

## CHIP : l'âge de raison

Serge Evrard<sup>1</sup>, Philippe Morice<sup>2</sup>

Disponible sur internet le :

1. Université de Bordeaux, Institut Bergonié, Inserm BRIC1312, Bordeaux, France
2. Université Paris-Sud (Paris XI), Institut Gustave-Roussy, Inserm U1030, Paris, France

### Correspondance :

Serge Evrard, Université de Bordeaux, Institut Bergonié, Inserm BRIC1312, Bordeaux, France.

[s.evrard@bordeaux.unicancer.fr](mailto:s.evrard@bordeaux.unicancer.fr)

### HIPEC: The age of reason

Longtemps les chirurgiens oncologues ont cru devoir s'identifier comme tels par la pratique de techniques compliquées ou hyper-radicales qui leur permettaient de marquer leur territoire. Le concept d'hyper-radicalité décliné historiquement pour tous les organes a heureusement été progressivement combattu par celui de désescalade thérapeutique qui aujourd'hui prévaut (voir notre numéro spécial du *Bulletin du Cancer* de décembre 2021). Parmi les techniques les plus anciennes et comme inspirées du feu sacré oncologique, la CHIP (Chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale) est la plus emblématique d'entre elles, par son ancienneté, par sa complexité de mise en œuvre ; aussi parce qu'elle s'est voulue signe de reconnaissance d'une communauté d'initiés.

La CHIP doit sa longévité à deux réalités. S'adressant à des pathologies relativement rares et donc très mal connues, la CHIP a d'abord bénéficié d'un brouillard méthodologique. Devant la difficulté d'organiser des essais prospectifs et randomisés, elle a pu se retrancher derrière le consensus d'experts, brouillard obscur qui l'a longtemps protégé et dont elle ne sort que progressivement. La CHIP s'est aussi retranchée derrière sa complexité : en tant que cocktail de trois traitements différents, il était difficile de faire la part des choses, de sacrifier l'ensemble quand on avait l'intuition qu'au moins une des trois composantes était efficace (en l'occurrence la chirurgie). Risquer de jeter le bébé avec l'eau de la CHIP fut un risque qui longtemps la préserva.

La CHIP est un vieux concept dont l'origine s'inscrit dans la problématique de l'époque qui l'a vue naître. Dans les années 1980, l'atteinte carcinomateuse du péritoine est en situation d'échec des traitements systémiques et il est donc légitime de lui opposer tous les traitements locaux alors disponibles.

La chirurgie tout d'abord. Appliquée initialement aux métastases hépatiques d'origine colorectale, il était logique de l'essayer à la carcinose péritonéale. Et ce, d'autant que les chirurgiens savaient que les toutes petites carcinoses péritumorales n'obéraient que peu le pronostic pourvu qu'elles

## Glossaire

### CHIP Chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale

fussent réséquées. Son utilisation a toutefois beaucoup évolué. Proposée initialement sur le concept de cytoréduction, elle a progressivement migré sur le concept de résection complète R0. En effet, il est aujourd'hui acquis que les résections incomplètes sont vouées à la récurrence, ce qui aurait dû alerter sur l'inefficacité des deux autres composantes de la CHIP.

L'hyperthermie était très en vogue dans les années 1980 avec un rationnel biologique incontestable. Toute cellule exposée à une température supérieure à 43° meurt. Des appareils tunneliers ressemblant à des scanners furent d'ailleurs construits et testés – sans succès – pour focaliser de l'hyperthermie sur une cible tumorale corporelle. Pourquoi donc ne pas transposer l'idée à un bain péritonéal hyperthermique ? Le challenge est toutefois d'administrer une quantité de calories équivalente à toutes les zones péritonéales (ou déperitonisées) de la cavité abdominale remplie de viscères de volumes et de perfusions vasculaires différents, en atteignant le seuil d'efficacité, sans le dépasser trop sous peine d'atteindre celui de la toxicité. Les viscères présentent une difficulté qui leur est propre. Leur perfusion entraîne un effet de refroidissement qui est essentiel à leur survie. Le fait de les chauffer entraîne donc une réaction d'homéostasie qui combat l'efficacité du traitement. Autrement dit, le concept d'une solution à 42/43° baignant uniformément tous les secteurs intra-abdominaux est un challenge technique que l'organisme va combattre durant toute la procédure. Le fait est que l'essai Prodiges 07 a montré, non pas l'inefficacité de l'hyperthermie dans l'absolu, mais l'impossibilité d'obtenir en vie réelle sa traduction thérapeutique.

Reste le cytotoxique dont l'usage unique, en une seule fois, est à l'évidence le maillon faible du dispositif thérapeutique. L'extrême fragilité du rationnel a en effet de quoi surprendre. En effet, si les premiers auteurs de la CHIP ont insisté sur la faible pénétration du cytotoxique dans l'épaisseur tumorale, ils n'ont malheureusement pas évoqué la cinétique cellulaire qui comporte des phases de repos G0 pendant lesquelles les cellules sont résistantes même aux inducteurs d'adduits d'ADN, classe thérapeutique utilisée pour la CHIP. L'étroitesse de l'index thérapeutique des drogues utilisées aurait également dû alerter

même si l'augmentation de la dose était censée la compenser. Mais ce qui véritablement heurte le sens commun oncologique est l'unicité du traitement. Il n'existe en effet aucun exemple rapportant l'éradication de micro et encore moins de macro-métastases par une seule application d'un cytotoxique, quelle qu'en soit la dose. La seule molécule parfois rapportée pour avoir une efficacité topique redoutable est le TNFalpha, molécule qui n'est pas un cytotoxique mais une cytokine utilisée dans le concept thérapeutique de l'organe isolé perfusé. Mais même dans ce cas, le taux de réponse thérapeutique totale de la tumeur est anecdotique. La vérité est que la technique a permis de sauver des membres de l'amputation autorisant une résection conservatrice du membre après réponse partielle de la tumeur. Précisons que tout passage systémique du TNFalpha entraîne le décès du patient et contre-indique donc son usage en intrapéritonéal.

Que reste-t-il de la CHIP dans l'ère de raison ? Nous laissons à chaque lecteur la possibilité de se faire sa propre idée à la lecture de ce numéro spécial.

Pour nous, deux certitudes s'imposent. Premièrement, la CHIP a permis d'établir la chirurgie avec ses différentes techniques de déperitonisation comme traitement efficace de la maladie métastatique péritonéale au même niveau que le traitement chirurgical des métastases hépatiques. Deuxièmement, et sous peine d'enfreindre l'honnêteté intellectuelle et l'éthique médicale, tout patient à qui on propose une CHIP doit être inclus dans un essai clinique.

Comment accéder à l'ère d'après la CHIP ? La réponse passe par l'intensification des efforts de recherche tant clinique que fondamentale. Rappelons que les atteintes cancéreuses du péritoine ont été classées comme urgence thérapeutique par l'INCA avec quelques autres tumeurs réfractaires aux traitements. Ces pathologies incluent un processus métastatique mal connu. Démembrer les formes cliniques, les groupes pronostiques, établir des corrélations génétiques, épigénétiques entre sous-groupes morphologiques et données de survie est un préalable nécessaire pour circonvier un des problèmes oncologiques les plus ardues à traiter.

Plus un problème échappe à notre entendement, plus il faut savoir raison garder. Et plus il nous faut proposer d'idées nouvelles dans le respect de la rigueur scientifique.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.