

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 2023

N° 182

**THÈSE**

**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE**

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État

Mention Anesthésie - Réanimation

PAR

YILDIRIM Ersin

Né le 15 juin 1995 à Haguenau (67)

**IMPACT DE L'HYPERTHERMIE CENTRALE DURANT LA CHIMIOTHÉRAPIE  
HYPERTHERMIQUE INTRAPÉRITONÉALE**

Président de thèse : Monsieur le Professeur Julien POTTECHER

Directeur de thèse : Madame le Docteur Valentina FAITOT



FACULTÉ DE MÉDECINE,
MAIÉUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Date: SEPTEMBRE 2022
Année Universitaire 2022-2023

- Président de l'université
• Doyen de la faculté
• Vice-Président chargés des Affaires
• Doyens des facultés
• Directeur des études médicales
• Directeur des études de pharmacie
• Directeur des études de dentaire
• Directeur des études de médecine vétérinaire
• Directeur des études de sciences de la santé
• Responsable Administratif
• Y. DE BRUYNE
• Y. DE LAUZAN
• Mire CAVALIERI
• D. MOHAMED
• M. MOUSSA
• M. P. GONZALES
• M. L. S. CHAFAR
• O. DUCROT
• M. Y. BOUAFIA



UNIVERSITÉ
DE MEDICINE,
OBSTÉTRIQUE,
PHARMACIE ET
DENTISTE

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLÈGE DE FRANCE

NOM, Prénom : Unir Compagnon Josephine ELIASSON

A2 - MEMBRE SENIOR À L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

NOM, Prénom : Unir Compagnon Josephine ELIASSON

A3 - PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (P.U.-PH)

Table with 3 columns: NOM, Prénom, Spécialité. Lists various professors such as SCARFONE, MAOUCHE, MOUSSELI, etc., and their corresponding specialties.

Ward/Area	CA	Services/Regulation/Initiatives/Inspections	Services/and Grant/Minut/and/or/other
Ward 100 (N. Ave.)	RFC CC	-Police (N. Ave.) -Sanitation -Traffic control (N. Ave.)	43.00 - Roadways
Ward 110 (M. Ave.)	RFC CC	-Police (M. Ave.) -Sanitation -Traffic control (M. Ave.)	44.00 - Roadways
Ward 120 (S. Ave.)	RFC CC	-Police (S. Ave.) -Sanitation -Traffic control (S. Ave.)	45.00 - Roadways
Ward 130 (E. Ave.)	RFC CC	-Police (E. Ave.) -Sanitation -Traffic control (E. Ave.)	46.00 - Roadways
Ward 140 (W. Ave.)	RFC CC	-Police (W. Ave.) -Sanitation -Traffic control (W. Ave.)	47.00 - Roadways
Ward 150 (C. Ave.)	RFC CC	-Police (C. Ave.) -Sanitation -Traffic control (C. Ave.)	48.00 - Roadways
Ward 160 (K. Ave.)	RFC CC	-Police (K. Ave.) -Sanitation -Traffic control (K. Ave.)	49.00 - Roadways
Ward 170 (J. Ave.)	RFC CC	-Police (J. Ave.) -Sanitation -Traffic control (J. Ave.)	50.00 - Roadways
Ward 180 (L. Ave.)	RFC CC	-Police (L. Ave.) -Sanitation -Traffic control (L. Ave.)	51.00 - Roadways
Ward 190 (M. Ave.)	RFC CC	-Police (M. Ave.) -Sanitation -Traffic control (M. Ave.)	52.00 - Roadways
Ward 200 (N. Ave.)	RFC CC	-Police (N. Ave.) -Sanitation -Traffic control (N. Ave.)	53.00 - Roadways
Ward 210 (O. Ave.)	RFC CC	-Police (O. Ave.) -Sanitation -Traffic control (O. Ave.)	54.00 - Roadways
Ward 220 (P. Ave.)	RFC CC	-Police (P. Ave.) -Sanitation -Traffic control (P. Ave.)	55.00 - Roadways
Ward 230 (Q. Ave.)	RFC CC	-Police (Q. Ave.) -Sanitation -Traffic control (Q. Ave.)	56.00 - Roadways
Ward 240 (R. Ave.)	RFC CC	-Police (R. Ave.) -Sanitation -Traffic control (R. Ave.)	57.00 - Roadways
Ward 250 (S. Ave.)	RFC CC	-Police (S. Ave.) -Sanitation -Traffic control (S. Ave.)	58.00 - Roadways
Ward 260 (T. Ave.)	RFC CC	-Police (T. Ave.) -Sanitation -Traffic control (T. Ave.)	59.00 - Roadways
Ward 270 (U. Ave.)	RFC CC	-Police (U. Ave.) -Sanitation -Traffic control (U. Ave.)	60.00 - Roadways
Ward 280 (V. Ave.)	RFC CC	-Police (V. Ave.) -Sanitation -Traffic control (V. Ave.)	61.00 - Roadways
Ward 290 (W. Ave.)	RFC CC	-Police (W. Ave.) -Sanitation -Traffic control (W. Ave.)	62.00 - Roadways
Ward 300 (X. Ave.)	RFC CC	-Police (X. Ave.) -Sanitation -Traffic control (X. Ave.)	63.00 - Roadways
Ward 310 (Y. Ave.)	RFC CC	-Police (Y. Ave.) -Sanitation -Traffic control (Y. Ave.)	64.00 - Roadways
Ward 320 (Z. Ave.)	RFC CC	-Police (Z. Ave.) -Sanitation -Traffic control (Z. Ave.)	65.00 - Roadways



















## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- a. promotions des professeurs émérites :
- 2 096 025 (hors classement à la suite de la démission)
  - 2 095 200 (au 31/03/2017) (à la suite de la démission)
- b. promotions (du septembre 2020 au 31 août 2021)
- 2 095 200 (hors classement à la suite de la démission)
  - 2 095 200 (hors classement à la suite de la démission)
  - 2 095 200 (hors classement à la suite de la démission)
  - 2 095 200 (hors classement à la suite de la démission)
  - 2 095 200 (hors classement à la suite de la démission)
  - 2 095 200 (hors classement à la suite de la démission)
  - 2 095 200 (hors classement à la suite de la démission)
  - 2 095 200 (hors classement à la suite de la démission)
- c. promotions (du septembre 2021 au 31 août 2022)
- 2 095 200 (hors classement à la suite de la démission)
  - 2 095 200 (hors classement à la suite de la démission)
  - 2 095 200 (hors classement à la suite de la démission)
  - 2 095 200 (hors classement à la suite de la démission)
- d. promotions (du septembre 2022 au 31 août 2023)
- 2 095 200 (hors classement à la suite de la démission)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. W. T. : 11 - 01 - 0000

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

N. 14 000 (hors A)	2 010 - 2020
N. 0007 (hors A)	2 010 - 2020
N. 0001 (hors A)	2 010 - 2020
N. 0002 (hors A)	2 010 - 2020
N. 0003 (hors A)	2 010 - 2020
N. 0004 (hors A)	2 010 - 2020
N. 0005 (hors A)	2 010 - 2020

## 01 - PROFESSEURS HONORAIRES

0001-0010 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0011 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0012 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0013 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0014 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0015 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0016 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0017 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0018 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0019 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0020 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0021 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0022 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0023 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0024 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0025 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0026 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0027 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0028 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0029 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0030 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0031 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0032 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0033 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0034 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0035 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0036 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0037 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0038 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0039 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0040 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0041 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0042 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0043 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0044 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0045 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0046 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0047 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0048 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0049 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0050 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0051 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0052 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0053 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0054 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0055 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0056 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0057 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0058 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0059 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0060 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0061 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0062 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0063 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0064 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0065 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0066 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0067 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0068 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0069 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0070 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0071 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0072 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0073 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0074 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0075 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0076 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0077 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0078 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0079 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0080 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0081 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0082 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0083 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0084 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0085 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0086 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0087 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0088 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0089 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0090 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0091 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0092 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0093 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0094 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0095 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0096 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0097 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0098 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0099 Professeur honoraire (1914-19)
0001-0100 Professeur honoraire (1914-19)

## Bibliographie

0001-0011 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0012 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0013 Professeur honoraire (1914-19)

0001-0014 Professeur honoraire (1914-19)

0001-0015 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0016 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0017 Professeur honoraire (1914-19)

0001-0018 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0019 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0020 Professeur honoraire (1914-19)

0001-0021 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0022 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0023 Professeur honoraire (1914-19)

0001-0024 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0025 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0026 Professeur honoraire (1914-19)

0001-0027 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0028 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0029 Professeur honoraire (1914-19)

0001-0030 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0031 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0032 Professeur honoraire (1914-19)

0001-0033 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0034 Professeur honoraire (1914-19) - 0001-0035 Professeur honoraire (1914-19)

0001-0036 Professeur honoraire (1914-19)

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Astrida Elise TAT, Conseillère

LA FACILITÉ À ARBÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES OBSERVATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES  
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS ET QUELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES DISPROUVER.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Julien POTTECHER, merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Ton implication et ta pédagogie, que ce soit en enseignement magistral ou en service de réanimation, sont un vrai bénéfice dans notre formation.

A Madame le Professeur Cécile BRIGAND, merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Je n'aurais jamais pu réaliser ce travail sans l'intérêt et l'aide que vous avez apportés à son tout début.

A Madame le Docteur Valentina FAITOT, un immense merci d'avoir accepté de diriger ce projet. Merci pour tes précieux conseils et ta disponibilité tout au long de cette thèse. Pendant mon stage en chirurgie digestive ou lors de nos gardes en salle d'accouchement, j'ai grandement apprécié le temps que tu as pris pour répondre à mes questions et enrichir mes connaissances.

A Monsieur le Professeur François FAITOT, votre contribution à la réalisation des statistiques de cette thèse a été indispensable et je vous en remercie.

A Monsieur le Professeur Paul-Michel MERTES, je vous remercie pour votre bienveillance et votre encadrement depuis le début de mon internat.

A mes parents, votre soutien a toujours été sans faille, que ce soit dans mes études ou dans ma vie en général. Merci pour l'éducation que vous m'avez apportée, l'amour que vous m'avez donné et d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

A mon frère et ma sœur, merci d'être là et d'avoir toujours su conserver une superbe entente entre nous trois.

A mes oncles et tantes, merci pour vos encouragements constants, de mes premiers pas à la fac à aujourd'hui.

A Blandine, tu n'es pas là depuis très longtemps mais tu m'as déjà beaucoup apporté. Merci d'avoir épargné cette thèse de mes fautes d'orthographes.

Aux Schlags, Dan (mon bro), Rodolphe (mon bro d'anniversaire et ex gymbro), Valentin (le meilleur batteur de sa génération), Lucas (WalterVsWild, les prank à ton frère et les actuelles blagues joyeuses, que des classiques), Calvin (and your photos to die for), Dimitri (qui lira ceci en 2030) et les exilés Geoffrey et Yanis.

A tous amis depuis tant d'années, Marion, Laura, Mathilde, Pauline, Pierre, Léo, Marie, Laurane, Célia, ces études (et ma vie tout court) n'auraient pas le même goût sans vous.

A l'équipe de réanimation polyvalente, Olivier, Charles<sup>2</sup>, Xavier, Charlotte, Cédric, Astrid (chouchou n°1), Antoine et mes co-internes, merci d'avoir créé une si belle ambiance durant les derniers mois et de m'avoir ainsi permis de travailler cette thèse dans les meilleures conditions.

A tous les internes avec qui j'ai pu partager un ou plusieurs semestres, mes stages se sont tous bien passés et vous n'y êtes pas étrangers.

A ma promo, le 4e R., merci pour ces super moments à Marseille, Nancy et Reims.

Aux équipes, médicales et paramédicales, d'anesthésie digestive/transplantation à Hautepierre, de réanimation cardiovasculaire, du bloc de Sainte-Barbe, des blocs de gynéco et ALR de Mulhouse, de réanimation chirurgicale et médicale à Hautepierre et du bloc opératoire de Haguenau, vous avez construit l'interne d'anesthésie-réa que je suis devenu.

## Table des matières

LISTE DES ABBREVIATIONS .....	19
-------------------------------	----



INTRODUCTION .....	20
I. La carcinose péritonéale.....	20
II. Cytoréduction et chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale .....	20
A. Définition et principe.....	20
1. Phases.....	21
a. Cytoréduction.....	21
b. CHIP .....	21
B. Efficacité et indications .....	23
1. Cancer colorectal.....	23
2. Cancer gastrique.....	23
3. Cancer de l’ovaire.....	24
4. Mésothéliome péritonéal et pseudomyxome péritonéal .....	24
C. Conséquences et complications.....	25
1. Peropératoire .....	25
a. Volémie et hémodynamique .....	25
b. Fonction cardiaque.....	26
c. Pertes sanguines.....	26
2. Postopératoire.....	27
a. Surveillance .....	27
b. Douleurs .....	27
c. Volémie et troubles hydroélectrolytiques .....	28
d. Atteinte pulmonaire .....	28
e. Atteinte rénale .....	28
f. Atteinte hépatique .....	29
g. Atteinte gastro-intestinale .....	29
h. Infection .....	29
i. Coagulopathie .....	29
III. L’hyperthermie .....	30
A. Définitions : fièvre et hyperthermie.....	30
B. Physiopathologie .....	31
1. Fièvre.....	31
2. Hyperthermie .....	32
C. Conséquences.....	35
1. Physiopathologie .....	35
a. Dommages cellulaires directs.....	35
b. Effets systémiques.....	35

2.	Evolution et pronostic .....	36
3.	Atteintes d'organes .....	36
a.	Rénale .....	36
b.	Cardiovasculaire .....	36
c.	Cérébrale .....	37
d.	Respiratoire .....	37
e.	Métabolique .....	38
f.	Hépatique .....	38
g.	Hématologique .....	38
IV.	Données existantes sur les effets de l'hyperthermie pendant la phase de CHIP.....	40
V.	Moyens de refroidissement .....	41
A.	Refroidissement externe .....	41
1.	Convection et évaporation .....	41
2.	Conduction .....	42
B.	Refroidissement interne.....	42
1.	Méthodes peu utilisées .....	42
2.	Refroidissement intravasculaire.....	43
C.	Recommandations de la SFAR/SRLF concernant l'hypothermie thérapeutique en réanimation pour objectif de neuroprotection .....	43
VI.	Gestion peropératoire de la température corporelle pendant une CHIP .....	43
VII.	Problématique .....	44
	MATERIELS ET METHODES .....	44
I.	Schéma de l'étude .....	44
II.	Localisation .....	45
III.	Patients et recueil de données .....	45
IV.	Analyse statistique .....	45
	RESULTATS.....	46
	DISCUSSION .....	51
Perspectives .....		54
	CONCLUSION .....	54
	BIBLIOGRAPHIE.....	56

## LISTE DES FIGURES

1. Physiopathologie de la réponse de l'organisme à l'hyperthermie, d'après Bouchama et Knochel.....	35
2. Mécanisme des troubles de la coagulation dans l'hyperthermie, d'après Iba et al.....	41
3. Graphique en nuage de points de la répartition des températures maximales.....	51

## LISTE DES TABLEAUX

1. Caractéristiques de la population.....	47
2. Description de l'évolution des températures centrales peropératoires.....	48
3. Description des données anesthésiques peropératoires.....	48
4. Complications postopératoires.....	49
5. Facteurs associés à une température peropératoire maximale > 40 °C.....	50
6. Déterminants du TP à J0 < 60%.....	52

## LISTE DES ABBREVIATIONS

SFAR = Société Française d'Anesthésie Réanimation

SRLF = Société de Réanimation de Langue Française

SNFGE = Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

FRANCOGYN = Groupe français de recherche en chirurgie oncologique et gynécologique

RENAPE = Réseau National de prise en charge des Tumeurs Rares du Péritoine

RCP = Réunion de concertation pluridisciplinaire

AVC = Accident vasculaire cérébral

PCI = Index de carcinose péritonéale

HSP = Heat Shock Protein

CHIP = Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale

SSPI = Salle de Surveillance Post Interventionnelle

MMC = Mitomycine C

TCA = temps de céphaline activée

INR = International Normalized Ratio

DMS = durée moyenne de séjour

IMC = indice de masse corporelle

## INTRODUCTION

### I. La carcinose péritonéale

Le péritoine est une membrane séreuse formée de cellules épithéliales. Il se divise en deux feuillets :

- Le feuillet pariétal, qui tapisse la face interne de l'abdomen
- Le feuillet viscéral, qui tapisse la face externe des organes intra-abdominaux

Son rôle est de maintenir en place les organes de l'abdomen et de faciliter le glissement de ceux-ci via la sécrétion d'un liquide péritonéal.

La carcinose péritonéale est l'atteinte cancéreuse du péritoine. Elle peut être de deux types :

- La carcinose péritonéale primitive : la plus rare. L'atteinte cancérologique est due à une maladie rare du péritoine. Les tumeurs responsables sont le pseudomyxome péritonéal (le plus souvent dû à une atteinte primitive de l'appendice ou de l'ovaire), le mésothéliome pleural, le carcinome séreux primitif ou les tumeurs desmoplastiques à petites cellules.
- La carcinose péritonéale secondaire : la plus fréquente. Elle correspond à une dissémination d'un cancer primitif. Ce cancer primitif peut toucher le côlon ou le rectum (le plus courant), l'ovaire, l'estomac, le pancréas, les voies biliaires ou le sein (1).

### II. Cytoréduction et chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale

#### A. Définition et principe

La chimiohyperthermie intra-péritonéale (CHIP) est une technique chirurgicale utilisée dans le traitement de cancers colorectal, gastrique ou ovarien présentant une carcinose péritonéale ainsi

que de mésothéliomes ou de pseudomyxomes péritonéaux. Le traitement peut être à visée curative ou préventive d'une carcinose péritonéale.

Une intervention pour une CHIP se déroule généralement en deux phases : une cytoréduction puis une phase de contact entre la cavité péritonéale et un bain de chimiothérapie chauffée.

## *1. Phases*

### **a. Cytoréduction**

La première phase est celle de la cytoréduction complète, indispensable. Elle consiste en l'ablation maximale des lésions tumorales visibles macroscopiquement par des gestes de péritonectomies et/ou de résections d'organes.

La pénétration de la chimiothérapie n'allant de quelques couches cellulaires à quelques millimètres seulement, une cytoréduction complète permet une meilleure diffusion de celle-ci dans les cellules tumorales (2). De plus, la qualité de la cytoréduction est un facteur pronostique de mortalité dans le carcinome ovarien à stade avancé (3).

A l'issue de l'exploration de la cavité abdominale, l'importance de la carcinose péritonéale est mesurée à l'aide de l'index de carcinose péritonéale (4). La cavité abdominale est divisée en neuf quadrants et l'intestin grêle en quatre régions, soit un total de 13 régions. Pour chaque région, un score pouvant aller de 0 à 3 est attribué en fonction de la présence de tumeurs et de leur taille. Le score PCI va de 0 jusqu'à 39. L'importance de mesurer ce score réside dans sa corrélation avec la survie globale des patients (5,6).

### **b. CHIP**

Dans un second temps, la phase de CHIP consiste en la circulation intrapéritonéale d'un bain de chimiothérapie chauffé à 40-43°C pendant une durée allant de 30 à 90 minutes.

Elle se déroule à ventre ouvert ou fermé. L'avantage de la fermeture de la paroi abdominale est une augmentation de la pression intra-abdominale améliorant la pénétration tissulaire des molécules et une moindre déperdition thermique. L'avantage de la technique à ventre ouvert est une meilleure distribution de la chimiothérapie.

Il est nécessaire que la CHIP suive immédiatement la phase de cytoréduction pour permettre la bonne diffusion de la chimiothérapie dans l'ensemble du péritoine avant la formation des adhérences intrapéritonéales.

#### i. Différents immunosuppresseurs en intrapéritonéal

Le choix d'une molécule de chimiothérapie dépend du type de tumeur, de la pharmacocinétique de la molécule et du patient. Il est également possible d'utiliser deux molécules en combinaison. C'est notamment le cas pour le pseudomyxome péritonéal, pour lequel la combinaison de cisplatine et de mitomycine C permet d'améliorer la survie des patients (7). Pour les cancers colorectaux, la mitomycine C, comparée à l'oxaliplatine, prolonge la survie des patients (8).

Les molécules habituellement utilisées pour une CHIP sont le cisplatine, la mitomycine C, l'oxaliplatine, la doxorubicine ou l'irinotécan.

#### ii. Bain chauffé et circulation intrapéritonéale

Le rationnel de l'utilisation d'un bain de chimiothérapie chauffé est principalement l'effet potentialisateur de la chaleur sur certaines chimiothérapies (agents alkylants et sels de platine) (9). L'effet cytotoxique de l'hyperthermie est présent à partir de 42,5 °C. Il existe également un afflux en sang et en oxygène majoré dans les cellules cancéreuses, les rendant plus sensibles à la chimiothérapie (10). Le dernier effet est l'amélioration de la pénétrance des agents cytotoxiques dans les cellules cancéreuses (11).



## B. Efficacité et indications

### 1. *Cancer colorectal*

Une étude randomisée et contrôlée a permis de mettre en évidence une supériorité en termes de survie de la cytoréduction + CHIP par rapport à une chimiothérapie systémique standard chez des patients atteints de cancer colorectal au stade de carcinose péritonéale (12). Cependant, la médiane de survie chez les patients avec chimiothérapie systémique était de 12 mois dans l'étude. L'évolution des molécules et des protocoles de chimiothérapie systémique permettent aujourd'hui d'atteindre une médiane de survie de 21 mois (13).

Une seconde étude, rétrospective, met en évidence une médiane de 63 mois avec un traitement par cytoréduction + CHIP contre 24 mois avec un traitement par chimiothérapie systémique chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec carcinose péritonéale (14).

L'association de chirurgie de cytoréduction avec CHIP dans le cancer colorectal a permis d'obtenir un taux de rémission de 16% (15).

Le Thésaurus de cancérologie digestive de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) conclut, en cas de cancer colorectal métastatique, à la possibilité d'effectuer une CHIP chez des patients à haut risque de récurrence péritonéale, en centre expert et après discussion en RCP préopératoire, si la cytoréduction est complète et la morbidité attendue est faible (16).

### 2. *Cancer gastrique*

Une étude observationnelle comparant la cytoréduction seule et la cytoréduction avec CHIP montre un intérêt potentiel de la CHIP en termes de survie globale et survie sans maladie en cas de carcinose péritonéale limitée (17).

L'étude récente GASTRIPEC de phase III n'a pas montré une amélioration de la survie en cas d'adjonction d'une CHIP à une cytoréduction (18).

La place de la cytoréduction chirurgicale avec CHIP reste à définir dans le cancer gastrique avec carcinose péritonéale dans l'attente de résultats d'autres essais randomisés en cours (GASTRICHIP PRODIGE 36) (19).

### *3. Cancer de l'ovaire*

D'après une méta-analyse de 9 études comparant la chimiothérapie intraveineuse à la chimiothérapie intrapéritonéale dans la carcinose péritonéale d'un cancer de l'ovaire, la chimiothérapie intrapéritonéale permettait un gain significatif en survie globale et en survie sans rechute (20).

Dans ses dernières recommandations de 2019, le Groupe français de recherche en chirurgie oncologique et gynécologique (FRANCOGYN) recommande une chimiothérapie adjuvante intrapéritonéale (IP), réalisée par une équipe entraînée, après chirurgie première avec résidu tumoral < 10 mm, pour une carcinose ovarienne, tubaire ou péritonéale primitive (recommandation de grade B)(21).

### *4. Mésothéliome péritonéal et pseudomyxome péritonéal*

Plusieurs études dont deux méta-analyses récentes mettent en évidence une amélioration de la survie chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural traités par chirurgie de cytoréduction suivie d'une CHIP (22,23).

En plus de l'existence de plusieurs articles en faveur d'une chirurgie de cytoréduction + CHIP dans le traitement du pseudomyxome péritonéal, une étude de cohorte récente avec plus de 1900 patients vient confirmer les bénéfices de cette technique en termes de survie des patients (7).

Le Thésaurus national de cancérologie digestive de la SNFGE et le Centre National des Tumeurs Rares du Péritoine (RENAPE) recommande la réalisation d'une chirurgie de cytoréduction suivie d'une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale pour le traitement curatif des mésothéliomes pleuraux et des pseudomyxomes péritonéaux. Cette chirurgie doit se faire dans des centres experts appartenant au réseau RENAPE (24).

### C. Conséquences et complications

La chirurgie de cytoréduction avec CHIP est une chirurgie lourde, majeure et longue. Elle n'est donc pas dépourvue de complications.

Le taux de complications majeures à 90 jours peut atteindre 51% des patients et la mortalité peut monter jusqu'à 2.7% (25).

Les complications sont multiples, systémiques et locales, et découlent de la chirurgie en elle-même, mais également de l'utilisation de chimiothérapie chauffée et de ses conséquences pharmacocinétiques.

#### 1. *Peropératoire*

##### a. Volémie et hémodynamique

Les patients présentant un cancer sont souvent dénutris. Cette dénutrition peut atteindre jusqu'à 66% des patients en fonction de la localisation du cancer primitif (26). La dénutrition, du fait d'un déficit en protéines, s'accompagne d'une hypovolémie relative.

A cette hypovolémie relative s'ajoute des pertes liquidiennes importantes : pertes insensibles, pertes sanguines, diurèse, drainage d'épanchement et évaporation de liquide due à l'ouverture longue de la cavité abdominale. Ainsi, il peut être nécessaire d'hydrater les patients avec un débit

allant jusqu'à 12 ml/kg/h de cristalloïdes ou de colloïdes (27). La CHIP cause une inflammation péritonéale responsable d'un 3<sup>e</sup> secteur important (28).

Il existe donc chez ces patients une hypovolémie, relative et vraie, qui peut être responsable d'une morbi-mortalité importante (notamment une insuffisance rénale, une ischémie myocardique ou un AVC) (29).

Lors de la phase de CHIP à ventre fermé, le bain de chimiothérapie dans l'abdomen provoque une hausse de la pression abdominale dont les effets sont comparables à un pneumopéritoine pendant une coelioscopie. Cette hausse de pression abdominale va entraîner un refoulement du diaphragme vers la cavité thoracique pouvant être responsable de difficultés de ventilation et d'oxygénation (27,30). De plus, le retour veineux va également être diminué du fait d'une compression abdominale de la veine cave (31).

#### b. Fonction cardiaque

Pendant la phase de circulation de la CHIP, l'on observe une majoration du débit et de la fréquence cardiaque (32). Ceci est probablement en réponse à la vasodilatation périphérique due à l'hyperthermie, ainsi qu'à l'hypermétabolisme dû à la chimiothérapie et à l'hyperthermie.

La tachycardie est également responsable de la hausse de la consommation myocardique en oxygène qui peut, dans certains cas, être responsable d'une ischémie myocardique (33).

Cependant, ces modifications sont transitoires et les paramètres cardiaques reviennent à la normale une fois la température corporelle revenue à son état basal (34).

#### c. Pertes sanguines

Les pertes sanguines peuvent être importantes et nécessiter une transfusion sanguine chez 50% des patients. Le score PCI, la localisation des lésions et la durée de l'intervention sont directement

impliqués dans les pertes sanguines (35). Mais ces paramètres chirurgicaux n'expliquent pas totalement les pertes sanguines. Il existe également une tendance au saignement non totalement élucidée (36). Il y a probablement une part de coagulopathie de dilution due au remplissage vasculaire important. Des prélèvements sanguins peropératoires mettent en évidence une altération de l'hémostase (27).

## *2. Postopératoire*

### *a. Surveillance*

Au vu de l'importante morbidité postopératoire de la procédure, il semble raisonnable et adapté d'hospitaliser les patients en Unité de Soins Critiques (réanimation ou soins intensifs) en postopératoire (37,38).

### *b. Douleurs*

La prise en charge analgésique est primordiale, d'autant plus chez des patients pouvant être à haut risque de douleur chronique (douleurs préopératoires liées à la tumeur initiale et présence d'un contexte psychologique particulier) et chez lesquels un traitement habituel incluant des antalgiques de palier 3 peut être retrouvé pendant l'anamnèse en consultation d'anesthésie (27).

L'intervention se déroulant par laparotomie, avec une cytoréduction pouvant être très importante et une inflammation majeure de la cavité abdominale par le bain de chimiothérapie, les douleurs postopératoires sont un enjeu primordial de la prise en charge.

L'analgésie péridurale thoracique constitue aujourd'hui la pierre angulaire de l'antalgie. Il a été démontré que son utilisation était possible en termes de sécurité, malgré les importantes variations volémiques peropératoires, les troubles de la coagulation et le risque infectieux important (39). De plus, l'initiation d'une analgésie péridurale avant l'incision chirurgicale est

associée avec une réduction du saignement et du remplissage vasculaire peropératoire, ainsi que de la morbidité postopératoire (39,40).

### c. Volémie et troubles hydroélectrolytiques

Les pertes liquidiennes restent importantes jusqu'à 72h après l'intervention et peuvent atteindre 4 litres par jour dont 40% proviennent des drains abdominaux (27).

La chirurgie est pourvoyeuse d'une perte en protéines responsable d'une hypoalbuminémie postopératoire (41).

Dans ce contexte de variation volémique importante, les troubles électrolytiques sont fréquents.

### d. Atteinte pulmonaire

La chirurgie abdominale est associée à un taux significatif de complications pulmonaires. Elles sont responsables d'une hausse de la mortalité et de la durée de séjour (42).

Concernant la cytoréduction avec CHIP en particulier, les complications pulmonaires postopératoires peuvent atteindre jusqu'à 10% des patients (43). Elles se caractérisent principalement par des pneumopathies, des épanchements pleuraux ou des détresses respiratoires aiguës.

### e. Atteinte rénale

Parmi les patients ayant une défaillance d'organe en postopératoire, la moitié d'entre eux ont une insuffisance rénale aiguë. Les causes sont multiples mais il existe deux principales hypothèses pouvant expliquer la défaillance rénale. La première est une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, dite « prérénale ». Elle est expliquée par les modifications hémodynamiques peropératoire et l'hypovolémie, relative et/ou réelle, qui en découle. La seconde est une toxicité

de la chimiothérapie, notamment du cisplatine, mais les résultats de certaines études sont contradictoires concernant cette explication (44–46).

#### f. Atteinte hépatique

Une cytolyse hépatique avec des transaminases augmentées à deux ou trois fois les valeurs normales est fréquente durant les premiers jours postopératoire (47). En cas de résection de métastases hépatiques associées pendant l'intervention, les complications sont différentes puisqu'il s'y ajoute la morbidité propre du geste hépatique selon son ampleur (48).

#### g. Atteinte gastro-intestinale

L'iléus postopératoire est la complication la plus fréquente (49).

Le sepsis à point de départ digestif est principalement causé par une fistule digestive, une perforation gastro-intestinale ou un abcès abdominal. Les autres complications comprennent les fistules biliaires, pancréatiques ou urétérales, l'hémorragie et la diarrhée sur hypersécrétion inflammatoire (47).

#### h. Infection

L'infection reste l'une des principales complications postopératoires.

L'étiologie principale est le sepsis à point de départ digestif (68%) suivie d'une origine pulmonaire (50).

#### i. Coagulopathie

La coagulopathie est une complication bien décrite dans cette chirurgie, bien que les mécanismes ne soient pas encore totalement expliqués. Ainsi, Schmidt et. al montrent une modification postopératoire de l'hémostase biologique avec hausse de l'INR, un allongement du TCA et l'apparition d'une thrombopénie (51).



Ces anomalies ne perdurent que pendant 3 à 6 jours postopératoires. Elles touchent néanmoins 38% des patients et jusqu'à 5% des patients peuvent avoir une atteinte majeure de l'hémostase biologique (52). Les différents facteurs intervenant dans cette modification de l'hémostase sont la durée de la chirurgie, l'importance de la résection, l'hypothermie, l'hyperthermie, les pertes sanguines et l'existence d'une transfusion massive (47). La phase de CHIP représente un facteur indépendant de coagulopathie (53). Malgré ces modifications, l'incidence d'évènements thromboemboliques veineux reste faible (54).

### III. L'hyperthermie

#### A. Définitions : fièvre et hyperthermie

La fièvre est une élévation de la température corporelle médiée par l'hypothalamus. Le seuil n'est pas consensuel mais la valeur de température corporelle normale usuellement admise est d'environ 37°C et peut aller de 36.7°C à 37.5°C (55). Le Collège Américain de soins Critiques ainsi que la Société américaine de maladies infectieuses ont communément admis le seuil de 38.3 °C comme définition de la fièvre (56). En France, la Haute Autorité de Santé positionne le seuil à 38°C (57). Les causes de la fièvre sont multiples mais dominées par le sepsis. Il s'en suit la fièvre inflammatoire, les causes cancéreuses ou endocrines, les atteintes cérébrales ou les causes médicamenteuses (58).

L'hyperthermie est également une élévation de la température corporelle. Elle correspond cependant à une atteinte de la thermorégulation sans atteinte de l'hypothalamus. Les causes classiques sont l'exposition prolongée à des températures élevées, un effort intense, ou l'exposition à certains médicaments ou substances (syndrome malin des neuroleptiques, hyperthermie maligne, MDMA, etc.) (58). La forme la plus grave est le coup de chaleur qui correspond à une température corporelle centrale supérieure à 40 °C associée à des troubles

neurologiques (59). L'étiologie peut être une exposition à un environnement trop chaud et humide (coup de chaleur classique) ou un effort physique intense et soutenu (coup de chaleur d'exercice ou hyperthermie maligne d'effort).

## B. Physiopathologie

### 1. Fièvre

En cas d'infection, la présence de micro-organismes pathogènes va stimuler la sécrétion de cytokines.

Le signal final responsable de la fièvre se trouve au niveau de l'aire préoptique de l'hypothalamus (58). Pour atteindre cette zone, la transmission de cytokines doit passer la barrière hémato-encéphalique. Cette voie de signalisation prend forme de 4 façons différentes (60) :

- Les cytokines inflammatoires se lient à des récepteurs endothéliaux des vaisseaux cérébraux qui vont eux-mêmes stimuler la sécrétion de prostaglandine E2. Cette dernière agit directement au niveau de l'hypothalamus.
- Les cytokines inflammatoires activent directement des neurones des organes circumventriculaires par le biais d'une grande perméabilité de la barrière hémato-encéphalique à ce niveau. Ces neurones communiquent ensuite avec l'hypothalamus.
- Les cytokines inflammatoires activent des nerfs périphériques pour transmettre le signal jusqu'à l'hypothalamus.
- L'inflammation périphérique libère directement des prostaglandines E2, pénétrant le système nerveux central.

## 2. Hyperthermie

La thermorégulation est assurée par l'hypothalamus et le système nerveux autonome. Elle est obtenue par un équilibre de la balance entre thermogénèse et thermolyse. La thermolyse est obtenue par 4 modes de transfert de chaleur (59,61,62) :

- La conduction : la perte de chaleur est obtenue par contact direct entre 2 surfaces solides. Le flux de chaleur passe de la surface la plus chaude vers la surface la plus froide. Elle représente 3% de la thermolyse.
- La convection : le transfert de chaleur se fait entre une surface solide (exemple : la peau) et un fluide (exemple : l'air). Elle représente 12 à 15% de la thermolyse.
- L'évaporation : elle correspond au passage de l'eau de l'état liquide à l'état de vapeur. Elle peut être active (sudation via les glandes sudoripares) ou par diffusion passive au niveau de la peau et des muqueuses buccales et respiratoires. Elle participe à hauteur de 25% de la thermolyse.
- Le rayonnement (ou radiation) : c'est le principal mode de perte de chaleur (55-65%). Elle correspond à l'émission de chaleur par ondes infrarouges entre l'organisme et des objets (ou surfaces) plus froids et distants.

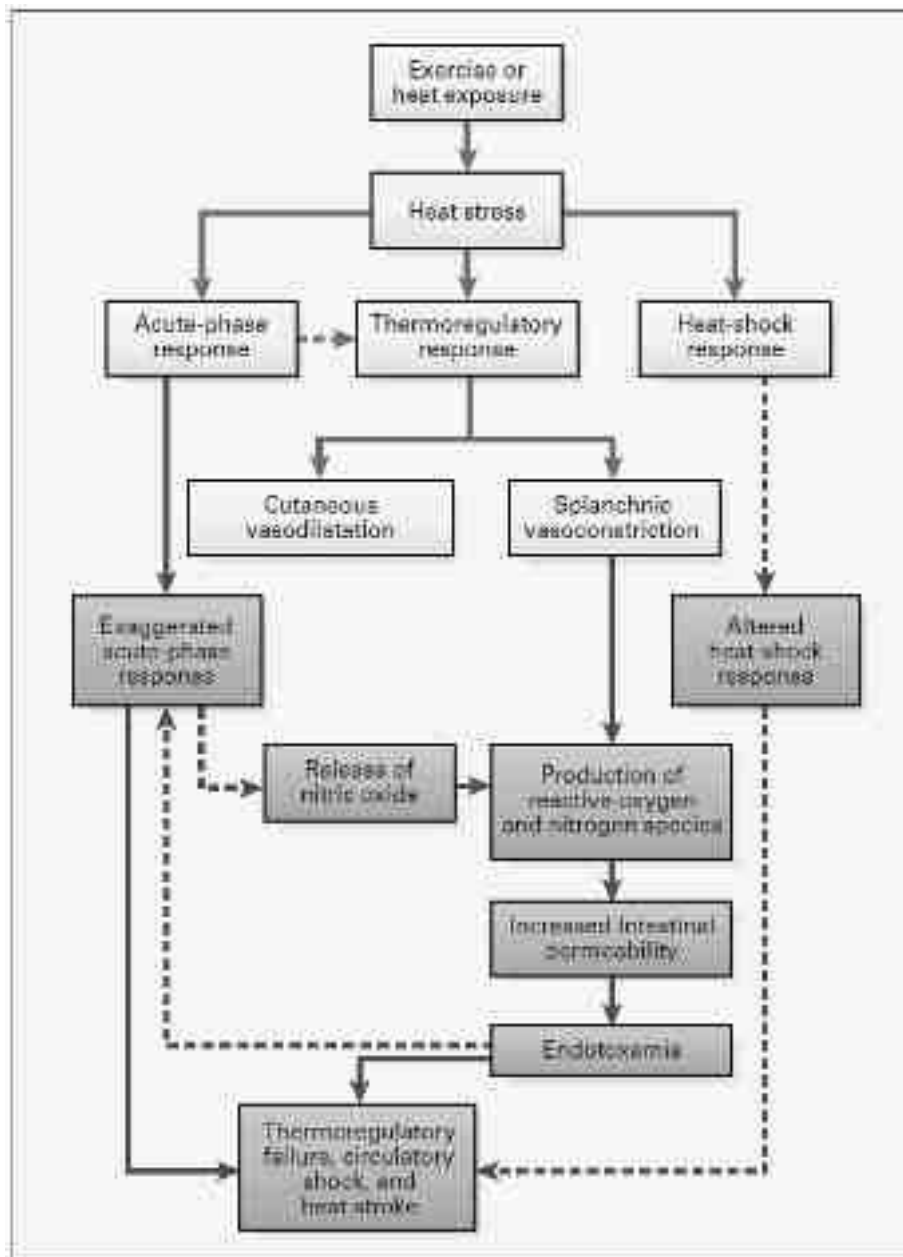
En cas de température ambiante supérieure à la température corporelle, la sudation est le seul mécanisme de thermolyse possible. Elle est directement dépendante du débit cardiaque. En effet, une vasodilatation cutanée importante est nécessaire pour augmenter le débit sanguin cutané et alimenter les glandes sudoripares. Cette vasodilatation est due à une action directe vasodilatatrice de la chaleur sur les vaisseaux, une action réflexe des thermorécepteurs cutanés et une action directe de l'élévation de la température sanguine sur les centres vasomoteurs (61).

En cas de dépassement du mécanisme de thermolyse par sudation, la température corporelle n'est plus suffisamment régulée.

La vasodilatation cutanée s'accompagne d'une importante perte en eau et en sodium et d'une hypovolémie relative.

Cette dernière, notamment au niveau viscéral où une vasoconstriction apparaît également, va provoquer la libération d'endotoxines dans la circulation systémique. Celles-ci vont alors activer les cellules endothéliales et les leucocytes par libération de cytokines pro-inflammatoires, responsables de dommages tissulaires (59).

Il existe également un système de protection de l'organisme : les Heat Shock Proteins (HSP). Ce groupe de protéines est synthétisé par une majorité de cellules en réponse à un stress environnemental comme une hausse de la température. Ces protéines améliorent la survie et protègent de certains dommages cellulaires par 2 mécanismes. Le premier est leur rôle de protéines chaperons qui va permettre aux autres protéines un repliement tridimensionnel correct et éviter leur dénaturation et leur dégradation. Le second est par régulation des barorécepteurs centraux durant la phase de stress (63).



**Figure 1.** Physiopathologie de la réponse de l'organisme à l'hyperthermie, d'après Bouchama et Knochel (59).

*L'acute-phase response correspond à la libération de cytokines pro- et anti-inflammatoires ayant pour conséquences la sécrétion d'endothéline et de monoxyde d'azote (nitric oxide) par les cellules endothéliales. Heat Shock response correspond à l'activité des Heat Shock Proteins.*

## C. Conséquences

### 1. *Physiopathologie*

#### a. Dommages cellulaires directs

L'hyperthermie affecte directement la stabilité membranaire des cellules et le transport transmembranaire de protéines. Il en résulte un défaut de transport ionique responsable d'un excès de sodium et de chlore et une carence en potassium dans le secteur intracellulaire. La synthèse en ADN et en ARN est également altérée. Bien que la synthèse d'ARN et de protéines redevient normale dès la fin de l'hyperthermie, la synthèse en ADN peut être modifiée sur une durée plus longue (58,64). Ces atteintes de la matrice nucléaire apparaissent dès 40°C. La mort cellulaire, elle, apparaît à 41°C (65). Les cellules en mitose, plus thermosensibles, peuvent néanmoins subir des dégâts à des températures plus basses (58).

#### b. Effets systémiques

Pendant l'hyperthermie, la translocation bactérienne intestinale est augmentée. Le tractus digestif et la barrière hémato-encéphalique sont d'avantage perméables aux toxines (66,67). Cette translocation bactérienne et d'endotoxines semble avoir un rôle dans l'apparition de défaillances d'organes et dans la survie (68). A partir de 40 °C, la perfusion gastro-intestinale est diminuée et ceci va s'ajouter au stress oxydatif et aux dommages cellulaires directs de l'hyperthermie pour altérer la perméabilité de la barrière muqueuse intestinale. Cette hausse de perméabilité va faciliter les endotoxémies, elles-mêmes responsables d'une activation d'une cascade pro-inflammatoire et de la libération de radicaux libres (58,69).

## *2. Evolution et pronostic*

Bien que la plupart des patients présentent une récupération complète des atteintes, certains patients peuvent avoir des complications graves allant de défaillances d'organes jusqu'au décès (58). La mortalité du coup de chaleur peut atteindre 64% et de nombreux patients peuvent présenter une altération de leur statut fonctionnel 2 ans après l'évènement (70,71).

## *3. Atteintes d'organes*

L'hyperthermie est une atteinte systémique pouvant provoquer des lésions sur l'ensemble des organes. Les deux organes les plus sensibles aux dommages tissulaires liées à l'élévation de la température corporelle sont le cerveau et le foie (72).

### *a. Rénale*

Il a été montré que le débit de filtration glomérulaire diminue et les taux plasmatiques d'urée et de créatinine augmentent dès une élévation de la température corporelle de 2 °C et cette dégradation de la fonction rénale est proportionnelle avec l'élévation de la température (58,73). La diminution du débit de filtration glomérulaire est en partie due à une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'hyperthermie (74). Le reste de l'atteinte rénale est expliquée par les dommages cellulaires directs de l'hyperthermie et la rhabdomyolyse (62). L'atteinte rénale est plus marquée chez les patients décédés d'un coup de chaleur que chez les patients y survivant (70).

### *b. Cardiovasculaire*

La phase d'hyperthermie est associée à une majoration du débit cardiaque et à une tachycardie sinusale. Il existe également une hypotension artérielle expliquée par la vasodilatation via la sécrétion endothéliale de monoxyde d'azote et la redistribution du flux sanguin vers la peau (59).

De plus, l'on peut voir des modifications ECG (troubles de la conduction, allongement de l'intervalle QT, modifications localisées du segment ST) ainsi que des élévations de troponinémie (70,75). Des cas d'œdème pulmonaire cardiogénique et de défaillance cardiaque avec hypokinésie ventriculaire droite et gauche ont également été décrits (76,77).

### c. Cérébrale

Le tableau clinique peut être très variable et se manifester par un trouble de la conscience (pouvant aller jusqu'au coma), une dysarthrie, une agitation, une ataxie, des troubles de la coordination, un opisthotonos, des hallucinations, des convulsions, etc. (62). Le cervelet étant la partie la plus sensible à l'hyperthermie, les symptômes liés à son atteinte sont généralement les plus précoces (72). Les causes de ces atteintes sont possiblement expliquées par un œdème cérébral, une ischémie cérébrale et des troubles métaboliques (78,79). Il a été déjà décrit un cas de troubles cérébelleux avec atrophie cérébelleuse visible à l'IRM plusieurs mois après l'épisode d'hyperthermie, ceci montrant que certains dommages cérébraux peuvent perdurer dans le temps (80).

### d. Respiratoire

La manifestation la plus fréquente est la tachypnée pouvant causer une alcalose métabolique. Des cas plus sévères d'œdème pulmonaire, d'infarctus pulmonaire ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë peuvent par ailleurs être rencontrés (78). Un recours à la ventilation mécanique est nécessaire chez 20% des patients (81).



### e. Métabolique

L'état de déshydratation consécutif à l'hyperthermie cause une hypercalcémie et une hyperalbuminémie. L'hypokaliémie et l'hypophosphatémie sont fréquentes et expliquées par la perte de sueur, la libération de catécholamines et l'hyperventilation (78).

### f. Hépatique

L'atteinte hépatique est quasi constante, notamment due à la grande thermosensibilité des hépatocytes et l'hypoxie liée à l'hypoperfusion splanchnique (82). Des élévations modérées des transaminases, de la bilirubinémie et des gamma-glutamyl transpeptidases sont fréquentes, avec un pic au 3<sup>e</sup> jour après l'hyperthermie. L'atteinte peut être plus sévère, notamment dans le coup de chaleur d'exercice mais l'hépatite fulminante est rare. Il est reporté 3 cas de défaillance hépatique majeure dont 2 cas ayant nécessité une transplantation hépatique (82,83).

### g. Hématologique

Les troubles de la coagulation peuvent toucher jusqu'à 45% des patients atteints de coup de chaleur (84). Les troubles du bilan biologique comprennent une thrombopénie, une hausse des D-dimères et un allongement des temps de coagulation (58).

L'hyperthermie a un effet direct sur l'activation plaquettaire (85).

Les dommages cellulaires liés à l'hyperthermie vont stimuler la création de DAMPs (motifs moléculaires associés aux dégâts) qui participent à la cascade inflammatoire. L'activation de la coagulation suit 2 voies :

- Les monocytes et macrophages activés vont sécréter du facteur tissulaire et des microvésicules.
- Les cytokines inflammatoires stimulent les polynucléaires neutrophiles qui, par un phénomène de NETose, dégradent l'endothélium vasculaire. Ceci va faciliter la thrombose, inhiber la fibrinolyse (via l'activation d'inhibiteurs de l'activateur du plasminogène (PAI-1)) et augmenter la perméabilité capillaire causant une perte des protéines anticoagulantes (protéine C, protéine S, antithrombine III). Les cellules endothéliales altérées vont libérer du facteur de Willebrand qui va à son tour stimuler l'agrégation plaquettaire (86).

Cette activation de la coagulation peut régulièrement mener à une coagulation intravasculaire disséminée avec hyperfibrinolyse. Le retour à une température normale permet de corriger l'hyperfibrinolyse mais l'activation de la coagulation et l'activation plaquettaire peuvent persister (87).

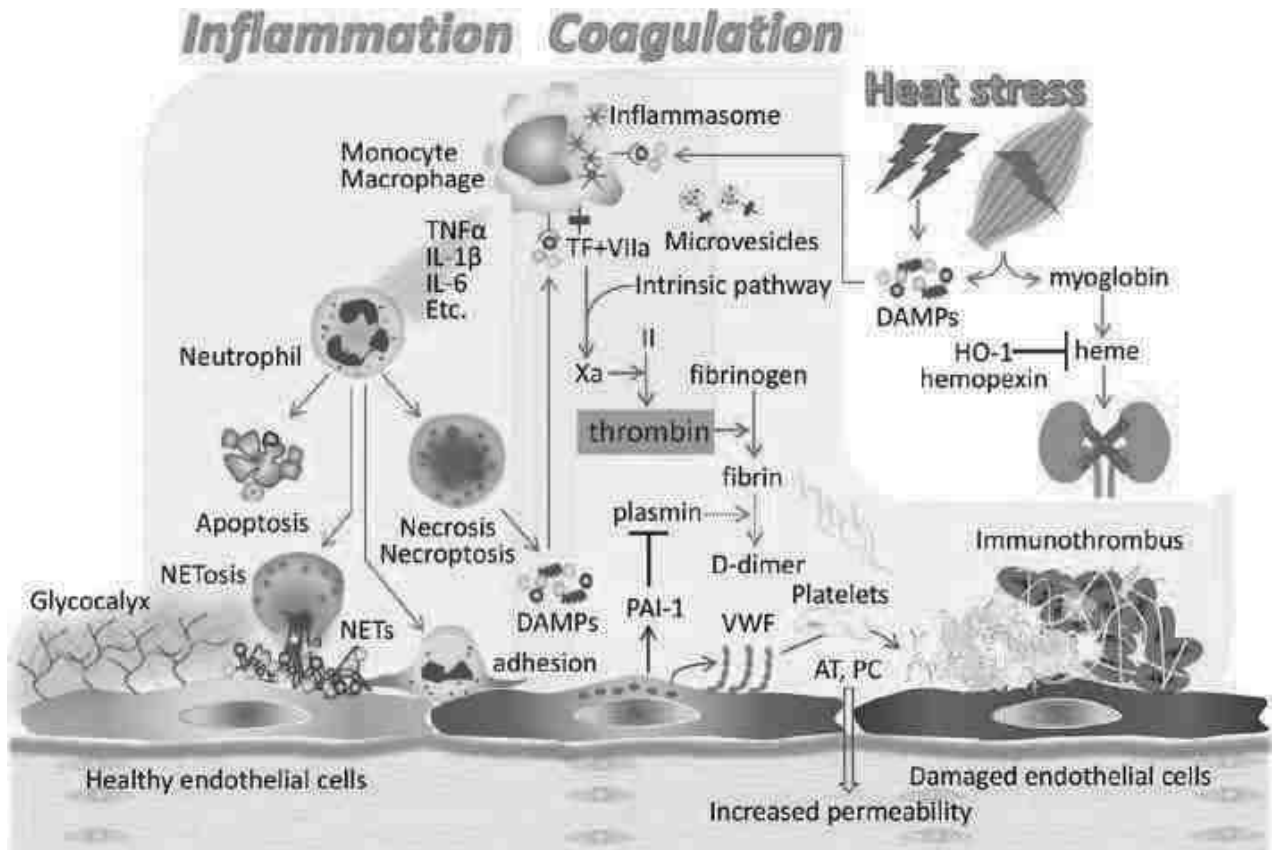


Figure 2. Mécanisme des troubles de la coagulation dans l'hyperthermie, d'après Iba et al. (86).

#### IV. Données existantes sur les effets de l'hyperthermie pendant la phase de CHIP

Le bénéfice de la prévention de l'hypothermie dans la chirurgie abdominale lourde est clairement démontrée en termes de survenue d'infection du site opératoire, de complications cardiaques, de saignement peropératoire, de transfusion sanguine et d'évènements thromboemboliques veineux (88–91).

A contrario, il n'existe actuellement aucune étude scientifique spécifique sur l'hyperthermie centrale pendant la phase de CHIP et sa morbidité postopératoire (92).

Dans une analyse rétrospective de 24 patients parue en 2018, Balakrishnan et al. ont recherché des facteurs intra-opératoires associés à la morbidité et la mortalité postopératoire au cours d'une chirurgie de cytoréduction avec CHIP. Les critères de jugement étaient une durée de ventilation mécanique supérieure à 24 heures (critère principal) et une durée de séjour postopératoire en soins critiques supérieure à 5 jours (critère secondaire). Il a été mis en évidence un delta de température (différence entre la température corporelle la plus haute pendant la phase de CHIP et la température la plus basse peropératoire) significativement plus élevé chez les patients ayant une durée de ventilation mécanique supérieure à 24 heures postopératoire et chez les patients dont la durée de séjour en unité de soins critiques dépasse 5 jours. Cependant, ce delta de température était plus lié à la chute de la température corporelle entre l'incision et la fin de la cytoréduction, qu'à l'hyperthermie pendant la phase de CHIP (93).

## V. Moyens de refroidissement

### A. Refroidissement externe

Le refroidissement corporel nécessite un transfert de la chaleur centrale du corps vers la peau puis de la peau vers l'extérieur (59).

Pour obtenir un déplacement de chaleur de la peau vers l'environnement, trois modes de transfert de chaleur vont être utilisés : la convection, la conduction et l'évaporation.

#### *1. Convection et évaporation*

La convection va être obtenue par augmentation de la vitesse de renouvellement du flux d'air adjacent à la peau tandis que l'évaporation va être obtenue par accroissement du gradient de pression de vapeur d'eau entre la peau et l'environnement.

Cette voie de refroidissement est permise notamment par l'utilisation d'un flux d'air via un ventilateur avec des compresses humidifiées à 20°C et étalées sur le corps. En cas de passage de la température cutanée en dessous de 30°C, les vaisseaux cutanés subissent une vasoconstriction qui va devenir délétère dans le processus de refroidissement. Pour éviter ceci, un flux d'air chaud peut être appliqué simultanément au dispositif de refroidissement en place (59,94).

Il existe également le *Body Cooling Unit* (BCU). C'est un lit médicalisé qui permet de vaporiser, sous pression et sur l'ensemble du corps, de l'eau refroidie à 15 °C finement atomisée, tout en créant un courant d'air chaud (45 à 48 °C). L'avantage est de permettre de garder la température cutanée supérieure à 30 °C (94,95).

## 2. Conduction

La conduction va être obtenue par accroissement du gradient de température entre la peau et l'environnement.

La pose de vessies de glace au niveau axillaire, des plis de l'aîne ou au niveau cervico-céphalique peut être utilisée. L'immersion dans de l'eau froide est possible (96).

Il existe également des systèmes de refroidissement par patchs collés sur les patients et reliés à une machine faisant circuler un liquide froid (97).

## B. Refroidissement interne

### 1. Méthodes peu utilisées

La dialyse péritonéale, le lavage gastrique à l'eau froide ou la perfusion de solutés froids sont des techniques possibles de refroidissement mais elles sont en pratique peu utilisées (96).

## *2. Refroidissement intravasculaire*

Le refroidissement intravasculaire est notamment utilisé dans l'hypothermie thérapeutique à la suite d'un arrêt cardiorespiratoire. Il est effectué via la pose d'un cathéter veineux central qui est relié à un circuit de solutés. Le liquide froid circule dans la partie extraluminale du cathéter et le sang du patient se refroidit au contact de celui-ci. Le monitoring de la température corporelle du patient est continu. La température centrale cible et la vitesse de refroidissement souhaitée sont réglées manuellement et l'appareil possède un rétrocontrôle sur la température cible permettant d'éviter une hypothermie trop importante (98,99). Les cathéters veineux centraux de refroidissement exposent cependant à un risque thrombotique supérieur à un cathéter veineux central simple (100).

### C. Recommandations de la SFAR/SRLF concernant l'hypothermie

#### thérapeutique en réanimation pour objectif de neuroprotection

La SFAR/SRLF recommandent l'initiation de l'hypothermie par la perfusion rapide de sérum froid (1 à 2 litres de cristalloïdes à 4°C sous poche à pression) suivie de dispositifs de maintien de l'hypothermie dont les plus efficaces sont les cathéters intravasculaires ou les couvertures avec circulation de fluides (101).

### VI. Gestion peropératoire de la température corporelle pendant une CHIP

Les dernières recommandations pour la prise en charge de la chirurgie de cytoréduction avec CHIP selon le protocole de récupération améliorée après chirurgie (ERAS) parues dans le *European Journal of Surgical Oncology* proposent une prévention de l'hyperthermie peropératoire. Cette recommandation est néanmoins faible en l'absence littérature (92).

Les moyens de prévention de l'hyperthermie cités sont les suivants :

- Refroidissement cutané actif par air pulsé
- Vessies de glace sur les axes vasculaires
- Abaissement de la température ambiante en salle d'opérateur

Il existe cependant une accessibilité limitée de la surface corporelle en peropérateur car seul le haut du corps (à partir du mi-sternum jusqu'à la tête) est disponible pour permettre à l'équipe d'anesthésie d'utiliser des vessies de glace (axes axillaires et carotidiens uniquement) ou un refroidissement cutané à air pulsé. Par conséquent, l'efficacité de ces méthodes se retrouve grandement diminuée.

## VII. Problématique

Nous voyons donc que les complications de la chirurgie de cytoréduction avec CHIP sont bien connues, de même que celles de l'hyperthermie notamment dans le coup de chaleur, mais qu'il n'existe aucune étude s'intéressant à la morbidité spécifique de l'hyperthermie pendant la CHIP.

Notre étude a pour but d'établir ou non l'existence de complications associées à l'hyperthermie centrale pendant la phase de CHIP.

# MATERIELS ET METHODES

## I. Schéma de l'étude

Notre étude est observationnelle analytique, rétrospective et monocentrique sur une base de données prospectives.

## II. Localisation

Cette étude comprend une série de patients ayant été hospitalisés au CHU de Strasbourg (Hôpital de Hautepierre).

## III. Patients et recueil de données

Nous avons recueilli les données de tous les patients ayant été opérés d'une chirurgie de cytoréduction avec CHIP à la mitomycine C seule ou à la mitomycine C + cisplatine entre juillet 2019 et juin 2022 à l'Hôpital de Hautepierre. Ces données ont été extraites rétrospectivement des dossiers informatiques.

Les patients ont été identifiés à l'aide la liste des patients fournie par l'équipe de chirurgie digestive du CHU.

Les données pré- et postopératoires ont été recueillies à partir du logiciel DxCare®. Les données peropératoires ont été recueillies à partir du logiciel DIANE ANESTHESIE®.

Une partie des informations des patients a été extraite de la base de données « RAAC » du service de chirurgie digestive.

## IV. Analyse statistique

Les variables continues sont exprimées en moyenne ou en médiane +/- écart-type, les variables nominales en nombre absolu (pourcentage). Les groupes ont été comparés en utilisant le test t de Student pour les variables continues, le test du Chi-2 pour les variables nominales. Compte tenu du faible effectif, l'analyse multivariée par régression logistique a été considérée comme non pertinente. Une différence entre 2 groupes était considérée comme significative lorsque la valeur de p était <0,05. L'ensemble des analyses a été réalisé grâce au logiciel Statview 2.0 (Californie).



## RESULTATS

Nous avons inclus 38 patients dans notre étude rétrospective analytique. 31 patients ont eu de la mitomycine C seule et 7 patients ont eu de la mitomycine C (MMC) avec du cisplatine (**Tableau 1**). La durée de la phase de CHIP était de 90 minutes pour la mitomycine seule et 60 minutes pour la mitomycine C avec cisplatine. Les patients ne présentaient, en valeur médiane, pas d'anémie, de thrombopénie ou de trouble de l'hémostase en préopératoire. Les patients étaient atteints de cancer colorectal (appendice, colon, sigmoïde et rectum) en majorité (27 patients, soit 71%) et de pseudomyxome péritonéal (11 patients soit 29%).

	Patients (n=38)
Age - années	51,6
Sexe féminin - nombre (%)	21 (55)
IMC - médiane (Q0-Q4)	23,1 [16,4-37,6]
Type de cancer	
Colorectal - nombre (%)	27 (71)
Pseudomyxome péritonéal - nombre (%)	11 (29)
Score PCI - médiane (Q0-Q4)	15,5 [0-39]
Molécule CHIP	
MMC - nombre (%)	31 (82)
MMC + cisplatine - nombre (%)	7 (18)
Biologie pré opératoire	
Hémoglobine (g/dl) - médiane (Q0-Q4)	13,1 [9,7-15,7]
Plaquettes (G/L) - médiane (Q0-Q4)	228 [108-568]
TP (%) - médiane (Q0-Q4)	100 [83-100]
TCA ratio - médiane (Q0-Q4)	1 [0,8-1,3]
Résection hépatique associée - nombre (%)	5 (13,2)

**Tableau 1.** Caractéristiques de la population

Au moment de l'initiation de la phase de CHIP, après la phase de cytoréduction, tous les patients avaient une température centrale < 38,1 °C (**Tableau 2**). Pendant la phase de CHIP, tous les patients étaient en hyperthermie (température > 38 °C), et ce pendant une durée médiane de 117 minutes. 15 patients (39%) ont atteint une température corporelle centrale maximale supérieure à 40 °C.

T°C début CHIP - médiane (Q0-Q4)	37 [35,7-38,1]
T°C max - médiane (Q0-Q4)	39,7 [36,6-40,7]
T°C max > 38 °C - nb (%)	38 (100)
T°C max > 39 °C - nb (%)	29 (76)
T°C max > 40 °C - nb (%)	15 (39)
Temps > 38 °C (min) - médiane	117
Temps < 36 °C (min) - médiane	175
Délai début T0 - CHIP (min) - médiane	340
Délai début CHIP- T°C max (min) - médiane	75
T°C fin - médiane (Q0-Q4)	37,2 [36,4-39,6]

**Tableau 2.** Description de l'évolution des températures centrales peropératoires.

Diurèse (ml) - médiane [Q0-Q4]	1100 [50-3730]
Remplissage vasculaire (L) - médiane [Q0-Q4]	6 [1,1-14,5]
Morphiniques per opératoires (µg) - médiane [Q0-Q4]	25 [0-400]
Saignement peropératoire et SSPI (ml) - médiane [Q0-Q4]	435 [100-2700]
Noradrénaline (mg) - médiane [Q0-Q4]	1,1 [0-10,8]
Morphiniques en SSPI (mg) - médiane [Q0-Q4]	0 [0-18]
Echelle numérique de la douleur max J0 - médiane [Q0-Q4]	3 [0-10]

**Tableau 3.** Description des données anesthésiques peropératoires.

*SSPI = Salle de Surveillance Post Interventionnelle*

Nausées, vomissements/iléus - nb (%)	8 (21)
Infection - nb (%)	18 (47,4)
Hémorragie/hématome - nb (%)	2 (5,3)
Evènement cardiovasculaire - nb (%)	15 (39,5)
Trouble électrolytique - nb (%)	25 (6,8)
Anémie - nb (%)	32 (84,2)
Transfusion CGR - nb (%)	27 (71)
Neutropénie - nb (%)	15 (39,5)
Complications urologiques - nb (%)	4 (11)
Complications pleuropulmonaires - nb (%)	7 (18,4)
Douleurs avec échelle numérique > 6 - nb (%)	5 (13,2)
Complications neurologiques - nb (%)	6 (15,8)
Reprise chirurgicale - nb (%)	1 (2,6)
Décès - nb (%)	1 (2,6)

**Tableau 4.** Complications postopératoires.  
CGR = concentré de globules rouges

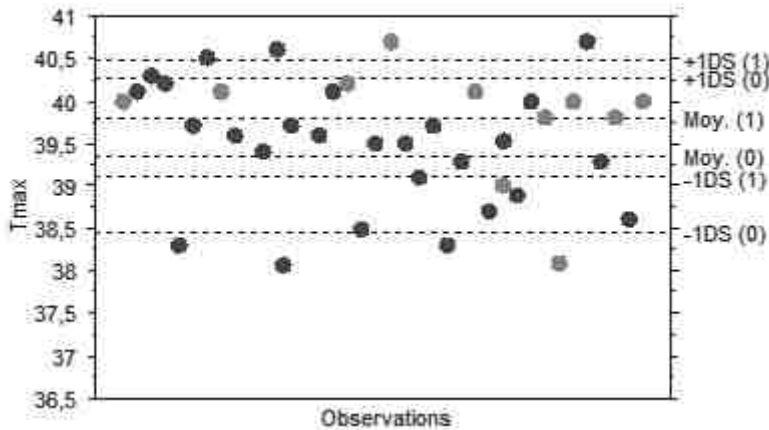
Nous retrouvons une association statistique significative entre une température centrale maximale peropératoire supérieure à 40 °C et un TP à J0 (le jour de l'intervention, en postopératoire immédiat) inférieur à 60% (**Tableau 5**). En effet, il y a plus de TP à J0 < 60% chez les patients ayant eu une température maximale supérieure à 40 °C que chez les autres (7 patients sur 15 vs 4 patients sur 23,  $p = 0.05$ ). La température maximale supérieure à 40 °C est également associée significativement à un nombre de plaquettes à J1 inférieur à 100 G/L (3 patients sur 15 vs 0 patient sur 23,  $p = 0.025$ ). Les hypokaliémies postopératoires sont plus présentes chez les patients avec une température centrale > 40 °C (8 patients sur 15 vs 5 patients sur 23,  $p = 0,045$ ).

En peropératoire, les températures centrales élevées ne semblent pas influencer sur le remplissage vasculaire ( $p = 0.435$ ) ou les doses de noradrénaline administrées ( $p = 0.271$ ). Les taux plasmatiques de MMC, à  $t + 30$  min (avec pour  $t_0$ , le début de la CHIP),  $t + 4$  h et le taux maximal, n'ont pas varié de manière significative avec la température maximale peropératoire.

	Température maximale < 40°C (N=23)	Température maximale > 40°C (N=15)	p value
<b>Préopératoire</b>			
Sexe Féminin N=22	11	11	0,12
Sexe Masculin N=16	12	4	
Score PCI	16+/-2	14+/-3	0,582
IMC	24,2+/-4	22,7+/-1	0,274
Cancer colorectal	16	11	0,802
Pseudomyxome péritonéal	7	4	
MMC + Cisplatine	4	1	0,339
<b>Peropératoire</b>			
Température initiale (°C)	36,1+/-0,1	35,8+/-0,2	0,166
Durée température >38 °C (min)	98+/-10	146+/-11	0,004
Diurèse peropératoire (ml)	1180+/-156	1474+/-262	0,313
Remplissage vasculaire peropératoire (L)	6754+/-400	6067+/-840	0,435
Noradrénaline peropératoire (mg)	2,44+/-0,6	1,45+/-0,5	0,271
Geste hépatique peropératoire	4	1	0,339
<b>Postopératoire</b>			
Morphine en SSPI (mg)	4,4+/-1	3,5+/-1	0,63
Plaquettes à J1 <100 G/l	0	3	0,025
TP <60% à J0	4	7	0,05
Durée moyenne de séjour >15j	7	8	0,158
Hypokaliémie postopératoire (nb)	5	8	0,045
Complications pleuropulmonaires	2	5	0,055

**Tableau 5.** Facteurs associés à une température peropératoire maximale > 40 °C

*La durée moyenne de séjour correspond à la durée en Soins Intensifs de chirurgie digestive et en service conventionnel.*



**Figure 3.** Graphique en nuage de points de la répartition des températures maximales. Les points bleus représentent les patients ayant un TP à J0 > 60%, les points rouges ceux avec un TP J0 < 60%.

Il n'y a pas d'association significative entre une température centrale maximale supérieure à 40 °C et des complications postopératoires infectieuses ( $p = 0,552$ ) ou cardiovasculaires ( $p = 0,532$ ), des scores de douleurs élevées (score EVA > 6) en postopératoire immédiat ( $p = 0,799$ ), une anémie ( $p = 0,737$ ), une neutropénie ( $p = 0,957$ ) ou une transfusion de produits sanguins ( $p = 0,326$ ).

Il n'y a pas eu de corrélation statistique significative entre l'ensemble des critères étudiés et une élévation de la température centrale peropératoire au-delà de 39°C (76% des patients).

Chez les patients ayant un TP à J0 inférieur à 60%, l'on retrouve une association statistique significative avec une température centrale peropératoire maximale supérieure à 40 °C, le sexe féminin (10/11 vs 12/27,  $p = 0,009$ ) et le fibrinogène de J1 inférieur à 2 g/L (1/27 vs 6/12,  $p = 0,0002$ ) (**tableau 6**).

	TP > 60% (N=27)	TP < 60% (N=11)	p value
<b>Préopératoire</b>			
Age	53+/-2	48+/-3	0,18
IMC	24,1+/-1	22,6+/-1	0,335
Score PCI	14+/-1	19+/-3	0,178
CHIP + CISPLAT	3	2	0,559
Sexe Féminin N=22	12	10	0,009
Sexe Masculin N=16	15	1	
Cancer colorectal	21	6	0,152
Pseudomyxome péritonéal	6	5	
<b>Peropératoire</b>			
Température maximale	39,4+/-1	39,8+/-1	0,164
Température maximale > 40 °C	8	7	0,05
Durée T° > 38 °C (min)	111+/-10	131+/-17	0,293
Remplissage vasculaire (L)	6,5+/-0,4	6,4+/-1	0,945
Noradrénaline (mg)	1,56+/-0,5	3,16+/-1	0,093
Morphine SSPI (mg)	4,2+/-1	3,7+/-2	0,812
Résection hépatique peropératoire	3	2	0,559
<b>Postopératoire</b>			
Fibrinogène < 2g à J0	1	6	0,0002
Plaquettes < 100 G/l à J1	0	3	0,005
DMS > 15 j	9	6	0,225

**Tableau 6.** Déterminants du TP à J0 < 60%.

## DISCUSSION

Notre étude rétrospective de 38 patients a permis de mettre en évidence une corrélation significative entre une température centrale peropératoire pendant la CHIP supérieure à 40 °C et un TP à J0 inférieur à 60%, ainsi qu'avec un nombre de plaquettes à J1 inférieur à 100 G/L

Cela va en faveur de la littérature existante sur les effets de l'hyperthermie centrale dans la coagulation au cours d'un choc thermique ou d'une hyperthermie maligne. Cette thrombopénie et cette altération de l'hémostase n'ont cependant pas été corrélées avec une majoration des complications hémorragiques peropératoires ou postopératoires.

Il n'y avait pas plus d'anémie ou de transfusion sanguine chez les patients avec une température centrale maximale > 40°C. Le risque hémorragique reste toutefois théorique et nécessite une surveillance particulière en raison notamment de l'utilisation quasi systématique d'un cathéter de péridurale thoracique pour l'analgésie. En effet, la pose ou le retrait (volontaire ou accidentel) d'un cathéter d'analgésie péridurale dans un contexte d'hémostase altérée expose à un risque, rare mais réel, d'hématome périmédullaire (102,103).

L'impact de l'hyperthermie centrale durant la CHIP semble être faible en peropératoire et se limiter uniquement aux 24 premières heures postopératoires.

Notre faible effectif ne permet pas de mettre en évidence un effet sur les complications postopératoires ou sur la durée de séjour. Nous observons cependant une tendance aux complications pulmonaires. L'association significative de l'hyperthermie peropératoire > 40 °C et l'hypokaliémie postopératoire retrouvée dans l'étude est décrite dans la littérature sur les complications métaboliques de l'hyperthermie (78).

La durée de séjour ne semble pas être modifiée par les variations de températures peropératoires.

Dans cette étude, le taux plasmatique de MMC à 30 minutes après le début de la CHIP n'était pas plus élevé chez les patients avec l'hyperthermie la plus importante. La vasodilatation et la hausse de la perméabilité capillaire liée à l'hyperthermie aurait pu provoquer un passage intravasculaire plus important de la molécule. Tout en sachant qu'un taux plasmatique de MMC à 30 minutes de CHIP supérieur à 572 µg/L est un facteur de risque de thrombopénie postopératoire (104).

Il n'existe, dans la littérature, aucune autre étude ayant traité spécifiquement de la place de l'hyperthermie dans la morbidité d'une chirurgie de cytoréduction suivie d'une CHIP.

L'étude indienne de Balakrishnan et al. a permis d'observer un lien indépendant de la variation de température dans la durée de séjour en unité de soins critiques et la durée de ventilation mécanique (93). Au CHU de Strasbourg, le réveil et l'extubation ont lieu sur la table d'opération ou, au plus tard, en salle de surveillance post-interventionnelle. L'exploitation de la durée de ventilation mécanique n'était donc pas pertinente. La corrélation entre le delta de température peropératoire et la durée de séjour n'a pas été retrouvée dans notre étude car la durée de séjour dans notre étude correspondait au séjour total en chirurgie digestive (soins intensifs et service conventionnel) et n'est donc pas comparable à celle utilisée dans l'autre étude (durée de séjour en soins critiques uniquement).

Le contrôle de l'hyperthermie et de la température corporelle en général, au bloc opératoire s'avère beaucoup plus difficile qu'en réanimation. Les techniques habituelles de convection et de conduction utilisées dans les réanimations doivent faire face à une moindre disponibilité de la surface corporelle du patient sur la table opératoire et du partage de celle-ci avec l'équipe chirurgicale. Il s'y ajoute également une complication supplémentaire qui est la lutte contre l'hypothermie durant toute la phase de cytoréduction. Celle-ci dure plusieurs heures (175 minutes dans notre étude, en temps médian) et les patients se refroidissent. Il est donc nécessaire de mettre d'abord en place un système de réchauffement du patient via les couvertures chauffantes à air pulsée et les réchauffeurs de solutés.

L'hyperthermie apparaît assez rapidement, en quelques minutes dès le début de la circulation du bain de chimiothérapie mais la température maximale n'est atteinte qu'au bout de 75 minutes (temps médian). Ceci permet un délai non négligeable pour l'instauration de mesures de contrôle de température.



## Perspectives

Le cathéter veineux central réfrigérant, non utilisé actuellement au CHU de Strasbourg, pourrait être une solution pouvant palier aux problèmes d'accessibilité à la surface cutanée du patient et de passage rapide d'un état de prévention de l'hypothermie à celui de prévention de l'hyperthermie. En effet, le moniteur relié au cathéter permet de renseigner une température cible qui sera atteinte, que le patient soit en hypothermie ou hyperthermie.

Les principaux facteurs limitant de cette étude sont le faible effectif, son caractère rétrospectif et monocentrique et l'absence de standardisation de gestion de la température ou de la surveillance biologique. Il serait intéressant de la reproduire de manière interventionnelle en comparant la chirurgie avec un groupe au contrôle strict de la température corporelle et un autre avec les procédures habituelles pour le contrôle de l'hyperthermie.

## CONCLUSION

La chirurgie de cytoréduction suivie d'une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale est responsable de nombreuses complications. Notre étude avait pour objectif de mettre en évidence la part de l'hyperthermie peropératoire dans ces complications per- et postopératoires. Les effets de la chimiothérapie, de la chirurgie abdominale majeure et de l'anesthésie sont d'autres facteurs responsables des complications per- et postopératoires mais l'hyperthermie reste un paramètre plus facilement contrôlable.

Nous avons mis en évidence une association statistique significative entre la température centrale maximale peropératoire supérieure à 40 °C et des anomalies de la coagulation représentées par un TP à J0 inférieur à 60% ainsi qu'une thrombopénie (taux de plaquettes à J1

inférieur à 100 G/L). Nous n'avons pas observé de conséquences cliniques de ces modifications qui semblent se résoudre rapidement. Elles ajoutent un risque hémorragique théorique, pouvant impacter la sécurité du patient, notamment concernant la présence du cathéter péridural.

Ces données confirment donc la nécessité de porter une attention toute particulière au maintien d'une normothermie peropératoire avec la mise en place de mesures renforcées de refroidissement en cas d'une durée de circulation de la chimiothérapie intrapéritonéale supérieure à 1 heure.

VU et approuvé  
 Strasbourg, le 01 SEP. 2023  
 Le Doyen de la Faculté de  
 Médecine, Majeutique et Sciences de la Santé  
 Professeur Jean SIBILIA

VU  
 Strasbourg, le 30/08/2023  
 Le président du jury de thèse  
 Professeur Julien POTTECHER

Professeur Julien POTTECHER  
 PU-PH - Chef de Service  
 Service Anesthésie, Réanimation et Médecine Pér-Opératoire  
 HÔPITAL UNIVERSTARIEN DE STRASBOURG  
 HÔPITAL DE PAUCOSTELLE  
 67096 STRASBOURG CEDEX  
 TEL 03 88 10 70 58 - FAX 03 88 12 00 76  
 Email: julien.pottecher@unistra.fr  
 R11998110001437342

## BIBLIOGRAPHIE

1. Benlahfid M, Erguibi D, Elhattabi K, Bensardi F, Khaiz D, Lafriekh R, et al. [Descriptive epidemiology of peritoneal carcinosis of gastrointestinal origin at the Ibn Rochd University Hospital, Casablanca (2008-2010)]. *Pan Afr Med J.* 2017;27:234.
2. Ceelen WP, Flessner MF. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* févr 2010;7(2):108-15.
3. Chang SJ, Bristow RE, Chi DS, Cliby WA. Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* oct 2015;26(4):336-42.
4. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996;82:359-74.
5. Faron M, Macovei R, Goéré D, Honoré C, Benhaim L, Elias D. Linear Relationship of Peritoneal Cancer Index and Survival in Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* janv 2016;23(1):114-9.
6. Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol.* 8 févr 2005;2:3.
7. Kusamura S, Barretta F, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Moran BJ, Levine EA, et al. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Pseudomyxoma Peritonei After Cytoreductive Surgery. *JAMA Surg.* 1 mars 2021;156(3):e206363.
8. Delhorme JB, Sauvinet G, Séverac F, Diab S, Liu D, Rohr S, et al. Peritoneal Metastases of Colorectal Origin Treated with Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: The Efficiency of Mitomycin C. *Ann Surg Oncol.* nov 2022;29(12):7568-76.
9. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer.* nov 2008;44(17):2546-54.
10. Sun X, Li XF, Russell J, Xing L, Urano M, Li GC, et al. Changes in tumor hypoxia induced by mild temperature hyperthermia as assessed by dual-tracer immunohistochemistry. *Radiother Oncol.* août 2008;88(2):269-76.
11. Los G, Sminia P, Wondergem J, Mutsaers PH, Havemen J, ten Bokkel Huinink D, et al. Optimisation of intraperitoneal cisplatin therapy with regional hyperthermia in rats. *Eur J Cancer.* 1991;27(4):472-7.
12. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 15 oct 2003;21(20):3737-43.
13. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 20 avr 2008;26(12):2013-9.
14. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 10 févr 2009;27(5):681-5.

15. Chapalain X, Ozier Y, Le Niger C, McQuilten Z, Huet O, Aubron C. Is there an optimal trade-off between anaemia and red blood cell transfusion in surgical critically ill patients after oncologic surgery? *Vox Sanguinis*. août 2021;116(7):808-20.
16. Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Digestive and Liver Disease*. oct 2019;51(10):1357-63.
17. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, Decullier E, Pocard M, Meunier B, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol*. 10 août 2019;37(23):2028-40.
18. Rau B, Lang H, Königsrainer A, Gockel I, Rau HG, Seeliger H, et al. 13760 The effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) upon cytoreductive surgery (CRS) in gastric cancer (GC) with synchronous peritoneal metastasis (PM): A randomized multicentre phase III trial (GASTRIPEC-I-trial). *Annals of Oncology*. 1 sept 2021;32:S1040.
19. Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Digestive and Liver Disease*. août 2018;50(8):768-79.
20. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 nov 2011;(11):CD005340.
21. Thésaurus - Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire - Ref : RECOKOVAIRETHES19 [Internet]. [cité 10 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Thesaurus-Conduites-a-tenir-initiales-devant-des-patientes-atteintes-d-un-cancer-epithelial-de-l-ovaire2>
22. Alexander HR, Bartlett DL, Pingpank JF, Libutti SK, Royal R, Hughes MS, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery*. juin 2013;153(6):779-86.
23. Alexander HR, Li CY, Kennedy TJ. Current Management and Future Opportunities for Peritoneal Metastases: Peritoneal Mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. août 2018;25(8):2159-64.
24. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3168690/fr/chimiohyperthermie-intraperitoneale-chip-associee-ou-non-a-une-chirurgie-de-cytoréduction-prealable](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3168690/fr/chimiohyperthermie-intraperitoneale-chip-associee-ou-non-a-une-chirurgie-de-cytoréduction-prealable)
25. Alyami M, Kim BJ, Villeneuve L, Vaudoyer D, Képénékian V, Bakrin N, et al. Ninety-day post-operative morbidity and mortality using the National Cancer Institute's common terminology criteria for adverse events better describe post-operative outcome after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *International Journal of Hyperthermia*. 4 juill 2018;34(5):532-7.
26. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. févr 2014;38(2):196-204.

27. Schmidt C, Moritz S, Rath S, Grossmann E, Wiesenack C, Piso P, et al. Perioperative management of patients with cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis: Anesthesia and Cytoreductive Surgery/HIPEC. *J Surg Oncol*. 15 sept 2009;100(4):297-301.
28. Redden M, Wotton K. Third-space fluid shift in elderly patients undergoing gastrointestinal surgery Part I: Pathophysiological mechanisms. *Contemporary Nurse*. 1 juin 2002;12(3):275-83.
29. Heming N, Moine P, Coscas R, Annane D. Perioperative fluid management for major elective surgery. *British Journal of Surgery*. 1 janv 2020;107(2):e56-62.
30. Fleischmann E, Kugener A, Kabon B, Kimberger O, Herbst F, Kurz A. Laparoscopic surgery impairs tissue oxygen tension more than open surgery. *Br J Surg*. mars 2007;94(3):362-8.
31. Mertens zur Borg IR a. M, Lim A, Verbrugge SJC, IJzermans JNM, Klein J. Effect of intraabdominal pressure elevation and positioning on hemodynamic responses during carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic donor nephrectomy: a prospective controlled clinical study. *Surg Endosc*. juin 2004;18(6):919-23.
32. Shime N, Lee M, Hatanaka T. Cardiovascular Changes During Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion: Anesthesia & Analgesia. mai 1994;78(5):938-942.
33. Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills SD, et al. Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: analysis of the american college of surgeons national surgical quality improvement program. *JAMA Surg*. févr 2014;149(2):170-5.
34. Esquivel J, Angulo F, Bland RK, Stephens AD, Sugarbaker PH. Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open « coliseum technique ». *Ann Surg Oncol*. mai 2000;7(4):296-300.
35. WFSA Resource Library [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Anaesthesia for Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). Disponible sur: <https://resources.wfsahq.org/atotw/anaesthesia-for-cytoreductive-surgery-with-hyperthermic-intraperitoneal-chemotherapy-hipec/>
36. Raspe C, Piso P, Wiesenack C, Bucher M. Anesthetic management in patients undergoing hyperthermic chemotherapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. juin 2012;25(3):348-55.
37. Elgendy H, Iqbal M, Youssef T, Alzahrani A, Rugaan A. Optimizing risk factors influence Intensive Care stay after Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy? An observational cohort study. *Cancer Treatment and Research Communications*. 1 janv 2022;33:100653.
38. Cooksley TJ, Haji-Michael P. Post-operative critical care management of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World Journal of Surgical Oncology*. 19 déc 2011;9(1):169.
39. Owusu-Agyemang P, Soliz J, Hayes-Jordan A, Harun N, Gottumukkala V. Safety of Epidural Analgesia in the Perioperative Care of Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 1 mai 2014;21(5):1487-93.
40. Prolonged perioperative thoracic epidural analgesia may improve survival after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A comparative study - *European Journal of Surgical Oncology* [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.ejso.com/article/S0748-7983\(18\)31286-1/fulltext](https://www.ejso.com/article/S0748-7983(18)31286-1/fulltext)

41. Vorgias G, Iavazzo C, Mavromatis J, Leontara J, Katsoulis M, Kalinoglou N, et al. Determination of the necessary total protein substitution requirements in patients with advanced stage ovarian cancer and ascites, undergoing debulking surgery. Correlation with plasma proteins. *Ann Surg Oncol*. juin 2007;14(6):1919-23.
42. Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Mulrow CD, Dhanda R, Sapp J, Page CP. Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. *J Gen Intern Med*. 1 déc 1995;10(12):671-8.
43. Preti V, Chang D, Sugarbaker PH. Pulmonary Complications following Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy in 147 Consecutive Patients. *Gastroenterology Research and Practice*. 13 août 2012;2012:e635314.
44. Liesenfeld LF, Brandl A. Influence of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on renal blood perfusion. *Langenbecks Arch Surg*. 24 mai 2023;408(1):207.
45. Kusamura S, Baratti D, Younan R, Laterza B, Oliva GD, Costanzo P, et al. Impact of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Systemic Toxicity. *Ann Surg Oncol*. 1 sept 2007;14(9):2550-8.
46. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, et al. Intraperitoneal Chemohyperthermia Using a Closed Abdominal Procedure and Cytoreductive Surgery for the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis: Morbidity and Mortality Analysis of 216 Consecutive Procedures. *Ann Surg Oncol*. 1 sept 2003;10(8):863-9.
47. Wajekar AS, Solanki SL, Patil VP. Postoperative complications and critical care management after cytoreduction surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A systematic review of the literature. *World J Crit Care Med*. 9 nov 2022;11(6):375-86.
48. Cloyd JM, Abdel-Misih S, Hays J, Dillhoff ME, Pawlik TM, Schmidt C. Impact of Synchronous Liver Resection on the Perioperative Outcomes of Patients Undergoing CRS-HIPEC. *J Gastrointest Surg*. sept 2018;22(9):1576-84.
49. Cascales-Campos PA, Sánchez-Fuentes PA, Gil J, Gil E, López-López V, Rodríguez Gomez-Hidalgo N, et al. Effectiveness and failures of a fast track protocol after cytoreduction and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancies. *Surgical Oncology*. 1 déc 2016;25(4):349-54.
50. Malfroy S, Wallet F, Maucourt-Boulch D, Chardonnal L, Sens N, Friggeri A, et al. Complications after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis: Risk factors for ICU admission and morbidity prognostic score. *Surgical Oncology*. mars 2016;25(1):6-15.
51. Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, Hobbhahn J, Bucher M. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia*. avr 2008;63(4):389-95.
52. Hurdle H, Bishop G, Walker A, Moazeni A, Paloucci EO, Temple W, et al. Coagulation after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a retrospective cohort analysis. *Can J Anaesth*. nov 2017;64(11):1144-52.

53. Sommariva A, Tonello M, Migliori E, Pizzolato E, Cenzi C, Mirabella M, et al. HIPEC as a risk factor for postoperative coagulopathy after cytoreductive surgery for peritoneal metastases. *Updates Surg.* oct 2022;74(5):1715-23.
54. Dranichnikov P, Mahteme H, Cashin PH, Graf W. Coagulopathy and Venous Thromboembolic Events Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(12):7772-82.
55. Sund-Levander M, Forsberg C, Wahren LK. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. *Scandinavian Journal of Caring Sciences.* 2002;16(2):122-8.
56. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med.* avr 2008;36(4):1330-49.
57. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 juill 2023]. Prise en charge de la fièvre chez l'enfant. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2674284/fr/prise-en-charge-de-la-fievre-chez-l-enfant](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2674284/fr/prise-en-charge-de-la-fievre-chez-l-enfant)
58. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Critical Care.* 14 juill 2016;20(1):200.
59. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med.* 20 juin 2002;346(25):1978-88.
60. Blomqvist A, Engblom D. Neural Mechanisms of Inflammation-Induced Fever. *Neuroscientist.* août 2018;24(4):381-99.
61. Sommet A. <https://biologiedelapeau.fr>. 2013 [cité 11 juill 2023]. La thermorégulation. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article75>
62. Asmara IGY. Diagnosis and Management of Heatstroke. *Acta Medica Indonesiana.* 14 avr 2020;52(1):90.
63. Horseman MA, Rather-Conally J, Saavedra C, Surani S. A case of severe heatstroke and review of pathophysiology, clinical presentation, and treatment. *J Intensive Care Med.* 2013;28(6):334-40.
64. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 1 juill 2002;43(1):33-56.
65. Roti Roti JL. Cellular responses to hyperthermia (40-46 degrees C): cell killing and molecular events. *Int J Hyperthermia.* févr 2008;24(1):3-15.
66. Lambert GP. Role of Gastrointestinal Permeability in Exertional Heatstroke. *Exercise and Sport Sciences Reviews.* oct 2004;32(4):185.
67. Kiyatkin EA, Sharma HS. Permeability of the blood-brain barrier depends on brain temperature. *Neuroscience.* 7 juill 2009;161(3):926-39.
68. Bynum G, Brown J, Dubose D, Marsili M, Leav I, Pistole TG, et al. Increased survival in experimental dog heatstroke after reduction of gut flora. *Aviat Space Environ Med.* août 1979;50(8):816-9.

69. 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*. févr 2001;280(2):H509-521.
70. 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*. août 2009;35(8):1454-8.
71. Argaud L, Ferry T, Le QH, Marfisi A, Ciorba D, Achache P, et al. Short- and long-term outcomes of heatstroke following the 2003 heat wave in Lyon, France. *Arch Intern Med*. 12 nov 2007;167(20):2177-83.
72. Atha WF. Heat-Related Illness. *Emergency Medicine Clinics of North America*. nov 2013;31(4):1097-108.
73. Mustafa S, Elgazzar AH, Essam H, Gopinath S, Mathew M. Hyperthermia alters kidney function and renal scintigraphy. *Am J Nephrol*. 2007;27(3):315-21.
74. Badoer E. Role of the hypothalamic PVN in the regulation of renal sympathetic nerve activity and blood flow during hyperthermia and in heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. avr 2010;298(4):F839-46.
75. Akhtar MJ, al-Nozha M, al-Harhi S, Nouh MS. Electrocardiographic abnormalities in patients with heat stroke. *Chest*. août 1993;104(2):411-4.
76. Atar S, Rozner E, Rosenfeld T. Transient cardiac dysfunction and pulmonary edema in exertional heat stroke. *Mil Med*. août 2003;168(8):671-3.
77. Zahger D, Moses A, Weiss AT. Evidence of prolonged myocardial dysfunction in heat stroke. *Chest*. mai 1989;95(5):1089-91.
78. WFSA Resource Library [Internet]. [cité 15 juill 2023]. Diagnosis and management of heat stroke. Disponible sur: <https://resources.wfsahq.org/atotw/diagnosis-and-management-of-heat-stroke/>
79. Boersma LV, Leyten QH, Meijer JW, Strubbe EJ, Bosch FH. Cerebral hemorrhage complicating exertional heat stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. juin 1998;100(2):112-5.
80. Fushimi Y, Taki H, Kawai H, Togashi K. Abnormal hyperintensity in cerebellar efferent pathways on diffusion-weighted imaging in a patient with heat stroke. *Clin Radiol*. avr 2012;67(4):389-92.
81. Kaewput W, Thongprayoon C, Petnak T, Cato LD, Chewcharat A, Boonpheng B, et al. Inpatient burden and mortality of heatstroke in the United States. *Int J Clin Pract*. avr 2021;75(4):e13837.
82. Grogan H, Hopkins PM. Heat stroke: implications for critical care and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. mai 2002;88(5):700-7.
83. Saissy JM. Liver transplantation in a case of fulminant liver failure after exertion. *Intensive Care Med*. août 1996;22(8):831.
84. 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*. 1 août 1998;129(3):173-81.
85. Gader AM, al-Mashhadani SA, al-Harthy SS. Direct activation of platelets by heat is the possible trigger of the coagulopathy of heat stroke. *Br J Haematol*. janv 1990;74(1):86-92.



86. Iba T, Connors JM, Levi M, Levy JH. Heatstroke-induced coagulopathy: Biomarkers, mechanistic insights, and patient management. *EClinicalMedicine*. 22 janv 2022;44:101276.
87. Herpertz GU, Nykamp L, Radke OC. Letaler Hitzeschock mit disseminierter intravasaler Koagulopathie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. janv 2022;57(01):68-78.
88. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, Higgins MS, Olson KF, Kelly S, et al. Perioperative Maintenance of Normothermia Reduces the Incidence of Morbid Cardiac Events: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 9 avr 1997;277(14):1127-34.
89. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The Effects of Mild Perioperative Hypothermia on Blood Loss and Transfusion Requirement. *Anesthesiology*. 1 janv 2008;108(1):71-7.
90. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med*. 9 mai 1996;334(19):1209-15.
91. Moslemi-Kebria M, El-Nashar SA, Aletti GD, Cliby WA. Intraoperative hypothermia during cytoreductive surgery for ovarian cancer and perioperative morbidity. *Obstet Gynecol*. mars 2012;119(3):590-6.
92. Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, Al-Niaimi A, Alyami M, Balonov K, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced recovery after surgery (ERAS®) Society Recommendations — Part I: Preoperative and intraoperative management. *European Journal of Surgical Oncology*. 1 déc 2020;46(12):2292-310.
93. Balakrishnan KP, Survesan S. Anaesthetic management and perioperative outcomes of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A retrospective analysis. *Indian J Anaesth*. mars 2018;62(3):188-96.
94. Bouchama A, Dehbi M, Chaves-Carballo E. Cooling and hemodynamic management in heatstroke: practical recommendations. *Critical Care*. 12 mai 2007;11(3):R54.
95. 062\_rousseau.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2023]. Disponible sur: [https://docs.google.com/viewer?url=https%3A%2F%2Fwww.sfmu.org%2Fupload%2F70\\_formation%2F02\\_formation%2F02\\_congres%2Furgences%2Furgences2008%2Fdonnees%2Fpdf%2F062\\_rousseau.pdf](https://docs.google.com/viewer?url=https%3A%2F%2Fwww.sfmu.org%2Fupload%2F70_formation%2F02_formation%2F02_congres%2Furgences%2Furgences2008%2Fdonnees%2Fpdf%2F062_rousseau.pdf)
96. Chan YK, Mamat M. Management of heat stroke. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 1 juin 2015;5(2):65-9.
97. Pérez G, Manrique G, García J, de la Mata S, Sanz D, López-Herce J. Use of a Servo-Controlled Cooling Gel Pad System to Regulate Body Temperature in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. déc 2020;21(12):e1094-8.
98. Pichon N, Amiel JB, François B, Dugard A, Etchecopar C, Vignon P. Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Crit Care*. 2007;11(3):R71.
99. Alne T. Therapeutic Hypothermia: Comparing Surface vs Intravascular Cooling. *Dimens Crit Care Nurs*. 2020;39(1):12-22.

100. Andremont O, du Cheyron D, Terzi N, Daubin C, Seguin A, Valette X, et al. Endovascular cooling versus standard femoral catheters and intravascular complications: A propensity-matched cohort study. *Resuscitation*. mars 2018;124:1-6.
101. Admin B. Place de l'hypothermie thérapeutique en réanimation - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2012 [cité 13 août 2023]. Disponible sur: <https://sfar.org/place-de-lhypothermie-therapeutique-en-reanimation/>
102. Miyazaki M, Takasita M, Matsumoto H, Sonoda H, Tsumura H, Torisu T. Spinal epidural hematoma after removal of an epidural catheter: case report and review of the literature. *J Spinal Disord Tech*. déc 2005;18(6):547-51.
103. Admin B. Les blocs périmédullaires chez l'adulte - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://sfar.org/les-blocs-perimedullaires-chez-ladulte/>
104. Kemmel V, Mercoli HA, Meyer N, Brumaru D, Romain B, Lessinger JM, et al. Mitomycin C Pharmacokinetics as Predictor of Severe Neutropenia in Hyperthermic Intraperitoneal Therapy. *Ann Surg Oncol*. déc 2015;22 Suppl 3:S873-879.

## DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

mathématiques et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : YILMAZ Prénom : ELIF

Ayant été informé(e) qu'en empruntant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

J'atteste sur l'honneur :

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'en cours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'en cours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale : *Elif*

À Strasbourg, le 30/08/2023

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.