

Coup de chaleur après une chimiothérapie durant la semaine la plus chaude de l'année

Post-chemotherapy heat stroke during the hottest week of the year

CATHERINE J., GEELHAND M. et MEERT A.-P.

Service de Médecine interne, Soins intensifs et Urgences oncologiques, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Les causes d'hyperthermie chez le patient cancéreux sont nombreuses et une origine infectieuse est retenue dans la majorité des cas. Nous rapportons le cas d'une patiente atteinte d'une néoplasie neuroendocrine pancréatique métastatique présentant un pic thermique à 41,7°C suivant l'administration d'une première cure de chimiothérapie. La survenue concomitante d'une altération de l'état de conscience, d'une insuffisance rénale et d'une cytolyse hépatique dans un contexte d'épisode caniculaire nous a mené à suspecter la présence d'un coup de chaleur classique (non lié à l'exercice). Un traitement visant la normalisation de la température corporelle mena à une amélioration rapide du tableau clinico-biologique. A travers ce cas clinique, nous tenons à mettre l'accent sur la reconnaissance précoce de cette pathologie, en particulier lors de sa rare survenue intra-hospitalière. La non-reconnaissance du coup de chaleur est associée à un pronostic particulièrement sombre.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 161-164

Doi : 10.30637/2022.21-009

ABSTRACT

The etiologies of hyperthermia in patients with cancer are numerous and an infectious process is identified in most cases. Herein, we report the case of a patient with metastatic neuroendocrine pancreatic cancer presenting with a fever peak at 41.7 °C following a first cycle of chemotherapy. The occurrence of an altered mental status associated with an acute kidney failure and a hepatic cytolysis during a heat wave, led us to suspect a classic (non-exertional) heatstroke. A treatment targeting body temperature reduction quickly improved clinical and biological parameters. Through this case report, we aim to emphasize the importance of rapidly identifying this disorder, especially in the unlikely situation when it occurs in an intra-hospital setting. Failure to identify heatstroke is associated with a very poor prognosis.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 161-164

Doi : 10.30637/2022.21-009

Key words : heat stroke, non-exertional, neuroendocrine neoplasia, chemotherapy

INTRODUCTION

Les causes d'hyperthermie chez le patient cancéreux sont nombreuses et une origine infectieuse est retenue dans la majorité des cas. Nous rapportons ici le cas d'une patiente atteinte d'un cancer du pancréas et présentant un coup de chaleur.

DESCRIPTION DU CAS

Durant l'été 2020, en période de pandémie COVID-19, une patiente de 70 ans est admise aux soins intensifs dans le cadre d'une hyperthermie s'associant à une détresse respiratoire et un syndrome confusionnel.

La patiente a pour principal antécédent une tumeur neu-

roendocrine de la queue du pancréas diagnostiquée un an auparavant à un stade cT₃N₀M_{1a} (métastases hépatiques). Après une réponse initiale à un traitement combinant capecitabine et temozolomide suivie de radiothérapie ciblée par *Peptide Receptor Radionuclide Therapy* (PRRT), une progression hépatique est mise en évidence. Malgré la reprise de la chimiothérapie et un traitement par sunitinib, de nouvelles lésions ganglionnaires, pleurales, péritonéales, péricardiques et ostéo-médullaires sont apparues. Une chimiothérapie à base d'oxaliplatine, 5-fluoro-uracil et acide folinique (FOLFOX) est planifiée et un premier cycle est administré quelques heures avant l'épisode d'hyperthermie. Parmi ses antécédents, notons également une hypothyroïdie substituée, une hypercholestérolémie non traitée et une exérèse de kyste ovarien.

Elle ne présente pas d'assuétude alcoolo-tabagique.

À l'admission aux soins intensifs, l'hyperthermie est confirmée par mesure rectale à 41,7°C. S'associent à celle-ci une confusion, une polypnée et une tachycardie à 150/min en l'absence d'hypotension artérielle. Une gazométrie artérielle à l'air ambiant montre un pH à 7,56, une PaCO₂ à 26 mmHg, une PaO₂ à 50 mmHg et une lactatémie à 4,5 mmol/L. La biologie met en évidence les valeurs suivantes : CK à 471 UI/L, ASAT à 273 UI/L, ALAT à 119 UI/L, gamma-GT à 558 UI/L, bilirubine totale à 4,2 mg/dL (3,8 mg/dL sous forme conjuguée), créatinine à 1,02 mg/dL et urée à 59 mg/dL. Un CT-scan thoracique révèle des épanchements pleuraux, sans argument pour une pneumopathie infectieuse.

Un traitement empirique par amoxicilline/acide clavulanique est instauré après prélèvements microbiologiques. Cependant, devant le tableau clinique et biologique ainsi que l'épisode caniculaire contemporain, le diagnostic de coup de chaleur est posé. La patiente est déshabillée, placée dans une chambre climatisée et reçoit un total de 3L de NaCl 0,9 % réfrigéré à 4°C en 24 h. Ce traitement permet une normalisation rapide de la température corporelle (TC) avec amélioration de l'état confusionnel. Dix heures après le début de l'épisode, la patiente est normotherme et eupnéique mais une amnésie des faits de la veille subsiste cependant. Biologiquement, les anomalies des fonctions rénale et hépatique s'améliorent et des stigmates de CIVD sont constatés.

Nous concluons à un coup de chaleur compliqué d'une altération de l'état de conscience, d'une insuffisance rénale aiguë, d'une hypoxémie et d'une coagulopathie débutante. Cet épisode a été favorisé par le climat caniculaire, l'absence d'aération adéquate secondaire aux mesures d'isolement relatives à la COVID-19 et des capacités réduites de la patiente à adopter des stratégies de refroidissement adéquates de par l'asthénie liée à son état et la chimiothérapie. Aucune cause infectieuse n'a été trouvée et la réintroduction du FOL-FOX ne s'accompagna pas de récurrence d'hyperthermie. L'hyperbilirubinémie conjuguée fut expliquée par une adénopathie comprimant la voie biliaire principale.

DISCUSSION

Le coup de chaleur (*heat stroke*, CdC) est un état pathologique menaçant le pronostic vital associant une TC souvent supérieure à 40,5°C à une altération de l'état de conscience ainsi que d'autres insuffisances d'organes¹. Cet état peut être dichotomisé en deux entités à savoir le **CdC d'exercice** résultant d'une activité physique intense dans un environnement chaud et/ou humide et le **CdC classique** faisant suite à une exposition prolongée à un environnement similaire chez un individu à risque¹ (tableau 1). Nous nous focaliserons ici sur cette deuxième entité, illustrée par le cas rapporté. Le CdC classique touche préférentiellement les âges extrêmes de la vie et survient typiquement lors d'épisodes de vague de chaleur². La méconnaissance de ce diagnostic est fréquente dans nos régions tempérées et son incidence exacte méconnue. Cependant, face au

risque de multiplication des vagues de chaleur liée au réchauffement climatique et face à l'urbanisation croissante, cette incidence pourrait connaître une hausse future^{1,2}. La survenue intra-hospitalière d'un CdC classique est rare mais était responsable d'une surmortalité de 25 % au cours d'une étude monocentrique française durant la canicule de l'été 2003. Parmi ces décès, 35 % des patients présentaient un cancer³. Concernant notre cas, une association spécifique avec l'administration d'une chimiothérapie n'est pas retrouvée dans la littérature.

Le mécanisme primitif menant au CdC est invariablement lié à un dépassement des mécanismes thermorégulateurs à dissiper les gains thermiques générés par l'organisme ou imposés par l'environnement. Dès lors, l'hyperthermie apparaît et entraîne une réponse physiologique au stress thermique via l'expression des protéines du choc thermique (*heat shock proteins*) et de cytokines pro- et anti-inflammatoires, l'ensemble visant à protéger les tissus et promouvoir leur réparation². Par ailleurs, la vasodilatation périphérique nécessaire à maximiser les pertes calorifiques entraîne une augmentation du débit cardiaque et une redistribution du flux sanguin au détriment des lits vasculaires intestinaux et rénaux. Passé un seuil thermique critique d'environ 42°C, des lésions cellulaires irréversibles se constituent, la majoration du débit cardiaque ne permet plus de maximiser davantage les pertes thermiques et l'hypoperfusion splanchnique entraîne une augmentation de la perméabilité intestinale et avec elle une résorption accrue d'endotoxines et la synthèse de facteurs vasoactifs endothéliaux^{4,5}. L'ensemble de ces anomalies contribue à une exacerbation de la réaction inflammatoire systémique, une activation de la coagulation et une altération du tonus vasculaire menant *in fine* à un tableau de défaillance multiviscérale⁵.

Le diagnostic du CdC est clinique et basé sur la triade hyperthermie, altération de l'état de conscience et contexte environnemental favorisant⁴. Typiquement, les patients avec CdC classique présentent une peau sèche et chaude contrairement au CdC d'exercice. Les premières 24-48 h, peuvent être marquées par diverses dysfonctions d'organes incluant CIVD, syndrome de détresse respiratoire aigu, insuffisance rénale, hépatique et/ou cardiaque⁵. Le diagnostic différentiel inclut toutes les causes d'hyperthermie associées à un tableau neurologique prédominant (tableau 2). A ce jour, aucun biomarqueur diagnostique spécifique du CdC n'a été décrit dans la littérature comme étant cliniquement pertinent. En l'absence de reconnaissance de celui-ci, le CdC mène rapidement au décès du patient. Le risque de décès est associé au degré d'élévation de la TC, au temps d'initiation des mesures de refroidissement et au nombre d'insuffisance d'organes⁶. Des séquelles neurologiques peuvent survenir et perdurer plusieurs semaines ou mois (ataxie cérébelleuse, dysarthrie, troubles cognitifs...)².

Le traitement du patient atteint de CdC est urgent et doit inclure des mesures générales de réanimation associées à des mesures spécifiques visant à un refroidissement rapide. L'objectif est d'abaisser la TC

en dessous de 39°C le plus rapidement possible². L'immersion dans l'eau froide est souvent peu envisageable chez les sujets âgés mais représente l'alternative préférée en cas de CdC d'exercice ou chez l'enfant⁷. En cas de CdC classique, on préférera plutôt l'infusion de liquides réfrigérés (4°C) permettant le refroidissement et la correction de la déplétion volémique souvent associée. L'application de linges humides sur le corps associée à une ventilation et l'utilisation de cold-packs

au niveau axillaire et inguinal permettent de majorer l'évaporation et la conduction⁸. Enfin, il a été démontré sur un nombre limité de patients que l'utilisation de dispositifs intravasculaires de refroidissement apporte un bénéfice aux mesures conventionnelles (normalisation plus rapide de la TC et amélioration du score SOFA à 24 h)⁹. L'utilisation d'antipyrétiques est inefficace et peut majorer les dysfonctions d'organes, au regard de la physiopathologie du CdC².

Tableau 1

Facteurs de risque associés à la survenue d'un coup de chaleur classique (adapté de Leon et Bouchama¹, Epstein et Yanovich²).

Facteurs de risque	Exemples	Mécanisme(s) soupçonné(s)
Facteurs environnementaux	Vagues de chaleur	Exposition prolongée à la chaleur
	Humidité élevée	Entrave à l'évaporation
	Absence de mouvements d'air	Entrave à la convection
	Absence d'air conditionné	Entrave à l'évaporation et la convection
	Urbanisation	Augmentation du niveau de chaleur et de la durée d'exposition
Traitements pharmacologiques	Diurétiques	Déshydratation, déplétion en Na ⁺ , Cl ⁻ , K ⁺ , Ca ⁺⁺
	β-bloquants	Diminution de la tension artérielle et de la circulation sanguine périphérique
	Anticholinergiques	Diminution de la transpiration
	Neuroleptiques	Effets anticholinergiques, anti-dopaminergiques ± majoration activité sympathique
	Antidépresseurs (tricycliques, ISRS)	Augmentation de la production de chaleur ± effets anticholinergiques
	Laxatifs	Augmentation des pertes hydriques
Intoxications	Alcool	Augmentation de la diurèse, diminution des réflexes vasomoteurs
	Sympathico-mimétiques (amphétamines, cocaïne)	Augmentation du métabolisme de base, hyper-agitation motrice
États pathologiques	Infection virale ou bactérienne	Majoration de l'hyperthermie
	Pathologies dermatologiques	Inflammation locale, diminution de l'évaporation
	Insuffisance cardiaque	Réduction des capacités à détourner le flux sanguin vers la périphérie
Maladies génétiques	Pathologies neurologiques	Atteinte du système nerveux autonome, manque d'autonomie
	Hyperthermie maligne	Augmentation de la production de chaleur
	Dysplasies ectodermiques	Altération de l'évaporation, inflammation locale
Facteurs fonctionnels	Anhidrose familiale	Altération de l'évaporation
	Manque d'autonomie	Diminution des manœuvres spontanées de refroidissement
Facteur social	Surpoids, obésité	Rapport surface/masse corporelle diminué, stockage de la chaleur amélioré
	Isolement social	Absence de reconnaissance des symptômes annonciateurs

Tableau 2

Principaux diagnostics à évoquer devant une suspicion de coup de chaleur.

Pathologie(s)	Arguments en défaveur dans notre cas
Méningite/encéphalite, sepsis	Absence de signes méningés Absence de foyer pulmonaire au CT scan Hémocultures négatives (LCR non prélevé) Évolution rapidement favorable en moins de 24 h
Syndrome malin des neuroleptiques	Absence de prise médicamenteuse à risque Absence de signes moteurs ou autonomiques
Thyréotoxicose	Valeurs de TSH et T ₄ libre dans les limites de la normale Pas de modification récente de la posologie de L-thyroxine
Intoxication (in)volontaire (atropine, cocaïne, amphétamines)	Contexte d'hospitalisation, traitement délivré par le personnel Absence de toxicomanie connue

CONCLUSION

Cette observation souligne l'importance de la reconnaissance précoce d'un coup de chaleur classique, en particulier lors de sa rare survenue intra-hospitalière. L'association d'une fièvre marquée ($>40,5^{\circ}\text{C}$), d'une altération de l'état de conscience et d'un climat chaud et humide doit faire évoquer ce diagnostic et orienter la prise en charge vers une stratégie visant à rapidement abaisser la température corporelle.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Leon LR, Bouchama A. Heat stroke. *Compr Physiol.* 2015;5(2):611-47.
2. Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2019;380(25):2449-59.
3. Ferron C, Trewick D, Le Conte P, Batard É, Girard L, Potel G. Canicule de l'été 2003: étude descriptive des décès par coup de chaleur au CHU de Nantes. *Presse Médicale.* 2006;35(2):196-9.
4. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med.* 2002;346(25):1978-88.
5. Lienhart A, Camus Y. Equilibre thermique. In: *Physiologie humaine appliquée.* 2nd ed. Paris: Arnette; 2017:448-9.
6. Pease S, Bouadma L, Kermarrec N, Schortgen F, Régnier B, Wolff M. Early organ dysfunction course, cooling time and outcome in classic heatstroke. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1454-8.
7. Bouchama A, Dehbi M, Chaves-Carballo E. Cooling and hemodynamic management in heatstroke: practical recommendations. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11(3):R54.
8. Rahmoune C, Bouchama A. Le coup de chaleur. *Réanimation.* 2004;13(3):190-6.
9. Yokobori S, Koido Y, Shishido H, Hifumi T, Kawakita K, Okazaki T *et al.* Feasibility and Safety of Intravascular Temperature Management for Severe Heat Stroke: A Prospective Multicenter Pilot Study. *Crit Care Med.* 2018;46(7):e670-6.

Travail reçu le 23 février 2021 ; accepté dans sa version définitive le 22 avril 2021.

CORRESPONDANCE :

J. CATHERINE
Hôpital Erasme
Service de Médecine interne
Route de Lennik, 808 à 1070 Bruxelles
E-mail : julien.catherine@ulb.be