

Université de Montréal

Exploration génétique de la mortalité liée à la chaleur dans la UK Biobank : une étude d'association pangénomique

par Sabrina Jeanveaux

Département de médecine sociale et préventive
École de santé publique de l'Université de Montréal

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en épidémiologie

Juin 2023

© Sabrina Jeanveaux, 2023

Résumé

Contexte

Depuis plusieurs années, la fréquence et l'amplitude des températures chaudes extrêmes ont augmenté partout dans le monde. Ces événements de chaleur extrême ont d'importants effets sur la santé. Pour ne citer qu'un exemple, la canicule de l'été 2003 en Europe a causé plus de 70 000 décès supplémentaires. La pression sélective dans l'évolution humaine conduisant à l'adaptation au climat a été mise en évidence par l'étude de Wyckelsma et al. rapportant que la variante de fonction rs1815739 au niveau du gène ACTN3 offre une résilience au froid grâce à la génération de chaleur musculaire. Cela confirme la pertinence de notre étude pangénomique visant à identifier des facteurs génétiques modifiant le risque de décès lors de températures chaudes extrêmes.

Méthodes

Nous avons mené une étude cas-témoins à partir des données de la UK Biobank, qui compte environ 500 000 participants, pour recueillir les géotypes et les informations sur les lieux et dates de décès essentiels à notre étude. Les données environnementales de 2006 à 2020 ont été extraites du *Met Office Integrated Data Archive System UK Hourly Temperature*. Pour chaque décès, 4 individus témoins ont été sélectionnés aléatoirement parmi les individus de la UK Biobank ayant survécu jusqu'à la fin de la période de suivi. Nous avons effectué une analyse de régression logistique conditionnelle pour évaluer l'effet d'interaction entre les variants génétiques et l'exposition à la chaleur (dépassement du seuil de température extrême).

Résultats

Nous avons recensé 27 284 décès entre 2006 et 2020, dont 939 sont survenus lors de dépassement du seuil de température extrême. Notre analyse pangénomique a identifié les variants génétiques rs1851364 sur le chromosome 3 et rs147921336 sur le chromosome 18 modifiant l'effet du dépassement du seuil de chaleur extrême sur l'augmentation du risque de décès ($P < 5 \times 10^{-8}$). La présence d'au moins un allèle C pour chacun de ces variants génétiques double le risque de mortalité lors d'une exposition à la chaleur.

Conclusion

La génétique semble moduler l'effet des températures chaudes extrêmes associé à une augmentation du risque de décès chez l'humain. Ces résultats contribuent à une meilleure connaissance des mécanismes biologiques impliqués dans la susceptibilité aux températures extrêmes.

Mots-clés : Chaleur, génétique, décès

Abstract

Context

In recent years, the frequency and amplitude of extreme heat events have increased worldwide. These extreme heat events have significant effects on health. To take just one example, the 2003 heatwave in Europe caused over 70,000 additional deaths. The selective pressure in human evolution leading to climate adaptation was highlighted by the study of Wyckelsma et al. reporting that the function variant rs1815739 at the level of the ACTN3 gene offers resilience to cold through muscle heat generation. This supports the relevance of our genome-wide study aimed at identifying genetic factors modifying the risk of death during extreme hot temperatures.

Methods

We conducted a case-control study using data from the UK Biobank, which includes over 500,000 participants, to obtain information on genotypes and locations and dates of deaths required for our study. Environmental data from 2006 to 2020 were extracted from the Met Office Integrated Data Archive System UK Hourly Temperature. For each death, 4 control individuals were selected randomly from the pool of individuals in the UK Biobank who survived to the end of our study's follow-up period. We performed a conditional logistic regression analysis to assess the interaction effect between genetic variants and heat exposure (exceeding the extreme temperature threshold).

Results

There were 27,284 deaths that occurred between 2006 and 2020, 939 of which occurred when the extreme temperature threshold was exceeded. Our genome-wide analysis identified that genetic variants rs1851364 on chromosome 3 and rs147921336 on chromosome 18 modified

the effect of exceeding the extreme heat threshold on the increased risk of death ($P < 5 \times 10^{-8}$). The presence of at least one allele C for each of these genetic variants doubles the risk of mortality during heat exposure.

Conclusion

Genetics seems to modulate the effect of extreme hot temperatures associated with an increased risk of death in humans. These results contribute to a better understanding of the biological mechanisms involved in susceptibility to extreme temperatures.

Keywords : Heat, genetic, death

Table des matières

Résumé.....	1
Abstract.....	3
Table des matières.....	5
Liste des tableaux.....	8
Liste des figures.....	9
Liste des sigles.....	12
Liste des abréviations.....	13
Remerciements.....	15
Chapitre I- Introduction.....	16
1. Contexte.....	16
2. Organisation du mémoire.....	17
Chapitre II- Recensement des écrits.....	18
1. Tendance des températures extrêmes et des vagues de chaleur.....	18
1.1 Dans le monde.....	18
1.2 Canada.....	19
1.3 Québec.....	20
1.4 Royaume-Uni.....	20
2. Décès en période de températures chaudes extrêmes.....	22
2.1 Épidémiologie descriptive.....	22
2.2 Facteurs de risque.....	23
2.2.1 Âge.....	23
2.2.2 Sexe.....	24
2.2.3 Statut socio-économique.....	26
2.2.4 Urbanisation.....	28
2.2.5 Maladies chroniques.....	29
3. Réponses physiologiques à la chaleur extrême.....	31
3.1 Acclimatation à la chaleur.....	32
4. Adaptation génétique aux températures.....	33
5. Retour sur la littérature.....	35

Chapitre III – Méthodologie	36
1. Objectif	36
2. Devis et source de données	36
3. Considérations éthiques	37
4. Variables d'intérêt.....	37
4.1 Issue	37
4.2 Exposition	38
4.2.1 Données génétiques	38
4.2.2 Données de température.....	39
5. Description de la population étudiée.....	42
6. Extraction des données de températures	42
7. Analyse d'association pangénomique.....	43
7.1 Contrôle qualité.....	43
7.2 Analyse statistique	46
8. Méta-analyse	48
9. Modèles alternatifs.....	48
9.1 Test conjoint.....	48
9.2 Analyse de cas croisé	49
10. Analyse de sensibilité	50
11. Étude de pression sélective	53
Chapitre IV – Résultats	54
1. Description de la population étudiée.....	54
2. Analyse d'association pangénomique.....	55
2.1 Participants associés à un PCT	55
2.2 Participants non associés à un PCT	57
3. Méta-analyse	59
4. Modèles alternatifs.....	64
5. Analyse de sensibilité	70
Chapitre V – Discussion	86
1. Discussion des résultats	86
2. Comparaison avec la littérature	89

3. Forces	92
4. Limites et biais	94
4.1 Validité externe	94
4.2 Biais du participant volontaire sain.....	95
4.3 Biais d'information	96
4.4 Biais de confusion.....	97
5. Implications de santé publique/Perspectives	97
6. Conclusion	98
Bibliographie.....	i
Annexe 1 – Certificat d'éthique.....	xix

Liste des tableaux

Tableau I.	Indice de Charlson pour chaque catégorie de maladie (Quan et al., 2005).	51
Tableau II.	Description de la population tirée de la UK Biobank.	54
Tableau III.	Nombre de cas et témoins selon l'exposition à la température dépassant le seuil de température extrême.	55
Tableau IV.	Effet des variants génétiques sur le risque de décès selon l'exposition à la température dépassant le seuil de température extrême.	63
Tableau V.	Association entre le décès et le dépassement du seuil de température pour chaque génotype des variants génétiques avec une analyse de cas croisé stratifiée dans le temps (modèle bidirectionnel).	69
Tableau VI.	Statistiques univariées et multivariées des covariables incluses dans l'analyse de sensibilité ajustant pour l'état de santé des participants.	73
Tableau VII.	Statistiques multivariées des covariables incluses dans l'analyse de sensibilité stratifiée pour le dépassement du seuil de température chaude extrême ajustant pour l'état de santé des participants.	76
Tableau VIII.	Statistiques multivariées des covariables incluses dans l'analyse de sensibilité stratifiée pour le non-dépassement du seuil de température chaude extrême ajustant pour l'état de santé des participants.	79
Tableau IX.	Association entre le décès et le dépassement du seuil de température pour chaque génotype des variants génétiques dans l'analyse de sensibilité ajustant pour l'état de santé des participants.	83
Tableau X.	Fréquence allélique de l'allèle alternatif du variant rs1851364.	84
Tableau XI.	Statistique iHS dans les populations africaines	84

Liste des figures

- Figure 1. Seuil de températures extrêmes par région pour une vague de chaleur au Royaume-Uni, défini par le Met Office..... 41
- Figure 2. Sélection des contrôles à un intervalle hebdomadaire fixe avant et après le jour cas
50
- Figure 2. Graphique de *Manhattan* du $-\log_{10}$ de la valeur p du terme d'interaction entre 10 094 079 variants génétiques et le dépassement du seuil de température extrême dans l'analyse d'association génétique chez 117 650 participants (N= 23 530 décès) hospitalisés dans un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Le modèle décès \sim SNP + SNP*température + sexe + âge + région + seuil + PC1 + PC2 + PC3 + PC4 + PC5 + PC6 + PC7 + PC8 + PC9 + PC10 a été analysé à l'aide de l'outil *genetest*. Le seuil de significativité est 5e-08. 56
- Figure 3. Graphique *Q-Q* du $-\log_{10}$ de la valeur p du terme d'interaction entre 10 094 079 variants génétiques et le dépassement du seuil de température extrême chaude dans l'analyse d'association génétique chez 117 650 participants (N= 23 530 décès) hospitalisés dans un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Le modèle décès \sim SNP + SNP*température + sexe + âge + région + seuil + PC1 + PC2 + PC3 + PC4 + PC5 + PC6 + PC7 + PC8 + PC9 + PC10 a été analysé à l'aide de l'outil *genetest*. 57
- Figure 4. Graphique de *Manhattan* du $-\log_{10}$ de la valeur p du terme d'interaction entre 9 976 427 variants génétiques et le dépassement du seuil de température extrême dans l'analyse d'association génétique chez 18 770 participants (N= 3 754 décès) n'étant pas associés à un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Le modèle décès \sim SNP + SNP*température + sexe + âge + région + seuil + PC1 + PC2 + PC3 + PC4 + PC5 + PC6 + PC7 + PC8 + PC9 + PC10 a été analysé à l'aide de l'outil *genetest*. Le seuil de significativité est 5e-08. 58
- Figure 5. Graphique *Q-Q* du $-\log_{10}$ de la valeur p du terme d'interaction entre 9 976 427 variants génétiques et le dépassement du seuil de température extrême chaude dans l'analyse d'association génétique chez 18 770 participants (N= 3 754 décès) n'étant pas associés à un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Le modèle décès

~ SNP + SNP*température + sexe + âge + région + seuil + PC1 + PC2 + PC3 + PC4 + PC5 + PC6 + PC7 + PC8 + PC9 + PC10 a été analysé à l'aide de l'outil *genetest*. 59

Figure 6. Graphique de *Manhattan* du $-\log_{10}$ de la valeur p dans la méta-analyse de l'association entre les variants génétiques et l'exposition du dépassement du seuil de température extrême chez 117 650 participants (N= 23 530 décès) dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Cette analyse a été effectuée à l'aide de l'outil GWAMA avec un seuil de $5e-08$ pour combiner les études d'association génétique considérant les individus liés à un PCT et les individus n'étant pas associés à un PCT..... 60

Figure 7. Graphique *Q-Q* du $-\log_{10}$ de la valeur p dans la méta-analyse de l'association entre les variants génétiques et l'exposition du dépassement du seuil de température extrême chez 117 650 participants (N= 23 530 décès) dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Cette analyse a été effectuée à l'aide de l'outil GWAMA avec un seuil de $5e-08$ pour combiner les études d'association génétique considérant les individus liés à un PCT et les individus n'étant pas associés à un PCT. 61

Figure 8. Graphique de *Manhattan* du $-\log_{10}$ de la valeur p dans le test conjoint de l'association entre les variants génétiques et l'exposition du dépassement du seuil de température extrême chez 117 650 participants (N= 23 530 décès) associés à un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Le seuil de significativité est $5e-08$ 64

Figure 9. Graphique *Q-Q* du $-\log_{10}$ de la valeur p dans le test conjoint de l'association entre les variants génétiques et l'exposition du dépassement du seuil de température extrême chez 117 650 participants (N= 23 530 décès) associés à un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. 65

Figure 10. Graphique de *Manhattan* du $-\log_{10}$ de la valeur p dans le test conjoint de l'association entre les variants génétiques et l'exposition du dépassement du seuil de température extrême chez 18 770 participants (N= 3 754 décès) n'étant pas associés à un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Le seuil de significativité est $5e-08$ 66

Figure 11. Graphique *Q-Q* du $-\log_{10}$ de la valeur p dans le test conjoint de l'association entre les variants génétiques et l'exposition du dépassement du seuil de température extrême

chez 18 770 participants (N= 3 754 décès) n'étant pas associés à un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. 67

Figure 12. Graphique de *Manhattan* du $-\log_{10}$ de la valeur p dans la méta-analyse de l'association entre les variants génétiques et l'exposition du dépassement du seuil de température extrême chez 117 650 participants (N= 23 530 décès) dispersés dans 12 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Cette analyse a été effectuée à l'aide de l'outil GWAMA avec un seuil de $5e-08$ pour combiner les études d'association génétique considérant les individus liés à un PCT et les individus n'étant pas associés à un PCT. 70

Figure 13. Graphique *Q-Q* du $-\log_{10}$ de la valeur p du terme d'interaction entre 10 093 474 variants génétiques et le dépassement du seuil de température extrême chaude dans l'analyse d'association génétique chez 47 060 participants (N= 23 530 décès, ratio 1 :1) hospitalisés dans un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Le modèle décès \sim SNP + SNP*température + sexe + âge + région + seuil + PC1 + PC2 + PC3 + PC4 + PC5 + PC6 + PC7 + PC8 + PC9 + PC10 a été analysé à l'aide de l'outil genetest. 71

Figure 14. Distribution de la fréquence allélique du variant rs1851364 dans la population mondiale (Machiela & Chanock, 2015). 85

Figure 15. Distribution de la fréquence allélique du variant rs147921336 dans la population mondiale (Machiela & Chanock, 2015). 86

Liste des sigles

ACB: « African Caribbean in Barbados »
ASW: « African Ancestry in SW USA »
CEU: « Central European of Utah »
ESN: « Esan in Nigeria »
GWAMA : « Genome-Wide Association Meta-Analyse »
GWD: « Gambian in Western Division –Mandinka »
HR : « Hazard ratio »
IC: Intervalle de confiance
iHS: « Integrated haplotype score »
IRSC: Instituts de recherche en santé du Canada
LWK : « Luhya in Webuye, Kenya »
Midas: Met Office Integrated Data Archive System
MSL: « Mende in Sierra Leone »
PC : Composante principale
PCT : Centre de soins primaire (« Primary care trust »)
OR : « Odds ratio »
Q-Q: quantile-quantile
SNP : « Single nucleotide polymorphisms »
UK : « United Kingdom »
YRI: « Yoruba in Ibadan, Nigeria »

Liste des abréviations

c.-à-d.. : c'est-à-dire

Et al. : et autres

Etc. : Et cætera

Ce mémoire est dédié à mes parents qui m'ont enseigné la détermination et la résilience dans tous les projets de la vie et à mon copain qui a cru en moi depuis le tout début.

Remerciements

J'aimerais remercier ma directrice de recherche, Marie-Pierre Dubé, pour avoir accepté de superviser mon projet de recherche de maîtrise. Son implication et ses précieux conseils m'ont permis de me surpasser en tant que chercheur, mais surtout en tant que personne. Marie-Pierre m'a encouragée à avoir confiance en mes compétences et j'en suis sincèrement reconnaissante.

J'aimerais aussi souligner l'aide de mes collègues de laboratoire. Mes remerciements vont à Géraldine Asselin pour sa patience durant mon apprentissage sur les études d'association pangénomique, Amina Barhdadi pour les multiples leçons de statistique, Marie-Christyne pour son support avec les concepts épidémiologiques et la préparation des données, Johanna Sandoval pour son aide avec le logiciel R et Louis-Philippe Lemieux Perreault pour son expertise en bioinformatique.

J'aimerais remercier la UK Biobank de m'avoir fourni les données des participants de la cohorte. Ce projet de recherche n'aurait pas été possible sans leur contribution. De plus, je remercie les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour le financement de mon projet de maîtrise.

Finalement, je remercie ma famille et mon copain pour leurs encouragements constants durant mes études. Maman, Papa, Chanelle (Louis), Ilyana, Bianca (J-C), Tommy, Sarah (Xavier), Hugo et ma belle-famille, vous m'avez donné la force de compléter mon projet de recherche de maîtrise. Je n'aurai jamais assez de mots pour vous remercier.

Chapitre I- Introduction

1. Contexte

Depuis plusieurs années, la fréquence et l'amplitude des températures chaudes extrêmes ont augmenté partout dans le monde. En effet, les experts prédisent que le nombre de jours dépassant le seuil de température extrême ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années (Patz et al., 2014). Ces événements de températures extrêmes ont d'importants effets sur la santé des humains. Par exemple, la canicule de l'été 2003 en Europe a causé plus de 70 000 décès supplémentaires dans le monde. Dans certaines régions de l'Europe, la fréquence de décès quotidien aurait même doublé causant plus de 2000 décès supplémentaires au Royaume-Uni (Robine et al., 2008).

Lorsque l'humain est exposé régulièrement à un stimulus de son environnement, la génétique va s'adapter pour optimiser la probabilité de survie de l'humain dans ces conditions environnementales. Présentement, la littérature présente peu d'évidences concernant une pression sélective chez l'humain visant une acclimatation aux températures chaudes extrêmes. Cependant, l'impact de la chaleur sur la santé des humains appuie l'importance d'étudier le rôle de la génétique dans la réponse aux températures chaudes extrêmes. De plus, une étude a révélé des changements dans la fréquence allélique de plusieurs gènes impliqués dans la régulation de l'insaturation des acides gras chez les personnes vivant dans un environnement froid (Hancock et al., 2010). Ces évidences ont mené à la construction de ce projet de recherche qui vise à identifier les variants génétiques modulant l'effet des températures chaudes extrêmes associé à une augmentation du risque de décès.

2. Organisation du mémoire

Ce mémoire a été écrit dans un format traditionnel selon les instructions du Guide de présentation des mémoires et des thèses de la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales de l'Université de Montréal conformément aux règlements du Département de Médecine Sociale et Préventive de l'École de Santé Publique de l'Université de Montréal. Le chapitre II présente un recensement des écrits abordant les évidences récentes sur l'exposition étudiée (c.-à-d. les températures chaudes extrêmes et la génétique), ainsi que l'issue (c.-à-d. le décès). Le chapitre III décrit la méthodologie employée pour effectuer ce projet de recherche. Le chapitre IV présente les résultats des analyses. Le chapitre V détaille l'interprétation des résultats, ainsi que les forces et les limites de l'étude. Finalement, le chapitre 6 conclut le mémoire en résumant les découvertes. Les références utilisées pour la rédaction de ce mémoire se trouvent à la fin.

Chapitre II- Recensement des écrits

1. Tendances des températures extrêmes et des vagues de chaleur

1.1 Dans le monde

Depuis plusieurs années, la fréquence et l'amplitude des températures chaudes extrêmes ont augmenté partout dans le monde. En 2014, une étude effectuée aux États-Unis a tenté de prédire cette tendance de températures extrêmes et a révélé que le nombre de jours dépassant le seuil de température extrême (32 degrés Celsius) à New York passera de 13 pour les années 1960-1999 à 39 en 2046 (Patz et al., 2014). Cette hausse des températures ambiantes menace la santé des humains a mené à la création de l'Accord de Paris adopté par 193 pays et l'Union européenne en 2016. Un des objectifs de ce traité était de limiter l'augmentation des températures mondiales à 2 degrés Celsius depuis l'époque préindustrielle (1890) en réduisant les émissions de gaz à effet de serre (Nations Unies, 2023). Malgré les efforts des institutions gouvernementales pour ralentir le réchauffement climatique, les périodes de chaleur extrême ne cessent d'augmenter. En 2021, le Rapport annuel sur le climat mondial de l'Agence américaine d'observation océanique et atmosphérique a révélé que depuis 1880, la température augmente à un taux moyen de 0,08 degré Celsius chaque décennie (Menne et al., 2018).

Lorsque la température dépasse le seuil de température extrême établi pour plusieurs jours consécutifs, cette période de chaleur intense est définie comme une vague de chaleur (Costello et al., 2009). Plusieurs événements historiques de chaleur extrême ont eu des effets néfastes sur l'environnement et la santé des humains (Romanello et al., 2022).

Particulièrement, on note des vagues de chaleur marquantes et dévastatrices à Chicago en 1995 (Semenza et al., 1996), en Europe en 2003 (Robine et al., 2008) et au nord-ouest de l'Amérique en 2021 (Thompson et al., 2022) qui ont battu des records de températures extrêmes et entraîné des conséquences importantes sur la santé publique, l'environnement et les infrastructures.

1.2 Canada

En 2021, la température moyenne au Canada avait déjà augmenté de 2,1 degrés Celsius comparativement aux années 1961 à 1990, une époque de référence où les températures étaient normales (Environment and Climate Change Canada, 2022). Au Canada, le réchauffement climatique est deux fois plus rapide que dans le reste du monde en raison de la diminution de la neige et la fonte des glaciers qui augmente la surface pouvant absorber la chaleur (Bush & S. Lemmen, 2019). Basé sur des modèles de climat fiables (Environment and Climate Change Canada, 2017), les experts ont prédit en 2018 que le réchauffement climatique pourrait atteindre 5,4 degrés Celsius d'ici 2090, selon le niveau d'émission de gaz à effet de serre (Environment and Climate Change Canada, 2018). Le nombre de jours atteignant des températures chaudes élevées continuera d'augmenter considérablement, menant à trois fois plus de journées où la température dépasse 30 degrés Celsius par année. Par exemple, entre 2041 et 2060, on prédit jusqu'à 54 journées par année où la température sera au-dessus de 30 degrés Celsius dans certaines régions de l'Ontario, comparativement à 18 journées pour l'époque de référence de 1961 à 1990 (Health Canada, 2020).

Une vague de chaleur meurtrière a eu lieu à l'été 2021 en Colombie-Britannique lors de laquelle les températures ambiantes ont battu des records pendant plusieurs jours. Par exemple, dans la région de Lytton, la température a atteint 49,6 degrés Celsius dépassant le record enregistré à Saskatchewan en 1937 (Environment and Climate Change Canada, 2021). Notamment, on a recensé un taux de décès 95% plus élevé durant cette période de chaleur extrême, soit environ 740 décès supplémentaires (M. J. Lee et al., 2023).

1.3 Québec

Au Québec, les données appuient ces changements climatiques importants avec des prédictions de températures atteignant au moins 30 degrés Celsius pour 6 fois plus de journées par année d'ici la fin du XXI^e siècle (Health Canada, 2020). En effet, on observe une augmentation du réchauffement climatique menant à des saisons estivales marquées par des températures chaudes plus extrêmes, comme l'été 2018 au Québec où les températures ont battu un record maintenu depuis 146 ans (Ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques, 2019). Le Consortium sur la climatologie régionale et l'adaptation aux changements climatiques évalue que les températures moyennes annuelles augmenteront de 4 degrés Celsius au Québec d'ici 2050 (Ouranos, 2015).

1.4 Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, les données climatiques sont collectées par le Met Office, un organisme météorologique fournissant les prévisions météorologiques et l'information sur le climat à l'échelle nationale (Met Office, 2023). Suivant les tendances du réchauffement

climatique des autres pays, les températures quotidiennes enregistrées par le Met Office augmentent considérablement au fil du temps. Un nouveau record a été atteint en juillet 2022 à Coningsby avec une température maximale quotidienne de 40,3 degrés Celsius battant le record précédent de 28,7 degrés Celsius enregistré en juin 2019 à Cambridge (Met Office, 2022).

Le Met Office définit une vague de chaleur comme une période où la température d'une région dépasse le seuil de température extrême pour au moins trois jours consécutifs. Ces seuils sont déterminés par le Met Office et ils varient entre 25°C pour les régions au nord du Royaume-Uni à 28°C autour de Londres (Met office, 2022). Plusieurs vagues de chaleur ont été enregistrées sur le territoire du Royaume-Uni, telles que la vague de chaleur de 1976, classée comme la période la plus chaude dans l'histoire du Royaume-Uni, ou la vague de chaleur de 2003 ayant eu un grand impact sur la santé des résidents avec plus de 2000 décès enregistrés (Met office, 2022). À l'été 2018, une vague de chaleur a battu des records de températures chaudes extrêmes, classant cette vague de chaleur en deuxième rang dans le classement des étés les plus chauds (Met office, 2022). L'étude du Professeur Peter Stott comparant notre environnement à un climat sans pollution humaine a révélé que le risque que l'événement de chaleur extrême de 2018 se reproduise est 30 fois plus élevé dû au réchauffement climatique (Met Office, 2018).

2. Décès en période de températures chaudes extrêmes

2.1 Épidémiologie descriptive

Au fil du temps, la population humaine a été exposée à plusieurs périodes de chaleur extrême menant à un grand nombre de décès, telles que les vagues de chaleur de 2010 au Québec causant 280 décès, de 2003 en Europe menant à 70 000 décès et de 2021 en Colombie britannique comptabilisant 595 décès (Canada, 2018). La fréquence grimpanche des vagues de chaleur affecte la santé et l'environnement des populations autour du monde et cet impact se fait grandement ressentir dans tous les pays du monde (Shaposhnikov et al., 2014) (Son et al., 2012) (Tong et al., 2012) (Vicedo-Cabrera et al., 2021). Une méta-analyse par Guo et al. a combiné les effets des vagues de chaleur sur la mortalité toutes causes de 400 communautés provenant de 18 régions du monde pour comprendre l'impact de ces vagues de chaleur sur la santé humaine à l'échelle internationale. Les auteurs ont révélé une association significative entre la vague de chaleur et le décès dans toutes les régions étudiées, peu importe la définition de vague de chaleur utilisée (Guo et al., 2017). Par exemple, le risque relatif de décès lors d'une vague de chaleur caractérisée par des températures dans le 90^e percentile durant 2 à 4 jours en Italie était de 1,25. Ce risque relatif dépasse 1,5 lorsqu'on considère des vagues de chaleur caractérisées par des températures dans le 97,5^e percentile. En effet, les vagues de chaleur ont été associées au taux de mortalité dans plusieurs études tel que présenté par Green et al. dans leur revue systématique des études épidémiologiques ciblant les mortalités et les morbidités liées à la chaleur dans les pays à revenus faibles et moyens. La majorité des 146 articles inclus dans la revue présentait une association positive entre l'exposition à la chaleur et la mortalité, en comparaison à 6.2% des études dont les résultats indiquaient une

association nulle ou négative entre la chaleur et la mortalité (Green et al., 2019). Cet effet de la chaleur sur la santé des populations humaines se fait aussi ressentir dans les pays à revenu élevé. Les données de la *Emergency Events Database (EM-DAT)* ont révélé qu'entre 1999 et 2018, 84 344 décès sont survenus dans des pays à revenu élevé pendant une vague de chaleur (Amirkhani et al., 2022).

2.2 Facteurs de risque

2.2.1 Âge

L'âge a été identifié comme un facteur de risque pour les décès en période de températures chaudes extrêmes (Seebaß, 2017). En premier lieu, les nourrissons présentent un risque plus élevé de décès lorsque la température ambiante augmente (Calleja-Agius et al., 2021). Une étude en Corée utilisant un modèle de risque proportionnel de Cox a révélé un rapport de risque de 1,52 (95% IC 1,46–1,57) pour le risque de décès chez les nourrissons lorsqu'il y a une augmentation de 1 degré Celsius pour chaque jour pendant un mois précédant le décès (Son et al., 2017). La même conclusion a été observée dans une étude de cas croisée analysant le risque de mort subite du nourrisson en période de vague de chaleur à Montréal. Les enfants âgés de 3 à 12 mois exposés à des températures chaudes extrêmes présentaient un risque de mort subite environ quatre fois plus élevé que lors d'une exposition à la température de référence de 20 degrés Celsius (Auger et al., 2015). Ce risque peut être expliqué par leur système thermorégulateur moins développé, menant à une faible capacité pour dissiper la chaleur. Cette incapacité de réguler les changements de température corporelle chez les enfants

âgés de moins d'un an augmente leur risque de problèmes de santé tels que les maladies rénales, les maladies respiratoires et le déséquilibre électrolytique (Xu et al., 2014).

Les personnes âgées de 65 ans et plus sont aussi plus à risque de décès en présence de chaleur dû à des altérations de leur mécanisme physiologique de sudation (Smith et al., 2013) (J.-B. Lee et al., 2016) (Calleja-Agius et al., 2021). En effet, on remarque des changements dans le taux de transpiration, le flux sanguin et les fonctions cardiovasculaires menant à une diminution des capacités thermorégulatrices du corps humain chez les personnes plus âgées (Kenny et al., 2010). De plus, les personnes âgées sont plus à risque de déshydratation dû à un débalancement des liquides corporels impliquant une réduction de la soif (Begg, 2017). L'âge est intimement lié à un dysfonctionnement des mécanismes physiologiques régulant la réponse du corps humain à un stimulus signalant une déshydratation (Thunhorst et al., 2009) (McKinley et al., 2006). Cette diminution de la soif a été observée chez les personnes âgées exposées à la chaleur à l'état de repos et lors d'un exercice physique (Begg, 2017). Étant plus à risque d'un déséquilibre hydrique, ce groupe d'âge présente une plus grande probabilité de développer des maladies ou des problèmes de santé, tels qu'un déséquilibre électrolytique, liés à une déshydratation en période de température chaude extrême (Faurie et al., 2022).

2.2.2 Sexe

Le sexe a été identifié comme un facteur de risque pour la mortalité en période de chaleur extrême (Bettaieb et al., 2020) (Lv et al., 2020). Par exemple, une étude aux Pays-Bas analysant les données de mortalité de Statistics Netherlands entre 1995 et 2017

a révélé une augmentation du taux de mortalité de 14,3% chez les femmes et 8,0% chez les hommes lors d'une exposition à la chaleur (Folkerts et al., 2022). Cette différence sexo-spécifique peut être expliquée par des facteurs physiologiques (Yanovich et al., 2020) et sociaux (Ellena et al., 2020).

Premièrement, on observe une capacité de transpiration réduite chez les femmes qui est accentuée lors d'un effort physique (Gagnon & Kenny, 2012) (Barnes et al., 2019). En effet, les femmes ont un volume d'eau et de sang plus petit que les hommes limitant la quantité d'eau qu'elles peuvent éliminer par sudation pour réguler leur température corporelle (Wickham et al., 2021) et les prédisposant à un plus grand risque d'intolérance orthostatique lors d'une exposition à la chaleur (Yanovich et al., 2020) (Ali et al., 2000).

Deuxièmement, les conditions de vie ont aussi un effet sexo-spécifique sur l'association entre le taux de mortalité et les températures extrêmes chaudes (Ellena et al., 2020). Une étude rassemblant les données de conditions de vie des participants de 113 pays inclus dans le projet *Integrated Public Use of Microdata Series-International*, le *Demographic Health Surveys* et le *Eurostat Labor Force Surveys* a révélé que les femmes âgées ont plus tendance à vivre seules (Esteve et al., 2020). Cette situation sociale était associée à deux fois plus de risque de décéder dû à la chaleur extrême lors de la grande canicule en juin 1995 à Chicago (Semenza et al., 1996) (Klinenberg, 2015). En effet, Aubrecht et Özceylan expliquent qu'une personne vivant seule peut avoir moins de contacts humains augmentant le risque de décès durant une vague de chaleur (Aubrecht & Özceylan, 2013). Toutefois, d'autres études incluant des facteurs de vulnérabilité à la chaleur, tels que les conditions du ménage, contredisent cette

association en spécifiant que la fréquence et le type des contacts sociaux déterminent l'impact de vivre seul sur le risque de décès lié à la chaleur (Klein Rosenthal et al., 2014) (Seebaß, 2017).

2.2.3 Statut socio-économique

Le statut socio-économique est déterminé par plusieurs facteurs sociaux et économiques, tels que le niveau d'éducation, l'état matrimonial, l'emploi et les caractéristiques du ménage (Galobardes et al., 2006). Plusieurs études supportent l'association entre ces facteurs et le décès lors d'une exposition à la chaleur extrême (P. Méndez-Lázaro et al., 2018) (Gronlund et al., 2015) (Macintyre et al., 2018) (Seebaß, 2017). Ellena et al. ont construit une analyse de séries chronologiques pour étudier l'effet du statut socio-économique des habitants de Turin en Italie sur les décès causés par la chaleur entre 1982 à 2018. Leur étude a révélé que les hommes plus éduqués (RR= 1.66; IC à 95%=1.38, 1.99) et veufs (RR=1.66; IC à 95% = 1.38, 2.00) étaient plus à risque de mortalité durant une période de températures chaudes extrêmes que les hommes sans éducation et étant mariés. En outre, les femmes étant peu éduquées (RR= 1.93; IC à 95% = 1.79, 2.08) et ayant vécu une séparation (RR= 2.11; IC à 95%= 1.51, 2.94) étaient aussi plus à risque de décès dû à la chaleur que les femmes ayant un niveau élevé de scolarité et étant en couple (Ellena et al., 2020). Ces résultats s'alignent avec d'autres études soulignant le risque accru de mortalité chez les personnes célibataires (Wood et al., 2007) (Gronlund et al., 2015). Cependant, l'effet de l'éducation est contradictoire aux découvertes d'autres études qui soulignent un effet protecteur de l'éducation sur le risque de décès lors d'une exposition à la chaleur (Aubrecht & Özceylan, 2013) (Harlan

et al., 2006). Ces études s'opposant aux résultats d'Ellena et al. ont utilisé un indicateur de stress thermique pour évaluer la vulnérabilité des populations américaines aux températures extrêmes chaudes. Ellena et al. mentionnent que la disparité entre leurs résultats et les autres études concernant l'effet de l'éducation sur le risque de décès lors d'une exposition à la chaleur peut être expliquée par les nombreux mouvements de migration spécifiques aux habitants du sud de Turin migrant vers le nord impliquant moins d'opportunités de carrière malgré leur niveau d'éducation élevé (Ellena et al., 2020). Il est tout de même important de noter que le risque relatif pour les hommes peu éduqués inclus dans cette étude était semblable au ceux de niveau d'éducation plus élevé (RR=1.64; IC à 95%= 1.49, 1.80), indiquant qu'un niveau de scolarité faible est aussi associé à un risque élevé de mortalité lors d'une période de température extrême. De plus, l'emploi est aussi un facteur socio-économique influençant le risque de décès lors d'une période de chaleur. Les enquêtes des années 2012 et 2013 du « Occupational Safety and Health Administration » aux États-Unis ont révélé que la majorité des 20 cas de maladie et de décès liés à la chaleur avaient un emploi impliquant un effort physique modéré à intense à l'extérieur durant la période de températures chaudes extrêmes. Les employeurs de ces personnes affectées par la chaleur n'avaient pas mis en place des procédures complètes de prévention pour la chaleur (Arbury et al., 2014). L'étude des données sur l'indemnisation des accidentés du travail en Californie effectuée par le « Centers for Disease Control and Prevention » affirme que les secteurs industriels ayant le plus grand risque de maladie liée à la chaleur sont l'agriculture, la foresterie, la pêche et la chasse, l'administration publique et l'exploitation minière (Trout et al., 2021).

Certains facteurs socio-économiques ont un effet protecteur sur le risque de décès lié aux températures chaudes extrêmes. En particulier, le faible accès aux soins de santé est associé à la vulnérabilité à la chaleur. L'étude causale aux États-Unis de Mullins et White a révélé qu'un meilleur accès aux soins de santé primaires diminue le risque de mortalité lors d'une exposition aux températures chaudes extrêmes de 14,2%. Les auteurs soulignent l'importance d'améliorer l'accès aux soins de santé pour les populations pour limiter les effets secondaires de la chaleur (Mullins & White, 2020). Finalement, l'accès à l'air climatisé a aussi été associé au risque de mortalité durant une vague de chaleur (Kilbourne et al., 1982) (Curriero et al., 2002) (Hajat et al., 2010). En effet, une méta-analyse sur des études observationnelles analysant les facteurs de protection pour le risque de décès lors d'une vague de chaleur a révélé que l'accès à l'air climatisé diminuait le risque de mortalité de 77% lors d'une exposition à des températures extrêmes chaudes (Bouchama et al., 2007).

2.2.4 Urbanisation

Depuis l'ère de l'industrialisation, on observe un mouvement des populations humaines du milieu rural vers les zones urbaines en raison des opportunités d'emploi ou d'éducation (National Geographic Society, 2022). Cette urbanisation a mené à la création de grandes villes où on retrouve un nombre important d'infrastructures, de voitures et de pollutions humaines contribuant à l'effet de l'îlot de chaleur urbain (Kim Rutledge et al., 2022). Ces îlots de chaleur urbains sont caractérisés par une augmentation des températures ambiantes due à la production d'énergie générant de la chaleur, la proximité des infrastructures limitant la circulation des vents et les surfaces

sèches qui absorbent et émettent davantage la chaleur que les espaces verts des milieux ruraux (US EPA, 2014). En effet, l'étude de Hibbard et al. analysant l'effet des changements dans les activités humaines impliquant l'utilisation et l'occupation des sols a révélé que la température des villes aux États-Unis peut atteindre jusqu'à 7 degrés Celsius de plus que dans les banlieues (Hibbard et al., 2017).

Les habitants des îlots de chaleur urbains sont plus à risque de mortalité lors d'une période de chaleur extrême (Heaviside et al., 2016) (P. A. Méndez-Lázaro et al., 2018). Lors de la vague de chaleur de 2003 en Europe, les températures dans l'îlot de chaleur urbain du West Midlands au Royaume-Uni avaient atteint 5,6 degrés Celsius de plus que les régions rurales (Heaviside et al., 2015), causant 52% des décès liés à la chaleur (Heaviside et al., 2016). Avec la tendance grimpanche des températures extrêmes, Heaviside et al. prédisent que le taux de mortalité dû à la chaleur extrême dans un îlot de chaleur urbain augmentera de 122% en 2050.

2.2.5 Maladies chroniques

Lors d'une période de chaleur extrême, les personnes atteintes d'une maladie chronique sont plus vulnérables. En particulier, lors de la vague de chaleur en 2021 en Colombie-Britannique, Lee et al. ont recensé que les personnes atteintes de schizophrénie (OR= 3.07; IC à 95%=2.39, 3.94), d'une maladie cardiovasculaire ischémique (OR= 1.18; IC à 95%= 1.00,1.38), d'une maladie rénale (OR=1.36; IC à 95%= 1.18, 1.56) et de diabète (OR= 1.10; IC à 95%= 0.97,1.25) avaient un risque de mortalité plus élevé que les personnes ne présentant pas de diagnostic de ces maladies lors de cette période de chaleur (M. J. Lee et al., 2023). Les maladies cardiovasculaires

représentent la cause principale de mortalité pendant une vague de chaleur (Bunker et al., 2016). Lors de l'exposition à la chaleur, le cœur augmente sa demande en oxygène comme son battement doit être plus fort et plus rapide pour redistribuer le sang vers la peau (Crandall & González-Alonso, 2010). Dans certains cas, ce besoin en oxygène peut être insatisfait chez les personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire comme l'apport normal d'oxygène est déjà insuffisant, ce qui peut mener à la survenue d'événements cardiovasculaires (Boyette & Manna, 2023).

Les maladies rénales chroniques augmentent aussi le risque de décès en période de températures chaudes extrêmes (Remigio et al., 2019). La chaleur entraîne la déshydratation du corps par la perte de liquide corporel par sudation diminuant le volume sanguin. Ainsi, ce mécanisme impose un effort supplémentaire aux reins pouvant causer une insuffisance rénale (Ebi et al., 2021). D'ailleurs, les personnes atteintes d'une maladie rénale chronique sont deux fois plus à risque de développer une maladie cardiovasculaire, augmentant davantage la probabilité de décéder lors d'une exposition à la chaleur (Gansevoort et al., 2013).

Également, certaines personnes atteintes de diabète de type 1 et 2 présentent une capacité de sudation et de circulation sanguine cutanée diminuées limitant l'élimination de la chaleur corporelle excessive (Kenny et al., 2016). Ces conséquences du diabète augmentent le risque de décès lors d'une exposition à la chaleur extrême. En effet, une méta-analyse étudiant l'effet des vagues de chaleur sur la mortalité des personnes diabétiques a révélé qu'elles sont 18% plus à risque de décéder pendant une vague de chaleur (Moon, 2021).

Enfin, la schizophrénie a été identifiée comme un facteur de risque pour le décès lors d'une vague de chaleur (Liu et al., 2021) (Löhmus, 2018). Cette association pourrait être attribuable à la négligence de ces personnes face à leur état de santé, à l'isolement social et à leurs conditions socio-économiques en raison de la maladie (Liu et al., 2021) (Henderson et al., 2022) (Raphael et al., 2020). De plus, les médicaments antipsychotiques prescrits aux patients atteints de schizophrénie peuvent avoir un effet sur les mécanismes de thermorégulation du corps humain. En effet, ces médicaments bloquent les récepteurs de dopamine dans l'hypothalamus, entraînant une diminution de la capacité à dissiper la chaleur par une vasodilatation altérée et une rigidité musculaire ce qui génère de la chaleur. Ces deux réponses corporelles augmentent le risque d'hyperthermie chez les schizophrènes (Löhmus, 2018).

3. Réponses physiologiques à la chaleur extrême

Le corps humain dispose de multiples mécanismes pour s'adapter aux températures élevées, comme la transpiration, ou la vasodilatation qui permettent de baisser la température corporelle. Lorsque l'humain est exposé à la chaleur, les centres de thermorégulation situés dans l'hypothalamus activent les glandes sudoripares en réduisant la vasoconstriction des vaisseaux sanguins et en augmentant le débit sympathique cholinergique dans la peau (Brunt & Minson, 2021). De plus, il y a une augmentation de la contractilité du cœur et du rythme cardiaque de 10 à 40 battements par minute pour maintenir la pression artérielle. Cet effort supplémentaire du système cardiovasculaire peut entraîner une ischémie. En outre, les températures élevées induisent une réponse inflammatoire activant la voie de coagulation. Cette réponse inflammatoire est causée par une diminution du débit sanguin dans l'appareil digestif pour

augmenter la circulation sanguine de la peau. Ce mécanisme physiologique entraîne une augmentation du cholestérol dans le plasma, de la viscosité du sang et du nombre de plaquettes et de neutrophiles, pouvant provoquer une thrombose (Chaseling et al., 2021). L'activation de la thermorégulation est contrôlée par le cerveau lorsque la température corporelle augmente de 3 à 4 degrés Celsius au-dessus de la température normale d'environ 36,8 degrés Celsius (Lim, 2020).

3.1 Acclimatation à la chaleur

L'acclimatation à la chaleur a été constatée chez les humains étant exposés à des températures chaudes à une fréquence régulière (Hanna & Tait, 2015). Cette réponse physiologique d'adaptation à la chaleur mène à une meilleure circulation sanguine cutanée et sudation pour augmenter la capacité de dissiper la chaleur corporelle et limiter la déshydratation lors d'une exposition à une chaleur extrême (Francesconi, 2011). Les athlètes ont souvent recours à la méthode de l'acclimatation dans leur préparation pour des compétitions pour diminuer l'impact de la chaleur sur leur système cardiovasculaire, augmenter leur capacité de sudation et éviter un déséquilibre électrolytique. (Alabdulwahed et al., 2022) (Périard et al., 2015). Il faut généralement deux semaines pour observer les effets optimaux de cette adaptation à la chaleur (Tyler et al., 2016). L'acclimatation permet aux humains d'ajuster leur système thermorégulateur en fonction des températures variant selon la saison de l'année (Brown et al., 2022). Cependant, une revue systématique regroupant des études sur l'acclimatation à la chaleur, une diminution de celle-ci ou une réacclimatation à la chaleur a révélé qu'une journée sans exposition à la chaleur mène à une perte de 2,5% de l'acclimatation (Daanen et al., 2018). Ces résultats

soulignent que l'acclimatation est temporaire et qu'une exposition constante à la chaleur est importante pour éviter un déclin de cette adaptation pouvant augmenter les risques de morbidités liées à la chaleur (Pryor et al., 2017).

4. Adaptation génétique aux températures

Jusqu'à présent, il n'y a pas d'étude dans la littérature portant sur l'analyse à l'échelle pangénomique des variants génétiques associés à une augmentation du risque de décès en période de températures chaudes extrêmes. Toutefois, des preuves scientifiques ont montré que les changements climatiques exercent une pression sélective sur les gènes humains, ce qui pourrait expliquer certains changements biologiques historiques chez les humains. Hancock and al. ont étudié les adaptations des humains au climat, tel que la chaleur ou le froid, dans des gènes candidats pour certaines maladies métaboliques communes (c.-à-d. diabète, obésité, etc.) (Hancock et al., 2008). Ils ont découvert que les températures extrêmes ont un impact sur les mécanismes biologiques de ces maladies en impliquant de petits changements dans les fréquences alléliques de plusieurs gènes, tels que les gènes *FADS2* et *FADS3* impliqués dans la régulation de l'insaturation des acides gras (Hancock et al., 2010). Par exemple, en Sibérie, des mutations de 3 gènes différents, soit *PLA2G2A*, *PLIN1* et *ANGPTL8*, ont été associées à une sélection positive dans les populations humaines pour une adaptation aux températures froides. Ces mutations sont impliquées dans le métabolisme des lipides (Hallmark et al., 2019). Ces découvertes suggèrent que les différences génétiques et phénotypiques entre les habitants de différentes régions du monde pourraient être le résultat de l'adaptation au climat au cours de générations antérieures. Cette conclusion est aussi appuyée par l'étude de Wyckelsma *et al.* suggérant que l'absence de l' α -actinin-3, une protéine de la fibre musculaire squelettique dans

le corps humain, augmente la capacité de thermorégulation dans des températures froides dû à une modification dans le mécanisme de thermogénèse du muscle squelettique (Wyckelsma et al., 2021). Ces données appuient l'hypothèse que les pressions sélectives liées au climat ont pu mener à des différences notables dans les fréquences alléliques de différentes populations.

En plus de cette pression sélective, une adaptation épigénétique pourrait être attribuable à l'exposition à la chaleur. Notamment, chez le cochon d'Inde exposé à des températures chaudes élevées, il a été démontré que la méthylation de certaines régions d'ADN était transmise à la descendance, conférant ainsi de manière héréditaire et épigénétique les bénéfices de l'acclimatation (Weyrich et al., 2016). Une transmission épigénétique a également été observée chez la crevette lorsque la femelle est exposée à des chocs thermiques réguliers (Norouzitallab et al., 2014).

Des modifications épigénétiques pourraient également être impliquées chez l'humain, et pourraient être liées à des maladies apparaissant plusieurs années après l'exposition à la chaleur extrême (Murray et al., 2022). Malgré le peu d'information concernant le rôle de l'épigénétique dans la réponse physiologique des humains à l'exposition à la chaleur, les résultats de l'étude de Bind *et al.* s'alignent avec les changements épigénétiques observés chez le cochon d'Inde et la crevette. En effet, ils ont observé une augmentation de 9% de méthylation de l'ADN au gène *ICAM-1*, codant pour des glycoprotéines impliquées dans la réponse inflammatoire chez des participants exposés à une élévation de 5 degrés Celsius pendant trois semaines (Bind et al., 2014).

5. Retour sur la littérature

Le réchauffement climatique est une préoccupation croissante en raison de ses effets néfastes sur la santé humaine, notamment de vagues de chaleur historiques. La littérature suggère une association claire entre l'exposition à la chaleur et le risque accru de mortalité. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, notamment l'âge, le sexe, le statut socio-économique, l'urbanisation et les maladies chroniques. Bien que l'acclimatation à la chaleur puisse offrir une certaine résistance, le taux de mortalité continue de croître lors des événements de chaleur extrêmes.

Peu d'études ont examiné les facteurs génétiques liés à la vulnérabilité aux températures chaudes extrêmes, bien que plusieurs changements physiologiques aient été observés chez les humains en réponse à des stimuli environnementaux (Hancock et al., 2010). L'étude de Wyckelsma et al. a mis en évidence la pression sélective dans l'évolution humaine conduisant à une adaptation au climat en rapportant une mutation génétique qui offre une résilience au froid (Wyckelsma et al., 2021). Ces évidences confirment la pertinence de mener la première étude visant à identifier des facteurs génétiques modifiant le risque de décès lors d'exposition à de températures chaudes extrêmes.

Chapitre III – Méthodologie

1. Objectif

L'objectif de ce mémoire de recherche est d'identifier les variants génétiques associés à une augmentation du risque de décès pendant une période de températures chaudes extrêmes.

2. Devis et source de données

Le devis de cette étude est un cas-témoins tiré des données de la cohorte populationnelle prospective de la UK Biobank. Les cas sont des participants de la UK Biobank décédés entre 2006 et 2020. Quatre contrôles pour chaque cas ont été sélectionnés aléatoirement parmi tous les participants de la UK Biobank non décédés à la fin de la période de suivi.

Les participants de la UK Biobank ont été recrutés dans un des 22 centres de recrutement en Grande-Bretagne de 2006 à 2010. Cette biobanque est constituée de participants qui sont suivis prospectivement à l'aide de questionnaires et de liens avec les dossiers administratifs hospitaliers, les admissions d'urgence, les visites chez le médecin généraliste et les dossiers de décès (Bycroft et al., 2018). Tous les individus enregistrés avec le *National Health Service* et résidants à 25 miles d'un centre de recrutement étaient invités à participer au projet de la biobanque. Le taux de réponse a été de 5,47% (Allen et al., 2012). En janvier 2022, la UK Biobank comptait 502 413 participants âgés de 40 et 69 ans au moment du recrutement, dont 45,6% étaient des hommes, avec une moyenne de suivi de 13,3 ans. Une analyse en composantes principales d'ancestralité génétique a révélé que la majorité des participants de la UK Biobank sont d'origine ancestrale génétique européenne, soit environ 400 000 participants appartenant au groupe *Central*

European of Utah (CEU). De multiples mesures de biomarqueurs dérivées de prélèvements sanguins et d'urine sont disponibles, y compris des données de génotypage et de séquençage génomique. Les autres types de données ont été collectés lors d'entrevue avec le personnel infirmier ou à l'aide de questionnaires remplis par le participant sur un écran tactile et des mesures prises en laboratoire.

3. Considérations éthiques

Les participants de la UK Biobank ont tous signé un consentement éclairé de participation à une biobanque dont le projet est approuvé par le « North West Multi-centre Research Ethics Committee (MREC) » et renouvelé aux 5 ans. Le Comité d'éthique de la recherche et du développement des nouvelles technologies de l'Institut de Cardiologie de Montréal a approuvé le projet de recherche mené sur ces données en mai 2018, et l'approbation du projet est renouvelée annuellement. Le certificat d'éthique se trouve à l'annexe 1 de ce mémoire.

4. Variables d'intérêt

4.1 Issue

L'issue étudiée était le décès de toutes causes, enregistré dans la UK Biobank entre 2006 et 2020. La UK Biobank reçoit les avis de décès du NHS Digital pour les participants situés en Angleterre et au Pays de Galles et du NHS Central Register (NHSCR) pour les participants venant d'Écosse. Ces données sont partagées chaque mois, et incluent la date du décès et les causes principales et secondaires du décès codées selon le système de Classification

internationale statistique des maladies, version 10 (CIM-10) (World Health Organization, 2016) (UK Biobank, 2023). Ce système de code permet l'universalisation des données de mortalité pour qu'elles puissent être utilisées dans plusieurs études dans différents pays du monde (Harrison et al., 2021). Depuis le recrutement des participants de la UK Biobank, 44 198 décès ont été enregistrés, dont 59% étaient des hommes. La moyenne d'âge au moment du décès est de 70.5 ans. Les trois principales causes de décès dans la UK Biobank sont les maladies cardiaques ischémiques (4743 décès), le cancer du poumon (3668 décès) et la démence (2197 décès) (UK Biobank, 2023).

4.2 Exposition

4.2.1 Données génétiques

Nous avons obtenu accès aux données de 489 212 participants de la UK Biobank qui ont précédemment été génotypés pour 812 428 marqueurs génétiques en utilisant la *Applied Biosystems UK Biobank Axiom Array*. Cette matrice permet d'identifier les variations à l'échelle pangénomique, telles que les polymorphismes d'un nucléotide (SNP) et les insertions ou les délétions de nucléotides dans l'ADN. Les données génétiques sont dérivées de l'ADN extrait des échantillons sanguins prélevés chez les participants de la UK Biobank. Le génotypage par micropuce fluorescente s'est fait à l'aide de plaque constituée de plusieurs fragments d'ADN qui comprennent des millions de variants génétiques sur tous les chromosomes du génome. L'ADN des participants s'hybride aux fragments d'ADN des plaques de génotypage lorsqu'ils sont complémentaires, c'est-à-dire que les bases thymines sont liées avec les adénines (T-A) et les bases guanines sont liées avec les cytosines (G-C) par des liaisons hydrogènes. Une

fluorescence est émise pour chaque allèle du variant, ce qui permet de déterminer le génotype de l'individu.

Les marqueurs génétiques qui n'ont pas été génotypés ont précédemment été imputés jusqu'à 100 millions de variants (Bycroft et al., 2018). Le phasage des chromosomes autosomaux a été complété avec le panel de référence *1000 Genomes* phase 3 (1000 Genomes Project Consortium et al., 2015) à l'aide du logiciel SHAPEIT3 (O'Connell et al., 2016). L'imputation a précédemment été réalisée à l'aide du programme IMPUTE4 en combinant les résultats de l'imputation avec le panel de référence *Haplotype Reference Consortium* (HRC) et l'imputation utilisant une combinaison des panels de référence HRC et UK10K (McCarthy et al., 2016) (Huang et al., 2015). Le HRC est constitué de 64 976 haplotypes d'origine européenne à 39 235 157 variants génétiques. Si un variant génétique était présent dans les deux panels de référence, les résultats de l'imputation avec le panel de référence HRC étaient conservés. Cette imputation produit une base de données génétiques de 93 095 623 variants génétiques autosomaux, d'insertions ou de délétions courtes et de variants structuraux pour 487 442 individus (Bycroft et al., 2018). La même méthode a été appliquée pour le chromosome X. Suite à l'imputation, la base de données contenait 16 601 variants génétiques dans la région sexuelle du chromosome X pour 486 790 participants et 1239 variants dans les régions pseudo-autosomales pour 486 476 participants (Bycroft et al., 2018).

4.2.2 Données de température

Les données de température pour toutes les stations météorologiques situées au Royaume-Uni avec une couverture de la période de 2006 à 2020 ont été obtenues à partir du *Met Office Integrated Data Archive System (MIDAS) UK Hourly Weather Observation Data*

(Met Office, 2020a) et du *Met Office Integrated Data Archive System (MIDAS) UK daily temperature data* (Met Office, 2020b). Les stations MIDAS enregistrent la température en degré Celsius à différents intervalles de temps (temps universel coordonné), telles que des données horaires ou journalières, sur le territoire du Royaume-Uni.

Pour étudier l'exposition à la chaleur dans notre étude, une variable indicatrice du dépassement du seuil de température extrême a été définie. Le Met Office a mis en place des seuils de températures extrêmes pour une vague de chaleur pour les différentes régions du Royaume-Uni. Ces seuils varient entre 25 degrés Celsius pour les régions plus au nord à 28 degrés Celsius pour les régions à proximité de Londres (Met office, 2022). En comparant la température maximale pour une période de 48h de chaque événement (Epstein & Yanovich, 2019) au seuil de température extrême de la région, la variable d'exposition de dépassement du seuil de température extrême a été définie pour chaque participant.

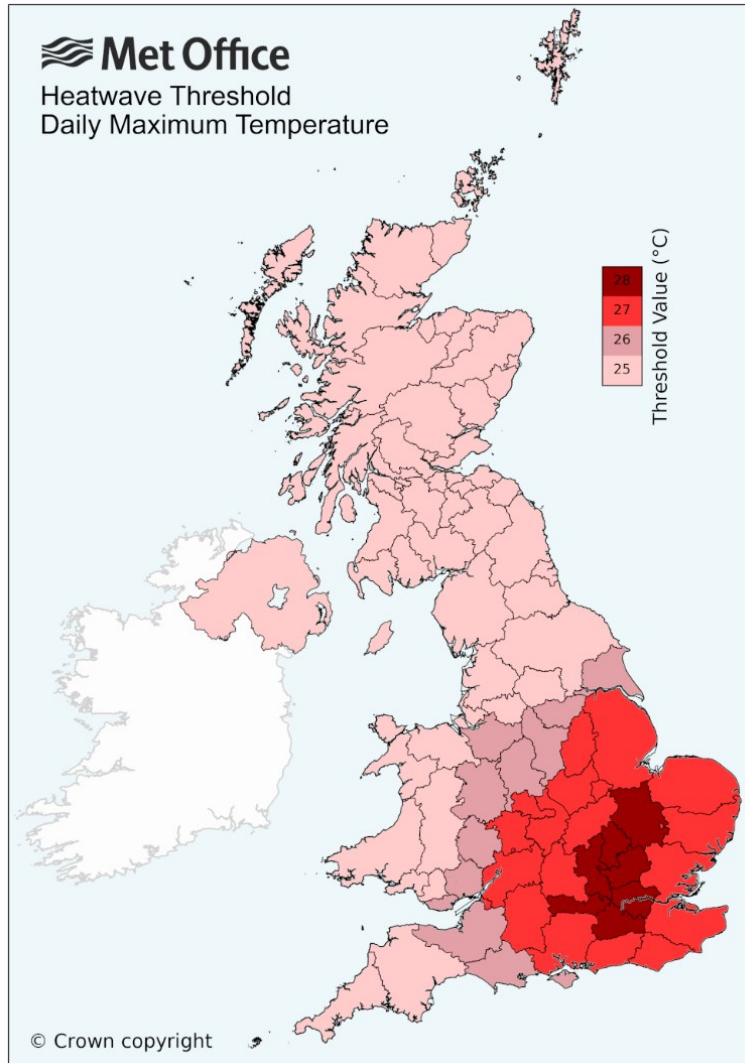


Figure 1. Seuil de températures extrêmes par région pour une vague de chaleur au Royaume-Uni, défini par le Met Office.

Nous n'avons pas accès au lieu de résidence des participants, et nous avons donc utilisé deux sources de données pour nous informer de la région géographique où vivaient les participants de la UK Biobank. Premièrement, nous avons eu recours à l'information sur la localisation de l'un des 22 centres de recrutement des participants situés en Angleterre, en Écosse et au Pays de Galles. Deuxièmement, lorsqu'une hospitalisation a lieu dans un centre de soins primaires (*primary care trust*; PCT), le code du PCT est alors associé à l'événement dans

la UK Biobank. Nous avons ainsi pu lier le code PCT d'hospitalisation des participants précédant chaque décès pour les cas, ou le plus près de la date attribuée à chaque témoin. À l'aide des coordonnées géographiques, les stations MIDAS ont été appariées aux PCT et aux centres de recrutement. Toutes les stations se trouvant dans un rayon de 10 km de chaque PCT et centre de recrutement ont été appariées. S'il y avait moins de cinq stations dans cette zone, les cinq stations les plus proches ont été sélectionnées. Cet appariement a permis une meilleure estimation de l'exposition à la chaleur en obtenant la température spécifique à la région où se trouvait chaque participant.

5. Description de la population étudiée

Basé sur les prémices que les PCT sont représentatifs de la région géographique où vivait chaque participant, tous les décès survenus de 2006 à 2020 et associés à un PCT ont été inclus dans l'étude. On compte 23 530 cas associés à un PCT, localisés principalement en Angleterre. Pour augmenter la puissance de l'étude, les participants ne vivant pas dans une région associée à un PCT, situés en Écosse ou au Pays de Galles, ont aussi été inclus. On compte 3752 cas n'étant pas associés à un PCT. Pour ces participants, le centre de recrutement a été utilisé pour déterminer la région géographique pour obtenir l'information sur l'exposition à la chaleur. Un total de 94 120 contrôles ayant une hospitalisation dans un PCT enregistré et 15 012 contrôles n'étant pas associés à un PCT a été inclus dans la population étudiée.

6. Extraction des données de températures

Pour les cas, l'exposition au dépassement du seuil de température extrême a été déterminée en comparant la température maximale pour une période de 48h avant le décès au

seuil de température extrême de la région du participant. Afin de permettre une variabilité dans la variable d'exposition (c.-à-d. la température) entre les cas et les contrôles, une date aléatoire dans le mois du décès du cas a été sélectionnée pour chacun des quatre témoins appariés au cas. La température maximale observée pour une période les 48 heures précédant cette date aléatoirement déterminée a permis de définir l'exposition au dépassement du seuil de température extrême de ces contrôles.

7. Analyse d'association pangénomique

Les études d'association à l'échelle du génome permettent d'identifier des associations entre les variants génétiques des individus d'une population et un phénotype. À l'aide d'un test statistique, la fréquence allélique de chacun des variants génétiques des cas est comparée à celle des individus témoins (Uffelmann et al., 2021). Les études d'association à l'échelle du génome utilisent le modèle biométrique pour évaluer les associations. Le modèle biométrique classique implique qu'un gène peut avoir deux allèles (p. ex. A ou B) et trois génotypes (p. ex. AA, AB ou BB) présentant différents traits du phénotype selon la fréquence de chaque génotype (Hill & Mackay, 2004). Dans notre étude, nous avons fait une analyse d'association pangénomique visant l'identification d'effets d'interaction entre les variants génétiques et le dépassement du seuil de chaleur sur le risque de mortalité dans un devis cas-témoin.

7.1 Contrôle qualité

Le contrôle de la qualité des données génétiques est primordial pour éviter d'introduire des biais dans l'étude d'association pangénomique. Cette étape a été effectuée par les membres du Centre de pharmacogénomique de l'Institut de cardiologie de Montréal. Les données rendues

disponibles par la UK Biobank ont été soumises à un contrôle de la qualité pour les 463 844 participants d'ancestralité européenne (Bycroft et al., 2018). Pour éviter d'introduire un biais dû à la structure de la population, l'ancestralité des participants de la UK Biobank a été déterminée par une analyse en composantes principales. Les échantillons des participants ont été projetés sur les deux premières composantes principales des populations européennes (CEU), africaines de l'ouest (YRI), chinoises (CHB) et japonaises (JPT) du 1000 Genomes Project (1000 Genomes Project Consortium et al., 2015) pour déterminer la population ancestrale de chaque participant. Ensuite, l'exactitude de la fréquence des marqueurs a été vérifiée. Comme le génotypage a été effectué en plusieurs lots d'échantillons, la concordance de la fréquence des génotypes entre les différents lots et entre les plaques de micropuces a été vérifiée à l'aide d'un test de Fisher (McDonald, 2017). Dans un même lot, l'équilibre Hardy-Weinberg a été vérifié selon la méthode de Wigginton et al. (Wigginton et al., 2005) à l'aide du logiciel Plink (Chang et al., 2015). Pour vérifier la discordance dans la fréquence des génotypes des marqueurs génétiques entre les hommes et les femmes, le test de Fisher a été appliqué pour les chromosomes autosomaux, pseudo-autosomales et sexuels. En effet, les chromosomes X et Y comportent plusieurs séquences homologues, une caractéristique connue des chromosomes sexuels pouvant altérer la cartographie du génome (Webster et al., 2019). Le génotype des marqueurs ne passant pas un des contrôles de la qualité a été établi comme étant des données manquantes. Ensuite, le taux d'hétérozygotie et le taux de données génétiques manquantes pour chaque participant ont été vérifiés. L'hétérozygotie d'un individu peut être expliquée par une contamination au niveau de l'échantillon d'ADN, la structure de population, une consanguinité présente chez les parents ou du métissage. En utilisant un taux de données génétiques manquantes de 5% et un seuil d'hétérozygotie de 0,1903, la moyenne calculée parmi tous les

échantillons, 968 échantillons aberrants ont été identifiés. De plus, les incohérences entre le sexe rapporté par les individus et le sexe déterminé génétiquement, pouvant être dû à des anomalies sur les chromosomes sexuels ou à des modifications physiologiques chez les transgenres, ont été vérifiées en comparant les données génétiques pour les chromosomes sexuels et le sexe auto rapporté par les participants dans la UK Biobank. 378 individus présentant une discordance entre le sexe auto rapporté et les données génétiques pour les chromosomes sexuels. 652 individus étant atteints d'aneuploïdie du chromosome sexuel ont été identifiés. Aucun échantillon n'a été retiré du jeu de données, mais des annotations ont été ajoutées pour informer les utilisateurs des données de la UK Biobank (Bycroft et al., 2018).

Deuxièmement, un contrôle de la qualité des données génétiques a été effectué à l'aide du logiciel Plink (Purcell et al., 2007) par les membres du laboratoire de Marie-Pierre Dubé au Centre de Pharmacogénomique de l'Institut de cardiologie de Montréal. Tout d'abord, les marqueurs génétiques (SNP) et/ou les individus ayant un taux de génotypage inférieur à 0,98 ont été éliminés. Cette étape permet de retirer les SNP et les individus dont les données génétiques sont de mauvaise qualité due à des erreurs lors du génotypage. Selon la littérature, le seuil de complétion de génotypage devrait être entre 95% et 99%, dépendant du niveau de rigueur nécessaire (Coleman et al., 2016). Ce filtre a retiré 3118 individus (0,64%) et 103 624 marqueurs du jeu de données. Ensuite, Plink a révélé 345 participants ayant des anomalies sur les chromosomes sexuels, soit 222 individus de plus que ceux identifiés par la UK Biobank. Ces individus ont été conservés dans le jeu de données comme il s'agissait principalement d'une perte d'hétérozygotie neutre. Une analyse en composantes principales d'ancestralité génétique a permis d'identifier l'origine ethnique des participants. 35 878 participants (7,3%) ont été retirés du jeu de données, car ils appartenaient à un autre groupe que CEU. Finalement, 37 056

individus (7,6%) de la base de données ont été identifiés comme étant reliés. Une personne de chaque groupe parenté a été conservée dans le jeu de données.

7.2 Analyse statistique

L'approche statistique utilisée pour cette analyse d'association pangénomique repose sur un modèle de régression logistique conditionnelle, visant l'identification d'effets d'interaction entre les variants génétiques et le dépassement du seuil de chaleur sur le risque de mortalité dans un devis cas-témoin. Pour chaque mois de la période de suivi de 2006 à 2020, une strate a été créée en combinant tous les décès du mois et leurs contrôles. Au total, on compte 180 strates représentant les 12 mois des 14 années de suivi. La régression logistique était conditionnelle à ces strates. Le modèle statistique a été ajusté pour l'âge, le sexe, la région géographique délimitant les seuils de température extrême par Le Met Office, et les 10 premières composantes principales d'ancestralité génétique. L'inclusion de l'âge et du sexe, basé sur les données génétiques des chromosomes sexuels, est une pratique courante dans les études génétiques pour éviter les facteurs de confusion dus à des facteurs démographiques (Uffelmann et al., 2021). De plus, la variable de la région a été catégorisée selon les quatre seuils de température extrême pour une vague de chaleur. Cette covariable nous a permis d'ajuster pour la variation des températures extrêmes dans les différentes régions du Royaume-Uni. Finalement, les 10 premières composantes principales d'ancestralité génétique ajustent les analyses pour l'ancestralité des individus pour éviter d'introduire un facteur de confusion dû à la structure de population.

Le modèle de régression logistique conditionnelle utilisé pour l'étude d'association pangénomique est :

$$\begin{aligned} \text{logit}\{P(Y = 1)\} = & \beta_0 + \beta_1 \text{température}_i + \beta_2 \text{génétique}_i + \beta_3 \text{âge}_i + \\ & \beta_4 \text{sexe}_i + \beta_5 \text{région}_i + \beta_{5+p} \text{PC}_p^A + \beta_6 \text{génétique} * \text{température}_i \end{aligned} \quad (1)$$

Ce test d'interaction se base sur les hypothèses suivantes,

$$H_0: \beta_6 = 0$$

$$H_1: \beta_6 \neq 0$$

L'interaction a été évaluée sur l'échelle multiplicative permettant de calculer le rapport de cotes lorsque la température dépasse le seuil de température chaude extrême. Ce rapport nous permet de connaître l'effet de l'interaction entre la génétique et la température sur l'issue étudiée, soit le risque de décès.

L'analyse d'association pangénomique a été effectuée par l'étudiante à l'aide du logiciel genetest (Beaulieu-Saucier Pharmacogenomics Centre, 2016) sur le système Narval de l'Alliance de recherche numérique du Canada. Cette analyse a été effectuée séparément chez les participants associés à un PCT et ceux étant associés à un centre de recrutement. Le logiciel genetest utilise le dosage des génotypes calculé selon la probabilité des génotypes obtenus lors de l'imputation pour chaque variant génétique. Le seuil de probabilité des génotypes utilisé est zéro, donc tous les dosages ont été considérés. De plus, les variants génétiques ayant une fréquence de l'allèle mineur de moins de 1% ont été retirés du jeu de données, pour assurer la convergence du modèle statistique. Pour les variants génétiques imputés, le seuil de qualité de l'imputation était $r^2 > 0,5$. Finalement, le seuil de significativité pour l'étude d'association pangénomique est 5×10^{-08} .

8. Méta-analyse

Une méta-analyse a ensuite été utilisée pour combiner les résultats des études d'association pangénomique sur les individus associés à un PCT et les individus n'étant pas associés à un PCT pour obtenir l'effet de la génétique sur l'association entre les températures chaudes extrêmes et le décès dans tout le Royaume-Uni et augmenter la puissance de notre étude. Cette méta-analyse a été effectuée à l'aide de l'outil Genome-Wide Association Meta-Analysis (GWAMA) (Mägi & Morris, 2010). La méta-analyse a été effectuée avec un effet fixe comme les deux études portaient sur la UK Biobank, limitant l'hétérogénéité des effets entre les études. L'effet fixe implique que la méta-analyse considère qu'il y a seulement un « odds ratio » (OR) possible pour chaque marqueur génétique. Le seuil de significativité utilisé est 5×10^{-8} .

9. Modèles alternatifs

9.1 Test conjoint

Le test conjoint permet d'évaluer l'effet joint de la génétique et du terme d'interaction entre la génétique et la température. Nous avons eu recours à ce test pour compléter nos analyses, car l'analyse d'association pangénomique reposait sur le terme d'interaction seul, une analyse connue pour son manque de puissance. Le test conjoint compare la déviance du modèle de l'analyse d'association pangénomique (1) à la déviance du modèle réduit (2) dans lequel on retire la variable génétique et l'interaction entre la génétique et la température. La déviance d'un modèle est définie comme l'opposé du double de la vraisemblance du modèle.

$$\text{logit}\{P(Y = 1)\} = \beta_0 + \beta_1 \text{température}_i + \beta_2 \text{âge}_i + \beta_3 \text{sexe}_i + \quad (2)$$

$$\beta_4 \text{région}_i + \beta_{5+p} \text{PC}_p^A$$

Le test conjoint suit une distribution du Khi-deux avec 2 degrés de liberté, correspondant à la différence du nombre de paramètres entre les modèles (1) et (2). Ce test se base sur les hypothèses suivantes, où β_2 est le coefficient du facteur génétique et β_6 est le coefficient de l'interaction dans la première équation (1),

$$H_0: \beta_2 = \beta_6 = 0$$

$$H_1: \beta_2 \text{ ou } \beta_6 \neq 0$$

La valeur p de la statistique calculée par le test conjoint pour chaque marqueur génétique permet de connaître l'effet de l'ajout de ces deux variables dans le modèle. Cette analyse a été effectuée séparément chez les participants associés à un PCT et ceux étant associés à un centre de recrutement.

9.2 Analyse de cas croisé

Une analyse de cas croisé stratifiée dans le temps (*time-stratified case-crossover design*) a été utilisée pour évaluer l'effet de l'interaction de chaque génotype des SNP identifiés par l'étude pangénomique et la température sur le risque de décès. Dans cette analyse, le « cas » est le jour du décès et non l'individu décédé pour éviter qu'une composante du modèle soit invariable. Dans un modèle de cas croisé, le cas est son propre contrôle, donc si l'individu était l'unité, il n'y aurait aucune variation de la génétique entre les cas et les contrôles. Les jours de contrôles ont été sélectionnés selon deux méthodes. Les jours contrôles ont été sélectionnés à un intervalle fixe hebdomadaire avant et après le décès.

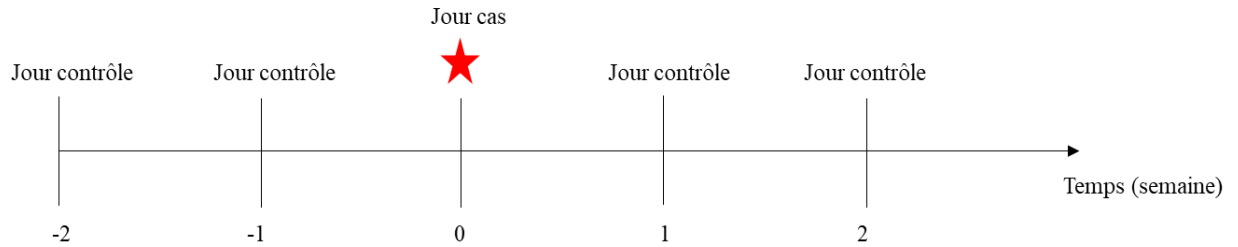


Figure 2. Sélection des contrôles à un intervalle hebdomadaire fixe avant et après le jour cas

L'analyse de cas croisé utilise aussi une régression logistique conditionnelle à la strate, où la strate est composée d'un jour cas et ses quatre jours contrôles. Alors, les jours cas et les jours contrôles dans une même strate sont comparés pour estimer un rapport de risque (HR) pour chaque strate avec un modèle de risques proportionnels de Cox stratifié, équivalent à l'OR de la régression logistique conditionnelle. Pour cette analyse de validation, l'association entre la température et le décès a été évaluée pour une variable continue de la température maximale dans les 48 heures précédant la date du cas et des contrôles et pour une variable dichotomisée pour le dépassement du seuil de température extrême de 25 degrés Celsius.

10. Analyse de sensibilité

Pour valider la méthodologie employée, des analyses de sensibilité ont été effectuées. Premièrement, le modèle de l'analyse d'association pangénomique a été réévalué en utilisant 12 strates, représentant les 12 mois de l'année indépendamment de l'année de suivi. De plus, la puissance du ratio de quatre contrôles pour un cas a été vérifiée en reproduisant l'analyse d'association génétique avec un ratio d'un contrôle pour chaque cas.

Ensuite, les variants génétiques significatifs dans la méta-analyse ont été étudiés davantage afin de déterminer l'effet de chaque allèle sur le risque de décès lors d'une exposition aux températures extrêmes. Pour ce faire, le modèle réduit suivant a été créé :

$$\text{logit}\{P(Y = 1)\} = \beta_0 + \beta_1 \text{température}_i + \beta_2 \text{génotype}_i + \beta_3 \text{âge}_i + \beta_4 \text{sexe}_i + \beta_5 \text{région}_i + \beta_{5+p} PC_p^A \quad (3)$$

Finalement, une analyse de sensibilité a été effectuée afin d'évaluer l'effet de l'état de santé des participants exposés aux températures extrêmes sur le risque de décès. Un nouveau modèle complet a été créé avec l'inclusion de l'indice de comorbidité Charlson, une variable indicatrice de l'état de santé du participant, et plusieurs comorbidités n'étant pas prises en compte dans l'indice de Charlson. L'indice de Charlson est basé sur 17 catégories de maladies, telles que l'infarctus du myocarde, les maladies rénales, la démence, etc., auxquelles un score de 1 à 6 a été assigné en fonction de la sévérité de la maladie. Ces catégories incluent différentes maladies selon les codes CIM-10 (Quan et al., 2005). L'indice de Charlson est calculé selon le poids de chaque catégorie incluse dans le diagnostic du patient (Charlson et al., 2022), et ce pour une période d'une année avant la date de décès des cas et pour les témoins, de la date aléatoire choisie dans le mois du décès du cas apparié. De plus, pour cette analyse de sensibilité, l'âge a été inclus comme une variable continue pour augmenter la puissance.

Tableau I. Indice de Charlson pour chaque catégorie de maladie (Quan et al., 2005).

Catégorie	Maladies	Indice de Charlson
1	Infarctus du myocarde	1
2	Insuffisance cardiaque congestive	1
3	Maladie vasculaire périphérique	1

4	Maladie cérébrovasculaire	1
5	Démence	1
6	Maladie pulmonaire chronique	1
7	Maladie rhumatismale	1
8	Ulcère gastroduodéal	1
9	Diabète sans complication chronique	1
10	Diabète avec complication chronique	2
11	Maladie hépatique modérée ou grave	3
12	Maladie rénale	2
13	Hémiplégie ou paraplégie	2
14	Toute tumeur maligne, y compris les lymphomes et les leucémies, à l'exception des néoplasmes malins de la peau.	2
15	Tumeur solide métastatique	6
16	Maladie hépatique légère	1
17	SIDA VIH	6

Les covariables incluses dans le modèle sont l'indice de masse corporelle (bmi), l'indice de déprivation (td_index), le tabagisme (smoking), la prévalence de maladie cardiovasculaire (cvd_prevalent), la prévalence d'insuffisance cardiaque (HF_prevalent), la prévalence de diabète, la prévalence de revascularisation (revasc_prevalent), la prévalence d'un handicap (disability_prevalent), un handicap (disability), le cancer (cancer) et le type de logement (home). Pour déterminer les comorbidités associées au décès pour l'analyse de sensibilité, une analyse par étapes a été effectuée en retirant les comorbidités non significatives du modèle complet, basé sur un seuil de 5%. Le modèle complet est :

$$\text{logit}\{P(Y = 1)\} = \beta_0 + \beta_1 \text{température}_i + \beta_2 \text{génétique}_i + \beta_3 \text{âge}_i + \quad (4)$$

$$\beta_4 \text{sexe}_i + \beta_5 \text{région}_i + \beta_{5+p} \text{PC}_p^A + \beta_6 \text{Charlson}_i + \beta_7 \text{bmi}_i + \beta_8 \text{td_index}_i + \\ \beta_9 \text{smoking}_i + \beta_{10} \text{cvd_prevalent}_i + \beta_{11} \text{HF_prevalent}_i + \beta_{12} \text{diabete_prevalent}_i + \\ \beta_{13} \text{revasc_prevalent}_i + \beta_{14} \text{disability_prevalent}_i + \beta_{15} \text{disability}_i + \beta_{16} \text{cancer}_i + \\ \beta_{17} \text{home}_i$$

Le modèle réduit est :

$$\text{logit}\{P(Y = 1)\} = \beta_0 + \beta_1 \text{température}_i + \beta_2 \text{génétique}_i + \beta_3 \text{âge}_i + \quad (4) \\ \beta_4 \text{sexe}_i + \beta_4 \text{région}_i + \beta_{5+p} \text{PC}_p^A + \beta_6 \text{Charlson}_i + \beta_7 \text{td_index}_i + \beta_8 \text{smoking}_i + \\ \beta_9 \text{cvd_prevalent}_i + \beta_{10} \text{HF_prevalent}_i + \beta_{11} \text{diabete_prevalent}_i + \\ \beta_{12} \text{disability_prevalent}_i + \beta_{13} \text{cancer}_i.$$

11. Étude de pression sélective

En collaboration avec l'équipe du laboratoire de Julie Hussin à l'Institut de Cardiologie de Montréal, nous avons effectué une étude de pression sélective des variants génétiques significatifs dans notre étude d'association pangénomique. La pression sélective est un phénomène qui modifie la fréquence allélique de variants génétiques en réponse à un stimulus environnemental pour permettre à l'humain de s'adapter et de survivre (Vallender & Lahn, 2004). La statistique *Integrated Haplotype Score* (iHS) détermine s'il y a évidence de pression sélective positive sur un variant génétique dans les 30 000 dernières années (Voight et al., 2006) en analysant le niveau d'homozygotie de l'haplotype dans lequel le variant génétique se trouve. Toutefois, la statistique iHS peut seulement être calculée lorsque la fréquence allélique du variant est de 5% ou plus.

Chapitre IV – Résultats

1. Description de la population étudiée

Les caractéristiques des 136 420 participants inclus dans notre étude cas-témoins tirés de la UK Biobank sont présentées dans le Tableau II. Les cas sont majoritairement des hommes (60,16%) âgés de moins de 65 ans (48,13%), tandis qu'il y a plus de femmes (55,38%) âgées de moins de 65 ans (77,28%) chez les contrôles. La plupart des participants habitent dans une région où le seuil de température extrême est le plus bas, soit 25 degrés Celsius (50,17% chez les cas et 42,85% chez les contrôles). Il y a 939 (3,44%) de décès survenus lorsqu'ils étaient exposés à des températures dépassant le seuil de température extrême établi par le Met Office pour la région du participant, contre 3471 (3,81%) chez les témoins. Cela représente un OR pour le risque de décès lors d'une exposition à des températures extrêmes chaudes de 1,09 avec un intervalle de confiance (IC) à 95% de 1,01 à 1,17 et une valeur p de 0,029 (Tableau III). Cet estimé est maintenu avec l'ajustement additionnel pour l'âge, le sexe, la région et les 10 premières composantes principales d'ancestralité génétique avec un OR=1,09 (IC 95% 1,02; 1,17), p=0,017).

Tableau II. Description de la population tirée de la UK Biobank.

	Cas (N = 27 284)	Contrôles (N = 109 136)
Sexe		
Homme	16 414 (60,16%)	48 699 (44,62%)
Femme	10 870 (39,84%)	60 437 (55,38%)
Âge		
<65 ans	14 153 (51,87%)	84 342 (77,28%)

	Cas (N = 27 284)	Contrôles (N = 109 136)
≥65 ans	13 131 (48,13%)	24 794 (22,72%)
Région		
25 °C	13 688 (50,17%)	46 766 (42,85%)
26 °C	4 103 (15,04%)	18 041 (16,53%)
27 °C	5 946 (21,79%)	26 559 (24,34%)
28 °C	3 547 (13,00%)	17 770 (16,28%)
Seuil de températures chaudes extrêmes		
Au-dessus du seuil	939 (3,44%)	3 471 (3,18%)
Sous le seuil	26 345 (96,56%)	105 665 (96,82%)

Tableau III. Nombre de cas et témoins selon l'exposition à la température dépassant le seuil de température extrême.

Seuil de température extrême	Cas (décès)	Contrôles (non-décès)	Total
Dépassement	939 (3,44%)	3 471 (3,18%)	4 410
Non-dépassement	26 345 (96,56%)	105 665 (96,82%)	132 010
Total	27 284	109 136	136 420

2. Analyse d'association pangénomique

2.1 Participants associés à un PCT

L'analyse d'association pangénomique dans le groupe de participants associés à un PCT incluait 10 094 079 variants génétiques pour l'analyse. La Figure 2 présente le $-\log_{10}$ de la valeur p de l'interaction entre les variants génétiques et le dépassement du seuil de température

extrême, dans un graphique de Manhattan. Cette analyse d'association pangénomique a révélé 2 régions significatives, soit deux régions sur le chromosome 3 incluant les variants génétiques rs1851364 (valeur $p=4,63 \times 10^{-8}$), rs1851365 (valeur $p=4,63 \times 10^{-8}$) et rs74784867 (valeur $p=4,60 \times 10^{-8}$), et deux régions sur le chromosome 18 composées des variants rs147921336 (valeur $p=5,58 \times 10^{-9}$) et rs116900819 (valeur $p=4,28 \times 10^{-8}$). Le ratio d'inflation des statistiques obtenues dans l'étude pangénomique (λ) est 0,99, ce qui représente des résultats pangénomiques fiables, tels que représentés au graphique quantile-quantile (Q-Q) (Figure 3).

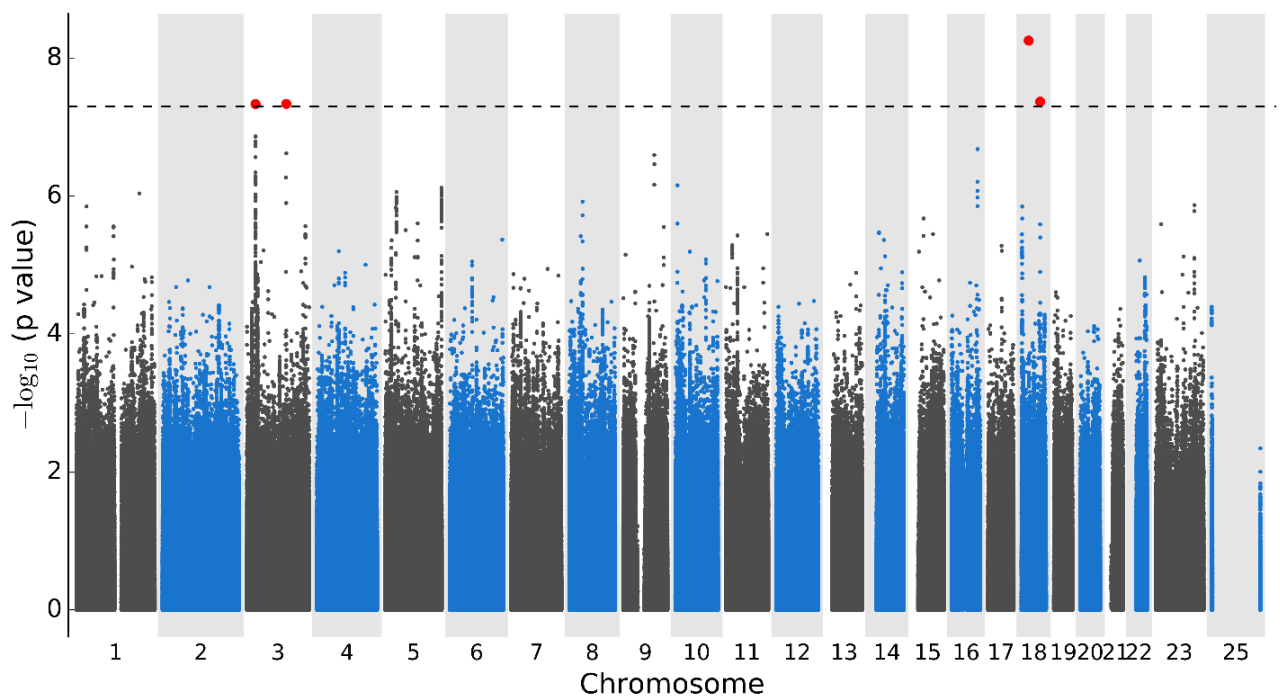


Figure 2. Graphique de *Manhattan* du $-\log_{10}$ de la valeur p du terme d'interaction entre 10 094 079 variants génétiques et le dépassement du seuil de température extrême dans l'analyse d'association génétique chez 117 650 participants ($N=23\,530$ décès) hospitalisés dans un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Le modèle décès \sim SNP + SNP*température + sexe + âge + région + seuil + PC1 + PC2 + PC3 + PC4 + PC5 + PC6 + PC7 + PC8 + PC9 + PC10 a été analysé à l'aide de l'outil *genetest*. Le seuil de significativité est 5×10^{-8} .

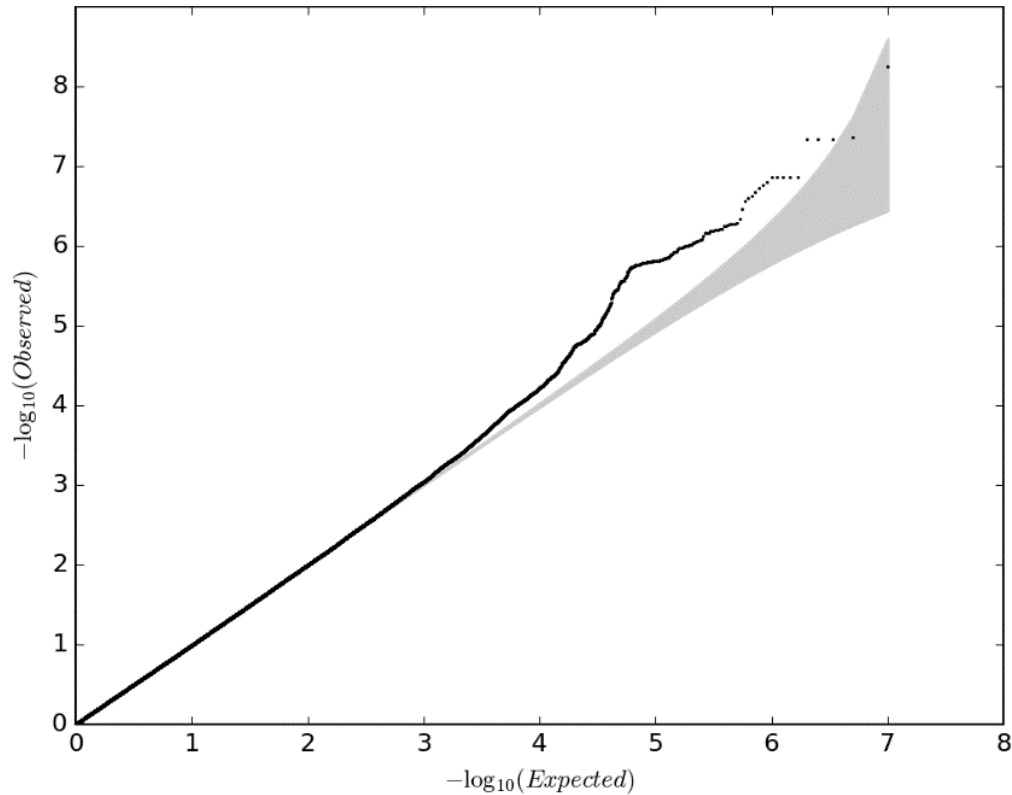


Figure 3. *Graphique Q-Q* du $-\log_{10}$ de la valeur p du terme d'interaction entre 10 094 079 variants génétiques et le dépassement du seuil de température extrême chaude dans l'analyse d'association génétique chez 117 650 participants (N= 23 530 décès) hospitalisés dans un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Le modèle décès \sim SNP + SNP*température + sexe + âge + région + seuil + PC1 + PC2 + PC3 + PC4 + PC5 + PC6 + PC7 + PC8 + PC9 + PC10 a été analysé à l'aide de l'outil *genetest*.

2.2 Participants non associés à un PCT

Ensuite, l'analyse d'association pangénomique dans le groupe de participants n'étant pas associés à un PCT a conservé 9 976 427 variants génétiques pour l'analyse. La Figure 4 présente le $-\log_{10}$ de la valeur p de l'interaction entre les variants génétiques et le dépassement du seuil de température extrême. Cette analyse d'association pangénomique n'a révélé aucune région significativement associée au risque de décès lors d'une exposition aux températures chaudes

extrêmes. La valeur lambda associée au graphique Q-Q de cette analyse (Figure 5) est 0,92, présentant une légère perte de puissance, sans inflation de la statistique.

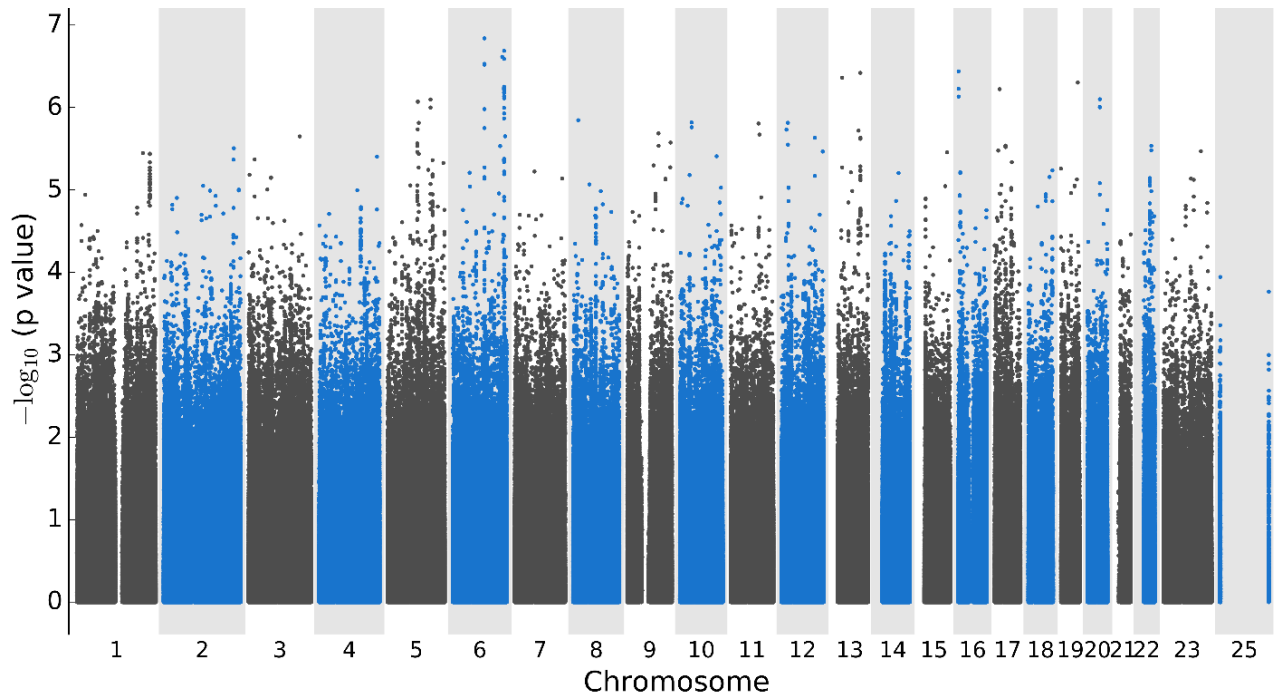


Figure 4. Graphique de *Manhattan* du $-\log_{10}$ de la valeur p du terme d'interaction entre 9 976 427 variants génétiques et le dépassement du seuil de température extrême dans l'analyse d'association génétique chez 18 770 participants (N= 3 754 décès) n'étant pas associés à un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Le modèle décès \sim SNP + SNP*température + sexe + âge + région + seuil + PC1 + PC2 + PC3 + PC4 + PC5 + PC6 + PC7 + PC8 + PC9 + PC10 a été analysé à l'aide de l'outil *genetest*. Le seuil de significativité est $5e-08$.

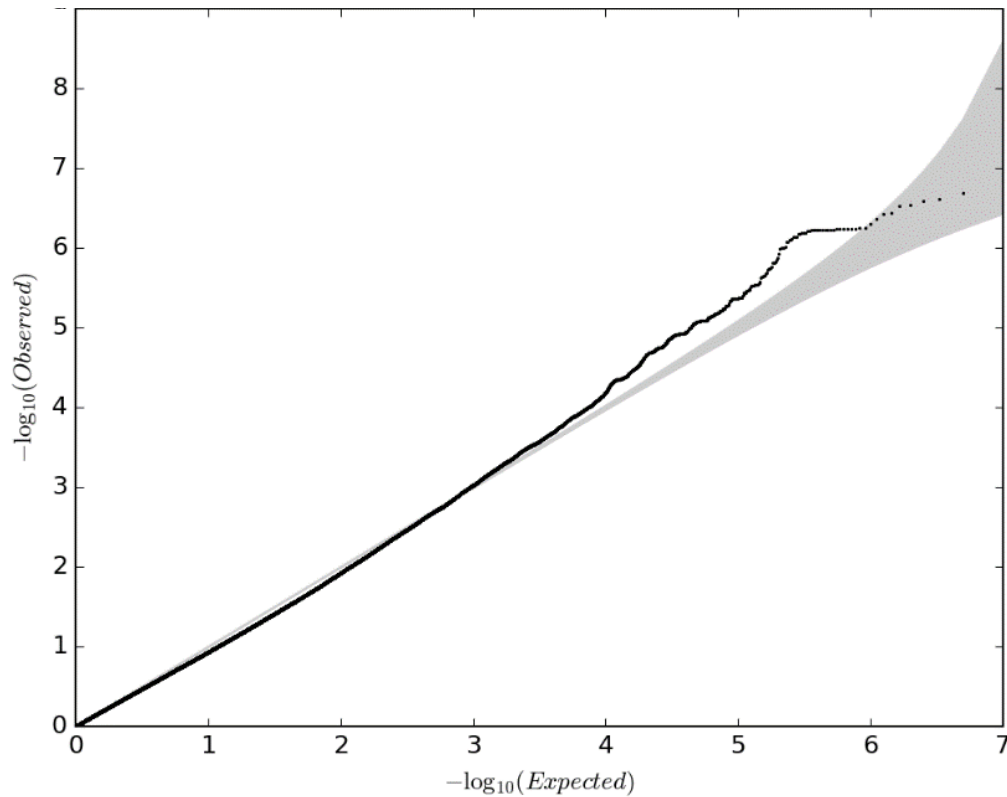


Figure 5. Graphique $Q-Q$ du $-\log_{10}$ de la valeur p du terme d'interaction entre 9 976 427 variants génétiques et le dépassement du seuil de température extrême chaude dans l'analyse d'association génétique chez 18 770 participants ($N= 3\,754$ décès) n'étant pas associés à un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Le modèle décès \sim SNP + SNP*température + sexe + âge + région + seuil + PC1 + PC2 + PC3 + PC4 + PC5 + PC6 + PC7 + PC8 + PC9 + PC10 a été analysé à l'aide de l'outil *genetest*.

3. Méta-analyse

La méta-analyse combinant les résultats des études d'association pangénomique avec et sans PCT a conservé 9 911 444 variants génétiques pour l'analyse. Dans la Figure 6, on observe 2 régions significativement associées au décès en période de températures chaudes extrêmes. Les variants génétiques rs1851364 (valeur $p= 1,98E-08$) et rs1851365 sur le chromosome 3 sont restés significatifs dans la méta-analyse. De plus, le variant rs147921336 sur le chromosome 18 a aussi dépassé le seuil de significativité de $5e-08$.

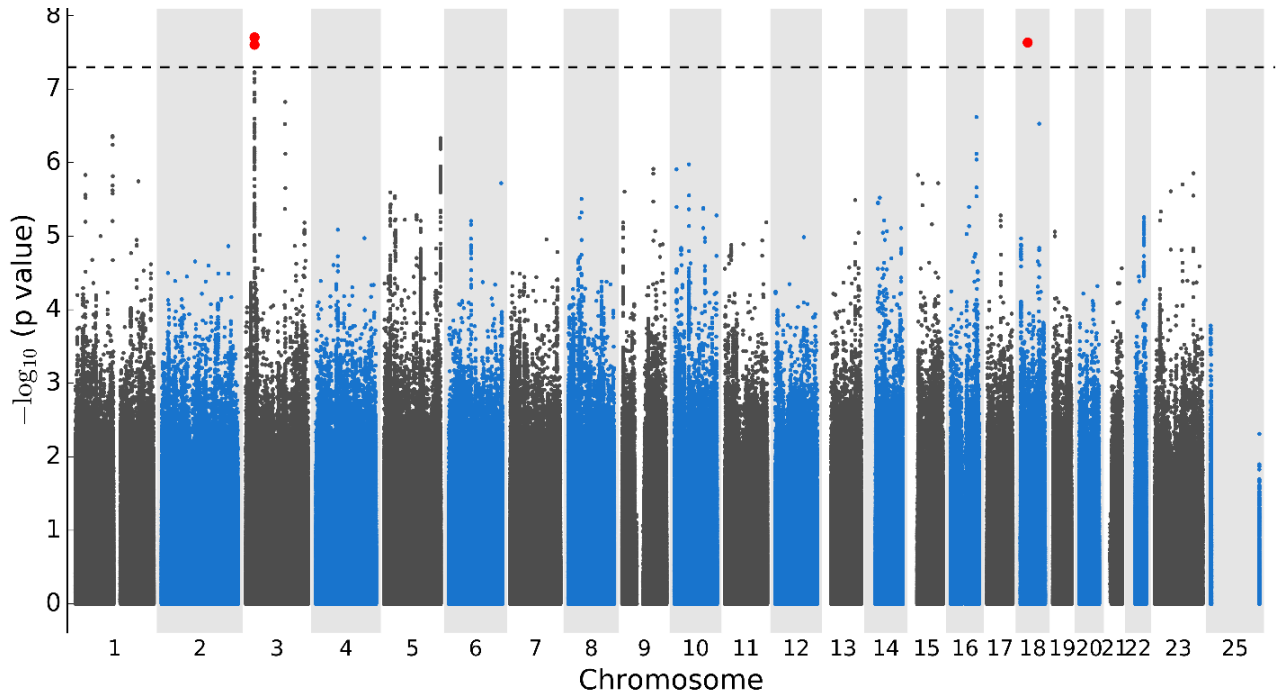


Figure 6. Graphique de *Manhattan* du $-\log_{10}$ de la valeur p dans la méta-analyse de l'association entre les variants génétiques et l'exposition du dépassement du seuil de température extrême chez 117 650 participants (N= 23 530 décès) dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Cette analyse a été effectuée à l'aide de l'outil GWAMA avec un seuil de $5e-08$ pour combiner les études d'association génétique considérant les individus liés à un PCT et les individus n'étant pas associés à un PCT.

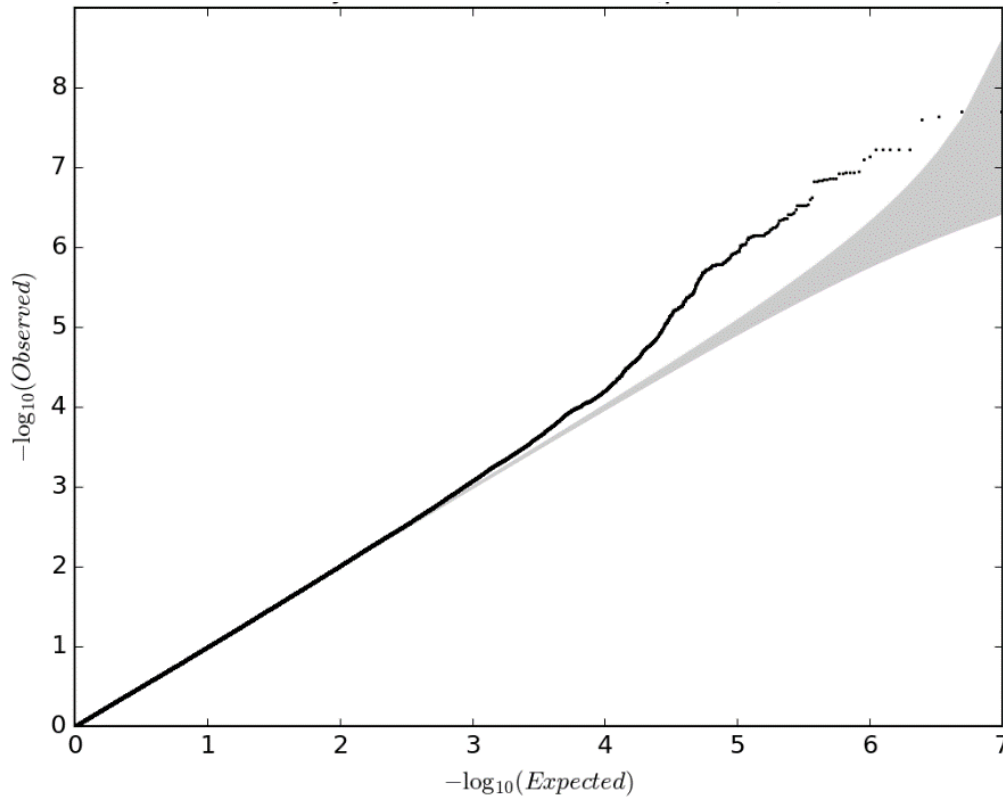


Figure 7. Graphique $Q-Q$ du $-\log_{10}$ de la valeur p dans la méta-analyse de l'association entre les variants génétiques et l'exposition du dépassement du seuil de température extrême chez 117 650 participants ($N= 23\ 530$ décès) dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Cette analyse a été effectuée à l'aide de l'outil GWAMA avec un seuil de $5e-08$ pour combiner les études d'association génétique considérant les individus liés à un PCT et les individus n'étant pas associés à un PCT.

L'analyse de l'effet des variants génétiques les plus significatifs dans chaque région chromosomique associée au risque de décès lors d'une exposition à la chaleur, soit rs1851364 et rs147921336, a révélé que le risque de décès est doublé ($OR= 2,12$, valeur $p < 0,001$) en présence d'au moins un allèle C du variant rs1851364 sur le chromosome 3 lorsque le participant est exposé au dépassement du seuil de température extrême. De plus, le risque de décès lors d'une exposition à une température extrême est aussi deux fois plus grand lorsque le participant

avait au moins un allèle C du variant génétique rs147921336 sur le chromosome 18 (Tableau IV).

Tableau IV. Effet des variants génétiques sur le risque de décès selon l'exposition à la température dépassant le seuil de température extrême.

Variant génétique	Seuil de température extrême	Génotype	N total	N décès	OR décès ¹	Valeur p	Valeur p interaction (SNP*température)
Chromosome 3 rs1851364 <i>NEK10</i>	Dépassement	AA	4 255	880	-	-	1,98x10 ⁻⁸
		CC/CA	155	59	2,12	<0,001	
	Non-dépassement	AA	127 129	25 386	-	-	
		CC/CA	4 832	959	1,00	>0,900	
Chromosome 18 rs147921336 <i>ZNF521</i>	Dépassement	TT	4 222	869	-	-	2,33x10 ⁻⁸
		CC/TC	188	70	1,99	<0,001	
	Non-dépassement	TT	126 941	25 385	-	-	
		CC/TC	5 020	963	0,96	0,300	

¹modèle ajusté pour l'âge, le sexe, la région et les 10 premières composantes principales d'ancestralité génétique.

4. Modèles alternatifs

Les modèles alternatifs ont permis d'apporter des observations complémentaires à l'analyse pangénomique. Premièrement, le test évaluant l'effet conjoint de la génétique seule et de l'effet d'interaction entre la génétique et la température dans le groupe composé de participants associés à un PCT a révélé un nouveau variant génétique associé au décès lors d'une exposition à la chaleur, soit le rs157592 sur le chromosome 19 (valeur=4,84e-19). Les régions chromosomiques identifiées dans l'association pangénomique de l'effet d'interaction présentée à la Figure 2 ne sont pas significatives dans le test conjoint.

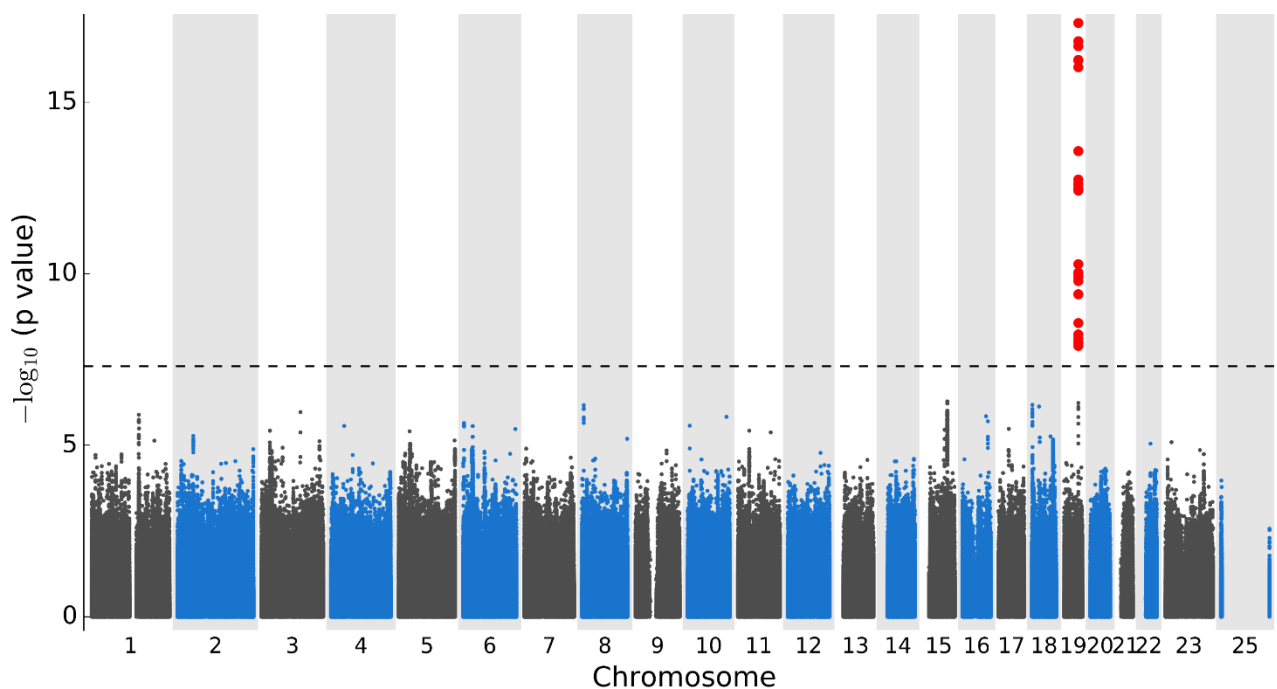


Figure 8. Graphique de *Manhattan* du $-\log_{10}$ de la valeur p dans le test conjoint de l'association entre les variants génétiques et l'exposition du dépassement du seuil de température extrême chez 117 650 participants (N= 23 530 décès) associés à un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Le seuil de significativité est $5e-08$.

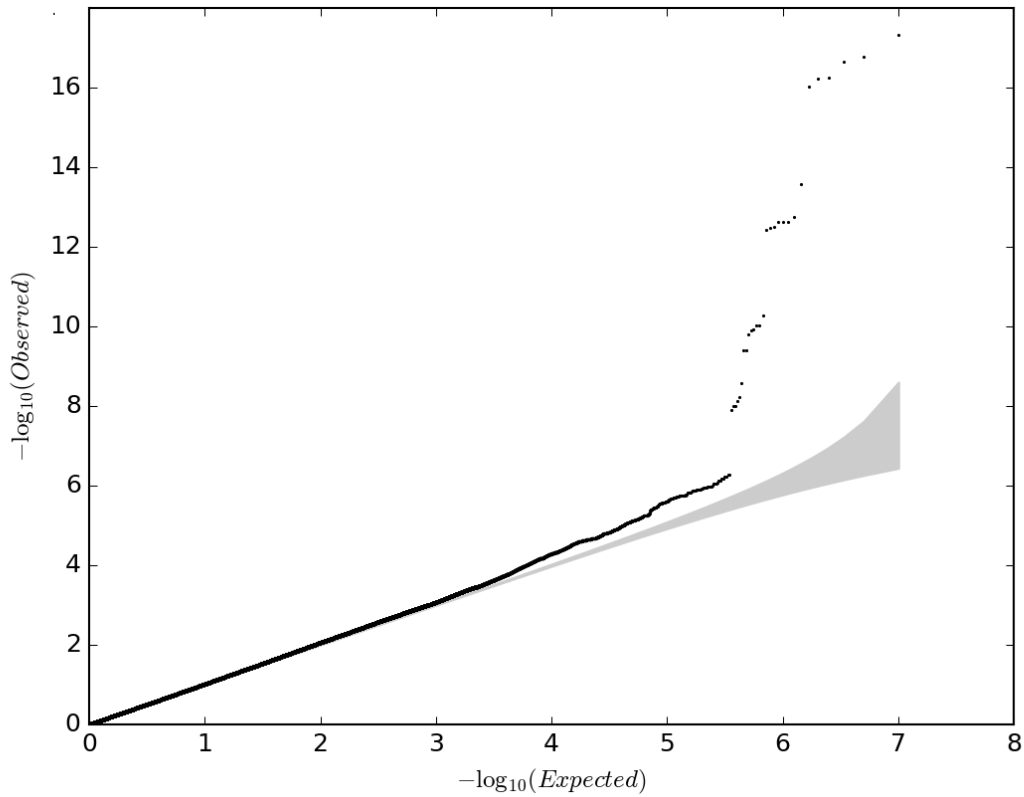


Figure 9. Graphique $Q-Q$ du $-\log_{10}$ de la valeur p dans le test conjoint de l'association entre les variants génétiques et l'exposition du dépassement du seuil de température extrême chez 117 650 participants ($N= 23\ 530$ décès) associés à un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank.

Ensuite, le test conjoint dans le groupe composé de participants n'étant pas associés à un PCT ne présentait aucun variant génétique significativement associé au décès lors d'une exposition aux températures chaudes extrêmes.

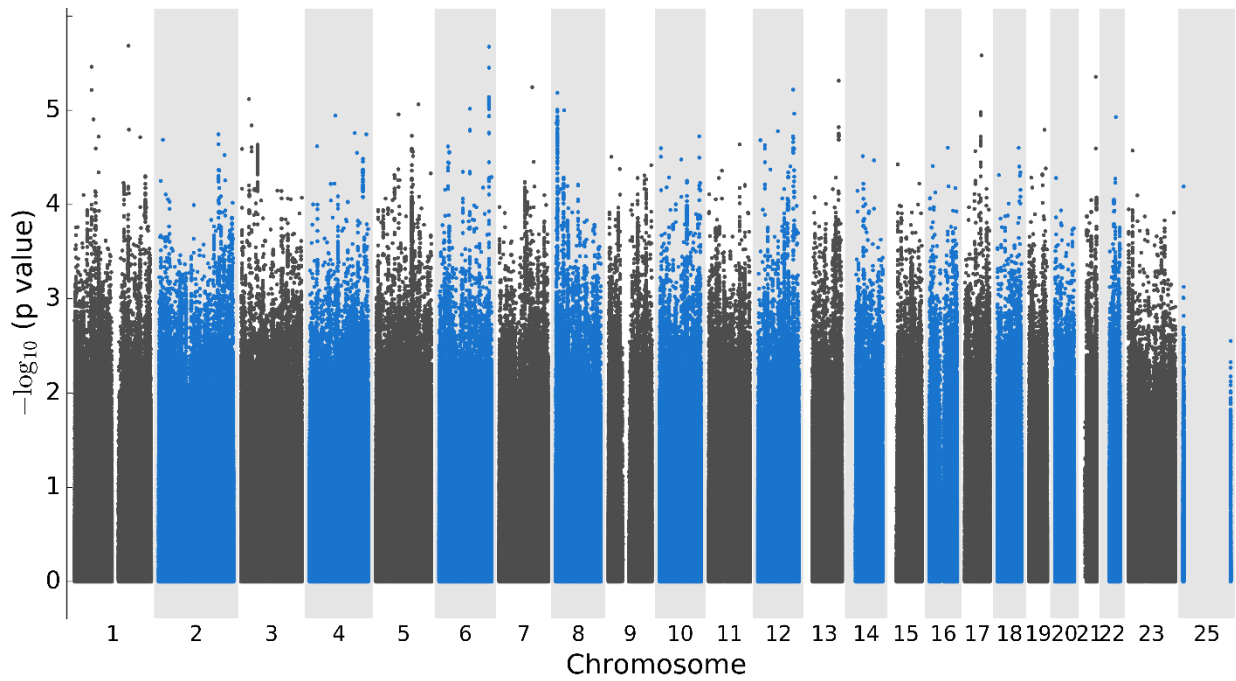


Figure 10. Graphique de *Manhattan* du $-\log_{10}$ de la valeur p dans le test conjoint de l'association entre les variants génétiques et l'exposition du dépassement du seuil de température extrême chez 18 770 participants (N= 3 754 décès) n'étant pas associés à un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Le seuil de significativité est $5e-08$.

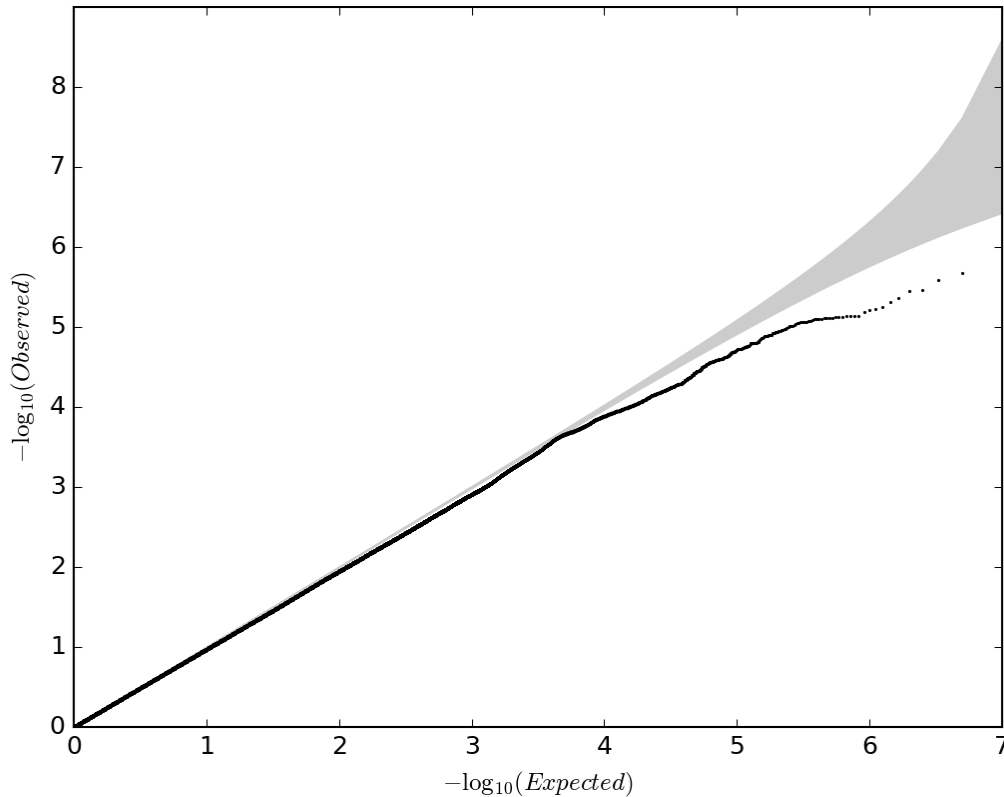


Figure 11. Graphique $Q-Q$ du $-\log_{10}$ de la valeur p dans le test conjoint de l'association entre les variants génétiques et l'exposition du dépassement du seuil de température extrême chez 18 770 participants ($N= 3\ 754$ décès) n'étant pas associés à un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank.

Deuxièmement, le modèle par cas croisé stratifié dans le temps présente des résultats confirmant une augmentation significative du risque de décès lors d'une exposition aux températures extrêmes chez les personnes ayant au moins un allèle C pour les variants génétiques rs1851364 et rs147921336, tel qu'observé dans l'étude d'association pangénomique avec le devis d'étude cas-témoins. Pour le variant rs1851364 sur le chromosome 3, le rapport de risque (HR) de l'allèle C pour le décès lors d'un dépassement du seuil de température extrême est 1,02 (valeur $p= 4,93e-04$) dans un modèle bidirectionnel. L'allèle C du variant rs147921336

sur le chromosome 18 présente un risque plus élevé avec un HR de 1,29 (valeur $p= 3,86e-03$) pour le modèle bidirectionnel (Tableau V).

Tableau V. Association entre le décès et le dépassement du seuil de température pour chaque génotype des variants génétiques avec une analyse de cas croisé stratifiée dans le temps (modèle bidirectionnel).

Variant	Génotype	N	HR	IC 95%	Valeur p
rs1851364 (chromosome 3)	A/A	4 255	1,02	1,00; 1,04	4,93E-04
	C/A ou C/C	155	1,02	0,93; 1,13	4,93E-04
rs147921336 (chromosome 18)	C/C ou T/C	127 129	1,29	1,18; 1,40	3,86E-03
	T/T	4 832	1,01	0,99; 1,03	3,86E-03

5. Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité reprenant le modèle cas-témoins avec une régression logistique conditionnelle à 12 strates a révélé que la variation du nombre de strates ne modifie pas l'effet des variants génétiques sur le risque de décès. Les variants génétiques rs1851364 (valeur $p=1.87E-08$) sur le chromosome 3 et le variant rs147921336 (valeur $p=2,10E-08$) sur le chromosome 18 sont restés significatifs dans la méta-analyse à 12 strates.

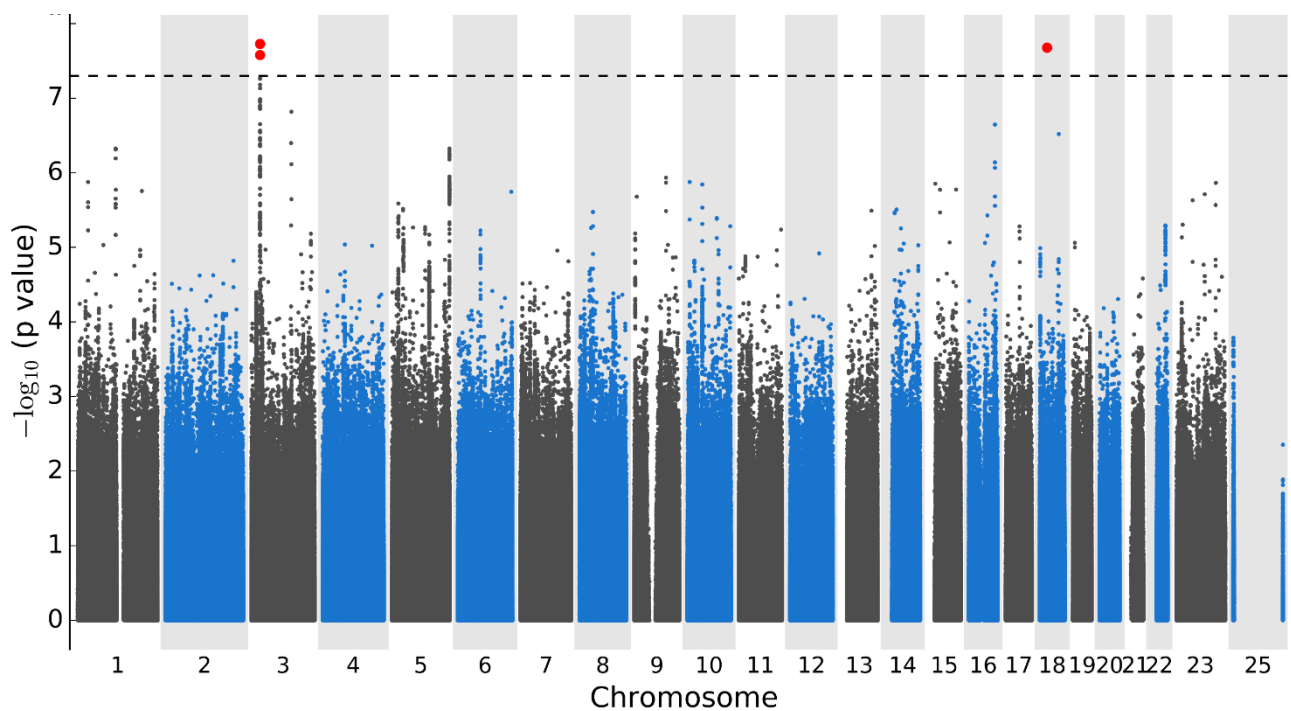


Figure 12. Graphique de *Manhattan* du $-\log_{10}$ de la valeur p dans la méta-analyse de l'association entre les variants génétiques et l'exposition du dépassement du seuil de température extrême chez 117 650 participants ($N=23\,530$ décès) dispersés dans 12 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Cette analyse a été effectuée à l'aide de l'outil GWAMA avec un seuil de $5e-08$ pour combiner les études d'association génétique considérant les individus liés à un PCT et les individus n'étant pas associés à un PCT.

Ensuite, la diminution du nombre de participants dans le groupe de participants pour obtenir un ratio d'un contrôle pour chaque cas confirme que le ratio 4 :1 utilisé dans notre devis est nécessaire pour assurer une puissance acceptable (Figure 13). Aucun variant génétique n'a été significativement associé au décès lors d'une exposition aux températures chaudes extrêmes pour un groupe de 47 060 participants.

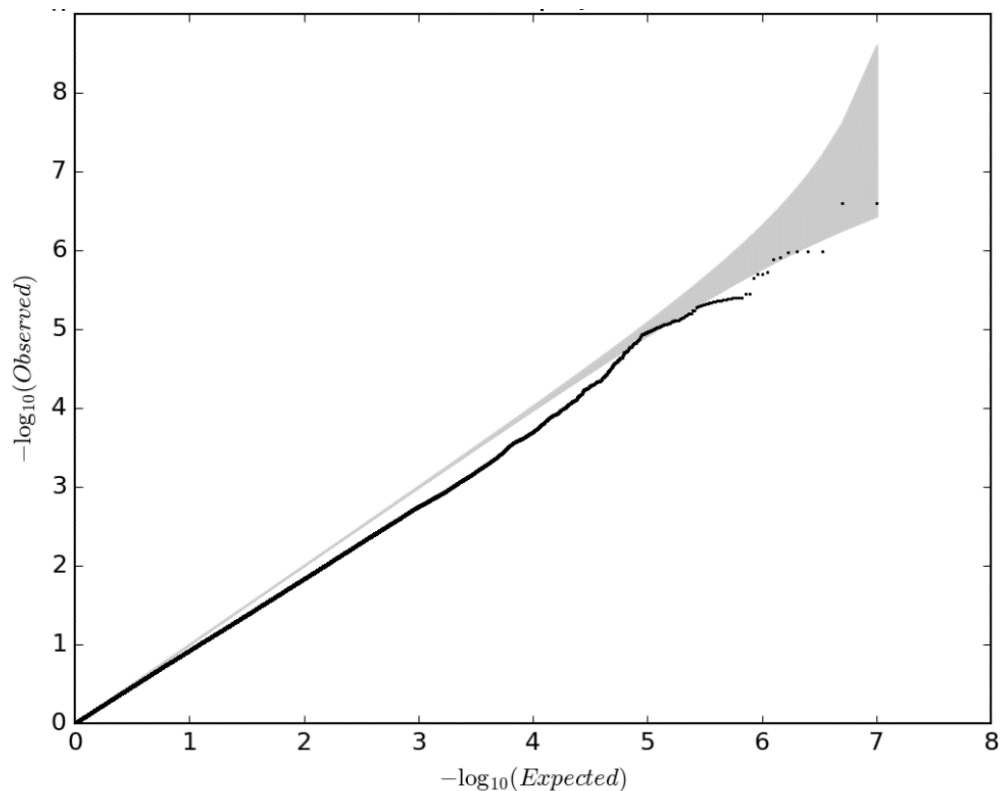


Figure 13. Graphique $Q-Q$ du $-\log_{10}$ de la valeur p du terme d'interaction entre 10 093 474 variants génétiques et le dépassement du seuil de température extrême chaude dans l'analyse d'association génétique chez 47 060 participants ($N= 23\ 530$ décès, ratio 1 :1) hospitalisés dans un PCT et dispersés dans 180 strates selon le mois de décès dans la UK Biobank. Le modèle décès \sim SNP + SNP*température + sexe + âge + région + seuil + PC1 + PC2 + PC3 + PC4 + PC5 + PC6 + PC7 + PC8 + PC9 + PC10 a été analysé à l'aide de l'outil genetest.

Finalement, nous avons mené une analyse de sensibilité visant à vérifier la robustesse de l'effet d'interaction entre la génétique et la température en ajustant pour l'indice de Charlson, l'indice de déprivation, le tabagisme et les comorbidités pour les maladies cardiovasculaires,

l'insuffisance cardiaque, le diabète, un handicap et le cancer dans le modèle. Ces covariables étaient significativement (valeur $p < 0,05$) associées au décès (Tableau VI).

Tableau VI. Statistiques univariées et multivariées des covariables incluses dans l'analyse de sensibilité ajustant pour l'état de santé des participants.

Covariables	N	OR ¹	IC 95%	Valeur p	OR ²
Seuil de température					
En dessous du seuil	131 961	—	—	—	—
Au-dessous du seuil	4 410	1,07	0,99; 1,15	0,081	1,09
Sexe					
Femme	71 307	—	—	—	—
Homme	65 113	1,34	1,30; 1,37	<0,001	1,75
Âge	136 420	1,06	1,05; 1,06	<0,001	1,09
Région					
25 °C	60 454	—	—	—	—
26 °C	22 144	0,91	0,88; 0,94	<0,001	0,80
27 °C	32 505	0,92	0,89; 0,95	<0,001	0,79
28 °C	21 317	0,85	0,82; 0,88	<0,001	0,71

Covariables	N	OR¹	IC 95%	Valeur p	OR²
Indice de Charlson	136 420	1,35	1,34; 1,35	<0,001	1,40
Indice de déprivation Townsend	136 420	1,02	1,02; 1,02	<0,001	1,06
Tabagisme					
Jamais	70 020	—	—	—	—
Avant	49 906	1,09	1,06; 1,12	<0,001	1,67
Présentement	15 870	1,47	1,41; 1,52	<0,001	2,51
Maladie cardiovasculaire					
Non	109 880	—	—	—	—
Oui	26 540	1,10	1,07; 1,13	<0,001	2,22
Insuffisance cardiaque					
Non	135 410	—	—	—	—
Oui	1 010	1,22	1,13; 1,32	<0,001	4,78

Covariables	N	OR ¹	IC 95%	Valeur p	OR ²
Diabète					
Non	129 349	—	—	—	—
Oui	6 795	0,93	0,90; 0,97	0,001	2,58
Handicap					
Non	124 799	—	—	—	—
Oui	10 459	1,43	1,38; 1,48	<0,001	3,21
Cancer					
Non	122 752	—	—	—	—
Oui	13 668	1,19	1,15; 1,23	<0,001	2,17

¹ modèle multivariable ajusté pour les covariables suivantes : sexe, âge, région, indice de Charlson, indice de déprivation, tabagisme, maladies cardiovasculaires, insuffisance cardiaque, diabète, handicap, cancer et 10 premières composantes d'ancestralité génétique.

² modèle univarié.

Tableau VII. Statistiques multivariées des covariables incluses dans l'analyse de sensibilité stratifiée pour le dépassement du seuil de température chaude extrême ajustant pour l'état de santé des participants.

Covariables	N total	N décès	OR ¹	IC 95%	Valeur p
Sexe					
Femme	2 331	387 (16,60%)	—	—	—
Homme	2 079	552 (26,55%)	1,25	1,09; 1,44	0,002
Âge					
Continue	4 410	939 (21,29%)	1,05	1,04, 1,06	<0,001
<65 ans	3 158	567 (17,95%)	—	—	—
≥65 ans	1 252	372 (29,71%)	1,55	1,34; 1,78	<0,001
Région					
25 °C	1 865	439 (23,54%)	—	—	—
26 °C	753	156 (20,72%)	0,93	0,77; 1,13	0,500
27 °C	1 003	206 (20,54%)	0,97	0,81; 1,16	0,700
28 °C	789	138 (17,49%)	0,79	0,64; 0,97	0,022
Indice de Charlson	4 410	939 (21,29%)	1,37	1,35; 1,40	<0,001

Covariables	N total	N décès	OR¹	IC 95%	Valeur p
Indice de déprivation Townsend	4 410	939 (21,29%)	1,04	1,01; 1,06	0,002
Tabagisme					
Jamais	2 218	360 (16,23%)	—	—	—
Avant	1 653	399 (24,14%)	1,08	0,93; 1,26	0,300
Présentement	521	173 (33,21%)	1,50	1,23; 1,82	<0,001
Maladie cardiovasculaire					
Non	3 577	678 (18,95%)	—	—	—
Oui	833	261 (31,33%)	1,04	0,88; 1,22	0,700
Insuffisance cardiaque					
Non	4 391	930 (21,18%)	—	—	—
Oui	19	9 (47,37%)	1,38	0,69; 2,77	0,400

Covariables	N total	N décès	OR ¹	IC 95%	Valeur p
Diabète					
Non	4 188	863 (20,61%)	—	—	—
Oui	216	75 (34,72%)	0,81	0,62; 1,05	0,100
Handicap					
Non	4 042	787 (19,47%)	—	—	—
Oui	329	138 (41,95%)	1,40	1,15; 1,72	0,001
Cancer					
Non	3 927	758 (19,30%)	—	—	—
Oui	482	181 (37,55%)	1,12	0,94; 1,34	0,200

¹ ajusté pour les covariables suivantes : sexe, âge, région, indice de Charlson, indice de déprivation, tabagisme, maladies cardiovasculaires, insuffisance cardiaque, diabète, handicap, cancer et 10 premières composantes d'ancestralité génétique.

Tableau VIII. Statistiques multivariées des covariables incluses dans l'analyse de sensibilité stratifiée pour le non-dépassement du seuil de température chaude extrême ajustant pour l'état de santé des participants.

Covariables	N total	N décès	OR ¹	IC 95%	Valeur p
Sexe					
Femme	68 946	10 483 (15,20%)	—	—	—
Homme	63 015	15 862 (25,17%)	1,34	1,30; 1,37	<0,001
Âge					
Continue	131 961	26 345 (19,96%)	1,06	1,05; 1,06	<0,001
<65 ans	105 474	15 570 (14,76%)	—	—	—
≥65 ans	30 946	10 775 (34,82%)	1,66	1,62; 1,70	<0,001
Région					
25 °C	58 546	13 249 (22,63%)	—	—	—
26 °C	21 385	3947 (18,46%)	0,91	0,88; 0,94	<0,001
27 °C	31 502	5740 (18,22%)	0,92	0,89; 0,95	<0,001
28 °C	20 528	3409 (16,61%)	0,85	0,82; 0,88	<0,001
Indice de Charlson	131 961	26 345 (19,96%)	1,35	1,34; 1,35	<0,001

Covariables	N total	N décès	OR¹	IC 95%	Valeur p
Indice de déprivation Townsend	131 961	26345 (20,00%)	1,02	1,01; 1,02	<0,001
Tabagisme					
Jamais	67 776	9897 (14,60%)	—	—	—
Avant	48 234	11 195 (23,21%)	1,09	1,06; 1,12	<0,001
Présentement	15 345	5051 (32,92%)	1,47	1,41; 1,52	<0,001
Maladie cardiovasculaire					
Non	106 263	17 704 (16,66%)	—	—	—
Oui	25 698	8641 (33,63%)	1,10	1,07; 1,13	<0,001
Insuffisance cardiaque					
Non	130 972	25 670 (19,60%)	—	—	—
Oui	989	675 (68,25%)	1,22	1,12; 1,32	<0,001

Covariables	N total	N décès	OR¹	IC 95%	Valeur p
Diabète					
Non	125 114	23 508 (18,79%)	—	—	—
Oui	6577	2783 (42,31%)	0,94	0,90; 0,98	0,003
Handicap					
Non	120 709	21 197 (17,56%)	—	—	—
Oui	10 129	4771 (47,10%)	1,43	1,38; 1,48	<0,001
Cancer					
Non	118 783	21 647 (18,22%)	—	—	—
Oui	13 178	4698 (35,65%)	1,19	1,15; 1,23	<0,001

¹ ajusté pour les covariables suivantes : sexe, âge, région, indice de Charlson, indice de déprivation, tabagisme, maladies cardiovasculaires, insuffisance cardiaque, diabète, handicap, cancer et 10 premières composantes d'ancestralité génétique.

Nous avons revisité les résultats présentés au Tableau IV, cette fois avec l'ajustement des covariables reflétant l'état de santé des participants. Les résultats appuient l'effet d'interaction observé entre les variants génétiques rs1851364 et rs147921336 et le risque de décès en période de températures extrêmes chaudes, mais présentent une estimation d'effet révisé légèrement à la baisse. Cette analyse a révélé un OR de 1,84 (valeur $p < 0,001$) pour les participants exposés à la chaleur ayant l'allèle C du variant rs1851364 avec l'ajustement pour les covariables, comparativement à un OR de 2,12 sans ajustement. Pour le variant rs147921336, l'analyse a révélé un OR de 1,64 (valeur $p < 0,001$) pour les participants exposés à la chaleur ayant l'allèle C avec ajustement pour covariables, comparativement à un OR de 1,99 sans ajustement.

Tableau IX. Association entre le décès et le dépassement du seuil de température pour chaque génotype des variants génétiques dans l'analyse de sensibilité ajustant pour l'état de santé des participants.

Variant génétique	Seuil de température extrême	Génotype	N total	N décès	OR décès ¹	Valeur p	Valeur p d'interaction (SNP*température)
Chr 3 rs1851364	Dépassement	AA	4 255	880	-	-	<0,001
		CC / CA	155	59	1,84	<0,001	
	Non-dépassement	AA	127 129	25 386	-	-	
		CC / CA	4 832	959	0,97	0,400	
Chr 18 rs147921336	Dépassement	TT	4 222	869	-	-	<0,001
		CC / TC	188	70	1,64	<0,001	
	Non-dépassement	TT	126 941	25 385	-	-	
		CC / TC	5020	963	1,00	>0,900	

¹ ajusté pour les covariables suivantes : sexe, âge, région, indice de Charlson, indice de déprivation, tabagisme, maladies cardiovasculaires, insuffisance cardiaque, diabète, handicap, cancer et 10 premières composantes d'ancestralité génétique.

L'étude de pression sélective a été effectuée pour le variant génétique rs1851364 dans les populations africaines seulement comme la fréquence allélique de l'allèle mineur est plus grande que 5%. Comme observée dans le Tableau X, la fréquence allélique du variant génétique rs1851364 est plus grande que 5% dans une seule population du monde, soit les populations africaines. La statistique iHS a révélé qu'il y a présence de pression sélective positive dans toutes les populations africaines. Nous n'avons pas effectué d'étude de pression sélective pour le variant génétique rs147921336 comme la fréquence allélique est plus petite que 5% dans toutes les populations du monde (Figure 15).

Tableau X. Fréquence allélique de l'allèle alternatif du variant rs1851364

Population	Fréquence allélique
Global	0,91
Africaine	0,68
Asie de l'Est	1,00
Européenne	0,98
Asie du Sud	0,99

Tableau XI. Statistique iHS dans les populations africaines

Population	Statistique iHS
ACB - African Caribbean in Barbados	3,35
ASW - African Ancestry in SW USA	3,00

ESN - Esan in Nigeria	4,00
GWD - Gambian in Western Division –Mandinka	3,82
LWK - Luhya in Webuye, Kenya	3,67
MSL - Mende in Sierra Leone	3,35
YRI - Yoruba in Ibadan, Nigeria	4,71



Figure 14. Distribution de la fréquence allélique du variant rs1851364 dans la population mondiale (Machiela & Chanock, 2015).



Figure 15. Distribution de la fréquence allélique du variant rs147921336 dans la population mondiale (Machiela & Chanock, 2015).

Chapitre V – Discussion

1. Discussion des résultats

Cette étude a révélé que deux régions chromosomiques étaient significativement associées à une augmentation du risque de décès lors d’une exposition aux températures extrêmes chaudes. Premièrement, la région sur le chromosome 3 présentait deux variants génétiques significatifs, soit rs1851364 et rs1851365. Ces deux variants génétiques sont en déséquilibre de liaison complet comme ils ont un r^2 de 1 dans les différentes populations du monde (Cunningham et al., 2022), ce qui signifie qu’ils forment un haplotype transmis sans recombinaison entre les générations (Slatkin, 2008). Pour cette raison, l’analyse approfondie des variants génétiques associés au décès sur le chromosome 3 a été limitée au variant génétique rs1851364, étant le variant le plus significativement associé à l’issue dans notre étude (attribuable aux taux de complétion des données). Le rs1851364 est un variant ayant été obtenu

grâce à l'imputation et ayant une fréquence allélique de 2%. Les registres publics de résultats génétiques Open Targets Genetics (Ghousaini et al., 2021) (Mountjoy et al., 2021), Phenoscanner (Kamat et al., 2019) et Variant to Function (Lappalainen & MacArthur, 2021) révèlent que ce variant génétique a précédemment été associé à l'anévrisme aortique (valeur $p = 5 \times 10^{-5}$). De plus, il est situé dans une région intergénique près du gène *NEK10* (« NIMA-Related Kinase 10 »). Selon *Open Target Genetics*, ce gène est impliqué dans la pression sanguine et la taille (Ghousaini et al., 2021) (Mountjoy et al., 2021). L'étude de pression sélective sur ce variant génétique a révélé qu'il y a évidence de pression sélective positive chez les populations africaines dans les 30 000 dernières années. En effet, une statistique iHS plus grande que 2 est significative (Voight et al., 2006). Cela représente un effet considérable, considérant que l'effet de pression sélective observé dans la région régulatrice du gène *LCT* encodant l'enzyme de la lactase connu pour avoir été soumis à une forte pression de sélection chez les populations qui pratiquaient l'élevage laitier présentait une statistique iHS variant entre 2,3 à 4,5 dans les différentes populations du monde (Schlebusch et al., 2013).

Sur le chromosome 18, le variant rs147921336 est un variant imputé ayant une fréquence allélique de 2%. Il est situé dans une région intronique du gène *ZNF521* (« Zinc Finger Protein 521 »). Selon *Open Target Genetics*, ce gène est impliqué dans la taille (Ghousaini et al., 2021) (Mountjoy et al., 2021). De plus, le variant rs147921336 a été associé à la thrombocytopénie, une maladie caractérisée par une baisse du niveau de plaquettes dans le sang. Zhong et al. ont étudié la mortalité dans les 90 jours suivant un coup de chaleur chez les personnes présentant un niveau de plaquettes anormal dans le sang. Dans la population étudiée, 35% des patients hospitalisés pour un coup de chaleur avaient un niveau de plaquettes anormal, dont la majorité était atteinte de thrombocytopénie. Leur analyse de survie a révélé que les personnes ayant un

taux anormal de plaquettes dans le sang avaient une probabilité de survie significativement diminuée dans les 90 jours suivant un coup de chaleur (Zhong et al., 2021). Cette évidence laisse croire que l'association entre le variant génétique rs147921336 et la mortalité lors d'une exposition à la chaleur est indirecte et inclut la thrombocytopénie comme possible facteur de médiation.

Dans notre étude, l'analyse d'association pangénomique a évalué l'interaction entre la génétique et la température sur une échelle multiplicative. Cette échelle permet de déterminer comment la génétique et la température sont associées au décès, une issue binaire, en supposant que la taille d'échantillon est assez grande et qu'il y a une relation linéaire entre le logarithme des probabilités de l'issue et de l'exposition (c.-à-d. génétique et température).

Cependant, la littérature suggère que les tests effectués sur des termes d'interaction présentent une puissance statistique plus faible que les tests sur des termes simples (Marshall, 2007). À titre exploratoire, un test conjoint a été effectué pour observer l'effet joint de la génétique seule et de l'interaction entre la génétique et la température. Cette analyse a révélé une autre région sur le chromosome 19 associée au décès lors d'une exposition aux températures chaudes extrêmes. Le variant rs157592 est le plus significativement associé à l'issue dans cette région chromosomique. Il s'agit d'un variant génétique imputé ayant une fréquence allélique de 2%. Le rs157592 est situé dans le gène *APOE*, précédemment associé à la longévité de la vie humaine (Robinson et al., 2020). Nous pouvons conclure que le signal d'association observé par ce test est attribuable à l'effet de la variable génétique seule incluse dans le test conjoint, puisqu'aucun signal d'interaction n'a été identifié dans cette région.

La stratification des participants par génotype et selon l'exposition au dépassement du seuil de température extrême a révélé que le risque de décès lors d'une exposition aux températures chaudes extrêmes est doublé en présence de l'allèle C des variants génétiques sur le chromosome 3 et sur le chromosome 18. Toutefois, à la suite de l'ajustement pour les covariables reflétant l'état de santé des participants, l'estimation de l'effet a été révisée à la baisse avec 84% et 64% d'augmentation de risque de décès chez les porteurs de l'allèle C aux variants des chromosomes 3 et 18 respectivement (Tableau IX). Le modèle alternatif cas croisé supporte également une augmentation du risque de décès de 29% en période de températures chaudes extrêmes pour les participants ayant au moins un allèle C du variant génétique rs147921336 sur le chromosome 18, mais un effet attribuable au variant du chromosome 3 n'a pas été détecté dans l'analyse de cas croisé stratifiée dans le temps.

2. Comparaison avec la littérature

Notre étude d'association pangénomique est la première étude d'interaction gène-température sur le risque de mortalité. En effet, la littérature présente peu d'évidence du rôle de la génétique dans la réponse physiologique des humains à l'exposition à la chaleur. Cependant, l'intérêt d'étudier ce phénomène chez les humains est supporté par les découvertes d'autres études analysant l'interaction entre la génétique et un stimulus environnemental, telle que l'étude de Hallmark et al. ayant découvert trois gènes régulant le métabolisme des lipides chez les Sibériens exposés régulièrement aux températures froides (Hallmark et al., 2019). Nos résultats s'alignent avec la littérature en supportant l'implication de la génétique dans la mortalité des humains lors d'une exposition aux températures extrêmes chaudes. De plus, la littérature présente des évidences de pression sélective chez les animaux qui ont révélé des

transmissions épigénétiques à la suite d'une exposition à la chaleur chez les cochons d'Inde et les crevettes (Weyrich et al., 2016) (Norouzitallab et al., 2014). Dans notre étude, le variant génétique rs1851364 sur le chromosome 3 présentait aussi des évidences de pression sélective positive récente dans la population africaine. Ces résultats appuient l'interaction entre le variant génétique rs1851364 et l'environnement.

De plus, les femmes semblent être plus à risque de mortalité lors d'une exposition à la chaleur dans notre population. En effet, en comparant le risque de décès des hommes lors d'un dépassement et d'un non-dépassement du seuil de températures chaudes extrêmes, on observe qu'il y a une diminution du risque de décès chez les hommes lors d'une exposition à la chaleur. Cela nous indique qu'il y a une augmentation de l'OR chez les femmes, donc les femmes seraient plus à risque de mortalité lors d'une exposition aux températures chaudes extrêmes dans notre étude. Le taux de mortalité totale chez les femmes dans notre étude passe de 15,20% pour des températures ambiantes à 16,60% en période de chaleur. La littérature présente aussi un risque 6,3% plus élevé chez les femmes lors d'une exposition aux températures chaudes extrêmes (Folkerts et al., 2022). Toutefois, nos résultats s'opposent à la littérature (Smith et al., 2013) (J.-B. Lee et al., 2016) (Calleja-Agius et al., 2021) quant au risque de mortalité lié à l'âge lors d'une exposition à la chaleur. Notre étude présente une diminution du risque de décès chez les personnes âgées lorsqu'elles sont exposées au dépassement du seuil de température extrême. Le taux total de décès des personnes étant âgées de 65 ans dans notre étude passe de 34,82% lors d'une exposition à des températures normales à 29,71% lors de températures chaudes extrêmes. Le taux de décès chez les jeunes participants (moins de 65 ans) augmente de 14,76% lors d'une exposition à des températures normales à 17,95% en période de chaleur.

Pour tenir en compte du statut socio-économique, nous avons utilisé l'indice de déprivation de Townsend déterminé lors du recrutement de chaque participant basé sur la déprivation de la région géographique des participants. L'indice de déprivation Townsend est calculé selon quatre indicateurs, soit la propriété d'un logement, la propriété d'une voiture, le chômage et le surpeuplement (Rice et al., 2014). Foster et al. ont étudié la déprivation dans la cohorte de la *UK Biobank* et ils ont révélé que les régions moins défavorisées présentent un HR de mortalité significatif de 1,65 (IC 95 % 1,25-2,19). Ce risque devient plus grand dans les régions plus défavorisées (2,47 IC 95 % 2,04-3,00) (Foster et al., 2018). Nos analyses ont aussi révélé que les régions plus défavorisées (c.-à-d.. Indice de déprivation Townsend plus élevé) étaient plus à risque de mortalité lors du dépassement du seuil de températures chaudes extrêmes. En effet, lorsque l'indice de déprivation Townsend augmentait d'une unité (c.-à-d. augmentation de la défavorisation), le risque de décès augmentait de 4% lors d'une exposition à la chaleur, soit 2% de plus que pour des températures ambiantes normales.

De plus, nous avons observé une augmentation significative du risque de décès lors d'une exposition aux températures chaudes extrêmes lors d'une détérioration de la santé des participants due à des comorbidités. En effet, dans nos analyses, une augmentation d'une unité de l'indice de Charlson présentait une augmentation du risque de mortalité de 37%, soit 2% de plus comparativement à une exposition aux températures ambiantes normales. La littérature présente des comorbidités associées au risque de décès lors d'une exposition à la chaleur extrême, telles que les maladies rénales (Remigio et al., 2019), qui sont incluses dans notre indice de Charlson. De plus, d'autres études ont précédemment identifié les maladies cardiovasculaires comme la principale cause de la mortalité liée à la chaleur (Bunker et al., 2016). Cependant, dans notre étude, l'augmentation du risque de décès lors d'une exposition

aux températures chaudes extrêmes pour les participants atteints d'une maladie cardiovasculaire n'était pas significative. Toutefois, cela s'expliquerait possiblement dans cette analyse de sous-groupe par une perte de puissance et par l'ajustement de l'indice de Charlson qui permet de capter une partie des patients atteints de maladie cardiovasculaire. Dans la littérature, on note aussi que les effets délétères attribuables au diabète lors de températures chaudes sont une capacité de sudation et de circulation sanguine cutanée diminuées. Cette maladie serait associée à une augmentation de 18% du risque de décès lors d'une exposition aux températures chaudes extrêmes (Moon, 2021). Cependant, cet effet n'a pas été répliqué dans notre étude.

3. Forces

La principale force de ce projet est qu'il s'agit de la première étude d'interaction gène-température sur le risque de mortalité, ouvrant les portes à plusieurs autres recherches scientifiques sur le sujet. En effet, les entités gouvernementales de santé publique tentent d'identifier les facteurs de risque liés à la chaleur depuis plusieurs années pour mettre en place un système d'intervention et éduquer les populations. En permettant de mieux comprendre les voies biologiques et physiologiques sollicitées lors de chaleur extrême, les découvertes de notre étude pourraient éventuellement guider le développement de nouvelles interventions thérapeutiques et préventives visant les personnes plus vulnérables.

De plus, l'usage de données de la cohorte populationnelle de la *UK Biobank* confère certaines forces à notre étude. Cette grande biobanque permet d'assurer une meilleure représentativité des cas et des contrôles de la population du Royaume-Uni que si nous avions recruté des cas et témoins dans un devis cas-témoins non tiré d'une biobanque populationnelle. La représentativité de la cohorte a précédemment été étudiée en comparant les caractéristiques

sociodémographiques, physiques, liées au mode de vie et à la santé des participants de la *UK Biobank* et des personnes qui se sont désistées lors du recrutement. Bien que les participants de la biobanque présentent un léger biais du participant volontaire sain, les données de la *UK Biobank* sont grandement utilisées dans des études d'association entre une exposition et une maladie (Fry et al., 2017). Comme la cohorte de la *UK Biobank* a un taux de mortalité plus bas que la population générale du Royaume-Uni (diminution de 46,2% pour les hommes et 55,5% pour les femmes), l'effet que nous observons dans notre étude serait possiblement plus petit que l'effet réel. Cela étant dit, en utilisant la cohorte de la *UK Biobank*, nous assurons que l'effet observé n'est pas surestimé.

De plus, nous avons utilisé les données prospectives des participants entre 2006 à 2020. Une longue période de suivi présente un avantage pour notre étude comme cela permet d'optimiser le nombre de décès inclus dans les analyses menant à une plus grande puissance statistique. La période de suivi de 14 ans a aussi permis d'observer une plus grande variabilité d'exposition aux températures chaudes extrêmes des participants sur plusieurs années.

Finalement, nous avons détecté un effet de l'interaction génétique-température non modifiable selon l'échelle multiplicative. Contrairement à l'analyse d'association pangénomique, le test conjoint évalue s'il y a un effet génétique seulement ou un effet de l'interaction entre la génétique et l'environnement sur le risque de décès. Les résultats confirment l'effet non modifiable puisqu'il n'y a pas eu d'effet détecté pour les variants génétiques identifiés par l'analyse à l'échelle pangénomique. Cela signifie que ces variants génétiques n'ont pas d'effet sur le risque de décès en absence du facteur environnemental. L'effet génétique apparaît seulement lors de l'exposition au facteur environnemental.

4. Limites et biais

Notre étude présente certaines limites qui doivent être considérées pour l'interprétation des résultats. Premièrement, malgré une longue période de suivi pour inclure un plus grand nombre d'événements dans nos analyses, la puissance statistique de notre étude demeure limitée. Des 27 284 décès observés, seulement 939 l'étaient lors d'un dépassement du seuil de température extrême. Cela représente une puissance de 23% pour un variant génétique ayant une fréquence allélique de 2% et un OR d'interaction variant entre 2,06 à 2,15 (Gauderman et al., 2006). Pour augmenter cette puissance, il serait nécessaire de répliquer nos analyses dans une plus grande population pour augmenter le nombre de décès recensés. De plus, il serait intéressant de répliquer notre étude dans une population non européenne où la fréquence allélique est plus élevée pour augmenter la puissance davantage.

4.1 Validité externe

La validité externe de notre étude est limitée comme nous avons seulement analysé les données des participants vivant au Royaume-Uni. Il y a donc peu de variation dans les facteurs d'exposition étudiés, soit la génétique et la température. En effet, la génétique des humains peut grandement varier selon le continent et le pays. Grâce à la pression sélective causée par l'environnement, la génétique des humains va s'adapter pour conserver les variants génétiques favorisant la survie des humains et promouvoir la disparition des variants délétères. Étant exposés à différents environnements selon le pays, les humains vont présenter différents génotypes. Cela étant dit, les résultats d'une étude d'association pangénomique pourraient varier d'une population à l'autre. De plus, les tendances de température varient grandement dans le monde. Au Royaume-Uni, une température de 25

degrés Celsius est considérée comme étant extrême. Cependant, cette température est normale pour d'autres pays où les températures atteignent plus de 30 degrés Celsius lors des saisons chaudes. L'effet de la chaleur pourrait être différent chez les humains acclimatés à des températures plus extrêmes, limitant la généralisabilité des résultats à d'autres populations du monde.

Pour confirmer la validité externe de nos résultats, il serait nécessaire de reproduire notre étude dans une autre population. Toutefois, certains défis sont présents pour la réplication de l'étude. En effet, la nouvelle population doit avoir une grande taille pour que le nombre de décès lors d'une exposition aux températures chaudes extrêmes soit suffisant pour optimiser la puissance.

4.2 Biais du participant volontaire sain

Comme mentionné précédemment, la *UK Biobank* présente un biais du participant volontaire sain. En effet, selon Fry et al., cette cohorte présenterait un plus grand nombre de personnes âgées, de femmes et de personnes vivant dans un milieu favorisé. De plus, les participants auraient moins de maladie, et ils consommeraient moins d'alcool et de tabac comparativement à la population du Royaume-Uni (Fry et al., 2017). Cette différence dans les caractéristiques sociodémographiques implique que la *UK Biobank* n'est pas représentative de la population générale du Royaume-Uni. Toutefois, ce biais ne devrait pas fausser les résultats de notre étude comme il favorise l'hypothèse nulle, donc l'effet observé sera sous-estimé par rapport à l'effet réel.

4.3 Biais d'information

Dans notre étude, l'exposition a été déterminée pour une période de 48 heures précédant la date sélectionnée pour chaque participant. Cette méthodologie pourrait introduire un biais d'information comme nous ne saisissons pas l'effet de la chaleur au-delà de 48 heures. Cependant, Epstein et al. ont étudié les effets secondaires d'un coup de chaleur et ils ont révélé que la défaillance d'un organe sera observée entre 24 à 48 heures après l'exposition à la chaleur (Epstein & Yanovich, 2019). Les résultats de leur étude supportent une période de latence de 48 heures lors d'une exposition à des températures extrêmes chaudes. Toutefois, ils indiquent aussi que certaines complications au niveau des reins et du foie peuvent apparaître jusqu'à 96 heures après l'exposition s'il n'y a pas d'intervention thérapeutique.

De plus, pour définir l'exposition des participants dans le groupe de participants associés à un PCT, nous avons utilisé le PCT de l'hospitalisation la plus près du décès du cas ou de l'hospitalisation du contrôle pour connaître la région géographique comme nous n'avons pas accès au code postal des participants. Cette méthode peut impliquer un biais d'information, car elle peut engendrer des erreurs dans la catégorisation des participants étant exposés aux températures chaudes extrêmes. En effet, le PCT n'est pas aussi précis que le code postal pour connaître la région dans laquelle le participant a été exposé, car ce participant peut être admis dans un hôpital d'une autre région. Cependant, il s'agirait d'une erreur de classification non différentielle comme l'erreur dans l'exposition ne varie pas en fonction de l'issue. Pour le groupe de participants n'étant pas associés à un PCT, la région géographique a été déterminée avec le centre de recrutement pour définir l'exposition des

participants. La classification selon le centre de recrutement est moins précise, donc l'ampleur du biais d'information pourrait être plus grande chez les participants n'étant pas associés à un PCT.

4.4 Biais de confusion

Les études génétiques sont généralement bien protégées des biais de confusion, puisque les variations génétiques sont attribuées de manière aléatoire lors de la conception, et ne sont pas sujettes aux modifications dans le temps. Toutefois, un biais de confusion peut être engendré lorsqu'il y a des différences dans les origines ancestrales (donc génétiques) des participants. Cet effet de stratification des populations peut biaiser les résultats d'une analyse génétique lorsque l'ancestralité est à la fois associée aux fréquences alléliques et à l'issue de l'étude. Ayant limité notre étude aux participants d'origine génétique ancestrale européenne, nous avons ainsi mitigé ce risque d'introduire un biais de confusion. De plus, nous avons également ajusté le modèle statistique de l'analyse d'association pangénomique en incluant les composantes principales d'ancestralité génétique, afin de prendre en compte tout biais de confusion résiduel chez les participants européens.

5. Implications de santé publique/Perspectives

Depuis l'Accord de Paris de 2016, les entités gouvernementales ont l'objectif de limiter l'augmentation des températures mondiales à 2 degrés Celsius depuis l'époque préindustrielle (1890) en réduisant les émissions de gaz à effet de serre. Malgré les efforts des gouvernements, l'impact des températures chaudes extrêmes sur les humains demeure fatal dans un nombre

croissant de cas. Les résultats de notre étude d'association pangénomique explorant la génétique liée à la mortalité dans la *UK Biobank* ont permis d'exposer des facteurs génétiques de vulnérabilité à la chaleur. Ces résultats ont la possibilité d'améliorer nos connaissances sur les mécanismes physiologiques impliqués dans la vulnérabilité aux températures chaudes extrêmes pour développer des interventions thérapeutiques et préventives visant ces populations plus à risque. De plus, notre analyse de sensibilité ajustant le modèle statistique pour l'état de santé des participants a révélé que la sévérité de la maladie augmente les risques de mortalité lors d'une exposition à la chaleur. Ces résultats peuvent guider les interventions des médecins pour sensibiliser les patients plus vulnérables à la chaleur et les éduquer sur les bonnes pratiques à prendre lors d'une période de températures chaudes extrêmes.

6. Conclusion

En conclusion, nous avons effectué la première étude d'interaction gène-température sur le risque de mortalité qui a révélé que les variants génétiques rs1851364 sur le chromosome 3 et rs147921336 sur le chromosome 18 sont associés au décès lors d'une exposition aux températures extrêmes chaudes chez les participants de la *UK Biobank*. En effet, la présence d'au moins un allèle C pour chacun de ces variants génétiques double le risque de mortalité lors d'un dépassement du seuil de température extrême au Royaume-Uni. Les effets alléliques sont atténués lorsque les analyses tiennent en considération l'état de santé des patients, mais demeurent significatifs.

Considérant le peu d'évidence disponible dans la littérature par rapport au rôle de la génétique dans l'impact de la chaleur, notre étude apporte une perspective nouvelle et supporte l'importance d'étudier davantage la génétique humaine pour comprendre les mécanismes

physiologiques impliqués dans la réponse à la chaleur. Ces connaissances nous permettront éventuellement de guider des interventions thérapeutiques et préventives efficaces pour réduire le nombre de décès lors de période de températures chaudes extrêmes meurtrières.

Il sera pertinent d'évaluer davantage les causes de décès chez les porteurs des variants génétiques identifiés dans notre étude lors de chaleur extrême, afin de mieux comprendre les mécanismes physiologiques impliqués. De plus, comme la puissance de notre étude est limitée, il sera nécessaire de valider ces résultats dans des populations externes ayant un nombre suffisant de décès pour confirmer l'effet de la chaleur sur le risque de mortalité des humains, ou à l'aide d'études mécanistiques impliquant les variations génétiques identifiées.

Bibliographie

1. 1000 Genomes Project Consortium, Auton, A., Brooks, L. D., Durbin, R. M., Garrison, E. P., Kang, H. M., Korbel, J. O., Marchini, J. L., McCarthy, S., McVean, G. A., & Abecasis, G. R. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, *526*(7571), 68-74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
2. Alabdulwahed, S., Galán-López, N., Hill, T., James, L. J., Christmas, B. C. R., Racinais, S., Stellingwerff, T., Leal, D. V., Hausen, M., Chamari, K., Fullagar, H. H. K., Esh, C., & Taylor, L. (2022). Heat Adaptation and Nutrition Practices : Athlete and Practitioner Knowledge and Use. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, *17*(7), 1011-1024. <https://doi.org/10.1123/ijsspp.2021-0462>
3. Ali, Y. S., Daamen, N., Jacob, G., Jordan, J., Shannon, J. R., Biaggioni, I., & Robertson, D. (2000). Orthostatic Intolerance : A Disorder of Young Women. *Obstetrical & Gynecological Survey*, *55*(4), 251.
4. Allen, N., Sudlow, C., Downey, P., Peakman, T., Danesh, J., Elliott, P., Gallacher, J., Green, J., Matthews, P., Pell, J., Sprosen, T., & Collins, R. (2012). UK Biobank : Current status and what it means for epidemiology. *Health Policy and Technology*, *1*(3), 123-126. <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2012.07.003>
5. Amirkhani, M., Ghaemimood, S., von Schreeb, J., El-Khatib, Z., & Yaya, S. (2022). Extreme weather events and death based on temperature and CO2 emission – A global retrospective study in 77 low-, middle- and high-income countries from 1999 to 2018. *Preventive Medicine Reports*, *28*, 101846. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101846>
6. Arbury, S., Jacklitsch, B., Farquah, O., Hodgson, M., Lamson, G., Martin, H., Profitt, A., & Office of Occupational Health Nursing, Occupational Safety and Health Administration (OSHA). (2014). Heat illness and death among workers—United States, 2012-2013. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *63*(31), 661-665.
7. Aubrecht, C., & Özceylan, D. (2013). Identification of heat risk patterns in the U.S. National Capital Region by integrating heat stress and related vulnerability. *Environment International*, *56*, 65-77. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.03.005>

8. Auger, N., Fraser, W. D., Smargiassi, A., & Kosatsky, T. (2015). Ambient Heat and Sudden Infant Death: A Case-Crossover Study Spanning 30 Years in Montreal, Canada. *Environmental Health Perspectives*, *123*(7), 712-716. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307960>
9. Barnes, K. A., Anderson, M. L., Stofan, J. R., Dalrymple, K. J., Reimel, A. J., Roberts, T. J., Randell, R. K., Ungaro, C. T., & Baker, L. B. (2019). Normative data for sweating rate, sweat sodium concentration, and sweat sodium loss in athletes: An update and analysis by sport. *Journal of Sports Sciences*, *37*(20), 2356-2366. <https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1633159>
10. Beaulieu-Saucier Pharmacogenomics Centre. (2016). *Genetest: Efficient genetic association analysis—Genetest 0.4.0 documentation*. <http://pgxcentre.github.io/genetest/index.html>
11. Begg, D. P. (2017). Disturbances of thirst and fluid balance associated with aging. *Physiology & Behavior*, *178*, 28-34. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.003>
12. Bettaieb, J., Toumi, A., Leffondre, K., Chlif, S., & Ben Salah, A. (2020). High temperature effect on daily all-cause mortality in Tunis 2005–2007. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, *68*(1), 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2019.09.007>
13. Bind, M.-A., Zanobetti, A., Gasparri, A., Peters, A., Coull, B., Baccarelli, A., Tarantini, L., Koutrakis, P., Vokonas, P., & Schwartz, J. (2014). Effects of Temperature and Relative Humidity on DNA Methylation. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *25*(4), 561-569. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000120>
14. Bouchama, A., Dehbi, M., Mohamed, G., Matthies, F., Shoukri, M., & Menne, B. (2007). Prognostic Factors in Heat Wave–Related Deaths: A Meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, *167*(20), 2170-2176. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.20.ira70009>
15. Boyette, L. C., & Manna, B. (2023). Physiology, Myocardial Oxygen Demand. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499897/>
16. Brown, H. A., Topham, T. H., Clark, B., Smallcombe, J. W., Flouris, A. D., Ioannou, L. G., Telford, R. D., Jay, O., & Périard, J. D. (2022). Seasonal Heat Acclimatisation in Healthy Adults: A Systematic Review. *Sports Medicine*, *52*(9), 2111-2128. <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01677-0>

17. Brunt, V. E., & Minson, C. T. (2021). Heat therapy : Mechanistic underpinnings and applications to cardiovascular health. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *130*(6), 1684-1704. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00141.2020>
18. Bunker, A., Wildenhain, J., Vandenbergh, A., Henschke, N., Rocklöv, J., Hajat, S., & Sauerborn, R. (2016). Effects of Air Temperature on Climate-Sensitive Mortality and Morbidity Outcomes in the Elderly; a Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiological Evidence. *EBioMedicine*, *6*, 258-268. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.02.034>
19. Bush, E., & S. Lemmen, D. (2019). *Canada's Changing Climate Report*. https://changingclimate.ca/site/assets/uploads/sites/2/2020/06/CCCR_FULLREPORT-EN-FINAL.pdf
20. Bycroft, C., Freeman, C., Petkova, D., Band, G., Elliott, L. T., Sharp, K., Motyer, A., Vukcevic, D., Delaneau, O., O'Connell, J., Cortes, A., Welsh, S., Young, A., Effingham, M., McVean, G., Leslie, S., Allen, N., Donnelly, P., & Marchini, J. (2018). The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature*, *562*(7726), 203-209. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0579-z>
21. Calleja-Agius, J., England, K., & Calleja, N. (2021). The effect of global warming on mortality. *Early Human Development*, *155*, 105222. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105222>
22. Canada, H. (2018, août 17). *Extreme heat events : Overview* [Service initiation]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/climate-change-health/extreme-heat.html>
23. Chang, C. C., Chow, C. C., Tellier, L. C., Vattikuti, S., Purcell, S. M., & Lee, J. J. (2015). Second-generation PLINK : Rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience*, *4*, 7. <https://doi.org/10.1186/s13742-015-0047-8>
24. Charlson, M. E., Carrozzino, D., Guidi, J., & Patierno, C. (2022). Charlson Comorbidity Index : A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *91*(1), 8-35. <https://doi.org/10.1159/000521288>
25. Chaseling, G. K., Iglesias-Grau, J., Juneau, M., Nigam, A., Kaiser, D., & Gagnon, D. (2021). Extreme Heat and Cardiovascular Health : What a Cardiovascular Health

- Professional Should Know. *The Canadian Journal of Cardiology*, 37(11), 1828-1836.
<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.08.008>
26. Costello, A., Abbas, M., Allen, A., Ball, S., Bell, S., Bellamy, R., Friel, S., Groce, N., Johnson, A., Kett, M., Lee, M., Levy, C., Maslin, M., McCoy, D., McGuire, B., Montgomery, H., Napier, D., Pagel, C., Patel, J., ... Patterson, C. (2009). Managing the health effects of climate change : Lancet and University College London Institute for Global Health Commission. *The Lancet*, 373(9676), 1693-1733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60935-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60935-1)
 27. Crandall, C. G., & González-Alonso, J. (2010). Cardiovascular function in the heat-stressed human. *Acta Physiologica*, 199(4), 407-423. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02119.x>
 28. Cunningham, F., Allen, J. E., Allen, J., Alvarez-Jarreta, J., Amode, M. R., Armean, I. M., Austine-Orimoloye, O., Azov, A. G., Barnes, I., Bennett, R., Berry, A., Bhai, J., Bignell, A., Billis, K., Boddu, S., Brooks, L., Charkhchi, M., Cummins, C., Da Rin Fioretto, L., ... Flicek, P. (2022). Ensembl 2022. *Nucleic Acids Research*, 50(D1), D988-D995. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1049>
 29. Curriero, F. C., Heiner, K. S., Samet, J. M., Zeger, S. L., Strug, L., & Patz, J. A. (2002). Temperature and Mortality in 11 Cities of the Eastern United States. *American Journal of Epidemiology*, 155(1), 80-87. <https://doi.org/10.1093/aje/155.1.80>
 30. Daanen, H. A. M., Racinais, S., & Périard, J. D. (2018). Heat Acclimation Decay and Re-Induction : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine (Auckland, N.z.)*, 48(2), 409-430. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0808-x>
 31. Ebi, K. L., Capon, A., Berry, P., Broderick, C., de Dear, R., Havenith, G., Honda, Y., Kovats, R. S., Ma, W., Malik, A., Morris, N. B., Nybo, L., Seneviratne, S. I., Vanos, J., & Jay, O. (2021). Hot weather and heat extremes : Health risks. *The Lancet*, 398(10301), 698-708. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01208-3)
 32. Ellena, M., Ballester, J., Mercogliano, P., Ferracin, E., Barbato, G., Costa, G., & Ingole, V. (2020). Social inequalities in heat-attributable mortality in the city of Turin, northwest of Italy : A time series analysis from 1982 to 2018. *Environmental Health*, 19(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00667-x>

33. Environment and Climate Change Canada. (2017, juin 6). *Climate models* [Research]. <https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/climate-change/science-research-data/modeling-projections-analysis/centre-modelling-analysis/models.html>
34. Environment and Climate Change Canada. (2018, octobre 24). *Scenarios and climate models*. <https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/climate-change/canadian-centre-climate-services/basics/scenario-models.html>
35. Environment and Climate Change Canada. (2021, décembre 16). *Canada's top 10 weather stories of 2021*. <https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/top-ten-weather-stories/2021.html>
36. Environment and Climate Change Canada. (2022, août 25). *Temperature change in Canada* [Research]. <https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/environmental-indicators/temperature-change.html>
37. Epstein, Y., & Yanovich, R. (2019). Heatstroke. *New England Journal of Medicine*, 380(25), 2449-2459. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810762>
38. Esteve, A., Reher, D. S., Treviño, R., Zueras, P., & Turu, A. (2020). Living Alone over the Life Course : Cross-National Variations on an Emerging Issue. *Population and Development Review*, 46(1), 169-189. <https://doi.org/10.1111/padr.12311>
39. Faurie, C., Varghese, B. M., Liu, J., & Bi, P. (2022). Association between high temperature and heatwaves with heat-related illnesses : A systematic review and meta-analysis. *Science of The Total Environment*, 852, 158332. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.158332>
40. Folkerts, M. A., Bröde, P., Botzen, W. J. W., Martinius, M. L., Gerrett, N., Harmsen, C. N., & Daanen, H. A. M. (2022). Sex differences in temperature-related all-cause mortality in the Netherlands. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 95(1), 249-258. <https://doi.org/10.1007/s00420-021-01721-y>
41. Foster, H. M. E., Celis-Morales, C. A., Nicholl, B. I., Petermann-Rocha, F., Pell, J. P., Gill, J. M. R., O'Donnell, C. A., & Mair, F. S. (2018). The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes : A prospective analysis of the UK Biobank cohort. *The Lancet Public Health*, 3(12), e576-e585. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30200-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30200-7)

42. Francesconi, R. P. (2011). Endocrinological and Metabolic Responses to Acute and Chronic Heat Exposures. In *Comprehensive Physiology* (p. 245-260). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/cphy.cp040112>
43. Fry, A., Littlejohns, T. J., Sudlow, C., Doherty, N., Adamska, L., Sprosen, T., Collins, R., & Allen, N. E. (2017). Comparison of Sociodemographic and Health-Related Characteristics of UK Biobank Participants With Those of the General Population. *American Journal of Epidemiology*, *186*(9), 1026-1034. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx246>
44. Gagnon, D., & Kenny, G. P. (2012). Sex differences in thermoeffector responses during exercise at fixed requirements for heat loss. *Journal of Applied Physiology*, *113*(5), 746-757. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00637.2012>
45. Galobardes, B., Shaw, M., Lawlor, D. A., Lynch, J. W., & Smith, G. D. (2006). Indicators of socioeconomic position (part 1). *Journal of Epidemiology & Community Health*, *60*(1), 7-12. <https://doi.org/10.1136/jech.2004.023531>
46. Gansevoort, R. T., Correa-Rotter, R., Hemmelgarn, B. R., Jafar, T. H., Heerspink, H. J. L., Mann, J. F., Matsushita, K., & Wen, C. P. (2013). Chronic kidney disease and cardiovascular risk : Epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*, *382*(9889), 339-352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
47. Gauderman, W., Morrison, J., & Morrison, W. (2006). QUANTO 1.1 : A computer program for power and sample size calculations for genetic-epidemiology studies. *Undefined*. <https://www.semanticscholar.org/paper/QUANTO-1.1%3A-A-computer-program-for-power-and-sample-Gauderman-Morrison/09a1e2267f90d8ddc9a05400807ec4feccc832fa>
48. Ghoussaini, M., Mountjoy, E., Carmona, M., Peat, G., Schmidt, E. M., Hercules, A., Fumis, L., Miranda, A., Carvalho-Silva, D., Buniello, A., Burdett, T., Hayhurst, J., Baker, J., Ferrer, J., Gonzalez-Uriarte, A., Jupp, S., Karim, M. A., Koscielny, G., Machlitt-Northen, S., ... Dunham, I. (2021). Open Targets Genetics : Systematic identification of trait-associated genes using large-scale genetics and functional genomics. *Nucleic Acids Research*, *49*(D1), D1311-D1320. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa840>
49. Green, H., Bailey, J., Schwarz, L., Vanos, J., Ebi, K., & Benmarhnia, T. (2019). Impact of heat on mortality and morbidity in low and middle income countries : A review of the

- epidemiological evidence and considerations for future research. *Environmental Research*, 171, 80-91. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.01.010>
50. Gronlund, C. J., Berrocal, V. J., White-Newsome, J. L., Conlon, K. C., & O'Neill, M. S. (2015). Vulnerability to extreme heat by socio-demographic characteristics and area green space among the elderly in Michigan, 1990–2007. *Environmental Research*, 136, 449-461. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.042>
 51. Guo, Y., Gasparrini, A., Armstrong, B. G., Tawatsupa, B., Tobias, A., Lavigne, E., Coelho, M. de S. Z. S., Pan, X., Kim, H., Hashizume, M., Honda, Y., Guo, Y.-L. L., Wu, C.-F., Zanobetti, A., Schwartz, J. D., Bell, M. L., Scortichini, M., Michelozzi, P., Punnasiri, K., ... Tong, S. (2017). Heat Wave and Mortality : A Multicountry, Multicommunity Study. *Environmental Health Perspectives*, 125(8), 087006. <https://doi.org/10.1289/EHP1026>
 52. Hajat, S., O'Connor, M., & Kosatsky, T. (2010). Health effects of hot weather : From awareness of risk factors to effective health protection. *The Lancet*, 375(9717), 856-863. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61711-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61711-6)
 53. Hancock, A. M., Witonsky, D. B., Ehler, E., Alkorta-Aranburu, G., Beall, C., Gebremedhin, A., Sukernik, R., Utermann, G., Pritchard, J., Coop, G., & Di Rienzo, A. (2010). Human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(supplement_2), 8924-8930. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914625107>
 54. Hancock, A. M., Witonsky, D. B., Gordon, A. S., Eshel, G., Pritchard, J. K., Coop, G., & Di Rienzo, A. (2008). Adaptations to climate in candidate genes for common metabolic disorders. *PLoS Genetics*, 4(2), e32. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0040032>
 55. Hanna, E. G., & Tait, P. W. (2015). Limitations to Thermoregulation and Acclimatization Challenge Human Adaptation to Global Warming. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/ijerph120708034>
 56. Harlan, S. L., Brazel, A. J., Prashad, L., Stefanov, W. L., & Larsen, L. (2006). Neighborhood microclimates and vulnerability to heat stress. *Social Science & Medicine*, 63(11), 2847-2863. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2006.07.030>
 57. Harrison, J. E., Weber, S., Jakob, R., & Chute, C. G. (2021). ICD-11 : An international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 21(6), 206. <https://doi.org/10.1186/s12911-021-01534-6>

58. Health Canada. (2020, décembre 14). *Extreme Heat Events Guidelines : Technical Guide for Health Care Workers* [Navigation page]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/climate-change-health/extreme-heat-events-guidelines-technical-guide-health-care-workers.html>
59. Heaviside, C., Cai, X., & Vardoulakis, S. (2015). The effects of horizontal advection on the Urban Heat Island in Birmingham and the West Midlands. *Quarterly Journal of the Royal Meteorological Society*, *141*(689), 1429-1441. <https://doi.org/10.1002/qj.2452>
60. Heaviside, C., Vardoulakis, S., & Cai, X.-M. (2016). Attribution of mortality to the urban heat island during heatwaves in the West Midlands, UK. *Environmental Health*, *15*(1), S27. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0100-9>
61. Henderson, S. B., McLean, K. E., Lee, M. J., & Kosatsky, T. (2022). Analysis of community deaths during the catastrophic 2021 heat dome : Early evidence to inform the public health response during subsequent events in greater Vancouver, Canada. *Environmental Epidemiology (Philadelphia, Pa.)*, *6*(1), e189. <https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000189>
62. Hibbard, K. A., Hoffman, F. M., Huntzinger, D. N., & West, T. O. (2017). *Changes in Land Cover and Terrestrial Biogeochemistry*. U.S. Global Change Research Program, Washington, District of Columbia, United States of America. <https://www.osti.gov/biblio/1476395>
63. Hill, W. G., & Mackay, T. F. C. (2004). D. S. Falconer and Introduction to quantitative genetics. *Genetics*, *167*(4), 1529-1536. <https://doi.org/10.1093/genetics/167.4.1529>
64. Huang, J., Howie, B., McCarthy, S., Memari, Y., Walter, K., Min, J. L., Danecek, P., Malerba, G., Trabetti, E., Zheng, H.-F., UK10K Consortium, Gambaro, G., Richards, J. B., Durbin, R., Timpson, N. J., Marchini, J., & Soranzo, N. (2015). Improved imputation of low-frequency and rare variants using the UK10K haplotype reference panel. *Nature Communications*, *6*, 8111. <https://doi.org/10.1038/ncomms9111>
65. Kamat, M. A., Blackshaw, J. A., Young, R., Surendran, P., Burgess, S., Danesh, J., Butterworth, A. S., & Staley, J. R. (2019). PhenoScanner V2 : An expanded tool for searching human genotype–phenotype associations. *Bioinformatics*, *35*(22), 4851-4853. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz469>

66. Kenny, G. P., Sigal, R. J., & McGinn, R. (2016). Body temperature regulation in diabetes. *Temperature (Austin, Tex.)*, 3(1), 119-145. <https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1131506>
67. Kenny, G. P., Yardley, J., Brown, C., Sigal, R. J., & Jay, O. (2010). Heat stress in older individuals and patients with common chronic diseases. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 182(10), 1053-1060. <https://doi.org/10.1503/cmaj.081050>
68. Kilbourne, E. M., Choi, K., Jones, T. S., & Thacker, S. B. (1982). Risk Factors for Heatstroke : A Case-Control Study. *JAMA*, 247(24), 3332-3336. <https://doi.org/10.1001/jama.1982.03320490030031>
69. Kim Rutledge, Melissa McDaniel, Santani Teng, Hilary Hall, Tara Ramroop, Erin Sprout, Jeff Hunt, Diane Boudreau, & Hilary Costa. (2022, mai 20). *Urban Heat Island*. <https://education.nationalgeographic.org/resource/urban-heat-island>
70. Klein Rosenthal, J., Kinney, P. L., & Metzger, K. B. (2014). Intra-urban vulnerability to heat-related mortality in New York City, 1997–2006. *Health & Place*, 30, 45-60. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2014.07.014>
71. Klinenberg, E. (2015). *Heat Wave : A Social Autopsy of Disaster in Chicago*. University of Chicago Press.
72. Lappalainen, T., & MacArthur, D. G. (2021). From variant to function in human disease genetics. *Science (New York, N.Y.)*, 373(6562), 1464-1468. <https://doi.org/10.1126/science.abi8207>
73. Lee, J.-B., Kim, J.-H., & Murota, H. (2016). Perspiration Functions in Different Ethnic, Age, and Sex Populations : Modification of Sudomotor Function. *Current Problems in Dermatology*, 51, 109-119. <https://doi.org/10.1159/000447370>
74. Lee, M. J., McLean, K. E., Kuo, M., Richardson, G. R. A., & Henderson, S. B. (2023). Chronic Diseases Associated With Mortality in British Columbia, Canada During the 2021 Western North America Extreme Heat Event. *GeoHealth*, 7(3), e2022GH000729. <https://doi.org/10.1029/2022GH000729>
75. Lim, C. L. (2020). Fundamental Concepts of Human Thermoregulation and Adaptation to Heat: A Review in the Context of Global Warming. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), 7795. <https://doi.org/10.3390/ijerph17217795>

76. Liu, J., Varghese, B. M., Hansen, A., Xiang, J., Zhang, Y., Dear, K., Gourley, M., Driscoll, T., Morgan, G., Capon, A., & Bi, P. (2021). Is there an association between hot weather and poor mental health outcomes? A systematic review and meta-analysis. *Environment International*, 153, 106533. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106533>
77. Lõhmus, M. (2018). Possible Biological Mechanisms Linking Mental Health and Heat-A Contemplative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(7), 1515. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071515>
78. Lv, L.-S., Jin, D.-H., Ma, W.-J., Liu, T., Xu, Y.-Q., Zhang, X.-E., & Zhou, C.-L. (2020). The Impact of Non-optimum Ambient Temperature on Years of Life Lost : A Multi-county Observational Study in Hunan, China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8), Article 8. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082699>
79. Machiela, M. J., & Chanock, S. J. (2015). LDlink : A web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 31(21), 3555-3557. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv402>
80. Macintyre, H. L., Heaviside, C., Taylor, J., Picetti, R., Symonds, P., Cai, X.-M., & Vardoulakis, S. (2018). Assessing urban population vulnerability and environmental risks across an urban area during heatwaves – Implications for health protection. *Science of The Total Environment*, 610-611, 678-690. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.062>
81. Mägi, R., & Morris, A. P. (2010). GWAMA : Software for genome-wide association meta-analysis. *BMC Bioinformatics*, 11(1), 288. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-288>
82. Marshall, S. W. (2007). Power for tests of interaction : Effect of raising the Type I error rate. *Epidemiologic Perspectives & Innovations*, 4(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/1742-5573-4-4>
83. McCarthy, S., Das, S., Kretzschmar, W., Delaneau, O., Wood, A. R., Teumer, A., Kang, H. M., Fuchsberger, C., Danecek, P., Sharp, K., Luo, Y., Sidore, C., Kwong, A., Timpson, N., Koskinen, S., Vrieze, S., Scott, L. J., Zhang, H., Mahajan, A., ... Haplotype Reference Consortium. (2016). A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nature Genetics*, 48(10), 1279-1283. <https://doi.org/10.1038/ng.3643>

84. McDonald, J. H. (2017, juin 27). *2.7: Fisher's Exact Test*. Statistics LibreTexts. [https://stats.libretexts.org/Bookshelves/Applied_Statistics/Book%3A_Biological_Statistics_\(McDonald\)/02%3A_Tests_for_Nominal_Variables/2.07%3A_Fisher's_Exact_Test](https://stats.libretexts.org/Bookshelves/Applied_Statistics/Book%3A_Biological_Statistics_(McDonald)/02%3A_Tests_for_Nominal_Variables/2.07%3A_Fisher's_Exact_Test)
85. McKinley, M. J., Denton, D. A., Thomas, C. J., Woods, R. L., & Mathai, M. L. (2006). Differential effects of aging on fluid intake in response to hypovolemia, hypertonicity, and hormonal stimuli in Munich Wistar rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(9), 3450-3455. <https://doi.org/10.1073/pnas.0511099103>
86. Méndez-Lázaro, P. A., Pérez-Cardona, C. M., Rodríguez, E., Martínez, O., Taboas, M., Bocanegra, A., & Méndez-Tejeda, R. (2018). Climate change, heat, and mortality in the tropical urban area of San Juan, Puerto Rico. *International Journal of Biometeorology*, *62*(5), 699-707. <https://doi.org/10.1007/s00484-016-1291-z>
87. Méndez-Lázaro, P., Muller-Karger, F. E., Otis, D., McCarthy, M. J., & Rodríguez, E. (2018). A heat vulnerability index to improve urban public health management in San Juan, Puerto Rico. *International Journal of Biometeorology*, *62*(5), 709-722. <https://doi.org/10.1007/s00484-017-1319-z>
88. Menne, M. J., Williams, C. N., Gleason, B. E., Rennie, J. J., & Lawrimore, J. H. (2018). The Global Historical Climatology Network Monthly Temperature Dataset, Version 4. *Journal of Climate*, *31*(24), 9835-9854. <https://doi.org/10.1175/JCLI-D-18-0094.1>
89. Met Office. (2020a). *MIDAS Open: UK hourly weather observation data, v202007* [Application/xml]. Centre for Environmental Data Analysis (CEDA). <https://doi.org/10.5285/8D85F664FC614BA0A28AF3A2D7EF4533>
90. Met Office. (2020b). *UK daily temperature data, v202007* [Application/xml]. Centre for Environmental Data Analysis (CEDA). <https://doi.org/10.5285/064F3A982CFC4B07BC5DE627CD8676F1>
91. Met Office. (2018, décembre 6). *Chance of summer heatwaves now thirty times more likely*. Met Office. <https://www.metoffice.gov.uk/about-us/press-office/news/weather-and-climate/2018/2018-uk-summer-heatwave>
92. Met office. (2022). *What is a heatwave?* Met Office. <https://www.metoffice.gov.uk/weather/learn-about/weather/types-of-weather/temperature/heatwave>

93. Met Office. (2022, juillet 28). *Record high temperatures verified*. Met Office. <https://www.metoffice.gov.uk/about-us/press-office/news/weather-and-climate/2022/record-high-temperatures-verified>
94. Met Office. (2023, avril 16). *Weather and climate change*. Met Office. <https://www.metoffice.gov.uk/>
95. Ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques. (2019). *Septembre 2018 : L'été le plus chaud en 146 ans d'observations au sud du Québec se confirme*. <https://www.environnement.gouv.qc.ca/climat/Faits-saillants/2018/septembre.htm>
96. Moon, J. (2021). The effect of the heatwave on the morbidity and mortality of diabetes patients; a meta-analysis for the era of the climate crisis. *Environmental Research*, *195*, 110762. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110762>
97. Mountjoy, E., Schmidt, E. M., Carmona, M., Schwartzenruber, J., Peat, G., Miranda, A., Fumis, L., Hayhurst, J., Buniello, A., Karim, M. A., Wright, D., Hercules, A., Papa, E., Fauman, E. B., Barrett, J. C., Todd, J. A., Ochoa, D., Dunham, I., & Ghousaini, M. (2021). An open approach to systematically prioritize causal variants and genes at all published human GWAS trait-associated loci. *Nature Genetics*, *53*(11), Article 11. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00945-5>
98. Mullins, J. T., & White, C. (2020). Can access to health care mitigate the effects of temperature on mortality? *Journal of Public Economics*, *191*, 104259. <https://doi.org/10.1016/j.jpubeco.2020.104259>
99. Murray, K. O., Clanton, T. L., & Horowitz, M. (2022). Epigenetic responses to heat : From adaptation to maladaptation. *Experimental Physiology*, *107*(10), 1144-1158. <https://doi.org/10.1113/EP090143>
100. National Geographic Society. (2022, mai 20). *Urbanization*. National Geographic. <https://education.nationalgeographic.org/resource/urbanization>
101. Nations Unies. (2023). *L'Accord de Paris | Nations Unies*. United Nations; United Nations. <https://www.un.org/fr/climatechange/paris-agreement>
102. Norouzitallab, P., Baruah, K., Vandegehuchte, M., Van Stappen, G., Catania, F., Bussche, J. V., Vanhaecke, L., Sorgeloos, P., & Bossier, P. (2014). Environmental heat stress induces

- epigenetic transgenerational inheritance of robustness in parthenogenetic *Artemia* model. *The FASEB Journal*, 28(8), 3552-3563. <https://doi.org/10.1096/fj.14-252049>
103. O'Connell, J., Sharp, K., Shrine, N., Wain, L., Hall, I., Tobin, M., Zagury, J.-F., Delaneau, O., & Marchini, J. (2016). Haplotype estimation for biobank-scale data sets. *Nature Genetics*, 48(7), 817-820. <https://doi.org/10.1038/ng.3583>
104. Ouranos. (2015). *Édition 2015 | Synthèse des connaissances sur les changements climatiques | Ouranos*. <https://www.ouranos.ca/fr/projets-publications/synthese-2015#publications-scientifiques-----45>
105. Patz, J. A., Frumkin, H., Holloway, T., Vimont, D. J., & Haines, A. (2014). Climate change : Challenges and opportunities for global health. *JAMA*, 312(15), 1565-1580. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13186>
106. Périard, J. D., Racinais, S., & Sawka, M. N. (2015). Adaptations and mechanisms of human heat acclimation : Applications for competitive athletes and sports. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25(S1), 20-38. <https://doi.org/10.1111/sms.12408>
107. Pryor, J. L., Pryor, R., Casa, D., Armstrong, L., DiStefano, L., Anderson, J., Lee, E., & Maresh, C. (2017). Effectiveness of an Intermittent Exercise-Heat Exposure Protocol to Sustain Heat Acclimation Adaptations. *British Journal of Sports Medicine*, 51(4), 375-375. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097372.232>
108. Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A. R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P. I. W., Daly, M. J., & Sham, P. C. (2007). PLINK : A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses. *The American Journal of Human Genetics*, 81(3), 559-575. <https://doi.org/10.1086/519795>
109. Quan, H., Sundararajan, V., Halfon, P., Fong, A., Burnand, B., Luthi, J.-C., Saunders, L. D., Beck, C. A., Feasby, T. E., & Ghali, W. A. (2005). Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Medical Care*, 43(11), 1130-1139. <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83>
110. Raphael, E., White, J. S., Li, X., Cederin, K., Glymour, M. M., Sundquist, K., Sundquist, J., & Hamad, R. (2020). Neighborhood Deprivation and Mental Health Among Immigrants to Sweden. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 31(3), e25-e27. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001160>

111. Remigio, R. V., Jiang, C., Raimann, J., Kotanko, P., Usvyat, L., Maddux, F. W., Kinney, P., & Sapkota, A. (2019). Association of Extreme Heat Events With Hospital Admission or Mortality Among Patients With End-Stage Renal Disease. *JAMA Network Open*, 2(8), e198904. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8904>
112. Rice, L. J., Jiang, C., Wilson, S. M., Burwell-Naney, K., Samantapudi, A., & Zhang, H. (2014). Use of Segregation Indices, Townsend Index, and Air Toxics Data to Assess Lifetime Cancer Risk Disparities in Metropolitan Charleston, South Carolina, USA. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(5), 5510-5526. <https://doi.org/10.3390/ijerph110505510>
113. Robine, J.-M., Cheung, S. L. K., Le Roy, S., Van Oyen, H., Griffiths, C., Michel, J.-P., & Herrmann, F. R. (2008). Death toll exceeded 70,000 in Europe during the summer of 2003. *Comptes Rendus Biologies*, 331(2), 171-178. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2007.12.001>
114. Robinson, A. C., Davidson, Y. S., Roncaroli, F., Minshull, J., Tinkler, P., Horan, M. A., Payton, A., Pendleton, N., & Mann, D. M. A. (2020). Influence of APOE Genotype on Mortality and Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 4(1), 281-286. <https://doi.org/10.3233/ADR-200203>
115. Romanello, M., Napoli, C. D., Drummond, P., Green, C., Kennard, H., Lampard, P., Scamman, D., Arnell, N., Ayeb-Karlsson, S., Ford, L. B., Belesova, K., Bowen, K., Cai, W., Callaghan, M., Campbell-Lendrum, D., Chambers, J., Daalen, K. R. van, Dalin, C., Dasandi, N., ... Costello, A. (2022). The 2022 report of the Lancet Countdown on health and climate change: Health at the mercy of fossil fuels. *The Lancet*, 400(10363), 1619-1654. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01540-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01540-9)
116. Schlebusch, C. M., Sjödin, P., Skoglund, P., & Jakobsson, M. (2013). Stronger signal of recent selection for lactase persistence in Maasai than in Europeans. *European Journal of Human Genetics*, 21(5), 550-553. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.199>
117. Seebaß, K. (2017). Who Is Feeling the Heat?: Vulnerabilities and Exposures to Heat Stress—Individual, Social, and Housing Explanations. *Nature and Culture*, 12(2), 137-161. <https://doi.org/10.3167/nc.2017.120203>
118. Semenza, J. C., Rubin, C. H., Falter, K. H., Selanikio, J. D., Flanders, W. D., Howe, H. L., & Wilhelm, J. L. (1996). Heat-related deaths during the July 1995 heat wave in Chicago.

- The New England Journal of Medicine*, 335(2), 84-90.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199607113350203>
119. Shaposhnikov, D., Revich, B., Bellander, T., Bedada, G. B., Bottai, M., Kharkova, T., Kvasha, E., Lezina, E., Lind, T., Semutnikova, E., & Pershagen, G. (2014). Mortality Related to Air Pollution with the Moscow Heat Wave and Wildfire of 2010. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 25(3), 359-364. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000090>
120. Slatkin, M. (2008). Linkage disequilibrium—Understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nature Reviews Genetics*, 9(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/nrg2361>
121. Smith, C. J., Alexander, L. M., & Kenney, W. L. (2013). Nonuniform, age-related decrements in regional sweating and skin blood flow. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 305(8), R877-R885. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00290.2013>
122. Son, J.-Y., Lee, J.-T., Anderson, G. B., & Bell, M. L. (2012). The Impact of Heat Waves on Mortality in Seven Major Cities in Korea. *Environmental Health Perspectives*, 120(4), 566-571. <https://doi.org/10.1289/ehp.1103759>
123. Son, J.-Y., Lee, J.-T., & Bell, M. L. (2017). Is ambient temperature associated with risk of infant mortality? A multi-city study in Korea. *Environmental Research*, 158, 748-752. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.07.034>
124. Thompson, V., Kennedy-Asser, A. T., Vosper, E., Lo, Y. T. E., Huntingford, C., Andrews, O., Collins, M., Hegerl, G. C., & Mitchell, D. (2022). The 2021 western North America heat wave among the most extreme events ever recorded globally. *Science Advances*, 8(18), eabm6860. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm6860>
125. Thunhorst, R. L., Beltz, T. G., & Johnson, A. K. (2009). Hypotension- and osmotically induced thirst in old Brown Norway rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 297(1), R149-R157. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00118.2009>
126. Tong, S., Wang, X. Y., & Guo, Y. (2012). Assessing the Short-Term Effects of Heatwaves on Mortality and Morbidity in Brisbane, Australia : Comparison of Case-Crossover and Time Series Analyses. *PLOS ONE*, 7(5), e37500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037500>

127. Trout, D., Jacklitsch, B., Earnest, S., Garza, E., & Novakovich, J. (2021, mai 7). *Take Action Now to Prevent Heat-Related Illness at Work* | Blogs | CDC. <https://blogs.cdc.gov/niosh-science-blog/2021/05/07/heat-stress-2021/>
128. Tyler, C. J., Reeve, T., Hodges, G. J., & Cheung, S. S. (2016). The Effects of Heat Adaptation on Physiology, Perception and Exercise Performance in the Heat : A Meta-Analysis. *Sports Medicine*, 46(11), 1699-1724. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0538-5>
129. Uffelmann, E., Huang, Q. Q., Munung, N. S., de Vries, J., Okada, Y., Martin, A. R., Martin, H. C., Lappalainen, T., & Posthuma, D. (2021). Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*, 1(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>
130. UK Biobank. (2023, mars 1). *UK Biobank Death Summary Report*. <https://biobank.ndph.ox.ac.uk/~bbdatan/DeathSummaryReport.html>
131. US EPA, O. (2014, juin 17). *Learn About Heat Islands* [Overviews and Factsheets]. <https://www.epa.gov/heatislands/learn-about-heat-islands>
132. Vallender, E. J., & Lahn, B. T. (2004). Positive selection on the human genome. *Human Molecular Genetics*, 13(suppl_2), R245-R254. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh253>
133. Vicedo-Cabrera, A. M., Scovronick, N., Sera, F., Royé, D., Schneider, R., Tobias, A., Astrom, C., Guo, Y., Honda, Y., Hondula, D. M., Abrutzky, R., Tong, S., Coelho, M. de S. Z. S., Saldiva, P. H. N., Lavigne, E., Correa, P. M., Ortega, N. V., Kan, H., Osorio, S., ... Gasparrini, A. (2021). The burden of heat-related mortality attributable to recent human-induced climate change. *Nature Climate Change*, 11(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/s41558-021-01058-x>
134. Voight, B. F., Kudravalli, S., Wen, X., & Pritchard, J. K. (2006). A Map of Recent Positive Selection in the Human Genome. *PLOS Biology*, 4(3), e72. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040072>
135. Webster, T. H., Couse, M., Grande, B. M., Karlins, E., Phung, T. N., Richmond, P. A., Whitford, W., & Wilson, M. A. (2019). Identifying, understanding, and correcting technical artifacts on the sex chromosomes in next-generation sequencing data. *GigaScience*, 8(7), giz074. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giz074>
136. Weyrich, A., Lenz, D., Jeschek, M., Chung, T. H., Rübensam, K., Göritz, F., Jewgenow, K., & Fickel, J. (2016). Paternal intergenerational epigenetic response to heat exposure in

- male Wild guinea pigs. *Molecular Ecology*, 25(8), 1729-1740.
<https://doi.org/10.1111/mec.13494>
137. Wickham, K. A., McCarthy, D. G., Spriet, L. L., & Cheung, S. S. (2021). Sex differences in the physiological responses to exercise-induced dehydration: Consequences and mechanisms. *Journal of Applied Physiology*, 131(2), 504-510.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00266.2021>
138. Wigginton, J. E., Cutler, D. J., & Abecasis, G. R. (2005). A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *American Journal of Human Genetics*, 76(5), 887-893.
<https://doi.org/10.1086/429864>
139. Wood, R. G., Goesling, B., & Avellar, S. (2007, juin 18). *The Effects of Marriage on Health: A Synthesis of Recent Research Evidence*. ASPE.
<https://aspe.hhs.gov/reports/effects-marriage-health-synthesis-recent-research-evidence>
140. World Health Organization. (2016). *ICD-10 Version:2016*.
<https://icd.who.int/browse10/2016/en>
141. Wyckelsma, V. L., Venckunas, T., Houweling, P. J., Schlittler, M., Lauschke, V. M., Tiong, C. F., Wood, H. D., Ivarsson, N., Paulauskas, H., Eimantas, N., Andersson, D. C., North, K. N., Brazaitis, M., & Westerblad, H. (2021). Loss of α -actinin-3 during human evolution provides superior cold resilience and muscle heat generation. *American Journal of Human Genetics*, 108(3), 446-457. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.01.013>
142. Xu, Z., Sheffield, P. E., Su, H., Wang, X., Bi, Y., & Tong, S. (2014). The impact of heat waves on children's health: A systematic review. *International Journal of Biometeorology*, 58(2), 239-247. <https://doi.org/10.1007/s00484-013-0655-x>
143. Yanovich, R., Ketko, I., & Charkoudian, N. (2020). Sex Differences in Human Thermoregulation: Relevance for 2020 and Beyond. *Physiology*, 35(3), 177-184.
<https://doi.org/10.1152/physiol.00035.2019>
144. Zhong, L., Wu, M., Ji, J., Wang, C., & Liu, Z. (2021). Association Between Platelet Levels on Admission and 90-day Mortality in Patients With Exertional Heatstroke, a 10 Years Cohort Study. *Frontiers in Medicine*, 8.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.716058>

Annexe 1 – Certificat d'éthique



INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL



UNIVERSITÉ
de Montréal

Formulaire de demande de renouvellement annuel de l'approbation d'un projet de recherche

Titre du protocole : Étude pharmacogénomique sur données du UK Biobank.

Numéro(s) de projet : 2019-2435

Formulaire : F9H-25434

Identifiant Nagano : UK Biobank

Date de dépôt initial du formulaire : 2023-04-12

Chercheur principal (au CER Éval) : Mme Marie-Pierre Dubé, Ph. D.

Date de dépôt final du formulaire : 2023-04-14

Date d'approbation du projet par le CER : 2018-05-30

Statut du formulaire : Formulaire approuvé

Demande vue entre deux réunions

1. Approuvé

Date :

2023-05-04

Décision :

En date du 4 mai 2023, ce projet de recherche est renouvelé du 30 mai 2023 au 30 mai 2024.

Le formulaire de demande de renouvellement annuel du projet devra être acheminé au Comité d'éthique un mois avant la date d'échéance afin d'éviter toute suspension ou révocation du projet de recherche.

Protection des renseignements personnels :

Lorsqu'un projet de recherche, approuvé avant la mise en œuvre de la Loi 25, est renouvelé, le chercheur doit faire parvenir le F11 et le protocole de recherche à l'adresse courriel suivante: prp.icm@icm-mhi.org (Madame Annie Arsenault et son équipe), qui vous feront connaître, par la suite, les démarches qui doivent être encourues à l'égard de la protection des renseignements personnels.

Cette décision sera documentée dans le procès-verbal de la réunion du 18 mai 2023.

2.



Sylvie Lacroix
Pour Dr Christian Ayoub
Anesthésiologiste, MD, B.Pharm, FRCPC
Président du Comité d'éthique de la recherche et
du développement des nouvelles technologies

3. Le Comité d'éthique de la recherche et du développement des nouvelles technologies de l'Institut de Cardiologie de Montréal (numéro FWA00003235) est désigné par le gouvernement du Québec (MSSS) et adhère aux directives publiées dans l'ÉPTC 2 - Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains (2014), conformément au Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique (MSSS 1998). Le Comité adhère aux exigences édictées pour les Comités d'éthique de la recherche selon la Partie C, Titre 5 du Règlement sur les aliments et drogues (C.R.C. ch. 870) et agit en conformité avec les standards du United States Code of Federal Regulations encadrant la recherche impliquant des sujets humains. Le Comité fonctionne de manière compatible avec les standards internationaux en appliquant notamment la ligne directrice de l'ICH adoptée par Santé Canada : Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées.

Renseignements généraux

1. **Présentez brièvement le projet de recherche, en des termes aussi peu techniques que possible et sans faire de renvoi au protocole (en français S.V.P.)**
-
2. **Indiquez le nom du chercheur responsable local**
Dubé, Marie-Pierre
-
3. **Y a-t-il des cochercheurs qui collaborent au projet de recherche?**
Oui
Indiquez, le cas échéant, le nom des cochercheurs connus au moment de soumettre le projet.
Tardif, Jean-Claude
Pineau, Joëlle
-
4. **Veillez confirmer si la présente étude est un essai clinique relevant de Santé Canada pour lequel le recrutement est toujours en cours dans au moins 1 site participant au Québec.**
Non

Informations de renouvellement

1. **Date à laquelle le projet de recherche a commencé:**
2018-06-19
-
2. **Date à laquelle le projet de recherche devrait se terminer à votre établissement:**
Date déterminée
Veillez indiquer la date de fin prévue du projet
2026-02-28
Depuis la dernière approbation du projet, cette date a-t-elle été modifiée?
Oui

3. **Indiquez le statut actuel du projet de recherche dans votre établissement :**

Projet en cours dont le recrutement est terminé, suivis en cours

4. **Précisez, en quelques lignes, l'étape à laquelle le projet de recherche est rendu:**

Nous avons renouvelé le contrat avec la UKbiobank pour une période de 3 ans. C'est pourquoi nous avons changé la date de fin du projet.

En étudiant les mCA (altérations chromosomiques en mosaïque), nous avons constaté que parmi les survivants du cancer, les porteurs de n'importe quel mCA courent un risque accru de décès par CAD par rapport aux non-porteurs.

Nous évaluons présentement l'effet des CHIP (Clonal hematopoiesis of indeterminate potential) sur la même population.

5. **Veillez indiquer le type "participants" impliqué dans votre projet**

Données sur des personnes (projet d'utilisation de données)

Avez-vous obtenu l'ensemble des données/échantillons dont vous aviez besoin pour la réalisation de votre projet tel que décrit dans le protocole?

Oui

6. **Est-ce que la catégorie de votre projet correspond à l'une de celles-ci : Banque de données et/ou de matériel biologique, Projet issu d'une banque de données et/ou de matériel biologique ou Projet de recherche sur dossiers?**

Oui

7. En fonction de ce que vous êtes responsable de déclarer, au cours de la dernière année et par rapport à la situation au moment du dernier renouvellement (ou approbation initiale) du CÉR :

Y a-t-il eu des modifications non rapportées au CÉR touchant les documents d'étude?

Non

Y a-t-il eu des problèmes non anticipés (PNA), réactions indésirables graves, déviations majeures ou autre événement ou information modifiant l'éthicité ou l'équilibre entre les risques et les bénéfices du projet n'ayant pas été rapporté au CÉR ?

Non

Y a-t-il eu une interruption temporaire du projet?

Non

Les résultats du projet ont-ils été soumis pour publication, présentés ou publiés?

Oui

Veillez préciser:

L'article que nous avons déposé sur medRxiv a été accepté pour publication dans la revue Nucleic Acid Research

ExPheWas: a platform for cis-Mendelian randomization and gene-based association scans. Legault, M. A., Perreault, L. L., Tardif, J. C. and Dubé, M. P. Nucleic Acids Res 2022; W1: W305-311.

Somatic mosaic chromosomal alterations and death of cardiovascular disease causes among cancer survivors.

Sun M, Cyr MC, Sandoval J, Lemieux Perreault LP, Busque L, Tardif JC, Dubé MP.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2023 Mar 28;EPI-22-1290. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-1290. Online ahead of print.

PMID: 36976640

Construction of a femininity score in the UK Biobank and its association with angina diagnosis prior to myocardial infarction. Levinsson, A., de Denus, S., Sandoval, J., Lemieux Perreault, L. P., Rouleau, J., Tardif, J. C., Hussin, J. and Dubé, M. P. Sci Rep 2022; 1: 1780

Joindre une copie des publications si disponible

[2022-ExPheWas a platform for cis-Mendelian randomization and gene-based association scans.pdf](#)

Joindre une copie des publications si disponible

[2023-Somatic mosaic chromosomal alterations and death of cardiovascular disease causes among cancer survivors.pdf](#)

Joindre une copie des publications si disponible

[2022-Construction of a femininity score in the UK Biobank and its association with angina diagnosis prior to myocardial infarction.pdf](#)

Le CÉR doit-il être avisé d'une situation de conflit d'intérêts (de toute nature) et touchant un ou plusieurs membres de l'équipe de recherche, qu'il ne connaissait pas au moment de sa dernière approbation du projet?

Non

Y a-t-il eu une allégation de manquement à l'éthique (ex: plainte d'un participant, non-respect des règles relatives à l'éthique ou à l'intégrité) concernant un ou plusieurs chercheurs?

Non

Le promoteur exige-t-il la soumission des déviations mineures au protocole ou autre rapport n'identifiant pas d'impact sur la sécurité des participants ?

Non

Informations Banque de données et/ou de matériel biologique, Projet issu d'une banque, Recherche sur dossiers

1. **Projet issu d'une banque de données et/ou de matériel biologique**

1. L'étude est-elle exactement la même depuis sa dernière approbation par le CÉRDNT ?

Oui

2. Y a-t-il eu des changements au protocole, à la gouvernance du projet ou à l'équipe de recherche ?

Non

3. Y a-t-il eu des problèmes dans l'exécution du projet de recherche qui n'ont pas été portés à l'attention du Comité d'éthique ?

Non

4. Avez-vous accès à toute la banque de données ou à un sous-ensemble de données (dataset) ?

un sous ensemble de données

5. Avez-vous une copie de la banque de données et/ou d'un sous-ensemble de données (dataset) ?

Copie de toute la banque de données

Copie d'un sous-ensemble (dataset)

6. Les données extraites de la banque de données sont-elles celles qui étaient prévues au protocole ?

Oui

7. À la fin de votre projet de recherche, qu'advient-il des données extraites de la banque de données ? Expliquez svp.

Les résultats d'analyse seront conservés, mais les données individuelles des participants seront détruites.

8. À la fin de votre projet de recherche, qu'advient-il de vos analyses ? Expliquez svp.

Les résultats de nos analyses sous forme de rapport seront retournés au UK Biobank.

9. Le mécanisme de protection des données est-il toujours le même ?

Oui

10. Les données extraites de la banque sont-elles : codées ou anonymisées ? (Cliquer sur le lien ci-dessous (en bleu) pour avoir accès à certaines définitions concernant les types de renseignements sur les participants).

[Définitions - Types de renseignements sur les participants](#)

Codées

11. Qui a accès aux données ?

Seulement les membres de l'équipe de Dre Dubé ayant été approuvés par le UK Biobank peuvent avoir accès aux données.

12. Quel est le mécanisme d'accès aux données ?

Les données au repos sont conservées sur un serveur dédié situé dans la salle informatique de l'ICM ne comprend que les données du UK Biobank. Les données sont codées et seul le UK Biobank détient de manière sécuritaire la clé permettant de relier le code aux données personnelles des participants. Pour le transfert des données vers les serveurs de calcul, le protocole de transfert sécuritaire SFTP ou équivalent est utilisé. L'analyse des données se fait sur des serveurs de calculs à haute performance dans la salle informatique de l'ICM et sur les serveurs de calcul du superordinateur Narval de l'Alliance de recherche du Canada de situés à l'École de technologie supérieures (ETS). Les accès aux serveurs de l'ICM et de l'ETS sont contrôlés par cartes de sécurité et limités au personnel qualifié de l'équipe informatique. L'accès

informatique aux serveurs et aux données est disponible uniquement au personnel autorisé et est contrôlé par des codes d'accès et mots de passe robustes et changés régulièrement. Des procédures de bonnes pratiques informatiques sont en place dans ces deux institutions qui régissent, entre autres : la sauvegarde et de récupération des données en cas d'incident ou de défaillance, les politiques de mise à jour et de maintenance des logiciels et des systèmes pour prévenir les vulnérabilités de sécurité, et la formation du personnel en matière de cybersécurité et de protection des données pour prévenir les erreurs humaines.

Centres participants sans Nagano

1. **Est-ce qu'un des sites participants à ce projet n'utilise pas la plateforme Nagano**
Non

Signature

1. **Inscrivez ici toute information additionnelle confidentielle que vous souhaitez transmettre UNIQUEMENT au bureau du CÉR évaluateur.**
2. **J'atteste que les renseignements fournis dans le présent formulaire sont exacts.**

Sylvie Provost
2023-04-12 11:21

No de téléphone :