

Usage du formol, du xylène et de la substitution en pathologie



Position de l'AFAQAP

La prévention du risque chimique en pathologie s'inscrit pleinement dans le cadre de la démarche RSE (responsabilité sociétale des entreprises) avec son volet social de santé et sécurité au travail, son volet environnemental et son volet d'éthique de gouvernance.

Au sein des laboratoires de pathologie et des sites de prélèvements tissulaires, l'usage de produits chimiques est source d'inquiétudes sur la santé et de préoccupations de nature juridique, organisationnelle et économique.

Des acteurs industriels et commerciaux proposent de multiples solutions pour atténuer ce risque. Cependant, celles-ci ne tiennent pas nécessairement compte de toutes les exigences pratiques auxquelles sont confrontés les pathologistes.

Le Conseil d'administration de l'AFAQAP a souhaité se positionner sur les récentes propositions de substitution du formol et du xylène, ainsi que sur les modalités de fixation des fragments biopsiques dans les locaux de prélèvement des établissements de santé ou en cabinets de ville.

L'AFAQAP :

1. Souligne que le Code du travail oblige à gérer les risques afin d'écartier toute situation dangereuse dans l'entreprise, et non à les éliminer systématiquement.
2. Rappelle que le formol est le seul fixateur de référence pour garantir la qualité du diagnostic en histopathologie.
3. Ne recommande aucune démarche de substitution du formol dans la pratique de l'histopathologie dédiée au soin, eu égard à la nécessaire standardisation du bloc en paraffine (bloc FFPE). Toute autre démarche expose au risque d'erreur diagnostique avec les techniques complémentaires mises au point à partir de blocs FFPE.
4. Appelle à :
 - a) Respecter les délais et durées de fixation sous peine d'altération significative des tissus, définitive en cas de fixation retardée ou insuffisante. Une maîtrise insuffisante de ces conditions peut impacter les résultats d'IHC, en particulier lorsque les niveaux d'expression sont faibles ou modérés.
 - b) Mettre en œuvre des procédures favorisant l'homogénéité de la fixation en cas de pièce compacte, qui plus est de grande taille.

5. Appelle à rester vigilant sur la réglementation propre à la protection du risque chimique dans les laboratoires de pathologie. Cela concerne notamment la performance des systèmes de ventilation et les mesures régulières d'exposition.
6. Considère que le remplacement des flacons classiques préremplis de formol par des dispositifs « en système clos » n'est pas dénué de risque chimique et ne constitue pas à lui seul une mesure totalement satisfaisante. L'AFAQAP préconise une formation du personnel en charge/responsabilité de l'activité, et des mesures des valeurs d'exposition.
7. Considère que toute substitution du xylène va à l'encontre de la standardisation du bloc en paraffine et des examens complémentaires. En conséquence, l'AFAQAP déconseille les démarches de substitution du xylène et appelle, comme pour le formol, à respecter la réglementation et les recommandations associées à la prévention du risque.
8. Rappelle, conformément à la réglementation IVDR (*In Vitro Diagnostic Regulation*), que tout changement de réactif susceptible d'impacter une analyse doit s'appuyer sur une validation de méthode.



Analyse des risques

1. Contexte

Le Conseil d'administration de l'AFAQAP a souhaité communiquer en direction des pathologistes français à propos de la prévention du risque chimique lié au formol et au xylène. Cette prévention s'inscrit dans une démarche qualité et dans le contexte RSE (responsabilité sociétale des entreprises).

Au regard des dispositions légales traitant du risque professionnel, il est d'intérêt général de s'interroger sur sa maîtrise au sein de la spécialité. Ce document partage de l'information sur le processus de maîtrise des risques et conduit une réflexion sur les risques et contraintes relatifs à l'intégration de toute solution de substitution.

Les laboratoires de pathologie ont investi dans des moyens techniques de protection et formé leur personnel au risque chimique afin de maîtriser la qualité de leur cadre de travail. L'étape de fixation des tissus est cependant souvent réalisée en amont des laboratoires de pathologie, dans les sites de prélèvements (locaux de chirurgie, d'endoscopie, de radiologie ou de dermatologie par ex.) par du personnel ne disposant pas nécessairement de la formation et/ou de l'environnement de travail adapté à la maîtrise du risque.

De nombreux fournisseurs ont développé des solutions de substitution et/ou de protection destinées aux laboratoires et aux sites de prélèvements. Leur mise en place pose question, en dehors de toute considération financière.

Ce document traite des points suivants : les textes réglementaires, la stratégie générale d'évaluation des risques professionnels, le risque chimique lié à l'utilisation du formol, la substitution du formol,

la mise en flacons préremplis de formol lors des prélèvements biopsiques, la substitution du xylène, et la démarche RSE.

2. Textes règlementaires

L'obligation générale de sécurité qui incombe à l'employeur le conduit à prendre toutes les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé des travailleurs¹.

Cette disposition générale prévoit la mise en œuvre de mesures de prévention bâties sur des principes généraux pour aider et guider l'employeur dans sa démarche globale de prévention².

Le manquement à cette obligation par l'employeur est caractérisé de faute inexcusable, au sens de l'article L. 452-1 du code de la sécurité sociale.

L'article 131-41/42/43 & 131-17 du code pénal prévoit des sanctions pour l'employeur en cas de non-respect de l'évaluation des risques.

3. Stratégie générale d'évaluation des risques professionnels

Depuis 2002, l'employeur est tenu de mettre en place une démarche d'évaluation et de prévention des risques. La *Loi n° 2021-1018 du 2 août 2021* vise à renforcer la prévention en santé au travail. La mise en application de cette loi, par le *Décret du 18 mars 2022*, a apporté diverses précisions concernant le **Document unique d'évaluation des risques professionnels (DUERP)**, communément appelé « Document unique ».

Une mise à jour du DUERP est obligatoire :

- Lors de toute décision d'aménagement important modifiant les conditions de santé et de sécurité ou les conditions de travail ;
- Lorsqu'une information supplémentaire traitant de l'évaluation d'un risque est portée à la connaissance de l'employeur. En pratique, celle-ci peut concerner :
 - Un accident du travail ou un incident révélant un danger jusque-là non identifié
 - Une nouvelle réglementation ou recommandation officielle
 - Un retour d'expérience des salariés ou des représentants du personnel
 - Une étude ou un audit de sécurité
 - L'introduction de nouvelles machines, substances ou méthodes de travail.

L'employeur a l'obligation de conserver le DUERP pendant au moins 40 ans, dans ses versions successives. L'article R. 4121-4 du Code du travail précise la liste des personnes et instances qui doivent avoir accès au DUERP : les membres de la délégation du personnel du CSE (comité social et économique), le service de prévention et de santé au travail, les agents du système d'inspection du travail, les agents des services de prévention des organismes de sécurité sociale, etc.

L'analyse des risques professionnels se décompose en 5 étapes majeures :

¹ Article L. 4121-1 du Code du travail

² Article L. 4121-2 du Code du travail ; INRS Évaluation des risques professionnels, mis à jour le 18/10/2024 : <https://www.inrs.fr/demarche/evaluation-risques-professionnels/ce-qu-il-faut-retenir.html>

▪ Étape 1 - Initiation de la démarche d'analyse de risques

Il est recommandé de composer un petit groupe de travail à impliquer dans la cartographie des espaces et postes de travail, l'identification des risques, la recherche de solutions de gestion des risques, la recherche d'informations et la bibliographie, la rédaction du document, la communication auprès des membres du personnel, le suivi des actions et la mise à jour du document.

Bien que les risques chimiques fassent partie intégrante du DUERP, il semble néanmoins utile de les gérer individuellement, du fait de la complexité de l'exercice.

▪ Étape 2 - Identification des risques

Cette étape permet de recenser l'ensemble des risques et situations dangereuses, tels que les risques chimique, infectieux, incendie, électromagnétique, de choc électrique, de chute, etc.

▪ Étape 3 - Évaluation des risques

Elle permet de classer les risques en leur attribuant un score, obtenu par exemple en multipliant trois valeurs : la gravité, l'occurrence et la probabilité d'apparition. Un diagramme d'évaluation de la criticité permet de standardiser l'évaluation de ces critères pour chaque risque identifié.

▪ Étape 4 - Maîtrise des risques

Une fois l'analyse des risques réalisée, et en fonction du niveau de gravité de chaque risque, il convient d'établir un plan d'action pour maîtriser ou réduire les risques par différentes mesures : techniques, organisationnelles, collectives ou individuelles.

▪ Étape 5 - Réévaluation des risques

La réévaluation est réalisée à distance, quelques mois après la mise en place des mesures de réduction des risques.

4. Risque chimique lié à l'utilisation du formol

Le formol est le fixateur de référence en histopathologie. La classification du formol en agent chimique de catégorie 1A CMR (cancérigène, mutagène, toxique pour la reproduction) implique des obligations réglementaires renforcées. Son utilisation impose des mesures de protection appropriées contre ses émanations et des relevés réguliers des valeurs d'exposition.

▪ Contrôle de l'exposition

Définies dans l'Union européenne par la *Directive 98/24/CE du 7 avril 1998* et en France par l'*article R. 4412-4 du Code du travail*, les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) désignent des niveaux de concentration moyens à ne pas dépasser pendant une période déterminée sur les lieux de travail. En dessous de ces limites, le risque pour la santé est considéré comme acceptable.

Le *Décret n°2021-1849* a fixé deux valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) réglementaires contraignantes pour le formaldéhyde, en application de la *Directive (UE) 2019/983* :

Sur 8 heures	0,3 ppm, soit 0,37 mg/m³
Sur 15 minutes	0,6 ppm, soit 0,74 mg/m³

▪ Périodicité des contrôles réglementaires

- Tous les 12 mois (1 an) minimum pour les CMR et les agents chimiques dangereux.
- Si l'exposition est bien maîtrisée et inférieure à 10% de la VLEP, la fréquence peut être réduite (tous les 3 ans maximum).

▪ Contrôles réglementaires hors périodicité

- Si un nouveau procédé ou un nouveau produit chimique est introduit.
- Si les conditions d'aération ou de ventilation changent.
- Si un accident chimique ou un dépassement des VLEP sont constatés.

5. Substitution du formol

Plusieurs fabricants ont proposé des solutions de substitution du formol dans l'idée d'atténuer l'exposition au risque. Ces fixateurs de substitution sont à base de glyoxal (dialdéhyde à deux carbones, le formol étant un monoaldéhyde à un carbone) ou sans aldéhyde (à base de méthanol, acide acétique, polyéthylène glycol, éthanol, glucides complexes, etc.).

Depuis peu, une solution de substitution *glyoxal acid-free* (GAF) est présentée sur le marché pour être « *la seule solution sans risque pour les utilisateurs* ». Pour rappel, le glyoxal (non *acid-free*) n'est pas une nouveauté en soi dans la mesure où des distributeurs l'ont déjà proposé il y a plus de 20 ans ; il a été testé en France à grande échelle par plusieurs laboratoires de pathologie qui ont fini par l'écarter.

5.1. Glyoxal ou éthanedial (C₂H₂O₂) - Données publiques INRS

▪ Toxicité

La fiche toxicologique INRS n°229 Glyoxal et solution aqueuse³ révèle les caractéristiques principales suivantes : « Toxicité sur l'Homme : la toxicité humaine du glyoxal n'a fait l'objet que d'un très petit nombre de publications. Les effets observés sont une irritation de la peau et des muqueuses ainsi que quelques cas d'eczéma allergique. »

▪ Classification et étiquetage

Selon le *Règlement (CE) n° 1272/2008* :

- Irritation cutanée, catégorie 2 ; H 315
- Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H 317
- Irritation oculaire, catégorie 2 ; H 319
- Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4 ; H 332
- Mutagénicité sur les cellules germinales, catégorie 2 ; H 341 (*note : susceptible d'induire des anomalies génétiques*).

Selon la *Directive 67/548/CEE* :

³ INRS Glyoxal et solutions aqueuses - Fiche toxicologique n° 229 :
https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_229

- Mutagène, catégorie 3 ; R 68
- Nocif ; R 20
- Irritant ; R 36/38 R 43

Note : en l'état actuel des données scientifiques disponibles (moins abouties que pour le formol), l'effet mutagène semble être réduit par rapport au formol, d'après cette classification. Il n'en reste pas moins que cette molécule reste mutagène et doit être gérée avec les mêmes contraintes que tout CMR.

▪ Valeurs limites d'exposition

La fiche toxicologique n°229 de l'INRS n'identifie pas de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) en France ou en Europe. En revanche, il existe une VME (Valeur limite Moyenne d'Exposition) définie aux Etats-Unis de 0,01 mg/m³.

Note : la VME ne représente pas une limite nette entre concentration inoffensive et concentration dangereuse.

5.2. Le GAF - Données de sécurité du fabricant

▪ Classification CMR

La Fiche de sécurité indique une non-cancérogénicité de la solution pour les utilisateurs, mais le produit est déclaré potentiellement mutagène et irritant.

▪ Autres précautions

Le fabricant recommande également :

- De ne pas inhaler de vapeurs, bien que le composant soit non volatile dans les conditions standard d'utilisation (5°C - 25°C).
- De porter toutes protections individuelles adéquates telles que blouse, gants, etc.

▪ Stabilité de la solution de GAF

Dans sa notice d'utilisation, la solution est annoncée stable à condition d'être conservée entre 2°C et 8°C. A température de pièce, la solution serait stable 1 mois. Après cela, elle commencerait à devenir acide (perdant ainsi sa spécificité valorisée pour les analyses de biologie moléculaire) et changerait de couleur du rose au jaune. A titre de comparaison, la température de conservation recommandée pour le formol dilué se situe entre 15°C et 25°C.

Ces conditions de stockage semblent difficilement gérables en pratique de routine.

5.3. Revalidation des examens diagnostiques suite à une substitution

Le remplacement du formol par le GAF ou autre substitut pour la fixation des tissus en routine entraînerait des conséquences aussi bien pratiques que réglementaires, notamment en raison de l'utilisation « hors standard » des examens diagnostiques complémentaires réalisés en aval.

L'ensemble des examens diagnostiques, en particulier d'IHC, d'HIS et de biologie moléculaire, tous calibrés pour être réalisés sur blocs FFPE (*Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded*) seraient utilisés en dehors de leur cadre d'approbation réglementaire. Conformément à l'IVDR, tout

changement de réactif à même d'impacter une analyse doit être validé. Les protocoles utilisés en IHC seraient à revalider afin de vérifier le maintien ou la déviation des performances au titre de la spécificité analytique, sensibilité analytique, reproductibilité, robustesse, concordance clinico-pathologique (par l'établissement d'une grille de stratification pronostique ou prédictive). Un tel schéma de validation/évaluation s'appliquerait également aux examens d'HIS et de biologie moléculaire.

5.4. Responsabilité légale

Les laboratoires qui choisiraient d'utiliser des anticorps diagnostiques sur des échantillons fixés au GAF ou autre substitut, les feraient entrer de facto dans la catégorie des examens LDT (*Laboratory-developed test* - Tests Développés en Laboratoire) et pourraient être tenus pour responsables en cas d'erreurs de diagnostic.

6. Mise en flacons préremplis de formol des prélèvements biopsiques

La mise en flacon préremplis de formol des petits fragments biopsiques en salle de prélèvement chirurgical, endoscopique ou radiologique des établissements de santé ou des cabinets médicaux peut être source d'émanations de vapeurs de formol en cas de protocole inadéquat.

Ce processus de fixation doit suivre certaines règles pour rendre toute émanation de vapeur de formol infime et sans danger pour la santé :

- L'immersion des échantillons doit être effectuée rapidement, sans agitation du fixateur, après une ouverture puis une fermeture immédiate du flacon.
- Le personnel affecté à cette tâche doit être formé à la marche à suivre.
- L'utilisation de dispositifs absorbants est conseillée en cas de déversement.
- Laisser les flacons remplis de formol ouverts avant d'y déposer les fragments tissulaires est à proscrire.

L'industrie a mis ces dernières années sur le marché des flacons préremplis de formol munis de dispositifs de sécurité empêchant tout contact avec le formol (systèmes clos).

L'expérience pratique de nombreux laboratoires de pathologie a montré que leur utilisation en routine révélait des faiblesses non négligeables : durée de manipulation plus longue, fuite de formol durant le transport en lien avec un vissage du bouchon incomplet (ces dispositifs nécessitent en effet plusieurs tours de vissage au lieu du quart de tour classique), fragments parfois desséchés en lien avec un manque de contact avec le fixateur.

Il est donc conséquent de préconiser une formation du personnel en charge et en responsabilité de l'activité de mise en flacons classiques, associée à des mesures d'exposition en cas de doute, plutôt que le remplacement des flacons classiques par des systèmes clos non exempts de risques.

7. Substitution du xylène

La substitution du xylène comme agent clarifiant de référence n'a pas mobilisé la communauté des pathologistes autant que celle du formol et passait jusqu'à présent « sous les radars ».

Bien que sans impact identifié sur la qualité des préparations HE/HES, le potentiel impact de cette substitution sur les résultats IHC, HIS et de biologie moléculaire n'a pas fait l'objet de travaux scientifiques solides.

Toute substitution du xylène écarte le bloc en paraffine (bloc FFPE) de son caractère de standard, prérequis de qualité pour les examens complémentaires. La substitution du xylène conduit aux mêmes conséquences que celles décrites plus haut avec le glyoxal, notamment en raison de l'utilisation « hors standard » des tests diagnostiques utilisés en aval (cf. chap. 5).

Le xylène est volatile et très perceptible à l'odorat à des concentrations dans l'air situées en deçà des seuils de risque. De ce fait, il peut être perçu comme nocif par des personnels de laboratoire. Il convient donc de respecter les normes réglementaires de protection à son égard.

8. Démarche RSE

La Responsabilité Sociétale des Entreprises (RSE) est une démarche volontaire par laquelle une organisation intègre les préoccupations sociales, environnementales, éthiques et économiques dans ses activités et dans ses interactions avec ses parties prenantes (collaborateurs, clients, fournisseurs, collectivités, etc.). Elle repose sur trois piliers principaux :

- Social : garantir la santé et la sécurité au travail, promouvoir le bien-être des salariés, encourager la diversité, le respect des droits humains et le développement des compétences.
- Environnement : réduire l'empreinte écologique (gestion des déchets, économies d'énergie, limitation des substances dangereuses, lutte contre le changement climatique).
- Gouvernance/Économie : assurer une gestion transparente et éthique, développer des pratiques responsables dans les achats, favoriser l'innovation durable et maintenir la confiance avec les parties prenantes.

La RSE n'est pas une action ponctuelle mais une démarche continue d'amélioration qui cherche à concilier performance économique, responsabilité sociale et respect de l'environnement. Elle permet à l'entreprise de renforcer sa légitimité, sa compétitivité et sa contribution positive à la société.

Fin du document