

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N°

**Carcinomes péritonéales traitées par résection
et chimiohyperthermie intra-péritonéale :
Résultats d'une étude multicentrique de phase II**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le

Par

Céline DANJON-THOMAS

Née le 21 avril 1981 à Roubaix (59)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le professeur Denis VALLEIX	Président
M. le professeur Alain GAINANT	Juge
M. le professeur Nicole TUBIANA-MATTHIEU	Juge
M. le professeur Yves AUBARD	Juge
M. le docteur Sylvaine DURAND-FONTANIER	Directrice
M. le docteur Dominique GROUSSEAU	Invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :
Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (CS)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHARISSOUX Jean-Louis	ORTHOPEDIE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE ADULTE
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL

DUMAS Jean-Philippe (CS)
DUMONT Daniel
ESSIG Marie
FAUCHAIS Anne-Laure
FEISS Pierre
FEUILLARD Jean (CS)
FOURCADE Laurent (CS)
FUNALOT Benoit
GAINANT Alain
GUIGONIS Vincent
JACCARD Arnaud
JAUBERTEAU-MARCHAN M.Odile
LABROUSSE François (CS)
LACROIX Phillippe
LASKAR Marc (CS)

LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)
LOUSTAUD-RATTI Véronique
MABIT Christian (CS)
MAGY Laurent
MARQUET Antoine
MATHONNET Muriel
MAUBON Antoine (CS)
MELLONI Boris (CS)
MERLE Louis (CS)
MONTEIL Jacques (CS)
MOREAU Jean-Jacques (CS)
MOULIES Dominique
MOUNAYER Charbel
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)

PARAF François
PLOU Marie-Cécile (CS)
PREUX Pierre-Marie

ROBERT Pierre-Yves
SALLE Jean-Yves (CS)
SAUTEREAU Denis (CS)
STRURTZ Franck
TESSIER-CLEMENT Marie-Pierre

TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis (CS)
VERGNENEGRE Alain (CS)

VIDAL Elisabeth (CS)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (CS)

UROLOGIE
MEDECINE DU TRAVAIL
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
HEMATOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDIATRIE
HEMATOLOGIE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
MEDECINE VASCULAIRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE
PEDIATRIE
HEPATOLOGIE
ANATOMIE
NEUROLOGIE
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
CHIRURGIE DIGESTIVE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
PNEUMOLOGIE
PHARMACOLOGIE
BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE NUCLEAIRE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
CHIRURGICALE
MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
EPIDEMIOLOGIE ECONOMIE DE LA SANTE
ET PREVENTION
OPHTALMOLOGIE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES
METABOLIQUE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGUE
ANATOMIE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE ET
PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE

WEINBRECK Pierre (CS)
YARDIN Catherine (CS)

MALADIES INFECTIEUSES
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAÎTRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)
BOURTHOUMIEU Sylvie
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
FUZIER Régis
HANTZ Sébastien
LAROCHE Marie-Laure
LE GUYADER Alexandre

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
PHYSIOLOGIE
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ANATOMIE
BIOLOGIE CELLULAIRE
ANESTHESIOLOGIE REANIMATION
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PHARMACOLOGIE CLINIQUE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE
EPIDEMIOLOGIE ECONOMIE DE LA SANTE ET
PREVENTION
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE
HOSPITALIERE
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE
THERAPEUTIQUE
PHYSIOLOGIE

MARIN Benoît

MOUNIER Marcelle

PICARD Nicolas
QUELVEN-BERTIN Isabelle
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT Francois

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIES A MI-TEMPS

DUMONTIER Nathalie
MENARD Dominique
PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE
MEDECIN

* CS = Chef de Service

REMERCIEMENTS

A Notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur VALLEIX,

Professeur des universités d'anatomie-chirurgie générale,

Doyen de la faculté de médecine,

Chirurgien des hôpitaux,

Chef de service,

Vous me faites l'honneur de présider ce travail,

Vos qualités chirurgicales n'ont d'égales que vos qualités humaines.

Votre précision et votre discernement en toute circonstance ont fait mon admiration.

Votre enseignement passionné de l'Anatomie à tous les stades de mon apprentissage a toujours captivé mon attention.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Merci pour tous vos précieux conseils.

A ma directrice de thèse,

Mme le docteur DURAND-FONTANIER

Maitre de conférences des Universités

Chirurgiens des hôpitaux,

Pourquoi vous, parce que vous avez été la première à avoir suscité en moi de l'intérêt pour notre si belle spécialité, parce que tout au long de ma formation vous m'avez accompagnée, parce que au-delà de la qualité de l'enseignement que j'ai reçu il y a tous les moments privilégiés qui dépassent le cadre du travail, parce que vous m'avez accompagnée dans la rédaction de ce travail avec la même disponibilité que lors de ma formation.

Pour avoir été une élève comblée et ne jamais avoir été déçue en 10 ans, veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon plus profond respect.

A nos juges,

A monsieur le professeur GAINANT,

Professeur des universités de chirurgie générale et digestive,

Chirurgien des hôpitaux,

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail

La précision et la célérité de votre geste chirurgical ont fait notre admiration,

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Mme le professeur TUBIANA-MATHIEU ,

Professeur des universités de cancérologie médicale,

Médecin des hôpitaux,

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail,

Votre disponibilité et votre enseignement de la cancérologie ont fait notre admiration,

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Mr le professeur AUBARD,

Professeur des universités de gynécologie obstétrique,

Chirurgien des hôpitaux,

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail,

Vos qualités chirurgicales et votre enseignement de la gynécologie ont fait notre admiration,

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le docteur GROUSSEAU,

Chirurgien digestif et générale,

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Le semestre passé à tes cotés a été tellement enrichissant tant sur le plan pratique que sur le plan humain. Ta passion, ton enthousiasme et ton optimisme surtout envers tes élèves sont les qualités que j'ai préférées même si la liste est loin d'être exhaustive. Je suis particulièrement honorée de pouvoir me compter dans la liste de tes nombreux disciples.

A toutes les personnes ayant participé à ce projet,

A l'équipe du bloc et particulièrement les CHIPEUSES : Nathalie, Géraldine et Myriam

Aux attachés de recherche clinique et notamment Sandrine Naturel

Au service de l'UFRCB : Sandrine LUCE, Anaïs LABRUNIE, Pr Preux

Sandrine LAVAU-DENES,

Aux anesthésistes-réanimateurs du service

Aux centres investigateurs associés

Remerciement à ma tribu aussi grande soit-elle, et tout particulièrement :

A Vincent,

Pour ton soutien constant, pour ton amour et pour ta compréhension.

Pour être mon énergie et ma motivation de tous les jours.

Que ce travail soit l'expression de mon amour et de ma profonde reconnaissance.

A mes parents,

Pour m'avoir toujours montrer l'exemple. Pour avoir fait de vos enfants une priorité.

Que vos efforts trouvent aujourd'hui une part de récompense.

A Juju et titou,

Pour votre amour. Ma juju que cet enfant à venir t'apporte tout le bonheur que tu mérites. Mon titou reste comme tu es.

A ma grand-mère,

Pour toujours croire en nous et pour ton amour.

A la mémoire de mon arrière grand-mère,

J'ai plaisir à imaginer ce qu'aurait été ta fierté aujourd'hui.

A mes beaux parents,

Pour votre disponibilité, leur dévouement pour vos petits enfants et pour vos encouragements.

A mon oncle et ma tante,

Pour m'avoir appris la valeur du travail bien fait.

A ma cousine,

Pour son soutien.

A ma marraine,

Pour avoir toujours cru en moi.

A mes deux filleuls petit Jean et Jullia,

A mes collègues et amis :

Anne, Juvénal, David et Nico

Pour avoir été comme des grands frères et grande sœur pendant 5 ans, toujours disponible et de bon conseil.

Fabien, Ali et les « petits » Niki, Abdel et Etienne.

Pour vos qualités personnelles et professionnelles. Pour les moments déjà passés et ceux à venir.

A Nadège et benoît

Pour être toujours à mes cotés depuis toutes ces années

Tous mes autres co-internes de l'internat de Limoges.

.

A tout le personnel des services avec lequel j'ai travaillé durant mon internat,

Pour l'accueil bienveillant et chaleureux qu'il m'a réservé :

Chirurgie viscérale, Chirurgie digestive, CTCV, Chirurgie pédiatrique, Urologie, Saint Junien et à ce nouveau service de Chirurgie digestive.

A mes deux petits amours.

Jeanne et Alexandre,

Vous êtes notre plus belle réussite et notre plus grande fierté.

SOMMAIRE

Introduction

p 18

Prérequis

p 19-39

I. EPIDEMIOLOGIE ET PRINCIPE DE BASE DES TRAITEMENTS DES CANCERS COLORECTAUX ET OVARIENS

A. Cancer colorectal

1. Epidémiologie des cancers du colon et du rectum
2. Classification du cancer colorectal
3. Prise en charge thérapeutique du cancer du colon et du haut rectum

B. Cancer de l'ovaire

1. Epidémiologie des cancers de l'ovaire
2. Classifications des cancers de l'ovaire
3. Prise en charge thérapeutique des cancers de l'ovaire

II. LA CARCINOSE PERITONEALE

A. Définition

B. Epidémiologie de la carcinose péritonéale

C. Physiopathologie du péritoine

1. Liquide péritoneal
2. Système lymphatique

D. Physiopathologie de la carcinose péritonéale

1. Première étape : migration dans la CP (invasion transcoelomique)
2. Deuxième étape : invasion transpéritonéale

E. Présentation clinique

F. Diagnostic et imagerie

1. Echographie
2. Tomodensitométrie (TDM)
3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)
4. Tomodensitométrie par émission de positons (TEP)
5. TEP scan versus IRM de diffusion

III. DIFFERENTES CLASSIFICATIONS

- A. Classification de Gilly
- B. L'index péritonéal de Sugarbaker

IV. DEVELOPPEMENT DU TRAITEMENT INTRAPERITONEAL

- A. Historique
- B. Description de la technique princeps
 1. La chirurgie de cytoréduction
 2. La chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale

V. AVANTAGES DE L'ADMINISTRATION INTRAPÉRITONÉALE ET AGENTS UTILISÉS

- A. Bases de l'administration intrapéritonéale de chimiothérapie
- B. Présentation de certains agents utilisés.
 1. Le cisplatine
 2. La doxorubicine
 3. La gemcitabine
 4. Le mephalan
 5. L'irinotecan
 6. La Mitomycine C
 7. Le Paclitaxel
 8. L'oxaliplatine
- C. Pharmacocinétique
- D. Effets de l'hyperthermie

VI. RATIONNEL DE L'ETUDE

Patients et méthode

p 40-52

- I. TYPE D'ETUDE
- II. CENTRES PARTICIPANTS ET INVESTIGATEURS
- III. OBJECTIFS DE L'ETUDE
- IV. POPULATION DE L'ETUDE
- V. CRITERES D'INCLUSION
- VI. CRITERES D'EXCLUSION
- VII. CRITERES D'ELIGIBILITE
- VIII. SCHEMA DE L'ETUDE
- IX. DEROULEMENT PRATIQUE AVANT LA PROCEDURE
- X. DEROULEMENT PRATIQUE DE LA PROCEDURE
 - A. Installation
 - B. Voie d'abord
 - C. Le geste chirurgical
 - 1. Péritonectomie : principes généraux
 - 2. Omentectomie
 - 3. Traitement des lésions pelviennes
 - 4. Curage ganglionnaire
 - 5. Traitement de l'hypochondre droit
 - 6. Traitement de l'hypochondre gauche
 - 7. Traitement du grêle et du mésentère
 - 8. Traitement du colon
 - 9. Traitement de la paroi
 - 10. Rétablissement de la continuité digestive

- D. LA CHIP
 - 1. Installation et mise place de la machine
 - 2. Température de traitement
 - 3. Type de chimiothérapie
 - 4. Temps de traitement
 - 5. Fin de la procédure
 - 6. Drainage et fermeture

XI. DEROULEMENT PRATIQUE APRES LA PROCEDURE

- A. Surveillance post opératoire immédiate
- B. Surveillance et suivi pendant 2 ans

XII. ANALYSES STATISTIQUES

- A. Analyse descriptive
- B. Analyse principale
- C. Analyse secondaire

Résultats

p 53-61

- I. INCLUSIONS
- II. AGE ET SEXE RATIO
- III. ORIGINE
- IV. PROCEDURE
- V. MORBI-MORTALITE
- VI. SURVIE

Discussion

p 62-78

- I. INCLUSION

- II. CRITERE DE JUGEMENT
- III. POPULATION
 - A. Age
 - B. Origine
- IV. LA CHIP
- V. MORTALITE POST-OPERATOIRE
- VI. MORBIDITE
- VII. SURVIE
 - C. Survie globale
 - D. Survie sans récurrence
 - E. Récurrence péritonéale
- VIII. Moyens mis en œuvre et difficultés rencontrées
 - F. Le coût de la procédure
 - G. Les formations
 - H. Prise en charge du patient
- IX. POUR DEMAIN

Conclusion

p 79

Bibliographie

INTRODUCTION

La carcinose péritonéale (CP) a longtemps été synonyme de stade terminal incurable au même titre que les métastases hépatiques dans les cancers coliques. Comme pour les métastases hépatiques, une approche agressive a été mise au point pour la CP avec un essor plus important ces dix dernières années. Depuis 15 ans, la nécessité de la prise en charge de ces patients a fait évoluer la recherche clinique et fondamentale.

La Chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) réalisée immédiatement après l'exérèse complète de la CP a été développée dans le but d'obtenir une rémission complète chez certains patients, ce qui serait une avancée thérapeutique majeure, car jusqu'à présent, avec les traitements usuels, la quasi-totalité (90%) de ces patients décède dans les 2 ans qui suivent le diagnostic de CP [1].

Cependant, les modalités de la CHIP et le ciblage de ses bonnes indications ne sont pas encore consensuels ni entièrement validés dans certaines indications. Beaucoup de points techniques restent à définir. De ce fait, la quasi-totalité des CHIP sont pour le moment réalisées en centre expert et dans le cadre de protocoles de recherche.

L'intérêt pour cette prise en charge, nous a donc amené à proposer au CHRU de Limoges le développement de cette technique dans le cadre d'un protocole de recherche clinique. Cette étude de phase II prospective devait essentiellement évaluer la reproductibilité des résultats publiés et la faisabilité pour des centres « novices ».

Après présentation de cette pathologie péritonéale et des bases de cette technique, ce sont donc le rationnel, le déroulement et les résultats de cette étude que nous rapportons et discutons dans ce travail.

PRE-REQUIS

I. EPIDEMIOLOGIE ET PRINCIPE DE BASE DES TRAITEMENTS DES CANCERS COLORECTAUX ET OVARIENS

A. Cancer colorectal

1. Epidémiologie

L'incidence du cancer colorectal en France en 2010 est estimée à 40000 nouveaux cas par an, il représente 17400 décès par an. C'est le 3^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme derrière le cancer de la prostate et le cancer du poumon et le 2^{ème} cancer chez la femme derrière celui du sein. Sur les 40000 nouveaux cas par an 2/3 des cancers atteignent le colon et 1/3 le rectum. Le cancer colorectal est la deuxième cause de mortalité par cancer en France après le cancer du poumon. La moitié de ces cancers sont diagnostiqués entre 50 et 74 ans. Le taux de survie à 5 ans tous stades confondus est de 57% en France et 61% aux USA. Le pronostic est étroitement lié au stade de la maladie au moment du diagnostic. Selon les données françaises, le taux de survie à 5 ans varie de 94% pour les stades I à 5% pour les stades IV [2]. Selon les données américaines, le taux de survie relative à 5 ans des patients diagnostiqués entre 2001 et 2007 est de 90,1% pour le stade local contre 69,2% pour le stade régional (envahissement ganglionnaire) et 11,7% à pour le stade métastatique[3]. La CP est synchrone chez 5 à 15% des patients atteints d'un cancer colorectal et 10 à 35% des patients récidivant ont une maladie péritonéale isolée [4].

2. Classification du cancer colorectal

Une nouvelle classification a été récemment adoptée par l'AJCC (American Joint Cancer Committee) et l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer), TNM 7ème édition, applicable depuis janvier 2010. L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé par l'UICC et l'AJCC.

Tableau 1 TNM 2009 (7ème édition)

<p>Tis : intra-épithéliale ou intramuqueuse T1 : sous-muqueuse T2 : musculéuse T3 : sous-séreuse T4a : pénétration du péritoine viscéral T4b : envahissement d'un organe de voisinage</p>
<p>N0 : pas de métastase ganglionnaire N1a : 1 ganglion envahi N1b : 2-3 ganglions envahis N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, dans le cadre d'une absence de ganglions lymphatiques métastatiques N2a : 4-6 ganglions envahis N2b : > 7 ganglions envahis.</p>
<p>M0 : pas de métastase M1a : métastases à distance confinées à un organe M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique ou atteinte du péritoine.</p>

Tableau 2 classification par stade UICC 2002

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1-2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade IIIA	pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3-T4a N1N1cM0, pT2 T3N2aM0, pT1 T2N2bM0
Stade IIIC	p T4a N2a M0; p T3, T4a N2b M0; pT4b N1-N2M0
Stade IVA	tout T, Tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b

3. Prise en charge thérapeutique du cancer du colon et du haut rectum

Traitement de référence selon les stades :

Stade I= chirurgie seule

Stade II = chirurgie + chimiothérapie adjuvante si facteurs de mauvais pronostique

Stade III= chirurgie + chimiothérapie adjuvante

Stade IV = chimiothérapie néoadjuvante +/- chirurgie

Pour les CP, une résection complète des lésions suivie de chimiothérapie intra-péritonéale (CIP) +/- hyperthermie (CHIP) est proposée depuis plusieurs années en centre expert.

B. Cancer de l'ovaire

1. Epidémiologie cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est la septième cause de cancer chez la femme. Son incidence est estimée à 4430 nouveaux cas (derrière le cancer du sein, du côlon, du poumon, de la thyroïde, de l'endomètre et les lymphomes non hodgkiniens). L'âge médian lors du diagnostic est de 65 ans. Le cancer de l'ovaire est la quatrième cause de décès par cancer chez la femme derrière le cancer du sein, du côlon et du poumon avec plus de 3 000 décès estimés en 2008. En effet, en raison d'un diagnostic souvent tardif, son pronostic reste sombre, les trois quarts de ces cancers étant diagnostiqués à un stade avancé (stades IIIB à IV). La survie à 5 ans, tous stades confondus, est d'environ 45 %, elle est respectivement de 35% et 22% pour les stades III et IV [5].

2. Classifications des cancers de l'ovaire

La classification anatomo-clinique la plus utilisée est celle de la Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens (F.I.G.O.).

Tableau 3 Classification FIGO et correspondance avec la classification TNM (2002)

Stades FIGO	Classification TNM	
I	T1	Tumeur limitée au ovaires
IA	T1a	Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte
IB	T1b	Tumeurs des deux ovaires avec capsules intactes
IC	T1c	Rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
II	T2	Tumeur ovarienne étendue au pelvis
IIA	T2a	Extension à l'utérus et /ou aux trompes
IIB	T2b	Extension aux autres organes pelviens
IIC	T2c	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
III	T3 et/ou N1	Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales
IIIA	T3a	Métastases péritonéales microscopiques
IIIB	T3b	Métastases péritonéales macroscopiques ≤ 2cm
IIIC	T3c et/ou N1	Métastases péritonéales macroscopiques ≥ 2cm et/ou adénopathies régionales
IV	M1	Métastases à distance (autres que péritonéales)

3. Prise en charge thérapeutique des cancers de l'ovaire

La prise en charge des cancers de l'ovaire à l'heure actuelle en France est résumée dans le tableau ci-dessous. Elle repose sur la chirurgie carcinologique associée ou non à la chimiothérapie.

Tableau 4 Résumé des modalités de prise en charges

Stade	Chirurgie	Chimiothérapie IV	Chimiothérapie IP
IA/IB G1	+	-	-
IA/IB G2	+	A discuter	-
IA/IB G3, IC et cellules claires	+	+	-
II à IIIB	+	+	A discuter
IIIC	+	+	A discuter
IV	A discuter	+	-

II. LA CARCINOSE PERITONEALE

A. Définition

La CP est l'atteinte du péritoine par une tumeur maligne, quelle qu'en soit l'origine primitive ou secondaire. Elle peut être isolée ou associée à des métastases viscérales et, ou ganglionnaires. La présence d'une CP témoigne d'une maladie néoplasique évoluée et est généralement associée à une courte survie. La CP est cependant une entité hétérogène qui regroupe des affections dont le pronostic dépend du primitif. En effet, le pronostic de la carcinose péritonéale d'origine ovarienne est meilleur que celui d'origine colorectale, lui-même meilleur que ceux d'origine gastrique ou pancréatique.

B. Epidémiologie de la carcinose péritonéale

La CP peut être primitive ou secondaire. Tous les cancers et notamment les cancers digestifs et quasiment tous les cancers gynécologiques peuvent donner une CP. Environ deux tiers de l'ensemble des CP sont d'origine digestive et un tiers d'origine non digestive. Plus de la moitié des CP d'origine non digestive sont d'origine ovarienne. Parmi les CP d'origine digestive, 50 à 60 % sont d'origine colorectale, 20 % d'origine pancréatique, 20 % d'origine gastrique, et le reste d'origines diverses (vésicule, grêle, sarcome, anus) [6]. Les CP d'origine colorectale et ovarienne représentent donc à elles seules la moitié des CP secondaires.

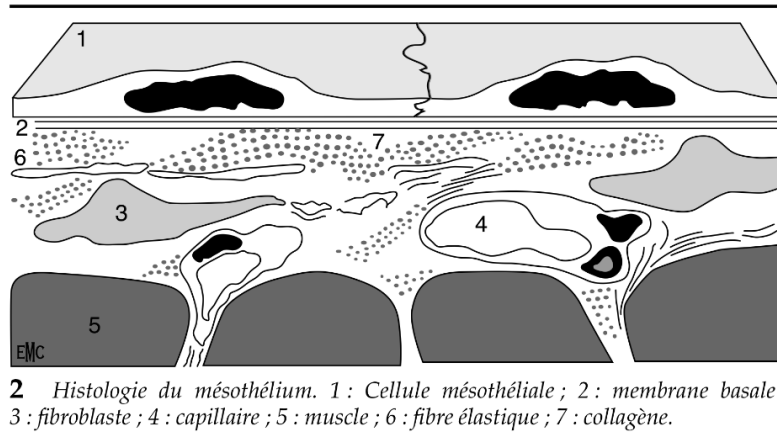
La survie des patients porteurs d'une CP est difficile à évaluer. Elle dépend avant tout du cancer primitif, mais aussi de l'étendue de la CP et du type de chimiothérapie administrée.

Une étude rétrospective sur 3019 patients porteurs d'un cancer colorectal a été publiée en 2002, 13% des patients présentaient une CP, la survie médiane était de 7 mois avec une chimiothérapie de type 5 fluoro-uracile et acide folinique [7]. Une étude plus récente, de 2009, montrait, pour les CP d'origine colorectale traitées par chimiothérapie systémique type irinotécan ou oxaliplatine, une survie médiane de 23.9 mois et une survie globale de 65% à 2 ans et de 13% à 5 ans [8].

C. Physiopathologie du péritoine

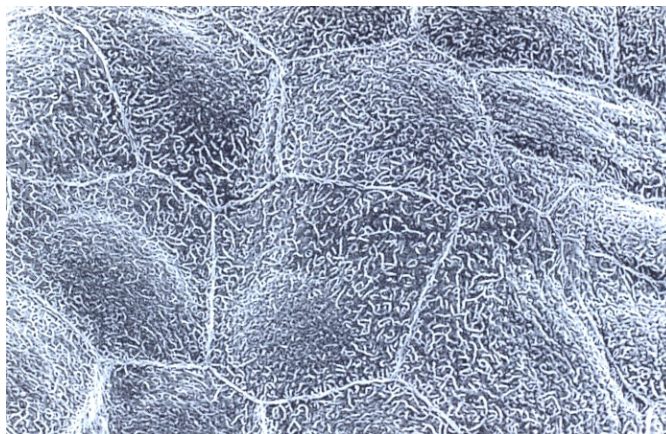
La compréhension de la physiopathologie de la dissémination péritonéale est à la base des nouveaux traitements. La cavité péritonéale est un espace virtuel recouvert par une monocouche de cellules mésothéliales qui forme une séreuse (figure 1).

Figure 1 histologie du péritoine [10]



Les cellules mésothéliales sont pourvues de microvillosités et de vésicules de pinocytose (figure 2). Les microvillosités présentent des variations considérables, tant en longueur qu'en diamètre ou qu'en nombre (les longueurs varient de 0.04 à 2.5 μ , les diamètres de 0.04 à 0.08 \AA et les densités de 230/mm² sur le péritoine de la vessie à 600/mm² au niveau du diaphragme. Le péritoine recouvre un tissu conjonctif composé de cellules interstitielles bordées d'un riche réseau de capillaires et de conduits lymphatiques. Appelée membrane péritonéale, ou péritoine, cet ensemble a une épaisseur variable selon les endroits en moyenne de 90 μ m [9].

Figure 2 : péritoine au microscope électronique



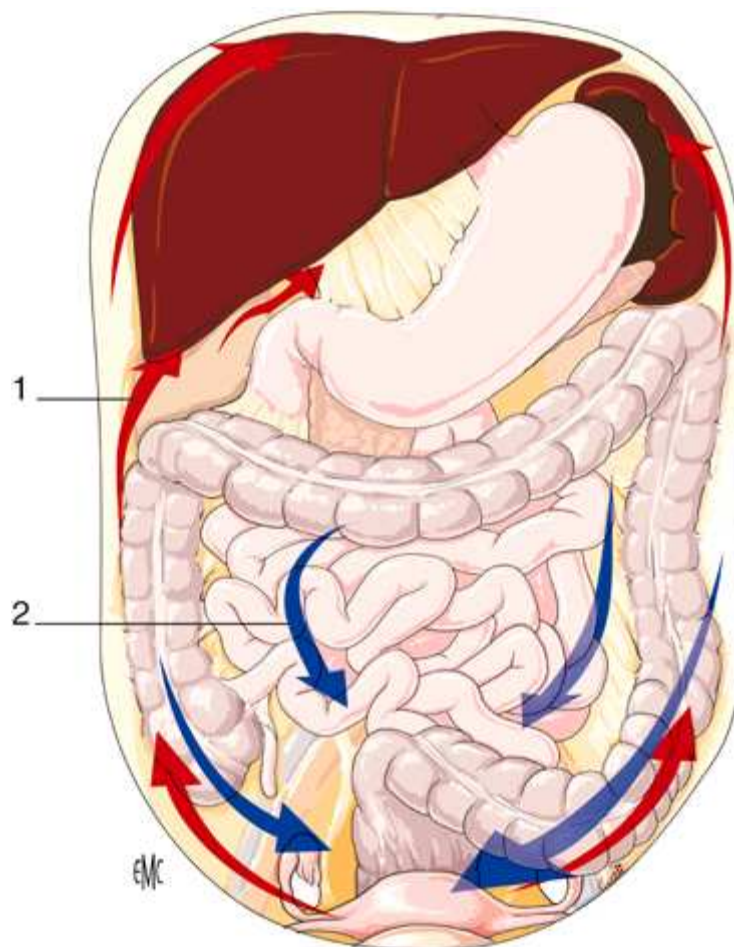
Le péritoine est séparé en deux parties distinctes : le péritoine pariétal qui représente 10% de la surface péritonéale, avec une vascularisation de type somatique identique à celle de la paroi abdominale et le péritoine viscéral qui représente 90% de la surface péritonéale et qui a une vascularisation de type splanchnique, son drainage veineux étant donc assuré par le système porte.

1. Liquide péritonéal

Les cellules mésothéliales sécrètent une petite quantité de liquide riche en phospholipides (surfactant) ce qui favorise les mouvements des organes entre eux. La surface péritonéale (équivalente à la surface corporelle) a une grande capacité d'absorption pour les fluides et les protéines de faible poids moléculaires. Les protéines de haut poids moléculaires et le matériel cellulaire ne peuvent pas traverser la membrane basale et sont plutôt absorbés via des canaux lymphatiques. Cette absorption se fait à travers des pores de taille variables allant de 3 à 12 μm appelés stomates. Via ces pores, le liquide sécrété par les cellules mésothéliales est absorbé puis retourne en partie vers la circulation portale [4]. Ces stomates sont principalement situés sur le grand omentum et en regard des coupes diaphragmatiques, leurs occlusions précoces en cas de carcinose péritonéale contribuent à la création d'une ascite maligne [11].

Le mouvement du liquide intra abdominal, aussi appelé courant ascitique, est déterminé par la gravité, par le mouvement des coupes diaphragmatiques et par le péristaltisme intestinal [12] (figure 3). Ce mouvement explique, en partie, la distribution des implants de CP au niveau du quadrant inférieur droit, sur la coupole diaphragmatique droite, sur le grand et le petit omentum et au niveau du cul de sac de Douglas [13].

Figure 3 : Mouvements des liquides dans la cavité péritonéale



1. Courant ascendant ; 2. Courant descendant [14].

2. Système lymphatique

Le système lymphatique péritonéal est formé d'agrégats de macrophages et de lymphocytes (équivalent au système lymphatique ganglionnaire). Ces agrégats sont appelés taches laiteuses de Ranvier ou «Milky spots » et contribuent à piéger les cellules cancéreuses en agissant comme filtres immunologiques [9]. Les taches laiteuses de Ranvier sont présentes sur environ 65% de la surface péritonéale, leur répartition est hétérogène, on les retrouve en quantité importante dans le grand omentum, dans le petit omentum, à la jonction du mésentère et de l'intestin grêle, dans le cul de sac de Douglas et aussi au niveau de l'appendice, ce qui correspond à une distribution fréquente des implants de la CP.

Au niveau du cul de sac de Douglas, le réseau lymphatique se draine en sous péritonéal puis vers les ganglions iliaques. Au niveau du diaphragme, le drainage lymphatique communique avec le réseau sous pleural. L'absence de stomates et de taches laiteuses sur la capsule de Glisson et sur la capsule splénique explique l'atteinte plus tardive de ces structures lors de la progression d'une CP [4].

D. Physiopathologie de la carcinose péritonéale

1. Première étape : migration dans la cavité péritonéale (invasion transcoelomique)

Bien que l'envahissement par voie lymphatique et vasculaire caractérise habituellement la propagation de la plupart des cancers, l'invasion transcoelomique représente le mode d'apparition le plus fréquent de la CP [15]. L'apparition de CP par voie hématogène, dite systémique, est décrite mais extrêmement rare et habituellement le signe d'une maladie systémique avancée. La libération de cellules tumorales et leur migration dans la cavité péritonéale, peut survenir principalement de deux façons soit pathologique (liée à la progression tumorale) soit iatrogénique [13].

La progression transmurale du primitif entraîne la libération de cellules néoplasiques libres dans la cavité abdominale. Cette situation est observée lorsque l'invasion tumorale traverse l'organe atteint jusqu'à la couche de péritoine viscéral qui la recouvre (séreuse). On note alors une diminution de l'expression de l'E-cadhérine et une surexpression de la N-cadhérine, ce phénomène est expliqué par l'acquisition d'un phénotype tumoral invasif lors de la transition épithélium-mésenchyme [4].

La croissance d'une lésion non invasive comme le cystadénocarcinome ovarien jusqu'à perforation peut également mener à une dissémination de cellules néoplasiques dans la cavité abdominale. L'absence de péritoine au niveau des ovaires explique le pourcentage plus élevé de CP dans les cancers de l'ovaire.

La dissémination iatrogénique per-opératoire, soit par perte sanguine (qui contient des cellules néoplasiques potentiellement viables), soit par extravasation via les lymphatiques disséqués ou encore par traumatisme de la tumeur, représente un mode fréquent de contamination de la cavité péritonéale menant à une CP [16].

Une fois libres dans la cavité abdominale, les cellules tumorales sont transportées passivement dans le liquide péritonéal. De la même manière que les cellules néoplasiques libérées dans la circulation

systémique ne donnent pas toutes des métastases, une cytologie positive du liquide péritonéal n'entraîne pas obligatoirement une CP. La quantité et la qualité des cellules libérées dans la cavité péritonéale est importante. Ceci étant, le rendement de l'implantation tumorale intrapéritonéale est bien supérieur que le celui des cellules tumorales en systémique. En effet, les étapes de l'implantation péritonéale sont moins nombreuses qu'en systémique et nécessitent une moins grande agressivité des cellules tumorales [6].

2. Deuxième étape : invasion transpéritonéale

L'adhésion et l'invasion des cellules néoplasiques à travers la séreuse péritonéale nécessite une deuxième étape qui peut s'expliquer par deux mécanismes différents : l'envahissement transmésothélial et l'envahissement translymphatique.

- Processus transmésothélial

Le processus transmésothélial implique une réorganisation du cytosquelette des cellules mésothéliales stimulées par la sécrétion de cytokines par les cellules tumorales libres dans la cavité péritonéale. Ce phénomène entraîne une contraction des cellules mésothéliales et permet ainsi aux cellules tumorales de migrer entre les cellules mésothéliales et d'atteindre la membrane basale pour s'y lier grâce à des mécanismes d'adhésion cellulaire impliquant les intégrines [4]. La molécule de surface CD44, souvent présente à la surface des cellules cancéreuses et dont la surexpression dans certains cas de CP d'origine gastrique et colorectale a été démontrée [17], contribue également à lier les cellules tumorales à la membrane basale.

- Processus translymphatique

Le processus translymphatique, quant à lui, implique l'envahissement de la membrane basale et du tissu conjonctif via les stomates décrits plus haut. Ce phénomène d'envahissement est plus rapide que le processus transmésothélial [4].

Une fois l'adhésion acquise par l'un des deux processus précédents, les cellules tumorales envahissent le tissu conjonctif de soutien. La dégradation du tissu conjonctif est la conséquence de la libération de par les cellules tumorales. Les cellules néoplasiques vont ensuite se multiplier sous l'influence de divers facteurs de croissance, tels le TGF- β , l'EGF, FGF ainsi que les métalloprotéinases matricielles, qui stimulent la prolifération tumorale et l'angiogénèse.

- Facteurs favorisants

Les surfaces cruentées de la membrane péritonéale créées lors du geste chirurgical, exposent la matrice extracellulaire sur laquelle les cellules néoplasiques peuvent s'implanter sans avoir à traverser les cellules mésothéliales [11, 18]. De plus, l'amorce de la cicatrisation joue un double rôle dans la favorisation de l'implantation tumorale. Le premier rôle est la sécrétion de nombreux facteurs de croissance. Le deuxième rôle est le dépôt, sur les sites traumatisés, de fibrine qui a pour effet d'emprisonner les cellules tumorales en place et de créer un milieu de croissance favorable appelé zone sanctuaire.

E. Présentation clinique

Quelle que soit la lésion primitive, la présentation clinique des patients porteurs d'une CP est commune. Mise à part la palpation de masse à l'examen abdominal ou de granulation lors des touchers pelviens, il n'y a pas de signe spécifique de la CP. La CP peut également être découverte fortuitement lors d'une intervention chirurgicale. Les patients avec une importante atteinte péritonéale vont fréquemment présenter une ascite massive et réfractaire, des signes d'obstruction intestinale et une asthénie marquée. Cette présentation est habituellement celle de patients connus comme porteurs d'une tumeur non résécable mais elle peut aussi survenir comme présentation initiale ou lors d'une surveillance de cancer. La douleur abdominale peut devenir importante et invalidante.

F. Diagnostic et imagerie

Le diagnostic de certitude est, comme pour toutes tumeurs, histologique. Ceci étant, si le primitif est au préalable connu, et que l'imagerie est typique, le stade de CP peut être affirmé. L'imagerie de la CP est cependant d'interprétation difficile et nécessite un radiologue expérimenté.

1. Echographie

Le principal signe retrouvé à l'échographie est la présence de liquide dans le péritoine. L'échographie est très sensible pour la détection d'une faible quantité de liquide péritonéal, à condition de le chercher dans les zones déclives : cul-de-sac de Douglas, espace inter hépatorénal. Les épanchements plus abondants vont se collecter également dans les gouttières pariéto-coliques et dans la région médiane dans les replis mésentériques à l'étage sous-mésocolique, dans les espaces sous-phréniques droit et l'arrière cavité des épiploons à l'étage sus-mésocolique. L'atteinte de la graisse épiploïque est visible en échographie sous la forme d'un fin treillis avec un tractus hypoéchogène et associé à des nodules souvent hypoéchogènes. Les sondes à haute fréquence permettent de détecter des nodules de petite taille sur le péritoine pariétal antérieur par l'interruption focale de l'hyperéchogénicité du péritoine. [19]

2. Tomodensitométrie (TDM)

Cet examen doit être pratiqué depuis la symphyse pubienne jusqu'au dôme hépatique avec injection intraveineuse de produit de contraste. Comme avec l'échographie l'ascite est le signe le plus souvent rencontré, elle est présente chez 70% des malades mais elle est non spécifique. La tomodensitométrie est particulièrement efficace dans la recherche des petits épanchements péritonéaux. Lorsque l'ascite est peu abondante, elle se retrouve dans le cul-de-sac de Douglas au niveau pelvien et, dans l'espace sous-phrénique droit et l'espace inter hépatorénal au niveau abdominal. [19]

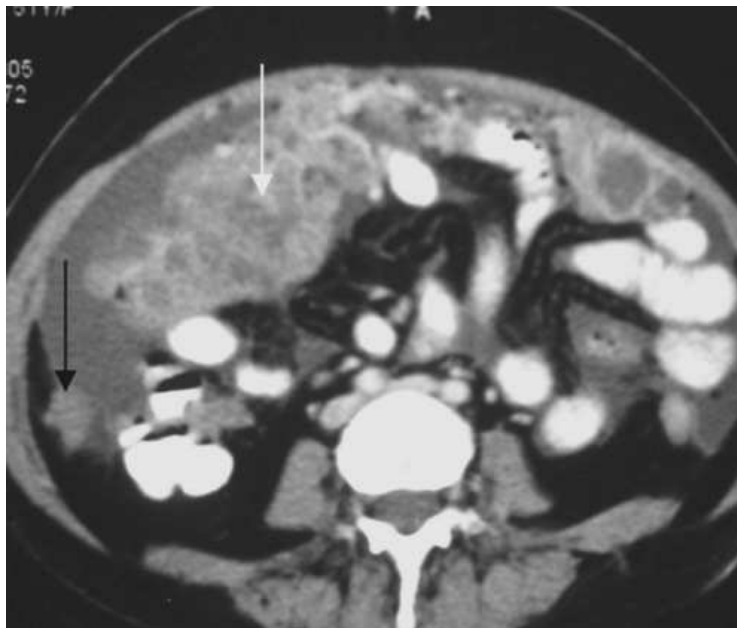
Le scanner multidétecteur permet une meilleure acquisition volumique, cette amélioration a permis la détection de nodules de plus en plus petits. La limite inférieure de détection admise est maintenant de 5mm. La sensibilité du TDM varie de 60 à 93% selon les études. Sa spécificité est meilleure et varie de 93 à 96%. [20,21]

Les signes d'atteintes péritonéales sont :

- Envahissement du grand omentum.

Le grand omentum est visualisé chez les sujets sains en avant des anses intestinales et du côlon, c'est un petit espace graisseux dont l'analyse doit être systématique et minutieuse. A ce niveau, le grand omentum peut être repéré lorsqu'il est pathologique. Lorsqu'il est atteint on retrouve une densité plus élevée que la graisse normale associée à des petits nodules isodenses. Au stade plus évolué on retrouve une masse solide séparant le côlon ou le grêle de la paroi abdominale antérieure et donnant l'image du « gâteau épiploïque » (figure 3).

Figure 4 : gâteau épiploïque



- Envahissement péritonéal

L'envahissement péritonéal se traduit généralement par un épaissement péritonéal diffus ou nodulaire se rehaussant après injection de produit de contraste. Ces images sont le plus souvent retrouvées au niveau de la coupole diaphragmatique droite, du cul-de-sac de Douglas et de la gouttière pariéto-colique droit. Au niveau de la région sous-diaphragmatique droite les nodules peuvent simuler des métastases hépatiques en exerçant une empreinte sur la surface hépatique (scalloping) (figure 4).

Figure 5 : Atteinte de la coupole droite simulant des métastases hépatiques



Les implants péritonéaux et épiploïques d'origine ovarienne (en particulier les cystadénocarcinomes séreux) peuvent parfois se calcifier. Ces calcifications peuvent être le seul signe d'essaimage péritonéal. Elles permettent d'augmenter le taux de détection des métastases péritonéales par TDM.

- Atteinte mésentérique

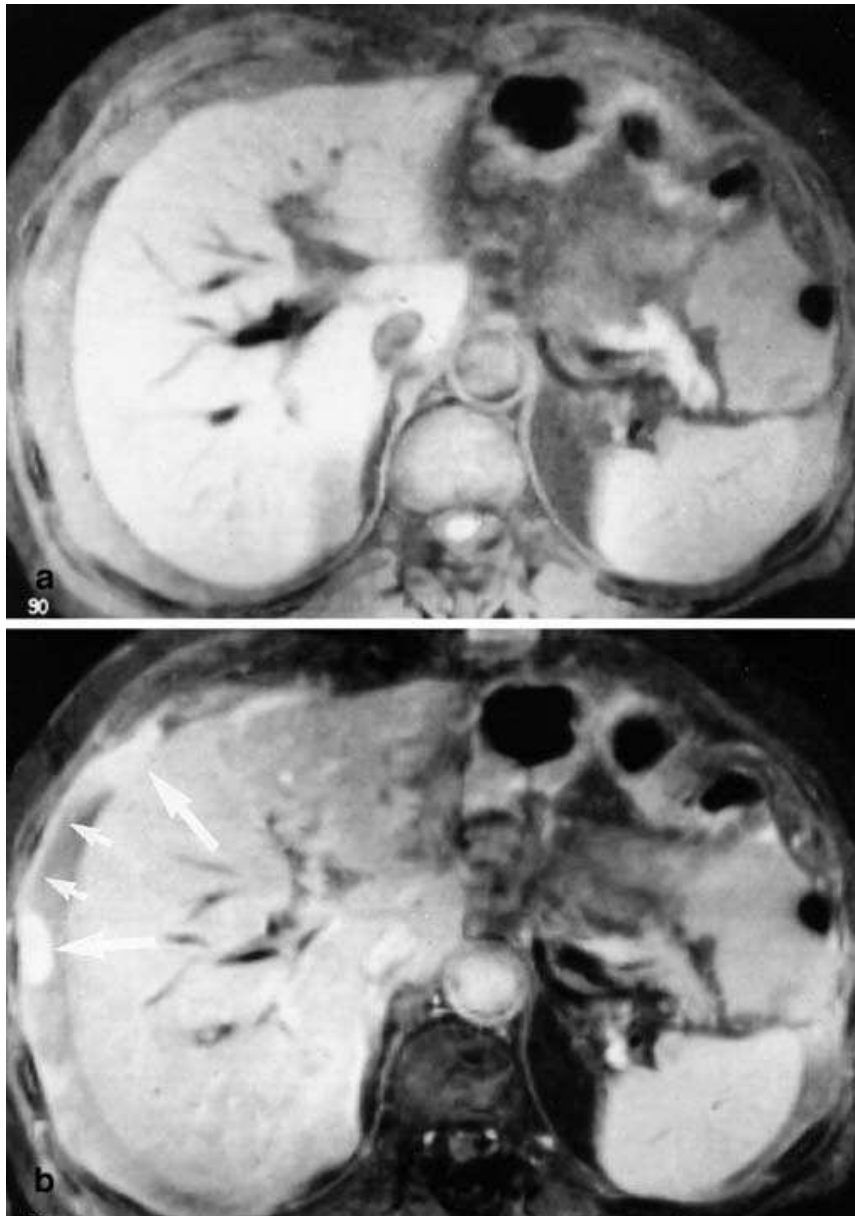
L'infiltration du mésentère peut se traduire par une fixation anormale des anses grêles avec un épaissement des parois digestives, par une augmentation de la densité de la graisse mésentérique, par une rétraction des structures mésentériques donnant l'aspect d'une infiltration stellaire du mésentère ou par un ou plusieurs nodules mésentériques. Ces nodules peuvent confluer pour parfois donner naissance à une masse plus ou moins volumineuse.

3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Tempany and al. [22] ont montré que le scanner et l'IRM étaient équivalents pour la détection de la carcinose péritonéale (sensibilité de 92 et 95% respectivement), avec une chute de leur sensibilité pour les nodules de taille inférieure à 2 cm. La sensibilité de l'IRM pour la détection des nodules de CP est variable en fonction de sa localisation : moins bonne près de la vessie et des uretères, et sur les anses digestives [23].

La dissémination péritonéale apparaît en isosignal T2 et hypersignal sur la séquence de diffusion b1000 chez tous les patients. Grâce à sa très bonne résolution en contraste, la séquence de diffusion semble faciliter la détection des implants péritonéaux, qui apparaissent en hypersignal par rapport aux autres organes. Elle ne nécessite pas d'injection intraveineuse de produit de contraste, ni d'ingestion orale de produit de contraste [24].

Figure 6 : IRM avant et après gadolinium



Prise de contraste des nodules de la coupole droite après gadolinium

4. Tomographie par émission de positons (TEP)

La TEP au fluoro-désoxy-glucose (FDG) permet de détecter les amas cancéreux qui présentent une augmentation supra physiologique du métabolisme du glucose. La TEP permet ainsi d'évaluer d'un point de vue métabolique les patients atteints de carcinose péritonéale et s'est établi comme un outil diagnostique particulièrement utile et performant en oncologie au cours des dernières années. La TEP a une sensibilité supérieure à 85% pour détecter la carcinose péritonéale, mais sa faible spécificité, due à l'accumulation normale du FDG dans plusieurs organes intra abdominaux, peut entraîner de nombreux faux positifs [25]. Les CP secondaires aux adénocarcinomes mucineux ne sont habituellement pas visibles au TEP, ce qui entraîne de nombreux faux négatifs dans ce groupe de patients. Pour pallier ce problème, l'utilisation combinée de la TEP et de la TDM, s'avère prometteur

[26]. La combinaison des deux examens permet d'obtenir une image anatomique superposée aux sites de forte captation de FDG et ainsi de différencier l'activité pathologique secondaire aux implants de carcinose de l'activité physiologique normalement observée au niveau abdominal. L'utilisation de la TEP est aussi très utile pour identifier des métastases extra abdominales. Les coûts élevés, les artéfacts de mouvements causant une discordance de superposition et la faible sensibilité pour les métastases infra centimétriques sont les principales limitations de cet examen.

5. TEP scan versus IRM de diffusion

Le TEP-scanner au FDG et l'IRM de diffusion apparaissent comme des techniques au moins aussi sensibles que la TDM pour le diagnostic de CP des cancers digestifs et ovariens. L'IRM de diffusion pourrait avoir un avantage du fait de sa meilleure résolution spatiale. Cependant, il existe également des risques de faux négatifs en cas de lésions péritonéales millimétriques [27]. En l'absence de nouvelles études la TDM reste l'examen de référence.

III. DIFFERENTES CLASSIFICATIONS

L'évaluation de l'étendue de la CP repose sur des classifications avec calculs de score. Ces classifications sont réalisées lors d'explorations chirurgicales. Quatre classifications différentes sont employées :

- la classification de GILLY
- la classification de Sugarbaker (PCI)
- la classification simplifiée du PCI (SPCI) mis en place par Zoetmulder et Verwaal. Son utilisation a été validée dans le pseudomyxome et la CP d'origine colorectale mais elle est peu utilisée en pratique et dans la littérature.
- la classification japonaise (P System) utilisée uniquement dans la CP d'origine gastrique.

A. Classification de Gilly

La classification de Gilly (Tableau 5), publiée en 1994, prend en compte la taille et la distribution des implants tumoraux lors de l'exploration ouverte de la CP. Son utilité fut validée dans l'étude EVOCAPE 1 qui comptait plus de 350 patients. Cette classification a un bon indice pronostique. Les avantages de cette classification sont sa simplicité d'utilisation et sa reproductibilité. Cependant, elle n'est pas assez précise pour donner un indice fiable du potentiel de résection complète et notamment elle ne donne pas de classification au niveau de l'intestin grêle [28].

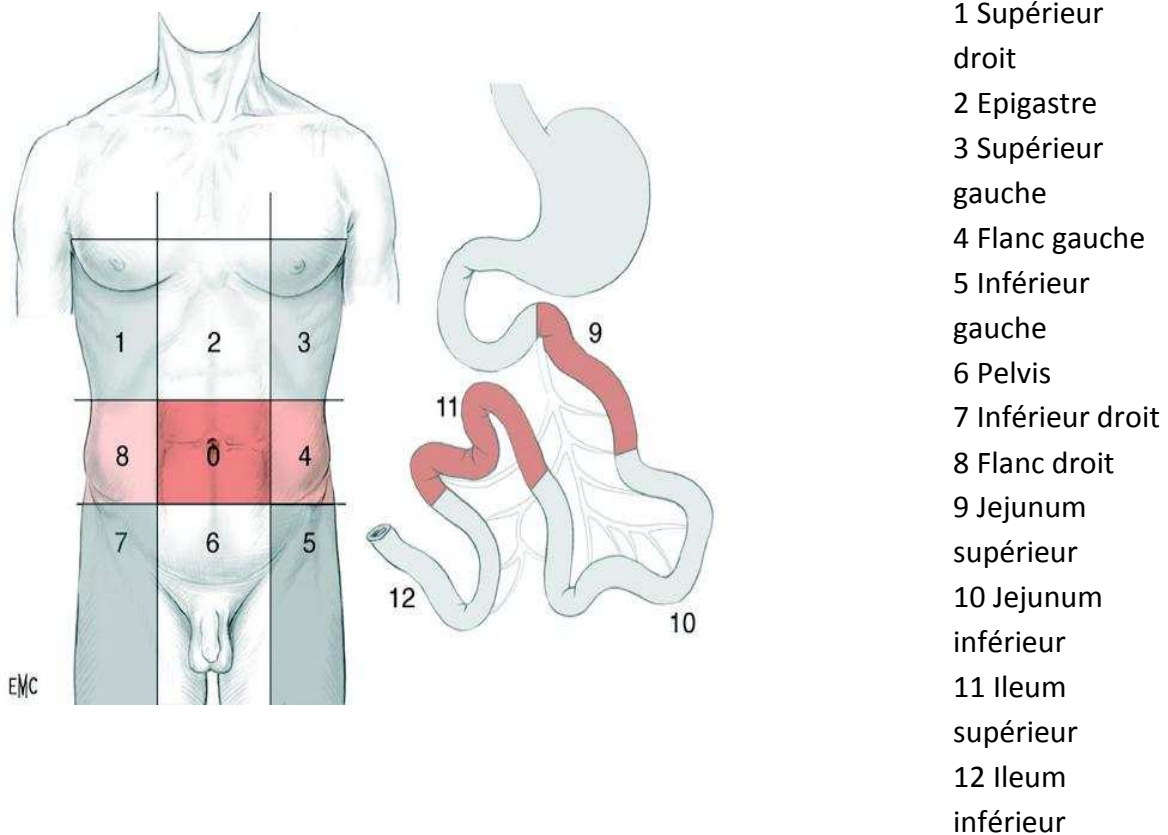
Tableau 5 classification de GILLY des carcinoses péritonéales

Stade 0	Absence de lésion maligne macroscopique Histologie du liquide péritonéale positive
Stade 1	Granulations malignes de diamètre inférieur à 5mm situées dans 1 héli abdomen (sus ou sous mésocolique)
Stade 2	Granulations malignes de diamètre inférieur à 5mm diffuses
Stade 3	Granulations malignes de diamètre compris entre 0.5 et 2 cm
Stade 4	Large granulations malignes péritonéales de plus de 2 cm

B. L'index péritonéal de Sugarbaker

L'index de carcinose péritonéale (ICP), développé par Jacquet et Sugarbaker [29], propose une évaluation plus précise de la distribution et de la sévérité des CP. Pour ce faire, l'abdomen est séparé en 13 régions et chaque région est cotée de 0 à 3 en fonction de la quantité de tumeur qu'elle contient (Figure 2). La cote est de 0 si il n'y a pas de tumeur; de 1 pour une charge tumorale de 5mm ou moins, de 2 pour les implants entre 5mm et 5 cm et de 3 lorsque la tumeur dépasse 5 cm ou bien s'il y a confluence tumorale (lésion contiguë entre deux régions). L'ICP total se situe entre 0 et 39.

Figure 7 : Classification de Sugarbaker des carcinoses péritonéales



► Index péritonéal définissant précisément l'étendue de la carcinose.

► Chacune des 13 régions est notée selon le volume tumoral :

0 si absence de tumeur

1 si tissu tumoral inférieur à 0,5 cm

2 si entre 0,5 et 2 cm

3 si supérieur à 5 cm ou atteinte de la totalité de la région.

Par le biais d'études cliniques sur les CP d'origine colorectales traitées, Sugarbaker a démontré une différence significative de survie à 5 ans selon l'ICP pour les CP d'origine colorectale. La survie à 5 ans est de 50% pour les ICP inférieurs à dix, de 20 % pour les ICP de 11 à 20 et finalement de 0% pour les ICP supérieurs à 20 [30]. De par sa précision accrue comparée à la classification de Gilly, l'ICP permet d'évaluer la probabilité qu'une CP puisse être résectionnée complètement [31]. Le désavantage principal de cette méthode est son manque de valeur pronostique pour les PMP et les mésothéliomes malins [32].

IV. DEVELOPPEMENT DU TRAITEMENT INTRAPERITONEAL

A. Historique

Le concept de CHIP provient de plusieurs constatations :

Premièrement, les chirurgiens ont constaté depuis longtemps que l'exérèse macroscopiquement complète d'une CP n'empêchait pas sa récurrence. Deuxièmement, les oncologues médicaux ont constaté la faible chimiosensibilité de la CP par voie systémique mais également par voie intrapéritonéale lorsqu'elle n'est pas associée à une cytoréduction.

L'originalité de ce concept thérapeutique est d'associer une résection complète à un traitement par contact direct avec le péritoine afin de traiter la maladie microscopique résiduelle qui est à l'origine des récurrences quasi inéluctables de la CP.

Dès la fin des années 50 on commença à utiliser la perfusion intrapéritonéale (IP) d'agents thérapeutiques dans le but de contrôler les effets d'une dissémination néoplasique intra abdominale [4]. Bien qu'un contrôle de l'ascite fût alors observé, la survie demeura inchangée. Dans les deux décennies qui ont suivi, aucun gain important n'a eu lieu dans ce domaine. Au début des années 80, l'addition de l'hyperthermie fut tentée par certaines équipes en particulier japonaises [33] avec une bonne efficacité mais sans avoir démontré de bénéfice sur la survie. En 1985, Sugarbaker utilisa une approche combinant une chirurgie de cytoréduction combinée à l'administration IP de 5-FU en période post opératoire immédiate pour les patients atteints de cancer colorectal avancé et démontra une réduction du taux de récurrence locorégionale [34]. On comprit alors que la chimiothérapie intrapéritonéale était probablement efficace contre la maladie microscopique et qu'elle pouvait être administrée en période péri-opératoire. La Chimiothérapie postopératoire immédiate (CIPPI) fit donc son apparition comme thérapie potentiellement bénéfique dans le traitement des CP et plusieurs chercheurs conduisirent des études pour évaluer sa faisabilité et son efficacité. L'évolution suivante, et la plus récente, fut celle d'administrer la chimiothérapie au moment même de la chirurgie alors que la cavité abdominale est ouverte. Ceci dans le but de permettre une meilleure distribution de la chimiothérapie dans la cavité péritonéale. Ceci permet également un effet thérapeutique immédiat de la chimiothérapie avant que le dépôt de fibrine, inévitable suite à la chirurgie, n'enfouisse la maladie néoplasique microscopique résiduelle. Cette technique, nommée chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale per opératoire (CHIP) fit son apparition au début des années 90. La CHIP fut développée en France dans les années 90 sous l'impulsion de Gilly avec notamment le développement de la technique dite à « ventre fermé » qui est toujours pratiquée à l'heure actuelle.

Depuis l'introduction de cette approche combinée, les CHIP ont surtout été effectuées avec le cisplatine ou la mitomycine [34]. Cependant, ces deux agents sont peu efficaces dans le traitement des cancers colorectaux. L'oxaliplatine (OX) fut développée dans le but de minimiser les effets toxiques rénaux et gastro-intestinaux fréquemment observés lors de l'utilisation du cisplatine. Cette molécule fut approuvée par l'Union Européenne pour utilisation thérapeutique chez les humains en 1999. Au début des années 2000, des études indépendantes de phase III ont montré l'efficacité de l'OX dans le traitement du cancer colorectal métastatique lorsqu'il était combiné au 5-fluoro-uracile et à l'acide folinique [35].

C'est principalement grâce aux travaux du groupe Élias que l'utilisation de l'OX en CHIP s'est développée. En 2002, ce groupe a utilisé l'Oxaliplatine comme antimétabolite en CHIP chez 20 patients atteints de CP principalement secondaires à des cancers colorectaux et à des pseudomyxomes [36]. Dans cette étude de phase I, une dose de 460mg/m² administrée par voie IP à une température de 42 à 44°C fut démontrée comme sécuritaire tout en permettant d'obtenir des concentrations tissulaires élevées.

B. Description de la technique princeps

Au vu des bénéfices de l'approche combinée, de nombreux groupes à travers le monde utilisent maintenant cet outil thérapeutique. C'est initialement Sugarbaker qui a décrit puis mis au point cette procédure opératoire complexe [37].

1. La chirurgie de cytoréduction

La première étape de la chirurgie de cytoréduction consiste à établir, par l'exploration minutieuse de toute la cavité abdominale, si la CP peut être réséquée en totalité ou du moins qu'il ne persiste aucun implant néoplasique de plus de 2 mm avant le début de la CHIP. Si c'est le cas, le chirurgien établit alors l'étendue de la carcinose péritonéale le plus précisément possible en utilisant l'ICP tel que décrit précédemment. La voie d'abord de la technique originelle est l'incision xiphopubienne associée à une résection de la xiphoïde.

Tout le péritoine macroscopiquement atteint est réséqué ou détruit par électrofulguration. Le grand omentum est systématiquement réséqué en totalité, même en l'absence de maladie visible. La résection de l'épiploon se fait donc en premier lieu, ce qui libère le centre de l'abdomen. Ensuite les résections du péritoine, et des viscères au besoin, ont lieu en débutant par les parties les plus sévèrement atteintes. Une péritonectomie est effectuée au niveau des deux coupes diaphragmatiques si les lésions sont contiguës. Une gastrectomie partielle ou plus rarement totale peut être nécessaire. Si la rate ou son hile sont envahis, une splénectomie est effectuée, en prenant soin de ne pas léser la queue du pancréas. Si la capsule hépatique est envahie, elle est soit fulgurée, soit séparée du parenchyme par décollement. Les ligaments rond et falciforme ainsi que la vésicule biliaire sont systématiquement réséqués.

L'inspection de l'intestin grêle en entier et de son mésentère peut conduire à la résection d'un ou plusieurs segments. Le colon est traité de la même façon, et il n'est pas rare de devoir effectuer une colectomie totale. Au niveau du pelvis, une péritonectomie est souvent requise et sera parfois associée à une résection du rectum et une exérèse de l'utérus chez la femme. Si des

anastomoses digestives sont nécessaires, elles seront faites avant ou après la CHIP en fonction des équipes.

2. La chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale

La CHIP peut être faite selon la technique dite de « ventre ouvert » ou de « ventre fermé ». La technique à ventre ouvert est la plus répandue même si la technique à ventre fermé croit en popularité principalement pour des raisons de biorisques. En effet, l'abdomen fermé pendant la CHIP limite l'évaporation dans l'air d'agents cytotoxiques potentiellement toxiques pour le personnel et diminue le risque d'éclaboussures. Les limitations de la technique de « ventre fermé » sont principalement d'ordre mécanique car l'absence d'accès à la cavité péritonéale pendant la CHIP limite les manipulations possibles pour s'assurer d'une bonne diffusion des agents cytotoxiques utilisés et de la chaleur.

La circulation du dialysat est débutée à un débit moyen de 1,2 L/min après que l'abdomen et le circuit soient remplis de dialysat à raison de 1,9 L/m² de surface corporelle. Ce perfusât contient l'agent cytotoxique, dont la dose varie selon les conditions et l'agent utilisé. Une fois la température de 41°C atteinte de façon homogène, la CHIP est poursuivie pour une durée de temps variable selon l'agent chimiothérapeutique utilisé. Durant ce temps, le chirurgien s'assure de traiter toutes les surfaces et de maintenir une température homogène.

V. AVANTAGES DE L'ADMINISTRATION INTRAPÉRITONÉALE ET AGENTS UTILISÉS

A. Bases de l'administration intrapéritonéale de chimiothérapie

La recherche fondamentale émanant du domaine de la dialyse péritonéale a grandement contribué à la compréhension des propriétés pharmacocinétiques affectant la membrane péritonéale. L'administration péritonéale d'agents cytotoxiques permet d'exposer directement les implants de CP, maximisant ainsi leurs effets cytotoxiques sur les cellules néoplasiques tout en diminuant leurs effets secondaires systémiques. La concentration en chimiothérapie intrapéritonéale est multipliée par 10 à 1000 selon les molécules [4]. Ceci permet d'obtenir des concentrations IP élevées comparés aux concentrations systémiques, ce qu'il n'est pas possible d'obtenir par une administration intraveineuse de chimiothérapie puisque le péritoine et l'espace sous péritonéal ont une vascularisation relativement faible. La profondeur de pénétration des différentes chimiothérapies est variable selon les molécules mais ne dépasse pas 3 mm, ce qui souligne l'importance de la chirurgie de cytoréduction [15].

B. Présentation de certains agents utilisés.

1. Le cisplatine, administré par voie IP depuis près de 20 ans, est actuellement un agent fréquemment utilisé lors de CHIP. Sa forte activité cytotoxique dans les cancers de l'estomac, de l'ovaire et des mésothéliomes est bien documentée [38]. La cisplatine est un agent alkylant qui pénètre de 1 à 3 mm dans les tissus tumoraux [39] et son effet cytotoxique est potentialisé par la chaleur [40].
2. La doxorubicine, de la classe des anthracyclines, est utilisée pour traiter les cancers de l'ovaire. Elle a un effet sclérosant important au niveau du péritoine pouvant causer des occlusions intestinales, ce qui limite la dose utilisable. Cet effet est cependant utilisé pour le traitement des ascites réfractaires [40].
3. La gemcitabine, agent antimétabolite, a démontré des propriétés d'administration IP intéressantes et, vu son efficacité dans le traitement des cancers pancréatiques, est actuellement à l'étude pour son utilisation lors de CHIP [40].
4. Le mephalan, un agent alkylant, fait actuellement l'objet d'études sur son administration IP après avoir démontré une efficacité dans le traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal lorsqu'il est administré par injection hépatique isolée. Une étude expérimentale a montrée une nette potentialisation de la pénétration de la molécule par l'hyperthermie [41].
5. L'irinotecan, un inhibiteur de la topoisomérase-1, est largement utilisé, comme l'oxaliplatine, dans les protocoles modernes de chimiothérapie systémique pour les cancers colorectaux. Son administration IP est utilisée pour traiter les carcinomes péritonéaux d'origine colorectale en association avec d'autres agents notamment l'oxaliplatine [42].
6. La Mitomycine C, agent électrophile et alkylant apparenté, est fréquemment utilisée lors de CHIP dans plusieurs centres experts, principalement pour traiter les carcinomes péritonéaux d'origine appendiculaire ou colorectale. Cet agent est administré en IP pendant 90 minutes. La mitomycine reste la molécule référente pour le pseudomyxome. La mitomycine a récemment été remplacée par l'Oxaliplatine dans certains centres car le temps de bain est de 30 minutes lors de CHIP et a démontré une efficacité marquée contre le cancer colorectal [43].
7. Le Paclitaxel, de la famille des poisons du fuseau mitotique, est surtout utilisé en systémique dans les cancers d'origine gynécologique. Pour cette raison, certaines équipes ont cherché à l'évaluer dans la carcinome péritonéale d'origine ovarienne. Une étude de phase I a montré sa faisabilité [44].

8. L'oxaliplatine fait partie de la classe des agents alkylants, son mécanisme d'action n'implique pas l'ajout de groupes alkyles à l'ADN mais y est assez similaire pour être classé ainsi. Les composés de platine, par la biotransformation non-enzymatique de l'oxaliplatine, modifient la structure tridimensionnelle de l'ADN. C'est principalement grâce aux travaux du groupe de D. Élias que l'utilisation de l'oxaliplatine en CHIP s'est développée. Dans l'étude CHIP 2 réalisé en 2002 l'Oxaliplatine a été utilisé dans le contexte de CHIP chez 20 patients atteints de carcinose péritonéale principalement secondaires à des cancers colorectaux et à des pseudomyxomes [36].

C. Pharmacocinétique

Le modèle pharmacocinétique de l'administration intrapéritonéale des médicaments anticancéreux peut être comparé à un modèle bicompartimental, dans lequel la cavité péritonéale est un compartiment unique, séparé du reste de l'organisme par le péritoine, à travers lequel se font les échanges. La concentration de la molécule dans le compartiment plasmatique est dépendante de la perméabilité de la membrane péritonéale et de la concentration de la molécule dans le compartiment péritonéal. La perméabilité de la membrane péritonéale est fonction du poids de la molécule et de sa solubilité. En effet, il a été démontré que la clairance péritonéale d'une substance était inversement proportionnelle à la racine carré de son poids moléculaire. Le caractère lipophile de la molécule a également une importance majeure pour la pénétration au sein de la tumeur. Les molécules lipophiles ont une diffusion péritonéo-plasmatique plus importante [45]. Il faut donc privilégier des molécules hydrosolubles avec un haut poids moléculaire. Le calcul du gradient de concentration entre ces deux compartiments est utilisé pour définir les doses à administrer. En pratique, le gradient de concentration est évalué par le rapport des aires sous la courbe des concentrations en fonction du temps (AUC) : AUC péritonéale/AUC plasmatique.

Tableau 6 pharmacocinétique des chimiothérapies intrapéritonéales

Agents utilisés	Poids moléculaire (daltons)	Aire sous la courbe	Dose	Type de dialysat proposé
Cisplatine	300.05	12	90 mg/m ²	NaCl 0.9%
Doxorubicine	543.53	474	15 mg/m ²	Glucosé 1.5%
Gemcitabine	299.66	759	1000 mg/m ²	NaCl 0.9%
Mephalan	305.20	65	70 mg/m ²	NaCl 0.9%
Irinotecan	677.19	-	360 mg/m ²	Glucosé 5%
Mitomycine C	334.30	23.5	35 mg/m ²	Glucosé 1.5%
Paclitaxel	853.92	1000	175 mg/m ²	Glucosé 1.5% Hétamidon 6%
Oxaliplatine	397.30	16	460 mg/m ²	Glucosé 5%

Le passage dans le compartiment systémique se fait à 90% par le système porte. Donc les molécules ont quasiment toutes un premier passage hépatique, ce qui limite encore la toxicité systémique.

D. Effets de l'hyperthermie

La CHIP implique l'utilisation de la chaleur pour potentialiser l'effet des agents cytotoxiques et pour augmenter leur pénétration tissulaire. De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* sur modèle animal ont démontré cet effet [4]. Le dialysat contenant l'agent cytotoxique est administré dans la cavité péritonéale et la chaleur se transmet aux tissus abdominaux par convection. Cette administration de chaleur, dite locorégionale, permet d'éviter une augmentation trop grande de la température corporelle et les effets secondaires qui y seraient associés.

Au niveau cellulaire, la chaleur a un effet cytotoxique direct sur les cellules tumorales à partir de 41 °C [15]. Plusieurs mécanismes furent proposés pour expliquer ce phénomène. Une altération des mécanismes de réparation de l'ADN, une dénaturation des protéines et une inhibition du métabolisme oxydatif au pourtour des cellules tumorales entraîneraient une augmentation de l'acidité et l'activation des lysosomes [46]. La dénaturation des protéines semble l'élément le plus important. L'effet délétère de cette dénaturation est secondaire aux dégradations de la synthèse et de la réparation de l'ADN qu'elle entraîne. La chaleur a aussi des effets potentiellement bénéfiques pour le traitement des cancers au niveau de l'environnement immédiat des implants tumoraux. En agissant sur la microcirculation et sur la pression interstitielle intratumorale, l'hyperthermie a pour effet d'affecter l'oxygénation tumorale et d'augmenter la pénétration tumorale de la chimiothérapie. La morphologie de l'endothélium est perturbée par des températures supérieures à 42°C ce qui contribue à la création d'un œdème interstitiel et à la formation de microthromboses ce qui augmente d'autant plus l'acidité et l'hypoxie du milieu.

La chaleur a également un effet de thermo-sensibilisation à la chimiothérapie en augmentant la perméabilité membranaire et en renversant les mécanismes de chimiorésistance des cellules malignes. Hettinga *et al.* ont démontré que lorsque le cisplatine est administré en hyperthermie il y a une augmentation de l'accumulation de platine intracellulaire, une diminution de la détoxification intracellulaire [47]. Ces particularités sont habituellement surexprimées dans les cellules ayant acquis une résistance à la cisplatine. Cela suggère que l'hyperthermie pourrait contribuer à renverser, du moins en partie, la chimiorésistance de certaines cellules malignes. Plusieurs autres agents ont démontré une action additive ou synergique avec l'hyperthermie. L'oxaliplatine, la doxorubicine, le mephalan, la mitomycine C et l'irinotecan sont toutes des chimiothérapies pour lesquelles des études ont démontré une potentialisation (soit additive ou synergique) de leur pénétration tissulaire et/ou de leurs effets cytotoxiques [39]. Pour obtenir un effet optimal, l'hyperthermie doit être délivrée de façon synchrone à la chimiothérapie.

VI. RATIONNEL DE L'ETUDE

Cette étude s'est basée sur des résultats encourageants de certaines études :

L'étude CHIP 1 retrouvait, chez 64 patients atteints d'une CP d'origine colorectale traités par une résection chirurgicale macroscopiquement complète associée à une chimiothérapie intrapéritonéale (CHIP ou CIPPI), une survie globale à 27.4% à 5 ans [48].

Les résultats préliminaires rapportés par Zoetmulder à l'ASCO 2002 concernaient une étude comparative de 94 patients présentant une CP d'origine colorectale. Un bras de 48 patients était traité par une CHIP (Mitomycine C), le bras contrôle de 44 patients recevait un traitement associant chirurgie palliative et chimiothérapie standard. Les résultats ont montré une différence significative sur le taux de survie à 2 ans (43% vs 16% $p=0,0145$) et sur la médiane de survie (21 mois vs 10 mois)[49].

C'est sur ces constatations et en reprenant la procédure validée par l'équipe de l'IGR (à «ventre ouvert» avec de l'oxaliplatine) que ce PHRC a été mis au point en 2003.

Dans le cadre de ce protocole, une étude comparative randomisée aurait pris beaucoup de temps, car les patients informés demandent le plus souvent à recevoir la CHIP. De plus, la faisabilité et la reproductibilité de cette procédure dans des centres novices sont encore à évaluer. D'où l'intérêt de mener une étude de phase II prospective, afin de confirmer ces résultats, avant de pouvoir conduire une étude randomisée comparant l'exérèse complète de la carcinose associé à une CHIP, à l'exérèse complète associée à une chimiothérapie systémique de dernière génération.

PATIENTS ET METHODES

I. TYPE D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude de phase II, prospective, multicentrique, avec bénéfice individuel direct comportant un seul bras réalisée dans le cadre d'un protocole de recherche clinique initié à Limoges.

II. CENTRES PARTICIPANTS ET INVESTIGATEURS

Le promoteur de l'étude était le CHU de Limoges avec comme investigateurs principaux le Dr Franck Maissonette et le Dr Durand-Fontanier. Secondairement cette étude est devenue multicentrique avec 3 autres centres. Les investigateurs associés par centre sont nommés dans le tableau suivant.

Tableau 7 liste des investigateurs

CHU de Limoges	Service de chirurgie viscérale	Pr Bernard DESCOTTES
	Service de Gynécologie Obstétrique	Pr Yves AUBARD Dr Michel KAPELLA
	Service d'Oncologie Médicale	Pr Nicole TUBIANA-MATHIEU
	Unité Fonctionnelle de recherche Clinique et de Biostatistique	Pr Pierre-Marie PREUX
Institut Claudius Regaud Toulouse	Département de Chirurgie	Pr Denis QUERLEU Dr Gwenaël FERRON
	Département de Médecine	Pr Roland BUGAT Dr Jean-Pierre DELORD Dr Rosine GUIMBAUD
CHU de Toulouse	Chirurgie Digestive	Dr Charles-Henri JULIO Pr Guillaume PORTIER
	Chirurgie Générale	Dr Franck LAZORTHES Dr Bernard PRADERE
	Chirurgie Générale et Digestive	Dr Nicolas CARRERE Dr Thierry CHAUBARD
	Gynécologie	Dr Xavier MONROZIES
Centre René Gauducheau Nantes	Département de Chirurgie	Dr Jean-Marc CLASSE Dr François DRAVET Dr Dominique BERTON-RIGAUD
	Département d'Oncologie	Dr Mario CAMPONE Dr Emmanuelle BOURDOULOUX

III. SUIVI DE LA REGLEMENTATION

Accord du conseil scientifique : 26/08/2003

Avis du CPP : 27/11/2003

Déclaration AFSSAPS : 07/06/2004

Départ Promoteur : 14/06/2004

Date de la dernière visite du dernier patient: 18/03/2011

Fin de l'étude : Avril 2011

IV. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude était d'étudier la faisabilité du traitement de la CP par CHIP, chez des patients atteints de CP d'origine colorectale ou ovarienne, pour des équipes novices dans la procédure.

Les objectifs secondaires étaient l'étude de la survie globale, de la tolérance de la procédure, de la survie sans récurrence (DFS), de la survie sans récurrence péritonéale et du type de récurrence.

V. POPULATION DE L'ETUDE

Le nombre de patients a été calculé en prenant comme hypothèse un gain d'au moins 25% de survie à 2 ans, soit une survie à 2 ans supérieure à 40% se basant sur les données de la bibliographie alors disponible [1].

Cinquante sept patients ont été inclus sur 5 ans, de juillet 2004 à mars 2009. Le suivi de l'étude a été de 2 ans dans le protocole. Les patients étaient ensuite suivis selon les recommandations habituelles de leur pathologie.

VI. CRITERE D'INCLUSION

Les critères d'inclusions étaient :

-Patients âgés de 18 à 65 ans.

-Patients en bon état général avec un performans Status inférieur ou égal à 2 selon la classification de l'OMS et une espérance de vie estimée supérieure à 6 mois.

-CP d'origine colorectale ou d'origine ovarienne.

-Patient ayant reçu au préalable une ou plusieurs lignes de chimiothérapie systémique pour ce cancer, dont la dernière date de moins de 6 mois.

-Patient considéré en stabilisation ou en réponse objective (clinique, radiologique ou biologique) à l'issue de la dernière ligne de chimiothérapie :

- Pour les lésions mesurables sur TDM spiralé ou IRM, pas d'augmentation de plus de 20% de la somme des diamètres mesurables (critères recist 1.1)
- Pour les lésions non cibles (infra centimétriques décelées par l'examen clinique mais non confirmées par l'imagerie), pas d'augmentation formelle ni d'apparition de nouvelle lésion
- Pour les critères biologiques : stabilité ou diminution du taux des marqueurs sur 2 prélèvements distincts.

-Une CP identifiée histologiquement et devant être accessible à une résection R0 ou avec un résidu tumoral inférieur à 1mm

-Un cancer primitif ovarien ou colorectal avec CP histologiquement prouvée.

- Patients ne présentant pas d'insuffisance hépatique (bilirubinémie inférieure à 1.5 fois la normale) ni d'insuffisance rénale (clairance de la créatinémie >30ml/min).

-Absence de contre indication à une anesthésie générale.

-Patientes en âge de procréer bénéficiant d'une contraception efficace (la contraception devra être débutée au moins 1 mois avant le début du traitement et pendant 4 mois après la fin du traitement) ou patientes ménopausées avec date des dernières règles remontant à plus d'un an.

-Patients avec des constantes cliniques et biologiques compatibles avec une chimiothérapie de type CHIP (hémoglobininémie supérieure à 10g/dl, numération neutrophiles supérieure à 1500/mm³, numération plaquettes supérieur à 100000/mm³).

-Consentement éclairé, daté et signé par les patients.

- Patients affiliés à un régime de la sécurité sociale.

VII. CRITERE D'EXCLUSION

Les critères d'exclusions étaient :

-Une contre indication à l'Oxaliplatine (insuffisance médullaire, neuropathie sensitive), à l'acide folinique (Hypersensibilité au produit, anémie pernicieuse ou autres anémies liées à un déficit en vitamine B12) et au 5-FU (hypersensibilité au produit, malnutrition, vaccin anti-tamarié).

-Localisations métastatiques autres que péritonéales.

-Grossesse et allaitement.

-Affection coexistante grave mettant le pronostic vital en jeu à court terme.

-Infection non contrôlée.

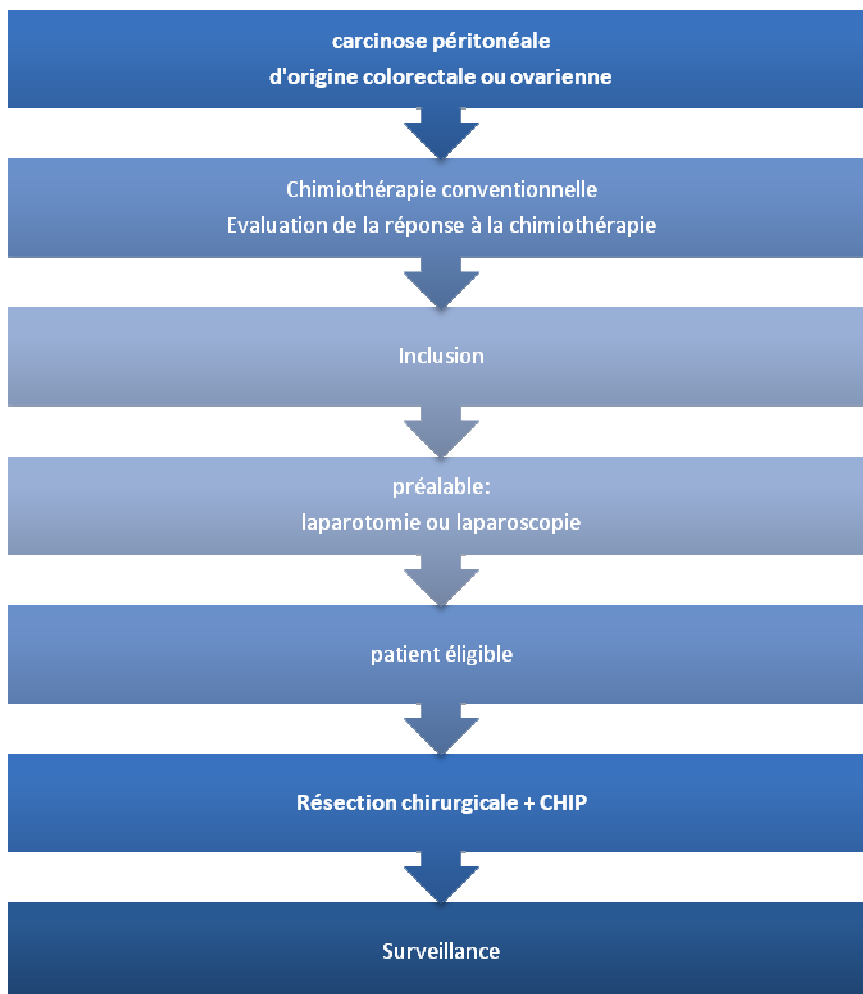
-Impossibilité géographique ou psychologique d'effectuer le suivi.

-Démence ou état mental altéré empêchant la compréhension et l'acceptation du consentement éclairé.

VIII. CRITERE D'ELIGIBILITE

En cours d'intervention, un calcul de l'ICP était réalisé chez tous les patients avant de débiter la procédure. L'ICP devait être inférieur ou égal à 25/39 et les lésions devaient être macroscopiquement résécables pour que le patient puisse bénéficier de la procédure.

IX. SCHEMA DE L'ETUDE



X. DEROULEMENT PRATIQUE AVANT LA PROCEDURE

Les patients étaient recrutés en consultation de chirurgie ou d'oncologie. Les dossiers étaient tous présentés en réunion multidisciplinaire.

Les patients recevaient une chimiothérapie systémique conventionnelle avant la réalisation de la CHIP. La dernière cure de chimiothérapie devait avoir été faite dans les 6 derniers mois

XI. DEROULEMENT PRATIQUE DE LA PROCEDURE

Au préalable, une laparoscopie (ou laparotomie) était réalisée pour s'assurer d'une part que l'ICP était inférieur ou égal à 25/39 selon la classification de Sugarbaker et d'autre part que la résection complète ne nécessitait pas de résection viscérale majeure.

A. Installation (figure 7)

Les patients étaient installés en décubitus dorsal jambes écartées avec deux abords veineux périphériques et un abord veineux central. Deux matelas de chauffe ont été installés, un sur les membres inférieurs et l'autre sur le thorax et les membres supérieurs, dans le but de ne pas débuter la procédure en hypothermie. Le sondage vésical a été systématique. Des piquets de Toupet étaient installés au dessus de chaque épaule et un entre les jambes. Les cicatrices de voies d'abord et de drainage des interventions précédentes étaient repérées.

Figure 8 : installation du patient



B. Voie d'abord

La voie d'abord était une laparotomie xyphopubienne. La paroi était protégée par des champs bétadinés. Une inspection soigneuse de l'ensemble de la cavité abdominale était réalisée quadrant par quadrant.

C. Le geste chirurgical

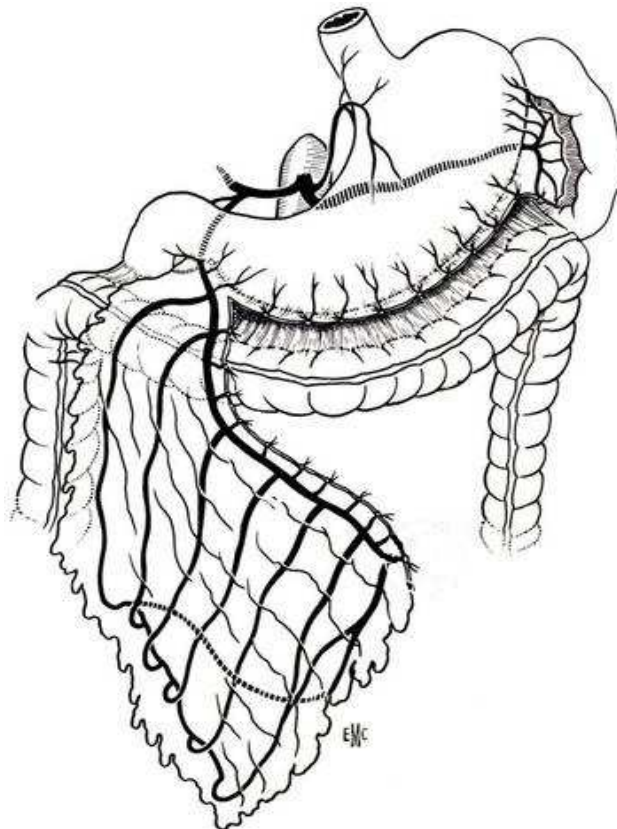
1. Péritonectomie : principes généraux

En commençant par le quadrant le plus atteint par la carcinose, les lésions macroscopiquement visibles et supérieures à 1mm de diamètre ont été réséquées ou détruites par électrofulguration. Le péritoine macroscopiquement sain n'a pas été réséqué et n'a été traité que par la CHIP.

2. Omentectomie (Figure 8)

L'omentectomie était réalisée par décollement colo-épiplique puis résection complète du grand omentum au ras de la grande courbure jusqu'au niveau des vaisseaux courts. L'exposition permettait une inspection de la face postérieure de l'estomac ainsi que la face antérieure du pancréas. La pars flaccida du petit omentum était également réséquée.

Figure 9 omentectomie emportant les vaisseaux gastro-épipliques



3. Traitement des lésions pelviennes

Pour les carcinomes péritonéaux d'origine ovarienne :

Une ovariectomie bilatérale, si celle-ci n'a pas été effectuée préalablement, associée à une colpohystérectomie totale élargie était réalisée en emportant le récessus vésico génital en avant et le cul de sac de Douglas en arrière. Les uretères étaient mis sur lac au niveau du détroit supérieur du bassin. Au besoin la charnière rectosigmoïdienne et le haut rectum étaient réséqués en monobloc.

Pour les carcinomes péritonéaux d'origine colorectale :

En cas d'envahissement pelvien important une pelvectomie postérieure était réalisée chez la femme et une résection antérieure du rectum avec une résection de Douglas était réalisée chez l'homme. La résection rectale était faite par section agrafage en sous péritonéal.

4. Curage ganglionnaire

Un curage iliaque bilatéral et lomboaortique était réalisé pour les néoplasies ovariennes jusqu'au niveau des veines rénales.

5. Traitement de l'hypochondre droit (figure 9)

Tout le péritoine atteint était disséqué de l'avant vers l'arrière. Le ligament falciforme et le ligament rond étaient largement réséqués. Les nodules de la capsule de Glisson étaient, quand à eux, détruits par électrofulguration. Le foie était mobilisé jusqu'à l'area nuda pour inspecter l'espace inter hépatorénal ainsi que tout le dôme hépatique. L'inspection intéressait aussi le péritoine du hile hépatique et du pédicule hépatique. Une cholécystectomie était systématiquement réalisée.

Figure 10 : nodules de CP sur le péritoine hypochondre droit



6. **Traitement de l'hypochondre gauche**

Le péritoine atteint au niveau de la coupole était réséqué de la même manière qu'à droite et un décrochage de l'angle colique gauche était réalisé. La rate et le pédicule splénique étaient inspectés soigneusement, les lésions éventuelles étaient réséquées pouvant s'associer à une splénectomie de nécessité.

7. **Traitement du grêle et du mésentère**

Une adhésiolyse complète du grêle et du mésentère était systématiquement réalisée. Les lésions gréliques majeures étaient traitées par une résection grélique la plus économe possible. Les lésions mineurs étaient soit électrocoagulées au niveau du mésentère soit traitées par résection extramuqueuse au niveau du grêle. Nous jugions du caractère mineur des lésions sur la possibilité de réaliser une réparation sans sténose.

8. **Traitement du colon**

Le colon était exploré de la droite vers la gauche, une appendicectomie était systématiquement réalisée. La mobilisation complète du colon par décollement colopariétal et la libération du sigmoïde faisaient partie de l'exploration. Les lésions du colon et du mésocolon étaient traitées de la même façon que le grêle.

9. **Traitement de la paroi**

Une résection des trajets pariétaux des anciens orifices de trocart, de drainage ou de stomie était réalisée.

10. **Rétablissement de la continuité digestive**

Si une résection digestive avait été nécessaire, le rétablissement de la continuité était réalisé après la procédure de CHIP.

D. **La CHIP**

1. **Installation et mise place de la machine** (Figure 10, 11, 12)

Selon la technique dite du *coliseum* ventre ouvert à l'aide de l'écarteur de Codman, la peau était tractée vers le haut par des points séparés. Les drains (charrière 36F) étaient placés de la façon suivante : un drain au niveau de chaque coupole, un drain au niveau du pelvis et un drain central au niveau du mésentère. L'extrémité des drains était protégée pour éviter de créer des lésions d'aspiration sur les organes au contact. Les trois sorties de la pompe étaient reliés aux trois premiers drains, une des deux entrées était connectée au quatrième drain et la dernière entrée était laissée libre pour traiter la paroi. Le circuit fermé débutait par le remplissage de la cavité à raison de 2l/m² par un soluté de glucosé 5%. Le débit de circulation était en moyenne de 1l/minute.

Figure 11 : technique dite du *coliseum* en latérale

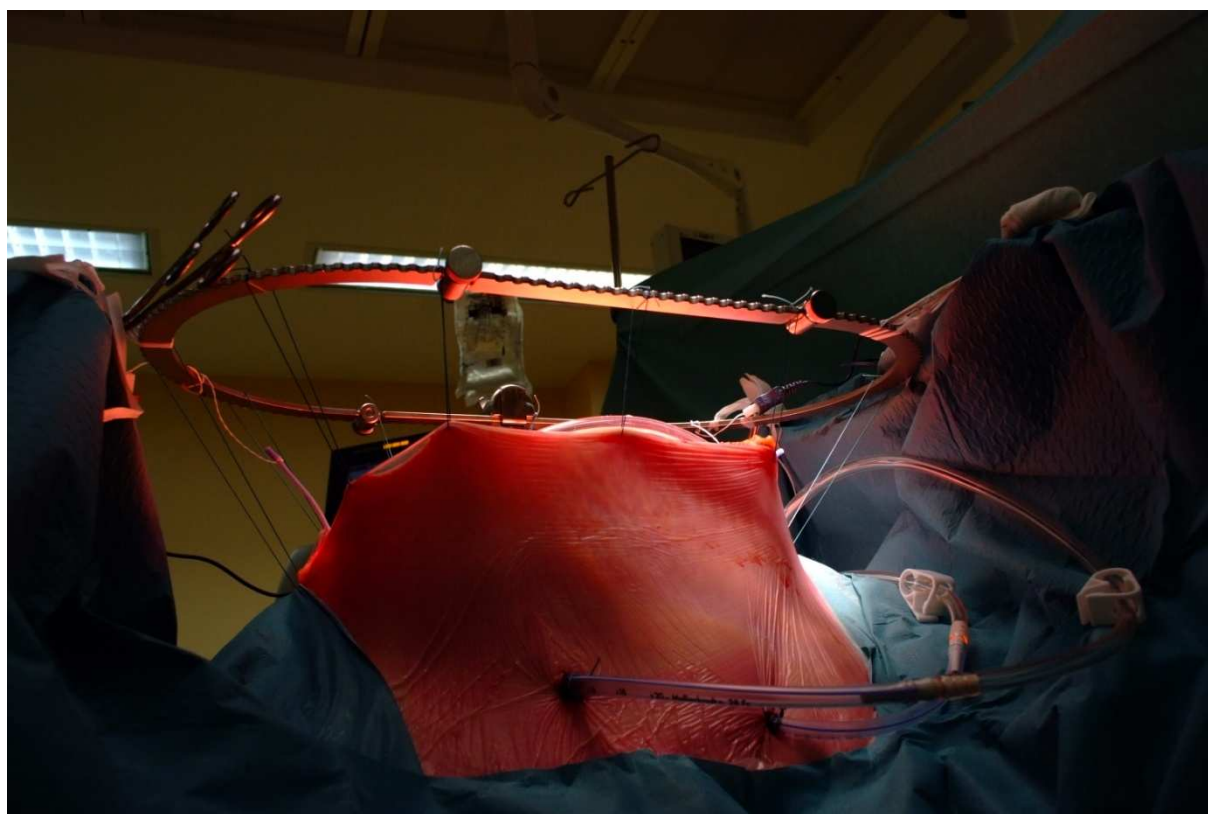


Figure 12 : technique dite du *coliseum* de face

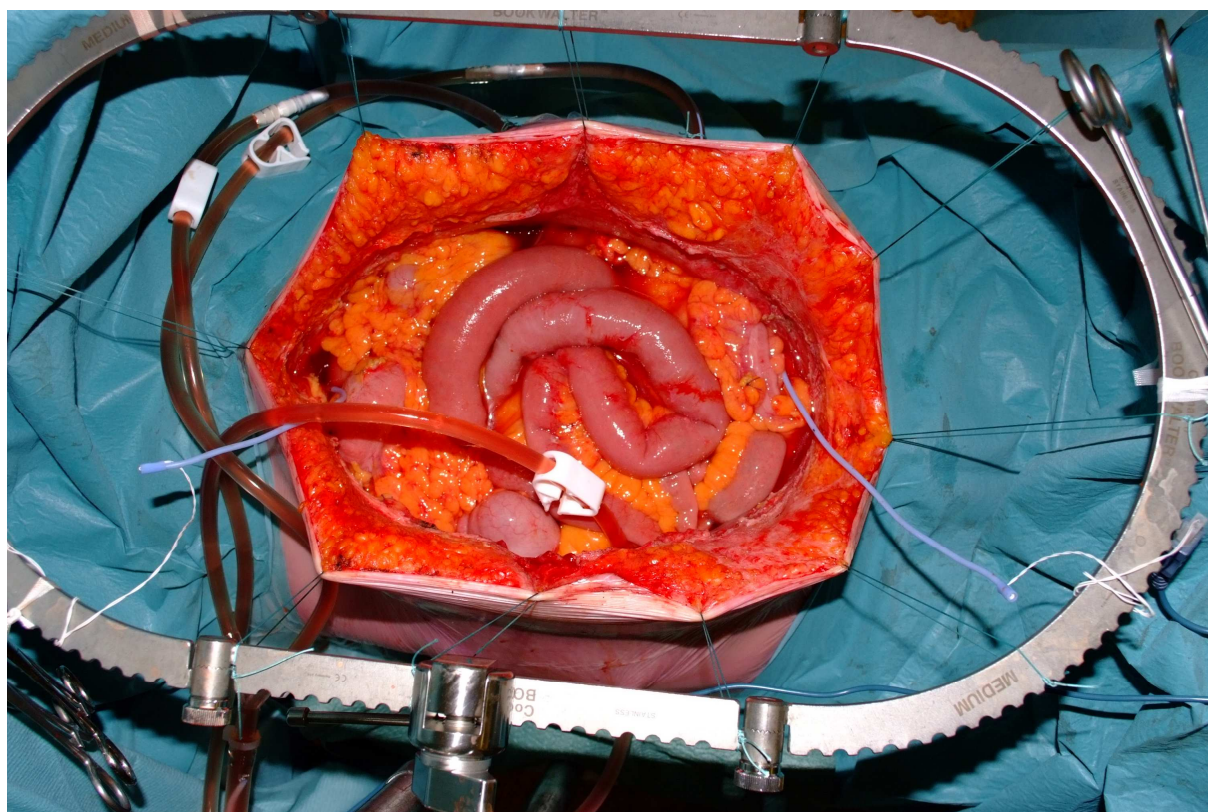
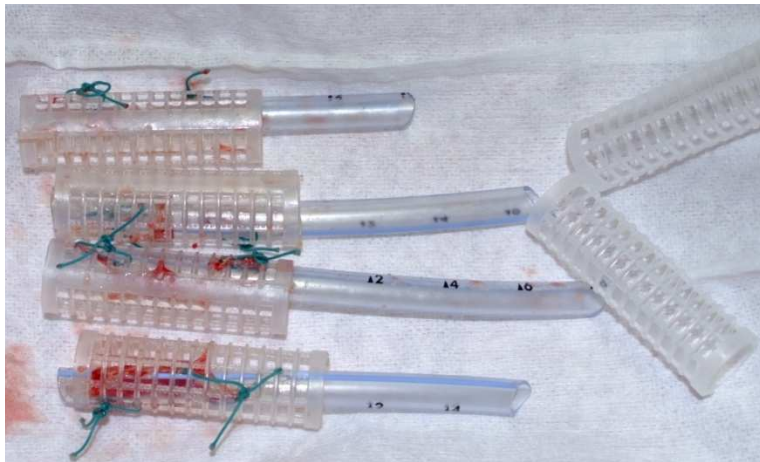


Figure 13 : protection de l'extrémité des drains par des bigoudis stériles



2. Température de traitement

Nos objectifs étaient d'atteindre une température entre 41°C et 43°C. La température était recueillie par 4 sondes thermiques, une dans le circuit d'entrée, une dans le circuit de sortie, une dans le pelvis et l'autre au niveau de la coupole droite. La courbe de température de chaque procédure était enregistrée.

Figure 14 : machine de circulation extracorporelle utilisée



3. Type de chimiothérapie

La chimiothérapie utilisée pour le traitement péritonéal était l'oxaliplatine (Eloxatine* des laboratoires Sanofi-Synthélabo). Celui-ci était introduit dans le circuit fermé de perfusion intrapéritonéal une fois la température cible atteinte dans tous les quadrants. La dose a été de 460mg/m² dans 250ml de G5% pour les 18 premiers patients revue après amendement du 20/09/2006 à 360mg/m² pour les patients suivants. Pour les équipes qui le désiraient une chimiothérapie systémique per opératoire était réalisée, dans ces cas là une heure au moins avant la CHIP les patients recevaient de l'acide folique (20mg/m² en IVD) et du 5-fluoro-uracile (400mg/m² en IVL sur 30 minutes).

4. Temps de traitement

Le temps de circulation était de 30 minutes avec un contrôle permanent de la température. Un brassage manuel était réalisé pendant les 30 minutes pour homogénéiser la température. Une surveillance anesthésique pendant et après la procédure était réalisée avec une diurèse forcée et un contrôle glycémique avec insulinothérapie éventuelle.

Figure 15 : écran de contrôle du circuit fermé



5. Fin de la procédure

A la fin de la procédure une aspiration de l'ensemble du dialysat ainsi qu'un rinçage étaient effectués. La chimiothérapie était éliminée avec tout le matériel jetable dans des conteneurs adéquats pour permettre le traitement de ces déchets.

6. Drainage et fermeture

Les drains de perfusions et d'aspirations étaient tous retirés et remplacés par des drains de Blake charrière 24 placés dans les espaces sous phréniques, dans le pelvis et en inter anse. La procédure chirurgicale était complétée si besoin (hémostase, anastomoses, fermeture des brèches). La fermeture pariétale était réalisée de façon habituelle.

XII. DEROULEMENT PRATIQUE APRES LA PROCEDURE

A. Surveillance post opératoire immédiate

Les patients étaient tous surveillés cliniquement et les évènements indésirables ainsi que les complications étaient notifiés jusqu'au jour de la sortie. Des bilans biologiques étaient réalisés quotidiennement jusqu'à J8 pour la surveillance de la numération formule sanguine, de la numération plaquettaire, de la coagulation, du bilan ionique et de la fonction rénale et hépatique.

Le grade de sévérité selon la classification de Clavien Dindo pour les complications chirurgicales et selon la classification du «National Cancer Institute» pour les complications médicales et la date d'apparition étaient précisés.

Les évènements indésirables graves notamment les décès et les réinterventions chirurgicales faisaient l'objet d'une déclaration à l'AFSAPS.

B. Surveillance et suivi pendant 2 ans

Les patients étaient revus à 1 mois de leur sortie par le chirurgien pour le suivi chirurgical et l'organisation de la surveillance. Celle-ci se déroulait au rythme d'une consultation tous les trois mois en alternance par le chirurgien et par l'oncologue. Le bilan morphologique comprenait une TDM thoraco-abdomino-pelvienne ou une échographie abdomino-pelvienne et radiographie pulmonaire tous les 3 mois en alternance, le bilan biologique centré sur les marqueurs contributifs était effectué tous les 3 mois jusqu'à 2 ans.

XIII. ANALYSES STATISTIQUES

A. Personnels impliqués dans la gestion des données et l'analyse

Gestion des données et analyse : Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et Biostatistiques, CHU Limoges : Sandrine Luce (Datamanager), Anaïs Labrunie (Biostatisticienne) et le Pr Pierre-Marie PREUX (Méthodologiste – Biostatisticien).

Saisie des données : attachés de recherche clinique du CHU de Limoges

B. Analyse descriptive :

Il a été réalisé une analyse descriptive globale puis à chaque temps de l'étude. Les variables quantitatives ont été décrites selon la moyenne et l'écart-type ainsi que le minimum et le maximum. Les variables qualitatives ont été décrites selon la fréquence et le pourcentage. Une description de la morbi-mortalité a également été effectuée ainsi qu'une analyse descriptive de l'intervention.

C. **Analyse principale :**

L'analyse principale de cette étude a consisté en l'analyse de la survie globale à 24 mois des patients inclus. L'évènement étudié a été le décès des patients au cours des 24 mois de suivi.

D. **Analyses secondaires :**

Une analyse secondaire a consisté en l'analyse de survie sans récurrence à 24 mois des patients inclus dans l'étude ayant eu une CHIP. L'évènement étudié a été la rechute.

Une autre analyse secondaire a consisté en l'analyse de survie sans récurrence péritonéale à 24 mois des patients inclus dans l'étude.

Une dernière analyse secondaire a consisté à étudier l'influence de certains cofacteurs sur la survie globale des individus. Pour cela, un modèle de Cox a été utilisé en incluant les variables ($p < 0,25$) en univariées. Une fois les variables incluses dans le modèle total, un modèle pas à pas descendant a été utilisé. Les interactions 2 à 2 entre les variables ont également été testées.

Les cofacteurs analysés sont:

- l'indice péritonéal ou score d'extension péritonéale à l'inclusion,
- CP synchrone ou métasynchrone
- Origine de la CP (colorectale ou ovarienne)
- la dose d'oxaliplatine (2 doses possibles)
- l'utilisation d'une chimiothérapie pré-CHIP per opératoire.
- L'âge

E. **Analyse de survie :**

- **Méthode de Kaplan Meier :**

Cette méthode permet d'estimer la fonction de survie en prenant en compte le délai de suivi des patients. Elle prend également en compte les patients qui n'ont pas eu le suivi jusqu'à 24 mois et qui sont donc censurés. La fonction de survie correspond à la probabilité de subir l'évènement au-delà du temps t , c'est-à-dire de ne pas avoir subi l'évènement au temps t .

- **Modèle de Cox :**

Cette méthode est semi-paramétrique et permet de voir si une association existe entre une ou plusieurs variables explicatives et la distribution des durées de vie. Cette méthode génère un modèle de régression qui s'écrit sous la forme d'une relation entre le risque instantané de décès (ou d'apparition de l'évènement souhaité) et des covariables.

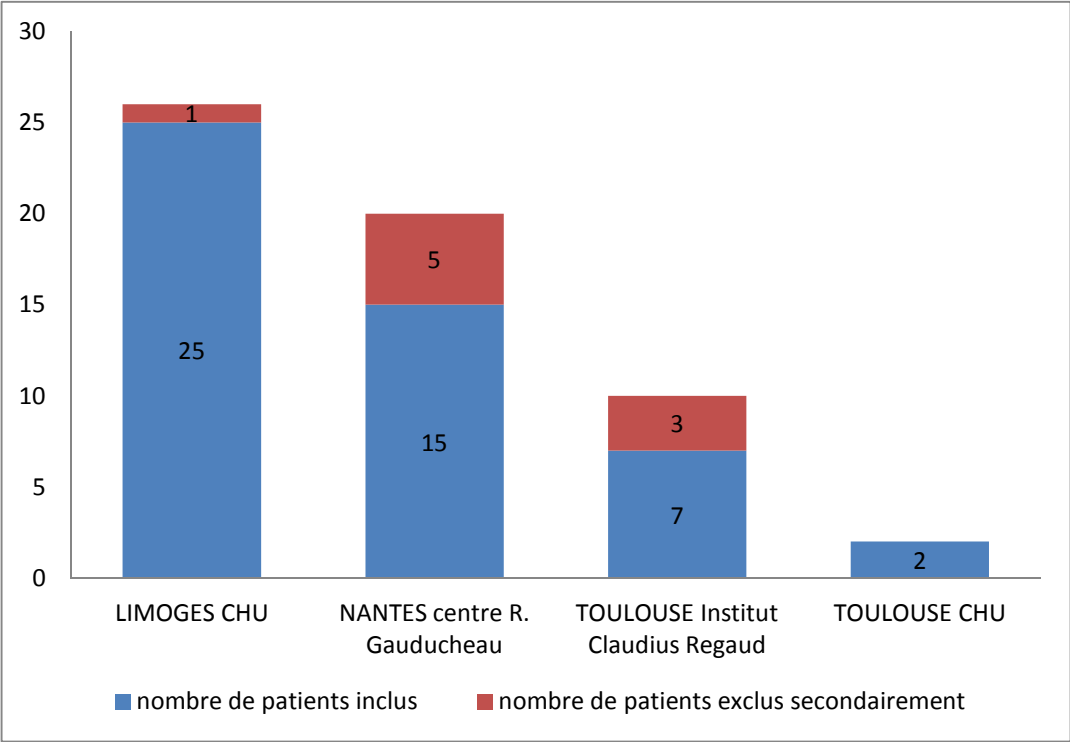
RESULTATS

I. INCLUSIONS

Cinquante huit patients ont été inclus, entre 2004 et 2009. Un patient a été inclus à tort. Huit patients ont été exclus secondairement, six patients parce qu'ils ne répondaient pas aux critères d'éligibilité (résection R0 non réalisable ou IPC>25) et deux patients ont eu la procédure mais ne répondaient pas aux critères d'inclusions (69 ans ou IP>25).

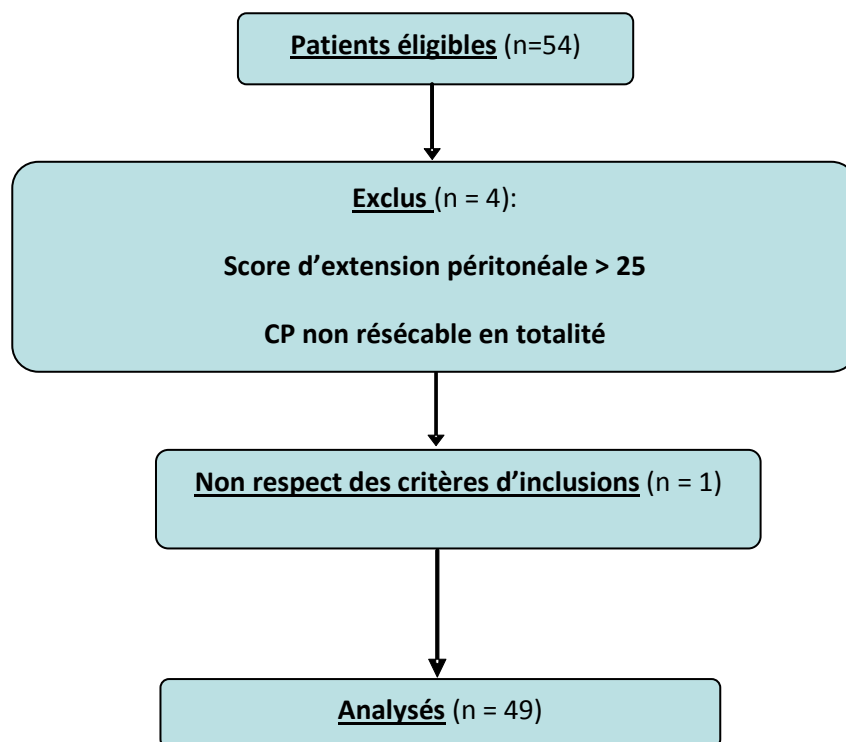
Le nombre d'inclusion par centre est indiqué dans le tableau suivant.

Graphique 1 : inclusion selon les centres



Les résultats ont donc été calculés pour quarante neuf patients.

Organigramme 1: inclusion des patients



II. AGE ET SEXE RATIO

Le sexe ratio était de 0.06 (soit 6% homme pour 94% de femme). L'âge moyen était de 55 ans (39 ans à 65 ans). Le performans status était en moyenne de 0.

Tableau 8 caractéristique démographique et de base des patients inclus

variable	N	Moyenne	Déviati on standard	Minimum	Maximum	Quartile inférieur	Médiane	Quartile supérieur
Age	49	55.45	6.70	39.00	65.00	52.00	57.00	61.00
Poids	48	68.00	12.94	47.00	104.00	59.00	67.00	76.50
Taille	48	162.00	5.59	152.00	175.00	158.00	160.50	165.50
Surface corporelle	48	1.73	0.18	1.44	2.26	1.58	1.73	1.85

III. ORIGINE

La CP était d'origine colorectale dans 18% des cas (soit 9 patients) et d'origine ovarienne dans 82% des cas (soit 40 patients).

Tous les patients avaient reçu au moins une ligne de chimiothérapie avant la procédure (carboplatine et taxane dans 82% avec un minimum de 3 cures). La CP était synchrone dans 81% des cas et métachrone dans 19% des cas.

Un bilan d'extension par TDM thoraco-abdominopelvien associé ou non à une IRM pelvienne ou hépatique et un TEP a été réalisé chez tous les patients. Aucuns patients ne présentaient de métastases détectables à distance (hormis la CP) dans ce bilan d'extension.

IV. PROCEDURE

Quarante cinq patients ont eu une résection chirurgicale jugée R0 (94%) et trois patients ont eu une résection R1 (les résidus tumoraux étaient inférieur à 2mm). L'administration de chimiothérapie intraveineuse (5-fluorouracile et acide folinique) en per opératoire a été effectuée chez 27 patients (les patients des centres de Limoges et Toulouse CHU soit 56%).

Tableau 9 caractéristiques techniques de la procédure (variables qualitatives)

Variable	Modalités	Fréquence	%
Dose d'Oxaliplatine en mg/m ²	360	36	73.47
	450	1	2.04
	460	12	24.49
Enregistrement de la CHIP	0 = non	4	8.16
	1 = oui	45	91.84
Conformité Procédure CHIP	0 = non	4	8.16
	1 = oui	45	91.84
Si procédure non-conforme préciser	- APPAREILLAGE SANS ENREGISTREMENT	2	66.67
	- COMPTE-TENU DE LA DILUTION 2L ON DECIDE D'ECOURTER LA PROCEDURE A 20 MIN AU LIEU DE 30 MIN	1	33.33
Durée CHIP en minutes	20	1	2.04
	27	1	2.04
	30	47	95.92

L'IPC moyen était de 9/39 (0 à 25). La durée moyenne de l'intervention était de 400 minutes (de 211 minutes à 650 minutes). La médiane de séjour a été de 15 jours (de 10 jours à 104 jours). La durée, la dose et la température sont reportées dans le tableau 10.

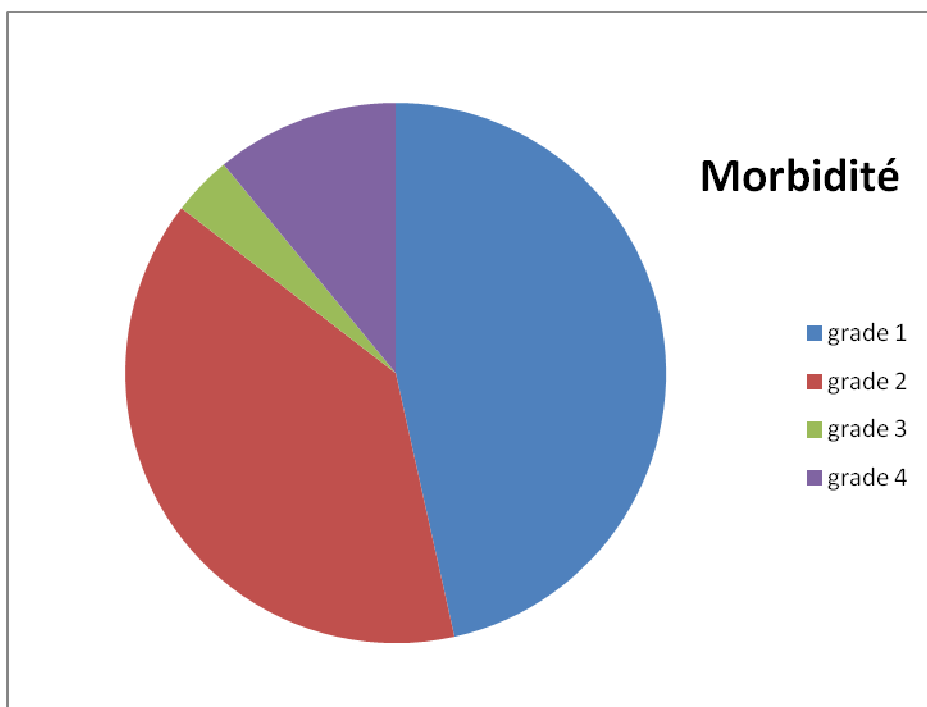
Tableau 10 caractéristiques techniques de la procédure (variables quantitatives)

Variable	N	Moyenne	Déviat ion standard	Minimum	Maximum	Quartile inférieur	Médiane	Quartile supérieur
Dose oxaliplatine totale	49	659.02	93.08	518	920	597	648	712
Temperature dialysat	49	41.76	0.63	41	43	41	42	42
Duree CHIP	49	29.73	1.48	20	30	30	30	30

V. MORBI-MORTALITE

La mortalité opératoire dans les trente jours a été de 4.1% (soit 2 patients sur 49). La morbidité globale a été de 42% et la morbidité sévère (grade 3-4) a été de 24.5%. La morbidité par grade a été de 78% pour le grade 1, 65.3% pour le grade 2, 6% pour le grade 3 et 18.4% pour le grade 4.

Graphique 2 : répartition de la morbidité selon les grades



Les différents événements indésirables post opératoire et leur incidence sont reportés dans les tableaux suivants :

Tableaux 11: événements indésirables survenus lors de l'hospitalisation par grade

EIG grade 1	Fréquence	% des EIG	% global
Anémie	6	9.84	12.24
Douleur abdominale	25	40.98	51.02
Fièvre	8	13.11	16.33
Infection urinaire	1	1.64	2.04
Paroi	2	3.28	4.08
Trouble du transit	10	16.39	20.41
Trouble ionique	2	3.28	4.08
Vomissements	7	11.48	14.29

EIG grade 2	Fréquence	% des EIG	% global
Abcès	2	2.74	4.08
Anémie	9	12.33	18.37
Asthénie	1	1.37	2.04
Epanchement pleural	3	4.11	6.12
Epanchement péritonéal	3	4.11	6.12
Fièvre	9	12.33	18.37
Hématologie	2	2.74	4.08
Hématome sous capsulaire hépatique	1	1.37	2.04
Infection urinaire	7	9.59	14.29
Nutrition parentérale avec jeun prolongé	3	4.11	6.12
Pancréatite	1	1.37	2.04
Paroi (désunion, hématome...)	3	4.11	6.12
Psychiatrique	2	2.74	4.08
Pulmonaire	4	5.48	8.16
Thrombo-embolique	1	1.37	2.04
Troubles du transit	17	23.29	34.69
Troubles cérébromoteurs	2	2.74	4.08
Vomissements	3	4.11	6.12

EIG grade 3 et 4	Fréquence	% des EIG	% global
Abcès profond	2	8	4.08
Cardiologique	1	4	2.04
Epanchement pleural	2	8	4.08
Hémopéritoine	11	44	22.45
Hémorragie	2	8	4.08
Immuno allergique	1	4	2.04
Insuffisance respiratoire	1	4	2.04
Lymphocèle	1	4	2.04
Pancréatite	1	4	2.04
Perforation gastrique	1	4	2.04
Péritonite sur fistule digestive	1	4	2.04
Transfusion plaquettaire	1	4	2.04

EIG grade 5 (entraînant le décès)	Fréquence	% des EIG	% global
Hémopéritoine	1	50	2.04
Insuffisance respiratoire	1	50	2.04

Neuf patients ont nécessité une ré-intervention chirurgicale soit 18.4%.

Tableau 12 détails des ré-interventions

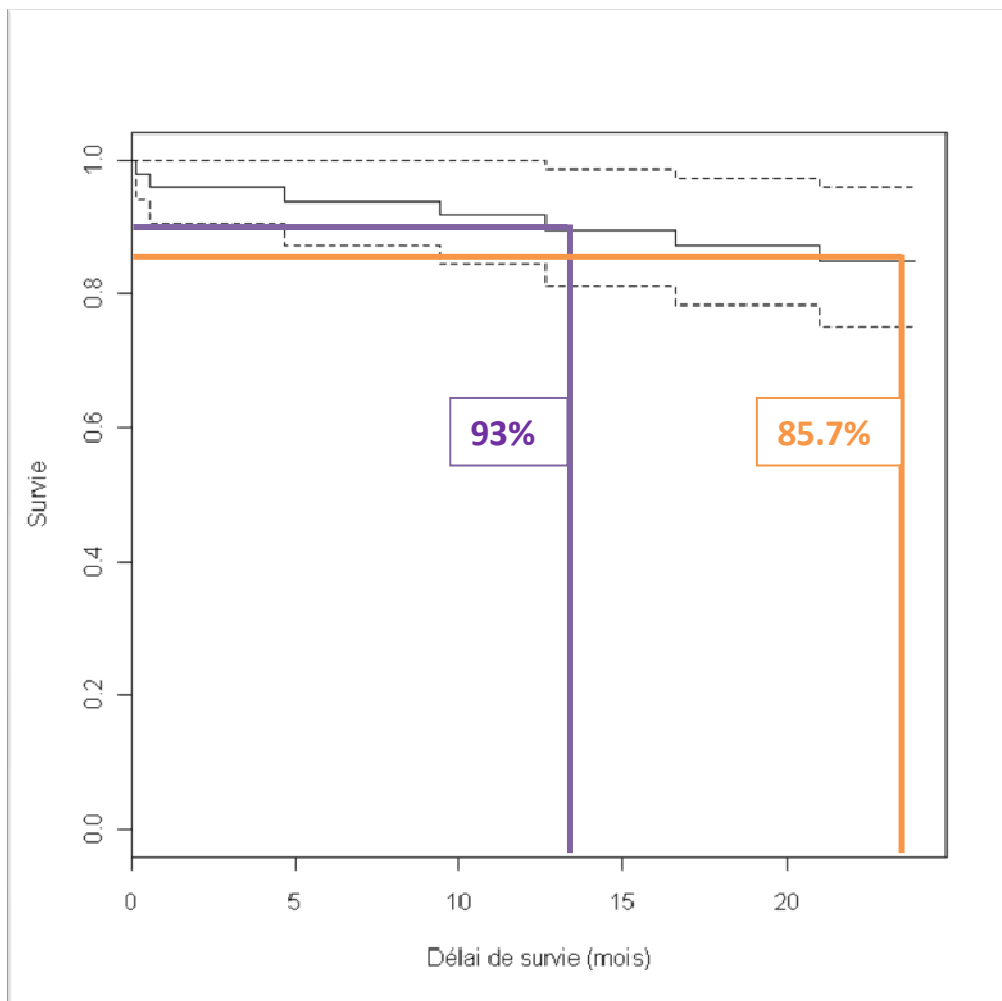
	Modalités	Fréquence	%
Motif de la réintervention post-opératoire	- HEMOPERITOINE	6	66.66
	- LAPAROTOMIE MEDIANE POUR FISTULE COLIQUE	1	11.11
	- SUSPICION D'UNE FISTULE URODIGESTIVE : PAS DE FISTULE REPOSITIONNEMENT DES DRAINS	1	11.11
	- SUSPICION DE PERITONITE SUR PANCREATIQUE ASSOCIEE A CELLULITE	1	11.11

VI. SURVIE

A. Survie globale

Les patients ont été suivis tous les trois mois pendant deux ans. Six patients ont été perdus de vue. La survie globale à un an et à deux ans était respectivement de 93% et 85.71%.

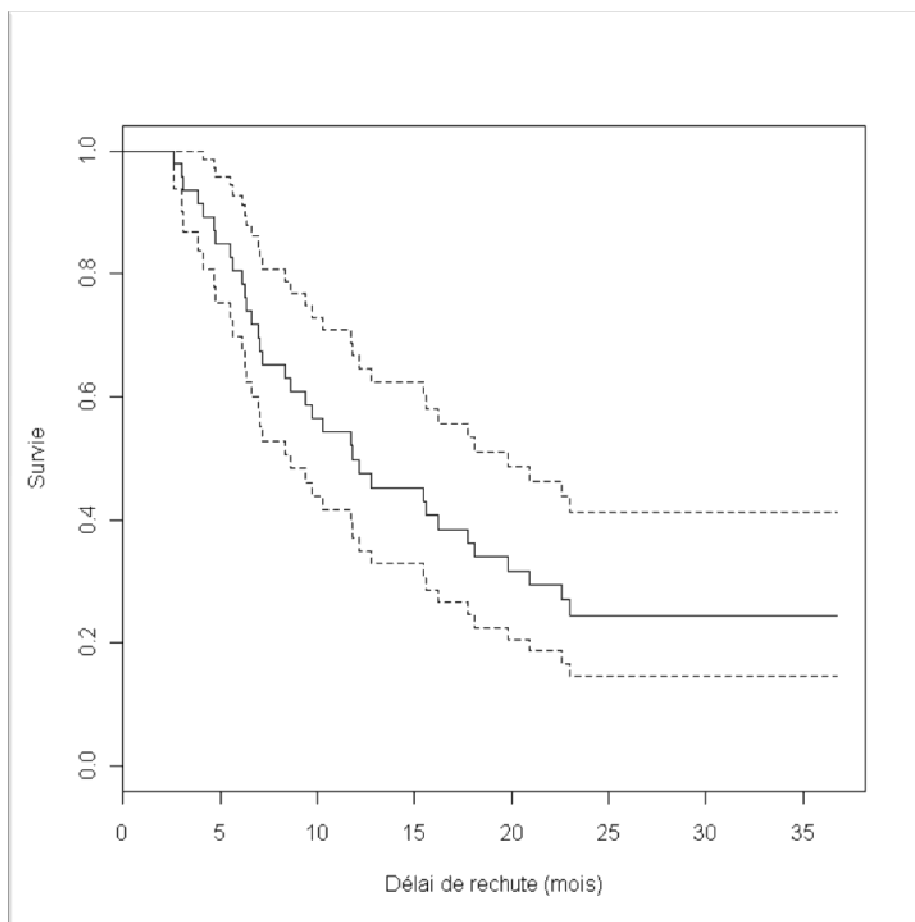
Graphique 3 : Courbe de survie selon Kaplan-Meier (trait plein) avec son intervalle de confiance



B. Survie sans récurrence

Les patients ont présenté une récurrence dans 72% des cas. Les récurrences ont été péritonéales dans 55.3% des cas, ganglionnaires ou métastatiques (majoritairement pulmonaire ou hépatique) dans 17% des cas.

Graphique 4: courbe de survie sans récurrence selon Kaplan-Meier.



C. Analyse des cofacteurs pour la survie globale

1. Analyse univariée

Différentes variables sont susceptibles d'être des cofacteurs influençant la survie globale des patients qui ont subi une CHIP :

- L'âge à l'inclusion,
- L'ICP,
- Le type de cancer à l'inclusion (cancer initial ou récurrence),
- Le cancer primitif (ovarien ou colorectal),
- La dose d'Oxaliplatine,
- L'utilisation d'une chimiothérapie pré-CHIP.

Tableau 13: analyse univariée

Variables étudiées	p-value
Type de Cancer traité : initial ou rechute	p = 0,9953
Type de Carcinose traitée : ovarien ou colorectal	p = 0,3604
Dose d'Oxaliplatine: 460 et moins de 460	p = 0,0043
Chimiothérapie Pré-CHIP : oui ou non	p = 0,3725
Score d'extension Péritonéal recodé : ≤ 8 ou > 8	p = 0,0425
Age du patient à l'inclusion	p = 0,6102

La variable ICP correspondant au score d'extension péritonéale n'est pas prise dans le modèle en tant que variable quantitative (l'hypothèse de log-linéarité des coefficients estimés n'est pas vérifiée). Ainsi cette variable a été recodée en variable binaire selon les modalités suivantes :

- Modalité 0 : Score d'extension ≤ 8
- Modalité 1 : score d'extension > 8.

Tableau 14 : survie selon ICP

		ICP		Total
		≤ 8	> 8	
Survie à 24 mois	Fréquence	27	15	42
	%	64.29	35.71	
Décès	Fréquence	1	6	7
	%	14.29	85.71	
Total	Fréquence	28	21	49

La variable OXADOSE est une variable recodée correspondant à la dose d'Oxaliplatine utilisée lors de la CHIP. En effet, les première CHIP ont été faites avec une dose à 460 mg/m² tandis que celles d'après ont été faites avec une dose inférieure (un patient a eu une dose à 450 et les autres ont eu une dose à 360 mg/m²).

Le tableau suivant contient la répartition des patients selon les modalités de cette variable et de la variable de décès :

Tableau 15 : survie selon la dose d'Oxaliplatine

		OXADOSE		Total
		460	< 460	
Survie à 24 mois	Fréquence	7	35	42
	%	16.67	83.33	
Décès	Fréquence	5	2	7
	%	71.43	28.57	
Total	Fréquence	12	37	49

Ainsi, 71 % des patients décédés ont eu une dose d'Oxaliplatine à 460 mg/m².

2. Analyse multivariée

Les deux facteurs surlignés dans l'analyse univariée (p-value < 0,25) sont introduits dans le modèle complet multivarié (OXADOSE et ICP). Après avoir vérifié qu'aucune interaction n'existait entre les variables du modèle complet et après avoir fait une sélection de variable, seule la dose d'Oxaliplatine reste dans le modèle.

Tableau 16 : Facteurs prédictifs du modèle complet

		D F	Paramètres du modèle	Erreur standard	Test Chi-2	Pr > ChiSq	Odd Ratio	Hazard Ratio intervalle de confiance 95%	
ICP	1	1	1.66706	1.10792	2.264	0.1324	5.297	0.604	46.458
OXADOSE	460	1	1.98516	0.86356	5.2846	0.0215	7.28	1.34	39.556

Tableau 17 : Facteurs prédictifs de décès après une CHIP après sélection de variables

Parametre		D F	Paramètre du modèle	Erreur Standard	Test Chi-2	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	Hazard Ratio intervalle de confiance 95%	
OXADOSE	460	1	2.40839	0.84431	8.1366	0.0043	11.116	2.125	58.161

Ainsi, le risque relatif estimé pour la dose d'Oxaliplatine est de 11,12 avec un intervalle de confiance de [2,125 ; 58,161]. Ce qui signifie qu'un patient qui a une dose d'Oxaliplatine à 460 mg/m² a environ 11 fois plus de risque de décéder qu'un patient qui a une dose inférieure à 460.

3. Analyse univariée de la survie sans récurrence

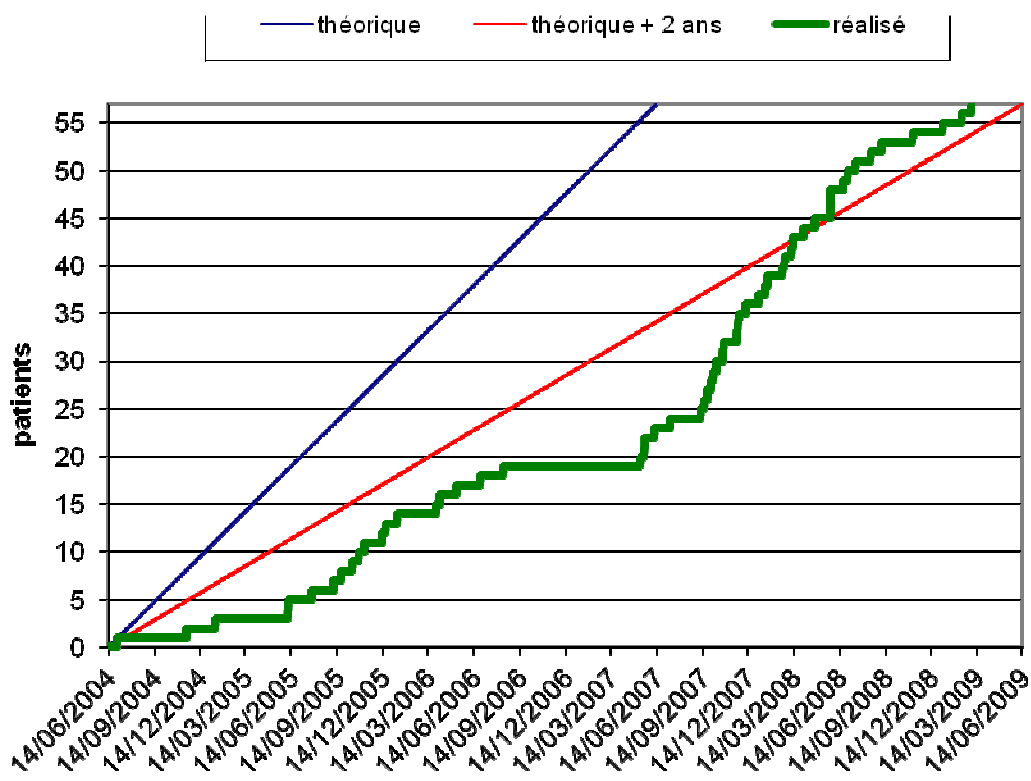
Les mêmes analyses ont été faites afin de trouver les facteurs prédictifs de rechutes mais aucune covariable ne ressort de façon significative.

DISCUSSION

I. INCLUSION

Cette étude a été mise en place en 2003. Nous avons pris comme hypothèse une survie à 2 ans à 15%, en se basant sur les données de la littérature de l'époque. La CHIP devait permettre une augmentation de la survie globale à 40% à 2 ans. Le nombre de sujets nécessaires avait été calculé à 57 pour un risque α à 5% et une puissance $1-\beta$ à 80%. L'étude était au départ monocentrique, les difficultés d'inclusion avaient amenés à modifier le protocole. En 2005, l'étude est devenue multicentrique avec un changement d'investigateur principal. L'inclusion des patients a été par la suite uniforme dans le temps jusqu'à l'arrêt par l'AFSSAPS en 2006. Du fait de ces deux événements l'inclusion a du être prolongée de deux ans pour inclure les 57 patients (les deux événements correspondent aux deux stagnations de la courbe d'inclusion).

Graphique 5 : courbe d'inclusion



II. CRITERE DE JUGEMENT

Les inclusions ont été réalisées de 2003 à 2009 pendant ce laps de temps la prise en charge des CP que ce soit d'origine digestive ou ovarienne a considérablement changé, avec une survie globale qui a augmenté grâce aux nouvelles thérapeutiques. De ce fait nous avons dû mettre à jour nos critères de jugement. Les publications les plus récentes retrouvent une survie globale pour les CP d'origine ovarienne de 32.5% à 5 ans pour les stades IIIC avec un traitement par chirurgie et chimiothérapie systémique et une survie globale à 2 ans de 64.5% pour les stades IIIC [50].

La survie des CP d'origine colorectale avec les nouvelles chimiothérapies systémiques est à l'heure actuelle évaluée à 65% à 2 ans et 13% à 5 ans [8].

Nos critères de jugement ont donc été modifiés en essayant de mettre en évidence la faisabilité de la technique dans des centres novices en prenant comme critère de jugement principal la survie sans évènement.

III. POPULATION

A. AGE

L'âge moyen des patients était de 55 ans dans notre série et le performans status était en moyenne de 0. L'âge limite d'inclusion dans les différentes publications est de 65 ans pour la CP d'origine digestive et ovarienne. Certaines équipes ont inclus des patients jusqu'à 70 ans mais surtout dans le cadre des pseudomyxomes. Le performans status dans les différentes études est systématiquement inférieur à 2. Ce type de traitement s'adresse donc à des patients relativement jeunes et avec un état général conservé. Dans les protocoles de recherche en cours certaines équipes incluent des patients jusqu'à 76 ans.

B. ORIGINE

Une majorité de CP d'origine ovarienne a été incluse dans notre étude (82% ovaire vs 18% colorectale), cette répartition a été homogène dans les quatre centres. Ceci explique le pourcentage très élevé de femmes dans notre étude (94%). La CP était dans la majorité des cas découverte lors du bilan initial du cancer (81%). Ceci est également dû au pourcentage élevé de CP d'origine ovarienne, en effet, selon les données épidémiologiques 75% des néoplasies ovariennes sont découvertes à un stade avancé avec déjà une CP.

IV. LA CHIP

La procédure a été réalisée à ventre ouvert et avec de l'oxaliplatine selon les modalités mises en place par l'IGR dans l'étude CHIP 2. Une modification de la procédure a été nécessaire suite à un rapport de l'AFSSAPS. L'inclusion des patients avait été suspendue en 2006 après la survenue de complications postopératoires majeures. Au moment de la suspension par l'AFSSAPS 18 patients avaient été inclus, la moitié d'entre eux avait présenté un évènement indésirable grave (EIG) dont 4 avaient entraîné le décès des patients. Les EIG entraînant le décès des patients ont été une détresse respiratoire sur candidose pulmonaire, deux chocs septiques à levures associés à une défaillance multiviscérale et un choc hémorragique. Les EIG n'ayant pas entraîné le décès ont été quatre

hémopéritoïnes et un choc septique sur perforation digestive. Les causes retrouvées pour expliquer ces EIG ont été les toxicités hématologiques de la chimiothérapie et notamment la thrombopénie et la neutropénie.

Des complications similaires post CHIP à l'oxaliplatine avaient déjà été décrites dans la littérature. Les complications les plus problématiques ont été les toxicités hématologiques. Des neutropénies habituellement légères et transitoires et des thrombopénies ont été fréquemment rapportées, respectivement 19% et 10% dans une série de 52 patients [51]. Deux séries ont rapporté des cas de saignements massifs post opératoire nécessitant une reprise chirurgicale [51,44], la séquestration intra érythrocytaire des dérivés de l'Oxaliplatine a été mis en cause pour tenter d'expliquer ce phénomène.

Dans ces conditions, deux amendements ont été proposés et acceptés par l'AFSSAPS afin de reprendre l'étude. Le premier amendement consistait en une diminution de la dose d'oxaliplatine de 460mg/m² à 360mg/m² pour diminuer la toxicité hématologique. Le deuxième amendement consistait en une surveillance accrue de la thrombopénie en post-opératoire (un bilan hématologique et de coagulation quotidien) et une transfusion de plaquettes lorsque la numération plaquettaire était inférieure à 50000/mm³.

La durée et la température de la procédure ont été comparables aux études utilisant l'oxaliplatine.

La durée opératoire globale dans notre étude a été de 400 minutes. Ceci est comparable aux résultats des autres études (352 minutes à 480 minutes). A temps de CHIP égale, la durée opératoire a été d'autant plus longue que l'ICP était élevé. Dans notre série, la durée opératoire moyenne était de 400 minutes pour un IP moyen à 9. Comparativement dans la série de 106 patients, Elias retrouvait une durée moyenne de 480 minutes pour un IP moyen de 16 et Frenel dans une série de 31 patients retrouvait une durée opératoire de 352 minutes pour un IP moyen à 2.7 [41, 52]. Ceci s'explique par le fait que plus l'IPC est élevé plus il y a de résections à effectuer.

La médiane de séjour était de 15 jours dans notre série. Dans une méta analyse de Cao en 2009 regroupant 47 études, la durée moyenne de séjour était de 20 jours variant de 9 à 29 jours. [53]

V. MORTALITE POST-OPERATOIRE

Dans notre étude la mortalité postopératoire à 30 jours a été de 4% (2 patients), dans les différentes études de morbi-mortalité post CHIP et notamment dans le rapport de l'AFC la mortalité varie de 3% à 8% selon les équipes [54].

La mortalité post-CHIP, toutes indications et tous protocoles confondus, a été évaluée par de nombreuses études. En 2006, une analyse exhaustive de la littérature avait été réalisée au Québec [55]. Celle-ci retrouvait une mortalité variant de 0% à 11.8%. Les causes de décès les plus fréquemment retrouvées ont été les infections (pulmonaires, intra abdominale, ou autres) qui représentaient plus de 50% des cas, des embolies pulmonaires dans 10.7% des cas et des détresses respiratoires dans 7.1% des cas.

Ce type de complications impose une surveillance post opératoire dans des unités de soins continus. La durée d'hospitalisation en soins intensif varie de 2 à 7 jours selon les équipes.[56]

Dans la littérature concernant les CP d'origine digestive, l'étiologie de la CP ne semble pas influencer la mortalité mais les PMP restent un cas particulier car les procédures sont souvent plus longues chez des patients en moins bon état général. La mortalité la plus élevée (14%) est retrouvée dans une série de l'IGR sur les PMP, ce taux élevé est probablement lié à une exérèse importante sur des PMP de haut grade avec un ICP élevé [57].

Concernant les CP d'origine ovarienne le taux de mortalité rapporté est de 0 à 10%.[58]

L'hypothèse d'une courbe d'apprentissage pouvant modifier la mortalité avait été évoquée. Deux études se contredisent à ce sujet. L'équipe hollandaise de Zoetmulder rapporte une mortalité des CHIP passant de 9% à 7% puis 3% pour des périodes allant respectivement de 1996 à 1998, de 1999 à 2002 et de 2003 à 2006 [59]. La baisse de la mortalité pendant cette période peut également être expliquée par une meilleure sélection des patients pendant la même période. Levine dans une série de 501 patients ne note pas de modification de la mortalité de 1991 à 2006. [60]. Dans notre série, à la moitié de l'effectif la mortalité est passée de 8% à 0%, mais les deux cas de décès sont survenus avant le changement de dose d'oxaliplatine. Il est donc difficile de conclure à l'existence d'une courbe d'apprentissage dans notre expérience.

VI. MORBIDITE

De nombreuses publications ont essayé de mettre en évidence des facteurs prédictifs de morbi-mortalité post CHIP. Deux facteurs ont été mis en évidence.

Le premier est la réalisation d'une résection digestive et la confection d'une anastomose digestive qui s'accompagnent d'un risque de morbidité multiplié par 4.

Le deuxième est une exérèse étendue qui s'accompagne d'un risque de morbidité multiplié par 2. Ces facteurs prédictifs de morbi-mortalité ont été établis sur des séries de CP d'origine primitive ou digestive.

Ces facteurs sont plus difficilement applicables dans les CP d'origine ovarienne compte tenu du faible taux de résection digestive.

Les événements indésirables graves(EIG) sont habituellement répartis en complication intra et extra abdominales. Les EIG les plus fréquemment observés dans notre série et comparés aux autres séries sont reportés dans les tableaux suivants.

Tableau 18 complications intra abdominales

	douleur abdominale	Fistule digestive	Fistule pancreas	fistule urinaire	hemorragie	abces profond	fievre	reprise
Elias 2006[61]		13%	3,30%	3,30%		3,30%		10%
Elias 2007[41]		23,58%	0,94%	0,94%		7,54%		22,64%
Roviello et al. 2006[62]		8,47%			3,38%	3,38%		8,47%
Verwaal et al. 2003 [63]		15%			14%		6%	
Piso et al 2001[64]		11,80%	5,90%		11,80%			
Deraco et al 2004[65]		33,30%			3%			
Witkamp et al 2001[66]		13%	2,20%			8,70%		
Glehen et al 2003[67]		7%			1,80%	2,30%		
Rey et al 2000[68]	20%	8,60%						
Elias 2004 [34]		5,12%		5,12%	10,25%	12,82%		
Elias 2010 chip colorectal[69]		9%			6%	4%		
Sideris et al 2007[42]		16%			9%	12%		
Ceelen et al 2008[51]		6%			2%	6%		
CHIP PHRC limoges	51%	2%	2%	0%	26.5% (globale) 31.25% (460mg) 3.03% (360mg)	8.2%	34.7%	18.4%

Les complications de grade 1 et 2 fréquemment rencontrées dans les chirurgies abdominales lourdes tels que la fièvre, les douleurs abdominales, les troubles du transit sont peu publiées dans la littérature, il est donc difficile de les comparer aux autres séries. Un taux de fistule anastomotique anormalement élevé a été retrouvé dans deux séries. Deraco et al en 2004 retrouvait 33% de fistules mais il s'agissait d'une étude sur les PMP avec exérèse étendue, ce qui explique probablement le taux de fistule élevé. Elias et al en 2007 retrouvait également une augmentation du nombre de fistules mais cette série avait été effectuée avec une bi-chimiothérapie intrapéritonéale associée à une chimiothérapie intraveineuse et avec une température bien supérieure (>43°C) aux températures habituelles.

Le taux d'hémorragies dans notre étude a été élevé par rapport aux autres séries, toutes les hémorragies sont survenues avant le changement de dose d'oxaliplatine.

Les reprises chirurgicales sont également supérieures aux autres séries. Ceci s'explique en partie par les hémopéritoïnes, en effet 56% des reprises ont été réalisées pour hémopéritoïne.

Dans notre série il y a donc une différence de morbimortalité entre les deux dosages d'oxaliplatine. Pourtant, la majorité des études utilisent un dosage d'oxaliplatine à 460 mg/m² avec des taux d'hémorragie et de reprises inférieurs à notre série. Deux autres séries retrouvent une augmentation des hémopéritoïnes. Une série avec un dosage d'oxaliplatine à 360 mg/m² dans les CP d'origine ovarienne retrouve un taux de réintervention à 16% dont 40% pour hémopéritoïne [52]. L'étude CHIPOVAC, débutée en 2004, a été clôturée prématurément pour un taux de hémopéritoïne élevé (29%)[69]. Cette étude utilisait de l'oxaliplatine à 460mg/m² pour des CP d'origine ovarienne.

La CP d'origine ovarienne a donc un taux plus élevé d'hémopéritoïne pour une dose égale ou inférieure d'oxaliplatine par rapport au CP d'origine digestive ou primitive. La majorité des études publiées sur la CP d'origine ovarienne traitée par CHIP utilisent du cisplatine, il est donc difficile de vérifier cette hypothèse d'augmentation de morbidité avec de l'oxaliplatine. Dans notre série la diminution de dose a nettement diminué le taux d'hémopéritoïne(11% vs 56%). Il apparaît donc qu'il faille diminuer la dose d'oxaliplatine pour les CP d'origine ovarienne. Ces résultats sont à interpréter avec précaution, en effet les hémopéritoïnes sont survenues autant dans les CP d'origine colorectale que d'origine ovarienne et la majorité des hémopéritoïnes (67%) retrouvée provient du même centre (il ya donc plus un effet centre qu'un effet origine de la carcinose dans notre série). Des études comparatives seraient donc nécessaires pour confirmer cette modification de dose.

Tableau 19 complications extra abdominales

	Cardiologique	Pulmonaire	Hématologique	infection KT	Insuffisance rénale	épanchement pleural	neurologique	infection urinaire
Elias 2006[61]		6,70%	6,70%	6,70%	3,30%		3,30%	
Elias 2007 [41]		16,03%	11,32%	9,43%	2,83%		nd	11,32%
Roviello et al. 2006[62]			8,47%		3,38%	8,47%		
Verwaal et al. 2003 [63]	12%		17%(mmc)	6%	6%			
Piso et al 2001 [64]		23,50%	17,6% G1 11,8%G2 5,9% G3				11,80%	
Deraco et al 2004 [65]						3%		
Witkamp et al 2001 [66]		6,50%	21,7% mmc				10,90%	
Glehen et al 2003 [67]	0,40%		4,60%		1,30%	3,20%	0,40%	
Rey et al 2000 [68]						17,10%		
Elias 2004 [34]		12,82%	58% irinotecan	7,69%				10,25%
Elias 2010 chip colorectal [69]		6%	12%					
Sideris et al 2007 [42]								
Ceelen et al 2008 [51]		7,69%	30,77%		2%	7,69%		9,62%
CHIP limoges	2%	10.2%	4.2%	ND	ND	12.5%	4.2%	16.3%

Ce type de complication extra abdominale est surtout dépendant du type de chimiothérapie. C'est ainsi que les CHIP avec de la Mitomycine C ont plus de complications hématologiques, les CHIP avec du cisplatine ont plus de complications rénales (l'instauration du thiosulfate en périopératoire a diminué la toxicité rénale, ce médicament n'est pas autorisé en France). L'oxaliplatine a également des complications principalement hématologiques [39].

Si nous les comparons au traitement de référence de la CP d'origine ovarienne, c'est-à-dire chirurgie cytoréduction la plus complète possible encadrée d'une chimiothérapie intraveineuse, la mortalité postopératoire de la chirurgie maximaliste est de 1.8% dans une série de 166 patients [71]. La morbidité tous stade confondus dans cette série a été 41.7% et la morbidité stade 3 et 4 a été de 30%. La médiane de séjour était de 12 jours. La durée moyenne de l'intervention a été de 254 minutes.

La procédure de CHIP, que ce soit dans la littérature ou dans notre étude, retrouve donc une morbidité similaire mais une mortalité augmentée comparée au traitement sans CHIP. La médiane de séjour est également similaire. La durée d'intervention est plus longue du fait de la procédure de CHIP.

VII. SURVIE

A. Survie globale

1. La CP d'origine colorectale

La survie globale des CP non traitées par CHIP a augmenté ces dernières années que l'origine soit colorectale ou ovarienne rendant le bénéfice de la CHIP plus difficile à mettre en évidence surtout pour les CP ovariennes. En ce qui concerne la CP d'origine colorectale la CHIP est néanmoins devenue un standard dans la prise en charge (niveau de la recommandation : grade B) suite à de nombreuses publications. Notamment une étude randomisée qui retrouve une médiane de survie de 21 mois avec le traitement intrapéritonéal contre 12 mois dans le bras contrôle [63]. Cette étude est néanmoins critiquable, d'une part du fait qu'une partie des patients du bras CHIP n'avaient eu qu'une résection incomplète de la carcinose et donc une survie très faible, et d'autre part du fait que la chimiothérapie systémique utilisée dans le bras témoin pouvait être considérée comme non optimale. Cependant de nombreuses études sont également en faveur d'une survie augmentée avec le traitement intrapéritonéal. La méta-analyse de Cao regroupant 47 études dont 4 études comparatives retrouve une survie globale à 1, 2, 3, 4 et 5 ans respectivement de 76%, 55%, 36%, 28% et 19% [53].

Des études comparatives sont encore nécessaires pour définir les molécules et les dosages les plus adaptés et pour définir les indications précises.

2. La CP d'origine ovarienne

Pour la CP d'origine ovarienne, la CHIP a des difficultés à s'imposer comme traitement de référence, malgré des études qui retrouvent un bénéfice en terme de survie pour le traitement intrapéritonéal et notamment une étude randomisée de 429 patientes qui retrouve une médiane de survie globale de 49.7 mois pour le traitement intraveineux et de 65.6 mois pour le traitement intrapéritonéal (CIPPI) [72].

Les causes de cette réticence sont multiples. La morbidité est plus élevée dans la CIPPI avec notamment des complications liées au cathéter intrapéritonéal qui diminue de moitié la réalisation des cures intrapéritonéales. L'absence d'étude randomisée pour la CHIP, la complexité de la procédure et la bonne chimiosensibilité par voie systémique de la CP d'origine ovarienne contribuent également à freiner le développement de la CHIP dans cette indication. Comme nous l'avons vu précédemment, la chirurgie seule a une morbidité propre de l'ordre de 30%.

Dans notre série, la survie globale a été de 93% à 1 an et de 85% à 2 ans. Ces chiffres sont bien supérieurs à ceux attendus au début de ce protocole. Cette différence est due, d'une part à une sous estimation de la survie globale avec le traitement par chimiothérapie systémique au début de notre étude et d'autre part à notre pourcentage élevé de CP d'origine ovarienne. Il convient donc de comparer notre série aux autres séries de CP d'origine ovarienne plutôt que colorectale. Les séries publiées sur les CHIP dans les CP d'origine ovarienne sont beaucoup moins nombreuses que pour les CP d'origine digestive. De plus ces études sont, dans la majorité des cas, rétrospectives et avec de petits effectifs.

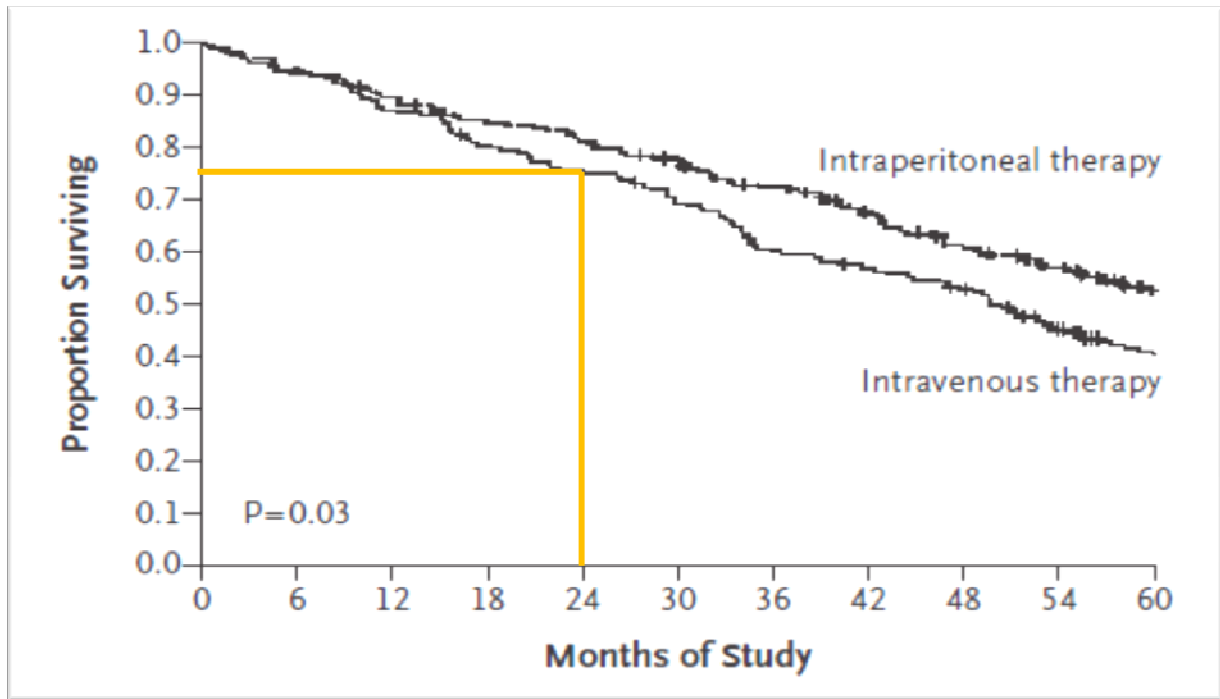
Tableau 20 : données des séries de CHIP dans les CP d'origine ovarienne

	nb	Indication	Produit	Survie globale	DFS
Deraco 2001[73]	27	Récidive	CDDP- MMC	55% à 2 ans	21% à 2 ans
Chatzigorgiou 2003[74]	20	Récidive	CDDP	44 mois	ND
Zanon 2004 [75]	30	Récidive	CDDP	28 mois	17 mois
Raspagliesi 2006 [76]	40	Récidive	CDDP-MMC	31 mois	10.5 mois
			CDDP doxorubicine		
Cotte 2007 [77]	45	Récidive	CDDP	54.9 mois si R0	26.9 mois si R0
Bereder 2009 [78]	246	Récidive ¾ des cas	Platine	49 mois	13 mois
Piso 2004 [79]	19	Mixte	CDDP	15% à 5 ans	ND
Reichman 2005 [80]	13	Mixte	CDDP	55% à 3 ans	11% à 3 ans
Helm 2007 [81]	18	Mixte	CDDP	31 mois	10 mois
Di giorgo 2008 [82]	47	Mixte	CDDP	30 mois	27.4 mois
Frenel 2011 [52]	31	Récidive	OX	ND	59.3% à 1 an
		Clôture		ND	54.4% à 1 an
Gori 2006 [83]	29	Clôture	CDDP	64 mois	ND
Bae 2007 [84]	67	Clôture	Paclitaxel	84.6% à 5 ans	56.3% à 3 ans
			carboplatine	63% à 5 ans	
Parson 2011[85]	51	Clôture	MMC, carboplatin ou paclitaxel.	73% à 1 an, 48% à 3 ans	ND
CHIP LIM	57	Mixte	OX	85% à 2 ans 93% à 1 an	26% à 2 ans 12.7 mois 51% à 1 an

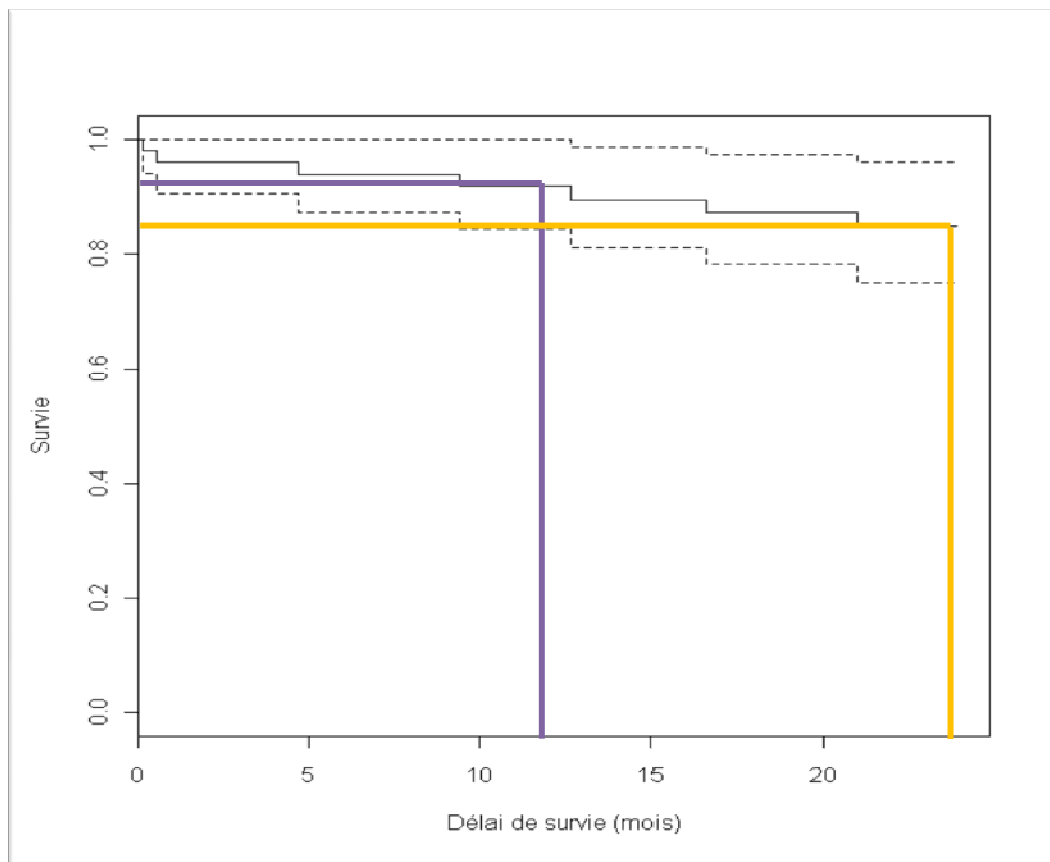
Les séries cités dans le tableau précédent sont hétérogènes tant sur la procédure que sur les résultats de la survie globale et sans récurrence. La survie globale de notre série est comparable à celle des autres séries publiées. La série de Bae et al. retrouve une survie globale plus élevée du fait de la sélection des patients (30% de stade IC et II).

Comparativement au traitement par chimiothérapie systémique le taux de survie globale est plus élevé avec le traitement par CHIP. Dans l'étude ICON 4 la survie globale chez des patientes en récurrence d'un cancer de l'ovaire traitées par paclitaxel et platine est de 57% à 2 ans [86].

L'étude GOG 172 a comparé le traitement intrapéritonéal par rapport au traitement systémique à base de paclitaxel et de platine dans le traitement initial du cancer de l'ovaire avec CP [72]. Cette étude retrouve une survie globale dans le groupe traitement systémique de 75% à 2ans. Dans notre étude, Il est donc retrouvé une meilleure survie globale avec la CHIP que celle publiées avec le traitement par chimiothérapie intraveineuse optimale.



Graphique 6 et 7 : comparaison de la survie globale avec le traitement intra veineux [72] (au dessus) et la CHIP (en dessous)



B. Survie sans récurrence

Il n'est pas retrouvé le même gain en termes de survie sans récurrence qu'en termes de survie globale dans notre étude. Compte tenu de l'hétérogénéité des études il est difficile de comparer les différentes séries entre elles. Mais on retrouve également un taux de récurrence important dans la littérature. L'étude de Bea et al. retrouve un taux de récurrence inférieur aux autres études pour les mêmes raisons de sélection de l'effectif (30% de stade IC et II).

La survie sans récurrence péritonéale a été dans notre étude de 55%. Les récurrences autres que péritonéale (16%) ont été principalement des récurrences ganglionnaires ou hépatiques faisant poser la question de la chimiothérapie adjuvante post CHIP pour limiter le nombre de récurrence non péritonéale. Dans notre série, seulement 10% des patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Il n'y a actuellement aucun consensus concernant les indications de la chimiothérapie adjuvante post CHIP. La décision doit certainement prendre en compte le résultat anatomopathologique et notamment l'envahissement ganglionnaire, en effet la CHIP a pour objectif la prise en charge uniquement la maladie péritonéale.

Les séries sur les CP d'origine ovarienne traitées par chimiothérapie intraveineuse retrouvent une survie sans récurrence de 13.3% à 2 ans dans le traitement des cancers de l'ovaire en récurrence [86] et 41% à 2 ans dans le traitement initial des cancers de l'ovaire [72]. Dans cet essai randomisé les patientes incluses avec un stade III sans précision du score de CP ni du pourcentage de patient en stade IIIA, IIIB, IIIC et contient 10% de patients avec un primitif péritonéal il existe donc un biais de sélections des patients.

Néanmoins la différence de survie entre le traitement au stade initial et au stade de rechute nécessite une évaluation distincte pour chaque situation.

Dans notre série il n'a pas été noté de différence significative entre les patientes traitées en CHIP de clôture et les patients traitées en récurrence. Mais le nombre de patientes en récurrence est probablement trop faible (19%) pour mettre en évidence une différence significative.

I. La CHIP utilisée en cas de récurrence (avec un délai supérieur à 1 an) :

La récurrence péritonéale d'un cancer de l'ovaire est probablement la situation la plus étudiée dans la littérature. C'est également dans cette situation que le gain de survie globale et sans récurrence est plus important. Un essai randomisé pour confirmer ces données est nécessaire.

II. La CHIP utilisée en clôture :

C'est dans cette situation que la CHIP a la survie globale la plus élevée même si le gain par rapport au traitement standard paraît moins net que dans la situation précédente. Il faudra donc là aussi des études complémentaires et notamment pour valider la place exacte du traitement intrapéritonéal, et les indications d'une chimiothérapie adjuvante.

C. Cofacteur influençant la survie

Les facteurs influençant la survie globale et sans récurrence retrouvés dans les différentes études sont :

- La résection complète
- L'index péritonéal
- Les pertes sanguines
- Le Performans status
- L'âge
- L'extension ganglionnaire
- La chimiothérapie post opératoire

La résection « R0 » et l'index péritonéal sont les facteurs les plus souvent retrouvés dans la littérature. Dans notre étude, les facteurs influençant la survie globale ont été la dose d'oxaliplatine et l'ICP supérieur à 8 en analyse univariée et la dose d'oxaliplatine en multivariée.

Cependant ces résultats sont à interpréter avec précaution. En effet, l'hypothèse des risques proportionnels nécessaire à l'utilisation du modèle de Cox n'est pas certaine dans ce modèle. Le fait qu'il n'y ait que 7 décès au cours de l'étude entraîne un manque de puissance en ce qui concerne les différents résultats observés.

Il n'a pas été retrouvé, dans notre série, de variable influençant la survie sans récurrence probablement du fait de l'hétérogénéité de notre effectif.

D. Oxaliplatine versus Cisplatine

Le cisplatine est la chimiothérapie la plus utilisée pour le traitement intrapéritonéal de la CP d'origine ovarienne. L'oxaliplatine est en général réservée au CP d'origine colorectale. Malgré la faible quantité d'étude utilisant de l'oxaliplatine dans la CP d'origine ovarienne on retrouve une survie globale similaire aux séries utilisant le cisplatine. Dans la série de Frenel et dans notre série, la survie globale apparaît même plus importante.

Des études comparatives sont nécessaires avant de conclure à la supériorité d'une ou l'autre de ces deux molécules. Cependant ces deux produits s'ils semblent donner des résultats similaires n'ont pas les mêmes effets secondaires et le choix pourrait être aussi orienté par ce critère.

VIII. Moyens mis en œuvre et difficultés rencontrées

En dehors des considérations purement médicales, beaucoup d'autres facteurs interviennent dans la mise en place d'un programme de CHIP.

A. Le coût de la procédure

La mise en place de la procédure et notamment l'achat de la machine de circulation extracorporelle représente un investissement important dont il faut tenir compte. Dans cette optique l'INCa a réalisé une évaluation médico-économique de la CHIP. Cette évaluation porte sur deux études.

La première partie du rapport est une étude prospective d'évaluation médico-économique de la CHIP. La conclusion est la suivante : Le coût du séjour s'élevait en moyenne à 36 372 euros. Le coût de l'intervention représentait environ 20 % de ce coût. La recette T2A ne couvrait en moyenne que 54 % du coût du séjour.

La CHIP s'avère donc une activité hautement déficitaire pour les établissements hospitaliers.

La deuxième partie est une étude rétrospective qui avait pour objectif d'évaluer le ratio coût-efficacité de la CHIP comparativement à une chimiothérapie palliative 3 ans après le diagnostic d'une CP d'origine colorectale. Un groupe de patients avait bénéficié d'une exérèse totale associée à une CHIP (traitement à but curatif) et l'autre groupe était constitué de patients ayant été traités par une chimiothérapie palliative. Trois ans après le diagnostic, le surcoût dans le groupe CHIP est estimé à 40 660 euros par patient (dont 33 000 euros sont directement imputables à l'hospitalisation pour la CHIP).

La différence des moyennes de survie restreinte est estimée à 0,7 an en faveur du groupe CHIP. Il en résulte un coût par année de vie sauvée grâce à la CHIP estimé à 58 086 euros. Ce ratio coût-efficacité est d'une valeur acceptable pour un traitement apportant un bénéfice significatif en termes de survie. Le coût annuel de la dialyse est généralement la référence utilisée pour définir le seuil d'acceptabilité. Il est estimé à 54 000 euros par patient et par an selon l'Agence de Biomédecine. Par comparaison le coût du traitement par Imatinib pour les GIST métastatiques (tumeurs stromales gastro-intestinales) est estimé à 125000 euros par année de vie sauvée.

En conséquence, ce rapport conclut : Compte tenu du grand bénéfice thérapeutique de la CHIP, un GHM (Groupe Homogène de Malade) spécifique devrait être créé [87].

En plus du coût financier de la procédure il faut ajouter les difficultés de disponibilité du bloc opératoire compte tenu de la durée d'intervention, et du risque de procédure écourtée qui entraînent des libérations précoces de salles.

B. Les formations

La formation des chirurgiens a été nécessaire. Elle s'est faite à partir de stages à l'IGR et de réunions nationales avec les différents centres pratiquants la CHIP (échanges d'expérience, entraide technique). Un réseau national de recueil de données a été créé (RENAPE) pour les tumeurs malignes primitives du péritoine.

La formation initiale des infirmières au fonctionnement de la machine a également été nécessaire après l'achat de cette dernière. Actuellement dans notre équipe 3 infirmières (IBODE) ont la capacité de monter et faire fonctionner la machine. Une formation continue est effectuée une fois par an.

Les anesthésistes-réanimateurs ont également dû adapter leurs pratiques per opératoires et post opératoires aux conditions spécifiques de la CHIP (temps opératoire long, hyperthermie, phénomènes de dialyse péritonéale, post opératoire de chimiothérapie récente...).

C. Prise en charge du patient

Une consultation d'annonce spécifique a été mise en place. Elle se fait en présence du chirurgien et de l'infirmière. Une information orale sur le déroulement de la procédure de ses suites et de ses risques est donnée au patient. Une notice d'information écrite est fournie.

Des soins de soutien sont proposés par l'équipe de socio-esthéticiennes du service lors de l'hospitalisation et des consultations. Elles proposent des soins cutanés pour la prise en charge des altérations dermiques et des phanères dues à la chimiothérapie, des massages relaxants et de la sophrologie. Une prise en charge psychologique est également proposée.

IX. POUR DEMAIN

A. Sélection des patients

La sélection des patients pouvant avoir accès à la CHIP est devenue un élément majeur de choix dans les propositions thérapeutiques. Des critères permettant de proposer aux patients la CHIP sont en cours de validation dans le cancer du colon avec CP (thésaurus national de cancérologie digestive novembre 2011). Ces critères sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 21 Critères permettant de discuter l'indication d'une CHIP pour CP (en cours de validation)

Critères majeurs d'exclusion	1. Age plus de 70 ans, ou OMS 2 ou plus, ou antécédents médicaux graves 2. Métastases extra-abdominales 3. Métastases hépatiques (sauf si < 3, périphériques et aisément résécables) 4. Progression sous chimiothérapie systémique
Critères mineurs d'exclusion	1. Carcinose étendue au scanner ou cliniquement importante 2. Obésité (BMI > 40) 3. Occlusion 4. Métastase associée intra-abdominale autre que la carcinose
Aucun critère présent	Indication à une CHIP => Patient à adresser dans un centre de référence. En cas de carcinose synchrone ne pas réaliser la colectomie
Un critère mineur présent	Indication possible de CHIP => contacter un centre de référence pour un avis dès le diagnostic de carcinose posé
Un critère majeur ou 2 critères mineurs	Indication peu probable de CHIP => refaire un bilan à trois mois, puis contacter un centre si réponse objective à la chimiothérapie ou modification des critères
Plus d'un critère majeur ou de 3 critères mineurs	Pas d'indication de CHIP => traitement par chimiothérapie systémique si possible

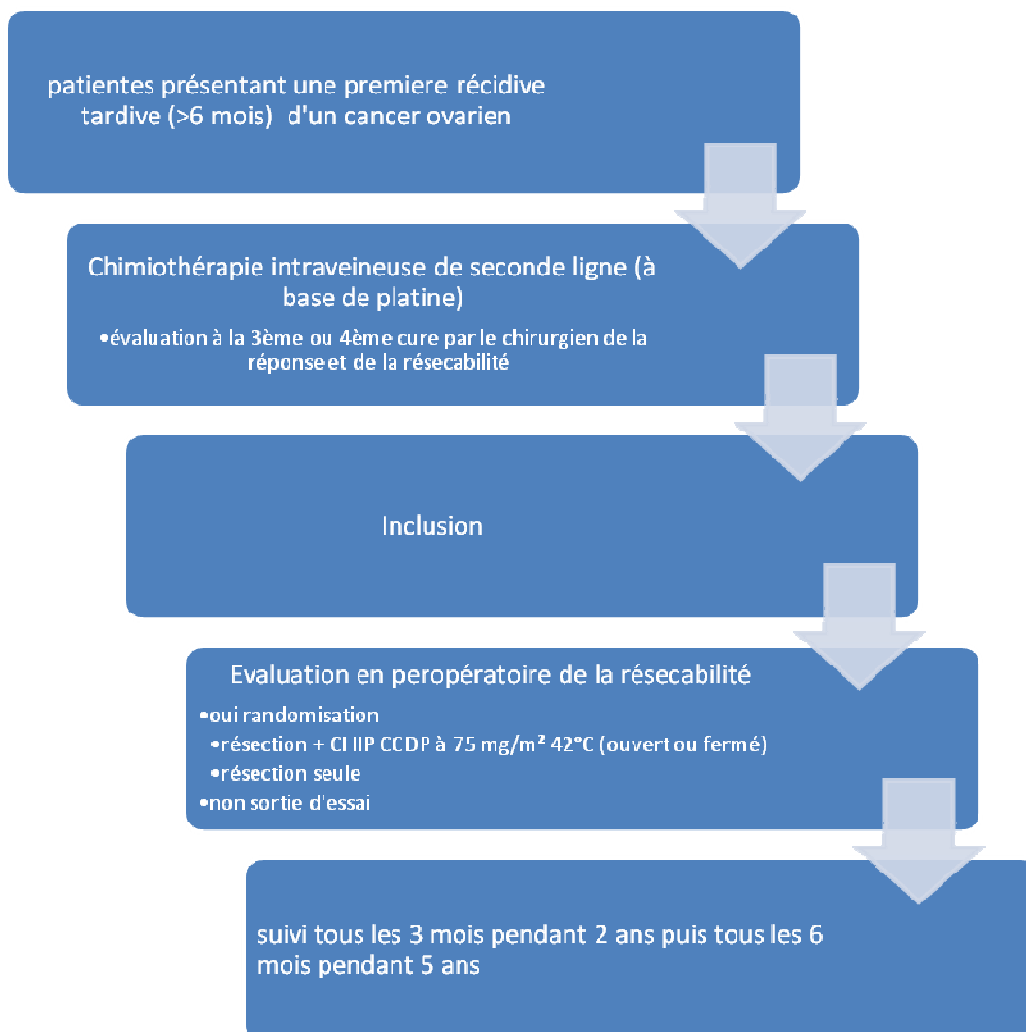
B. Essais en cours

Pour le développement de la CHIP et l'amélioration de sa pratique de nombreux essais cliniques ont été initiés, voici les principaux :

En ce qui concerne la CP d'origine ovarienne deux essais sont en cours :

- L'essai néerlandais OVHIPEC-I concerne la CHIP de clôture (CDDP à 100mg/m² en ouverte pendant 60 min) pour des stades III, multicentrique, randomisé avec un bras chirurgie d'intervalle plus CHIP et un bras chirurgie d'intervalle seul. L'objectif principal est l'amélioration de la survie sans récurrence. Cet essai a débuté en 2008 il est prévu deux ans d'inclusion et quatre ans de suivi.
- L'essai CHIPOR initié à Nantes en 2011 par JM Classe, multicentrique (26 centres dont le CHU de Limoges), essai de phase III. C'est le premier essai prospectif randomisé dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de la CHIP en terme de survie globale.

Figure 16 : Schéma de l'étude CHIPOR



Le cisplatine a été choisi car il est la molécule de référence dans le traitement du cancer de l'ovaire comme le montre la meta analyse de Aobo et al. La principale complication du cisplatine est sa toxicité rénale par tubulopathie proximale. Certaines équipes utilisent le thiosulfate en protecteur rénale. Ce produit n'étant pas autorisé en France, il a été décidé de ne pas l'utiliser dans l'étude CHIPOR.

Cette étude doit inclure 444 patientes sur 3 ans, la durée de l'étude sera donc de 5 ans.

En ce qui concerne la CP d'origine colorectale deux essais sont en cours pour comparer la CHIP à la chimiothérapie systémique et pour évaluer la place de la CHIP dans le chemin thérapeutique:

- L'essai ACCORD 15 PRODIGE 7 CHIP est un essai de phase 3 randomisé évaluant la CHIP dans la CP d'origine colorectale. Cet essai a débuté en 2008 avec deux groupes randomisés. Les patients du 1er groupe ont la résection maximale (chirurgie) une chimiohyperthermie intrapéritonéale. Les patients ont également une chimiothérapie systémique la plus adaptée, soit avant, soit après, soit en parallèle à la chimiohyperthermie. Les patients du 2ème groupe ont le même traitement que dans le 1er groupe sans la CHIP. Le suivi est de 5 ans.
- L'essai PROPHYLOCHIP est une étude de phase 3 randomisée initiée à L'IGR par D Elias. Ce protocole est multicentrique (20 centres dont le CHU de Limoges). Son objectif principal est de comparer la survie sans récurrence à 3 ans chez les patients atteints d'un cancer colorectal, traités initialement par chirurgie chimiothérapie adjuvante, et présentant un haut risque de développer une CP.

Les patients à risques sont définis selon 4 critères :

- Une CP minime, retirée en même temps que le primitif
- Une métastase ovarienne synchrone ou métachrone sans autres métastases associées
- Une perforation de la tumeur primitive
- Une effraction de la tumeur lors de la chirurgie

L'étude a débuté en 2010, elle doit inclure 130 patients sur 3 ans. Ces patients ont une chirurgie première d'un cancer colorectal à haut risque de CP puis sont randomisés en deux bras :

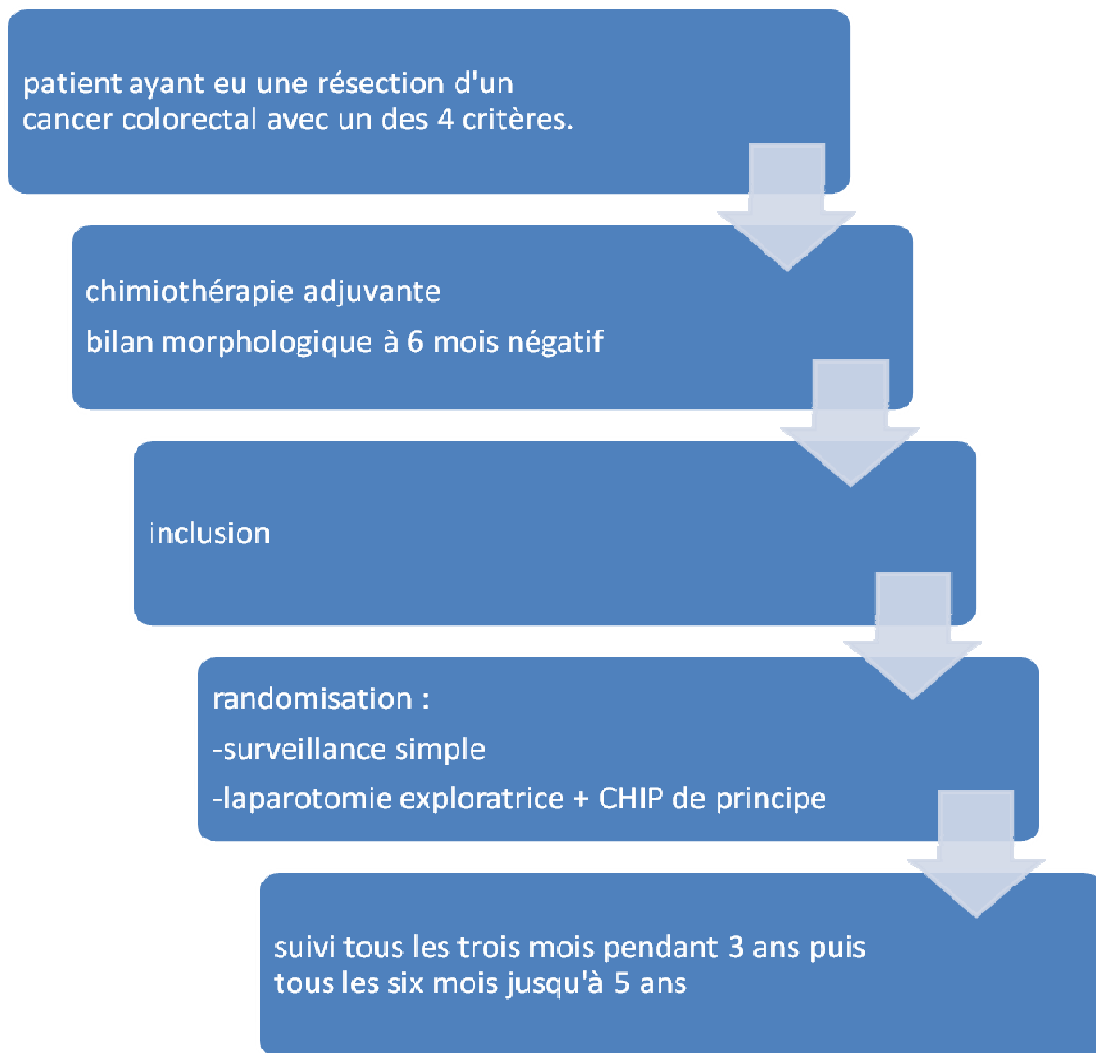
- Bras A : les patients reçoivent une chimiothérapie intraveineuse adjuvante pendant 6 mois, et une surveillance seule.
- Bras B : les patients reçoivent la même chimiothérapie intraveineuse que dans le bras A, puis une seconde chirurgie associée à une CHIP.

La procédure est réalisée avec un bain comportant :

- Soit 2 produits mélangés à savoir l'oxaliplatine à 300mg/m² et l'Irinotécan à 200mg/m²
- Soit l'oxaliplatine seul à 460mg/m² à ventre ouvert ou 360mg/m² à ventre fermé

La durée de la CHIP est de 30 minutes et la température doit être supérieure à 42°C.

Figure 17 : Schéma de l'étude PROPHYLOCHIP



CONCLUSION

Le pronostic et la prise en charge de la CP d'origine ovarienne et d'origine colorectale a été modifié au cours de ces 15 derniers années. Le traitement multimodal que représente la chirurgie associée à la CHIP a longtemps été réservé aux centres experts. Notre étude a montré la faisabilité et la reproductibilité de cette procédure même pour des centres novices. La CHIP permet un gain de survie globale et sans récurrence dans le cancer du colon mais également dans le cancer de l'ovaire avec CP. La dose d'oxaliplatine doit probablement être diminuée dans les CP d'origine ovarienne. Les essais en cours devraient permettre de départager les avis divergents sur le bénéfice de la CHIP dans le cancer de l'ovaire et devraient confirmer voir augmenter les indications dans les CP d'autres cancers digestifs.

Les résultats de notre travail, nous confortent dans l'intérêt de cette technique et dans notre capacité de maintenir une telle activité au sein de notre équipe tout en participant aux grands essais cliniques actuellement en cours et à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Elias D, Sideris L, Baton O, Lasser P, Pocard M. Traitement chirurgical à visée curative des carcinomes péritonéaux. EMC. 2004;40-085.
2. HAS, INCa. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer colo-rectal. Guide-ALD. 2008.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review. National Cancer Institute. 2011.
4. Bereder JM, Kaarimdjee Sohili B, Sautot-Vial N, Benizri E, Habre J, Bernard JL, Rahili A, Hofman P, Benchimol D. Concepts de base de la chimio-hyperthermie intrapéritonéale. Monographie de l'AFC. 2008;17-40.
5. HAS, INCa. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique: cancer de l'ovaire. Guide-ALD. 2010.
6. Elias D. Traitement combiné par chirurgie et chimiothérapie locale des carcinomes péritonéaux d'origine digestive. Hépatogastro. 1999;6:429-36.
7. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. Br J Surg. 2002;89(12):1545-1550.
8. Lefevre J, Brouquet A, Chevalier J, Marchal F, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, Meeus P, Goere D, Bonastre J, Elias D. Carcinome péritonéal d'origine colorectale : chimiothérapie systémique à base d'oxaliplatine/irinotécan vs résection et chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique ? comparaison de patients avec la même extension de la maladie et 8 ans de recul. gastroenterol clin biol. 2009;27(5):681-5.
9. Cotte E, Gilly FN, Glehen O. Physiopathologie et histoire naturelle des carcinomes péritonéaux. Monographie de l'AFC. 2008;1-7.
10. Canis M, Botchorishvili R, Rabischong B, Houille C, Wattiez A, Mage G, Pouly JL, Bruhat MA. Péritoine. EMC. 2002:75-A-10.
11. Sugarbaker PH. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. J Surg Oncol. 2007;93-6
12. Tan DS, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. Lancet Oncol. 2006;7(11):925-34.
13. Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. Cancer Treat Res. 1996;82:79-100.
14. Elias D, Gaujoux S. Traitement des pathologies tumorales du péritoine. EMC. 2010;9-120-A-60.
15. Van der Speeten K, Stuart O A, Sugarbaker P H. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. Curr Drug Discov Technol. 2009;6(1):72-81.
16. Oosterling SJ, van der Bij GJ, van Egmond M, van der Sijp JR. Surgical trauma and peritoneal recurrence of colorectal carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2005;31(1):29-37.
17. Koyama T, Yashiro M, Inoue T, Nishimura S, Hirakawa YS, Chung K. TGF-beta1 secreted by gastric fibroblasts up-regulates CD44H expression and stimulates the peritoneal metastatic ability of scirrhous gastric cancer cells. Int J Oncol. 2000;16(2):355-62.
18. Zoetmulder FA, Cancer cell seeding during abdominal surgery : experimental studies. Cancer Treat Res. 1996;82:155-61.
19. Taourel P, Camus C, Lesnik A, Mattei-Gazagnes M, Gallix B, Pujol J, Lopez FM, Bruel JM. Imagerie du péritoine normal et pathologique. EMC. 1999;33-482-A-10.

20. Coakley F, Choi P, Gougoutas C. Peritoneal metastases :detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology*. 2002;223:495-499.
21. De Bree E, Koops W, Kröger R, van Ruth S, Witkamp J, Zoetmulder F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin : correlation of preoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *J Surg Oncol*. 2004;86:64-73.
22. Tempany MC, Zou H, Silverman S, Brown D, Kurtz A, McNeil B. Staging of Advanced Ovarian Cancer: Comparison of Imaging Modalities. Report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 2000;215(3):761-7.
23. Ricke J, Sehoul J, Hach C, Hanninen EL, Lichtenegger W, Felix R. Prospective evaluation of contrast-enhanced MRI in the depiction of peritoneal spread in primary or recurrent ovarian cancer. *Eur Radiol*. 2003;13(5):943-9.
24. Fujii S, Matsusue E, Kanasaki Y, Kanamori Y, Nakanishi J, Sugihara S, Kigawa J, Terakawa N, Ogawa T. Detection of peritoneal dissemination in gynecological malignancy: evaluation by diffusionweighted MR imaging. *Eur Radiol*. 2008;18(1):18-23.
25. Yan TD, Morris DL, Shigeki K, Dario B, Marcello D. Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert consensus statement. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):224-7.
26. Herbertson RA, Scarsbrook AF, Lee ST, Tebbutt N, Scott AM. Established, emerging and future roles of PET/CT in the management of colorectal cancer. *Clin Radiol*. 2009;64(3):225-37.
27. Soussan M, Hafalou-Hazan V, Barrau V, Mehana Z, Aparicio T, Benamouzig R, Wind P, Weinmann P, Des Guetz G. Comparaison des performances du TEP-scanner au FDG et de l'IRM avec séquences de diffusion dans le diagnostic des carcinomes péritonéaux des tumeurs digestives. *SNFGE*. 2011.
28. Glehen O, Cotte E, Gilly FN. Résultats de l'association chirurgie de cytoréduction et chimiothérapie intrapéritonéale dans les carcinomes digestives. Monographie de l'AFC, 2008;69-78.
29. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*. 1996;82:359-74.
30. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999;43:15-25.
31. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol*. 1998;14(3):254-61.
32. Portilla AG, Shigeki K, Dario B, Deraco M. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy. *J Surg Onco*. 2008;98(4):228-31..
33. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, and McKeow J. Clinical delivery system for intrapéritonéal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res*. 1980;40(2):256-60.
34. Elias D, Matsuhisa T, Sideris L, Liberale G, Drouard-Troalen L, Raynard B, Pocard M, Puizillou JM, Billard V, Bourget P, Ducreux M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann Oncol*. 2004;15:1558-1565.
35. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Lévi F. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):136-47.
36. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El Otmany A, Pignon J.P, Drouard-Troalen L, Ouellet J.F Ducreux M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis : pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol*. 2002;13(2):267-72.

37. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221(1):29-42.
38. Rossi CR, Mocellin S, Pilati P, Foletto M, Quintieri L, Palatini P, Lise M. Pharmacokinetics of intraperitoneal cisplatin and doxorubicin. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(3):781-94.
39. Kusamura S, Dominique E, Baratti D, Younan R, Deraco M,. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2008;98(4):247-52.
40. Sugarbaker PH, Morab JT, Carmignania P, Stuarda OA, Yoo D. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist.* 2005;10(2):112-22.
41. Glehen O, Stuart O A, Mohamed F and Sugarbaker P H. Hyperthermia modifies pharmacokinetics and tissue distribution of intraperitoneal melphalan in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004;54(1):79-84.
42. Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Kohnen-ShahriN, Raynard B,. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1818-24.
43. Sideris L, Mitchell A, Drolet P, Leblanc G, Leclerc Y E, Dubé P. Surgical cytoreduction and intrapéritonéal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from the appendix. *Can J Surg.* 2009;52(2):135-41.
44. De Bree E, Rosing H, Filis D, Romanos J, Melissourgaki M, Daskalakis M, Pilatou M, Sanidas E, Taflampas P, Kalbakis K Beijnen JH, Tsiptsis D. Cytoreductive Surgery and Intraoperative Hyperthermic : Intraperitoneal Chemotherapy with Paclitaxel A Clinical and Pharmacokinetic Study. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(4):1183-1192.
45. Wickes AD, Howell SB. Pharmacokinetics of hexamethylmelamine administered via the IP route in an oil emulsion vehicle. *Cancer Treat Rep.* 1985;69:657-62.
46. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(3):689-701.
47. Hettinga JV, Konings AW, Kampinga HH. Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia. *Int J Hyperthermia.* 1997;13(5):439-57.
48. Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser P, Boige V, Rougier P, Ducreux M. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer.* 2001;92:71-6.
49. Zoetmulder FAN, Verwaal V, Ruth S. Hyperthermic intra peitoneal chemotherapy (HIPEC)with Mitomycin C significantly improves survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. 38 th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. 2002;18-21.
50. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman Wt, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U. carcinoma of the ovary. FIGO 26th annual Report on the Results of Treatment in gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;161-92.
51. Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, Breusegem C, De Somer F, Pattyn P. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(2):535-41.
52. Frenel JS, Leux C, Pouplin L, Ferron G, Berton Rigaud D, Bourbouloux E, Dravet F, Jaffre I, Classe JM. Oxaliplatin-Based Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Primary or Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: A Pilot Study of 31 Patients. *Journal of Surgical Oncology.* 2011;103:10–16.
53. Cao C, Yan T, Black D, Morris DL. A Systematic Review and Meta-Analysis of Cytoreductive Surgery with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2152-2165.
54. Glehen O, Elias D, Gilly FN. Présentation du rapport de l'AFC. monographie de l'AFC. 2008;101-145.

55. Kavanagh M, Quillet JF, Clinical practice guideline on peritoneal carcinomatosis treatment using surgical cytoreduction and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Bull Cancer*. 2006;93(9):867-74.
56. Eveno C, Zenasni F, Dagois S, Matteo J, Boschetto A, Pocard M. Morbi-mortalité et qualité de vie associées au traitement par CHIP. *Monographie de l'AFC*. 2008;61-68.
57. Elias D, Laurent S, antoun S, duvillard P, Ducreux M, Pocard M. Pseudomyxoma peritonei treated with complete resection and immediate intrapéritonéal chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27:407-12.
58. Classe JM, Muller M, Frenel JS, Berton Rigaud D, Ferron G, Jaffre I, Gladiéff L. La chimiothérapie intrapéritonéale dans les cancers de l'ovaire. *Journal de Gynecologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010;39:183-190.
59. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg*. 2007;94:1408-14.
60. Levine EA, Stewart JH 4th, Russell GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg*. 2007;204(5):943-53.
61. Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, Goéré D, Rouquie D, Ciuchendea R, Pocard M, Ducreux M. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30(10):1200-4
62. Roviello F, Marrelli D, Neri A, Cerretani D, de Manzoni G, Pedrazzani C, Cioppa T, Nastri G, Giorgi G, Pinto E. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J Surg*. 2006;30(11):2033-40.
63. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(20):3737-43.
64. Piso P, Bektas H, Werner U, Schlitt HJ, Kubicka S, Bornscheuer A. Improved prognosis following peritonectomy procedures and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from appendiceal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(3):286-290.
65. Deraco M, Baratti D, Inglese MG, Allaria B, Andreola S, Gavazzi C. Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(4):393-398.
66. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, van Slooten GW, van Coevorden F, Zoetmulder FA. Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*. 2001;88(3):458-463.
67. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *Clin Oncol*. 2003;21(5):799-806.
68. Rey Y, Porcheron J, Talabard JN, Szafnicki K, Balique JG. Carcinomes péritonéales traitées par chirurgie de réduction tumorale et chimiohyperthermie intrapéritonéale. *Ann Chir*. 2000;125(7):631-642.
69. Elias D, Gilly FN, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dube P, Glehen O. Peritoneal Colorectal Carcinomatosis Treated With Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: Retrospective Analysis of 523 Patients From a Multicentric French Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):63-8.
70. Pomel C, Ferron G, Lorimier G, Rey A, Lhomme C, Classe JM, Bereder JM, Quenet F, Meeus P, Marchal F, Morice P, Elias D. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. *CHIPOVAC study*. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(6):589-93.

71. Eisenkop SM, Friedman MD, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *gynecologic oncology*. 1998;69- 103-108.
72. Armstrong DK. Intraperitoneal Therapy for Ovarian Cancer: A Treatment Ready for Prime Time. *American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(28):4531-4533.
73. Deraco M, Rossi CR, Pennacchioli E, Guadagni S, Somers DC, Santoro N, Raspagliesi F, Kusamura S, Vaglini M. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion in the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer: a phase II clinical study. *Tumori*. 2001;87(3):120-6.
74. Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G, Dimasis A, Zafiriou G, Setzis K, Lyratzopoulos N, Minopoulos G, Manolas K, Chatzigeorgiou N. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIIPHCP). *Zentralbl Gynakol*. 2003;125(10):424-9.
75. Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P, Bruno F, De Riu L, Airoidi M, Pedani F. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg*. 2004;28(10):1040-5.
76. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, de Souza GA, Ditto A, Zanaboni F, Younan R, Baratti D, Mariani L, Laterza B, Deraco M. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: The experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6):671-5.
77. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, Golfier F, Gilly FN. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg*. 2007;31(9):1813-20.
78. Bereder J, Glehen O, Habre J, Desantis M, Cotte E, Mounier N, Ray-Cocquard I, Karimjee B, Bakrin N, Bernard J, Benchimol D, Gilly FN. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer : a multiinstitutional study of 246 patients. *J. Clin. Oncol*. 2009;27(15S):5542.
79. Piso P, Dahlke MH, Loss M, Schlitt HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol*. 2004;2:21.
80. Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J, Bryan M, Harrison J, Pliner L, Harrison LE. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol*. 2005;90(2):51-6.
81. Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS, Metzinger DS, Gordinier ME, Parker LP, Edwards RP. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007;105(1):90-6.
82. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, Tarquini S, Di Seri M, Ciardi A, Montruccoli D, Sammartino P. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer*. 2008;113(2):315-25.
83. Gori J, Castaño R, Toziano M, Häbich D, Staringer J, De Quirós DG, Felci N. "Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(2):233-9.
84. Bae JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY, AHN WS, Namkoong SE. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol*. 2007;106:193-200.
85. Parson EN, Lentz S, Russell G, Shen P. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms. *Am J Surg*. 2011;202(4):481-6.

86. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003;361(9375):2099-106.
87. Evaluation médico-économique de la chimiothérapie hyperthermie intrapéritonéale, collection Études & expertises, INCa, Boulogne-Billancourt, 2010.

Annexe

Grade	Définition
I	Pas de traitement / traitement médical non spécifique (électrolytes, antipyrétiques, antiémétiques, antalgiques, diurétiques), kinésithérapie, prise en charge de plaies au lit du malade.
II	Traitement médical spécifique (antibiotiques, anticoagulants, transfusion, nutrition parentérale exclusive ...)
III	Traitement interventionnel (radiologique, endoscopique, chirurgical) IIIa : sans anesthésie générale IIIb : avec anesthésie générale
IV	Prise en charge en réanimation ou soins intensifs (pronostic vital menacé) IVa : une seule défaillance d'organe IVb : défaillance multi-viscérale
V	Décès du patient

Classification des complications postopératoires de l'Université de Zurich (Classification de Clavien-Dindo)

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

