la qualité des méthodologies utilisées, de l'extraction des acides nucléiques des prélèvements jusqu'à la production des séquences génome entier ;
 - De la qualité (précision, documentation, réutilisabilité) de la description des workflows utilisés par la plateforme ;
- Adéquation du plateau technique du Laboratoire candidat en moyens techniques et humains permettant à minima une capacité de 1 000 séquences hebdomadaires, voire des volumes de séquençages supérieurs à ces conditions minimales requises **(20/100)** ;
- La localisation géographique du candidat et l'amplitude de sa couverture territoriale en termes d'origine des prélèvements RT-PCR SARS-CoV-2 **(20/100)**.

Les candidats seront évalués sur la base de ces critères donnant lieu pour chacun à une notation sur 100 points.

Seuls les candidats ayant obtenu une note supérieure à 80 points pourront participer à la suite de la procédure sous réserve d'une note minimale pour chacun des critères égale à la moitié des points prévus pour le critère considéré.

2.4 Finalisation du choix des candidats sur la base de la vérification, en situation réelle, de la conformité des séquences et des données transmises

Les plateaux techniques des laboratoires retenus à l'issue de l'examen des dossiers de candidature seront contactés pour participer à une évaluation en situation réelle de la conformité des séquences et des données transmises en vue de l'obtention de l'habilitation à effectuer du séquençage génomique dans le cadre du projet EMERGEN.

D'un point de vue pratique, pour obtenir cette habilitation à effectuer du séquençage génomique dans le cadre du projet EMERGEN et de cet AMI, le plateau technique du laboratoire devra se soumettre au test suivant :

- Effectuer un séquençage de 10 prélèvements positifs en RT-PCR SARS-CoV-2 comprenant au moins deux variants (parmi les VOC et VOI tels que définis dans les analyses de risque régulièrement mises à jour et [disponibles sur le site de Santé publique France](#)) ;
- Transmettre les séquences produites et les métadonnées associées, selon les termes du cahier des charges joint en annexe, à l'IFB ;
- Ce séquençage sera effectué en parallèle par le CNR virus des infections respiratoires. Pour ce faire, le laboratoire devra faire parvenir au CNR au plus vite les prélèvements sélectionnés ;
- La comparaison des résultats avec ceux obtenus par le CNR sera réalisée par l'IFB : aucune différence (SNP ou indel) ne devra être trouvée entre les séquences consensus produites par le CNR et le laboratoire demandeur.

Les modalités de sélection des prélèvements pour envoi au CNR et d'envoi de séquences et données/métadonnées seront précisées par Santé publique France à chaque candidat retenu à l'issue l'examen des dossiers de candidatures.

2.5 Critères du choix final des candidats

- Délai de transmission des 10 prélèvements, séquences et métadonnées associées **(20/100)**:
 - o Au CNR pour les prélèvements ;
 - o A l'IFB pour les séquences et métadonnées associées ;
- Cohérence entre la couverture territoriale déclarée dans le dossier de candidature et l'origine géographique des 10 prélèvements transmis **(20/100)** ;
- Qualité des séquençages effectués et des données/métadonnées transmises **(60/100)** :
 - o Aucune différence (SNP ou indel) ne devra être trouvée entre les séquences consensus produites par le CNR et le laboratoire demandeur ;
 - o Autres critères sur la qualité des séquences brutes, tels que ceux fournis par des logiciels de contrôle qualité (fastqc par exemple) : qualité des lectures (couverture du génome, en particulier sur la Spike ; profondeur de lecture), nombre de N, distribution du contenu GC, oligonucléotides surreprésentés, amorces PCR, proportion de reads soutenant la détection d'une mutation, ...
 - o Autres critères sur la qualité des données/métadonnées associées : complétude des champs remplis pour les métadonnées EMERGEN, GISAID et EBI-ENA ; cohérence des informations temporelles (dates de prélèvement, analyse, soumission, ...) ; cohérence des informations géographiques, ...

Les candidats seront classés sur la base de ces critères donnant lieu pour chacun à une notation sur 100 points.

Le choix final portera par ordre de priorité sur les candidats ayant obtenu les meilleures notes et permettant d'atteindre en cumul une capacité globale hebdomadaire complémentaire de 5 000 séquences.

2.6 - Calendrier prévisionnel

La procédure de sélection des candidats sera réalisée selon le calendrier prévisionnel suivant :

- Publication de l'AMI : 26/05/21
- Remise des dossiers de candidature : 11/06/21
- Sélection des candidatures pour la phase de vérification en situation réelle : 30/06/21
- Demande de remontée de prélèvements : à partir du 30/06/21
- Analyse des prélèvements remontés : environ 3 semaines
- Réponse aux candidats : autour du 27/07/21

3 – Dispositions réglementaires et financières de l'appel à manifestations d'intérêt

3.1 Dispositions financières

Le paiement des séquençages correctement effectués et remontés dans l'entrepôt de données sera effectué par une rémunération à l'acte par l'Assurance Maladie sur la base de la nomenclature des actes de biologie médicale, acte 9007, d'un montant unitaire de 135€.

Le paiement des envois de prélèvements positifs en RT-PCR SARS-CoV-2 correctement réalisés auprès de la plateforme publique à laquelle sera rattaché le laboratoire sera effectué par une rémunération à l'acte par l'Assurance Maladie sur la base de la nomenclature des actes de biologie médicale, acte 9008, d'un montant unitaire de 5€.

Des contrôles de cohérence pourront être effectués entre les demandes de paiement déposées auprès de l'Assurance Maladie et les données remontées sur l'Entrepôt EMERGEN-DB et validées comme étant conformes, qui feront l'objet d'un reporting régulier à l'Assurance Maladie.

3.2 Dispositions réglementaires

Le candidat retenu sera désigné par arrêté du Ministre des solidarités et de la santé conformément aux dispositions du 2° alinéa de l'article L. 1413-8 du code de la santé publique.

Cette désignation sera effective jusqu'au 31 décembre 2022.

Le fait de postuler à cet appel à manifestations d'intérêt engage les candidats au respect du cahier des charges joint au présent appel décrivant les modalités techniques de séquençage et les critères de sélection des prélèvements retenus pour séquençage ainsi que les modalités de remontée des données et métadonnées dans l'Entrepôt EMERGEN-DB.

Ce cahier des charges sera annexé à l'arrêté susmentionné.

Chaque candidat est informé qu'en cas de non-respect du cahier des charges susvisé et/ou du nombre de prélèvements et de séquences hebdomadaires remonté et facturé, l'habilitation à séquencer dans le cadre du projet EMERGEN pourra lui être retirée, après avoir été mis en mesure de présenter ses observations.

La conformité des séquençages réalisés et des informations transmises à l'Entrepôt EMERGEN-DB sera effectuée sur la base de contrôles *a posteriori*.