



INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUUT

Gestion des pièces opératoires après exérèse

Dr Sc Ligia Craciun
Service d'Anatomie Pathologique et Tumorothèque
Institut Jules Bordet
Bruxelles

Caractère extrapatrimonial du corps humain et de ses sous produits

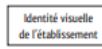


Check list – bloc opératoire

Identification du patient
Étiquette du patient ou
Nom, prénom, date de naissance

CHECK-LIST « SÉCURITÉ DU PATIENT AU BLOC OPÉRATOIRE »

Version 2016



Bloc : Salle :
Date d'intervention : Heure (début) :
Chirurgien « intervenant » :
Anesthésiste « intervenant » :
Coordonnateur(s) *check-list* :

AVANT INDUCTION ANESTHÉSIQUE	
Temps de pause avant anesthésie	
1	<ul style="list-style-type: none"> L'identité du patient est correcte <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* L'autorisation d'opérer est signée par les parents ou le représentant légal <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> N/A
2	<ul style="list-style-type: none"> L'intervention et le site opératoire sont confirmés : <ul style="list-style-type: none"> idéalement par le patient et, dans tous les cas, par le dossier ou procédure spécifique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* la documentation clinique et para clinique nécessaire est disponible en salle <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*
3	Le mode d'installation est connu de l'équipe en salle, cohérent avec le site / l'intervention et non dangereux pour le patient <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*
4	La préparation cutanée de l'opéré est documentée dans la fiche de liaison service / bloc opératoire (ou autre procédure en œuvre dans l'établissement) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> N/A
5	<ul style="list-style-type: none"> L'équipement / le matériel nécessaires pour l'intervention sont vérifiés et adaptés au poids et à la taille du patient <ul style="list-style-type: none"> pour la partie chirurgicale <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* pour la partie anesthésique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> N/A <p><i>Acte sans prise en charge anesthésique</i></p>
6	<ul style="list-style-type: none"> Le patient présente-t-il un : <ul style="list-style-type: none"> risque allergique <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui* risque d'inhalation, de difficulté d'intubation ou de ventilation au masque <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui* <input type="checkbox"/> N/A risque de saignement important <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui*

Le rôle du coordonnateur *check-list* sous la responsabilité du(es) chirurgien(s) et anesthésiste(s) responsables de l'intervention est de ne cocher les items de la *check-list* que (1) si la vérification a bien été effectuée, (2) si elle a été faite oralement en présence des membres de l'équipe concernée et (3) si les réponses marquées d'un * ont fait l'objet d'une concertation en équipe et d'une décision.

N/A : quand le critère est Non Applicable pour cette intervention
N/R : quand le critère est Non Recommandé pour cette intervention

AVANT INTERVENTION CHIRURGICALE	
Temps de pause avant incision	
7	<ul style="list-style-type: none"> Vérification « ultime » croisée au sein de l'équipe en présence des chirurgiens(s), anesthésiste(s), IADE-IBODE / IDE <ul style="list-style-type: none"> identité patient confirmée <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* intervention prévue confirmée <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* site opératoire confirmé <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* installation correcte confirmée <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* documents nécessaires disponibles (notamment imagerie) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> N/A
8	<ul style="list-style-type: none"> Partage des informations essentielles oralement au sein de l'équipe sur les éléments à risque / étapes critiques de l'intervention (<i>time-out</i>) <ul style="list-style-type: none"> sur le plan chirurgical <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <i>(temps opératoire difficile, points spécifiques de l'intervention, identification des matériels nécessaires, confirmation de leur opérabilité, etc.)</i> sur le plan anesthésique <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <i>Acte sans prise en charge anesthésique (risques potentiels liés au terrain (hypothermie, etc.) ou à des traitements éventuellement maintenus, etc.)</i>
9	<ul style="list-style-type: none"> L'antibioprophylaxie a été effectuée selon les recommandations et protocoles en vigueur dans l'établissement <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> N/R La préparation du champ opératoire est réalisée selon le protocole en vigueur dans l'établissement <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> N/A

⚠ ATTENTION SI ENFANT !

- Associer les parents à la vérification de l'identité, de l'intervention et du site opératoire.
- Autorisation d'opérer signée.
- Installation, matériel et prescription adaptés au poids, à l'âge et à la taille.
- Prévention de l'hypothermie.
- Seuils d'alerte en post-op définis.

APRÈS INTERVENTION	
Pause avant sortie de salle d'opération	
10	<ul style="list-style-type: none"> Confirmation orale par le personnel auprès de l'équipe : <ul style="list-style-type: none"> de l'intervention enregistrée <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* du compte final correct <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* des compresses, aiguilles, instruments, etc. <input type="checkbox"/> N/A de l'étiquetage des prélèvements, pièces opératoires, etc. <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> N/A si des événements indésirables ou porteurs de risques médicaux sont survenus : ont-ils fait l'objet d'un signalement / déclaration ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> N/A <p><i>Si aucun événement indésirable n'est survenu pendant l'intervention cochez N/A</i></p>
11	Les prescriptions et la surveillance post-opératoires (y compris les seuils d'alerte spécifiques) sont faites conjointement par l'équipe chirurgicale et anesthésique et adaptées à l'âge, au poids et à la taille du patient <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*

DÉCISION CONCERTÉE EN CAS DE RÉPONSE MARQUÉE D'UN *

SELON PROCÉDURE EN VIGUEUR DANS L'ÉTABLISSEMENT

Attestation que la *check-list* a été renseignée suite à un partage des informations entre les membres de l'équipe

Chirurgien Anesthésiste / IADE Coordinateur CL



Formulaire de demande

- ◆ Chaque prélèvement est accompagné d'un formulaire de demande.
- ◆ Informations à retrouver sur le formulaire de demande (au minimum) :
 - ◆ les informations permettant une identification univoque du patient et du médecin prescripteur
 - ◆ Pour le patient : le nom et le prénom, le sexe, la date de naissance, les données « mutuelle ».
 - ◆ Pour le prescripteur : le nom et le prénom, le numéro d'INAMI, la date de la prescription, la signature du prescripteur, le site d'origine du prélèvement (hôpital,...), le(s) destinataire(s) des résultats avec l'adresse exacte.
 - ◆ les informations cliniques utiles à l'analyse et à l'interprétation des résultats
 - ◆ La nature du prélèvement.
 - ◆ la localisation anatomique, la date et l'heure de prélèvement. Le(s) prélèvement(s) doit(vent) être identifiés et numérotés.

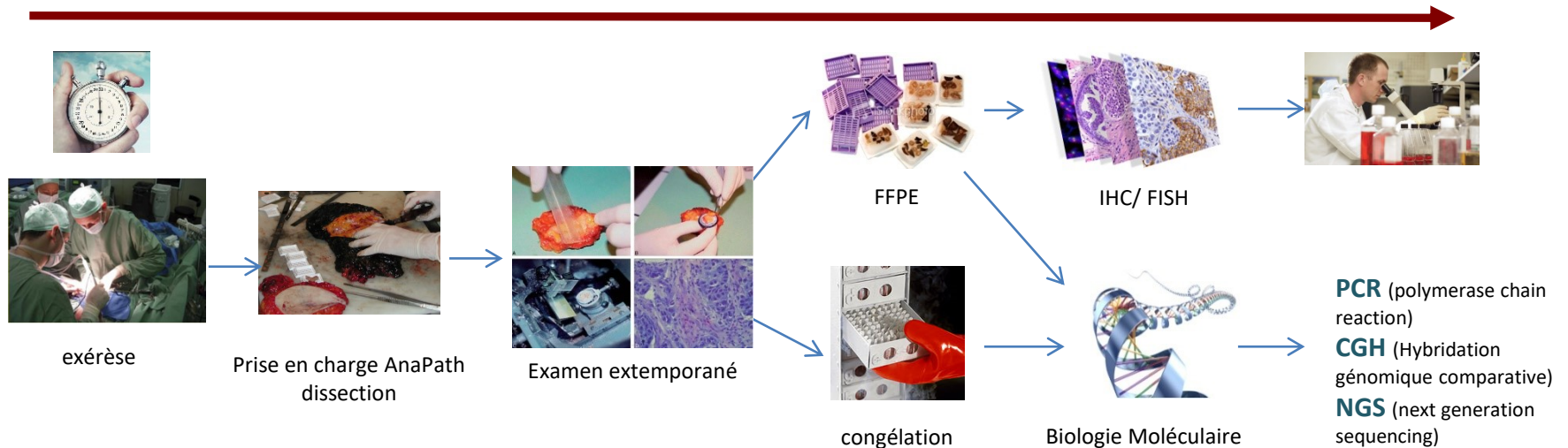
Usage des pièces opératoires

- ◆ Prélèvement pour le **diagnostic** : primordial
Bénéfice direct du patient
- ◆ Prélèvement du matériel résiduel (**Biobanque**) si matériel tumoral en suffisance et sans préjudice au diagnostic :
 - ◆ étude clinique selon le consentement du patient
 - ◆ biobanque pour un projet ultérieur pas encore défini
 - ◆ Recherche fondamentale
 - ◆ Recherche translationnelle**Bénéfice pour le patient et pour des milliers des patients**

Multiplés variables pré-analytiques jouant sur l'intégrité moléculaire des tissus

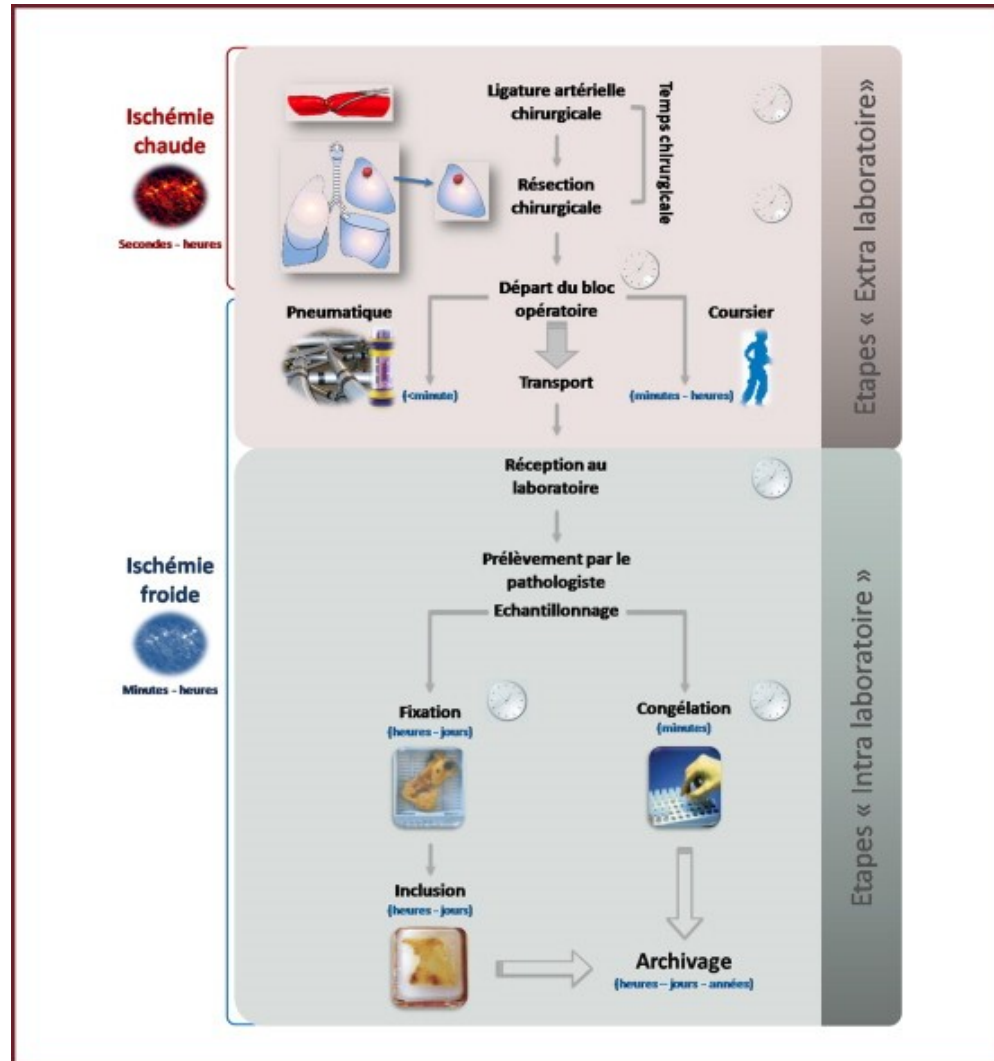
Variables
médicaments
anesthésie
durée de l'anesthésie
Durée de la chirurgie
temps de dévascularisation
ischémie chaude

Variables
ischémie froide
Transport
durée de processing à TA
Durée de fixation
température de congélation
taille et nb d'échantillons



Ces variations peuvent induire des variations biologiques significatives au niveau tissulaire qui n'ont rien à voir avec la maladie!

Parcours de pièces opératoires



Le temps d'ischémie

- ◆ **Intervalle de temps pendant lequel les organes ou les tissus prélevés sont privés de sang et d'oxygène.** Cette étape peut « échapper » au contrôle du pathologiste, car la gestion du prélèvement commence dès l'intervention chirurgicale.

Il faut distinguer:

- ◆ **le temps d'ischémie chaude** : Temps écoulé entre l'arrêt de la vascularisation de la lésion (clampage des vaisseaux) et son exérèse
- ◆ **le temps d'ischémie froide** : Temps écoulé entre l'exérèse/biopsie de la lésion et sa mise en contact avec le fixateur

Le temps d' **ischémie chaude**

- ◆ Ce temps peut être apprécié et colligé au bloc opératoire.
- ◆ Il dépend en particulier de la complexité de l'intervention et de la dextérité du chirurgien.
- ◆ Les acides nucléiques (en particulier l'ARN) de certains organes et tissus (ganglion lymphatique, tube digestif, pancréas, poumon) sont plus sensibles à ce temps d'ischémie chaude que d'autres (sein, thyroïde, foie).

Le temps d'ischémie froide

- ◆ Le temps d'ischémie froide est le délai entre l'exérèse et la fixation et/ou la congélation.
- ◆ Ce temps est variable selon la distance existant entre le bloc opératoire et le laboratoire, l'arrivée de la pièce opératoire par un coursier ou directement par un pneumatique.
- ◆ De la même façon, certains tissus sont plus sensibles à ce temps d'ischémie froide (poumon, tube digestif, rein), comparativement à d'autres tissus/organes (thyroïde, cerveau).

La consultation peropératoire ou extemporanée

Réalisée en cours d'intervention chirurgicale dans le but de fournir un résultat en moins de 30 minutes

- Le prélèvement doit être adressé immédiatement, à l'état frais, sans fixateur ni sérum physiologique

Réalisé dans le but d'une:

- orientation investigationnelle
- décision thérapeutique

Nécessite une:

- confirmation par des techniques histologiques conventionnelles
- précision par des immunomarquages.

Examen histo-pathologique standard

- ◆ Etapes:
 - Fixation:
 - formaldéhyde ou formol (3 vol formol/1 vol tissu).
 - vitesse de pénétration - environ 1 mm/h
 - sélectionner les zones d' Intérêt et mise en cassette
 - Inclusion en paraffine:
 - après une série de traitements chimiques à l'alcool
 - Coupe du bloc inclus en paraffine
 - Coloration des lames H&E
 - Examen microscopique
 - IHC
 - FISH, PCR, NGS....
 - Rédaction du compte rendu.
 - Archivage des lames et blocs (30 ans)

Examen anatomopathologique

Objectifs

- ◆ décrire en précisant l'organe, le type de prélèvement utilisé (chirurgie conservatrice, mastectomie, biopsie chirurgicale, autres) ;
- ◆ la localisation précise du prélèvement au niveau de l'organe concerné la localisation de la tumeur dans l'organe, la taille de la tumeur... ;
- ◆ confirmer le type de cancer dont il s'agit ;
- ◆ confirmer le stade du cancer.
- ◆ [déterminer le grade du cancer](#) ;
- ◆ renseigner sur l'extension locale de la tumeur en précisant notamment si les marges d'exérèse sont envahies ou non et s'il existe des métastases au niveau des ganglions et en préciser leur nombre et leur taille ;
- ◆ préciser si les ganglions ont été envahis et leur nombre s'il y a lieu ;
- ◆ donner les caractéristiques des cellules comme la présence de récepteurs hormonaux sur les cellules cancéreuses ou celle du récepteur HER2.
- ◆ [Analyser les facteurs prédictifs de réponse aux traitements.](#)

Apport pour le traitement

- ◆ **1. Bilan pré-opératoire : résécabilité ?**
 - Biopsies étagées (cancer bronchique)
 - Ponction d'un nodule (métastatique ?)
 - Examen d'un liquide d'épanchement
 - adénocarcinomes de prostate (indication opératoire).

- ◆ **2. Bilan per-opératoire : examen extemporané**

Tissu tumoral, malignité, type de la tumeur

 - Marges d'exérèse

- ◆ **3. Bilan post-opératoire**

pTNM et staging

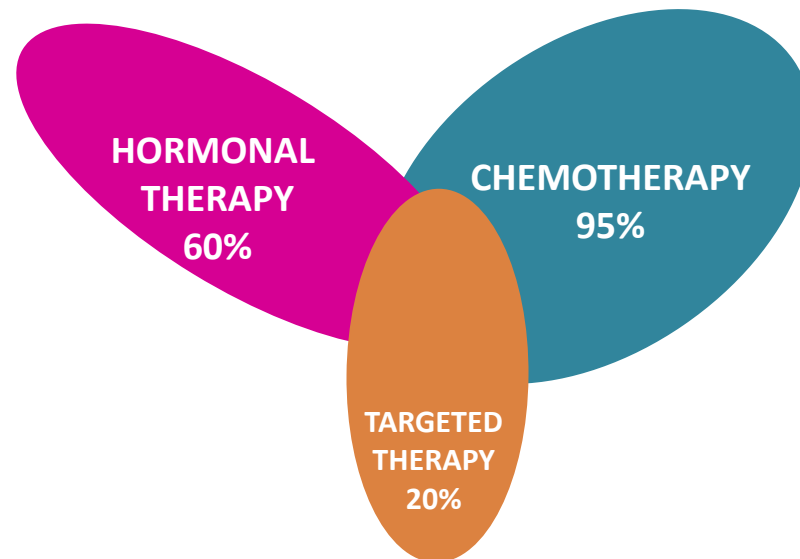
 - Indications de traitements adjuvants
 - Regroupements homogènes des patients (essais thérapeutiques)
 - Dépassement capsulaire ganglionnaire : radiothérapie à fortes doses
 - Etat des marges opératoires : geste complémentaire (reprise chirurgicale, radiothérapie)

- ◆ **4. Facteurs prédictifs de la réponse aux traitements.** Exemple : cancer canalaire infiltrant du sein ⇒ statut des récepteurs aux œstrogènes
Prédit la réponse aux traitements antihormonaux (tamoxifène, raloxifène)
 - Plus efficace que le dosage biochimique.

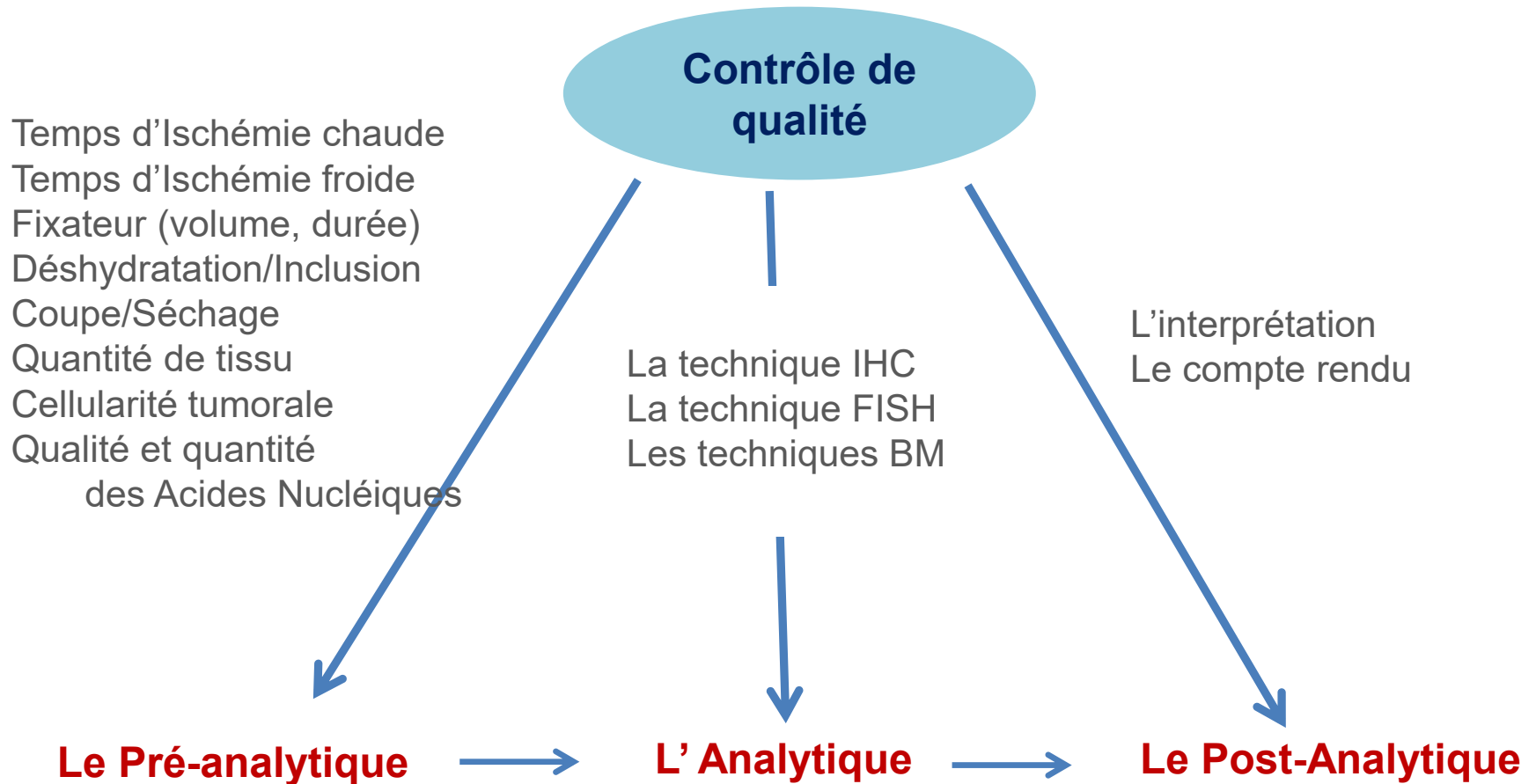
Conséquences des délais d'ischémie sur la qualité des tests diagnostiques

L'analyse précise et fiable des pièces opératoires par le laboratoire d'Anatomie Pathologique est cruciale pour adapter la décision thérapeutique en clinique mais aussi pour la recherche scientifique.

Par ex: dans le **cancer du sein**, la décision de traiter ou non les femmes avec une thérapie hormonales pour une période allant jusqu'à 10 ans dépend directement de l'analyse des récepteurs hormonaux en AnaPath.



Quelles sont les conditions nécessaires à la réussite des techniques d'IHC, FISH et Biologie Moléculaire ?



Impact des variations pré-analytiques sur la qualité des tissus

Effets sur les biomarqueurs

Définition

- ◆ Un biomarqueur est une caractéristique mesurable qui représente un indicateur des processus biologiques normaux ou pathologiques ou de réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique.
- ◆ Une protéine ou une anomalie des acides nucléiques (dosables dans les tissus) pour déterminer:
 - ◆ Diagnostic
 - ◆ Réponse au traitement

Importance de la phase pré-analytique

Définition:

- ◆ La période entre le début d'une procédure biopsique ou opératoire et l'analyse du tissu
- ◆ La qualité de ce « temps d'amont » conditionne l'étude morphologique, l'IHC et la fiabilité des résultats de biologie moléculaire, donc, in fine, de la stratégie thérapeutique.
- ◆ Différentes étapes clés et risques de dérives possibles ont été mises en évidence.

Cancer du sein : de l'aspect morphologique à l'aspect moléculaire

- ◆ **Aspect morphologique**

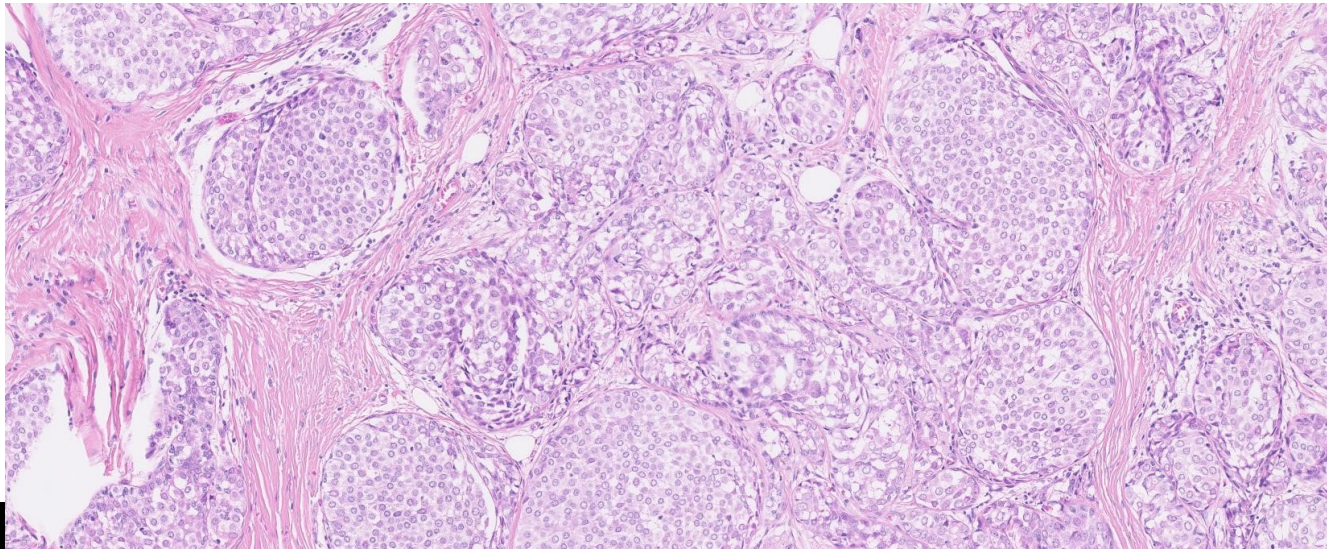
type morphologique:

Canalaires (CCI) : 70 à 75%

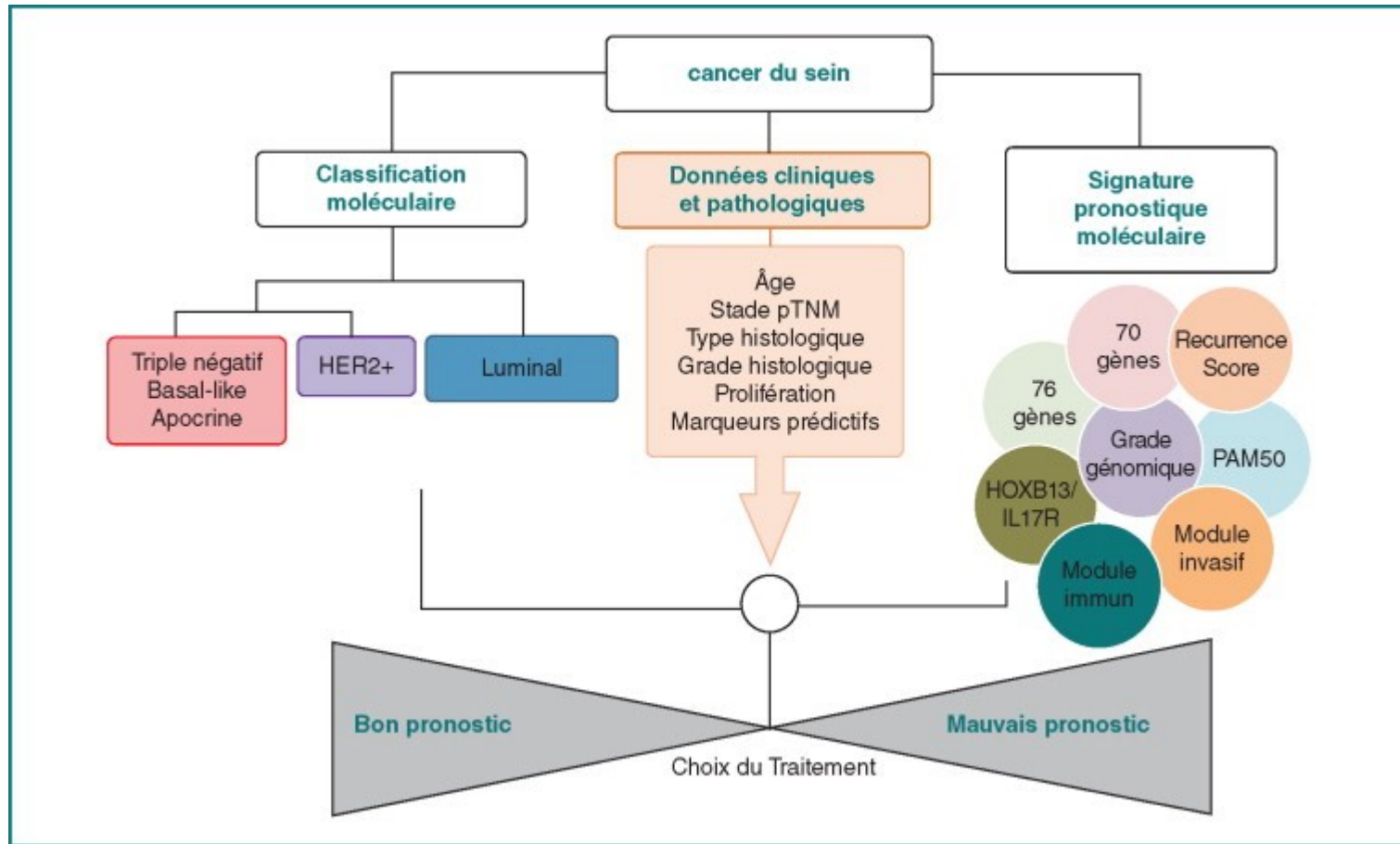
Lobulaires (CLI) (image ci-dessous): 10 à 15%

Autres : 15%

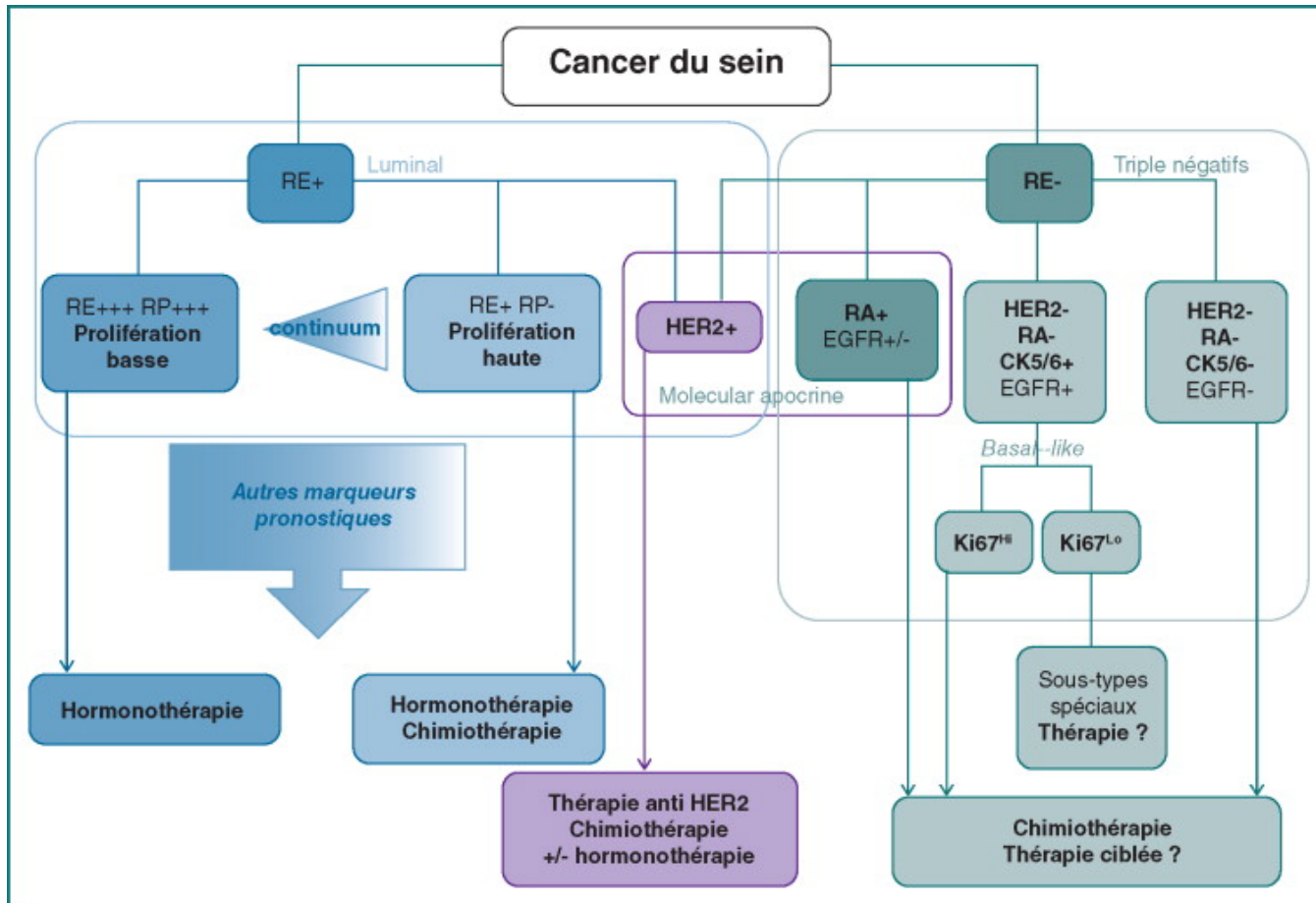
Taille, Grade, caractère invasif ou in situ, pTNM



Cancer du sein : de l'aspect morphologique à l'aspect moléculaire



Algorithme décisionnel



Grade Génomique comme un complément du Grade Histologique

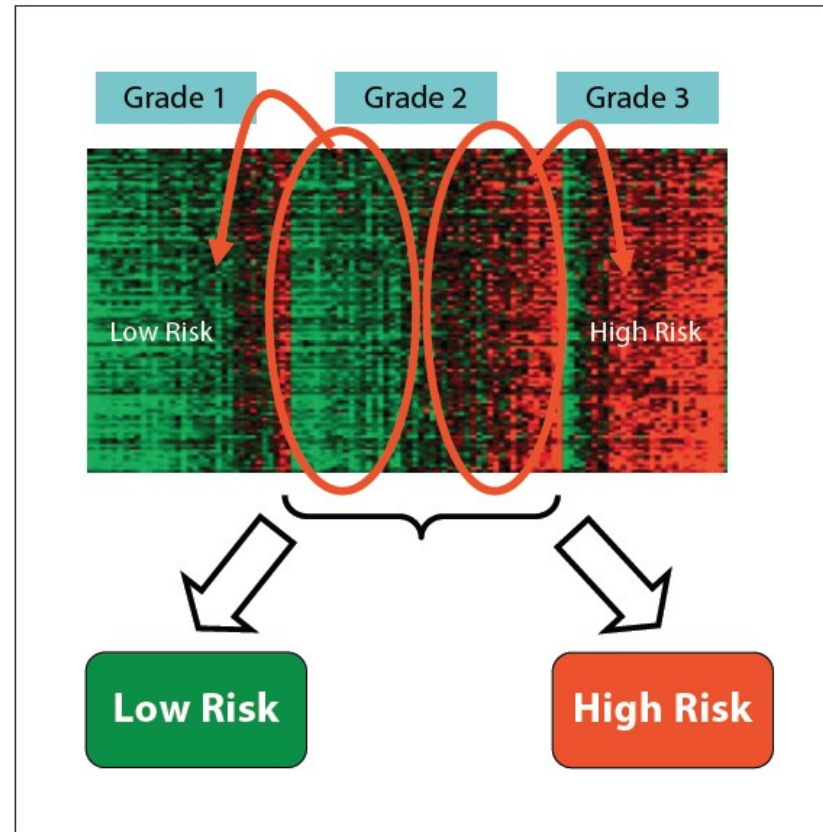
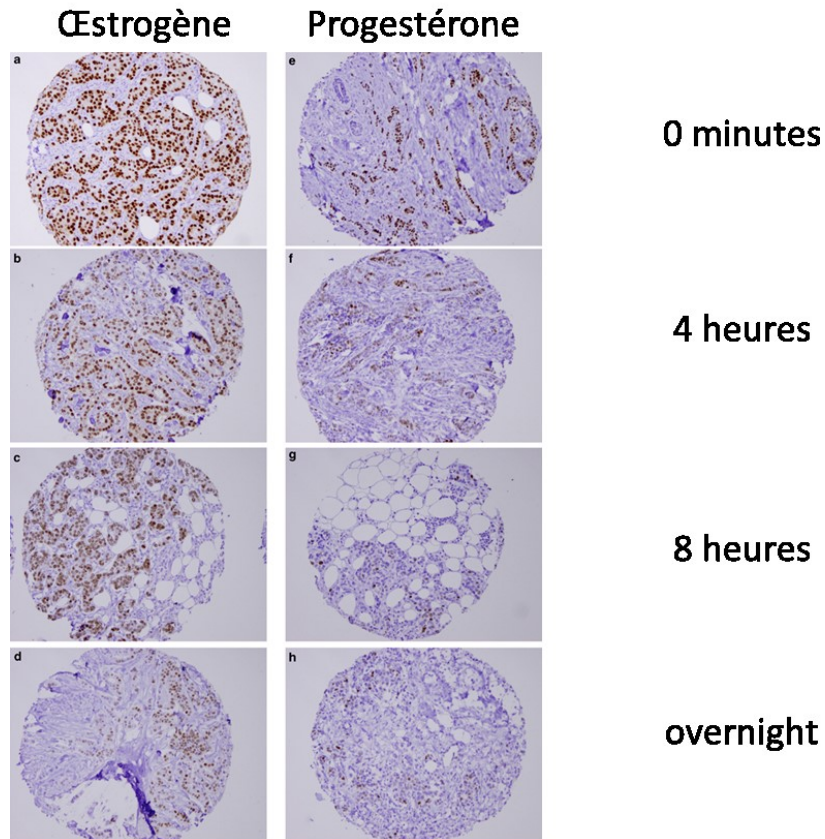


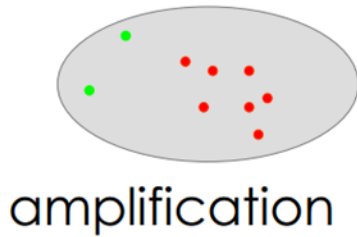
Fig. 1. Using GGI, histologic grade 2 tumors can be categorized into 2 groups with distinct clinical outcomes similar to grade 1 and 3 tumors, respectively.

Expression des récepteurs aux Œstrogène et Progestérone dépendant du temps d'ischémie

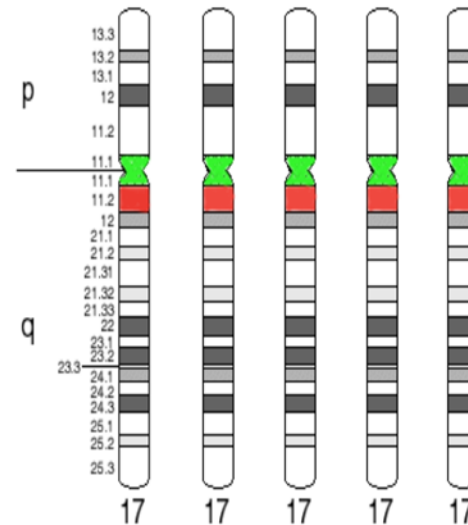
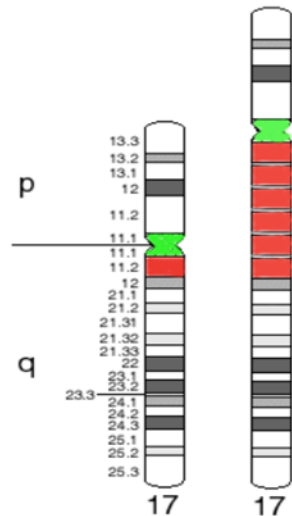
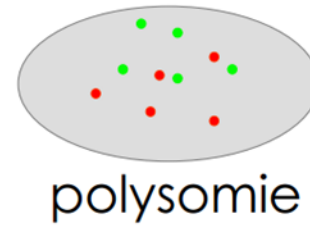


Delay to formalin fixation effect on breast biomarkers: [Khoury T; Mod Pathol. 2009](#)

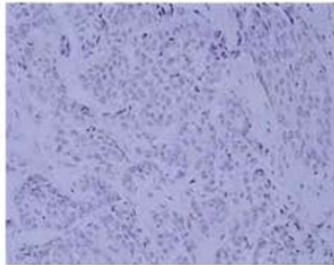
FISH Her2neu: Fluorescence In Situ Hybridization



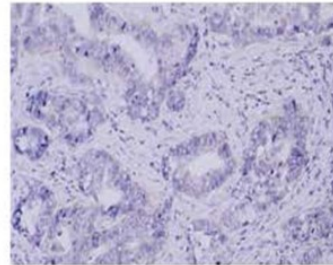
≠



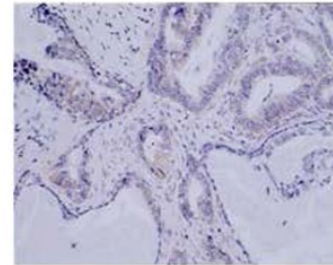
Positivité ou négativité de HER2



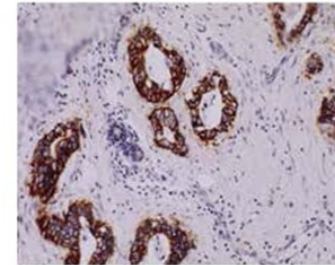
Normal 0



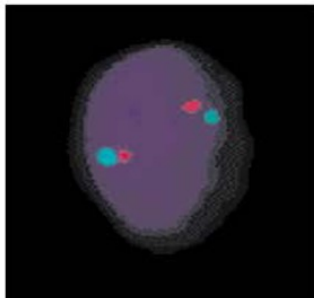
Normal 1+



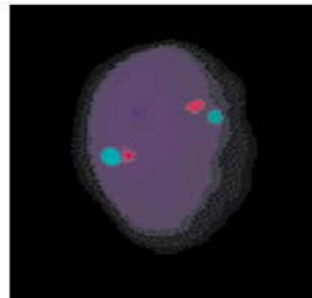
Anormal 2+



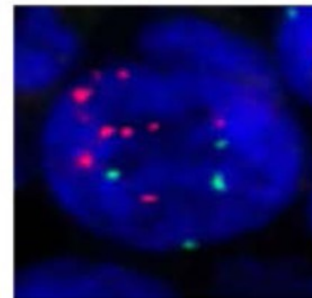
Anormal 3+



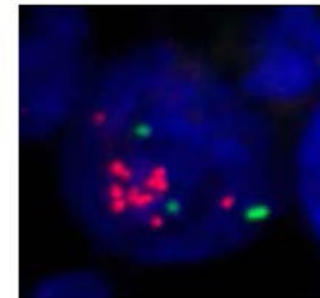
Normal



Normal



**Amplification
faible**



**Amplification
élevée**

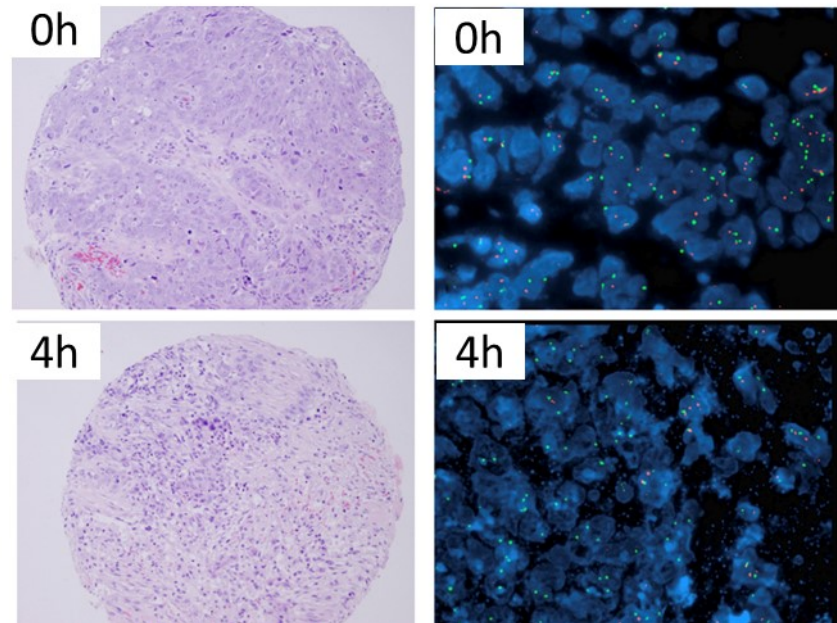
Effet du temps d'ischémie froide Her2Neu

Délai avant fixation de 4h

Pas d'effet sur IHC Her2 mais morpho montre début autolyse cellulaire

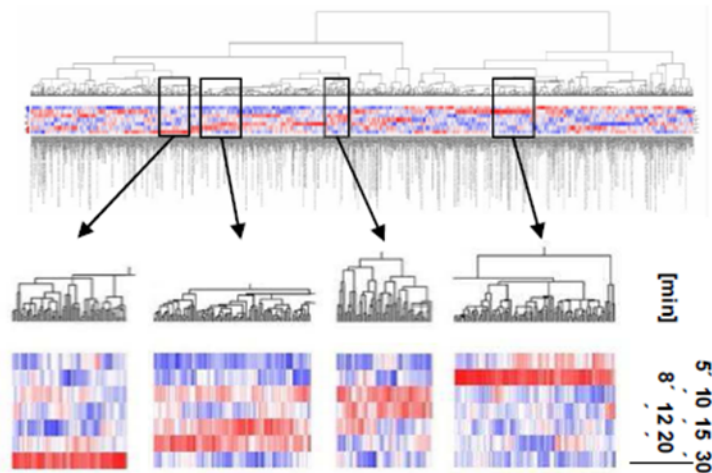
FISH perte des contours nucléaires et cellulaires

FISH disparition des signaux Her2 dans plus de 75% des cellules

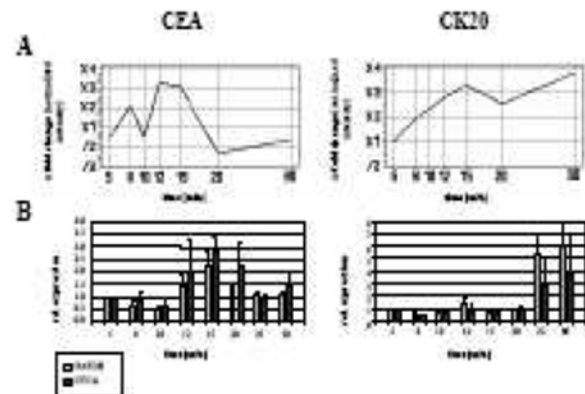
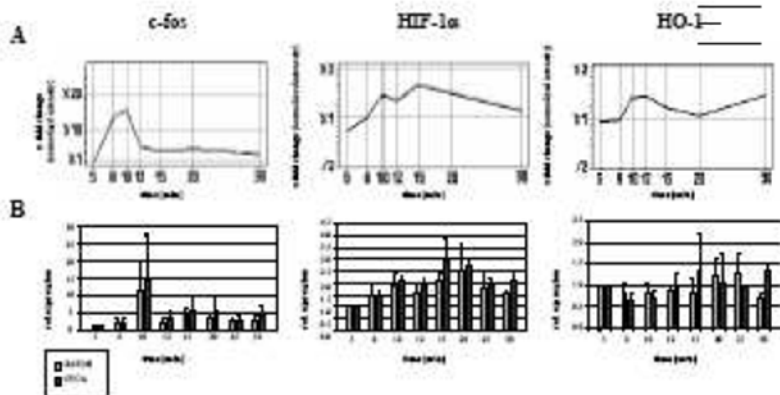
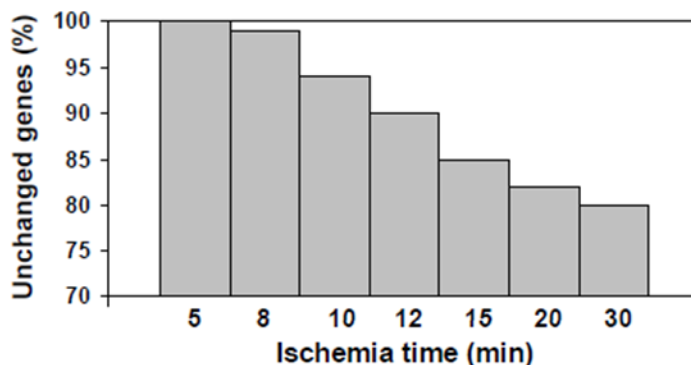


Delay to formalin fixation effect on breast biomarkers: [Khoury T; Mod Pathol. 2009](#)

Tissue Ischemia and Gene Expression Profiling (Affymetrix cDNA Microarray and Real-time RT-PCR)



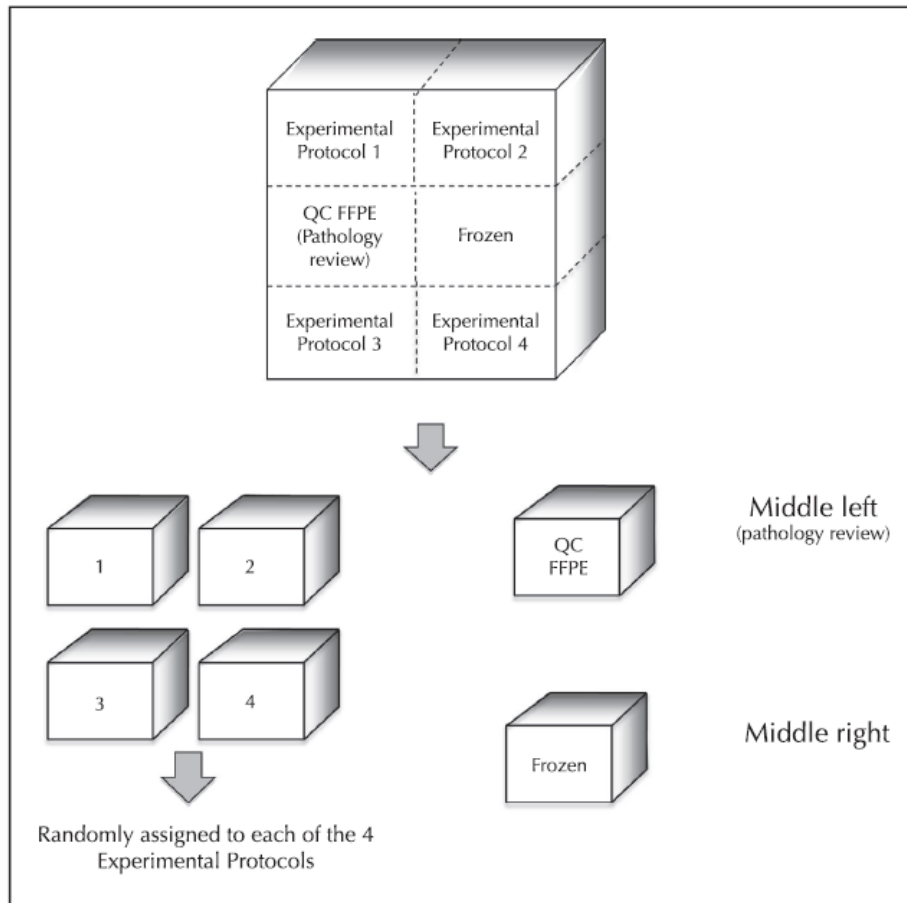
Time course of gene expression



Following tumor resection ~ 20-25% of genes are differentially expressed within the first 30 minutes !



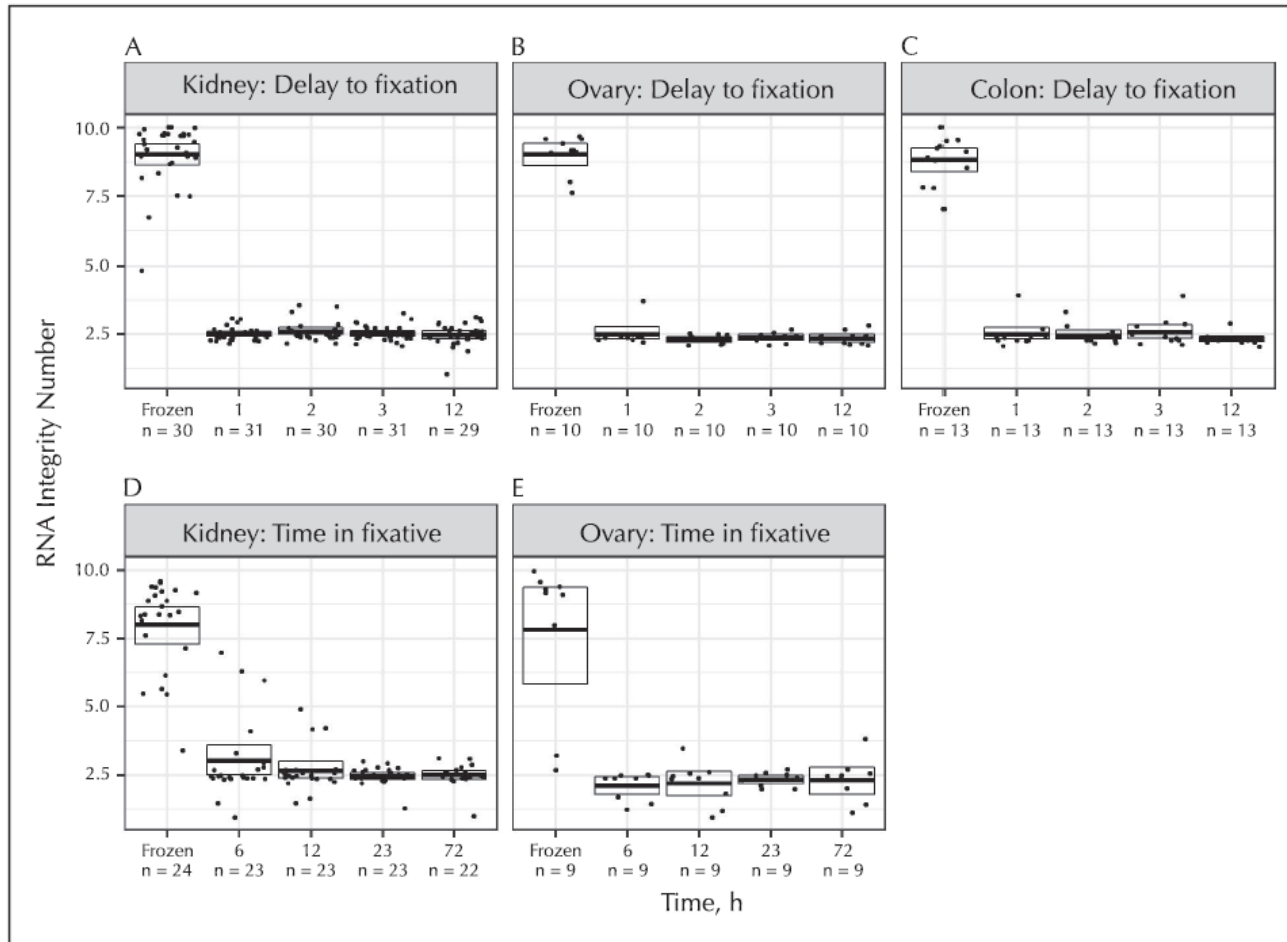
Comparer les effets de l'ischémie et la durée de fixation sur la qualité des acides nucléiques



Experimental Modules ^a			
Module	Experimental Protocol	Delay to Fixation, h	Time in Fixative, h
TIF	A	<1	6
	B		12
	C		23
	D		72
DTF	E	1	10-12
	F	2	
	G	3	
	H	12	

Abbreviations: DTF, delay to fixation; TIF, time in fixative.

Évaluation de la qualité de l'ARN tumoral (RIN) du délai > fixation (DTF) et du temps en fixatif (TIF)



Conclusions

- ◆ La phase pré-analytique des examens anatomo-pathologiques est une étape cruciale à mettre en place, à contrôler et à optimiser.
- ◆ Lors de la rédaction du compte rendu destiné au clinicien, et de façon idéale, les deux niveaux d'information, morphologique et moléculaire, doivent être confrontés.
- ◆ Cela permet la création d'un circuit du travail ou work flow optimal pour une décision rapide afin d'adapter la stratégie thérapeutique.
- ◆ Des occasions de déviation existent à de nombreux niveaux, depuis le prélèvement jusqu'au contrôle de la qualité et de la quantité d'acides nucléiques extraits.

Le travail des infirmier(e)s du bloc opératoire

- ◆ Les critères d'acceptation des échantillons sont définis par écrit et validés:
 - Identification du patient et du préleveur,
 - Heure et date du prélèvement,
 - Site du prélèvement,
 - Renseignements cliniques,
 - Conditions de transport et délai d'acheminement.

Comment maîtriser le temps d'ischémie froide (<1h) ?

- ◆ Informer le préleveur (radiologiste, chirurgien, infirmière de bloc opératoire) est capital.
- ◆ Biopsies: fixer immédiatement dans le formol NT 10%.
- ◆ Pièces opératoires: adresser les prélèvements à l'état frais le plus rapidement possible au laboratoire (respecter le délai <1h).
- ◆ Obligatoirement noter et faire noter l'heure de prélèvement et l'heure de mise dans le fixateur.

Certification / Accréditation



- ◆ L'accréditation est une procédure par laquelle un organisme faisant autorité reconnaît formellement qu'un organisme ou un individu est compétent pour effectuer des tâches spécifiques.



- ◆ La certification est procédure par laquelle une tierce partie donne une assurance écrite qu'un produit, un processus ou un service est conforme aux exigences spécifiées.



2 - Biobanque / Tumorothèque

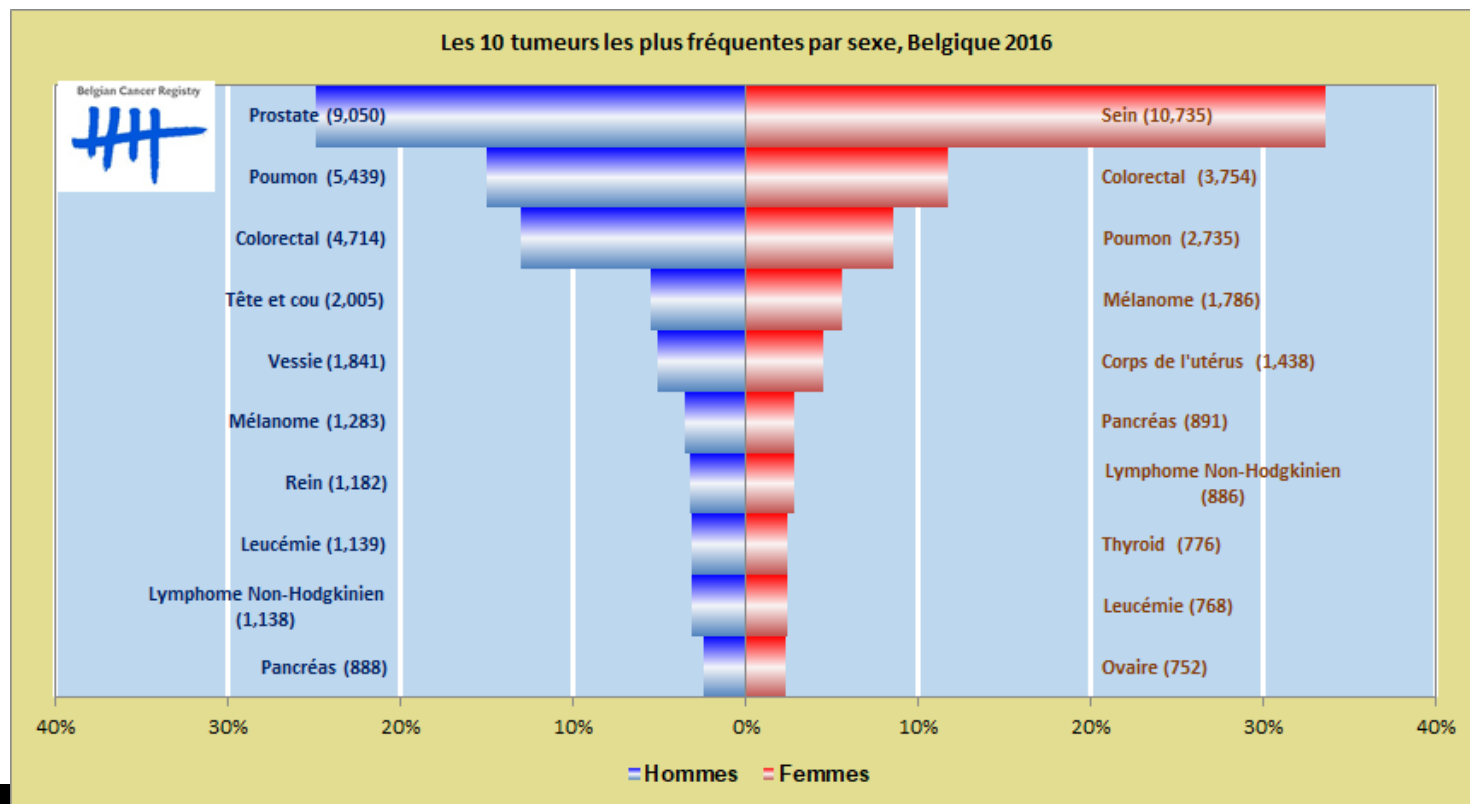


Biobanque / Tumorothèque

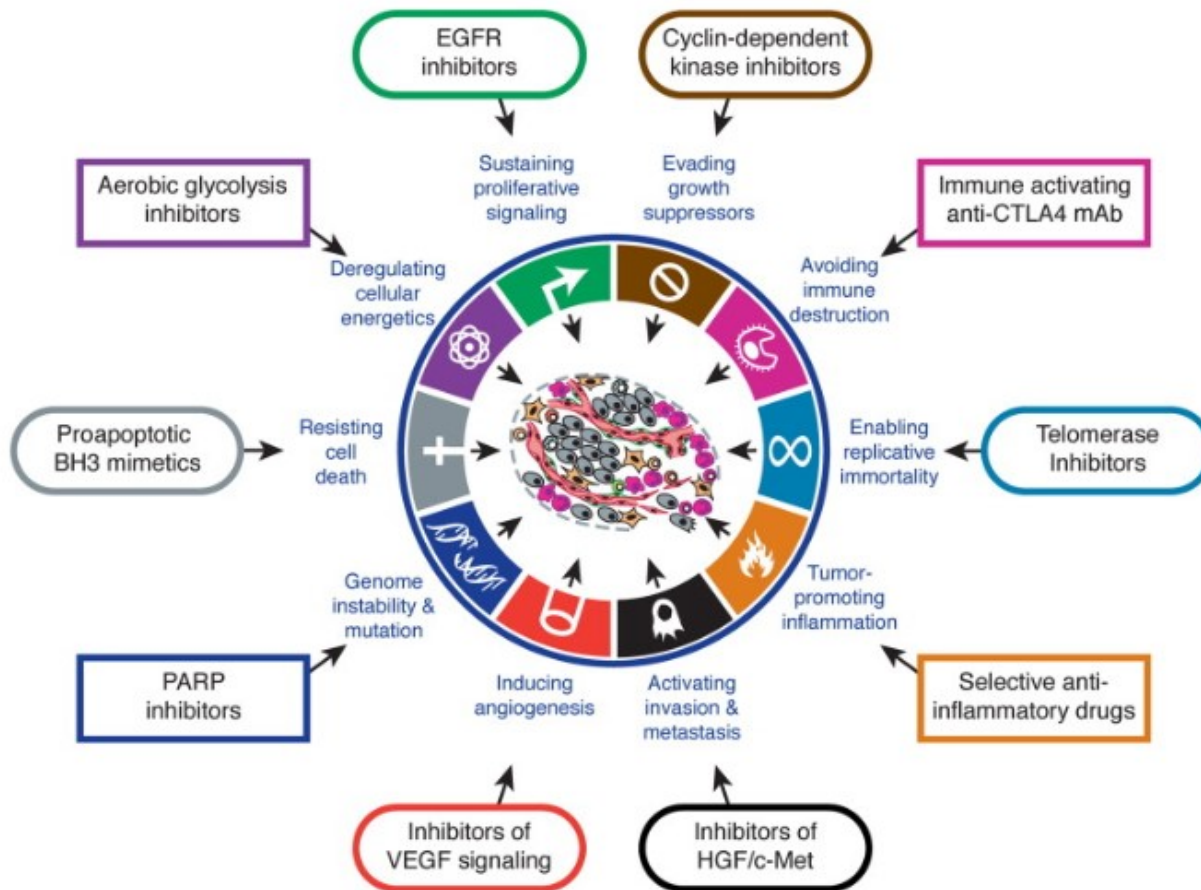
- ◆ Bibliothèques d'établissements de santé, également appelées « biothèques » ou « biobanques », où les échantillons biologiques sont enregistrés, cryoconservés, puis selon des conditions précises et définies juridiquement, mis à la disposition de médecins et de scientifiques pour des examens cliniques ou des études de recherche.

Les chiffres du cancer

- En 2016, 68.216 nouveaux diagnostics de cancer ont été enregistrés en Belgique.
- Environ un homme sur trois et une femme sur quatre seront atteints par la maladie avant leur 75^e anniversaire.



Cibles thérapeutiques dans le traitement du cancer – microenvironnement tumoral



Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation, *Cell*. 2011

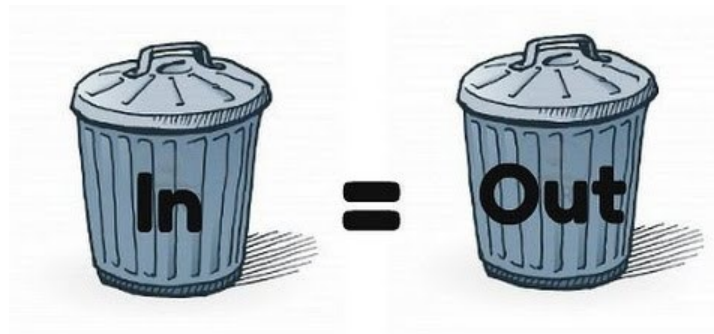
Biobanque - Objectifs

- ♦ Anticiper :
- ♦ Les recherches futures des 10-15 prochaines années
- ♦ L'évolution des techniques analytiques et de conservation
- ♦ Offrir une qualité de conservation élevée et garantir l'intégrité des échantillons biologiques
- ♦ Dans le but de partager les ressources biologiques à une très grande échelle

Quels domaines de recherche?

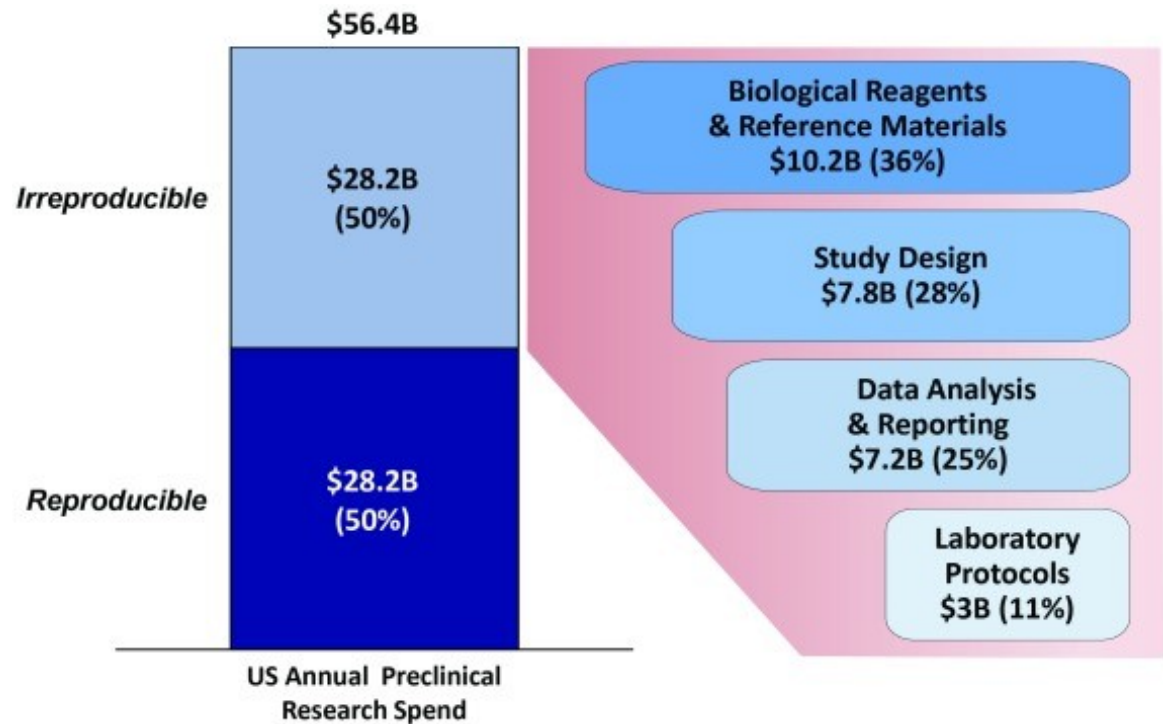
- omics
 - Génomique
 - Transcriptomique
 - Protéomique
 - Metabolomique ...
 - Biomarqueurs candidats
 -
- Un vrai challenge !

Garbage in – garbage out

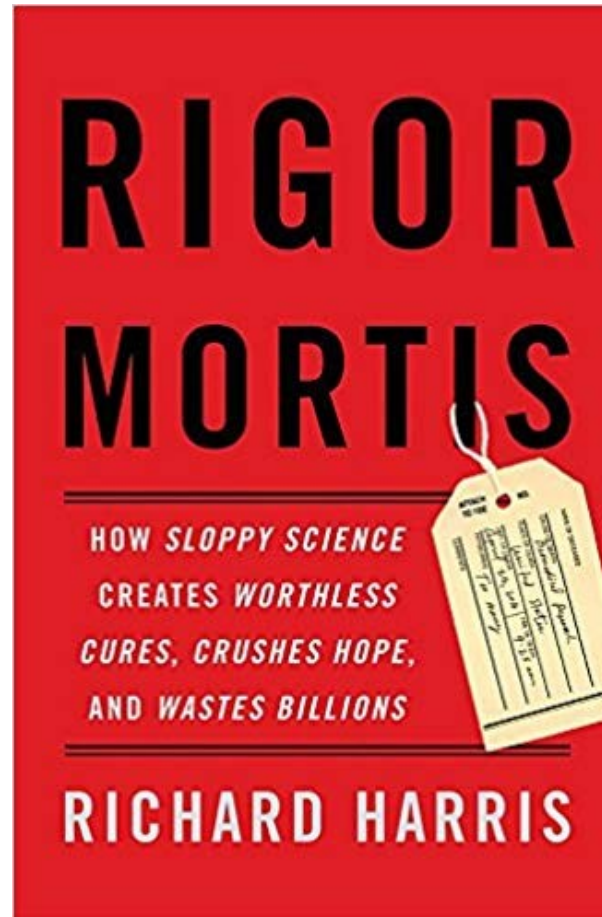


Qualité du tissu et des données cliniques associées

The Economics of Reproducibility in Preclinical Research (2017)



Le titre en latin, *Rigor Mortis*, qui désigne la rigidité cadavérique, évoque ici la mort de la rigueur en médecine.



La qualité du tissu prélevé en est directement impliquée

Exercice

- ◆ Imaginez:
 - ◆ Un colon rempli
 - ◆ Une mastectomie
 - ◆ Un rein
 - ◆ une source énorme d'informations sur la maladie pour le pathologiste et chercheur
- ◆ Oubliés au bloc opératoire, à frais, à TA, tout un WE

Merci!

Pathologistes

Prof. D Larsimont, Chef de Service

Prof. P Demetter

Dr M Chintinne

Dr N de Saint Aubain

Dr R de Wind

Dr D d'Olne

Dr M Gomez-Galdon

Dr P Heimann

Dr N Sirtaine

Dr A Theunis

Dr L Verset

Dr S. Kacar

Dr R Dehon

Biologie Moléculaire

Dr Sc Tiberio Sticca

Secrétariat

Patricia Hoffman

Cellule Qualité:

Ioanna Laios

Françoise Roy

Etudes cliniques/ Tumorotheque:

Dr Sc L Craciun,

A Spinette

Techniciens de différents secteurs:

Macroscopie

Histologie

Immunohistochimie

Cytologie

Cytogénétique

Biologie Moléculaire