



DIVISION DE LILLE

CODEP-LIL-2019-013133

SNC CROM
Centre de Radiothérapie
3, rue Jean-Jacques Bernard
60200 COMPIEGNE

Lille, le 18 mars 2019

Objet : Inspection de la radioprotection numérotée **INSNP-LIL-2019-0502** du **12 mars 2019**
Centre de radiothérapie AMETHYST, établissement de Compiègne.
Autorisation n° M600018
Thème : "Radiothérapie externe – mise en service d'un accélérateur de particules".

Réf. : - Code de l'environnement, notamment ses articles L.592-21 et suivants
- Code de la santé publique, notamment ses articles L.1333-29 à L.1333-31 et R.1333-166
- Code du travail, notamment le livre IV de la quatrième partie.

Madame,

Dans le cadre des attributions de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) en références, concernant le contrôle de la radioprotection, une inspection a eu lieu le 12 mars 2019 dans votre établissement.

Je vous communique ci-dessous la synthèse de l'inspection ainsi que les principales demandes et observations qui en résultent.

Les demandes et observations relatives au respect du code du travail relèvent de la responsabilité de l'employeur ou de l'entreprise utilisatrice tandis que celles relatives au respect du code de la santé publique relèvent de la responsabilité du titulaire de l'autorisation délivrée par l'ASN.

SYNTHESE DE L'INSPECTION

L'inspecteur de l'Autorité de sûreté nucléaire a procédé à une inspection dans le cadre de la mise en service d'un nouvel accélérateur de particules installé au sein d'un nouveau bunker dans votre centre de radiothérapie. Cet examen avait pour objectif de contrôler l'organisation mise en œuvre dans le cadre de la préparation à l'utilisation de la nouvelle machine et la conformité des dispositions à celles prévues et figurant dans les documents transmis à l'ASN, en vue de la délivrance de l'autorisation de détenir et d'utiliser cet appareil à des fins cliniques.

Une seconde inspection a eu lieu le lendemain, dont l'objectif était de s'intéresser à la gestion du système de management de la qualité, à la démarche de retour d'expérience ainsi qu'à la démarche d'analyse des risques *a priori*. Cette seconde inspection référencée INSNP-LIL-2019-1086 fait l'objet d'une seconde lettre de suite.

L'inspecteur de l'ASN a mené l'inspection en présence du responsable opérationnel du centre, du Responsable Opérationnel de la Qualité (ROQ), du référent physicien du groupe AMETHYST, du responsable qualité du groupe et de l'un des deux physiciens du centre.

Lors de l'introduction de l'inspection et de la synthèse, étaient également présents le directeur du centre, le directeur du groupe AMETHYST France, le médecin coordonnateur ainsi que les deux Personnes Compétentes en Radioprotection (PCR).

Les inspecteurs ont noté l'implication de votre personnel, notamment le responsable opérationnel qualité et l'équipe de physique, dans la gestion de l'arrivée du nouvel accélérateur.

Par ailleurs, les inspecteurs soulignent la récente réorganisation de l'équipe qualité avec un appui au niveau du groupe AMETHYST, ainsi que la volonté de former l'ensemble des personnels à l'utilisation du nouvel accélérateur.

Néanmoins, les inspecteurs ont constaté une situation fragilisée sur le plan de la physique médicale suite au départ, en mars 2019, d'un physicien en poste. Avec ce départ, le centre compte donc parmi ses effectifs deux physiciens dont un qui est arrivé en janvier 2019. L'inspecteur rappelle aux responsables de l'activité que cette situation, qui plus est dans un contexte de changement d'accélérateur, est un élément de fragilisation du fonctionnement du centre. Il a été indiqué à l'inspecteur que le recrutement d'un troisième physicien était en cours. Dans l'attente, aucune organisation n'est prévue pour prévoir le départ en congé ou l'absence de l'un des deux physiciens.

Concernant la demande d'autorisation pour utilisation clinique en cours, certains documents restent à transmettre, notamment les attestations de formation, l'évaluation des compétences de vos personnels et les rapports de contrôle de qualité externe de l'accélérateur.

L'ensemble des actions correctives et des compléments attendus est détaillé dans la suite de la présente lettre.

A. DEMANDES D'ACTIONS CORRECTIVES

Radioprotection des travailleurs

Vérification initiale

L'article R.4451-40 du code du travail dispose que :

"I. - Lors de leur mise en service dans l'établissement et à l'issue de toute modification importante susceptible d'affecter la santé et la sécurité des travailleurs, l'employeur procède à une vérification initiale des équipements de travail émettant des rayonnements ionisants, en vue de s'assurer qu'ils sont installés conformément aux spécifications prévues, le cas échéant, par la notice d'instructions du fabricant et qu'ils peuvent être utilisés en sécurité.

II. - L'employeur vérifie dans les mêmes conditions l'intégrité des sources radioactives scellées lorsqu'elles ne sont pas intégrées à un équipement de travail.

III. - Cette vérification initiale est réalisée par un organisme accrédité".

N.B. : Conformément à l'article 10 du décret n° 2018-437 du 4 juin 2018, jusqu'au 1er juillet 2021, la réalisation des vérifications prévues aux articles R.4451-40 et R.4451-44 du code du travail dans leur rédaction résultant du présent décret peut être confiée à un organisme agréé mentionné à l'article R.1333-172 du code de la santé publique. Ces vérifications sont réalisées selon les modalités et périodicités fixées par la décision de l'Autorité de sûreté nucléaire prévue à l'article R.4451-34 du code du travail dans sa rédaction en vigueur avant la publication décret précité.

Un contrôle technique externe de radioprotection a été réalisé le 11 février 2019. Les contrôles d'ambiance réalisés par l'organisme agréé montrent un débit de dose supérieur au débit de dose théorique sur le mur extérieur au bunker. Ce débit de dose n'est pas compatible avec le zonage théorique mis en place. Ce débit de dose a été confirmé par votre contrôle technique interne de radioprotection.

Un dosimètre passif d'ambiance a alors été placé sur ce mur afin d'évaluer les débits de dose en conditions réelles de travail et un balisage a été mis en place. Il a également été indiqué à l'inspecteur que le débit de dose avait été mesuré dans des conditions de tir majorantes, non représentatives des conditions réelles de fonctionnement de l'accélérateur. Il a, en effet, été considéré que l'ensemble des traitements allaient être réalisés avec l'énergie photon 25 MV et avec une orientation du bras pénalisante, alors que la majorité des traitements seront en fait réalisés avec l'énergie photon 6 MV et avec une orientation de bras variée.

Demande A1

Je vous demande de réaliser de nouveaux contrôles d'ambiance avec des conditions se rapprochant des conditions réelles de traitement. Ce contrôle devra également être réalisé en limite du balisage pour vérifier son bon positionnement.

Demande A2

Je vous demande de poursuivre la mesure par dosimétrie passive au niveau du mur extérieur du bunker afin d'évaluer la dose mensuelle. Un bilan, au bout d'un an, devra être transmis à la division de Lille de l'ASN ; ce bilan devra présenter les débits de dose relevés en lien avec le type de faisceaux utilisés et le nombre de traitement réalisés mensuellement.

Signalisation des zones réglementées et affichages associés

Conformément à l'article 9 de l'arrêté du 15 mai 2006 modifié relatif aux conditions de délimitation et de signalisation des zones surveillées et contrôlées et des zones spécialement réglementées ou interdites compte tenu de l'exposition aux rayonnements ionisants, ainsi qu'aux règles d'hygiène, de sécurité et d'entretien qui y sont imposées :

"I. - Lorsque l'émission de rayonnements ionisants n'est pas continue, et que les conditions techniques le permettent, la délimitation de la zone contrôlée, mentionnée à l'article 5, peut être intermittente. Dans ce cas, l'employeur établit des règles de mise en œuvre de la signalisation prévue à l'article 8, assurée par un dispositif lumineux et, s'il y a lieu, sonore, interdisant tout accès fortuit d'un travailleur à la zone considérée. La zone considérée ainsi délimitée et signalée est, a minima, lorsque l'émission de rayonnements ionisants ne peut être exclue, une zone surveillée. La signalisation de celle-ci, prévue à l'article 8, peut être assurée par un dispositif lumineux. Lorsque l'appareil émettant des rayonnements ionisants est verrouillé sur une position interdisant toute émission de ceux-ci et lorsque toute irradiation parasite est exclue, la délimitation de la zone considérée peut être suspendue temporairement.

II. - Une information complémentaire, mentionnant le caractère intermittent de la zone, est affichée de manière visible à chaque accès de la zone".

N.B. : L'arrêté du 15 mai 2006 précité reste applicable tant que l'arrêté prévu à l'article R.4451-34 du code du travail n'est pas paru.

L'inspecteur a visité le nouveau bunker dans lequel est installé le nouvel accélérateur et a constaté que :

- la signification des signalisations lumineuses n'était pas précisée, ni à l'accès du bunker ni à l'intérieur de celui-ci, ni à l'intérieur du local technique,
- les consignes d'accès en zone n'étaient pas à jour et ne prenaient pas en compte les signalisations associées aux 2 blocs de signalisation lumineuse (système OBI et accélérateur de particule),
- la localisation des boutons d'arrêt d'urgence et des caméras n'était pas complète sur le plan situé à l'entrée du bunker,
- une caméra était manquante à l'intérieur du bunker et le bouton d'arrêt d'urgence situé à l'intérieur du local technique n'était pas visible.

Suite à la visite de l'inspecteur, certaines modifications ont été apportées :

- la caméra a été mise en place le lendemain (son fonctionnement n'a pas été vérifié par l'inspecteur) et cette dernière ne figurait toujours pas sur le plan présent à l'entrée du bunker,
- des indications sur le fonctionnement des signalisations lumineuses à l'extérieur du bunker ont été mises en place (mais pas à l'intérieur du bunker ni dans le local technique) et les consignes de sécurité mises à jour.

Demande A3

Je vous demande de mettre en place les actions correctives en tenant compte des constats ci-dessus. Vous me transmettez le plan situé à l'entrée du bunker mis à jour ainsi que des photos apportant la preuve que les actions ont été mises en place.

L'inspecteur a constaté que la signification des signalisations lumineuses n'était pas connue de l'ensemble du personnel.

Demande A4

Je vous demande de veiller à ce que l'ensemble du personnel ait connaissance de la signification des signalisations lumineuses ainsi que des consignes d'accès. Vous transmettez les justificatifs du porter à connaissance réalisé.

L'inspecteur a constaté l'existence d'un local technique à l'intérieur du bunker, ce dernier doit être fermé à clef, son verrouillage conditionnant l'émission de rayons. Les clefs étaient situées sur la porte du local technique.

Demande A5

Je vous demande de m'indiquer les dispositions mises en place pour la gestion de ces clefs afin qu'elles ne puissent être aussi facilement accessibles.

Physique médicale

Organisation de la Physique Médicale

L'article 5 de la décision n° 2008-DC-0103 de l'ASN prévoit que *"la direction d'un établissement de santé exerçant une activité de soins de radiothérapie externe ou de curiethérapie veille à ce qu'un système documentaire soit établi. Il contient les documents suivants : (...)*

- d) une description des processus et de leur interaction*
- 2) des procédures et des instructions de travail (...)"*

A ce titre, les inspecteurs ont consulté le document intitulé "cartographie du processus préparation traitement". Ce document présente un logigramme détaillant les différentes étapes du processus "préparation de traitement", les "responsabilités et logiciels utilisés", ainsi que les étapes relatives à l'avancement du dossier médical.

Ce document ne correspond pas, dans sa totalité, à vos pratiques évoquées à l'oral avec l'inspecteur. En effet, vous avez indiqué que la dosimétrie était faite par un physicien (parfois par le dosimétriste) et validée par un autre. Ce document ne précise pas non plus que le médecin réalise le contourage des organes à risque. Enfin, les conséquences en cas de non validation d'une étape, bien qu'elles semblent exister suite aux échanges oraux avec l'inspecteur, n'apparaissent pas sur cette cartographie.

D'autres cartographies des processus existent mais n'ont pas fait l'objet d'une mise à jour récente. Enfin certains processus, tels que le processus management, n'ont pas été créés. Il a été indiqué à l'inspecteur que l'ensemble des processus allait être créé et mis à jour dans le courant de l'année 2019.

Demande A6

Je vous demande de compléter la cartographie des processus, notamment afin d'identifier clairement les responsabilités et les étapes de validation. Vous me transmettez le travail réalisé pour le processus "préparation traitement"», pour le processus "traitement" et pour le processus "prétraitement" (situé en amont du processus préparation de traitement d'après votre logigramme).

L'inspecteur a constaté que, depuis le début du mois de mars 2019, le centre de radiothérapie ne comptait plus que deux physiciens. Les procédures, évoquées notamment à l'oral, indiquent que vous procédez à de nombreuses "doubles validations" entre physiciens : de la dosimétrie, des contrôles qualité, qui sont des bonnes pratiques.

Au moment de l'inspection, il n'a pas été prévu d'organisation particulière en cas de départ en congé de l'un des deux physiciens. Il a été indiqué qu'un renfort ponctuel en physique pourrait être envisagé au sein du groupe, mais cela n'a pas été formalisé.

Demande A7

Je vous demande de m'indiquer l'organisation mise en place, notamment en cas d'absence de l'un des deux physiciens, afin d'assurer la présence d'une personne spécialisée en radiophysique médicale pendant la durée de l'application des traitements aux patients (critère INCA n°4).

Conformément à l'article 6 de l'arrêté du 19 novembre 2004 relatif à la formation, aux missions et aux conditions d'intervention de la personne spécialisée en radiophysique médicale : *"Le chef de tout établissement où sont exploitées des installations de radiothérapie (...) définit, met en œuvre et évalue périodiquement une organisation en radiophysique médicale adaptée pour répondre aux conditions suivantes :*

1° Dans les services de radiothérapie externe et de curiethérapie, les effectifs en personnes spécialisées en radiophysique médicale doivent être en nombre et temps de présence suffisants pour assurer, sans interruption de la continuité, les interventions résultant de l'exercice des missions définies à l'article 2, notamment lors de la préparation et de la réalisation des traitements conformément aux exigences de l'article R.1333-62 du code de santé publique. Dans les services de radiothérapie externe, une personne spécialisée en radiophysique médicale est présente dans le centre pendant toute la durée de l'application des traitements aux patients.

A cet effet, il doit arrêter un plan décrivant l'organisation de la radiophysique médicale au sein de l'établissement".

L'ASN a publié en avril 2013 le guide n° 20 relatif à la rédaction du plan d'organisation de la physique médicale (POPM).

Conformément à l'article 38 du décret n° 2018-434 du 4 juin 2018, jusqu'à la parution du décret prévu à l'article L.4251-1 du code de la santé publique, la formation, les missions et les conditions d'intervention des physiciens médicaux sont définies selon le type d'installation, la nature des actes pratiqués et le niveau d'exposition par l'arrêté du 19 novembre 2004 relatif à la formation, aux missions et aux conditions d'intervention de la personne spécialisée en physique médicale.

Un plan d'organisation de la physique médicale (POPM) a été transmis à l'inspecteur en amont de l'inspection. Ce dernier a été mis à jour et une copie a été remise en main propre à l'inspecteur pendant l'inspection. Cependant la date et l'indice du document sont restés inchangés.

Ce plan d'organisation de la physique médicale précise les délégations de tâches aux manipulateurs (contrôles quotidiens et une partie des contrôles hebdomadaires). Cependant, les délégations de tâches au dosimétriste ne sont pas détaillées. Il est uniquement précisé que : "Concernant les planifications effectuées par l'assistante-physicienne ou le dosimétriste, un PSRPM effectue la vérification du dossier via la liste citée précédemment et approuve les faisceaux dans le R&V".

La fiche de poste du "dosimétriste", créée en février 2019 et transmise à l'inspecteur en amont de l'inspection, prévoit davantage de missions notamment *"participer à la réalisation de certains contrôles qualité machine", "contrôle mécanique des paramètres d'irradiation des accélérateurs linéaires sous la responsabilité du PSRPM", "contrôles qualité des appareils émettant des faisceaux de rayonnement et de la chaîne logicielle selon les textes de loi en vigueur".* Ces différentes missions ne sont pas reprises dans le POPM.

Demande A8

Je vous demande de mettre à jour votre POPM au regard des constats ci-dessus. La gestion du temps de présence des physiciens, notamment en période de congés sera également intégrée (cf. demande A8).

Gestion des compétences

Vous avez défini un plan de formation tri-annuel pour l'ensemble du personnel. Dans le cadre de la mise en service du nouvel accélérateur, l'ensemble du personnel va être formé par VARIAN à l'utilisation du nouvel accélérateur. Il a été indiqué à l'inspecteur que VARIAN procédait à une évaluation des participants aux formations à la fin de la session. Cependant, il n'est pas prévu d'évaluation des compétences, par le centre, de votre personnel.

Par ailleurs, les premiers manipulateurs qui vont intervenir sur le nouvel accélérateur n'ont pas encore été choisis.

Demande A9

Je vous demande de me préciser, pour chaque catégorie de personnel (physiciens, manipulateurs, dosimétriste), les modalités prévues pour l'évaluation de leurs compétences.

B. DEMANDES D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Montée en charge de l'accélérateur

Il a été indiqué à l'inspecteur une montée en charge progressive sur le nouvel accélérateur, en commençant par des localisations dites "simples" : pelvis, prostate, pour progressivement aller sur toutes les localisations. Il est estimé une dizaine de patients par jour pour commencer.

Des dossiers vont être basculés de l'accélérateur actuel sur le nouveau, une sélection de ces dossiers est en cours. Ce choix a été fait afin d'alléger les horaires d'ouverture du premier accélérateur dont les traitements se déroulaient de 7 h 30 à 22 h 30 tous les jours.

Demande B1

Je vous demande de me préciser les modalités et le calendrier de la montée en charge du nouvel accélérateur (notamment le nombre de nouveaux patients par jour, le nombre de patients 'basculés' sur le nouvel accélérateur, les localisations prévues) jusqu'à la phase dite de "routine".

Gestion des compétences

Des formations, notamment à l'utilisation du nouvel accélérateur, étaient encore planifiées le vendredi 15 mars 2019.

Demande B2

Je vous demande, à l'issue des formations, de me transmettre les attestations de fin de formation pour l'ensemble du personnel concerné.

Etude des risques a priori

Conformément aux dispositions de l'article 5 de la décision n° 2008-DC-0103 de l'ASN du 1er juillet 2008 : *"La direction d'un établissement de santé exerçant une activité de soins de radiothérapie veille à ce qu'un système documentaire soit établi. Il contient les documents suivants :*

[...] 4. Une étude des risques encourus par les patients au cours du processus clinique dont a minima celle précisée à l'article 8 de la décision sus-citée".

Conformément aux dispositions de l'article 8 de la décision n° 2008-DC-0103 de l'ASN du 1er juillet 2008 : *"La direction d'un établissement de santé exerçant une activité de soins de radiothérapie fait procéder à une étude des risques encourus par les patients. Cette étude porte a minima sur les risques pouvant aboutir à une erreur de volumes irradiés ou de dose délivrée à chaque étape du processus clinique de radiothérapie et prend en compte l'utilisation des différents dispositifs médicaux. Cette étude doit comprendre une appréciation des risques et les dispositions prises pour réduire les risques jugés non acceptables.*

Ne sont pas pris en compte les risques d'effets secondaires éventuels, quel que soit le grade de ces effets, résultant d'une stratégie concertée entre le praticien et le patient et acceptés au regard des bénéfices escomptés du traitement et en tenant compte des principes de justification et d'optimisation mentionnés à l'article L.1333-2 du code de la santé publique.

Elle veille également à ce que soient élaborés à partir de l'appréciation des risques précitée :

1. Des procédures afin d'assurer que la dose délivrée, le volume traité et les organes irradiés ou protégés sont conformes à ceux de la prescription médicale ;

2. Des modes opératoires permettant l'utilisation correcte des équipements.

Ces documents doivent être accessibles à tout moment dans chaque zone d'activité spécifique de la structure interne au regard des opérations qui y sont réalisées et des équipements qui y sont utilisés".

L'inspecteur a consulté l'étude des risques *a priori* en lien avec l'arrivée du nouvel accélérateur, transmise en amont de l'inspection. Les seuls risques identifiés concernent le manque de formation et la non-connaissance ou la méconnaissance des procédures.

Il a été indiqué à l'inspecteur que le nouvel accélérateur ne devrait pas générer d'autres risques puisque les procédures en lien avec le traitement des patients seraient inchangées. Les seuls documents impactés concernent les contrôles qualité spécifiques au nouvel accélérateur et la procédure liée à l'utilisation de la table 6D.

L'inspecteur estime que l'analyse des risques n'est pas allée assez loin et mérite un travail plus en profondeur, en considérant notamment les facteurs organisationnels et humains, en lien avec l'arrivée d'un second accélérateur en vos locaux.

Demande B3

Je vous demande de compléter l'analyse des risques liés à la prise en charge des patients suite à la mise en place du nouvel accélérateur en lien avec les remarques ci-dessus.

Physique Médicale

Intégration des nouveaux arrivants

Conformément aux dispositions du II de l'article R. 1333-68 du code de la santé publique : *"[...] II.- Le processus d'optimisation est mis en œuvre par les réalisateurs de l'acte et les manipulateurs d'électroradiologie médicale, en faisant appel à l'expertise des médecins. En radiothérapie, les autres professionnels associés à la mise en œuvre du processus d'optimisation bénéficient d'une formation adaptée à la planification des doses délivrées [...]"*.

Conformément aux dispositions de l'article 7 de la décision n° 2008-DC-0103 de l'ASN¹ du 1er juillet 2008 : *"La direction d'un établissement de santé exerçant une activité de soins de radiothérapie formalise les responsabilités, les autorités et les délégations de son personnel à tous les niveaux et les communique à tous les agents du service de radiothérapie".*

Un nouveau physicien a intégré l'équipe de physique en janvier 2019 en remplacement d'un autre physicien. Un autre physicien a quitté l'équipe de physique début mars 2019. A ce jour, votre centre ne compte plus que deux physiciens dont un nouvel arrivant.

¹ Décision n° 2008-DC-0103 du 1er juillet 2008 de l'Autorité de sûreté nucléaire fixant les obligations d'assurance de la qualité en radiothérapie

Il a été indiqué à l'inspecteur qu'il existait une grille d'évaluation pour valider les compétences d'un physicien suite à son parcours d'intégration mais qu'elle n'avait pas été mise à jour depuis un certain temps. Le lendemain de l'inspection, il a été indiqué aux inspecteurs que cette grille d'évaluation ainsi que la procédure d'accueil du nouveau physicien avaient été mises à jour sans toutefois les transmettre à l'inspecteur.

Le nouveau physicien a accès à l'ensemble des droits des logiciels de physique et participe au processus de double validation des dosimétries par les physiciens. Vous avez également indiqué à l'inspecteur qu'un poste de physicien était ouvert, un nouveau physicien devrait donc prochainement intégrer vos équipes.

Demande B4

Je vous demande de formaliser le parcours de formation d'un nouveau physicien.

Demande B5

Je vous demande de me transmettre la nouvelle grille d'évaluation d'un nouveau physicien comme évoqué pendant l'inspection.

Je vous demande de me transmettre cette grille d'évaluation complétée pour le nouveau physicien arrivé en janvier 2019, si ce dernier a finalisé son parcours de formation. Vous me préciserez également la date de fin de son parcours de formation.

Demande B6

Je vous demande de formaliser, en fonction de leur expérience professionnelle et de leur ancienneté dans votre centre de radiothérapie, les responsabilités des physiciens, notamment en cas d'acquisition d'un nouvel équipement ou de mise en place d'une nouvelle technique.

Gestion documentaire

Vous avez transmis aux inspecteurs, en amont de l'inspection, un tableau recensant l'ensemble des documents qualité qui vont être ou qui ont été mis à jour suite à l'arrivée du nouvel accélérateur.

Demande B7

Je vous demande de me transmettre cette liste mise à jour recensant l'ensemble des documents qualité impactés par l'arrivée du nouvel accélérateur.

C. OBSERVATIONS

C.1 Mise en place d'une nouvelle technique

Il a été indiqué aux inspecteurs la volonté d'introduire la technique de traitement par "stéréotaxie" dans le courant de l'année 2019. L'inspecteur vous rappelle que la présente inspection relative à l'instruction en cours pour l'utilisation clinique du nouvel accélérateur ne couvre pas cette technique de traitement.

Par ailleurs, l'inspecteur vous informe que le Groupe Permanent d'Experts pour le domaine des expositions MEDicales de l'ASN (GPMED) a émis un avis, à l'issue de sa séance du 10 février 2015, sur les conditions de mise en œuvre des nouvelles techniques en radiothérapie. Il a notamment recommandé la mise en place d'audits cliniques par les pairs. L'inspecteur vous invite à prendre connaissance de cet avis.

Vous voudrez bien me faire part, **sous deux mois**, des remarques et observations, ainsi que des dispositions que vous prendrez pour remédier aux constatations susmentionnées, **à l'exception des demandes A1, A3, A4, A5, A7, A9, B1 et B2 qui conditionnent la délivrance de la seconde autorisation à des fins d'utilisation clinique**. Pour les engagements que vous prendriez, je vous demande de les identifier clairement et d'en préciser, pour chacun, l'échéance de réalisation.

Enfin, conformément à la démarche de transparence et d'information du public instituée par les dispositions de l'article L.125-13 du code de l'environnement, je vous informe que le présent courrier sera également mis en ligne sur le site Internet de l'ASN (www.asn.fr).

Je vous prie d'agréer, Madame, l'assurance de ma considération distinguée.

Le Chef de la Division,

Signé par

Rémy ZMYSLONY