



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V - Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie
RABAT



Année : 2022

N° MS 165/22

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
En CHIRURGIE GENERALE

INTITULÉ

CHIMIOTHÉRAPIE EN AÉROSOL INTRAPÉRITONÉALE
SOUS PRESSION (PIPAC)

Elaboré par :

Docteur ELBAHAOUI Nezha

Sous la direction du

Professeur SOUADKA AMINE

Septembre 2022

REMERCIEMENTS

À nos chers Maîtres en Chirurgie,

Vous avez été soucieux de nous transmettre les meilleures techniques, les valeurs exigeantes et la passion de notre métier.

Vous nous avez offert l'exemple de la rigueur, de la persévérance et de l'humilité.

Vous nous avez toujours guidé et éclairé dans tous ce que nous entreprenons durant notre cursus de résidanat.

Vous nous avez soutenu avec patience et bienveillance tout au long de notre cursus hospitalier.

Nous vous serions reconnaissants à jamais d'avoir partagé le fruit de votre expérience immense. Nous resterons vos disciples dévoués et respectueux.

Qu'il nous soit permis aujourd'hui de vous rendre hommage et de vous exprimer toute notre gratitude.

C'est avec la fierté et la responsabilité d'appartenir à la grande famille chirurgicale que nous vous reformulons notre profonde et indéfectible estime.

LISTE DES ABREVIATIONS

CHIP : Chimiothérapie Hyperthermique intrapéritonéale

CP: Carcinose péritonéale

CRS: Cytoréduction complète

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IP: Interprétative phénoménologique

LS: Score de lésion

PCI : Indice de carcinose péritonéale

PET scan : Tomographie par émission de positons

PIPAC: Chimiothérapie en aérosol intrapéritonéale sous pression

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SPCI: Indice de carcinose péritonéale simplifié

TDM: Tomodensitométrie

SOMMAIRE

I. Introduction :	8
II. Pré requis :	1
1. Rappels anatomiques :	2
1.1. Définition et organisation générale du péritoine :	2
1.2. Compartiments de la cavité abdominale:	3
a) L'espace extérieur : Formé de 2 parties :	4
b) L'espace intérieur :	4
1.3. Vascularisation et innervation du péritoine:[3][4]	7
1.4. Histologie et la genèse de la CP primaire :	8
2. Physiopathologie de la carcinose:	9
2.1. Le liquide péritonéal :	9
2.2. Les mouvements des fluides péritonéaux :	11
2.3. Physiopathologie de la carcinose secondaire :	12
2.3.1. Détachement des cellules cancéreuses de la tumeur primitive et migration dans la cavité péritonéale :	12
2.3.2. Invasion trans péritonéale [14]	13
2.3.3. Les facteurs favorisants :	14
3. Diagnostic et staging de la carcinose péritonéale:	15
3.1. Diagnostic radiologique:	16
3.1.1. La Tomodensitométrie :	16
3.1.2. IRM :	17

3.1.3. FDG- Tomographie par émission de positrons :	17
3.2. Diagnostic laparoscopique:	18
3.2.1. Index de carcinose péritonéale ou PCI:.....	18
3.3. La cytologie péritonéale:	20
4. Les traitements de la carcinose péritonéale:.....	21
a) Volet systémique de la chimiothérapie:	21
b) Volet local de la chimiothérapie associé par voie chirurgicale:	21
c) Autres techniques chirurgicales:	22
5. Evaluation de la réponse tumorale dans la carcinomatose péritonéale	23
6. PIPAC et capnopéritoine thérapeutique:	24
III. Matériels et méthodes :	27
1. Désign de l'étude :.....	27
2. Stratégie d'échantillonnage :.....	27
3. Les participants à l'étude :	28
4. Le questionnaire utilisé :	28
5. Analyse des données:	28
IV. Résultats :	28
1. L'intérêt du programme PIPAC.....	28
2. Protocole de sécurité:[46].....	29
a) Formation du personnel:	30
b) Changements structuraux au bloc opératoire:.....	30
c) Check-list et protocoles:	31
3. Le péri-opératoire:.....	31

a) Discussion RCP	31
b) La gestion post-opératoire:	32
c) Morbi-mortalités :	32
4. Aspect économique	33
V. Discussion	34
1. Les indications pour chaque type de cancer	34
2. PIPAC et CHIP	38
3. L'exposition professionnelle	41
4. Procédure opérationnelle standard	44
VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVE D'AVENIR [89]	48
Annexes	49
Résumé	51
RÉFÉRENCES	54

Liste des Figures

Figure 1 :Vue schématique des mésos du péritoine. Flèches : rouge :Mésos transverse.	3
Figure 2 : Coupe sagittale de l'abdomen montrant les différents espaces de la cavité abdominale.[2].....	4
Figure 3 :Schéma montrant les différentes loges péritonéales à explorer en premier lors de la recherche d'une carcinose débutante. Flèche bleu claire montre une zone culs de sac de dépôt systématique de la carcinose [1].....	6
Figure 4 : Schéma montrant l'histologie du mésothélium péritonéal [7].....	9
Figure 5 : Schéma montrant la circulation intrapéritonéale [12].	11
Figure 6 : Les deux mécanismes impliqués dans l'invasion trans-péritonéale [16].....	14
Figure 7 : Phénomène de sanctuarisation des cellules tumorales, adhérentes au sein d'un.....	15
Figure 8 : L'indice de carcinomatose péritonéale de Sugarbaker (PCI).....	19
Figure 9 : Vue schématique de la procédure PIPAC [45]	26
Figure 10 : Vue opératoire de la procédure PIPAC [87].....	46
Figure 11 : Vue opératoire extra et intra abdominale de la technique [88].....	47

Liste des Tableaux

Tableau 1: Détaillant les contre-indications de la CHIP et PIPAC.....	39
---	----

I. Introduction :

La métastase péritonéale est définie par la dissémination tumorale dans la cavité péritonéale des cancers digestifs ou gynécologiques avancés, son pronostic reste sombre par rapport à d'autres sites métastatiques (hépatiques et pulmonaires..) malgré les progrès de la chirurgie de cytoréduction complète (CRS) combinée à une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP), qui est le traitement clé pour des patients bien sélectionnés.

Ce pronostic s'explique par des caractéristiques particulières telles qu'un diagnostic tardif en raison de l'absence de symptômes initiaux et une évaluation d'image difficile, aussi par la faible biodisponibilité de la chimiothérapie systémique en intra péritonéale, soit par la présence de la barrière plasma-péritoine qu'on suppose ou la mauvaise vascularisation des nodules péritonéaux, ce qui résulte une mauvaise pénétration de la médicaments cytotoxiques en intra péritonéale.

Pour ces patients, la chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée en aérosol (PIPAC) est apparue comme alternative prometteuse pour les carcinomes non résecables, donnant une pénétration tumorale améliorée de la chimiothérapie avec une distribution homogène et faible toxicité locale et systémique.

II. Pré requis :

L'objectif de ce chapitre est de rappeler quelques notions sur la maladie

Péritonéale, la physiopathologie de l'atteinte péritonéale en décrivant la structure et

L'anatomie du péritoine en tant qu'organe complexe et indépendant.

1. Rappels anatomiques :

1.1. Définition et organisation générale du péritoine :

Le péritoine est une membrane séreuse transparente qui tapisse la face profonde de la cavité abdomino-pelvienne et les viscères qu'elle contient leur permettant une mobilité.

Le péritoine, comme les séreuses, est constitué de 2 feuillets :

- Un feuillet viscéral « péritoine viscéral » : qui recouvre la face superficielle des différents viscères abdomino-pelviens.
- Un feuillet pariétal « péritoine pariétal » : qui constitue un revêtement continu sur les parois des cavités abdominale et pelvienne.
- La cavité péritonéale comprise entre les 2 feuillets est une cavité virtuelle. Elle est entièrement close chez l'homme par contre elle est ouverte à l'extérieur chez la femme par l'orifice de la trompe, ce qui explique la possibilité de péritonite d'origine gynécologique.

Ces deux feuillets se relient et forment des replis péritonéaux (mésos) au contact des viscères où vont cheminer les pédicules vasculo-nerveux.

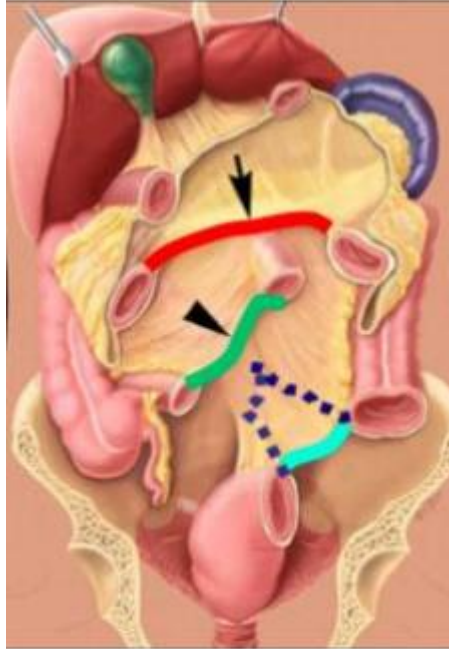


Figure 1 :Vue schématique des méso du péritoine. Flèches : rouge :Méso transverse. Verte Méso vésiculaire et bleu méso sigmoïde .[1]

1.2. Compartiments de la cavité abdominale:

La cavité abdominale est une cavité globalement cylindrique s'étendant de la limite inférieure du thorax à la limite supérieure du pelvis et du membre inférieur. Elle empiète en haut sur la cage thoracique (région thoraco-abdominale) dont elle est séparée par le diaphragme et se poursuit en bas et en arrière dans le grand bassin (région abdomino-pelvienne).

La cavité, fermée par la paroi abdominale, contient une grande cavité péritonéale, qui communique librement avec la cavité pelvienne.

Le feuillet pariétal du péritoine est entouré par le fascia transversalis sauf dans la région des lombaires, et divisé en deux parties : un espace intrapéritonéal et un espace extrapéritonéal.

a) L'espace extérieur : Formé de 2 parties :

- En dorsal, l'espace rétropéritonéal est limité par le péritoine pariétal et la paroi abdominale lombaire.
- En caudal, l'espace pelvien sous-péritonéal est limité par le péritoine pariétal et le plancher pelvien.

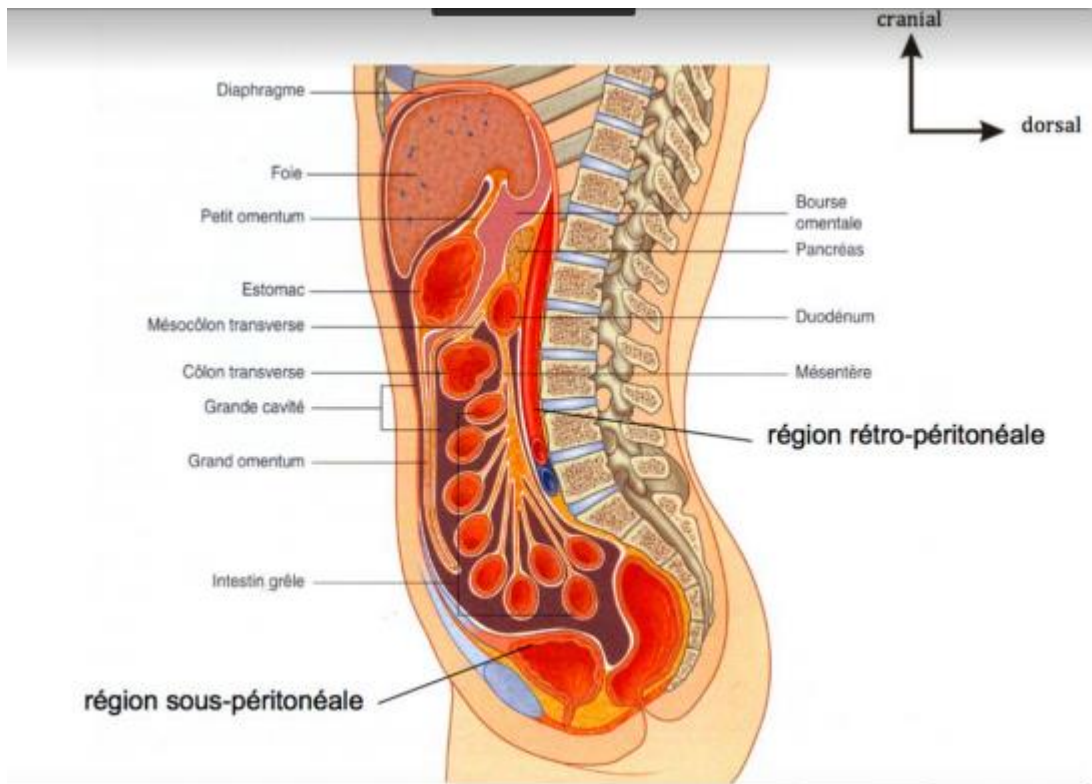


Figure 2 : Coupe sagittale de l'abdomen montrant les différents espaces de la cavité abdominale.[2]

b) L'espace intérieur :

appelé espace intra-péritonéal contient des viscères pleins et des viscères creux qui sont appendues à la paroi abdominale par les mésentères. Il se compose principalement de 2 compartiments et des épiploons.

*Grande cavité péritonéale : Elle comprend la majorité de l'espace de la cavité

péritonéale, limitée en haut par la face inférieure du diaphragme et se continue en bas dans la cavité pelvienne. Elle est divisée en 2 parties par le colon transverse et son méso qui

forment une barrière transversale à 2 étages:

- L'étage sus-mésocolique : représenté latéralement par les hypochondres droit et gauche, et au centre par la région épigastrique. Il comporte oeso-gastrique (oesophage abdominal), l'hépatobiliaire, duodéno-pancréas, et la rate.

- L'étage sous-mésocolique : représenté latéralement par les fosses iliaques et aux flancs droit et gauche, au centre par régions ombilicale et hypogastrique. Il comporte le grêle, le colo-rectal, la vessie et les organes génitaux internes chez la femme.

* Petite cavité péritonéale ou bourse omentale : une cavité virtuelle, nommée aussi l'arrière cavité des épiploons, limitée par 4 épiploons, le petit épiploon, le grand épiploon, l'épiploon gastro-splénique et l'épiploon pancréatico-splénique.

C'est un prolongement de la grande cavité péritonéale, située en arrière de l'estomac et du foie, en avant du bloc duodéno-pancréatique et communique avec la grande cavité péritonéale par le foramen omental.

* Les loges péritonéales : Les replis péritonéaux sur les différents organes forment des réflexions avec des espaces potentiels de site de collections ou des zones déclives, qui sont considérés comme des points chauds orientant l'exploration de la carcinose.

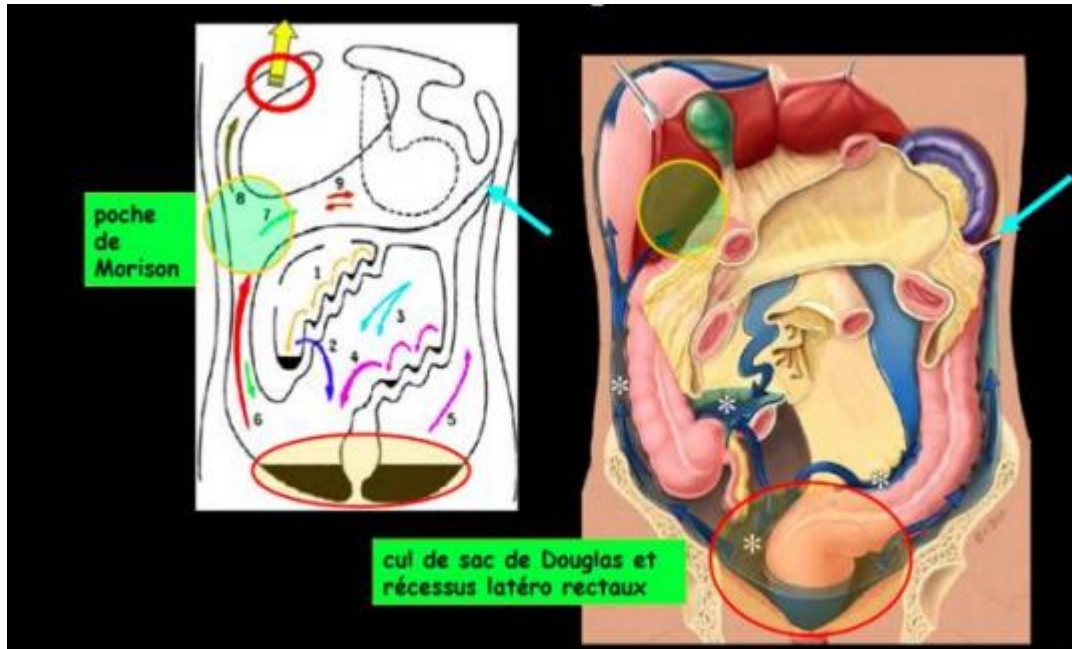


Figure 3 :Schéma montrant les différentes loges péritonéales à explorer en premier lors de la recherche d'une carcinose débutante. Flèche bleu claire montre une zone culs de sac de dépôt systématique de la carcinose [1]

- A l'étage sus-mésocolique :

- La loge sous-phrénique droite se trouvant entre la face supérieure du foie, et la coupole diaphragmatique droite et divisée en deux par le ligament falciforme du foie.
- La loge sous-phrénique gauche qui se trouve entre la coupole diaphragmatique gauche en haut, l'estomac en dedans et la rate en bas.
- L'espace sous-hépatique droit (poche de Morison) se situant entre la partie inférieure du foie en haut et est lié à la flexion hépatique du côlon, du duodénum et du rein droit en arrière.

- A l'étage sous mésocolique : zones de stagnation du liquide péritonéal

- Les gouttières pariéto-coliques droite et gauche situées entre le côlon (ascendant à droite, descendant à gauche) et la paroi latérale de l'abdomen.

- Les loges supra-mésentérique et loge infra-mésentérique (comprise entre le mésentère et le mésocôlon descendant) comprennent de part et d'autre de la racine du mésentère.
- Le cul de sac recto-génital (Douglas) est la partie la plus déclive de la cavité abdominale.(Figure 3)

1.3. Vascularisation et innervation du péritoine:[3][4]

- La vascularisation du péritoine est riche, assurée par les vaisseaux de la paroi abdominale d'un côté et une partie provient des organes qu'il recouvre. La vascularisation artérielle du péritoine pariétal est assurée de haut en bas par des branches des artères intercostales, lombaires, épigastriques et circonflexes, artères provenant directement de l'aorte, de l'artère iliaque externe et de la fémorale. Les branches de division du tronc coeliaque et de la mésentérique assurent en une partie la vascularisation du péritoine viscéral.

- Le retour veineux viscéral est assuré par les veines mésentériques qui collectent le sang en direction de la veine porte.

Cela dit, malgré cette vascularisation variée, le péritoine reste un organe peu accessible à une chimiothérapie systémique ce qui explique souvent la non réponse à ce traitement et l'intérêt d'un traitement local associé.

Le principal objectif de l'administration régionale de la chimiothérapie est de délivrer une concentration élevée de l'agent cytotoxique à une tumeur d'une région donnée, concentrations impossibles à atteindre par voie systémique pour des raisons de toxicité générale importante .

- Les lymphatiques existent dans toutes les régions du mésothélium; un dispositif juxta-diaphragmatique en fenêtres mésothéliales permet le drainage lymphatique de la cavité péritonéale vers les vaisseaux lymphatiques diaphragmatiques, le canal thoracique et la circulation générale.

- L'innervation du péritoine pariétal et viscéral est différente: elle est assurée par des branches du système sympathiques et les nerfs vague pour le péritoine viscérale, alors que le péritoine pariétal est plutôt riche en innervation sensitive (voie cérébro- spinale) expliquant l'hypersensibilité pathognomonique a toute irritation incluant le dépôt de carcinose.

1.4. Histologie et la genèse de la CP primaire :

La cavité péritonéale est un espace virtuel recouvert par une séreuse faite de fine couche de cellules mésothéliales reposant sur un tissu conjonctif composé de cellules interstitielles bordées d'un riche réseau de capillaires et de conduits lymphatiques (Figure 4). Cet ensemble a une épaisseur variable selon la localisation en moyenne de 90 um. [4]

Ce mésothélium péritonéal est un épithélium polarisé constitué d'une couche de cellules mésothéliale contenant un riche réticulum endoplasmique, un appareil de Golgi et d'abondantes vésicules de morphologie variable, constituant des transports actifs transmembranaires; elles sont aussi pourvues de microvillosités et de vésicules de pinocytose. On retrouve aussi des corps lamellaires, impliqués dans la sécrétion d'un surfactant (50 à 100 cc par jour qui est continuellement renouvelée.) qui joue un rôle indispensable de lubrifiant de la cavité péritonéale et favorise ainsi le glissement des surfaces mésothéliales l'une sur l'autre [5][6].

Les cellules mésothéliales peuvent border des cavités appelés stomates et se situant sur plusieurs cellules mésothéliales .Ces stomates constituent des ouvertures d'environ 3 à 12 mm de diamètre et sont généralement présent dans les régions où les cellules mésothéliales sont cuboïdes comme les taches laiteuses au niveau de l'omentum, ou dans la région diaphragmatique . Ces ouvertures procurent une voie d'accès direct dans le système lymphatique sous-jacent.

Les tumeurs péritonéales se développent de la couche mésothéliale ou de l'espace sous mésothélial, comme les tumeurs de la séreuse péritonéale, les tumeurs du mésentère ou les tumeurs de l'épiploon. Le mésothéliome péritonéal est caractérisé par l'envahissement diffus des surfaces péritonéales avec une invasion locorégionale agressive et un effet de masse.

2. Physiopathologie de la carcinose:

Afin de comprendre la physiopathologie de la carcinose il est indispensable de rappeler la cinétique du liquide péritonéal:

2.1. Le liquide péritonéal :

Toute la séreuse péritonéale est animée par des phénomènes de sécrétion et d'absorption du liquide péritonéal, qui sont à l'état normal en équilibre laissant en permanence une quantité nécessaire à la lubrification et mobilité des viscères. Ce phénomène d'équilibre péritonéal est consolidé par 2 mécanismes :

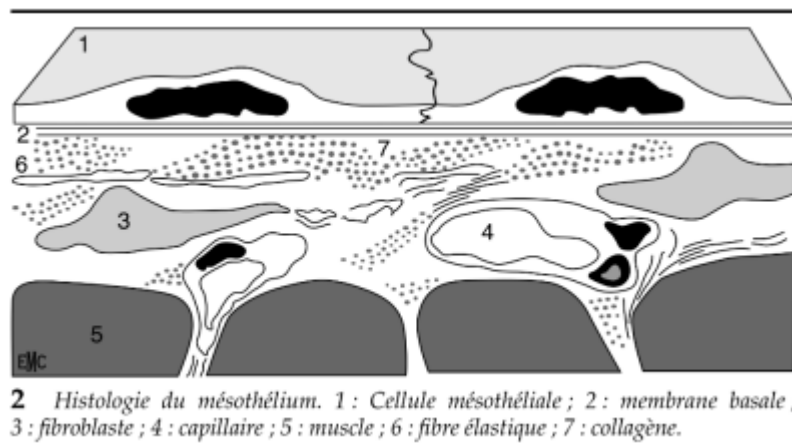


Figure 4 : Schéma montrant l'histologie du mésothélium péritonéal [7]

- Le premier passif est celui des échanges bidirectionnels (sécrétion et absorption) entre la cavité péritonéale et la circulation générale via la séreuse, qui se comporte comme une membrane semi perméable. La surface péritonéale (de l'ordre de 1.5 à 2m² approximativement équivalente à la surface corporelle) a une grande capacité d'absorption pour les fluides et les protéines de faible poids moléculaires. Ne pouvant pas traverser les membranes basales, les protéines de haut poids moléculaires et le matériel cellulaire sont plutôt absorbés via des canaux lymphatiques.

Cette absorption se fait via des stomates à travers lesquels le surfactant sécrété par les cellules mésothéliales est absorbé puis retourne en partie vers la circulation portale.

Ainsi leur fermeture précoce en cas de carcinose péritonéale est responsable d'une ascite maligne[8] .

- Le deuxième actif par le drainage lymphatique, qui est une voie unidirectionnelle:

Le système lymphatique péritonéal est formé d'agrégats de macrophages et de lymphocytes appelés tâches laiteuses de Ranvier ou « Milky spots », qui contribuent à piéger les cellules cancéreuses en agissant comme filtres immunologiques [9]. Ces dernières sont présentes sur environ 65% de la surface péritonéale, et sont réparties de manière hétérogène, majoritairement présentes dans le grand et 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 explique la distribution fréquente des implants de carcinose à ce niveau et l'intérêt de l'exploration systématique de ces régions.

Le drainage lymphatique actif est considéré comme la voie d'épuration du péritoine. Ce drainage s'effectue dans un seul sens : un dispositif juxta-diaphragmatique permet le passage des fluides de la cavité péritonéale vers les fenêtres mésothéliales diaphragmatiques qui enchainent vers la chaîne diaphragmatique ensuite vers les ganglions du médiastin par les pertuis de Ranvier pour rejoindre le canal thoracique et la circulation générale.

En effet, ce mécanisme s'effectue en deux phases en fonction des mouvements respiratoires et de la différence de pression entre l'abdomen et le thorax :

- Expiratoire : représentée par l'afflux de liquide péritonéal à travers les fenêtres mésothéliales juxta-diaphragmatiques restant ouvertes dans les lacunes lymphatiques collectrices.

- Inspiratoire : représentée par l'éjection-vidange des lymphatiques diaphragmatiques vers les collecteurs thoraciques dû au gradient de pression abdomino-thoracique [5].

L'altération de cette membrane par une résection péritonéale de la coupole diaphragmatique droite peut engendrer des épanchements pleuraux pouvant être importants et ainsi augmenter la gravité des complications pleuropulmonaires d'où l'intérêt d'un drainage prophylactique

peropératoire de la plèvre à chaque fois qu'une résection péritonéale d'une coupole diaphragmatique est réalisée.

2.2. Les mouvements des fluides péritonéaux :

Le mouvement des fluides intrapéritonéaux aussi appelé courant ascitique se fait selon deux directions : un courant ascendant et un courant descendant ; organisés selon la rotation d'une aiguille d'une montre. Cette circulation est déterminée par la force de gravité, par le mouvement des coupes diaphragmatiques et par le péristaltisme intestinal (Figure 5)[10].

La compréhension des mécanismes de circulation explique, en partie, la distribution des implants de CP au niveau des espaces suivants : le quadrant inférieur droit, la coupole diaphragmatique droite, le grand et le petit omentum et au niveau du cul de sac de Douglas [11]

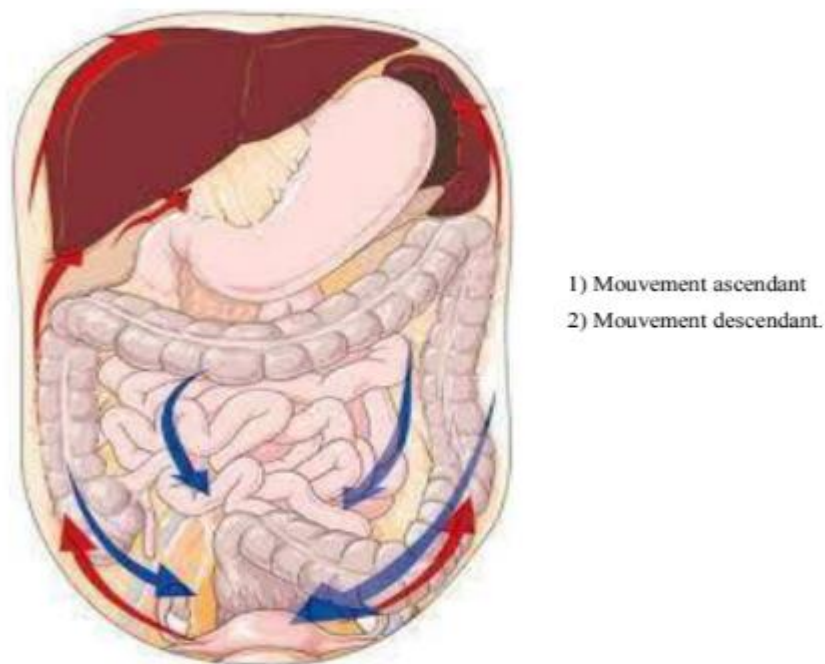


Figure 5 : Schéma montrant la circulation intrapéritonéale [12].

- Le courant descendant, aide à sédimenter et notamment à descendre vers le bas et se déposer sur les surfaces planes (mésocolon, mésentère et méso-sigmoïde) ainsi que la cavité pelvienne.

Il explique certaines collections du cul-de-sac de Douglas compliquant une pathologie sus-mésocolique, ou habituellement, les pathologies sous-mésocoliques.

▪ Le courant ascendant est plus intéressant, quantitativement que qualitativement, il consiste à faire remonter les liquides, quel que soit la position couchée ou debout, depuis la cavité pelvienne et l'espace sous mésocolique jusqu'à la région sous diaphragmatique. Il suit le trajet des gouttières pariéto-coliques (essentiellement la gouttière droite) ; et se dirige ainsi soit au niveau de la coupole soit à l'arrière cavité des épiploons ou bien se dépose directement au niveau de la partie centrale et du mésentère. Il se fait sous l'effet d'un gradient de pression positif. En position debout la pression intra péritonéale est de 20 cm de mercure dans l'étage sous-mésocolique alors qu'elle est de 8 cm de mercure dans l'étage sus-mésocolique[5] [6].

2.3. Physiopathologie de la carcinose secondaire :

Les modalités d'essaimage d'un cancer atteignant un organe intra-péritonéal sont de trois ordres : hématogène (dite systémique), lymphatique et locorégional. Les deux premiers mécanismes représentent les métastases à distance, tandis que le troisième se fait par contiguïté [12].

La dissémination peut survenir principalement de deux façons: soit spontanée (liée à la progression tumorale) soit iatrogénique secondaire à une manipulation chirurgicale [13]. L'apparition d'une CP est l'aboutissement d'une cascade d'évènements complexes avec deux étapes pathogéniques qui se suivent : Le détachement des cellules cancéreuses, puis l'invasion trans-péritonéale.

2.3.1. Détachement des cellules cancéreuses de la tumeur primitive et migration dans la cavité péritonéale :

L'atteinte de la séreuse et son dépassement par la tumeur primitive conduit à l'exfoliation des cellules tumorales et leur libération dans la cavité péritonéale[9].

On note alors une diminution de l'expression de l'E-cadhérine (glycoprotéine exprimée à la surface des cellules épithéliales, responsable de la liaison intercellulaire au sein des tissus) favorisant ainsi la perte d'ancrage et le détachement cellulaire et surexpression de la N-cadhérine (glycoprotéine impliquée dans la migration cellulaire et l'angiogenèse) ; ce

phénomène est expliqué par l'acquisition d'un phénotype tumoral invasif lors de la transition épithélium-mésenchyme [14].

La dissémination iatrogénique peropératoire, secondaire soit à une perte sanguine (qui contient des cellules néoplasiques potentiellement viables), soit par extravasation via les lymphatiques sectionnées ou encore consécutive à la manipulation directe de la tumeur, représente un mode fréquent de contamination de la cavité péritonéale menant à une CP [15].

Une fois libres dans la cavité abdominale, les cellules cancéreuses isolées ou en amas sont transportées passivement dans le liquide péritonéal.

La détection par analyse cytologique de cellules malignes libres constitue un facteur de risque de survenue de CP dans la plupart des cancers digestifs ; mais une cytologie positive du liquide péritonéal n'entraîne pas automatiquement le développement d'une CP, ceci est dû à plusieurs paramètres dont la quantité et la qualité des cellules malignes libérés. Cependant, le potentiel métastatique tumoral intrapéritonéal est nettement plus important que celui des cellules tumorales circulantes sanguines ou lymphatiques [14].

Comme décrit plus haut, la distribution de ces cellules n'est pas aléatoire, elle est influencée par l'existence de mouvements hydrodynamiques du liquide péritonéal, qui permettent de mieux comprendre la distribution de la charge tumorale dans certaines zones par rapport à d'autres.

2.3.2. Invasion trans péritonéale [14]

L'adhésion et l'invasion du péritoine implique deux mécanismes différents : l'un trans-mésothélial et l'autre trans-lymphatique.

- Mécanisme trans-mésothélial :

Les cellules cancéreuses libres dans la cavité péritonéale sécrètent des cytokines qui induisent une contraction des cellules mésothéliales par phosphorylation de leur cytosquelette . Cette réorganisation crée des espaces entre les cellules épithéliales du péritoine permettant ainsi aux cellules tumorales de migrer et d'atteindre la membrane basale pour s'y lier grâce à des mécanismes d'adhésion cellulaire impliquant les intégrines. En plus de ces derniers, la molécule de surface CD44 (souvent exprimée à la surface des cellules cancéreuses) contribue également

à cette liaison. La cascade d'événements se poursuit avec la prolifération cellulaire dans le tissu sous péritonéal et le développement de néo-angiogenèse.

Cette représentation complexe des mécanismes d'invasion tumorale et de dissémination explique l'intérêt d'un traitement unique et adapté à cet organe (le péritoine) essentiellement un apport local d'une drogue cytotoxique.

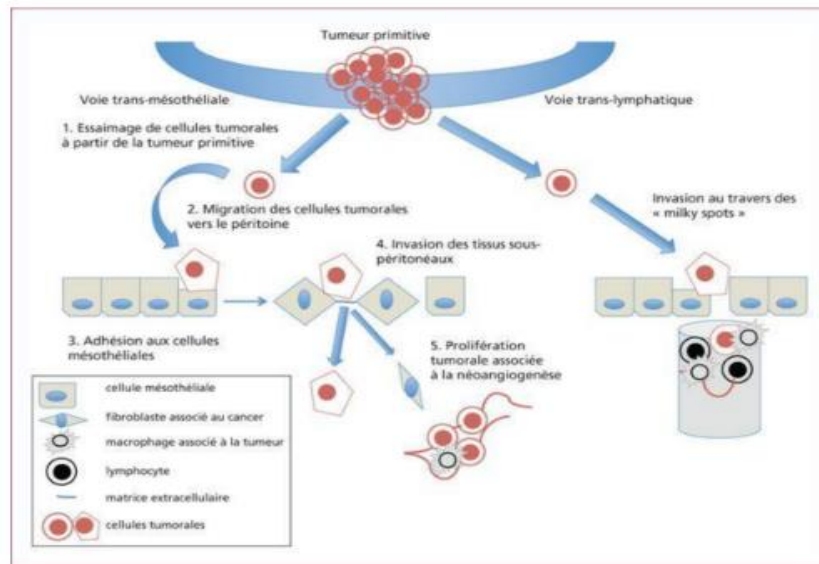


Figure 6 : Les deux mécanismes impliqués dans l'invasion trans-péritonéale [16]

2.3.3. Les facteurs favorisants :

La perturbation la plus courante de la barrière péritonéale est celle qui résulte d'une dissection chirurgicale. Ainsi les surfaces agressées permettent un accès direct à la matrice extracellulaire sur laquelle les cellules tumorales peuvent s'implanter sans avoir à traverser les cellules mésothéliales [17][18]. Le processus de cicatrisation péritonéale favorise l'implantation cellulaire en jouant un double rôle : Le premier est la production de nombreux facteurs de croissance ; et le deuxième est le dépôt, sur les sites traumatisés, de fibrine qui a pour effet de piéger les cellules tumorales sur place et de créer un milieu de croissance favorable appelé zone sanctuaire[11]

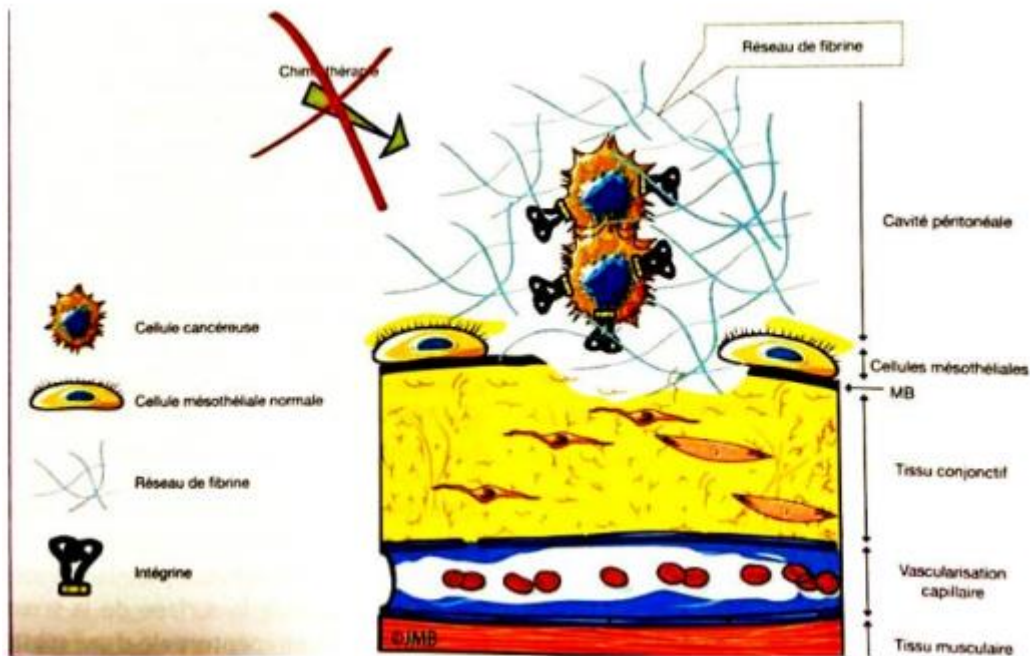


Figure 7 : Phénomène de sanctuarisation des cellules tumorales, adhérentes au sein d'un réseau de fibrine produit par les zones traumatisées par la chirurgie [14] .

3. Diagnostic et staging de la carcinose péritonéale:

Le diagnostic préopératoire de la carcinose péritonéale est difficile, les techniques d'imagerie (essentiellement basée sur le scanner et l'IRM) peuvent aider à planifier la chirurgie, mais également à prévenir la laparotomie inutile chez les patients atteints d'une maladie non résecable. Cependant, ils ont des capacités de visualisation limitées pour la carcinose péritonéale localisée et une faible sensibilité pour les maladies de petit volume. Le gold standard pour diagnostiquer la carcinose péritonéale reste la visualisation péritonéale directe, soit par laparotomie, soit par laparoscopie.[19]

3.1. Diagnostic radiologique:

3.1.1. La Tomodensitométrie :

Malgré sa spécificité limitée connue dans la détection des petites lésions péritonéales, la TDM avec injection de produit de contraste reste la modalité d'imagerie standard pour l'évaluation de la carcinose péritonéale, ainsi le diagnostic de la maladie extra-péritonéale notamment pulmonaire et/ou cérébrale qui sont souvent des critères d'exclusion pour la chirurgie de cytoréduction et CHIP.

La tomodensitométrie est l'épine de la stadification tumorale et joue un rôle important dans l'évaluation des métastases hépatiques, de l'ascite et de la lymphadénopathie. Cependant, 30 à 45% des nodules ou lésions péritonéales, en particulier ceux de moins de 5 mm s'échappent au diagnostic [20] .

Cependant, le scanner peut répondre à certaines exigences particulières en donnant des indices utiles pour exclure les patients de la chirurgie cytoréductive, tels que : obstruction segmentaire de l'intestin grêle ; nodules tumoraux de plus de 5 cm ; infiltration de l'intestin grêle à caractère invasif ; gros nodules tumoraux sur l'intestin grêle ou son méésentère ; invasion du ligament hépatoduodéal.

Le renforcement du contraste oral est utile pour distinguer les boucles intestinales coupées en coupe transversale des nodules cancéreux. Deuxièmement, un délai de 60 à 120 secondes après l'injection de contraste intraveineux optimise le contraste des dépôts de tumeurs solides superficielles sur les surfaces péritonéales. Troisièmement, les tumeurs solides ou semi-solides peuvent imiter l'ascite sur le scanner, de sorte que l'échographie peut être utile pour compléter le diagnostic.

3.1.2. IRM :

Imagerie par résonance magnétique, en particulier les images pondérées en diffusion est une méthode prometteuse pour évaluer la carcinose péritonéale avec des résultats supérieurs dans des études récentes [21] grâce à un excellent contraste et une résolution spatiale et temporelle ; cependant, il existe de nombreuses variables d'acquisition d'images impliquées dans l'IRM qui affectent grandement la qualité de l'image, la signification des lésions et les mesures.

Le rôle de l'IRM dans certains cas reste limité en raison des coûts élevés et de la disponibilité . Comme pour la tomodensitométrie, si une IRM est réalisée, les spécifications techniques de la séquence d'examen utilisée doivent être optimisées pour évaluer le type et la localisation de la maladie. De plus, le suivi doit être utilisé de la même manière qu'au départ, et les lésions doivent être mesurées et évaluées sur la même séquence d'impulsions. [22]

3.1.3. FDG- Tomographie par émission de positrons :

La TEP/TDM au FDG peut être considérée comme un outil utile pour la sélection des patients à traiter par CHIP en l'absence de métastases à distance. Dans le cas du cancer de l'ovaire par exemple, la TEP/TDM-FDG a donné d'excellents résultats pour le diagnostic positif et la charge tumorale pour les lésions de plus de 1 cm (valeur prédictive positive VPP 93-100 %).

Cependant, la sensibilité était faible en présence d'une maladie millimétrique avec ou sans chimiothérapie néoadjuvante. Lorsque les performances diagnostiques de la TEP/TDM au (18)FDG, de l'IRM avec et sans imagerie pondérée en diffusion et de la TDM avec produit de contraste ont été comparées pour la détection de la dissémination péritonéale de tumeurs malignes, la sensibilité de la TEP/TDM (94 %) était significativement plus élevée que celle de l'IRM sans imagerie pondérée par diffusion (70 %). Les spécificités des trois modalités n'étaient pas significativement différentes. La valeur prédictive positive de la TEP/TDM (93 %) était significativement plus élevée que celle des trois autres modalités (TDM avec contraste, 73 % ; IRM sans imagerie pondérée en diffusion, 70 % ; IRM avec imagerie pondérée en diffusion, 72%).

Ainsi, la TEP/CT est la technique la plus utile pour la stadification des patients atteints de patients atteints de carcinomatose péritonéale [23], mais elle est limitée pour les nodules de petite taille, n'est pas largement disponible et coûteuse.

3.2. Diagnostic laparoscopique:

Ainsi, l'étendue de la carcinomatose péritonéale est difficile à évaluer en préopératoire, et une évaluation précise est le plus souvent réalisée lors de l'exploration chirurgicale [24] . La stadification par les techniques conventionnelles d'imagerie a des limites et aboutit souvent à une sous-estimation et à une laparotomie inutile. Dans de nombreux cas, la laparoscopie diagnostique peut être utile pour obtenir des informations plus détaillées sur la tumeur intrapéritonéale ou une confirmation histologique de la suspicion de carcinose péritonéale [25,26]. En particulier, la coelioscopie diagnostique peut être envisagée pour exclure une carcinose péritonéale chez les patients sans preuve radiologique de maladie métastatique lorsqu'un protocole de chimiothérapie néoadjuvante est recommandé [27] . Une technique standardisée minimise le risque de contamination tumorale des sites d'insertion des trocarts [28] en les plaçant sur la ligne médiane; cette approche réduit les complications d'une laparotomie inutile et permet la stadification pendant le suivi. De plus, la laparoscopie exploratoire peut être utilisée pour évaluer l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante.

3.2.1. Index de carcinose péritonéale ou PCI:

Plusieurs évaluations quantitatives ont été proposées pour déterminer l'étendue de la carcinose péritonéale : la stadification de Gilly, l'index de carcinose péritonéale (PCI) et l'index simplifié du cancer péritonéal (SPCI) [29]

L'index de carcinose péritonéale établi par Jacquet et SugarBaker est le système de notation le plus courant pour déterminer et standardiser l'étendue de la carcinomatose péritonéale. Le PCI combine les paramètres de taille et de distribution pour déterminer un score numérique [30].

Pour déterminer l'index de carcinose péritonéale, on divise l'abdomen en 9 quadrants anatomiques connues et qui sont numérotées dans le sens des aiguilles d'une montre, le zéro étant situé dans la région péri-ombilicale et le 1 au niveau sous costal droit.

L'intestin grêle est divisé en 4 parties: Jéjunum proximal, jéjunum distal, iléon proximal et iléon distal et qui sont numérotés de 9 à 12.

La taille de la lésion est utilisée pour définir la taille des nodules péritonéaux .

Le score de taille de la lésion (LS) est déterminé après libération complète de toutes les adhérences et inspection complète des surfaces péritonéales pariétales et viscérales dans les régions abdomino pelviennes sus décrites. LS-0 indique l'absence d'implants. LS-1 indique des implants de moins de 0,25 cm. LS-2 indique des implants entre 0,25 et 2,5 cm. LS-3 indique des implants de plus de 2,5 cm ou des lésions LS 1-2 confluentes.

Les tumeurs primaires ou les récidives localisées au site primaire qui peuvent être retirées définitivement sont exclues de l'évaluation.

En additionnant le score de taille des lésions dans les 13 régions, le score PCI varie de 0-39, conditionnant la faisabilité du geste chirurgical de façon complète.

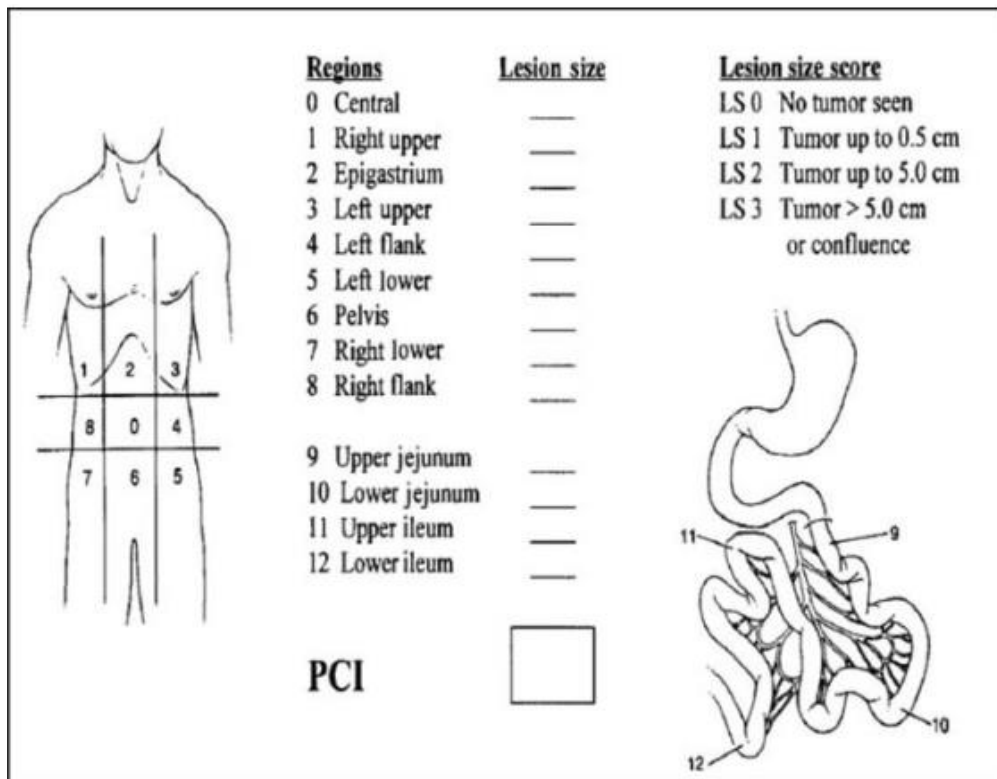


Figure 8 : L'indice de carcinomatose péritonéale de Sugarbaker (PCI)

Une exception dans l'interprétation du PCI chez les malades atteints de pseudomyxome péritonéal et de mésothéliome peu agressif et comme la maladie n'est pas invasive, un PCI de 39 peut être convertie en 0 par une chirurgie cytoréductive. Il existe une faible probabilité de récurrence après une cytoréduction complète avec une CHIP et, par conséquent, dans ce cas le PCI n'a pas d'implication pronostique [31].

Dans le cas d'une carcinose péritonéale d'un cancer invasif, un faible score de PCI contre indique la résectabilité des lésions surtout si les nodules de carcinose s'implantent sur des régions anatomiques cruciales, pour cela, il est obligatoire avant d'entamer toute résection de faire une évaluation globale de la maladie en excluant les contre indications absolues et qui sont:

- L'envahissement du pédicule hépatique
- Envahissement ganglionnaire rétro-péritonéal
- Métastases hépatiques non résectables ou > +3
- Grêle et mésentère résiduels non compatibles avec la vie
- Envahissement de tout l'estomac avec vx courts chez un malade nécessitant une colectomie totale associée

3.3. La cytologie péritonéale:

La cytologie du lavage péritonéal a été proposée comme paramètre complémentaire de stadification chez les patients à risque de développer une carcinomatose péritonéale, chez les patients atteints de tumeurs gastriques récemment diagnostiquées, de tumeurs colorectales perforées ou de cancer de l'ovaire localement avancé. Cependant, la valeur clinique de la cytologie péritonéale n'est pas encore établie.

L'analyse des directives actuelles montre des recommandations différentes pour les différents organes, ainsi que des différences entre l'Asie et l'Europe:

- Pour les cancers gastriques: la cytologie peut aider à établir le diagnostic, elle est incluse en tant que processus de stadification dans 13^{ème} édition de la classification japonaise du cancer gastrique [32]

- Pour le cancer ovarien: il est recommandé de faire une cytologie péritonéale comme une routine pratique pour le staging tumorale selon les guidelines directives S3 allemandes [33]
- Pour le cancer colorectal, pas d'indications de faire une cytologie péritonéale car ne modifie pas la décision thérapeutique selon les directives allemandes [34]

4. Les traitements de la carcinose péritonéale:

La carcinose péritonéale est l'exemple de situations où, jusqu'à récemment, il n'existait pas d'options thérapeutiques susceptibles d'améliorer l'espérance et la qualité de vie. Cependant, même si la maladie dont souffrent les patients reste, pour la plupart d'entre eux, incurable, de nouvelles thérapies systémiques et locorégionales émergent actuellement et pourraient changer ce paradigme.

Les options thérapeutiques suivantes peuvent être envisagées pour les patients atteints de carcinose péritonéale:

a) Volet systémique de la chimiothérapie:

1. Chimiothérapie systémique palliative (pré-, péri- ou postopératoire), y compris les thérapies combinées.
2. Administration systémique de produits biologiques, y compris les inhibiteurs de l'angiogenèse.
3. Radio-chimiothérapie.

b) Volet local de la chimiothérapie associé par voie chirurgicale:

1. *chirurgie cytoréductrice combinée (CRS) avec chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP)*: consiste à réséquer dans un projet curatif toute lésion macroscopique pour avoir un score CC0-1 afin de pouvoir appliquer une chimiothérapie locale hyperthermique
2. *Chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire précoce (EPIC)*: Administrée en postopératoire précoce par un drain intra péritonéal après une chirurgie curative ou un debulking, une technique est fréquemment utilisée en Asie dans les carcinoses d'origine gastrique, et en Amérique du nord dans les cancers ovariennes. Cette procédure est toujours en

cours d'essai en Europe, à savoir l'étude ICARus qui consiste à comparer EPIC à la CHIP après une chirurgie de cytoréduction, les résultats sont toujours en cours.

3. Chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée en aérosol (PIPAC).

4. Chimiothérapie intrapéritonéale systémique néoadjuvante (NIPS): Proposée par Yonemura et al., une chimiothérapie bidirectionnelle: locale et systémique administrée en préopératoire pour augmenter le taux de résection en cas de carcinose généralisée, toujours suivie d'une chirurgie de cytoréduction complète.

5. Immunothérapie intrapéritonéale, y compris le catumaxomab et la radio-immunothérapie: Technique prometteuse, toujours en cours de recherche et d'essai.

6. Virothérapie cytolytique intrapéritonéale (GL-ONC1): l'administration intrapéritonéale du virus de la vaccine oncolytique GL-ONC1 chez des patients atteints de carcinose péritonéale à un stade avancé afin de déclencher un cycle immunitaire et de détruire les cellules tumorales par le virus.

c) Autres techniques chirurgicales:

1. Chirurgie palliative: ou le Debulking chirurgical

2. Procédures endoscopiques.: PIVAC (Chimiothérapie par aérosol intra-vésical pressurisé) et PILAC (Chimiothérapie par aérosol intra-luminal pressurisé) pour les cancers superficiels, mais toujours en cours d'essais.

Ainsi, il existe au moins dix thérapies actives différentes disponibles chez les patients atteints de carcinose péritonéale, plus toutes les combinaisons possibles. Le médecin doit déterminer individuellement le traitement optimal dans chaque cas, en discutant des options avec le patient. En raison des défis et de la complexité de la thérapie des patients atteints de carcinose péritonéale, cette tâche peut être accomplie au mieux par une réunion de concertation multidisciplinaire.

Les progrès scientifiques créent de nouvelles options de traitement qui sont maintenant disponibles et modifient le paradigme historique sombre et fataliste de la carcinose péritonéale. À mesure que le nombre d'options augmente, la nécessité d'une discussion pour choisir la

meilleure option augmente également. Le progrès technique ne supprime pas la nécessité d'une prise en charge médicale spécialisée, mais s'accroît, car seuls les spécialistes ont la connaissance requise de toutes les options thérapeutiques pour pouvoir en discuter avec les patients.

5. Evaluation de la réponse tumorale dans la carcinomatose péritonéale

La disponibilité d'un Gold standard est une condition préalable à la détermination de la réponse thérapeutique dans la carcinomatose péritonéale. L'évaluation de la modification de la charge tumorale est une caractéristique importante pour l'évaluation clinique des traitements anticancéreux : la réduction de la tumeur (réponse objective) et la progression de la maladie sont des critères utiles. La plupart des études s'appuient sur les critères RECIST pour déterminer la réponse au traitement.

Les métastases péritonéales sont difficiles à détecter par les techniques d'imagerie et sont souvent classées comme "maladie non mesurable" et considérées comme non éligibles pour l'évaluation de la réponse par les critères RECIST parce qu'il s'agit d'une maladie de petit volume affectant de grandes surfaces.

L'utilisation de la laparoscopie pour une évaluation objective de la tumeur n'est pas conseillée dans les lignes directrices de RECIST. Cependant, son rôle est reconnu pour confirmer, dans les essais, ou non la récurrence après une réponse complète ou une résection chirurgicale par des biopsies multiples et répétées du péritoine et appliquant la classification de régression tumorale qui fournit une évaluation standardisée de la réponse pathologique comme dans les métastases hépatiques des cancers colo-rectaux.[35]

La fréquence de la réévaluation de la tumeur pendant le traitement doit être protocolée, et il est recommandé de la faire dans 6-8 semaines (pour coïncider avec la fin d'un cycle) [36] [37].

Les marqueurs tumoraux seuls ne peuvent pas être utilisés pour évaluer la réponse tumorale objective. Cependant, si les marqueurs sont initialement supérieurs à la limite supérieure de la normale, ils doivent se normaliser pour qu'un patient soit considéré comme en réponse complète. Parce que les marqueurs tumoraux sont spécifiques à la maladie,

Les instructions pour leur mesure doivent être incorporées dans les protocoles sur une base spécifique à la maladie.

D'après les experts, il n'existe que deux critères de résultat fiables pour évaluer la réponse thérapeutique dans la carcinomatose péritonéale, à savoir la survie globale et le classement de la régression tumorale, tel qu'évalué par des biopsies répétées et multiples.

Puisqu'il a été démontré que la réponse tumorale pathologique est corrélée à la survie chez les patients atteints de cancer colorectal avec métastases hépatiques [35,38] , il semble raisonnable d'appliquer les mêmes critères de régression dans la carcinomatose péritonéale d'origine colorectale.

Les critères RECIST étant la norme internationale acceptée, et la laparoscopie et la réponse tumorale histologique n'étant pas encore largement acceptées comme critères de réponse, nous recommandons de d'effectuer un scanner abdominal (et/ou thoracique) immédiatement avant chaque séance de PIPAC.

6. PIPAC et capnopéritoine thérapeutique:

La PIPAC est une technique innovante de chimiothérapie intrapéritonéale vaporisée, dont le concept thérapeutique utilise le principe de capnopéritoine, tiré de la chirurgie laparoscopique, le pneumopéritoine automatisé au dioxyde de carbone (CO₂), introduit par Semm et al [39] en 1980, est maintenant la norme acceptée pour exposer la cavité abdominale pendant les procédures laparoscopiques. Entre-temps, il a été affirmé que le pneumopéritoine au CO₂ a plusieurs effets secondaires, en particulier la stimulation de la croissance tumorale [40] ainsi qu'il augmente la translocation bactérienne dans la péritonite [41] .

La laparoscopie sans gaz a été proposée comme solution à ces effets secondaires [42,43] mais l'exposition limitée pourrait empêcher l'utilisation de cette technique pour les procédures laparoscopiques avancées telles que les résections avancées.

Une solution différente a été proposée pour prévenir certains effets secondaires du CO₂ sans augmenter la difficulté technique de la procédure chirurgicale ni les risques pour le patient. Le CO₂ pourrait être utilisé non seulement comme un expanseur de la paroi abdominale pour exposer les surfaces péritonéales, mais aussi comme vecteur de médicaments, introduisant le nouveau concept de "capnopéritoine thérapeutique" [44], qui pourrait améliorer les résultats de

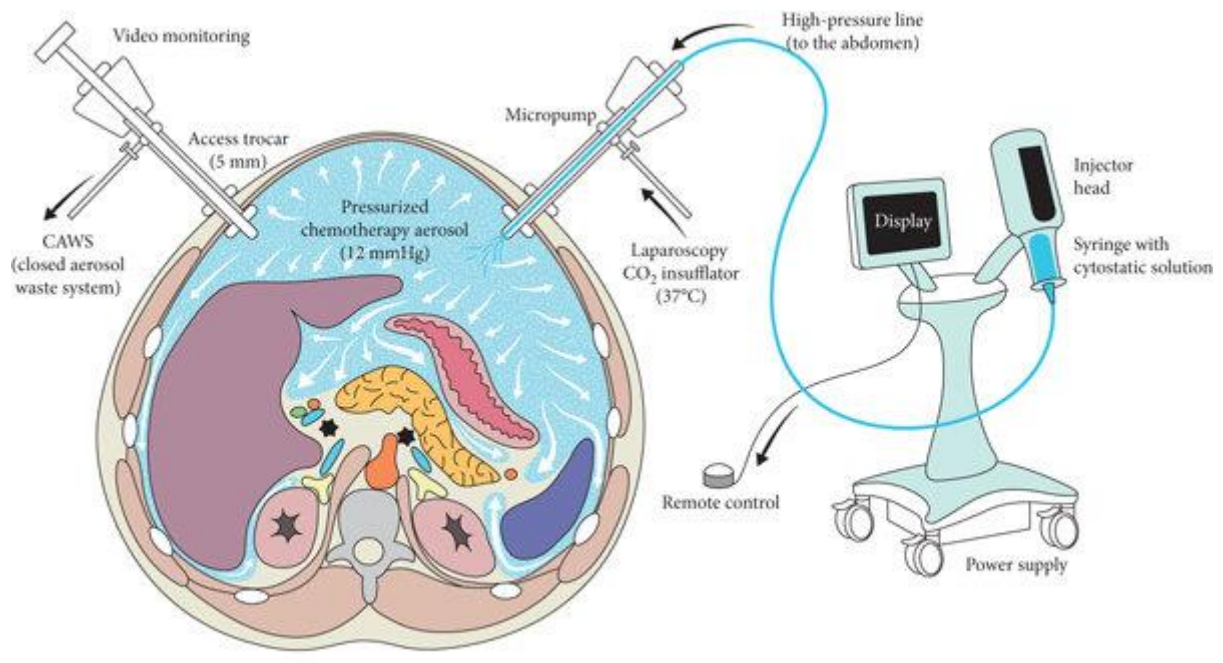
la chirurgie mini-invasive dans des indications sélectionnées en permettant une thérapie multimodale peropératoire.

Les arguments en faveur de l'utilisation d'un médicament sous forme d'aérosol transporté par le gaz d'insufflation plutôt que sous forme de lavage péritonéal car ils ont une meilleure distribution du médicament dans l'abdomen et une meilleure diffusion dans les tissus grâce à la pressurisation.

La conception d'un prototype appliquant le principe de capnopéritoine thérapeutique a permis de créer le dispositif pour appliquer la PIPAC, qui est constitué de deux éléments : une micropompe et un moniteur. La micro pompe délivre le médicament (sous forme liquide) sous forme d'une dispersion de gouttelettes atomisées, grâce au dispositif de pulvérisation monodispersif incorporé. Le dispositif est situé entre un insufflateur de gaz et la cavité abdominale où la chirurgie est pratiquée, ce qui permet au dispositif d'aérosoliser des microgouttelettes de la substance thérapeutique dans le capnopéritoine. Le site liquide est aérosolisé par excitation d'un élément piézoélectrique.

Le moniteur est placé à proximité de l'insufflateur de gaz. Le débit, la concentration et la quantité de médicament délivré sont régulés en fonction du débit de gaz dans un système de contrôle en boucle fermée qui permet de pondérer l'administration du médicament en fonction de l'état du patient et du niveau d'intervention (demande EPO 95908180.3). Il est donc possible de connaître précisément à chaque instant de l'opération la quantité de substance thérapeutique qui a été administrée au patient.

Le capnopéritoine thérapeutique présente plusieurs propriétés intéressantes liées à la pharmacocinétique intrapéritonéale qui est étroitement liée à l'augmentation de l'exposition de la surface péritonéale au médicament, ce qui est prouvé par des études sur animal par la coloration de bleu de méthylène objectivant ainsi la coloration de toute la cavité péritonéale à travers un seul port après utilisation par pressurisation au lieu d'une irrigation péritonéale régionale. Deuxième point qui influence la pharmacocinétique péritonéale est l'augmentation de la pression hydrostatique intrapéritonéale en appliquant une pression hydrostatique de 12 à 15 mm Hg (16 à 20 cm H₂O).



★ Collapsed splanchnic veins

Figure 9 : Vue schématique de la procédure PIPAC [45]

III. Matériels et méthodes :

1. Désign de l'étude :

Une approche qualitative a été utilisée pour mener cette étude. Les approches méthodologiques qualitatives sont appropriées lorsque le chercheur vise à comprendre et à extraire des significations pour les phénomènes à travers l'exploration des points de vue et des expériences des participants.

L'objectif primaire de l'étude est de recueillir l'impression des experts internationaux de la maladie péritonéale sur l'implémentation de la PIPAC dans les LMIC, en particulier le Maroc, dans le cadre d'un projet PIPAC à l'Institut national d'oncologie de Rabat, pour lesquels une approche qualitative basée sur les principes de la phénoménologie interprétative (IP) a été suivie. Le but de la recherche phénoménologique est de répondre aux questions de recherche en explorant et en décrivant avec précision les expériences vécues des individus et de mieux comprendre comment cette expérience donne un sens aux autres.

Il s'agit d'une analyse phénoménologique interprétative qui consiste à étudier de façon structurée le discours des experts sous la forme de thèmes repérés dans les productions langagières spontanées, verbales ou écrites.

L'enquête comporte 13 questions avec des réponses ouvertes, qui sont analysées d'une manière structurée sous forme de thèmes. 4 items reproduisent et qui portent sur: l'intérêt de la PIPAC, le protocole de sécurité, le péri-opératoire, le volet économique et le learning curve.

2. Stratégie d'échantillonnage :

Des stratégies d'échantillonnage raisonné et en boule de neige ont été utilisées dans la présente étude. L'échantillonnage raisonné est la sélection intentionnelle de participants qui, selon le jugement personnel du chercheur, sont considérés comme les plus représentatifs de la population étudiée. L'échantillonnage en boule de neige permet au chercheur d'accéder et d'identifier les participants potentiels suggérés par d'autres participants à l'étude. Ces stratégies sont principalement utilisées dans la recherche qualitative lorsque le chercheur souhaite identifier et recruter des personnes présentant des caractéristiques spécifiques susceptibles d'offrir une mine d'informations sur le sujet à l'étude, appelées cas riches en informations.

3. Les participants à l'étude :

Les centres participants à l'entretien sont les centres PIPAC actifs:

- Département de chirurgie viscérale , CHUV Lausanne, Switzerland, représenté par le Dr Hübner Martin
- Département de chirurgie digestive générale et endocrinienne, CHU Dupuytren, Limoges, représenté par le Dr Taibi Abdelkader.
- Département de chirurgie digestive et générale , Hôpital de la Timone, CHU Marseilles , représenté par le Dr Pirrou Nicolas
- Département de chirurgie oncologique, Institut de Cancérologie de l'Ouest , Centre René Gauducheau, représenté par le Dr Dumont Frédéric
- Service de chirurgie digestive et hépto-bilio-pancréatique , Hôpital Pitié-Salpêtrière, Centre national de référence RENAPE, Paris, représenté par le Pr Pocard Marc.

L'objectif secondaire est de comparer les données recueillies à celles des recommandations décrites dans la littérature.

4. Le questionnaire utilisé :

Nous avons envoyé le questionnaire aux participants via des adresses emails personnelles, en s'adaptant aux particularités de chacun.

Les réponses sont collectées soit par des messages audios qu'on a transcrit par la suite par des messages écrits.

Le questionnaire envoyé est détaillé dans le chapitre annexe.

5. Analyse des données:

L'analyse initiale des résultats a donné lieu à un cadre de codage des thèmes qui a été généré inductivement et les relations et la signification des thèmes ont été analysées et discutées en équipe afin de développer un cadre conceptuel adapté à notre institution d'un côté et du contexte marocain d'un autre.

IV. Résultats :

1. L'intérêt du programme PIPAC

Jusqu'à il y a 10 ans, les patients avec métastases péritonéales non résecables sont dirigés vers le palliatif hormis quelques occlusions qui sont prises en charge dans les services de chirurgie.

L'avènement de la PIPAC constitue un nouvel arsenal thérapeutique et une autre voie d'administration de la chimiothérapie pour des patients en situation palliative et qui, comme les autres patients en situation curative, souhaitent bénéficier des dernières avancées médicales et scientifiques.

Cette modalité thérapeutique peut être prometteuse en néo-adjuvant ou en adjuvant, mais elle est toujours en période d'essai.

Toutefois, pour certains experts, la PIPAC reste limitée dans la carcinose colorectale et gastrique, mais apparaît très intéressante dans le mésothéliome "une niche", rendant ainsi son devenir très incertain.

2. Protocole de sécurité:[46]

Un haut degré de consensus a été atteint pour un protocole de sécurité complet pour PIPAC, adapté au risque d'exposition pour les différents soignants du bloc opératoire, qu'on peut diviser en 2 groupes: le 1er groupe ou groupe à haut risque, fait de personnel qui est en contact direct avec l'injecteur notamment les chirurgiens, les aides opératoires, les instrumentistes et l'infirmière du bloc opératoire et personnel affecté à la manipulation de la machine, le 2ème groupe ou groupe à risque faible de contamination est constitué d'anesthésistes, infirmiers anesthésistes, circulants et le personnel de nettoyage. Ce consensus peut servir de base à l'éducation et aider à atteindre un haut degré d'adhésion dans la pratique quotidienne.

a) Formation du personnel:

Dans une équipe rodée aux autres traitements de la carcinose péritonéale notamment la CHIP, la formation de l'équipe médical et paramédical s'avère facile et porte essentiellement à la manipulation de l'injecteur et la gestion de la chimiothérapie.

A savoir que les règles de sécurités générales doivent être acquises et standardisées dans chaque équipe de bloc opératoire, et qui répondent aux normes internationales.

Les consensus sont larges en matière de protection individuelle , portant tous sur le port de calot chirurgical jetable, des gants stériles , une casaque , des lunettes de protections, un masque FFP2 et des sur chaussures, ce qui est légitime avant de réaliser un geste en bloc opératoire.[47]

b) Changements structuraux au bloc opératoire:

Pour la majorité des experts, le déroulement de la PIPAC doit être fait dans une salle respectant le système d'aération. Deux protocoles utilisés dans ce sens:

*Le protocole français qui suggère avoir un système de ventilation de salle d'opération avancé répondant à la norme ISO 14644-1 classe ≤ 5 est suffisant pour prévenir l'exposition par inhalation pendant PIPAC, sans avoir recours au flux laminaire.[48]

*Le protocole allemand qui exige d'avoir un système de flux d'air laminaire dans les salles dédiées à la pratique de la PIPAC [49]

Concernant le reste des mesures préventives environnementales , la pratique des experts rejoint la littérature en matière de:[46]

*Tapis absorbants avec un champ étanche sur le sol

*Contenant étiqueté sous la tête d'injection

*Feuille de couverture transparente et qui doit être ouverte dans le bloc opératoire

*Conteneurs de déchets étiquetés dédiés mise sous la tête de l'angio-injecteur

*Couvercles jetables sur le moniteur de l'injecteur pendant la procédure ainsi sur le malade

*Etiquette limitant la circulation dans la salle lors de la procédure

c) Check-list et protocoles:

La réalisation d'une check-list au bloc opératoire est exigée dans la procédure de certification des établissements de santé depuis 2010 pour toute intervention chirurgicale afin d'assurer une sécurité patient.[50]

Son rôle désormais plus important en termes d'oncologie chirurgicale surtout lorsque la sécurité devra être bidirectionnelle, Patient et personnel.

Dans tous les centres PIPAC actifs, la check-list est devenue un standard avant le début de l'intervention, s'assurant de l'application de toutes étapes à suivre pour une PIPAC bénéfique au patient et anodine à l'équipe.

3. Le péri-opératoire:

a) Discussion RCP

La décision du projet thérapeutique pour tout cancer confondu doit être toujours discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Même principe utilisé pour les malades bénéficiant d'un traitement par voie péritonéale que pour CHIP ou PIPAC, surtout si le malade doit être inclus dans un protocole de soin particulier ou un essai clinique ou qui doit avoir un traitement hors protocolaire.

Le choix de la molécule de chimiothérapie utilisée pour PIPAC est décidé par les oncologues chirurgicaux en concertation avec les oncologues médicaux, en se basant sur les caractéristiques pharmacocinétiques de chaque agent cytotoxique et sur les protocoles certifiés par les experts.

Généralement, deux protocoles empiriques ont été proposés par le groupe pionnier, à savoir (I) l'oxaliplatine (Ox) à la dose de 92 mg/m² dans une solution de dextrose à 5 % pour les métastases péritonéales d'origine colorectale et appendiculaire au schéma d'ELIAS et (II) le traitement associant doxorubicine (D) à dose de 1.5mg/m² et cisplatine (C) à dose de 7.5mg/m²[51] dans 40 et 150 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour toutes les autres entités comme mésothéliomes.[52]

b) La gestion post-opératoire:

Certains experts recommandent de faire un bilan biologique standard une semaine avant la procédure , comme ce sont des malades sous chimiothérapie séquentielle.

Concernant la durée hospitalière post-opératoire, ils se sont mis d'accord pour 3 jours pour des raisons purement financières (Chapitre suivant) , mais dans d'autres centres , la PIPAC peut être considérée comme un geste ambulatoire, avec reprise de l'alimentation le soir dans tous les cas.[53]

Quelques cas rapportés des malades qui gardent une douleur abdominale en post-opératoire expliquée par l'utilisation de l'oxaliplatine comme molécule de chimiothérapie , dans ce cas, une analgésie multimodale par voie intraveineuse peut être recommandée pendant l'hospitalisation.

Les soins post-opératoires sont standards comme toute chirurgie abdominale mineure laparoscopique avec une surveillance clinique et biologique J1, J3 et J5.

c) Morbi-mortalités :

L'avantage de la PIPAC comme voie d'administration de la chimiothérapie est d'avoir moins de toxicité systémique par rapport à la chimiothérapie intraveineuse surtout chez des malades ayant eu plusieurs lignes de traitement.

La morbidité liée à la technique chirurgicale est comparée à une laparoscopie exploratrice type infection de la paroi, si y'avait pas de résections chirurgicales associées en per-opératoire, ne dépassant pas un score Clavien 2 (Parfois utilisation de la morphine pour la gestion de la douleur post opératoire).

Quelques centres rapportent des complications Clavien 3b comme une perforation grêlique surtout chez des patients multi-opérés ou ayant eu une cytoréduction +/- CHIP dans les antécédents , ou des patients nécessitant une viscérolyse avancée afin d'introduire les trocars, pour cela, une sélection rigoureuse [54]des malades éligibles à ce traitement, afin de minimiser les obstacles qui peuvent , à notre stade, freiner l'instauration du programme PIPAC.

4. Aspect économique

Etant donné que la cytoréduction avec CHIP pour les carcinomes péritonéaux étaient mal codifiées pendant des années dans la liste officielle des actes médicaux de systèmes de santé européens avec un remboursement réduit [55,56]. L'estimation actuelle du coût de cette nouvelle arme thérapeutique reste jugée par rapport à son efficacité en la comparant à une chimiothérapie intraveineuse.[57]

Plusieurs essais cliniques en France dont les résultats ne sont pas encore publiés évaluent le coût de la PIPAC corrélié au durée de séjour hospitalier.[58]

Les centres PIPAC actifs utilisent artifices administratives avec codage de coelioscopie exploratrice associé à des péritonectomies (non biopsie) avec code pour délivrance de chimiothérapie et le coût de 3 jours d'hospitalisation, afin que les hôpitaux soient remboursés, en attendant de l'inscrire dans la liste officielle des gestes médicaux et déterminer le coût spécifique pour le remboursement.

V. Discussion

1. Les indications pour chaque type de cancer

- *PIPAC et cancer ovarien*

Chez les femmes ayant reçu un diagnostic de cancer de l'ovaire, une récurrence de la maladie se produira éventuellement dans 60 à 85 % des cas, dans les cinq ans suivant le traitement primaire[59] par voie intraveineuse avec des composés de platine, des taxanes, des anthracyclines, de la gemcitabine, du topotécan, et la trabectédine en diverses combinaisons et séquences sont le pilier du traitement des récurrences avec des taux de survie médians compris entre 4 et 10 mois [60]. La chimiothérapie intrapéritonéale dans le cadre clinique du cancer de l'ovaire récurrent est une approche expérimentale.

Bien qu'elle se soit avérée efficace dans le cadre d'un traitement adjuvant, il n'a pas été démontré que la chimiothérapie intrapéritonéale améliorerait la survie, dans les essais cliniques, chez les femmes souffrant de maladie récurrente.

Cependant, le potentiel d'amélioration de la survie par la chimiothérapie intrapéritonéale peut être élevé, étant donné sa capacité à prolonger la survie sans progression et la survie globale des patientes présentant une maladie résiduelle minimale après la chirurgie initiale [61,62].

A l'heure actuelle, les stratégies de traitement intra-abdominales dans le cancer de l'ovaire récurrent ont été évaluées dans des essais de phase I et II, principalement chez des patientes présentant une ascite maligne.

L'un des moyens potentiels de surmonter les limites pharmacocinétiques de la chimiothérapie intrapéritonéale est d'appliquer la chimiothérapie intrapéritonéale sous forme d'aérosol pressurisé afin de tirer parti des propriétés physiques du gaz et de la pression [44].

Cette approche est basée sur l'hypothèse que l'application intra-abdominale d'une chimiothérapie sous pression par voie intra-abdominale améliore l'absorption des médicaments par la tumeur [63,64]. Comme preuve du concept, l'aérosol intrapéritonéal pressurisé de chimiothérapie intrapéritonéale sous pression (PIPAC) a permis d'obtenir une meilleure distribution sur le péritoine et une meilleure absorption des médicaments et une pénétration

dans les nodules péritonéaux par rapport à la chimiothérapie conventionnelle par voie intrapéritonéale.

Selon des études , la PIPAC peut être indiquée comme traitement secondaire des patientes atteintes de carcinomes ovariens récurrents, des patientes avec un cancer résistant au platine et des patientes qui ont subi des effets secondaires graves liés à la chimiothérapie, empêchant ainsi l'utilisation ultérieure d'une autre ligne de chimiothérapie.

- *PIPAC et cancer gastrique*

La carcinomatose péritonéale due au cancer de l'estomac est considérée comme une maladie incurable avec une courte espérance de vie. Ainsi, la gastrectomie systématique a été largement abandonnée et la chimiothérapie systémique palliative combinée à base de platine est le traitement de première ligne de choix dans cette situation [65]. Des statistiques récentes basées sur la population rapportent une survie médiane de 4,8 mois à partir du moment du diagnostic chez les patients ayant reçu une chimiothérapie palliative [66].

Lorsque le cancer gastrique progresse après une chimiothérapie de première intention, la survie médiane attendue avec les meilleurs soins de soutien n'est que de 2,5 mois [65,67].

Les directives allemandes recommandent donc une chimiothérapie de seconde ligne dans cette situation, avec une survie médiane rapportée de 4-5 mois [65,67].

La survie rapportée est de 9,2 mois après un CRS et une CHIP chez des patients hautement sélectionnés [68].

Il a été prédit que des concepts innovants permettant de surmonter les limites pharmacologiques de la chimiothérapie intrapéritonéale pourraient améliorer, peut-être de façon spectaculaire, son efficacité [69]. Les propriétés pharmacologiques supérieures du PIPAC ont été démontrées dans le modèle animal [70], ex vivo dans le péritoine malade [71] , et in vivo [72].

La première application de PIPAC chez trois patients humains a montré une réponse tumorale dans tous les cas, en conséquence de l'activité antitumorale bien documentée de la doxorubicine et du cisplatine et de la disposition locale supérieure. L'étendue de la réponse macroscopique et microscopique dans ces tumeurs multirésistantes était surprenante, avec une rémission

complète de la carcinomatose péritonéale chez deux patients, ce qui était effectivement inattendu [72]

Ainsi, la PIPAC (associée ou non à une chimiothérapie systémique) peut induire une régression tumorale objective dans la carcinomatose péritonéale résistante au platine du cancer gastrique.

La survie médiane est de 15,4 mois après PIPAC chez ces patients présentant une maladie à un stade avancé. Il est intéressant de noter que chez quatre patients atteints de carcinomatose péritonéale et de métastases à distance, la survie médiane après PIPAC n'était que de 3,5 mois, ce qui est comparable aux chiffres de la littérature. Ce résultat négatif soutient indirectement l'efficacité de PIPAC puisque seuls les patients atteints d'une maladie locorégionale ont bénéficié d'une thérapie locorégionale.

- *PIPAC et cancer colo-rectal*

Le cancer colorectal est l'un des maladies cancéreuses les plus courantes dans le monde et reste le deuxième cause de décès par cancer dans les pays occidentaux [73]. La maladie métastatique est la principale cause de mortalité chez les patients atteints de cancer colorectal (CCR) et la métastase péritonéale (PM) est le deuxième site de récurrence le plus fréquent, représentant 25 à 35 % [74].

Traditionnellement, les patients atteints de carcinose péritonéale ont un mauvais pronostic et une courte espérance de vie en raison des options de traitement limitées et de l'état de performance médiocre[75]

Pour les patients atteints de carcinose d'origine colique non résecable, la chimiothérapie systémique palliative est la principale stratégie de traitement, mais la survie médiane est courte [76]. Un obstacle thérapeutique important est soulevé par le fait que la chimiothérapie systémique est moins efficace contre les carcinoses péritonéales, principalement en raison de limitations pharmacocinétiques pour atteindre les nodules, associées à une mauvaise vascularisation péritonéale. La chimiothérapie par aérosol intrapéritonéal sous pression (PIPAC) est une technique nouvelle, sûre et réalisable qui délivre des médicaments cytotoxiques dans la cavité abdominale sous forme d'aérosol sous pression. Le traitement dirigé par PIPAC peut fournir une réponse tumorale objective dans un grand sous-ensemble de

patients atteints de carcinose et peut souvent être administré en tant que procédure ambulatoire.[53]

Une cohorte réalisée en 2015 à l'hôpital Odense à Danemark [77] chez des patients qui présente une métastase péritonéale d'un CCR non résecable, les critères de jugement étaient la réponse tumorale objective par le PRGS Score [78], la survie et les événements indésirables.

Un traitement dirigé par PIPAC avec de l'oxaliplatine 92 mg/m² dans 150 ml de dextrose a été réalisé dans le cadre d'une laparoscopie diagnostique. Les patients ont été programmés pour trois procédures PIPAC à des intervalles de quatre à six semaines (six à sept semaines si combiné avec une chimiothérapie systémique comme traitement bidirectionnel). Les résultats de l'étude sont sous forme d'une analyse rétrospective de 74 procédures PIPAC réalisées chez 24 patients consécutifs atteints de MP de CCR inclus avec une réponse tumorale objective selon le score de régression histologique péritonéale (PRGS) a été observée chez 67 % des patients, tandis que 21 % avaient une maladie stable. 21% des patients ont eu une réponse complète (PRGS moyen = 1 et cytologie négative). La survie médiane est de 37,6 mois (intervalle 7,3–48,9) à partir du moment du diagnostic de PM, alors qu'elle était de 20,5 mois (intervalle 0,13–34,7) mois après la première session PIPAC. Des complications postopératoires mineures ont été notées, et peu ont été considérées comme causalement liées au traitement PIPAC.

Donc, PIPAC avec de l'oxaliplatine à faible dose peut induire une régression tumorale objective chez des patients sélectionnés atteints de PM avancée d'un cancer colorectal.

- *PIPAC et mésothéliome péritonéal*

Le mésothéliome péritonéal malin est une maladie rare. Les patients se présentent généralement avec des douleurs abdominales (33 %), une augmentation du périmètre abdominal (31 %), une hernie d'apparition récente (12 %), douleur (5 %) ou divers autres symptômes cliniques tels que l'anorexie, la dyspnée, la fièvre et une masse abdominale[79,80].

En raison de la non-spécificité des symptômes, le mésothéliome péritonéal est souvent diagnostiqué à un stade avancé de la maladie. A ce stade, les patients peuvent souffrir d'une obstruction de l'intestin grêle, d'une perforation de l'estomac ou d'une ascite sévère qui nécessitent une chirurgie d'urgence.

Le mésothéliome péritonéal est divisé en trois grands types histologiques : épithélioïde, sarcomatoïde ou mixte[81].

Malgré la thérapie palliative systémique combinée avec le cisplatine et le pemetrexed, la survie médiane des patients atteints de mésothéliome péritonéal reste faible (entre 8 et 14 mois) .La chirurgie cytoréductrice avec CHIP est un traitement de choix et n'est indiquée que chez les patients en bon état général et dont la maladie est limitée avec une survie à long terme dans certains cas.

La PIPAC a des propriétés pharmacologiques supérieures [72] et a montré des résultats encourageants dans la carcinomatose péritonéale de l'ovaire, de l'estomac et du côlon.

Une étude prospective est réalisée par l'équipe pionnière de cette procédure a montré des résultats prometteurs , en utilisant la PIPAC avec doxorubicine et cisplatine (environ 10% d'une dose systémique) peut induire une régression tumorale dans des cas progressif prétraité avec des résultats de survie dans le groupe des patients étudiés plus longues, ainsi que des patients qui sont convertis en stratégie curative et qui ont eu une chirurgie optimale et une CHIP, avec une amélioration significative de la survie médiane (80 mois)application de la HIPEC. Les patients qui ont subi une nouvelle HIPEC ont eu une survie médiane significativement améliorée (80 mois).

L'efficacité et l'innocuité de PIPAC dans le mésothéliome péritonéal doivent maintenant être évaluées en fonction des conditions d'étude.

2. PIPAC et CHIP

Une question importante et fréquemment posée est celle d'une éventuelle concordance entre les concepts de thérapie CHIP et PIPAC qui n'est pas seulement soulevée par des questions médicales, mais aussi par le processus d'innovation.

Au stade actuel de développement, et selon les experts de domaine, pas de concordance entre la PIPAC et l'HIPEC, et ce pour deux raisons :

1. La PIPAC ne peut pas être combinée avec la chirurgie cytoréductive, et la CHIP est fondée sur des preuves dans des cas sélectionnés, ce qui n'est pas le cas pour la PIPAC.

2. Ainsi, les deux procédures sont complémentaires, du moins au stade actuel de développement et à condition que l'indication de la chirurgie cytoréductrice ne soit pas remise en cause.

Jusqu'à présent, la PIPAC n'a été indiquée qu'en situation de sauvetage, lorsque le traitement basé sur les preuves a été épuisé. En particulier, les patientes devaient avoir reçu au moins deux lignes de chimiothérapie palliative dans le cas du cancer de l'ovaire, et une ligne dans le cas du cancer de l'estomac. En outre, l'indication d'une chirurgie cytoréductrice et d'une CHIP était exclue chez tous les patients.

Les contre-indications à la chirurgie cytoréductive et à la HIPEC combinées sont nombreuses. Chez de nombreux patients où la HIPEC n'est pas indiquée, la PIPAC peut être évaluée comme une alternative. Bien entendu, la morbidité postopératoire augmente avec le nombre de comorbidités des patients, indépendamment de l'intervention chirurgicale, ceci est également valable après l'application du PIPAC. Le tableau suivant détaillant les contre-indications de la CHIP et PIPAC.[82]

Tableau 1: Détaillant les contre-indications de la CHIP et PIPAC

Les contre-indications	CHIP	PIPAC
Index de Karnofsky	> 70%	> 50%
Métastases intra-abdominales non résécables	Oui	Non
Métastases extra-abdominales	Oui	Oui
Atteinte diffuse de l'intestin grêle	Oui	Non
Infiltration du rétropéritoine ou du pancréas	Oui	Non
Infiltration de la racine du mésentère	Oui	Non

Infiltration du ligament hépato-duodéanal (Pédicule hépatique)	Oui	?
Syndrome d'intestin court	Oui	Oui
Sténose du grêle (>3 sténoses)	Oui	Oui
Contre-indication cardiaque	Oui	Non
Altération de la fonction rénale	Oui	Non
Altération de la fonction hépatique	Oui	Non
Infection active	Oui	Oui

Dans la littérature, il est remarqué que plusieurs patients avaient reçu une chirurgie cytoréductrice secondaire et une CHIP, de sorte que le PIPAC était manifestement utile comme "thérapie néoadjuvante" dans certains cas.

Dans l'ensemble, à l'heure actuelle, il existe des complémentarités entre les deux approches CHIP et PIPAC. La chirurgie cytoréductrice combinée à la HIPEC est une approche thérapeutique curative qui peut être proposée à un nombre limité de patients sélectionnés.

La PIPAC est une procédure palliative qui peut être proposée à un grand nombre de patients. Toutefois, elle garde d'autres indications néoadjuvante ou adjuvante de au traitement optimal qui doivent être déterminées par des études plus détaillées.

3. L'exposition professionnelle

La chimiothérapie par aérosol intrapéritonéal sous pression (PIPAC) est apparue comme une nouvelle méthode pour traiter les métastases péritonéales. L'utilisation clinique d'une chimiothérapie contenant des aérosols représente un risque potentiel d'exposition pour la santé au travail par rapport à d'autres voies d'administration.

Plusieurs études faites dans ce sens par des experts des centres PIPAC actifs pour évaluer le risque d'exposition du personnel de santé (infirmières, chirurgiens, anesthésistes et personnel de nettoyage) pendant une PIPAC avec oxaliplatine et cisplatine, en récupérant des échantillons de sang et urines du personnel en contact [83] après la procédure PIPAC pour une analyse toxicologique, ainsi d'autres équipes qui se sont basés sur l'étude de niveau de contamination de l'air dans les salles opératoires [49] et les échantillons d'essai comme les angio-injecteurs, trocarts, lingettes de surface du sol, gants de chirurgien, lingettes pour les mains du chirurgien, filtres de circuit et liquide du récipient de la chambre de collecte du joint d'eau placé le long de la ligne d'évacuation des déchets d'aérosols fermée [84,85] en analysant les pourcentages de concentrations de médicaments cytotoxiques utilisés pendant la procédure. Toutefois, ils ont tous respecté le protocole de sécurité ainsi que la check-liste avant et après le geste.

Les résultats de ces études confirment que la contamination du poste de travail varie largement d'un équipement à l'autre et peut conduire à une distribution de résidus de médicaments cytotoxiques mais reste en dessous de la marge de tolérance.

Cependant, la contamination de l'air était très faible. Les résultats indiquent que la performance PIPAC semble être possible avec un faible risque d'exposition professionnelle, mais des normes de sécurité et de nettoyage adéquates pour PIPAC doivent être développées et surveillées.

- La Check-liste PIPAC de sécurité: [86]

Pour une PIPAC sécurisée, une liste de contrôle est suivie dans la salle d'opération qui doit être remplie par deux personnes en dialogue (principe des quatre yeux).

a/ Avant de commencer:

1. Nom du patient
2. Procédure chirurgicale
3. Médicaments chimiothérapeutiques dans la salle d'opération ? Étiquetage de contrôle avec nom du patient et dose et les récipients
4. Matériel de sécurité disponible?
5. Tous les membres de l'équipe ont des lunettes, des gants et des vêtements de protection?
6. Conteneur à déchets disponible
7. Lingette de protection sur le sol sous l'injecteur
8. Flux d'air laminaire en fonction ?

b/ Préparation de l'application:

9. Documentation vidéo activée
10. Abdomen serré avec 12 mm Hg de CO₂ (débit maximal de CO₂ = 0,1 à 0,2 L/min correspondant à la résorption du corps).
11. Placer un trocart de 5 mm : appliquer le capuchon rouge sur l'orifice du ballonnet.
12. Système fermé d'évacuation des aérosols (CAWS) avec filtres installés à l'orifice de 5 mm ? Pincettes fermées ? Orifice valve fermée ? Filtre à microparticules placé à l'extrémité du CAWS, connexion murale branchée ?
13. Caméra vidéo dans le trocart de 5 mm ?
14. Placement d'un trocart de 12 mm : application d'un capuchon rouge sur l'orifice du ballonnet.
15. Tube de CO₂ adapté au trocart de 12 mm (orifice ouvert) ?

16. PCI et volume d'ascite documentés ?
17. Biopsies diagnostiques réalisées dans les quatre quadrants ?
18. Péritonectomie locale effectuée ?
19. Échantillons de recherche prélevés ; échantillons identifiés ?
20. Micropompe (MIP®) insérée dans l'orifice de 12 mm, flottant librement, sans contact avec l'intestin ?
21. La ligne de connexion est-elle une ligne à haute pression ?
22. Ligne haute pression fermement vissée à la micropompe ? Feuille de couverture collée à la micropompe [MIP]® ?
23. Instruments, vêtements, gants et points de suture pour la fermeture de l'abdomen préparés ?
24. Placer la première seringue de chimiothérapie dans l'injecteur haute pression (premier agent à déterminer).
25. Exsuffler l'air de la seringue ?
26. Connecter la ligne haute pression à la seringue, coller la feuille de couverture à la seringue ?
27. Régler l'injecteur : volume de la seringue, pression maximale de 20 bars ; débit de 30 ml/min.
28. Vérifier les dispositifs de télésurveillance.
29. Tous les membres de l'équipe quittent la salle d'opération.

c/ Application de la chimiothérapie :

30. Application télécommandée du premier produit de chimiothérapie.
31. Une seule personne entre dans la salle d'opération.
32. Changement de la seringue de chimiothérapie dans l'injecteur haute pression (deuxième agent à déterminer) ?

33. Exsuffler l'air de la seringue ?
34. Connecter la ligne haute pression à la deuxième seringue, coller la feuille de couverture à la seringue ?
35. Régler l'injecteur : volume de la seringue, pression maximale 20 bars ; débit 30 ml/min.
36. Application télécommandée du second produit de chimiothérapie.
37. Attendre 30 minutes.

d/ Terminer la procédure :

38. Une seule personne entre dans la salle d'opération.
39. Arrêt de l'insufflateur de CO₂.
40. Activer le système CAWS (ouvrir l'orifice et le robinet à pince), procéder à l'exsufflation fermée de l'aérosol toxique.
41. Ne pas utiliser de dispositif d'aspiration standard !
42. L'équipe rentre dans la salle d'opération.
43. Tout le matériel à usage unique est éliminé dans le conteneur à déchets de chimiothérapie étiqueté.
44. Fermeture des sites d'injection (sutures résorbables).
45. Documentation de la procédure comme d'habitude.
46. Pour les patients de l'étude, remplissage des formulaires de rapport de cas (CRF).
47. Le DVD avec la documentation vidéo est gravé, étiqueté et stocké.

4. Procédure opérationnelle standard

-Installation du patient:

Le patient est installé en décubitus dorsal sur la table du bloc opératoire, les bras en croix et les jambes écartées avec protection des points d'appui.

-Le Monitoring :

La surveillance peropératoire est un indispensable du bon déroulé de l'intervention afin d'adapter la réanimation peropératoire. Elle comprend un monitoring hémodynamique et respiratoire standard, le monitoring de la profondeur d'anesthésie et de la curarisation peropératoire afin d'adapter les doses des agents anesthésiques et assurer un degré de relâchement musculaire adéquat. Le monitoring du débit cardiaque et des résistances systémiques permettant l'adaptation continue du remplissage vasculaire et de la gestion des drogues vasoactives. Il peut faire appel à des moyens invasifs et non invasifs.

-Le geste chirurgical:

Par une incision d'open-coelioscopie permettant un accès sécurisé à l'abdomen qui est généralement cicatriciel , l'insufflation du pneumopéritoine à 12 mmHg après l'introduction d'un trocart à ballonnet.

l'introduction de la caméra permet une exploration complète de la cavité péritonéale éliminant ainsi une contre indication au geste, suivie de la mise en place d'un 2ème trocart à ballonnet sur la ligne médiane donnant accès à l'utilisation des pinces et le nébuliseur pour l'injection de produits de chimiothérapie .

Avant de démarrer l'injection, un calcul du score de l'indice de cancer péritonéal (PCI) en additionnant les scores de taille des lésions (0-3) dans 13 régions de l'abdomen, le score total allant de 1 à 39 .Les notes sont obtenus en fonction de la taille des nodules :

- LS-0 Pas de lésions macroscopiques
- LS-1 aux lésions inférieures à 5 mm
- LS-2 aux lésions allant de 5 mm à 5 cm
- LS-3 aux lésions dépassant 5 cm

Une biopsie est systématique du péritoine des 4 quadrants et des lésions suspectes de carcinose pour un examen anatomopathologique afin de déterminer la réponse histologique du traitement antérieur.

Après avoir faire la check-liste, la mise en place des produits de chimiothérapie dans les seringues destinées qui est connectées à un injecteur à haute pression qui livre le produit dans l'abdomen par le nébuliseur, on recouvre le patient d'un sac en plastique afin de limiter la contamination par le produit cytotoxique.

Toute l'équipe de la salle quitte le bloc, avec une surveillance anesthésique faite d'en dehors et un écran avec télécommande est activé pour le début de la nébulisation qui se déroule pendant 30 minutes avec surveillance continue du débit max et la quantité délivrée.



Figure 10 : Vue opératoire de la procédure PIPAC [87]

-Fin de l'intervention:

Un chirurgien rentre dans la salle opératoire pour arrêter l'insufflation CO2 et activer le système d'aspiration de la chimiothérapie destinée à cette procédure, poursuivra d'un dernier look de la cavité abdominale avant l'exsufflation afin de s'assurer d'absence de complications possibles per-opératoires telles une plaie digestive.

La fermeture des orifices de trocars est faite par fil résorbable .

-Complication per-opératoire:

Le risque majeur de la laparoscopie est une plaie digestive méconnue. En effet, si une plaie est réalisée, elle sera immédiatement suturée et la PIPAC sera annulée et repoussée à une date ultérieure.

Il faut également savoir que dans 10 à 20 % des cas, la PIPAC, ne peut être pratiquée en raison d'adhérences séquelleaire d'une précédente chirurgie ou due à l'évolution de la maladie qui seront découvertes lors de la première tentative de PIPAC.

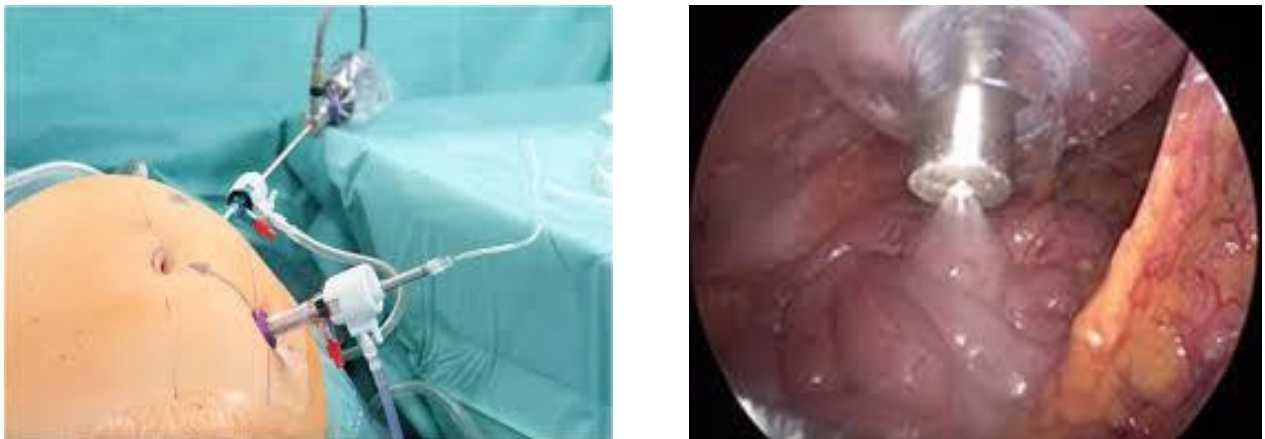


Figure 11 : Vue opératoire extra et intra abdominale de la technique [88]

VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVE D'AVENIR [89]

PIPAC est une administration mini-invasive de chimiothérapie en aérosol dans la cavité abdominale, qui permet une concentration tissulaire élevée de chimiothérapie sans les effets secondaires et la toxicité habituels de la chimiothérapie systématique.

Les données cliniques suggèrent une efficacité significative du PIPAC dans les métastases péritonéales résistantes au platine avec un faible profil confirmé d'effets indésirables et sans problème de santé au travail.

Techniquement, un aérosol thérapeutique pressurisé peut être appliqué non seulement dans les cavités corporelles telles que l'espace péritonéal ou pleural, mais aussi à l'intérieur d'organes creux comme l'œsophage, l'estomac, l'intestin, la vessie ou le système bronchique.

D'un point de vue théorique, l'application d'une substance thérapeutique sous forme d'aérosol sous pression devrait donner des résultats similaires.

Deux principes thérapeutiques innovantes en cours de recherche sont: PIVAC (Chimiothérapie par aérosol intravesical pressurisé) et PILAC (Chimiothérapie par aérosol intraluminal pressurisé) dont l'intention de traiter un cancer superficiel ou prophylactiquement des patients ayant des lésions pré-cancéreuses d'une manière non-invasive.

Annexes

Le questionnaire utilisé dans l'enquête est le suit:

“Dans le cadre du projet d’implémentation de la PIPAC à l’institut national d’oncologie à Rabat, nous souhaitons vous poser quelques questions ouvertes qui nous aideront à recueillir vos impressions concernant le sujet et à mieux comprendre les éventuelles difficultés que nous risquons de rencontrer.

Afin de vous faciliter la réponse au questionnaire Merci d’enregistrer vos réponses en audio, nous nous occuperons de les transcrire par la suite, une fois que vous nous enverrez l’enregistrement par mail ou Whatsapp.”

1/ Que représente la PIPAC pour vous? et quel rôle pensez-vous qu’elle pourrait ajouter à la prise en charge des maladies du péritoine (carcinose péritonéale?) est ce un programme nécessaire et pourquoi?

2/ En tant qu’équipe qui dispose de tous les moyens de prise en charge des carcinoses péritonéales, cytoréduction, CHIP quel type (genre) de difficultés particulières avez- vous eu lors de l’implémentation de la PIPAC au sein de votre institut?

3/Y-a -t-il une formation spéciale d’IBODE ou d’IADE, d’anesthésiste, d’infirmiers des étages que vous jugez nécessaire pour réaliser ce projet? avez vous besoin d’une personne dédiée à ce programme?

4/ Avez vous eu à réaliser des changements structurels au niveau de la salle du bloc opératoire afin de sécuriser la procédure? (exemple :

Aération, circuit d’aspiration...)

5/En l’absence de preuves irréfutables et d’essais cliniques (qui sont en cours), quels sont vos arguments pour proposer la PIPAC au lieu d’une chimiothérapie palliative?

6/ A votre avis et selon votre expérience, combien de malades par an sont nécessaires afin d’améliorer le processus?

7/ Dans votre pays, est-ce remboursable par les assurances maladies? Dans le cas contraire, comment vous organisez-vous pour le remboursement institutionnel ?

8/ Est ce que le choix du protocole (molécules en intrapéritonéal) est validé pour chaque malade en RCP?

9/ Dans votre expérience et sur les malades que vous avez réalisés jusqu'à présent, quelles seraient les complications mineures ou majeures qui risquent de freiner l'implémentation de ce projet?

10/ Dans votre service, quelle est en moyenne la durée de séjour hospitalier en post-opératoire ? Avez-vous un protocole particulier à suivre ?(bilans biologiques et radiologiques post op ? Alimentation? Soins?)

11/ Pensez vous qu'il est possible de convertir des malades initialement non résecables et donc palliatifs en malade complètement résecables par des séances de PIPAC? pourquoi pensez-vous cela?

12/ Quel est le rôle de la check-list que vous avez dans votre bloc opératoire avant de démarrer chaque malade?

13/ A votre avis quel serait les principaux freins à l'implémentation de cette procédure dans un pays en voie de développement comme le MAROC?

Résumé

Titre: Chimiothérapie en aérosol intrapéritonéale sous pression (PIPAC)

Auteur: ELBAHAOUI Nezha

Rapporteur: Pr SOUADKA Amine

Mots clés: Carcinose péritonéale, La chimiothérapie par aérosol intrapéritonéal pressurisé, projet d'implémentation.

Introduction:

La chimiothérapie par aérosol intrapéritonéal sous pression, ou PIPAC, est un mode d'administration de la chimiothérapie dans la cavité abdominale sous forme pressurisée en aérosol, une alternative prometteuse pour les patients avec des métastases péritonéales jugées non résécables, donnant une pénétration tumorale améliorée de la chimiothérapie avec une distribution homogène et faible toxicité locale et systémique.

Nous avons mené une étude qualitative visant à recueillir les avis et les impressions des experts internationaux dans la maladie péritonéale dans le cadre de projet d'implémentation de la PIPAC à l'institut national d'oncologie de Rabat.

Matériels et méthodes:

Il s'agit d'une étude qualitative basée sur les principes de la phénoménologie interprétative, des entretiens semi-structurés avec 13 questions directes, ont été menés comme méthode de collecte de données pour obtenir des informations approfondies sur le sujet de recherche qui est les difficultés qu'un pays de LMIC ,comme le Maroc, peut confronter lors de l'implémentation de la PIPAC. L'échantillon de l'étude est composé des experts internationaux de la maladie péritonéale. Une analyse des données est effectuée par la méthode d'analyse de contenu.

Résultats:

De l'analyse des données, quatre grands thèmes ont émergé, à savoir:

* l'intérêt de la PIPAC: comme arsenal thérapeutique des patients palliatifs avec une carcinose non résécable et aussi pourra être prometteuse comme traitement néoadjuvant ou adjuvant dans des carcinoses limitées

*Protocole de sécurité: intéressant premièrement une formation du personnel dans les services de chirurgie et du bloc opératoire, des salles opératoires dédiées à la PIPAC ou au moins une salle dont la structure et le système d'aération respectent les normes recommandées, dernièrement, l'utilité de la Check-list dans le cadre d'une sécurité bidirectionnelle: patient et personnel.

*Le péri-opératoire: de la décision d'inclusion de la PIPAC dans le projet thérapeutique du patient validée à la RCP , au choix de la molécule utilisée, les étapes du déroulement de la procédure et le suivi post-opératoire.

* Volet économique qui pourra être la principale difficulté qu'on pourra confronter dans le cadre d'implémentation de la PIPAC à l'institut national d'oncologie, due principalement à l'absence de codage spécial PIPAC par les organismes de remboursement de la maladie.

Conclusion

A travers cette étude, une préparation préalable avec une prévention guidée par des experts afin de consolider le projet d'implémentation de la PIPAC, qui semble être un traitement prometteur pour les patients marocains avec une maladie péritonéale non résécable considérés palliatifs et qui souhaitent bénéficier des dernières avancés médicales et scientifiques.

SUMMARY

Title: Pressurized Intraperitoneal Aerosolized Chemotherapy (PIPAC).

Author: ELBAHAOUI NEZHA

Reporter: Pr SOUADKA AMINE

Keywords: Peritoneal carcinosis, pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, implementation project

Introduction:

Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, or PIPAC, is a mode of administration of chemotherapy in the abdominal cavity in pressurized aerosol form, a promising alternative for patients with peritoneal metastases considered unresectable, giving improved tumor penetration of chemotherapy with homogeneous distribution and low local and systemic toxicity.

We conducted a qualitative study to collect the opinions of international experts in peritoneal disease within the framework of the PIPAC implementation project at the National Institute of Oncology in Rabat.

Materials and methods:

A qualitative research design based on the principles of interpretive phenomenology was carried out. Semi-structured interviews with 13 direct questions were conducted as the data collection method to obtain in-depth information on the research topic: the difficulties that an ICL country, such as Morocco, may face during the implementation of PIPAC. The study sample consisted of international experts in peritoneal disease. Data analysis was performed using the content analysis method.

Results:

From the analysis of the data, four major themes emerged, specifically:

- * the importance of PIPAC: as a therapeutic arsenal for palliative patients with unresectable carcinosis and also may be promising as neoadjuvant or adjuvant treatment in limited carcinosis
- *Safety protocol: firstly, training of the personnel in the surgical departments and operating room, dedicated operating rooms for PIPAC or at least a room whose structure and ventilation system meet the recommended standards, and lastly, the usefulness of the checklist in the context of bidirectional safety: patient and staff.
- *The perioperative: from the decision to include PIPAC in the patient's therapeutic project validated at the RCP, to the choice of the molecule used, the stages of the procedure, and the postoperative follow-up.
- * Economic aspect could be the main difficulty faced in implementing PIPAC at the national institute of oncology, mainly due to the absence of special PIPAC coding by the organizations of reimbursement of the disease.

Conclusion

Through this study, a preliminary preparation with expert-guided prevention to consolidate the implementation project of PIPAC, which seems to be a promising treatment for Moroccan patients with unresectable peritoneal disease considered palliative and who wish to benefit from the latest medical and scientific advances.

ملخص

العلاج الكيميائي الهباء الجوي المضغوط الصفاق: العنوان

الكاتب: البهاوي نزهة

المؤطر: الأستاذ. صوادة أمين

الكلمات الدالة: سرطان الصفاق، العلاج الكيميائي الهباء الجوي المضغوط الصفاق، مشروع التنفيذ

المقدمة:

العلاج الكيميائي للهباء داخل الصفاق المضغوط ، أو PIPAC ، هو طريقة لإعطاء العلاج الكيميائي في تجويف البطن في شكل رذاذ متواصل ، وهو بديل واعد للمرضى الذين يعانون من النقائل البريتونية التي تعتبر غير قابلة للاستئصال ، مما يؤدي إلى تحسين اختراق الورم للعلاج الكيميائي مع التوزيع المتجانس والسمية المحلية والجهازية المنخفضة .

لقد أجرينا دراسة نوعية تهدف إلى جمع آراء وانطباعات الخبراء الدوليين في مرض الصفاق كجزء من مشروع تنفيذ PIPAC في المعهد الوطني للأورام في الرباط.

المواد والأساليب:

هذه دراسة نوعية تستند إلى مبادئ الظواهر التفسيرية ، وأجريت مقابلات شبه منظمة مع 13 سؤالاً مباشراً ، كطريقة لجمع البيانات للحصول على معلومات متعمقة حول موضوع البحث وهي الصعوبات التي يواجهها البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل ، مثل كما المغرب ، قد يواجه عند تنفيذ PIPAC. تتكون عينة الدراسة من خبراء دوليين في مرض الصفاق. يتم إجراء تحليل البيانات باستخدام طريقة تحليل المحتوى.

نتائج:

من تحليل البيانات ، برزت أربعة محاور رئيسية هي:

* فائدة PIPAC: كترسانة علاجية للمرضى الملطفة الذين يعانون من سرطان غير قابل للاستئصال ويمكن أيضاً أن يكون واعدًا كعلاج مساعد أو مساعد قبل و بعد العلاج الجراحي في سرطان الصفاق المحدود

* بروتوكول السلامة: أولاً وقبل كل شيء فيما يتعلق بتدريب الموظفين في أقسام الجراحة وغرفة العمليات ، وغرف العمليات المخصصة لـ PIPAC أو غرفة واحدة على الأقل التي يلبي هيكلها ونظام التهوية المعايير الموصى بها ، مؤخرًا ، فائدة قائمة التحقق في سياق اثنين - سلامة: المريض والموظفين.

* ما قبل و بعد الجراحة: ابتداء من قرار تضمين PIPAC في المشروع العلاجي للمريض المصادق عليه في RCP ، إلى اختيار الجزئي للكيمياوي المستخدم ، ومرحلة الإجراء ومتابعة ما بعد الجراحة.

* الجانب الاقتصادي الذي يمكن أن يكون الصعوبة الرئيسية التي ستواجهنا في مشروع تنفيذ PIPAC في المعهد الوطني للأورام ، ويرجع ذلك أساسًا إلى عدم تدوين الإيماءات من قبل منظمات السداد للمرض.

استنتاج:

من خلال هذه الدراسة ، يجب أن يتم إعداد أولي مع الوقاية بتوجيه من الخبراء من أجل تعزيز مشروع تنفيذ PIPAC ، والذي يبدو أنه علاج واعد لمرضى المغاربة الذين يعانون من مرض الصفاق البريتوني غير القابل للاستئصال والذي يعتبر مسكنًا والذين يرغبون في الاستفادة من أحدث التطورات الطبية والعلمية.

RÉFÉRENCES

1. Chevallier J-M, Vitte E. Anatomie: Tome 1, Tronc. 2011.
2. Veeramani R, Holla SJ, Chand P, Chumber S. Gray's Anatomy For Students: Second South Asia Edition E-Book. Elsevier Health Sciences; 2019.
3. KAMINA P. Dictionnaire Atlas d'Anatomie, A-F. Paris : Maloine S.A ; Edition 1983 ; 74 – 86
4. SERGE E, JACQUES M. Péritonites aiguës diffuses : Physiopathologie, étiologie, diagnostic, évolution, traitement. Rev Prat (Paris) 1995 ; 45 : 1791 -95.
5. FAGNIEZ PL, SERPEAU, THOMSON C. Péritonites aiguës. Encycl Méd Chir Estomac Intestin 1982;9045 A10, 6 .J Am coll Surg .2000 Dec; 191(6):635 - 42.
6. BARBIER J, CARRETIER M. Péritonites aiguës. Encycl Méd – Chir Urgences. 1988;24048 B 10 ,2 : P18.
7. ROUVIERE H. Anatomie descriptive, topographique et fonctionnelle : le tronc, Tome 2. Paris: Masson; Edition 1998 ; P 287
8. Sugarbaker PH. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. J Surg Oncol. 2007;95(2):93-6.
9. Cotte E, Gilly FN, Glehen O. Physiopathologie et histoire naturelle des carcinoses péritonéales. Monographie de l'AFC. 2008:1-7.
10. Tan DS, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. Lancet Oncol. 2006;7(11):925-34.
11. Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. Cancer Treat Res. 1996;82:79-100.
12. Calabrese D, Bifulco L, Kianmanesh R, Msika S. Traitement des pathologies tumorales du péritoine. EMC : Gastro-entérologie. 2017;[9-120- A-60].
13. de Cuba EM, Kwakman R, van Egmond M, Bosch LJ, Bonjer HJ, Meijer GA, et al. Understanding molecular mechanisms in peritoneal dissemination of colorectal cancer : future possibilities for personalised treatment by use of biomarkers. Virchows Arch. 2012;461(3):231-43.
14. Bereder JM, Kaarimjee Sohili B, Sautot-Vial N, Benizri E, Habre J, Bernard JL, et al.

Concepts de base de la chimio-hyperthermie intrapéritonéale. Monographie de l'AFC. 2008:17-40.

15. 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.

16. Carole Vitellius, Guillaume Roquin, Margot Laly, Aurélien Venara, François-Xavier Caroli-Bosc. Physiopathologie et histoire naturelle de la carcinose péritonéale d'origine digestive. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2018;25(10):1036-1044. doi:10.1684/hpg.2018.1704

17. Elias D, Gaujoux S. Traitement des pathologies tumorales du péritoine. *EMC : Gastroentérologie*. 2010;[9-120-A-60].

18. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, Gutman M, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol*. 2010;102(6):565-70.

19. Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzi S, Iusco D, Ghermandi C, et al. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol*. 2013;19: 6979–6994

20. Angelelli G, Stabile Ianora AA, Scardapane A, Pedote P, Memeo M, Rotondo A. Role of computerized tomography in the staging of gastrointestinal neoplasms. *Seminars in Surgical Oncology*. 2001. pp. 109–121. doi:10.1002/ssu.1024

21. Pfannenberg C, Schwenzer N, Bruecher B. State-of-the-Art-Bildgebung bei Peritonealkarzinose. *Frauenheilkunde up2date*. 2012. pp. 138–144. doi:10.1055/s-0031-1284008

22. Eisenhauer EA, Verweij J. 11 New response evaluation criteria in solid tumors: RECIST GUIDELINE VERSION 1.1. *European Journal of Cancer Supplements*. 2009. p. 5. doi:10.1016/s1359-6349(09)70018-7

23. Satoh Y, Ichikawa T, Motosugi U, Kimura K, Sou H, Sano K, et al. Diagnosis of peritoneal dissemination: comparison of 18F-FDG PET/CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196: 447–453.

24. Cotte E, Passot G, Gilly F-N, Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2: 31–35.

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: 224–227.

26. Shelat VG, Thong JF, Seah M, Lim KH. Role of staging laparoscopy in gastric

malignancies - our institutional experience. *World J Gastrointest Surg.* 2012;4: 214–219.

27. Chua YJ, Cunningham D. The UK NCRI MAGIC trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer: implications for clinical practice. *Annals of surgical oncology.* 2007. pp. 2687–2690.
28. Balli JE, Franklin ME, Almeida JA, Glass JL, Diaz JA, Reymond M. How to prevent port-site metastases in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2000;14: 1034–1036.
29. Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol.* 2005;2: 3.
30. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996;82: 359–374.
31. Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbeck's Archives of Surgery.* 1999. pp. 576–587. doi:10.1007/s004230050246
32. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition -. *Gastric Cancer.* 1998;1: 10–24.
33. Leitlinienprogramm Onkologie: Leitlinien. [cited 28 Jul 2022]. Available: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien.7.0.html>
34. Leitlinienprogramm Onkologie: Leitlinien. [cited 28 Jul 2022]. Available: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien.7.0.html>
35. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K, et al. Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX. *Ann Surg Oncol.* 2010;17: 2059–2065.
36. Speeten K, Stuart O, Sugarbaker P. Using Pharmacologic Data to Plan Clinical Treatments for Patients with Peritoneal Surface Malignancy. *Current Drug Discovery Technologies.* 2009. pp. 72–81. doi:10.2174/157016309787581084
37. Klaver YLB, Lemmens VEPP, Creemers GJ, Rutten HJT, Nienhuijs SW, de Hingh IHJT. Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy. *Ann Oncol.* 2011;22: 2250–2256.
38. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol.* 2007;18: 299–304.
39. Semm K. Die Automatisierung des Pneumoperitoneums für die endoskopische

Abdominalchirurgie. Archives of Gynecology. 1981. pp. 738–739. doi:10.1007/bf02429800

40. Jones DB, Guo LW, Reinhard MK, Soper NJ, Philpott GW, Connett J, et al. Impact of pneumoperitoneum on trocar site implantation of colon cancer in hamster model. *Dis Colon Rectum*. 1995;38: 1182–1188.
41. Bloechle C, Emmermann A, Strate T, Scheurlen UJ, Schneider C, Achilles E, et al. Laparoscopic vs open repair of gastric perforation and abdominal lavage of associated peritonitis in pigs. *Surg Endosc*. 1998;12: 212–218.
42. Bouvy ND, Marquet RL, Jeekel H, Jaap Bonjer H. Impact of Gas(less) Laparoscopy and Laparotomy on Peritoneal Tumor Growth and Abdominal Wall Metastases. *Annals of Surgery*. 1996. pp. 694–701. doi:10.1097/00000658-199612000-00005
43. Watson DI, Mathew G, Ellis T, Baigrie CF, Rofe AM, Jamieson GG. Gasless laparoscopy may reduce the risk of port-site metastases following laparoscopic tumor surgery. *Arch Surg*. 1997;132: 166–8; discussion 169.
44. Reymond MA, Hu B, Garcia A, Reck T, Köckerling F, Hess J, et al. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc*. 2000;14: 51–55.
45. Feasibility and Safety of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Cohort Study, M. Hubner et al, *Gastroenterology Research and Practice* 2017(479):1-7, DOI: 10.1155/2017/6852749
46. Girardot-Miglierina A, Clerc D, Alyami M, Villeneuve L, Sgarbura O, Reymond M-A, et al. Consensus statement on safety measures for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy. *Pleura Peritoneum*. 2021;6: 139–149.
47. Clerc D, Hübner M, Ashwin KR, Somashekhar SP, Rau B, Ceelen W, et al. Current practice and perceptions of safety protocols for the use of intraperitoneal chemotherapy in the operating room: results of the IP-OR international survey. *Pleura and peritoneum*. 2021;6. doi:10.1515/pp-2020-0148
48. Gravensen M, Pedersen PB, Mortensen MB. Environmental safety during the administration of Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Pleura Peritoneum*. 2016;1: 203–208.
49. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol*. 2013;20: 3504–3511.
50. Check-list sécurité patient au bloc : que préconise la HAS ? - MACSF. In: MACSF.fr

[Internet]. [cited 24 Jul 2022]. Available: <https://www.macsf.fr/responsabilite-professionnelle/prevention-des-risques/check-list-bloc-recommandations>

51. Sgarbura O, Villeneuve L, Alyami M, Bakrin N, Torrent JJ, Eveno C, et al. Current practice of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): Still standardized or on the verge of diversification? *Eur J Surg Oncol*. 2021;47: 149–156.
52. Sgarbura O, Eveno C, Alyami M, Bakrin N, Guiral DC, Ceelen W, et al. Consensus statement for treatment protocols in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Pleura Peritoneum*. 2022;7: 1–7.
53. Graversen M, Lundell L, Fristrup C, Pfeiffer P, Mortensen MB. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) as an outpatient procedure. *Pleura Peritoneum*. 2018;3: 20180128.
54. Balmer A, Clerc D, Toussaint L, Sgarbura O, Taïbi A, Hübner M, et al. Selection Criteria for Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) Treatment in Patients with Peritoneal Metastases. *Cancers* . 2022;14. doi:10.3390/cancers14102557
55. Baratti D, Scivales A, Balestra MR, Ponzi P, Di Stasi F, Kusamura S, et al. Cost analysis of the combined procedure of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol*. 2010;36: 463–469.
56. Bonastre J, Jan P, de Pouvourville G, Pocard M, Estphan G, Elias D. [Cost of an intraperitoneal chemohyperthermia (IPCH) related to cytoreductive surgery]. *Ann Chir*. 2005;130: 553–561.
57. Website. doi:10.1016/j.ejso.2021.08.024
58. Essais cliniques sur Évaluer le coût d’une procédure PIPAC et du séjour hospitalier associé en France: PIPAC - Registre des essais cliniques - ICH GCP. [cited 24 Jul 2022]. Available: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT04779385>
59. Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Recurrent epithelial ovarian cancer: an update on treatment. *Oncology* . 2013;27: 288–94, 298.
60. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol*. 2012;23: 2605–2612.
61. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006. pp. 34–43. doi:10.1056/nejmoa052985
62. Gadducci A, Conte PF. Intraperitoneal chemotherapy in the management of patients with advanced epithelial ovarian cancer: a critical review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*.

2008;18: 943–953.

63. Jacquet P, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs*. 1996;7: 596–603.
64. Esquis P, Consolo D, Magnin G, Pointaire P, Moretto P, Ynsa MD, et al. High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg*. 2006;244: 106–112.
65. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD004064.
66. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer*. 2014;134: 622–628.
67. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK, et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013;24: 2850–2854.
68. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17: 2370–2377.
69. Dedrick RL, Flessner MF. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89: 480–487.
70. Solaß W, Hetzel A, Nadiradze G, Sagynaliev E, Reymond MA. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc*. 2012;26: 1849–1855.
71. Solass W, Herbette A, Schwarz T, Hetzel A, Sun J-S, Dutreix M, et al. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: proof of concept. *Surg Endosc*. 2012;26: 847–852.
72. Solass W, Kerb R, Mürdter T, Giger-Pabst U, Strumberg D, Tempfer C, et al. Intraperitoneal Chemotherapy of Peritoneal Carcinomatosis Using Pressurized Aerosol as an Alternative to Liquid Solution: First Evidence for Efficacy. *Annals of Surgical Oncology*. 2014. pp. 553–559. doi:10.1245/s10434-013-3213-1
73. van de Velde CJ, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference

colon & rectum. *Eur J Cancer*. 2014;50. doi:10.1016/j.ejca.2013.06.048

74. Elferink MA, de Jong KP, Klaase JM, Siemerink EJ, de Wilt JH. Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30. doi:10.1007/s00384-014-2085-6
75. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88. doi:10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358::aid-cncr16>3.0.co;2-o
76. Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol*. 2016;17. doi:10.1016/S1470-2045(16)30500-9
77. Ellebæk SB, Graversen M, Detlefsen S, Lundell L, Fristrup CW, Pfeiffer P, et al. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)-directed treatment of peritoneal metastasis in end-stage colo-rectal cancer patients. *Pleura Peritoneum*. 2020;5: 20200109.
78. Solass W, Sempoux C, Detlefsen S, Carr NJ, Bibeau F. Peritoneal sampling and histological assessment of therapeutic response in peritoneal metastasis: proposal of the Peritoneal Regression Grading Score (PRGS). *Pleura and peritoneum*. 2016;1. doi:10.1515/pp-2016-0011
79. Chua TC, Yan TD, Morris DL. Surgical biology for the clinician: peritoneal mesothelioma: current understanding and management. *Can J Surg*. 2009;52: 59–64.
80. Wong J, Koch AL, Deneve JL, Fulp W, Tanvetyanon T, Dessureault S. Repeat cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy may offer survival benefit for intraperitoneal mesothelioma: a single institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2014;21: 1480–1486.
81. Tannapfel A. *Malignant Mesothelioma*. Springer Science & Business Media; 2011.
82. Reymond MA. 17. PIPAC and HIPEC. *PIPAC*. 2014. pp. 179–182. doi:10.1515/9783110366617.179
83. Larroque M, Arnaudguilhem C, Bouyssièrè B, Quenet F, Bouazza N, Jarlier M, et al. Evaluation of the environmental contamination and exposure risk in medical/non-medical staff after oxaliplatin-based pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2021;429: 115694.
84. Willaert W, Sessink P, Ceelen W. Occupational safety of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Pleura Peritoneum*. 2017;2: 121–128.

85. Ametsbichler P, Böhlandt A, Nowak D, Schierl R. Occupational exposure to cisplatin/oxaliplatin during Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)? *Eur J Surg Oncol*. 2018;44: 1793–1799.
86. Giger-Pabst U, Reymond MA. 24. Training and Standard Operating Procedures. PIPAC. 2014. pp. 223–226. doi:10.1515/9783110366617.223
87. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878786X19301901>
88. <https://www.idimed.com/pipac-chimiotherapie-pressurisee-par-aerosol-cippa>
89. Khalili-Harbi N, Herbette A, Solass W, Giger-Pabst U, Engin E, Giese A, et al. 19. Future applications of therapeutic capnoperitoneum. PIPAC. 2014. pp. 187–194. doi:10.1515/9783110366617.187

