

Droit de réponse :

A la suite de l'Avis de l'AFAQAP du 27 octobre 2025 faisant explicitement référence au GAF® (Glyoxal Acid-Free), AddaxBiosciences souhaite clarifier par la présente certains points de cet Avis fondés sur des données obsolètes, des hypothèses techniques erronées ou un cadre réglementaire incomplet.

Cette mise au point vise à garantir aux pathologistes et aux professionnels de laboratoire l'accès à une information exacte et actualisée.

- Concernant l'assimilation du GAF® aux fixateurs à base de glyoxal antérieurs

L'Avis ancre le GAF® dans un continuum de fixateurs à base de glyoxal commercialisés il y a plus de 20 ans. Cette affirmation est inexacte.

Le GAF® est un fixateur à base de glyoxal **dont les acides sont ôtés par un procédé breveté**. L'élimination des acides n'est pas une modification accessoire de la formule mais constitue l'innovation centrale qui différencie le GAF® des fixateurs à base de glyoxal acide antérieurs. Les échecs historiques des formules de glyoxal acide étaient directement liés à la dégradation induite par les acides, affectant la morphologie, la préservation des antigènes, la préservation des acides nucléiques et la fiabilité analytique en aval. La fixation au glyoxal sans acide a été spécifiquement développée pour pallier ces limites et a démontré, à travers des études internationales indépendantes, une **performance diagnostique équivalente ou supérieure à celle du formol**.

- Eclaircissements concernant le statut de validation du GAF®

Contrairement à ce qu'insinue l'Avis, le GAF® n'a pas été mis sur le marché sans validation.

Le GAF® a été soumis, conformément au règlement européen IVDR 2017/746, à une **étude de validation multicentrique, comparative, de non-infériorité**, menée dans **trois États membres de l'UE, sous la supervision d'un CRO indépendant**, avec l'**approbation des comités d'éthique** de chaque juridiction et une évaluation à l'aveugle. Les résultats de l'étude ont été publiés dans la revue à comité de lecture *Virchows Archiv* (2023), et l'ensemble des données est accessible au public.

En outre, le GAF® a fait l'objet d'une **validation clinique internationale indépendante approfondie**, documentée dans la littérature scientifique (à titre de référence non exhaustive: Bussolati et al., *PLOS ONE*, 2017 — *Acid-free glyoxal as a substitute of formalin* ; Ryska et al., *Virchows Archiv*, 2023 — *Glyoxal Acid-Free (GAF) histological fixative is a suitable alternative to formalin* ; San Filippo et al., *Neuron*, 2023 — *Mapping of multiple neurotransmitter receptors* ; Berrino et al., *Laboratory Investigation*, 2024 — *Alternative protocols of tissue fixation dramatically reduce DNA artifacts* ; Montisci et al., *Forensic Science International*, 2025 — *GAF vs. Formalin: a turning point in forensic tissue preservation* ; Zappulli et al., *Veterinary Pathology*, 2025 — *Non-toxic acid-free glyoxal fixative for veterinary histopathology*).

Ignorer ce corpus tout en invoquant les échecs historiques de produits chimiquement différents a conduit à une présentation erronée de l'efficacité du GAF®.

- Correction concernant la classification CMR et la classification des dangers

L'Avis présente le GAF® comme « potentiellement mutagène et irritant ». Cette affirmation reposait sur une **Fiche de Données de Sécurité (« FDS ») obsolète** et était factuellement inexacte à la date de publication de l'Avis. La FDS certifiée actuelle et la classification CLP établissent que le GAF® n'est **ni cancérigène, ni mutagène, ni irritant**. Continuer à faire référence à des données de sécurité obsolètes dans un document de recommandation officielle conduit à une caractérisation toxicologique inexacte et fausse l'évaluation comparative des risques par rapport au formaldéhyde, substance CMR de catégorie 1A.

- Correction concernant les spécifications de stabilité et l'évaluation comparative par rapport au formol

L'Avis avance que le GAF® nécessiterait un stockage à 2–8 °C et ne serait stable qu'un mois à température ambiante. Cette information est obsolète et inexacte. La documentation produit certifiée confirme la **stabilité du GAF® à 5–25 °C pendant trois mois**, soit des conditions compatibles avec la pratique de laboratoire courante. A l'inverse, l'Avis omet une limite importante du formol : sa **ré-acidification**.

progressive, qui compromet directement la qualité de la fixation et la fiabilité analytique. Le formol ne dispose pas d'indicateur de pH, empêchant les opérateurs de détecter la dégradation avant une défaillance diagnostique irréversible.

- **Eclaircissements concernant la présentation de la responsabilité LDT et le principe de substitution**

L'insinuation selon laquelle les laboratoires utilisant des anticorps diagnostiques sur des échantillons fixés au GAF® entreraient de facto dans la catégorie LDT et s'exposeraient à une responsabilité juridique, dépasse le cadre d'un rappel réglementaire neutre et revêt une fonction dissuasive.

Le GAF® est un dispositif médical de diagnostic in vitro portant le marquage CE au titre du Règlement européen IVDR 2017/746, mis sur le marché en totale conformité avec la réglementation. Or, le cadre LDT évoqué s'applique aux tests développés en interne par les laboratoires et non à l'utilisation de dispositifs portant le marquage CE dans des flux de travail validés.

Par ailleurs, les données publiées dans la littérature scientifique démontrent que **les tissus fixés au formol et inclus en paraffine présentent une dégradation significative de l'ADN et des artéfacts de séquençage qui compromettent la fiabilité des analyses moléculaires**, y compris l'analyse génomique complète. Des études récentes ont montré que **la fixation au GAF® réduit ces artéfacts et assure une préservation supérieure des acides nucléiques** par rapport au formol (Berrino et al., Laboratory Investigation, 2024; Zappulli et al., Veterinary Pathology, 2025). Selon le raisonnement invoqué par l'AFAQAP, les pathologistes qui continuent à utiliser le formol malgré les preuves disponibles de son impact délétère sur le diagnostic moléculaire pourraient également être exposés à une responsabilité pour des résultats de tests génomiques sous-optimaux ou invalides (ainsi qu'à une responsabilité pour défaut de substitution d'un agent cancérogène).

En outre, la **législation européenne en matière de santé au travail applicable aux substances cancérogènes** établit une hiérarchie claire et contraignante de maîtrise des risques, selon laquelle **l'élimination ou la substitution des substances cancérogènes** doit être activement recherchée chaque fois que cela est techniquement possible, avant de recourir à des mesures de protection ou d'organisation. Dans les États membres de l'UE, y compris la France, cette obligation est liée à la **responsabilité civile et pénale directe de l'employeur**. Les pathologistes et les directeurs de laboratoire, en leur qualité d'employeurs ou de personnes responsables de la sécurité sur le lieu de travail, sont soumis à une double obligation : **rechercher activement des alternatives non cancérogènes au formol et substituer le formol chaque fois que cela est techniquement possible**. Si l'AFAQAP rappelle les obligations renforcées liées à la classification CMR 1A du formaldéhyde, elle limite la réponse réglementaire au contrôle de l'exposition et aux mesures de protection. **Le rejet catégorique de toute démarche de substitution exprimé dans l'Avis est incompatible avec ces obligations juridiques impératives.**