

Mise au point

Le coup de chaleur

Heatstroke

C. Rahmoune ^a, A. Bouchama ^{b,*}

^a Service de réanimation médicale, CHU Constantine, Algérie

^b Medical Surgical Intensive Care Unit, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, (mbc 46) Pobox 3354, 11211 Riyadh, Arabie Saoudite

Résumé

La connaissance des mécanismes moléculaires et cellulaires du coup de chaleur, a fait des progrès importants au cours de cette dernière décennie. Il est maintenant établi que le coup de chaleur résulte d'une défaillance de la thermorégulation couplée à une exagération de la réponse immuno-inflammatoire et possiblement d'une altération de la réponse des protéines du choc thermique. Le syndrome de défaillance multiviscérale qui s'ensuit est la conséquence d'une interaction complexe entre les altérations physiologiques de l'hyperthermie, l'effet cytotoxique de la chaleur, et la réponse immuno-inflammatoire et hémostatique de l'hôte. Cette revue résume les progrès qui ont été réalisés dans la compréhension de ces mécanismes.

© 2004 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Knowledge of the molecular and cellular mechanisms of heatstroke has advanced steadily during this last decade. It is now known that heatstroke results from thermoregulatory failure coupled with an exaggerated acute-phase response, and possibly an altered expression of heat shock proteins. The ensuing multi-organ injury results from a complex interplay among the cytotoxic effect of heat and the inflammatory and coagulation responses of the host. This review summarizes the current understanding of these mechanisms.

© 2004 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Coup de chaleur ; Sepsis ; Cytokines

Keywords: Heatstroke; Sepsis; Cytokines

1. Introduction

Le coup de chaleur est une urgence médicale qui engage le pronostic vital [1,2]. Il est caractérisé par une élévation rapide de la température centrale au-dessus de 40 °C, associée à des troubles neurologiques (délire, convulsions ou coma) qui peut évoluer vers la défaillance multiviscérale et la mort [1,2]. Malgré une amélioration des techniques de réfrigération et la prise en charge en réanimation des victimes de coup de chaleur, la mortalité et la morbidité neurologique restent élevées [1,2]. La vague de chaleur en France en août 2003 qui a duré neuf jours, a fait 15 000 victimes dont 2800 attribuées au coup de chaleur [3]. Ce taux de mortalité

élevé risque de s'amplifier à l'avenir, en raison du réchauffement de la planète et des prédictions d'une augmentation de la fréquence et de l'intensité des vagues de chaleur dans la plupart des régions du monde [4].

Des études expérimentales et cliniques effectuées au cours de cette dernière décennie ont montré que le coup de chaleur résulte d'une défaillance de la thermorégulation couplée à une exagération de la réponse immuno-inflammatoire et possiblement d'une altération de la réponse des protéines du choc thermique [1,5–18]. Le syndrome de défaillance multiviscérale qui s'ensuit est la conséquence d'une interaction complexe entre les altérations physiologiques de l'hyperthermie, l'effet cytotoxique de la chaleur, et la réponse immuno-inflammatoire et hémostatique de l'hôte [1,5–18]. Cette revue résume les progrès qui ont été réalisés dans la compréhension de ces mécanismes.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : abouchama@kfshrc.edu.sa (A. Bouchama).

2. Définitions et incidence

Le coup de chaleur est défini cliniquement par une augmentation rapide de la température centrale au-dessus de 40 °C associée à une altération de l'état de conscience (délires, convulsions ou coma) chez des sujets exposés de façon prolongée à une température ambiante chaude et humide (*coup de chaleur classique*) ou au décours d'une activité physique intense et soutenue (*coup de chaleur d'exercice*) [1]. Le coup de chaleur d'exercice survient de façon sporadique et affecte les sujets jeunes, en bonne santé tels que les athlètes de haut niveau et le personnel militaire [1]. Le coup de chaleur classique survient sous forme épidémique lors de vagues de chaleur, et prédomine chez les personnes âgées, fragiles, souffrant de pathologie chronique : cardiovasculaire, pulmonaire ou mentale [2,3,19–21]. Ces personnes sont souvent sous de nombreuses médications dont certaines peuvent interférer avec la thermorégulation. La vague de chaleur de Chicago, en juillet 1995 qui a duré cinq jours, a fait 700 morts et provoqué 3000 consultations supplémentaires aux urgences [19]. Plus récemment la vague de chaleur qui a sévi dans plusieurs pays européens, a fait plus de 20 000 victimes, particulièrement en France, dont 10 à 30 % considérées comme consécutives à un coup de chaleur [3].

Les données sur l'incidence du coup de chaleur classique sont imprécises, car la maladie n'est pas souvent reconnue et la définition de la mort par coup de chaleur (température corporelle > 40,6 °C au moment du décès, et absence d'autres causes à l'hyperthermie) est en pratique, difficilement applicable. Néanmoins l'incidence du coup de chaleur observée lors de vagues de chaleur aux États-Unis, varie de 17,6 à 26,5 pour 100 000 personnes [20]. La plupart des victimes sont âgées, pauvres, et vivent isolées dans de grandes agglomérations urbaines, sans accès à la climatisation [19,20]. En Arabie Saoudite, l'incidence varie de 22 à 250 cas pour 100 000 personnes selon les saisons du pèlerinage, avec un taux de mortalité estimé à 50 % [21].

3. Pathogénie

Les mécanismes d'adaptation au stress de chaleur font intervenir à la fois la thermorégulation, la phase aiguë de l'inflammation (*acute phase response*), ainsi que l'induction de la synthèse cellulaire de protéines de stress (*heat shock response*) [1,5–18]. S'il est connu depuis longtemps que la défaillance de la thermorégulation peut engendrer le coup de chaleur, ce n'est que plus récemment que les liens entre la réponse immuno-inflammatoire de l'hôte au stress de chaleur et l'apparition du coup de chaleur commencent à émerger [1].

3.1. Défaillance de la thermorégulation

Le but de la thermorégulation est de maintenir la température centrale dans les limites compatibles avec l'homéosta-

sie, en ajustant la dissipation de la chaleur à sa production qu'elle soit exogène (température ambiante élevée) et/ou endogène (métabolisme, activité musculaire) [22]. L'organisme est généralement divisé en deux régions qui sont thermo-régulées différemment : le noyau thermique (système nerveux central et organes thoraco-abdominaux) qui a une température variable dans le nyctémère de 36 à 37,1 °C, et l'enveloppe (peau, tissu sous-cutané, et membres) qui a une température moyenne de 32 à 33 °C. Si la température centrale reste indépendante de celle de son milieu environnant quand la température de l'air ambiant se situe entre +4 et +30 °C, celle de l'enveloppe varie avec cette température et détermine les échanges avec l'environnement. Ces échanges de chaleur se font par *radiation* d'ondes électromagnétiques dans le spectre de l'infrarouge (60 % des échanges de chaleur en condition de repos et de neutralité thermique), par *conduction*, transfert de chaleur vers un objet directement au contact de la peau (3 %), par *convection*, transfert de chaleur vers un fluide (air ou eau) en mouvement (12 %) et par *évaporation*, le passage de 1 ml d'eau de l'état de fluide à l'état gazeux absorbant 0,58 Kcal de chaleur (25 %) [1,22,23]. Deux gradients, l'un thermique et l'autre de pression de vapeur d'eau (entre l'enveloppe et l'ambiance) gouvernent ces échanges de chaleur. Lorsque la température ambiante est supérieure à 33 °C comme c'est le cas lors de vagues de chaleur, les échanges vont se faire dans le sens d'un gain de chaleur par l'organisme, se manifestant par une élévation de la température centrale. Un accroissement de moins d'un demi-degré est rapidement détecté par des récepteurs thermo-sensibles disséminés dans l'organisme, qui le signalent au centre de la thermorégulation : l'hypothalamus. Deux réponses efférentes puissantes sont déclenchées : une vasodilatation de la circulation cutanée et une activation de la sudation [1,22,23]. La vasodilatation permet l'accélération du transport de chaleur (par la circulation sanguine) du noyau vers l'enveloppe pour être dissipée vers l'extérieur à travers la peau. L'activation de la sudation permet l'augmentation du volume de sueur qui peut atteindre 1 litre/heure pour un sujet non acclimaté, lui permettant ainsi d'éliminer jusqu'à 580 Kcal/heure [1,22]. Ce potentiel énorme d'élimination de la chaleur dépend de l'efficacité de l'évaporation c'est-à-dire de la température et de la vitesse de l'air mais surtout de l'humidité relative. L'évaporation est le seul moyen pour l'organisme de perdre de la chaleur dans une ambiance thermique chaude. Par conséquent, si la température ambiante est chaude (> 33 °C) et surtout humide (> 70 %), les mécanismes de dissipation de la chaleur seront inéluctablement débordés et l'organisme progresse vers le coup de chaleur.

Les autres mécanismes qui conduisent à la défaillance de la thermorégulation résultent de la vasodilatation cutanée active et de l'ajustement hémodynamique qui en découle [23]. Les études hémodynamiques effectuées chez le volontaire sain soumis à un stress de chaleur avec ou sans effort démontrent un rôle prépondérant du système cardiovasculaire dans la thermorégulation [23]. Pour prévenir l'augmentation de la température centrale, le transport de chaleur du

noyau vers la périphérie est accéléré, grâce à une élévation du débit cardiaque de 3 l/minute par degré Celsius et pouvant atteindre des niveaux très élevés (> 20 l/minute), dont plus de la moitié est dirigée vers la circulation cutanée, alors que les débits sanguins splanchniques et rénaux sont nettement réduits. Par conséquent, l'incapacité d'augmenter le débit cardiaque en raison d'une maladie cardiovasculaire, de déshydratation ou de médicaments qui interfèrent avec la fonction cardiaque prédispose au développement du coup de chaleur [1,23].

3.2. Exagération de la phase aiguë de l'inflammation

En 1983, Cannon et Kluger montraient que le stress de chaleur induisait une réponse inflammatoire en isolant du plasma de sujets soumis à l'exercice un facteur pyrogène endogène [24]. Ce facteur fut identifié comme étant l'interleukine-1 [25]. Depuis lors, un grand nombre de cytokines, chémokines et facteurs de croissance ont été identifiés au cours du stress de chaleur qu'il soit endogène (exercice) ou exogène (hyperthermie d'exposition ou thérapeutique) [1,25]. Les cytokines jouent un rôle important dans la coordination de la réponse cellulaire au stress pour protéger contre les dégâts du stress et contribuer en cas de lésion, à la régénération et cicatrisation tissulaire [1,24–26]. La présence d'interleukine-6 (IL-6) libérée massivement dans la circulation au cours du stress de chaleur témoigne de l'intensité de l'inflammation. L'IL-6 est la principale inductrice de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë de l'inflammation [26]. Certaines de ces protéines sont anti-inflammatoires et inhibent la production de radicaux libres d'oxygène et la libération d'enzymes protéolytiques par les leucocytes activés. D'autres stimulent la prolifération et l'adhérence des cellules endothéliales ainsi que l'angiogénèse protégeant d'abord les tissus puis participant à la régénération et à la cicatrisation tissulaire [26].

Ce rôle bénéfique des cytokines peut devenir délétère si la réponse inflammatoire est trop intense. En effet, au cours du coup de chaleur, il y a libération massive de cytokines pro- et anti-inflammatoires [6,27–29]. Certaines de ces cytokines comme le TNF α , l'IL-1, IL-6 et INF γ sont pyrogéniques et peuvent interférer avec les mécanismes de thermorégulation centraux et périphériques, précipitant le coup de chaleur [1,22,25]. Les facteurs qui contribuent à cette activation excessive de la réponse inflammatoire ne sont pas connus. Parmi les candidats potentiels, l'endotoxine, un puissant inducteur de la production de cytokines est suggérée sur la foi de nombreuses études expérimentales et des observations cliniques chez l'humain [1,5–7]. Un stress de chaleur intense et/ou un polymorphisme génétique qui accroît la production de cytokines restent possibles [1].

3.3. Altération de la réponse de stress

L'élévation modérée de la température permet l'induction dans la plupart des cellules, de toute une famille de protéines

de stress ou *heat shock protein (HSP)* et l'obtention d'un état de thermotolérance [18,30]. Cette thermotolérance correspond à l'adaptation de la cellule, lui permettant de résister à un stress thermique mortel consécutif. Cet état permet également à la cellule d'être moins susceptible à d'autres facteurs de stress comme l'hypoxie, l'ischémie, les radicaux libres oxygénés ou bien les cytokines pro-inflammatoires [18,30]. In vivo, la thermotolérance protège les animaux de laboratoire de l'hyperthermie, l'hypotension et l'ischémie cérébrale secondaires à un coup de chaleur [10,11,18]. Cette protection est corrélée avec la concentration de *hsp-72*, induite préalablement par un stress de chaleur modéré [10]. Le mécanisme par lequel ces protéines protègent les cellules est dû à leur capacité à se lier aux autres protéines et de prévenir leur dénaturation par la chaleur ou les assister (rôle de chaperons moléculaires) dans leur repliement pour retrouver la conformation tridimensionnelle qui leur permet de fonctionner [18,30]. Chez l'être humain, le stress de chaleur induit un accroissement de la synthèse des protéines de stress dans le tissu musculaire, les monocytes et le plasma [18]. Chez les patients ayant un coup de chaleur, les concentrations circulantes de *hsp-70* sont diminuées, et significativement inférieures à celles observées chez les sujets témoins soumis au même stress de chaleur, sans développer le coup de chaleur [12,18]. Ces observations préliminaires suggèrent que les *hsp* jouent un rôle dans la pathogénie du coup de chaleur. Il est tentant de spéculer que dans certaines circonstances (âge avancé, polymorphisme génétique ou absence d'acclimatation) associées à une réponse de protéines de stress amoindrie, le risque d'apparition du coup de chaleur est accru [1,12,18].

4. Manifestations cliniques et métaboliques

Le diagnostic de coup de chaleur classique repose sur la triade : hyperthermie, troubles de la conscience et une histoire d'exposition à une atmosphère chaude et humide [1]. La température rectale est élevée au-dessus de 40 °C ; elle peut atteindre des valeurs extrêmes supérieures à 42 °C (50 % des patients) [31,32]. L'encéphalopathie est souvent d'installation brutale et sévère, évoluant d'emblée vers le coma (40 %) [1,2,31,32]. Elle peut également être subtile, se manifestant par une altération discrète du comportement. Confusion mentale, délire et état d'agitation grave sont cependant plus fréquents. Les convulsions (5–10 %) peuvent survenir, particulièrement pendant la période de réfrigération [31,32]. Le déficit focal est rare. L'examen du LCR est en général normal mais une pléiocytose a été occasionnellement observée. La peau des patients victimes du coup de chaleur classique est toujours très chaude et souvent sèche, alors que celle des patients ayant un coup de chaleur d'exercice est humide, reflet d'une sudation abondante. Les vomissements et la diarrhée sont fréquents [1,2,31,32].

Le coup de chaleur est typiquement associé à une tachycardie et une tachypnée [1,2,31,33]. Des signes cliniques

d'état de choc sont retrouvés dans 1/4 des cas, alors que 10 à 60 % des patients peuvent nécessiter intubation et ventilation mécanique [1,2,31]. L'étude hémodynamique, quand elle est réalisée, retrouve un profil superposable à celui observé au cours du sepsis avec un index cardiaque élevé, des résistances systémiques basses, des pressions de remplissage cardiaque normales ou basses et une réduction de l'extraction d'O₂ avec une PvO₂ élevée qui s'accompagne d'une lactatémie élevée [33]. Une insuffisance cardiaque avec un état hypokinétique peut également s'observer.

Les examens de laboratoire retrouvent en général une alcalose respiratoire avec une acidose métabolique dans 60 % des cas de coup de chaleur classique [31,32]. L'alcalose respiratoire est principalement due à la chaleur, la cause de l'acidose métabolique reste non élucidée. Une hypoxémie sans lésion pulmonaire évidente est possible, une hypophosphatémie, hypokaliémie et une hyperglycémie sont les troubles métaboliques les plus fréquents ; les autres électrolytes ne sont généralement pas modifiés [31,32]. Les CPK sont augmentés sans rhabdomyolyse manifeste. Ceci contraste avec le coup de chaleur à l'exercice où il y a généralement une hyperkaliémie, une hyperphosphatémie, une hypocalcémie, une acidose lactique, une insuffisance rénale et une hypoglycémie [1].

Du point de vue hématologique, il y a généralement une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles avec un taux de plaquettes normal ou diminué [16,34]. La fonction hépatique et la coagulation sont peu altérées à l'admission [15,16].

Malgré un traitement qui permet le refroidissement de l'organisme et la normalisation de la température, la défaillance polyviscérale continue de progresser (encéphalopathie, rhabdomyolyse, insuffisance rénale, ischémie ou infarctus intestinal, insuffisance cardiaque), alors que d'autres apparaissent ou deviennent cliniquement évidentes, notamment l'insuffisance hépatique, et la coagulation intravasculaire disséminée [1,2,31].

Dans une étude rétrospective récente portant sur 58 patients victimes de coup de chaleur classique, le taux de mortalité observé à l'hôpital était de 21 % [2]. Parmi les survivants, 1/3 a gardé des séquelles neurologiques graves et invalidantes. Ces séquelles neurologiques sont inchangées après un an de suivi et ont contribué à une mortalité additionnelle de 29 % [2].

5. Physiopathologie

Le coup de chaleur et sa progression vers la défaillance multiviscérale sont le résultat d'une interaction complexe entre les altérations physiologiques aiguës de l'hyperthermie (insuffisance circulatoire, hypoxie, hypermétabolisme), l'effet cytotoxique direct de la chaleur, et la réponse inflammatoire et hémostatique de l'hôte [1,2,5–18]. Cette constella-

tion d'événements conduit à l'altération du flux sanguin dans la microcirculation et engendre des lésions de l'endothélium vasculaire et aux tissus [13,14,35,36].

5.1. Cytotoxicité de la chaleur

Les études sur des cultures cellulaires in vitro et des modèles expérimentaux animaux in vivo ont permis de montrer que la chaleur engendre directement des lésions tissulaires [37,38]. La sévérité des lésions tissulaires dépend de la température maximum critique (TCM), concept qui désigne un rapport degré/durée d'hyperthermie à partir duquel des lésions apparaissent [39]. La TCM à partir de laquelle surviennent des lésions terminales a été identifiée chez la plupart des espèces mammifères, alors qu'elle reste inconnue chez l'être humain [39]. Sur la foi d'études effectuées chez le volontaire sain, les marathoniens et les patients souffrant d'un cancer traité par hyperthermie totale, elle est estimée à 41,6–42 °C pendant une durée de 45 minutes à huit heures [1,39]. À température extrême (49–50 °C), toutes les structures cellulaires sont détruites et la mort survient rapidement par nécrose cellulaire [37]. À température inférieure, elle se fait par apoptose [38]. Les mécanismes d'activation de l'apoptose par la chaleur ne sont pas connus, cependant l'induction des *hsp* est protectrice [1,18].

5.2. Cytokines

Les taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1, IL-6 et INF γ) et anti-inflammatoires (IL-10, sTNFR p55 et p75) sont élevés chez les patients victimes de coup de chaleur [6,27–29]. Le refroidissement du corps à des températures normales atténue mais n'élimine pas ces cytokines. Les taux plasmatiques d'IL-6 et des récepteurs solubles du TNF sont corrélés à la sévérité du coup de chaleur [27,29].

Un déséquilibre de la balance entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires peut conduire soit à des lésions inflammatoires, soit à une immunodépression réfractaire. Bien que des études dynamiques des cytokines dans le coup de chaleur de l'humain ne soient pas encore disponibles, les deux mécanismes peuvent jouer un rôle important [1]. Cette immunodépression relative pourrait expliquer le taux d'infection élevé chez les patients ayant un coup de chaleur [2]. Dans les modèles expérimentaux du rat et du lapin exposés à la chaleur, une augmentation des taux plasmatiques et locaux de TNF et IL-1 a été constatée [8,9]. Une association étroite entre ces taux d'une part, et le collapsus cardiovasculaire et des lésions cérébrales d'autre part, a été démontrée. L'administration d'un antagoniste des récepteurs de l'IL-1 (IL-1RA) ou des glucocorticoïdes atténue les lésions histologiques ainsi que les perturbations hémodynamiques et prolonge de manière significative leur durée de survie [8,9]. Bien que ces études expérimentales soient en faveur d'un rôle pathogénique des cytokines dans le coup de chaleur, des travaux utili-

sant notamment des souris modifiées génétiquement, restent nécessaires.

5.3. Désordres de l'hémostase et atteinte endothéliale

Une atteinte endothéliale et une thrombose disséminée dans la microcirculation de tous les organes (cerveau, cœur, poumon, foie et intestin) sont une caractéristique constante du coup de chaleur mortel examiné à l'autopsie [35,36]. Par conséquent, l'activation de l'hémostase et de l'endothélium pourrait jouer un rôle important dans la physiopathologie du coup de chaleur.

Des études utilisant des marqueurs moléculaires de la coagulation et la fibrinolyse ont permis de mettre en évidence une activation précoce (à l'admission) de la coagulation et de la fibrinolyse avant l'apparition de signes hémorragiques, et alors que les examens standard de la coagulation utilisés en pratique courante sont encore inchangés [15,16]. Le début du coup de chaleur est caractérisé par l'apparition de complexes thrombine–antithrombine, et des monomères solubles de fibrines, alors que la concentration de protéine C est diminuée. L'activation de la fibrinolyse est indiquée par une augmentation des taux plasmatiques de plasmine–antiplasmine, et des D-dimères et une diminution de ceux du plasminogène. Post-réfrigération, l'activation de la coagulation continue, tandis que l'activation de la fibrinolyse est inhibée, aboutissant à un état d'hypercoagulabilité [15].

L'endothélium contrôle la vasoréactivité et la perméabilité vasculaire, régule la circulation des leucocytes, et maintient un équilibre entre les substances pro- et anti-coagulantes. Des études utilisant des marqueurs spécifiques de l'activation endothéliale tels que l'antigène du facteur Von Willebrand, l'endothéline-1, le monoxyde d'azote (NO) et les molécules d'adhésion spécifiques de l'endothélium ont pu mettre en évidence à l'admission, la présence d'une activation–atteinte de l'endothélium vasculaire in vivo chez les patients ayant un coup de chaleur [13]. Cette activation persiste plus de 24 heures après la normalisation de la température centrale. La concomitance d'une activation–lésion endothéliale et d'un état d'hypercoagulabilité décrit ci-dessus peut expliquer la microthrombose disséminée observée à l'autopsie des patients ayant un coup de chaleur [35,36]. La modulation de l'expression des bêta-intégrines, caractérisée par une surexpression de CD11b et une sous-expression de CD11a sur la surface des lymphocytes des patients ayant un coup de chaleur suggère la présence d'une communication cellulaire active entre endothélium et lymphocyte in vivo [34].

6. Bases du traitement

La pierre angulaire du traitement du coup de chaleur est le refroidissement rapide (Tableau 1) [1,40]. Le traitement de la

Tableau 1
Méthodes de réfrigération

Techniques fondées sur la réfrigération par conduction	
<i>Réfrigération externe</i> ^a	
Immersion dans l'eau glacée ou froide	
Packs de glaces sur une partie ou la totalité du corps	
Couvertures réfrigérantes	
<i>Réfrigération interne</i> ^b	
Lavage gastrique glacé	
lavage péritonéal glacé	
Techniques fondées sur la réfrigération par évaporation et convection	
Patient au repos, déshabillé, et aéré à l'aide de ventilateurs dans une ambiance thermique de 20 à 22 °C	
Humidifier la surface du corps à l'aide de linge humide (25–30 °C) et diriger vers le patient un flux d'air au moyen de ventilateurs	

^a Réfrigération externe induit une vasoconstriction cutanée, un massage vigoureux de la peau est recommandé [1,40].

^b Réfrigération interne étudiée chez l'animal, mais très peu utilisée chez l'homme. Lavage gastrique ou intestinal avec de l'eau glacée peut entraîner des intoxications à l'eau [1].

défaillance polyviscérale bien que non spécifique, est indispensable (Tableau 2).

6.1. La réfrigération

L'élimination de la chaleur se fait en deux temps distincts : le premier consiste en un transport rapide de la chaleur du noyau du corps vers l'enveloppe, et le second de l'enveloppe vers l'extérieur à travers la peau [1,22,23,40]. Chez les personnes hyperthermiques, le transfert de chaleur est facilité par la vasodilatation cutanée active [23]. Par conséquent, les techniques de refroidissement visent essentiellement à accélérer la dissipation de la chaleur de l'enveloppe vers l'extérieur sans compromettre le flux sanguin cutané [1,40]. Ceci est accompli par accroissement du gradient de température entre la peau et l'environnement (pour le refroidissement par conduction) et/ou par celui de la pression de vapeur d'eau (pour le refroidissement par évaporation), ainsi que par la vitesse de renouvellement du flux d'air adjacent à la peau (pour le refroidissement par convection). En pratique, de la glace ou de l'eau réfrigérée est appliquée sur la peau, vers laquelle est également dirigé un flux d'air [1,40]. La plupart de ces méthodes diminuent la température cutanée en dessous de 30 °C, déclenchant une vasoconstriction intense et des frissons, source de production de chaleur alors que les échanges avec le milieu ambiant sont inhibés. Pour prévenir ces réponses, la peau du patient doit être massée vigoureusement, humidifiée avec de l'eau tiède ou exposée à un air chaud, en même temps ou en alternance avec l'application des techniques de refroidissement. Il n'existe pas d'études contrôlées comparant les techniques de refroidissement chez les patients victimes de coup de chaleur [1]. Cependant, il a été montré que le refroidissement obtenu par évaporation est plus efficace que celui obtenu par conduction chez les sujets volontaires normaux et dans les modèles animaux [1,40].

Aucun traitement pharmacologique adjuvant pouvant accélérer le refroidissement n'a montré son efficacité [1,31].

Tableau 2
Prise en charge du coup de chaleur

Condition	Intervention	Objectifs
Sur le terrain		
Stress de chaleur (canicule, chaleur estivale et/ou exercice intense). Troubles du comportement ou de la conscience (anxiété, confusion, convulsions, coma)	<ul style="list-style-type: none"> • Mesurer la température centrale (sonde rectale) • Si > 40 °C, déplacer le patient dans un endroit frais, le déshabiller, débiter une réfrigération externe^b : packs de glace au niveau du cou, aisselles, et plis de l'aîne, aérer vigoureusement (ou garder les fenêtres de l'ambulance ouverte), alors que la peau est aspergée avec de l'eau à 25–30 °C • Mise en position latérale de sécurité, si troubles de la conscience • Libérer les voies aériennes, administrer de l'oxygène 4 l/minute • Pose de voie veineuse et réhydratation (sérum salé) • Évacuation rapide aux urgences 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic de coup de chaleur^a • Diminuer la température < 39,4 °C. Promouvoir le refroidissement par conduction, maintenir un courant d'air pour accélérer le refroidissement par convection et évaporation • Diminuer les risques d'aspiration • Augmenter la saturation artérielle d'oxygène > 90 % • Correction de la déshydratation
À l'hôpital		
Période de refroidissement		
• Hyperthermie	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmer le diagnostic à l'aide d'un thermomètre calibré pour mesurer des températures élevées (40 à 47 °C). Surveillance continue de la température cutanée et rectale. Poursuivre le refroidissement 	<ul style="list-style-type: none"> • Garder la température cutanée > 30 °C. Stopper le refroidissement quand la température rectale est < 39,40 °C^c
• Convulsions	<ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazépines 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter les convulsions
• Insuffisance respiratoire	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager une intubation (si incapacité de protéger les voies aériennes ou détérioration de la fonction respiratoire) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prévenir l'aspiration Augmenter la saturation artérielle d'oxygène > 90 %
• Hypotension ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Continuer le remplissage vasculaire, ajouter les vasopresseurs, évaluer la fonction cardiovasculaire (échocardiogramme, hémodynamique invasive) 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmenter la pression artérielle moyenne > 60 mmHg, améliorer la perfusion et l'oxygénation tissulaire (état de conscience, débit urinaire, lactate)
• Rhabdomyolyse	<ul style="list-style-type: none"> • Expansion volémique avec du sérum salé. Furosémide, mannitol et bicarbonate de sodium par voie veineuse. Surveiller kaliémie et calcémie et corriger une hyperkaliémie même modérée. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prévention de la toxicité tubulaire de la myoglobine : augmenter le débit sanguin rénal, et urinaire, et alcaliniser les urines. Prévenir les arythmies cardiaques
Post-refroidissement		
Défaillance multiviscérale	Traitement symptomatique non spécifique	Rétablissement des fonctions viscérales.

^a Le diagnostic de coup de chaleur doit être considéré chez tout patient ayant des troubles de la conscience ou du comportement au décours d'un stress de chaleur, même si sa température est < 40 °C.

^b Aucune preuve de la supériorité d'une technique par rapport à une autre. Les techniques non invasives faciles à utiliser, bien tolérées, et moins susceptibles d'induire une vasoconstriction cutanée, sont préférées [1].

^c Aucune preuve ne supporte une température précise pour stopper le refroidissement. Une température rectale à 39,4 °C a été utilisée dans des séries comportant un grand nombre de malades sans danger [31,32].

^d L'hypotension répond généralement au remplissage et refroidissement. Une hypotension réfractaire nécessite une évaluation hémodynamique, et un traitement individualisé, guidé par la réponse clinique.

Une étude randomisée n'a pas montré d'effets bénéfiques du traitement du coup de chaleur classique par le dantrolène [31]. Les antipyrétiques n'ont pas été évalués en dépit du rôle avéré des cytokines pyrogéniques dans la pathogénie du coup de chaleur. Les salicylés et l'acétaminophène ne sont pas recommandés, en raison de leur retentissement sur l'hémostasie et la fonction hépatique.

L'amélioration rapide de l'état de conscience durant la réfrigération est un signe pronostique favorable, conduisant à la guérison chez la majorité des patients, particulièrement

ceux qui sont détectés et refroidis précocement [1]. La persistance de l'encéphalopathie survient dans 20–30 % des patients et est associée à un pronostic sombre [1,2].

7. Conclusion

La menace du coup de chaleur est déjà présente, comme en a témoigné la vague de chaleur de cet été en Europe, causant la mort de milliers de personnes. De nouvelles stra-

tégies préventives et thérapeutiques doivent être mises en place pour empêcher d'autres désastres sanitaires. Pour être efficaces, celles-ci nécessitent une meilleure compréhension des mécanismes de progression du stress de chaleur vers le coup de chaleur, et ceux qui gouvernent les lésions tissulaires et la défaillance multiviscérale. La recherche dans cette direction s'impose comme une priorité incontournable.

Références

- [1] Bouchama A, Knochel JP. Heatstroke. *N Engl J Med* 2002;346:1978–88.
- [2] Dematte JE, O'Mara K, Buescher J, Whitney CG, Forsythe S, McNamee T, et al. Near-fatal heat stroke during the 1995 heat wave in Chicago. *Ann Intern Med* 1998;129:173–81.
- [3] Carré N, Ermanel C, Isnard H, Ledrans M. Décès par coup de chaleur dans les établissements de santé en France : 8–19 août 2003. *BEH* 2003;45:226–8.
- [4] Easterling DR, Meehl GA, Parmesan C, Changnon SA, Karl TR, Mearns LO. Climate extremes: observations, modeling, and impacts. *Science* 2000;289:2068–74.
- [5] Gathiram P, Wells MT, Brock-Utne JG, Gaffin SL. Antilipopolysaccharide improves survival in primates subjected to heatstroke. *Circ Shock* 1987;23:157–64.
- [6] Bouchama A, Parhar RS, el-Yazigi A, Sheth K, al-Sedairy S. Endotoxemia and release of tumor necrosis factor and interleukin 1 alpha in acute heatstroke. *J Appl Physiol* 1991;70:2640–4.
- [7] Hall DM, Buettner GR, Oberley LW, Xu L, Matthes RD, Gisolfi CV. Mechanisms of circulatory and intestinal barrier dysfunction during whole body hyperthermia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H509–21.
- [8] Lin MT, Liu HH, Yang YL. Involvement of interleukin-1 receptor mechanisms in development of arterial hypotension in rat heatstroke. *Am J Physiol* 1997;273:H2072–7.
- [9] Liu CC, Chien CH, Lin MT. Glucocorticoids reduce interleukin-1 concentration and result in neuroprotective effects in rat heatstroke. *J Physiol* 2000;27:333–43.
- [10] Yang YL, Lin MT. Heat shock protein expression protects against cerebral ischemia and monoamine overload in rat heatstroke. *Am J Physiol* 1999;276:H1961–7.
- [11] Li PL, Chao YM, Chan SH, Chan J. Potentiation of baroreceptor Reflex response by Heat Shock Protein 70 in Nucleus Tractus Solitarii confers cardiovascular protection during heatstroke. *Circulation* 2001;103:2114–9.
- [12] Wang ZZ, Wang CL, Wu TC, Pan HN, Wang SK, Jiang JD. Autoantibody response to heat shock protein 70 in patients with heatstroke. *Am J Med* 2001;111:654–7.
- [13] Bouchama A, Hammami MM, Haq A, Jackson J, al-Sedairy S. Evidence for endothelial cell activation/injury in heatstroke. *Crit Care Med* 1996;24:1173–8.
- [14] Shieh SD, Shiang JC, Lin YF, Shiao WY, Wang JY. Circulating angiotensin-converting enzyme, von Willebrand factor antigen and thrombomodulin in exertional heat stroke. *Clin Sci* 1995;89:261–5.
- [15] Bouchama A, Bridey F, Hammami MM, Lacombe C, al-Shail E, al-Ohali Y, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in heatstroke. *Thromb Haemost* 1996;76:909–15.
- [16] Al Mashhadani SA, Gader AG, Al Harthi SS, Kangav D, Shaheen FA, Bogus F. The coagulopathy of heatstroke: alterations in coagulation and fibrinolysis in heatstroke patients during the pilgrimage (Haj) to Makkah. *Blood Coag Fibrinol* 1994;5:731–6.
- [17] Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000;80:1055–81.
- [18] Moseley PL. Heat shock proteins and heat adaptation of the whole organism. *J Appl Physiol* 1997;83:1413–7.
- [19] Semenza JC, Rubin CH, Falter KH, Selanikio JD, Flanders WD, Howe HL, et al. Heat-related deaths during the July 1995 heat wave in Chicago. *N Engl J Med* 1996;335:84–90.
- [20] Jones TS, Liang AP, Kilbourne EM, Griffin MR, Patriarca PA, Wassilak SG, et al. Morbidity and mortality associated with the July 1980 heat wave in St. Louis and Kansas City, Mo. *JAMA* 1982;247:3327–31.
- [21] Ghaznawi HI, Ibrahim MA. Heatstroke and heat exhaustion in pilgrims performing the Haj (annual pilgrimage) in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 1987;7:323–6.
- [22] Boulant JA. Thermoregulation. 2nd Ed. In: Mackowiak P, editor. *Fever: Basic Mechanisms and Management*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 35–40.
- [23] Rowell LB. Cardiovascular aspects of human thermoregulation. *Circ Res* 1983;52:367–79.
- [24] Cannon JG, Kluger MJ. Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise. *Science* 1983;220:617–9.
- [25] Cannon JG. Inflammatory cytokines in nonpathological states. *News Physiol Sci* 2000;15:298–303.
- [26] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
- [27] Bouchama A, al-Sedairy S, Siddiqui S, Shail E, Rezeig M. Elevated pyrogenic cytokines in heatstroke. *Chest* 1993;104:1498–502.
- [28] Chang DM. The role of cytokines in heatstroke. *Immunol Invest* 1993;22:553–61.
- [29] Hammami MM, Bouchama A, Al-Sedairy S, AlShail E, AlOhal Y, Mohamed GE. Concentrations of soluble tumor necrosis factor and interleukin-6 receptors in heatstroke and heatstress. *Crit Care Med* 1997;25:1314–9.
- [30] Welch WJ. Mammalian stress response: cell physiology, structure–function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev* 1992;72:1063–81.
- [31] Bouchama A, Cafege A, Devol EB, Labdi O, el-Assil K, Seraj M. Ineffectiveness of dantrolene sodium in the treatment of heatstroke. *Crit Care Med* 1991;19:176–80.
- [32] Bouchama A, Devol E. Acid-base alterations in heatstroke. *Intensive Care Med* 2001;27:680–5.
- [33] Dahmash NS, Al Harthi SS, Akhtar J. Invasive evaluation of patients with heatstroke. *Chest* 1993;103:1210–4 (1993).
- [34] Hammami MM, Bouchama A, Shail E, Aboul-Enein HY, Al-Sedairy S. Lymphocyte subsets and adhesion molecular expression in heatstroke and heat stress. *J Appl Physiol* 1998;84:1615–21.
- [35] Chao TC, Sinniah R, Pakiam JE. Acute heatstroke deaths. *Pathology* 1981;13:145–56.
- [36] Sohal RS, Sun SC, Colcolough HL, Burch GE. Heatstroke: an electron microscopic study of endothelial cell damage and disseminated intravascular coagulation. *Arch Intern Med* 1968;122:43–7.
- [37] Buckley IK. A light and electron microscopic study of the thermally injured cultured cells. *Lab Invest* 1972;26:201–9.
- [38] Sakaguchi Y, Stephens LC, Makino M, Kaneko T, Strebel FR, Danhauser LL, et al. Apoptosis in tumors and normal tissues induced by whole body hyperthermia in rats. *Cancer Res* 1995;55:5459–64.
- [39] Bynum GD, Pandolf KB, Schuette WH, Goldman RF, Lees DE, Whang-peng J, et al. Induced hyperthermia in sedated humans and the concept of critical thermal maximum. *Am J Physiol* 1978;235:R228–36.
- [40] Wyndham CH, Strydom NB, Cooke HM, Maritz JS, Morrison JF, Fleming PW, et al. Methods of cooling subjects with hyperpyrexia. *J Appl Physiol* 1959;14:771–6.