



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Retentissements hydroélectrolytiques et acidobasiques de la chimiohyperthermie intrapéritonéale

Impact of the hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on the fluid-electrolytes changes and on the acid-base balance

J. Raft^{a,b,*}, M. Parisot^b, F. Marchal^c, S. Tala^d, E. Desandes^d, J.-M. Lalot^b, F. Guillemin^c, D. Longrois^e, C. Meistelman^{a,b}

^a Centre Alexis-Vautrin, département d'anesthésie-réanimation, Nancy université, avenue de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^b Réanimation chirurgicale JM-Picard, CHU Nancy-Brabois, université Henri-Poincaré-Nancy-I, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^c CNRS, centre Alexis Vautrin, département de chirurgie, CRAN, Nancy université, avenue de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^d Centre Alexis-Vautrin, département de biostatistiques, DIM activité médicale, Nancy université, avenue de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^e Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital Bichat-Claude-Bernard, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, université Paris-VII, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 10 avril 2009

Accepté le 8 juin 2010

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Chimiohyperthermie intrapéritonéale

Oxaliplatine

Gestion périopératoire

Hyperglycémie

Hyponatrémie

Keywords:

Hyperthermic intraperitoneal

chemoperfusion

Oxaliplatin

Perioperative management

Hyperglycemia

Hyponatremia

RÉSUMÉ

Objectif. – La chimiothérapie potentialisée par une hyperthermie intrapéritonéale peropératoire (Chip) est une thérapeutique innovante dans le traitement des carcinomes péritonéaux. L'objectif de ce travail a été d'analyser le retentissement de cette procédure sur la fonction rénale, l'équilibre hydroélectrolytique et acidobasique, la fonction respiratoire, l'homéostasie thermique et les lignées sanguines.

Méthode. – C'est une étude rétrospective réalisée entre mai 2004 et septembre 2006, sur la prise en charge périopératoire de 20 Chip successives à l'oxaliplatine ($n = 19$) et à la mitomycine C ($n = 1$). Ces Chip ont toutes été réalisées à ventre ouvert avec un bain glucosé à 5 % pour un volume de 2 L/m². Le recueil de l'étude s'est fait jusqu'au septième jour postopératoire.

Résultats. – Les principales modifications sont apparues juste après la Chip : augmentation de la diurèse, acidose lactique, hyponatrémie et hyperglycémie (malgré un traitement par insuline). Sur notre série, il n'y a pas eu de retentissement sur la fonction rénale ni sur l'hématopoïèse à sept jours ni sur la gazométrie artérielle.

Conclusion. – L'hyperglycémie semblerait expliquer l'augmentation de la diurèse, l'acidose lactique et l'hyponatrémie d'installation très rapide. Ces résultats suggèrent que le contrôle glycémique doit être amélioré afin d'éviter les perturbations métaboliques.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Background. – Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) is an innovative treatment of the peritoneal carcinomatosis with potential iatrogenicity. This observational study was designed to improve our understanding of HIPEC's impact on the renal and respiratory functions, on temperature, blood cells counts, body fluids/electrolytes and acid-base balance.

Methods. – We retrospectively analyzed the perioperative care of 20 patients that underwent HIPEC with oxaliplatin ($n = 19$) and mitomycin C ($n = 1$). The abdominal cavity was filled with the peritoneal dialysis fluid with dextrose 5%: volume of 2 L/m². Follow-up for the study was stopped on postoperative day 7.

Results. – The main changes were appearing just after the HIPEC procedure: increased diuresis, lactic acidosis, hyponatremia and hyperglycaemia (despite aggressive intravenous insulin therapy). In our series, there was no renal failure or impact on blood cells counts until the 7th day, neither some changes on the arterial blood gases.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : j.raft@nancy.fnclcc.fr (J. Raft).

Conclusion. – Hyperglycemia might explain increased diuresis of lactic acidosis and the rapid installation of hyponatremia. Taken together, these results suggest that glycemic control must be improved in order to avoid the other metabolic disturbances.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La carcinose péritonéale (CP) représente une étape souvent terminale dans l'évolution de tout cancer et reste encore souvent traitée dans un cadre palliatif. Une étude multicentrique Évolution de carcinose péritonéale (EVOCAPE) 1 fait état d'une médiane de survie de 5,2 mois pour les CP d'origine colorectale [1]. Dès les années 1980, Sugarbaker et al. [2,3] ont proposé un nouveau traitement associant une cytoréduction chirurgicale complète suivie d'une chimiothérapie potentialisée par une hyperthermie intrapéritonéale peropératoire (Chip). La cytoréduction chirurgicale traite la maladie macroscopique et la Chip traite spécifiquement la maladie microscopique résiduelle. La Chip s'inscrit dans les thérapeutiques locorégionales. En l'administrant directement au contact de la maladie péritonéale, il est possible d'appliquer des doses plus élevées avec une moindre toxicité que si ces doses étaient données en intraveineux. De plus, l'hyperthermie à 42 °C qui potentialise *in vitro* ne pourrait pas être appliquée au corps entier. Plusieurs agents cytotoxiques peuvent être utilisés isolément ou en association. Le cisplatine est actuellement la molécule la plus employée [4]. Matsushita et al. [5] ont trouvé que l'hyperthermie potentialisait les combinaisons entre les médicaments telles que le cisplatine, la mitomycine et le cyclophosphamide. Cette approche thérapeutique a permis l'obtention de résultats encourageants chez des patients atteints de CP en rapport avec un cancer colorectal, un pseudomyxome péritonéal ou de tumeurs primitives péritonéales (mésothéliome, adénocarcinome séreux primitif du péritoine). Ce traitement multimodal est considéré par les experts comme un traitement de référence pour certains types de CP. Il s'inscrit dans une logique curative visant à prolonger la survie globale sans récurrence chez des patients sélectionnés.

Du fait d'une procédure lourde avec un risque non négligeable de mortalité et morbidité, la sélection stricte des patients au sein d'équipes spécialisées est indispensable. S'il existe un consensus sur la prise en charge chirurgicale [6], ce n'est pas le cas de la gestion anesthésique et périopératoire. Il n'y a actuellement que peu d'études rapportées dans la littérature [7–14]. Les troubles hydroélectrolytiques et acidobasiques liés aux Chip à l'oxaliplatine à bain glucosé commencent à faire l'objet de publications [15–17]. Il existe peu de données publiées sur l'histoire naturelle de ces troubles. Les nombreuses agressions périopératoires pourraient perturber l'homéostasie hydroélectrolytique. L'objectif de ce travail est de faire part du retentissement de cette procédure sur la fonction rénale, sur l'équilibre hydroélectrolytique et acidobasique, sur la fonction respiratoire, sur l'homéostasie thermique et sur les lignées sanguines.

2. Patients et méthode

Nous avons recueilli de façon rétrospective les 20 premiers patients consécutifs traités pour CP par chirurgie de cytoréduction et Chip au centre anticancéreux Alexis Vautrin de Nancy entre mai 2004 et septembre 2006. Tous les patients avaient donné leur consentement éclairé pour cette procédure. Le recueil de données comportait : l'âge, le sexe, le score American Society of Anesthesiologists (ASA), la durée d'anesthésie, la durée de chirurgie.

Les techniques chirurgicales ont consisté en une cytoréduction avec des gestes de péritonectomies premières puis une Chip peropératoire à ventre ouvert avec suspension péritonéale. Des drains étaient positionnés en rétrohépatique (drain d'entrée), en

hypocondre gauche (drain de sortie) et dans le pelvis (drain de sortie) (Fig. 1). Un autre drain restait mobile, destiné à faire parvenir du perfusat réchauffé dans certaines régions pour garantir une homogénéité de température dans la cavité abdominale. Chaque drain de sortie était associé à un thermocouple. La cavité abdominale était ensuite remplie du liquide de chimiothérapie dilué dans 2 L/m² de dialysat (glucosé 5 %) préalablement chauffé avant la mise en route des pompes utilisant le Rand Performer LRT system™ (Rand, Medolla [MO], Italie). Une fois la température optimale obtenue (42–43 °C), la durée de la Chip était de 30 minutes. Un brassage régulier direct de la chimiothérapie intrapéritonéale et des viscères intra-abdominaux était assuré manuellement pendant toute la durée de la procédure afin d'assurer l'homogénéité des températures. Une chimiothérapie intraveineuse systémique pouvait être administrée selon le type de tumeur 30 minutes avant le début de la Chip. Celle-ci était composée d'un antimétabolique (5 fluoro-uracile [5 FU] à la dose de 400 mg/m²) et de folinate de calcium (léderfoldine à la dose de 20 mg/m²).

Les bilans sanguins suivants étaient réalisés : bilan préopératoire, après l'induction, avant la Chip, après la Chip, à l'arrivée en réanimation chirurgicale (j0) et les jours suivants. Les prélèvements sanguins comportaient un ionogramme sanguin complet, une gazométrie artérielle et une numération formule sanguine. La glycémie capillaire était mesurée 60 minutes avant la Chip, 30 minutes avant la Chip = début du bain glucosé à 5 %, en début de Chip, après 15 minutes en fin de Chip puis de façon horaire et à l'arrivée en réanimation. Différents calculs ont été réalisés selon les formules suivantes : la natrémie corrigée : natrémie mesurée + 1,6 × (glycémie en g/L), la calcémie corrigée (mmol/L) : calcémie mesurée (mmol/L)/(0,55 + protidémie mesurée [g/L]/160) et enfin le trou anionique : natrémie – (chlorémie + HCO₃⁻) [16]. La quantité d'insuline injectée n'a pas pu être recueillie.

Les températures œsophagiennes et vésicales (avant Chip, après le début de la Chip à dix, 20, 30 minutes (= fin de Chip), 40, 50 minutes et l'arrivée en réanimation) ont été recueillies. Les autres paramètres comprenaient le bilan entrée-sortie peropératoire. À noter que 500 mL de bicarbonate de sodium à 1,4 %

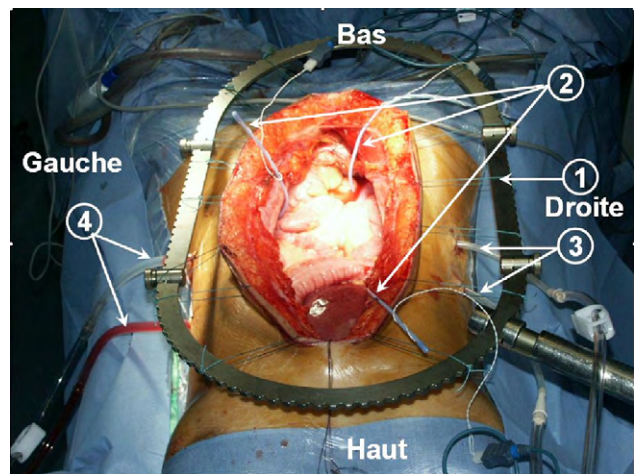


Fig. 1. Montage chimiothérapie potentialisée par une hyperthermie intrapéritonéale peropératoire (Chip) à ventre ouvert (1 : cadre suspenseur avec ancrages ; 2 : sondes thermiques ; 3 : entrée du circuit Chip ; 4 : sortie du circuit de Chip).

étaient perfusés avant la procédure de Chip. Les pertes sanguines ont été estimées par le volume de l'aspiration chirurgicale et la pesée des compresses chirurgicales avec une densité simplifiée à un.

L'analyse des données a été fait grâce au logiciel Statistical Package for Social Sciences (version 9.0) ([SPSS 9.0] Chertsey : SPSS Inc ; 1998). Les résultats sont présentés en moyenne (écarts-types) ou médiane (valeurs minimale-maximale). L'analyse de la variance, mesures répétées à un facteur (temps), a été utilisée pour la comparaison des paramètres sanguins à différents temps de mesure avec une correction de Bonferroni pour des comparaisons multiples (tests post hoc). Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

3. Résultats

3.1. Données démographiques

L'âge moyen était de 50,1 ans avec des valeurs extrêmes de 37 à 64 ans et une répartition de 14 hommes pour six femmes. La classification ASA était répartie selon les proportions ASA 1 ($n = 3$), ASA 2 ($n = 16$) et ASA 3 ($n = 3$). Les pathologies cancéreuses d'indication de Chip étaient de huit cas d'adénocarcinomes coliques, sept cas de pseudomyxomes, trois cas de tumeurs ovariennes, un cas de mésothéliome du péritoine et un autre cas de tumeur neuroendocrine du grêle.

3.2. Données peropératoires

La chimiothérapie intrapéritonéale était de l'oxaliplatine dans 19 cas avec une dose de 460 mg/m^2 ($n = 14$). Cette dose a été abaissée à 360 mg/m^2 ($n = 5$) pour éviter des seuils toxiques, lorsque la surface corporelle était estimée trop importante par le médecin oncologue. Dans un seul cas, l'oxaliplatine a été remplacé par de la mitomycine C à la dose de $17,5 \text{ mg/m}^2$ pour une durée de 90 minutes en raison d'une myopathie de Steinert associée. Une chimiothérapie intraveineuse systémique par 5 FU a été administrée à 13 patients sur 20.

La médiane de la durée opératoire était de six heures (4 h–11 h 30 min) pour une durée médiane d'anesthésie de sept heures et 30 minutes (5 h–13 h). Le temps chirurgical de cytoréduction avec des gestes de péritonectomie était d'une durée variable. Le délai médian entre l'incision chirurgicale et le début de la Chip était de quatre heures et 30 minutes (2 h 30–9 h).

Le Tableau 1 montre la gestion des entrées et sorties durant l'intervention. L'estimation des pertes insensibles calculées sur la base de 6 à 8 mL/kg par heure représentait une médiane de 4,48 l [1,6–10,18]. Les apports isotoniques ont été pour un rapport deux tiers de Ringer lactate et un tiers de chlorure de sodium 0,9 %. Quinze patients ont été perfusés avec des macromolécules type hydroxyéthylamidon (Voluven[®], Fresenius Kabi, Sèvres, France) avec une médiane de 0,5 l (0–1,5). Quatre patients ont eu un saignement supérieur à 2 L avec des valeurs individuelles de 2,7 ; 3,4 ; 4,3 et 9 L. Ils ont été transfusés avec un apport médian de 6 [3–16] concentrés érythrocytaires. Le bilan entrée-sortie total était positif d'une médiane de 2,8 L [-1,4 +5].

La Chip avec un bain glucosé à 5 % a entraîné une augmentation de la diurèse : le débit moyen de diurèse était plus élevé de façon significative durant la Chip qu'avant la procédure 168 (104) versus 75 (41) mL/h $p < 0,001$ (test *t* de Student).

3.3. Température

Les températures vésicales et œsophagiennes augmentent de façon significative en début de Chip durant les dix premières minutes : température vésicale en début de Chip $36,6$ ($1,2$)°C

Tableau 1

Bilan entrées sorties peropératoires.

	n	Médiane	(min-max)
Entrées			
Ringer lactate [l]	19	5	(1,5–10)
NaCl 0,9 % [l]	19	2,5	(1,5–7)
Hydroxyéthylamidon : Voluven [®] [l]	14	0,5	(0,5–1,5)
Bicarbonate de sodium 1,4 % [l]	18	0,5	(0,5–0,5)
Culots globulaires sanguins (Poches)	4	6	(3–16)
Plasma frais décongelé (Poches)	2	4,5	(2–7)
Total [l]		8,5	(4–23,4)
Sorties			
Estimation des pertes insensibles [l]	19	4,48	(1,60–10)
Diurèse [l]	19	0,63	(0,20–1,57)
Saignement [l]	19	0,60	(0–9)
Aspiration digestive [l]	14	0,1	(0–0,6)
Ascite [l]	1	4,2	
Total [l]		5,7	(2,2–20,9)

versus température vésicale après dix minutes $38,1$ (1)°C ; $p < 0,05$ et température œsophagienne en début de Chip 36 (1)°C versus température œsophagienne après dix minutes $36,9$ ($0,9$)°C ; $p < 0,05$. Puis durant les 20 minutes restantes de Chip, les températures restent stable ($p > 0,05$). Il faut attendre 20 minutes après la fin de la Chip (soit 50 min après le début) pour les températures reviennent comme au début de la Chip sans différence significative : température vésicale en début de Chip $36,6$ ($1,2$)°C versus température vésicale après 50 minutes $37,2$ ($0,7$)°C ; $p > 0,05$ et température œsophagienne en début de Chip 36 (1)°C versus température œsophagienne après 50 minutes $36,7$ ($0,5$)°C ; $p > 0,05$ (Fig. 2). La température tympanique moyenne d'arrivée en réanimation était de 36 ($0,7$)°C.

3.4. Paramètres biologiques

3.4.1. Analyse de la gazométrie artérielle et des paramètres ventilatoires

Les 30 minutes de Chip entraînaient une acidose métabolique et lactique, malgré la perfusion systématique de 500 mL de bicarbonate de sodium à 1,4 %. On notait une accentuation de la lactatémie $1,98$ ($0,83$) versus $4,44$ ($1,41$) mmol/L ; $p < 0,001$, une baisse du pH $7,36$ ($0,05$) versus $7,27$ ($0,04$) ; $p < 0,001$ et une baisse des bicarbonates $21,2$ ($2,1$) mmol/L versus $18,2$ ($1,3$) mmol/L ; $p < 0,001$. Pour ces trois éléments, il fallait attendre j1 pour

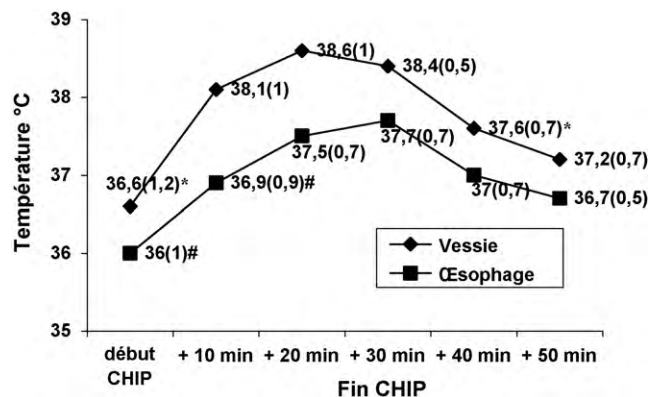


Fig. 2. Comparaison des températures vésicale et œsophagienne (°C) par rapport aux valeurs avant la chimiothérapie potentialisée par une hyperthermie intrapéritonéale peropératoire et toutes les dix minutes suivantes. Valeurs exprimées en moyenne (écart-type) avec les seuils de significativité suivant : * $p < 0,05$ # $p < 0,05$.

Tableau 2

Analyse de la gazométrie artérielle ($n=20$). Valeurs exprimées en moyenne (écart-type) avec le seuil de significativité suivant $p < 0,05$.

	Avant Chip	Après Chip
Lactatémie (mmol/L)	1,98 (0,83) [*]	4,44 (1,41) [*]
pH	7,36 (0,05) [*]	7,27 (0,04) [*]
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	21,2 (2,1) [*]	18,2 (1,3) [*]
Base excès (mmol/L)	-4,5 (2,9) [*]	-7,5 (1,2) [*]
PaCO ₂ (mmHg)	38,9 (3,2)	40,4 (4)

Chip : chimiothérapie potentialisée par une hyperthermie intrapéritonéale peropératoire

trouver une absence de différence significative par rapport aux valeurs de début d'intervention. Toutes les valeurs de PaCO₂ ne montaient pas de différence significative (Tableau 2).

3.4.2. Analyse du ionogramme sanguin

La Chip entraînait une baisse de la natrémie de 139 (1,8) mmol/L à 126,7 (2,8) mmol/L ($p < 0,0001$), de la natrémie corrigée de 141,6 (1,9) à 134,3 (2) mmol/L ($p < 0,000$) et de la chlorémie de 112,6 (2,9) à 101 (3,3) mmol/L ($p < 0,0001$). À l'inverse, il y avait une augmentation de la glycémie durant cette période de 9 (1,9) à 25,7 (4,6) mmol/L ($p < 0,0001$) (Tableau 3). Il n'y avait pas de différence significative pour les autres paramètres mesurés.

3.4.3. Analyse de la numération formule sanguine

Les lignées érythrocytaires et plaquettaires ne présentaient pas de différence significative entre les temps « après Chip » et « j7 ». Il n'existait donc pas de nadir à j7 pour ces lignées. Nous avions pris comme référence érythrocytaire le prélèvement sanguin réalisé à la fin de la Chip car la cytoréduction chirurgicale est la phase la plus hémorragique. L'ensemble des temps de la numération plaquettaire ne représente pas de différence significative.

Il existait une augmentation significative du nombre de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles (PNN) durant l'ensemble de l'intervention correspondant à un syndrome de réponse inflammatoire systémique. Néanmoins, les 30 minutes de Chip n'induisaient pas de différence significative sur le nombre de leucocytes et de PNN « avant Chip » et « après Chip » ($p = 1$).

4. Discussion

La compréhension des modifications physiopathologiques per- et postopératoires, qui accompagnent cette thérapeutique innovante est primordiale. Notre travail a permis de montrer les variations de certains paramètres biologiques durant la Chip. La principale modification peut être résumée en une acidose métabolique et lactique avec une hyponatrémie.

Tableau 3

Paramètres biologiques du ionogramme sanguin ($n=20$) Valeurs exprimées en moyenne (écart-type) avec les seuils de significativité suivant ; $p < 0,05$.

	Après induction	Avant Chip	Après Chip
Natrémie (mmol/L)		139 (1,8) [*]	126,7 (2,8) [*]
Natrémie corrigée (mmol/L)		141,6 (1,9) [*]	134,3 (2) [*]
Glycémie (mmol/L)		9 (1,9) [*]	25,7 (4,6) [*]
Chlorémie (mmol/L)		112,6 (2,9) [*]	101 (3,3) [*]
Trou anionique		5,7 (2,5)	7,5 (2,2)
Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$)		71 (7)	76 (11)
Phosphorémie (mmol/L)	1,03 (0,16) [*]		0,83 (0,21) [*]
Calcémie (mmol/L)	2,14 (0,12) [*]		1,65 (0,14) [*]

Chip : chimiothérapie potentialisée par une hyperthermie intrapéritonéale peropératoire

La Chip induit une hyperlactatémie et une baisse de bicarbonate (Tableau 2). L'acidose constatée est probablement d'origine mixte. Une surcharge d'acide endogène (acidose lactique) est liée certainement à l'hyperglycémie en fin de Chip. Il y a également une perte de bicarbonate digestive ainsi que rénale due à un défaut d'excrétion d'acide par le rein (acidose tubulaire) [7]. L'hyperlactatémie devrait être associée à une concentration élevée de pyruvate (rapport lactate/pyruvate probablement normal) [19]. Dans le protocole initial, nous avons perfusé 500 mL de bicarbonate de sodium à 1,4 %. La compensation des pertes par un soluté comportant des bases peut néanmoins représenter un traitement logique lors d'une acidose par perte rénale ou digestive de bicarbonate.

Nos résultats montrent l'existence de troubles hydroélectrolytiques importants et complexes (Tableau 3). Avant la Chip, la natrémie ne varie pas. La chlorémie augmente de façon significative durant cette même période. Puis la Chip à bain glucosé à 5 % crée en 30 minutes une hyponatrémie et fait chuter la chlorémie de façon significative. Cette baisse de la chlorémie est rapidement corrigée puisqu'à j1, les valeurs sont égales aux valeurs préopératoires. Le calcul de la natrémie corrigée élimine une fausse hyponatrémie post-Chip car elle montre une différence significative « avant Chip » versus « après Chip ». Ces désordres hydroélectrolytiques peuvent être traduits de la façon suivante. Il n'y a pas de variation de la protidémie durant le Chip ; ce qui ne témoigne pas d'une hémodilution. La perte en sodium et en chlore est d'origine mixte (péritonéale par le dialysat et rénale) [15]. L'augmentation de la chlorémie peut être liée à un apport excessif en chlore durant l'intervention (un tiers des apports est effectué avec une solution de chlorure de sodium isotonique). Il peut également s'agir d'un mécanisme de compensation en réponse à une diminution significative des bicarbonates avant la Chip. Le mécanisme de l'hyperglycémie en fin de Chip s'explique vraisemblablement par une résorption sanguine de sérum glucosé à 5 % à partir du liquide du bain péritonéal. Cela provoque probablement une polyurie osmotique observée au cours de la Chip. Le désordre natrémique n'a pas présenté de caractère de gravité clinique (trouble de la conscience, crises convulsives) ni biologique (natrémie < 120 mmol/L). En comparaison aux données de la littérature, il s'agit d'une hyponatrémie de déplétion avec une perte de sel d'origine péritonéale, comme pour une dialyse péritonéale [16,20]. Une importante diffusion du sodium dans le bain glucosé au contact des anses digestives est retrouvée dans le dialysat [15]. Les formules de correction de la natrémie ne tiennent pas compte des conditions d'acidose lactique, métabolique et hyperthermique [15]. Ce mécanisme est aggravé par la fuite sodée par la sudation excessive liée à l'hyperthermie. L'utilisation de grands volumes de cristalloïdes isotoniques comme solutés de remplissage en peropératoire et en réanimation conduit au développement fréquent d'acidose métabolique hyperchlorémique [21]. Ces acidoses à trou anionique normal ont été mises sur le compte du phénomène de dilution responsable d'une baisse des bicarbonates. Le lien entre la perfusion de liquide riche en chlore en périopératoire et l'acidose hyperchlorémique a été démontré [22]. Il n'y a pas de différence significative de la glycémie durant les quatre jours postopératoires avec des moyennes dans les normes préconisées dernièrement [23]. L'enseignement que l'on peut extraire de ces constatations est que les doses d'insuline ont été insuffisantes ou l'injection trop tardive. Cela n'a pas permis le contrôle de l'hyperglycémie et ses conséquences (diurèse osmotique, hyponatrémie, hyperlactatémie, acidose métabolique). Il faudrait privilégier les bains salés au sérum glucosé mais cela est contre-indiqué avec l'utilisation de l'oxaliplatine.

L'hyponatrémie postopératoire (protidémie « préopératoire » 71 (5,9) g/L versus « j0 » 43,4 (6,3) g/L ; $p < 0,0001$) est due à l'hémodilution peropératoire : bilan « entrée-sortie » positif, la

médiane du remplissage vasculaire était de 8,5 [4-23,4] L. La mesure de la calcémie corrigée a permis de montrer que la baisse de la calcémie mesurée en fin de procédure est liée à l'hypoprotidémie. L'ensemble de la procédure et donc la Chip n'influencent pas la calcémie corrigée. Aucun des patients inclus dans ce protocole n'était atteint de syndrome d'hypercalcémie paranéoplasique préopératoire.

Il n'a pas de valeur de phosphorémie « avant la Chip ». Il n'est donc pas possible de savoir si la baisse de la phosphorémie en fin de procédure est due à l'intervention en elle-même ou à la Chip seule : « après induction » versus « après Chip » 1,03 (0,16) mmol/L versus 0,83 (0,21) mmol/L ($p < 0,05$). Par ailleurs, les valeurs à « j0 » 0,88 (0,25) mmol/L ne sont pas différentes de celles recueillies « après induction » 1,03 (0,16) mmol/L ; $p > 0,05$: l'organisme aurait compensé cette diminution post-Chip, sachant qu'au moment où le bilan est réalisé à j0, la compensation en phosphore n'a pas encore eu lieu. La compensation en phosphore paraît peu nécessaire en postopératoire immédiat au vu des résultats.

Contrairement aux études précédentes [24,25], nous n'avons pas observé d'insuffisance rénale aigue ni de complications hématologiques. L'évaluation de l'insuffisance rénale par la seule créatininémie ne permet d'évaluer que la fonction glomérulaire et pas la fonction tubulaire. Une créatininémie normale n'exclut pas une atteinte tubulaire avec défaut de réabsorption des bicarbonates. Bien que les clairances rénales n'ont pas été mesurées, la Chip ne semble pas altérer la fonction rénale en postopératoire immédiat. La diurèse augmente durant la Chip. Il s'agit vraisemblablement d'une polyurie osmotique due à l'hyperglycémie pendant la Chip. Cependant, les apports peropératoires sont très importants (valeur moyenne de 9,6 L) et la valeur de la diurèse (0,795 L) paraît minime. Il est probable que l'absence d'insuffisance rénale dans notre série soit en partie en relation avec des volumes d'expansion volémique per- et postopératoires plus importants que dans d'autres études. Les nouvelles chimiothérapies utilisées (oxaliplatine) sont aussi mieux tolérées comparées aux chimiothérapies utilisées dans des études plus anciennes (cisplatine, mitomycine). Antoun et al. [25], en 2000, rapportaient 11 Chip sur un total de 40 procédures se compliquant d'insuffisance rénale aiguë organique ; celles-ci étaient en rapport pour quatre d'entre elles avec l'utilisation de cisplatine, plurifactorielle chez cinq d'entre elles et sans étiologie déterminée chez deux patients. Roviello et al. [26], en 2006, retrouvaient sur 59 procédures de Chip utilisant mitomycine et cisplatine, deux cas d'insuffisance rénale aiguë rapidement résolutive en quelques jours par un traitement médical. Ces études ne précisaient pas l'expansion volémique des patients. Elias et al. [6], en 2004, ne rapportaient pas d'insuffisance rénale postopératoire dans une série de 20 Chip réalisées avec de l'oxaliplatine.

Quatre patients ont été transfusés en peropératoire. Cela s'explique pour trois patients par un premier temps chirurgical comprenant une décapsulation hépatique. Notre série retrouve une fréquence peu élevée de transfusion de concentrés globulaires en peropératoire (quatre cas) par rapport aux autres séries de la littérature [24,25].

L'analyse de la numération formule sanguine ne retrouve pas de nadir à j7 sur les trois lignées sanguines. La chimiothérapie anticancéreuse est reconnue pour entraîner des troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie et anémie). Le péritoine se comporte comme une barrière péritonéoplasmatique. Il permet de délivrer en intrapéritonéal une haute concentration de l'agent cytotoxique par rapport aux concentrations plasmatiques. Le passage dans le sang va dépendre de son poids moléculaire, de sa liposolubilité et de la perméabilité capillaire [4]. La toxicité hématologique liée à la Chip peut survenir dans 8 à 31 % des cas [27]. Antoun et al. [25] montraient sur 37 Chip, 16 épisodes de neutropénies d'une durée moyenne de 6,5 jours (extrêmes trois à

16 j), débutant à j9 postopératoire (extrêmes cinq à 24) et finissant en moyenne à j15 (extrêmes dix à 37). En 2002, Elias et al. [6] ne rapportaient pas de toxicité hématologique après 20 Chip à l'oxaliplatine associée à une chimiothérapie intraveineuse par 5 FU et leucovorine. En 2004, sur 77 Chip réalisées avec de la mitomycine C, 19 % de survenues de toxicité médullaire ont nécessité une transfusion plaquettaire ou un traitement par facteur de croissance. Dans ce cas précis, on notait la survenue d'une myélosuppression chez deux patients dans les 72 heures après la Chip [28]. Les doses utilisées actuellement et le type de molécules (nouvelles molécules type oxaliplatine et irinotécan) présentent probablement une moindre toxicité hématologique. Notre recueil de données est probablement insuffisamment long pour démasquer une cytopénie [25].

5. Conclusion

La chirurgie de cytoréduction d'une CP associée à une Chip est une procédure lourde ne pouvant être mise en place qu'au sein de centres spécialisés du fait des particularités de prise en charge pré-, per- et postopératoires. L'hyponatrémie d'installation très rapide, l'augmentation de la diurèse, l'hyperlactatémie et l'acidose métabolique sont en partie les conséquences de l'hyperglycémie mais aussi secondaire à une diffusion du sodium dans le bain glucosé. Il est probable que l'absence d'insuffisance rénale soit en relation avec une expansion volémique adaptée. L'hyperglycémie n'explique pas la totalité des troubles hydroélectrolytiques et acidobasiques. Certains mécanismes restent à définir. Le contrôle glycémique est indispensable et nécessite une anticipation dans son traitement. Les chimiothérapies intra péritonéales (IP) et intraveineuses administrées ne semblent pas affecter l'hématopoïèse à j7.

Conflit d'intérêt

Les n'y a pas de conflit d'intérêt pour aucun des auteurs.

Références

- [1] Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from nongynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358-63.
- [2] Sugraker PH, Cunliffe W, Belliveau JF, DeBrujin EA, Graves T, Mullins R, et al. Rationale for perioperative intraperitoneal chemotherapy as a surgical adjuvant for gastrointestinal malignancy. *Reg Cancer Treat* 1988;1:66-79.
- [3] Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980;40:256-60.
- [4] Rossi CR, Mocellin S, Pilati P, Foletto M, Quintieri L, Palatini P, et al. Pharmacokinetics of intraperitoneal cisplatin and doxorubicin. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:781-94.
- [5] Matsushita S, Reynolds R, Urano M. Synergism between alkylating agent and cis-platin with moderate local hyperthermia: the effect of multidrug chemotherapy in an animal system. *Int J Hyperthermia* 1993;9:285-96.
- [6] Elias D, Matsuhisa T, Sideris L, Liberale G, Drouard-Troalen L, Raynard B, et al. Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann Oncol* 2004;15:1558-65.
- [7] Miao N, Pingpank JF, Alexander HR, Royal R, Steinberg SM, Quezado MM, et al. Cytoreductive surgery and continuous hyperthermic Peritoneal perfusion in patients with mesothelioma and peritoneal carcinomatosis: hemodynamic, metabolic and anesthetic considerations. *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):334-44.
- [8] Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, Hobbahn J, Bucher M. Perioperative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia* 2008;63:389-95.
- [9] Pérez J, Rodríguez MJ, Campaña O, Veiras S, Lorenzo D, Lamas M, et al. Anesthetic management for scheduled peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 20 patients. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2006;53:550-5.
- [10] Izzo L, Pierannunzi F, Vari A, Riccardi S, Tarquini S, Fermariello A, et al. Anaesthesiologic problems about hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *G Chir* 2004;25:361-4.

- [11] López-Berlanga JL, De Miguel A, Elvira A. Anesthesia and postoperative care of 11 patients undergoing peritonectomy and hypothermic intraperitoneal chemotherapy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2004;51:423-8.
- [12] Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Soc Surg Oncol Ann Surg Oncol* 2007;14:128-33 [Epub 2006 Oct 28].
- [13] Shime N, Lee M, Hatanaka T. Cardiovascular changes during continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *Anesth Analg* 1994;78:938-42.
- [14] Kanakoudis F, Petrou A, Michaloudis D, Chortaria G, Konstantinidou A. Anesthesia for intraperitoneal perfusion of hyperthermic chemotherapy. Haemodynamic changes, oxygen consumption and delivery. *Anaesthesia* 1996; 51:1033-6.
- [15] De Somer F, Ceelen W, Delanghe J, De Smet D, Vanackere M, Pattyn P, et al. Severe hyponatremia, hyperglycemia, and hyperlactatemia are associated with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with oxaliplatin. *Perit Dial Int* 2008;28:61-6.
- [16] Nguyen MK. Lessons learned from hyponatremia associated with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with oxaliplatin. *Perit Dial Int* 2008;28: 32-4.
- [17] Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, Breusegem C, De Somer F, Pattyn P. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:535-41.
- [18] Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005;103(1):25-32.
- [19] Revely JP, Tappy L, Martinez A, Bollmann M, Cayeux MC, Berger MM, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2420-2.
- [20] Nguyen MK, Kurtz I. A new formula for predicting alterations in plasma sodium concentration in peritoneal dialysis. *Am J Physiol Renal* 2005;288: F1113-7.
- [21] Quintard H, Hubert S, Ichai C. Qu'apporte le modèle de Stewart à l'interprétation des troubles de l'équilibre acide - base ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26:423-33.
- [22] Waters JH, Miller LR, Clack S, Kim JV. Cause of metabolic acidosis in prolonged surgery. *Crit Care Med* 1999;27:2142-6.
- [23] The Nice-Sugar Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1346-9.
- [24] Shen P, Levine EA, Hall J, Case D, Russell G, Fleming R, et al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arch Surg* 2003;138:26-33.
- [25] Antoun S, Meshaka P, Soltani D, Blot F, Ducreux M, Lasser P, et al. Complications and tolerance of heated intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis: results of a phase I-II study of peritoneal carcinomatosis from different sources. *Bull Cancer* 2000;87: 665-70.
- [26] Roviello F, Marrelli D, Neri A, Cerretani D, de Manzoni G, Pedrazzani C, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J Surg* 2006;30:2033-40.
- [27] Glehen O, Cotte E, Brigand C, Arvieux C, Sayag-Beaujard AC, Gilly FN. Therapeutic innovations in the management of peritoneal carcinomatosis from digestive origin: cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Rev Med Interne* 2006;27:382-91.
- [28] Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:178-86.