

Paris, 26/04/2020

Cher-e-s consœurs et confrères,

L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a publié récemment un rapport visant à évaluer la possibilité de mettre en place des procédures permettant de substituer le formol pour les phases pré-analytiques (notamment conditionnement du prélèvement du lieu de prélèvement jusqu'au cabinet) et analytiques (prise en charge macroscopique).

Pour la phase analytique, l'ANSES confirme que le formol est le fixateur de référence pour nos prélèvements. Pour la phase pré-analytique, elle préconise le transport à l'état frais des prélèvements, plus ou moins conservés à +4°, plus ou moins sous vide. Le mode opératoire pour la prise en charge des biopsies est flou.

Ni le CNPath, ni aucune autre association ACP n'a été associée à la conception de ce rapport. Des personnalités « extérieures » à l'ANSES ont été contactées lors de son élaboration, dont une majorité d'industriels directement intéressés à la mise en place de solutions proposées. Le CNPath a été sollicité en 2019 pour relecture et avis. Cet avis ([dont vous trouverez la copie en pièce jointe](#)) a été extrêmement défavorable. Aucune des remarques faites par le CNPath n'a été retenue et le rapport a été publié sans changement significatif, si ce n'est dans le sens du pire.

Le CNPath, et donc l'ensemble des associations représentatives de l'ACP, est conscient de l'importance de protéger les personnels soignants et techniques des risques liés à l'exposition formol dans l'exercice de leur métier. En tant que médecins, nous considérons qu'il est tout aussi important que les patients soient protégés d'erreurs diagnostiques liées à une phase pré-analytique inadaptée.

Les conclusions de l'ANSES reposent sur des a priori sans fondement scientifique. Il nous apparaît également que les solutions proposées sont inapplicables tant médicalement, que du point de vue logistique et des coûts liés. La finalité de ce rapport semble uniquement celle de l'application d'un principe de précaution aveugle dédouanant l'Etat de toute responsabilité dans l'utilisation du formol en ACP. La responsabilité est entièrement reportée sur les professionnels. Il est d'ailleurs symptomatique, surtout en cette période épidémique, de constater que, pour mieux servir son propos, le rapport minimise le risque infectieux lié à la manipulation de matériel biologique à l'état frais.

En pratique, nous vous demandons, si vous êtes sollicité-e par un ou plusieurs établissements pour appliquer les préconisations de ce rapport :

- d'une part d'informer ces établissements que le CNPath, en tant qu'organisme représentant toutes les associations d'ACP, considère que la mise en place de ces mesures est de nature à nuire fortement à la qualité diagnostique et thérapeutique de l'examen ACP.
- d'autre part de faire parvenir immédiatement cette information au CNPath ([info@cnpath.fr](mailto:info@cnpath.fr)).

Par ailleurs, une enquête nationale sur ce sujet, coordonnée par l'AFAQAP, va être lancée dans les semaines à venir. Nous comptons sur vous pour y répondre.

Pr Jean-Yves Scoazec pour le CNPath

## CNPath – Réponse par mail à l'adresse [consultationformol.alternativesanapath@anses.fr](mailto:consultationformol.alternativesanapath@anses.fr)

Objet : Avis du CNPath sur un rapport de l'ANSES soumis à consultation publique

Réf : Etudes des alternatives potentielles au formaldéhyde en ACP humaine

Saisine n°2014-SA-0236

Rapport d'expertise collective - Janvier 2019 version 1

Madame, Monsieur,

Merci de nous avoir donné l'occasion de découvrir ce document avant publication.

Il confirme un point important : il n'existe pas de substitut validé au formaldéhyde dans le cadre de la pratique d'ACP.

Le rapport contient cependant un point critique portant sur la phase pré-analytique allant du geste de prélèvement à la réception du tissu au laboratoire. Il met en effet en avant certaines techniques de substitution associées à leurs modalités d'utilisation n'ayant pas fait l'objet de validation scientifique suffisante. Leur usage ne permet pas à ce jour de garantir la qualité des résultats d'ACP au patient. Le principe de précaution vaut pour le personnel, il vaut aussi pour les patients.

Voici les principaux points qui méritent d'être revisités, ou tout au moins accompagnés de compléments d'information.

- 1) Plus clairement différencier ce qui revient aux biopsies et aux pièces opératoires. La présentation conduit à des ambiguïtés.
- 2) Préciser comment il a pu être affirmé que les techniques « sous-vide et à 4° » conservent les pièces pendant 72h sans risque de dénaturation cellulaire et moléculaire.
- 3) Evaluer les impacts sur la prise en charge des prélèvements dans les laboratoires d'ACP des techniques de conditionnement alternatives au formol.
- 4) Revoir la présentation de l'évaluation financière. Globalement, elle tient insuffisamment compte de la réalité des situations. A titre d'exemple :
  - Quelles que soient les modalités de conditionnement des prélèvements à la phase pré-analytique, la fixation formolée est nécessaire dans le laboratoire et son coût doit être pris en compte.
  - Il manque dans la technique « à 4° et sous-vide » l'évaluation du temps personnel qui constitue la ligne la plus lourde du schéma 2.
  - Elle ne prend pas en compte les coûts de validation des méthodes qui seront très importants vu le caractère très limité des données de la littérature.

Plus précisément, voici quelques commentaires rattachés aux paragraphes comme demandé :

### 2.1.1

Le petit volume des biopsies impose la fixation immédiate.

### 2.1.2

Les techniques de biologie moléculaires sur l'ADN et l'ARN (autres que l'HIS) réalisées en ACP, nécessitent une qualité irréprochable et standardisée du bloc en paraffine et de la maîtrise des étapes pré-analytiques.

### 2.2.6

L'ensemble des techniques moléculaires sur tissus est à ce jour réalisé après fixation au formaldéhyde.

### 2.2.1

En Allemagne le secteur libéral est aussi important qu'en France.

#### 4.1.1.2.

La mise en avant de la technique sous vide et sous vide à 4° cite 4 références assez anciennes :

- ne couvrant pas l'ensemble des techniques
- ne concernant pas la plupart des tissus

#### 4.2.1.3.

Quant aux références validant le 72h..., de quelle publication nationale/internationale sortent-elles ?

#### 4.3.2.1.

Le scénario de référence ne vaut que pour les biopsies.

4123 p31 et 5121 p 51

Utilisation de la technique sous vide couplée à l'utilisation du formol

Aucune évaluation de la pollution éventuelle générée par l'appareil n'est disponible.

Plusieurs expériences montrent que les automates d'inclusion ou de coloration fermés sont susceptibles d'être à l'origine d'une pollution malgré la présence de dispositifs de filtrage intégrés. Ces appareils sont protégés par capotage et extraction externe dans la plupart des structures.

#### 6.

L'alternative du sous-vide à 4°C pendant 72h n'est pas recevable.

Pour donner un peu de vie à nos remarques, en voici une formulée par un pathologiste :

« Le flou entre pièces opératoires et biopsies est à clarifier, sans quoi on se retrouvera un jour Avec des biopsies bronchiques sous vide. Quant aux 72h à 4° sous vide pour des pièces opératoires de tailles et formes variées, il est évident qu'il y a un impact sur la qualité des contenus moléculaires notamment ARN, quoi qu'on en dise, mais ceci est encore peu apparent car le TissueSAFE est pour l'instant réservé, en tout cas dans nos hôpitaux, aux pièces de la nuit ou du week-end. Si tout arrivait au laboratoire en TissueSAFE, on aurait un problème majeur notamment pour les protocoles de recherche. Cet enjeu sur la capacité de la France à continuer de participer à des protocoles de recherche internationaux pourrait être évoqué dans le courrier. »

Il est dommage que trop peu de pathologistes aient été auditionnés sur ce sujet précis.

#### 6. p139 lignes 1-3

L'affirmation suivante apparaît bien rapide. De quelles preuves disposez-vous pour l'étayer ?

« *En effet, contrairement à la fixation des tissus qui peut dégrader et fragmenter les ARN, ces 3 alternatives permettent de préserver les acides nucléiques lorsqu'elles sont utilisées dans les délais impartis.* »

Pour conclure, l'ensemble de la spécialité d'anatomie et cytologie pathologiques (ACP) représentée par son Conseil national professionnel (CNPath) regrette que la procédure de relecture soit si tardive par rapport à l'état avancé d'un document qui peut impacter significativement le bon fonctionnement des structures d'ACP. Il ne peut le cautionner en l'état. Vu l'importance qu'il revêt, nous avons à cet effet envoyé un courrier à Monsieur Roger GENET, Directeur Général, et à Monsieur Mathieu SCHULER, Directeur, Direction de l'évaluation des risques.

Nous sommes bien entendu à votre disposition pour échanger sur ces points.

Avec nos cordiales salutations,

Pr Jean-Yves Scoazec  
Président du CNPath