

Conséquences médicales du réchauffement climatique

Bernard Swynghedauw

Centre de Recherche Cardiovasculaire INSERM (U689), Hôpital Lariboisière, F-75475, Paris Cedex 10, France

Reçu le 24 septembre 2007
Accepté le 13 février 2008

Disponible sur internet le :
6 décembre 2008

Correspondance :

Bernard Swynghedauw, Centre de Recherche Cardiovasculaire INSERM (U689),
Hôpital Lariboisière, 41 Bd de la Chapelle, F-75475, Paris Cedex 10 France.
Bernard.Swynghedauw@larib.inserm.fr

■ Summary

Medical consequences of global warming

Introduction > *The global warming of the planet and its anthropogenic origin are no longer debatable. Nevertheless, from a medical point of view, while the epidemiological consequences of the warming are rather well-known, the biological consequences are still poorly documented. This is a good example of evolutionary (or darwinian) medicine.*

Methods > *The research strategy of this systematic review is based on both PubMed during the period of 2000-2007 and several reviews articles for the period >2000.*

Results > *From a medical point of view, there are four types of consequences.*

1-The simple elevation of the average external temperature is accompanied by an increased global mortality and morbidity, the mortality/external temperature is a J curve, with the warm branch more pronounced than the cold one. A recent study on 50 different cities had confirmed that global, and more specifically cardiovascular mortalities were enhanced at the two extreme of the temperatures.
2-The acute heatwaves, such as that which happened in France in August 2003, have been studied in detail by several groups. The mortality which was observed during the recent heatwaves was not compensated by harvesting, strongly suggesting that we were dealing with heat stroke, and that such an increased mortality was more reflecting the limits of our adaptational capacities than aggravation of a previously altered health status.

■ Résumé

Introduction > Le réchauffement climatique et son origine anthropogénique ne font plus guère de doute. Ses conséquences médicales en termes épidémiologiques sont assez bien connues, alors que les conséquences biologiques ne sont pratiquement pas documentées. Ce chapitre de la médecine est un exemple de ce qu'il est convenu d'appeler médecine évolutionniste.

Méthodes > La stratégie de recherche documentaire et de sélection des articles a utilisé des moteurs de recherche, essentiellement PubMed. La période sélectionnée a été 2000-2007, en s'aidant pour les années avant 2000 de plusieurs revues de la littérature.

Résultats > Le réchauffement climatique a quatre groupes de conséquences.

1-L'élévation de la température moyenne du globe s'accompagne d'une augmentation de la mortalité et de la morbidité globale. La courbe mortalité/température externe est une courbe en J, mais la pente de la branche chaude du J est plus prononcée que celle de la branche froide, ces données sont très dépendantes du niveau de vie. Une étude sur 50 villes a confirmé que la mortalité globale, cardiovasculaire en particulier, augmentait aux températures extrêmes.

2-La mortalité due aux dernières grosses vagues de chaleur n'a pas (ou peu) été suivie d'une diminution de la mortalité (*harvesting effect*). Ceci suggère qu'il s'est agi d'un effet thermique direct indépendant du niveau de santé antérieur et que, en d'autres termes, une telle mortalité reflète surtout les limites de nos capacités d'adaptation, même si elles peuvent être amplifiées par l'environnement.

3-Climate changes have modified the repartition and virulence of pathogenic agents (dengue, malaria...) and above all their vectors. Such modifications were exponential and are likely to reflect the biological properties of parasites.

4-Indirect consequences of global warming include variations in the hydraulic cycle, the new form of tropical hurricanes and many different changes affecting both biodiversity and ecosystems. They will likely result in an increased level of poverty.

Discussion > These findings gave rise to several basic biological questions, rarely evoked, and that concern the limits of the adaptational capacities of human genome. Our genome has indeed been shaped in the past by a rather cold environment which has acutely been modified. The immediate physiological regulation includes sweating and skin vasodilatation. The latter may strongly enhance the cardiac output which explains the heat-induced cardiac decompensation. Long term regulation depends upon the numerous mechanisms of uncoupling of the mitochondrial respiration. For the moment, the thermolytic mechanisms and their regulation were rather poorly documented.

3-Les variations climatiques ont modifié la répartition et la virulence des agents pathogènes parasites (dengue, paludisme...) et surtout de leurs vecteurs, cette modification a pu revêtir un aspect exponentiel dû à la biologie de certains parasites.

4-Les effets indirects dus aux variations extrêmes du cycle de l'eau, aux changements dans la fréquence et l'intensité des cyclones tropicaux, et aux changements de la biodiversité et de l'écosystème ont eu et auront des conséquences en termes de pauvreté, facteur de risque médical considérable.

Discussion > Ces données posent au biologiste des questions sur les limites de l'adaptation de l'homme, façonné au cours de l'évolution par un environnement relativement froid, à un environnement thermique qui a changé brutalement. La régulation de la température interne se fait dans l'immédiat au moyen de la sudation et de la vasodilatation cutanée laquelle en élevant le débit cardiaque peut expliquer les accidents cardiologiques dus à la chaleur. La régulation à long terme dépend essentiellement des nombreux mécanismes de découplage de l'oxydation phosphorylante mitochondriale. Le degré d'adaptabilité de ces mécanismes à une élévation thermique est pour le moment inconnu.

Le réchauffement climatique dû à l'effet de serre ne fait scientifiquement plus aucun doute. Il est prévu pour la fin du

siècle une augmentation moyenne de la température entre 1,4 et 5,8 °C [1]. Les causes du réchauffement climatique ne peuvent plus être discutées [2,3]. L'alarme est ancienne et date peut-être de 1988 [2,4-6]. L'origine anthropogénique du réchauffement climatique est un fait scientifique attesté par de nombreuses projections [4,5], et le fait que le réchauffement climatique devienne progressivement un enjeu politique [8] n'enlève rien à sa réalité [1,9]. Un site a été ouvert par *Nature Report* sur le sujet, nature.com/reports/climatechange. Les conclusions d'un éditorial de *Nature* sont exemptes d'ambiguïtés : « *The IPCC report has served a useful purpose in removing the last ground from under the sceptics' feet, leaving them looking marooned and ridiculous* » [10].

Le réchauffement climatique augmente le niveau moyen de la température externe, et s'accompagne d'une augmentation du rayonnement ultraviolet (bien que ce dernier ne puisse être considéré comme une manifestation directe du changement climatique), d'un accroissement de la fréquence et de la durée des vagues de chaleur¹ d'une élévation de la température et du niveau de la mer [lequel, pour un scénario considéré comme moyen, est prévu atteindre +40 cm en 2080, ce qui devrait au minimum doubler l'effectif des populations soumises au risque d'inondation [7] (voir les détails sur les sites Internet de l'ONERC

Ce qui était connu

- Le réchauffement climatique et son origine anthropogénique sont des évidences.
- Les conséquences médicales en termes épidémiologiques sont nombreuses et diverses.
- Les conséquences biologiques concernant la thermorégulation n'ont jamais été évoquées, elles sont d'ailleurs mal connues en ce qui concerne la thermolyse.

Ce qu'apporte l'article

- Les études épidémiologiques sur les vagues de chaleur ont montré qu'au pic contemporain de la vague de chaleur ne succédait pas une baisse de la mortalité, suggérant qu'il n'y avait pas d'aggravation d'états de santé (cardiovasculaires en particulier) antérieurs, mais un effet propre de l'élévation thermique dont le coup de chaleur est l'événement le plus marquant.
- A long terme, l'élévation moyenne de la température externe devrait, biologiquement parlant, modifier les mécanismes de couplage de la respiration mitochondriale. Ces mécanismes sont moins efficaces chez les personnes âgées.

¹ Les projections dans le futur dépendent du seuil à partir duquel un changement de température peut être considéré comme anormal. Plusieurs modèles prédisent une augmentation de la fréquence et de la durée des vagues de chaleur. L'un de ces modèles, basé sur les résultats observés lors des vagues de chaleur de 2003 à Paris et de 1995 à Chicago prévoit que d'ici à 2080 la fréquence moyenne des vagues de chaleur augmenterait d'environ 25 %, et que leur durée, à Paris, passerait de 8 à 13 jours à 11 à 17 jours [4,12].

et de l'IPCC)], et d'un bouleversement dans la répartition latitudinale du niveau des pluies [3,7,9,11]. Le réchauffement climatique global perturbe le très fragile équilibre d'un système qui est par nature chaotique² et, plutôt que réchauffement climatique, il serait plus juste de dire changements climatiques rapides et chaotiques d'origine humaine. Ce changement est peut-être réversible, hypothèse de travail optimiste. Une autre des caractéristiques majeures du réchauffement est que ses effets sont extrêmement variables d'un point du globe à l'autre, et dépendent non seulement de la géographie mais aussi du niveau socioéconomique et des habitudes culturelles.

Les conséquences médicales du changement climatique doivent être envisagées à l'intérieur du cadre plus général de la médecine évolutionniste (« *darwinian medicine* » pour les anglosaxons)³ dont il faut rappeler les bases. Le génome humain, comme celui de tous les êtres vivants, a été façonné depuis toujours par les variations environnementales grâce à la pression sélective darwinienne [16–21]. Environnement ne qualifie pas le seul environnement climatique, et de fait plusieurs éléments environnementaux nouveaux sont apparus ces 2 derniers siècles sous l'influence de l'activité humaine. Ce qui caractérise ces changements, c'est avant tout la rapidité de leur survenue, 2 siècles, ce sont des secondes à l'échelle de l'évolution biologique et il est totalement exclu que des mutations fonctionnelles et adaptatives aient pu survenir pendant un si court laps de temps. Il y a conflit entre notre génome qui est le résultat de millions d'années d'une pression sélective, et le nouveau type d'environnement. Trois changements environnementaux, tous anthropogéniques, sont survenus :

- l'élévation de la température externe qui est le sujet de cette revue ;
- la diminution de la fréquence des infections bactériennes, virales et parasitaires qui rend en grande partie compte de l'augmentation de la fréquence des maladies autoimmunes et allergiques [20]⁴ ;

- la libre disponibilité de l'alimentation et du sel qui rend compte, pour l'essentiel, de l'épidémie d'obésité, de diabète et d'hypertension artérielle [21]. La diminution des infections et la libre disposition des aliments sont responsables de l'augmentation de la durée de vie et du fait qu'une proportion de la population dépasse les 75 ans [22].

Les conséquences médicales du réchauffement climatique sont un exemple illustrant cette conception de la médecine contemporaine. Sur un plan médical, on peut envisager trois groupes d'effets :

- des effets directs, c'est-à-dire les conséquences immédiates des variations thermiques extrêmes de la chaleur (et peut-être du froid) et les effets au long cours des variations climatiques sur la mortalité et la morbidité par maladie cardiovasculaire et respiratoire ;
- des effets des variations climatiques de faible ou de grande amplitude sur la répartition et la virulence des agents pathogènes parasites et de leurs vecteurs ;
- des effets indirects dus aux variations extrêmes du cycle de l'eau, inondations et sécheresse, aux changements dans la fréquence et l'intensité des cyclones tropicaux, aux changements du niveau de la mer et de la salinisation des côtes qui modifient à la fois la biodiversité et tout l'écosystème.⁵ Il en résulte des changements au niveau des récoltes, de la pêche et de l'élevage, plusieurs modifications qualitatives et quantitatives du niveau des pollutions atmosphériques et de probables migrations de populations avec leurs conséquences en termes d'élévation du niveau de pauvreté, facteur de risque médical considérable.

Ces données ont fait l'objet de plusieurs revues [6,23,24]. Elles posent au médecin des questions sur les limites de l'adaptation de l'être humain non seulement en termes physiologiques mais aussi en termes de génomique.

Méthodes

La stratégie de recherche documentaire et de sélection des articles a utilisé essentiellement PubMed. La période sélectionnée était 2000-2007, en s'aidant pour les années avant 2000 de 3 revues, celles de Haines *et al.* [23] et de McMichael *et al.* [24] pour les conséquences médicales du réchauffement climatique, celle de JE Silva [25] sur la thermogenèse et les livres de Trevathan *et al.* [16] et de Stearns [17] pour la médecine évolutionniste. La littérature sur les mécanismes physiologiques de la thermolyse est quasi inexistante (communication personnelle de Silva). La revue de JA Patz *et al.* [26] à laquelle a participé un représentant de l'OMS, a servi de fil conducteur.

² Une structure chaotique est une structure très organisée et qui n'est désorganisée qu'en apparence. Un système chaotique est caractérisé par son extrême sensibilité aux déterminants initiaux, l'exemple du battement des ailes d'un papillon en Australie qui peut finalement déclencher un cyclone en Alaska est un classique... un peu excessif ! [13,14]. Il est d'autre part caractérisé par l'existence de fenêtres, et il est tout-à-fait possible que le réchauffement entraîne l'apparition de froids extrêmes dans certaines régions (un exemple peut être trouvé dans [6]. Ces structures n'échappent néanmoins pas à l'analyse mathématique.

³ Il y a corrélation négative entre baisse des infections et augmentation des maladies autoimmunes et allergiques, le mécanisme responsable de ce phénomène n'est probablement pas unique [référence en 17-20]. La corrélation entre épidémie d'obésité et nos habitudes diététiques contemporaines est bien documentée. Les analyses génétiques donnent un substrat aussi bien à l'hypothèse dites hygiéniste qu'à celle dite du gène économe. Elles ont, par exemple montré la présence de variants du système immunitaire dans l'iléite de Crohn ou l'asthme... [références en 16-21].

⁴ La biodiversité concerne le nombre, l'abondance, la composition, la distribution spatiale et les interactions des génotypes, populations, espèces, types fonctionnels, traits et unités de paysage dans un système donné [15]. Le réchauffement climatique joue un rôle dans la réduction de la biodiversité, mais ce n'est pas le seul facteur en cause. Les écosystèmes sont indispensables à la biodiversité, mais inversement seule la biodiversité permet le maintien et la diffusion des écosystèmes.

⁵ Le Terte *et al.* [41] ont montré qu'à Paris, par exemple, entre le 22 juillet et 2 septembre 2003, l'excès de mortalité dû à la vague de chaleur était de 2228 décès, et que cet excès avait été suivi d'une baisse de la mortalité de 143 (en chiffres absolus), l'excès net de mortalité, pour cette période, reste donc encore fortement positif (33 pour 100 000 habitants).

La spécificité de l'apport de l'auteur de ces lignes provient de sa familiarité avec la biologie de l'évolution et avec la médecine évolutionniste, chapitre crucial pour la compréhension des effets de ce changement environnemental que représente le réchauffement climatique [20].

Plusieurs groupes de mots clés ont été sélectionnés et associés :

- (1) *climate, climate change, springhouse effect, extreme weather* ;
- (2) *health, health effects, cardiovascular mortality, cancer* ;
- (3) *global warming, heat, heat wave, thermogenesis, thermolysis* ;
- (4) *darwinian OR evolutionary medicine* ;
- (5) *cholera, dengue, malaria AND climate change*.

La recherche a été effectuée pour la littérature anglophone et francophone. La littérature sur le sujet est pléthorique, et souvent redondante, un tri important a été fait selon le facteur d'impact des revues considérées. Les effets du réchauffement climatique sur les maladies infectieuses ont fait l'objet de nombreuses modélisations, dont celles réalisées par l'OMS [3,15].

Données eco-épidémiologiques

L'étude des conséquences du changement climatique possède plusieurs caractéristiques qui la distinguent des autres études épidémiologiques : une approche plus holistique que réductionniste et plus mathématique que statistique, l'échelle spatiale qui est à la fois globalisée et régionalisée, une échelle de temps particulière puisqu'il s'agit de prédictions dans un domaine et sur un modèle jamais expérimentés, et une extrême complexité due à des interférences multiples et souvent hypothétiques. Ceci justifie un qualificatif particulier, celui d'éco-épidémiologie proposé par WJM Martens [5].

Effets directs des changements climatiques

La seule mesure de la température externe moyenne peut masquer les extrêmes, lesquels seront source majeure de morbidité ou de mortalité.

Effets des changements moyens de température

La relation température externe/mortalité globale a été bien étudiée [5]. L'élévation de la température moyenne du globe peut avoir des effets bénéfiques et réduire la mortalité liée au froid, mais en règle, on observe une augmentation de la mortalité et de la morbidité générale aux deux extrêmes de la température extérieure. La courbe mortalité/température externe est une courbe en J (ou en V), mais la pente de la branche chaude du J est plus prononcée que celle de la branche froide [5,23,26–29]. Ces données sont dépendantes du niveau de vie, lequel peut atténuer considérablement l'impact des saisons (ce que l'on a appelé la *deseasonalization* [30]). Plusieurs simulations ont montré un effet des températures extrêmes et de la température moyenne. L'effet est prononcé

en ce qui concerne la mortalité d'origine respiratoire, mais reste modeste pour la mortalité cardiovasculaire ; l'effet moyen est dépendant de l'âge et du niveau socioéconomique.

Il semble que l'élévation de la température extérieure exacerbe les effets délétères de plusieurs agents toxiques dont les agents responsables de la pollution atmosphérique [29]. La pression systolique est plus faible pendant l'été et les périodes chaudes, et qu'au contraire elle s'élève l'hiver et durant les périodes froides [31]. Ces variations correspondent aux fluctuations dans la mortalité cardiovasculaire et dans l'incidence des accidents vasculaires cérébraux, qui sont plus fréquents en hiver que l'été [32]. Une étude a confirmé cette corrélation tout en précisant que c'était la pression de jour qui était plus faible durant les périodes chaudes, la pression artérielle de nuit, au contraire, était significativement plus élevée, ce qui oblige à tempérer le propos en particulier lorsqu'il s'agit d'adapter le traitement à la saison et/ou à la température externe [33].

La relation entre mortalité cardiovasculaire et saisons est complexe. Elle porte sur le risque d'accident aigu et semble plus en rapport avec les plaques instables qu'avec le risque global (comme le risque encouru avec un cholestérol élevé ou un diabète) d'athérosclérose. Un travail sur 50 villes et plus de 6,5 millions de décès entre 1989 et 2000 et focalisé sur la mortalité globale et sur la mortalité cardiovasculaire [34] a confirmé, mais sur une beaucoup plus grande échelle que la mortalité globale augmentait aux températures extrêmes (température moyenne d'une journée), mais plus pour les fortes chaleurs (+5,74 %) que pour les froids extrêmes (+1,59 %). Cette différence était encore plus marquée pour la mortalité par infarctus du myocarde (3,90 % et 4,37 % respectivement) et pour la mort subite (16,2 % et 6,75 %), les effets des températures extrêmes sur la mortalité cardiovasculaire sont bien documentés aussi bien pour le froid que pour le chaud [35,36]. Pour les grands froids, l'effet dépend plus du caractère inhabituel de la modification thermique que des chiffres absolus, grand froid ne voulant bien entendu pas dire la même chose à Miami qu'à Minneapolis. Les résultats concernant les fortes chaleurs sont plus hétérogènes et fortement influencés par d'une part le fait que la chaleur procède plus par vagues que le froid [34], et d'autre part par la densité de la population et par celle des climatiseurs. Ce type d'études très sophistiquées a été réalisé dans des villes américaines, le biais évident est le fait que la population américaine dispose en moyenne de logements bien isolés, de l'air conditionné et du chauffage, mais, à l'inverse, ces études bénéficient à la fois de la dimension du pays et de l'hétérogénéité des conditions climatiques qui y règnent (de -17°C à Minneapolis à $+32^{\circ}\text{C}$ à Phoenix).

L'augmentation des températures s'accompagne d'une élévation du niveau de pollution particulaire et d'une diminution de l'ozone. Il semble bien que, même en tenant compte de ces deux facteurs, l'effet chaleur persiste [34,37].

Les grandes vagues de chaleur

Les effets les plus connus sont ceux qui se sont produits lors des vagues de chaleur que nous avons eues en août 2003 en France, en Italie, au Portugal, surtout chez sujets âgés, ces effets étant magnifiés par l'existence d'îlots de chaleur (l'effet « *heat islands* », que l'on pourrait qualifier d'effets de quartier) propres à la densité de la population, à la ville et à son architecture. On estime que cette vague de chaleur a été responsable d'au moins 22 000 à 45 000 morts en Europe sur 2 semaines [6,26,36,38–45]. Plusieurs études ont identifié les populations à risque comme étant surtout les sujets âgés, les diabétiques, les noirs, les personnes isolées, les malades mentaux, les obèses et les personnes mortes en dehors de l'hôpital [44,46]. Une étude détaillée des conséquences des nombreuses vagues de chaleur (16 dans cette étude) qui se sont produites dans le monde a été faite par Basu *et al.* [36]. Une telle mortalité peut être due à une simple aggravation d'un état de santé déjà altéré, et, si c'est le cas, sur un plan épidémiologique, la mortalité diminue les semaines suivantes, c'est ce que l'on appelle le *harvesting effect* (*harvest* pour récolte, moisson). Un tel effet a déjà été observé aux États-Unis, à Sofia, à Londres. Il concerne principalement la mortalité cardiovasculaire. Dans ces cas l'excès de mortalité survenu au cours de la vague de chaleur est à peu de chose près compensé par une diminution de la mortalité dans les jours où les semaines qui suivent la vague de chaleur [46].

La vague de chaleur qui a touché notre pays en août (du 4 au 18) 2003 a fait l'objet de plusieurs études dont le Rapport d'étape de l'INSERM [47] et un excellent travail épidémiologique très dense de l'Institut de Veille Sanitaire [41].⁶ Il a été ainsi démontré qu'un tel *harvesting effect* ne pouvait expliquer qu'environ 10 % de la mortalité. En d'autres termes, une telle mortalité reflète surtout les limites de nos capacités d'adaptation, même si elles peuvent être amplifiées par l'environnement sociologique, la misère ou la solitude. Bien que l'étude des 50 villes américaines n'ait pas spécifiquement porté sur ce problème, ses conclusions étaient en faveur d'un effet spécifique de la vague de chaleur sans *harvesting effect* [34]. La démonstration définitive de l'absence de *harvesting effect* n'est évidemment pas facile, elle demande du temps puisqu'elle repose sur des analyses épidémiologiques moyennes, mais ce que l'on peut néanmoins dire, c'est que, depuis 3-4 années, les effets des vagues de chaleur sont en train de changer de nature et sont moins des aggravations d'états de

santé préexistants que des effets propres aux changements thermiques survenant sur un terrain particulier.

Plusieurs systèmes d'alarme ont déjà été mis en place et expérimentés comme celui mis en place dans l'état du Milwaukee après la vague de chaleur qu'a connue cet état en 1995 ou à Rome et à Shanghai. Ces systèmes incluent un certain nombre de mesures dont l'efficacité a pu être testée, mais les promoteurs de ce type de prévention insistent tous sur le fait que de telles mesures doivent être adaptées aux conditions spécifiques locales [48]. Un tel système existe également en France [48,49]. Les services d'urgence jouent bien naturellement un rôle majeur dans cette prévention, un modèle a été proposé pour prévenir l'excès de mortalité. Ce modèle est un indicateur fondé sur 3 variables à savoir le pourcentage de patients de plus de 70 ans, celui des sujets ayant plus de 39 °C et enfin celui des morts aux urgences [49]. Cet index devrait faciliter la mise en jeu des alarmes.

Effets des rayons ultra-violets, UV

L'exposition excessive et prolongée aux rayonnements UV a des effets cumulatifs à au moins trois niveaux : l'incidence des cancers de la peau, l'aggravation de la cataracte et, probablement, les réponses immunologiques [50].

L'incidence des cancers de la peau a tendance à croître, indépendamment de l'effet de serre, du fait des habitudes de vacances et du vieillissement de la population [51,52]. Plusieurs estimations ont été faites pour apprécier dans quelle mesure sa croissance était également proportionnelle à l'augmentation de l'exposition au rayonnement UV. Elles ont abouti à la convention de Vienne et à ses amendements (le protocole de Montréal et les amendements de Copenhague), déjà anciens, le facteur causal majeur étant ici la réduction de la couche d'ozone [51]. Les différentes projections établies concluent à une multiplication par un facteur d'environ 4 de l'incidence des cancers de la peau d'ici 2100, ce facteur pouvant être réduit de moitié, voir plus, si les recommandations des conventions établies sont suivies [52]. La responsabilité du rayonnement UV est solidement établie en ce qui concerne la genèse des cancers de la peau autres que les mélanomes, le mécanisme qui lie les mélanomes au rayonnement UV est par contre différent et plus complexe [54].⁷ Des essais de modélisation ont suggéré un effet cumulatif des UV. La diminution de la couche stratosphérique d'ozone et l'augmentation de la concentration troposphérique en chlore n'étant suivis par une augmentation de l'incidence des cancers de la peau qu'avec un délai important de l'ordre de plusieurs dizaines d'années, ce qui devrait permettre une politique préventive [5,54].

Effets du réchauffement climatique au niveau des agents pathogènes et de leurs vecteurs

L'incidence des maladies infectieuses dépend de facteurs à la fois complexes et contradictoires, depuis 50 ans il y a globalement récession, et cette récession a des conséquences

⁶ La pigmentation de la peau est généralement perçue comme étant photo-protective. En fait, la relation pigmentation/photo-protection est plus compliquée. La photo-protection est indépendante du niveau de pigmentation acquise. L'exposition aux rayons UV est responsable d'altérations de l'ADN dont la réparation est un signal qui stimule la mélanogénèse, le bronzage serait donc un index témoinnant de la capacité de la peau d'un individu à réparer les dommages causés par les UV. Plus cette capacité est élevée moindre seraient donc les risques d'avoir un cancer de la peau. La pigmentation épidermique serait ainsi plus un signal qu'une protection [53].

considérables à la fois sur la durée de vie, et sur l'incidence des maladies autoimmunes [20]. Cette récession est accompagnée par l'apparition d'au moins une trentaine de nouvelles maladies infectieuses et de la résurgence d'un certain nombre d'infections sous l'action conjuguée des migrations urbaines, de dysfonctionnements politiques, des changements écologiques et du réchauffement climatique, auxquels s'ajoutent bien évidemment l'accroissement des résistances aux thérapeutiques [55].

L'élévation de la température moyenne favorise la prolifération des agents pathogènes, bactéries, bactéries commensales du tube digestif, virus, helminthes, et de leurs vecteurs. Elle favorise aussi peut-être certaines mutations, mais l'augmentation du trafic aérien est un autre facteur de diffusion [6]. Enfin le décalage progressif des courbes isothermes vers les pôles va induire des transferts de vecteurs en particulier aux conséquences difficilement prévisibles. L'un des facteurs importants est le fait que les protozoaires, les virus et les bactéries et leurs vecteurs n'ont pas de thermostat [55]. Les changements climatiques ont déjà des effets importants sur la biodiversité et les écosystèmes en termes de redistribution des vecteurs de maladies comme ceux de la dengue, du paludisme, de l'onchocercose, de la maladie de Chagas, de la trypanosomiase, de la schistosomiase, de certaines encéphalites virales, ou de la maladie de Lyme ou de la diarrhée infectieuse (il existe une bonne corrélation, même aux États-Unis, entre la température externe et la fréquence des diarrhées infectieuses d'origine alimentaire). Les estimations pour 2050, sont que les effets anthropogéniques du réchauffement climatique augmenteront de façon très significative la prévalence du paludisme, de dengue et de schistosomiase [5]. Parmi les facteurs climatologiques globaux, le rôle d'El Nino, le grand courant Pacifique qui est un régulateur majeur des variations climatiques, a été maintes fois souligné, les épidémies de dengue en Thaïlande, de diarrhée au Pérou [56], de choléra au Bangladesh [57] et bien d'autres, semblent corrélées avec les fluctuations d'El Nino.

Dengue, paludisme

Les conséquences du changement climatique sur la dengue et le paludisme dont la diffusion est liée surtout à celle du vecteur ont été étudiées et modélisées en fonction du réchauffement global, mais aussi en tenant compte des conditions non climatiques comme le degré de déforestation, le traitement des eaux et les campagnes de dé-moustification [24,58].

La dengue qui est une maladie virale est la plus facile à modéliser, car elle n'est transmise que par une seule espèce de moustique, *Aedes aegyptii*. Les études faites sur des pays suffisamment petits comme le Honduras, par exemple, ont démontré une corrélation statistiquement significative entre la fréquence des poussées de la maladie, l'abondance du moustique-vecteur et les variations mensuelles ou annuelles du climat [59].

La modélisation de la diffusion du paludisme est plus difficile car il existe 2 souches pathogènes, *Plasmodium falciparum* et *P. vivax*, et de très nombreuses espèces de moustiques-vecteurs. La distribution géographique et la fréquence du paludisme dépendent de la température extérieure, de la résistance au traitement et d'un grand nombre de facteurs socio-économiques – pauvreté et paludisme ont des relations bidirectionnelles et se renforcent mutuellement [60]. Plusieurs des modèles publiés utilisent les données de l'IPCC et incorporent non seulement l'effet de la chaleur mais aussi celui de l'humidité. Selon le type de scénario IPCC choisi (entre 2,6 et 5,3 °C sur 90 ans), les projections jusqu'en 2100 varient entre 16 et 28 % d'augmentation dans le nombre de mois d'exposition à la malaria par personne en Afrique, soit une augmentation du nombre de cas de malaria d'environ 7 %. La distribution géographique en latitude est peu changée, mais la distribution en altitude est fortement modifiée [61]. Une donnée entomologique récente vient corroborer ces conclusions : la relation entre le temps de développement du parasite dans le moustique et la température externe n'est pas linéaire mais exponentielle, en sorte que, à partir d'un certain seuil, le développement du parasite peut répondre de façon explosive à une très faible élévation de la température, ce qui explique, en partie, l'effet altitude [58].

L'exemple récent du chikungunya et de son vecteur le moustique *Aedes albopictus* illustre bien la difficulté de ce type de modélisation. En effet, ce virus et son vecteur après avoir sévi à La Réunion, sont apparus, dans des pneus d'occasion, en France métropolitaine et se sont très bien adaptés au climat tempéré de la métropole. La mondialisation est ici beaucoup plus responsable du phénomène que l'effet de serre. Le climat n'est pas le seul facteur en cause.

Effets médicaux indirects du réchauffement climatique

Les effets extrêmes, ceux des inondations, de la sécheresse, des nouveaux types de cyclones tropicaux (comme les ouragans type Katrina qui détruisit en partie la Nouvelle Orléans en 2005) ne sont probablement que de pâles avant-goûts de ce qui nous attend maintenant que le processus est déclenché. En ce qui concerne les cyclones, les études de paleo-climatologie semblent bien montrer que ce serait moins la fréquence que la gravité et la durée des cyclones qui seront affectés dans le futur par le réchauffement de la mer et les changements dans les régimes des courants ascendants des vents [62].

Cet ensemble de facteurs aura des conséquences importantes au niveau de l'écosystème et vont entraîner des migrations de populations, source de pauvreté. De telles variations extrêmes ont des conséquences gravissimes en termes de famine, mais aussi de migrations animales [58,63], de prolifération microbienne, d'empoisonnements alimentaires⁸ et de redistribution des allergènes. Il existe enfin des effets plus indirects au niveau

du niveau de la mer, de la salination des côtes et de la dégradation environnementale qui influencent pêches et élevage [64].

Les données physiologiques et biologiques

Les données de nature épidémiologique posent au médecin une question essentielle pour l'avenir, celle qui concerne les limites de l'adaptabilité de l'être humain à son environnement thermique.

Régulation de la température corporelle

Homéothermie versus poïkilothermie

La régulation de la température interne n'est pas le seul des paramètres physiologiques concerné par l'effet de serre, mais c'est le premier. L'espèce humaine appartient au monde des animaux à sang chaud, ou homéothermes, par opposition aux animaux à sang froid, les poïkilothermes. L'homéothermie est récente au cours de l'évolution, elle a représenté un avantage évolutif important en donnant une plus grande autonomie aux êtres qui en sont dotés, mais son coût énergétique est élevé, et, par gramme de poids, d'autant plus élevé que l'animal est plus petit. La régulation de la température corporelle chez les homéothermes est une propriété physiologique aussi compliquée que la faim ou la satiété, et dont le contrôle est plus central que périphérique et qui dépend d'un réseau complexe d'interactions génétiques. Il est certain que, chez l'homme en particulier, au cours de l'évolution, la pression s'est plus exercée sur les mécanismes permettant d'accroître la production de chaleur (thermogenèse) que sur ceux qui pourraient en réduire la production ou en faciliter l'élimination [25,65].

L'homéothermie a été une proie facile pour les physiologistes avides de modélisation, il s'agit en effet d'une valeur chiffrée, résultante évidente d'un bilan entre entrées et sorties. Les modèles existent, comme celui dit de la « valeur de consigne » selon lequel la température centrale serait en permanence mesurée par des thermocapteurs et confrontée à une valeur de consigne proche de 37 °C Cette valeur consigne varie faiblement de façon circadienne dans les conditions physiologiques. Par contre elle varie de façon considérable dans des conditions pathologiques, c'est la fièvre, laquelle participe à la réaction immunitaire déclenchée par des bactéries pathogènes. L'élévation de la valeur consigne résulte des effets au niveau central de plusieurs cytokines. Tout écart entraîne la mise en jeu d'un système régulateur central, hypothalamique. Des thermocapteurs sont présents en de nombreux points superficiels (au niveau cutané) ou profonds (au niveau hypothalamique) de l'organisme et le centre régulateur est constitué par une double population cellulaire dans l'hypothalamus antérieur [66].

Régulation physiologique immédiate

Dans l'immédiat, le système thermogénique est double, il est fondé à la fois sur la vasoconstriction cutanée qui limite les

pertes et sur le frisson thermique qui augmente les gains thermiques. Le système thermolytique est lui aussi double, il est fondé à la fois sur la vasodilatation cutanée et sur l'évaporation sudorale. La thermogenèse adaptative est régulée par un axe hypothalamo-pituitaire et thyroïdien. La commande vasomotrice passe par l'innervation sympathique, la production de sueur est régulée par des fibres cholinergiques, le frisson est déclenché par des voies motrices extrapyramidales. Il est difficile de dire quand ce système peut être débordé, l'efficacité de cette régulation est particulièrement grande dans la lutte contre la chaleur, la vasodilatation cutanée peut en effet multiplier par 10 le débit sanguin cutané et la sudation peut dissiper jusqu'à 500-650 W par m² par heure, ce qui est considérable [67]. Cette vasodilatation s'accompagne d'une augmentation du débit cardiaque ce qui explique bien la rapide décompensation qui survient chez des patients en insuffisance cardiaque. Cette vasodilatation cutanée se fait aux dépens de la circulation viscérale. L'évaporation de 1,7 mL de sueur consomme environ 1 kcal [68], la sueur peut ainsi dissiper jusqu'à 600 kcal par heure. La perte d'eau et de sel provoquée par la sueur peut représenter environ 2L par heure et plus, et doit, bien entendu être compensée, au besoin en urgence. Ces considérations font bien entendu abstraction de la régulation comportementale ou culturelle (choix des vêtements, de l'habitat...), laquelle peut repousser très loin les limites de l'adaptabilité.

Sur un plan hormonal, la thermogenèse est régulée par l'hormone thyroïdienne. Quand la température extérieure tombe, il y a activation de la sécrétion et de la production de l'hormone, le système est inactivé dans le cas contraire [25].

Régulation métabolique à long terme

Sur un plan plus thermodynamique et selon les principes de Carnot, la chaleur est produite et dissipée chaque fois qu'il y a transfert d'énergie et, chez la plupart des êtres vivants, il y a transfert d'énergie en deux endroits :

- d'abord et surtout au moment où les substrats (les aliments) transfèrent l'énergie potentielle qu'ils contiennent dans la molécule d'Adénosine Tri Phosphate, ATP ;
- ensuite lorsque la molécule d'ATP se dégrade en ADP et phosphate et transfère son énergie dans les diverses fonctions cellulaires. La production de chaleur dépend donc d'une part du métabolisme minimum nécessaire pour maintenir les fonctions vitales et d'autre part d'un métabolisme en quelque sorte en excès lequel est plus élevé chez les petits animaux qui ont un rapport surface/volume plus élevé et perdent plus de chaleur que les grands. Ce rapport surface/volume est également responsable du fait que la température de thermo-neutralité (ou température extérieure la plus faible tolérée sans modification de la température indispensable au maintien des fonctions vitales) est plus faible chez l'homme (27 °C) que chez les petits animaux (30 °C chez la souris) [25].

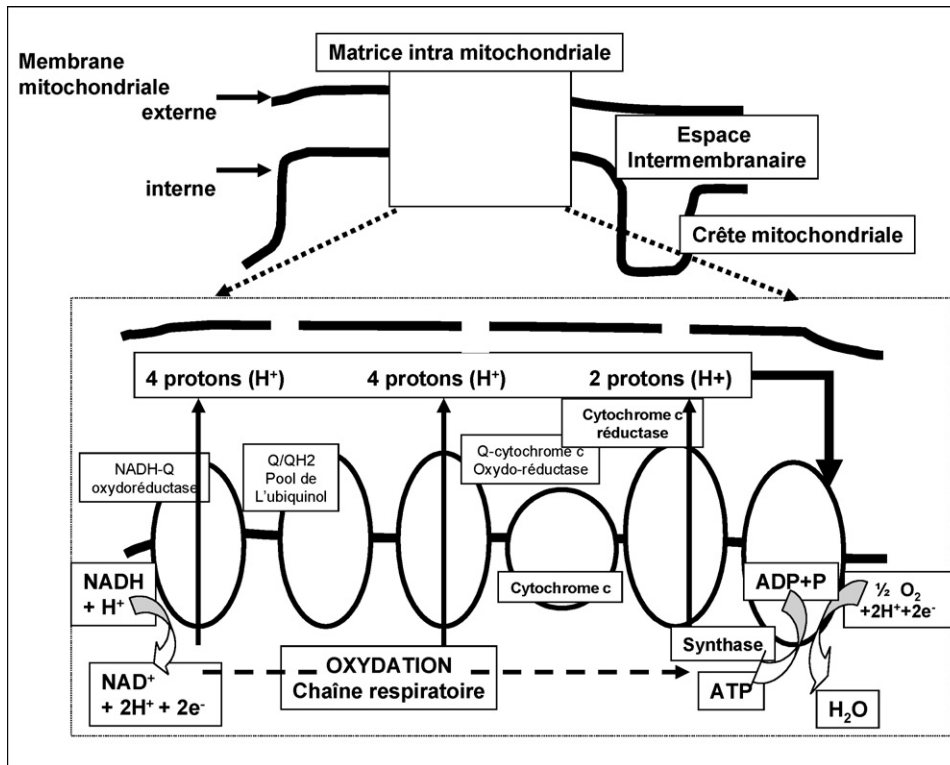


FIGURE 1

Oxydation phosphorylante intramitochondriale

Les électrons de haut potentiel de transfert du NADH et du FADH (eux-mêmes produits par le catabolisme du glucose ou des acides gras) cèdent leur énergie aux complexes respiratoires. La réaction est globalement exergonique et l'énergie libérée par l'oxydation d'une molécule de NADH est suffisante pour permettre la formation de plusieurs molécules d'ATP, mais aussi pour la production de chaleur. La synthèse d'ATP dans les mitochondries dépend de l'apport d'oxygène, elle est catalysée par une ATP synthase et dépend d'une force motrice constituée d'un potentiel électrique de membrane et d'un gradient de concentration de protons. Ce gradient est rendu possible par le fait que la membrane externe est perméable à la plupart des ions (indiqué par des trous dans la membrane externe sur le schéma), alors que la membrane interne au contraire est imperméable aux ions et en particulier aux protons. Il y a couplage énergétique entre les oxydoréductions et la phosphorylation de l'ADP.

Les nombreux mécanismes qui permettent d'augmenter la production de chaleur sont beaucoup mieux connus que ceux qui la réduisent et il est vraisemblable qu'au cours de l'évolution la pression sélective s'est exercée plus dans le sens d'une augmentation de la production de chaleur en réponse à un refroidissement que dans le sens inverse. Lorsque la température extérieure tombe en dessous de ce seuil, deux mécanismes permettent le maintien de l'homéothermie :

- dans l'immédiat, la vasoconstriction, le frisson ou l'adoption de certains comportements, mais ils ont une efficacité limitée ;
- plus tard la thermogenèse dite facultative qui intervient de façon plus efficace et plus permanente.

La thermogenèse facultative est mise en jeu soit en augmentant l'utilisation de l'ATP soit en réduisant l'efficacité de sa synthèse (mitochondriale).

- L'augmentation de l'utilisation de l'ATP est surtout due à un accroissement de tous les échanges ioniques, aussi bien ceux qui concernent les ions Na^+ et K^+ par l'intermédiaire de la pompe à sodium que ceux qui concernent l'ion calcium au niveau du reticulum sarcoplasmique. En terme de production de chaleur l'efficacité d'un accroissement des cycles métaboliques (lipolyse, glycolyse...) est faible comparée à celle des

échanges ioniques. La nature augmente les échanges ioniques « d'une manière futile » afin d'accroître la production de chaleur [25].

- La synthèse d'ATP se fait dans la chaîne respiratoire des mitochondries au cours de l'oxydation phosphorylante, et le découplage de l'oxydation et de la synthèse d'ATP va dévier le flux protonique dans la matrice mitochondriale et rendre l'énergie dont il est porteur disponible pour la production de chaleur (figures 1 et 2).

Plusieurs mécanismes physiologiques permettent ce découplage :

- il existe une protéine de découplage, *uncoupling protein*, *UCP*, clonée récemment, c'est un système ancien sur un plan évolutionniste avec des homologues chez les plantes ;
- il existe par ailleurs plusieurs systèmes-navettes comme le cycle malate-aspartate ou celui dominé par le glycerol-3-phosphate qui fournissent de l'énergie pour la synthèse d'ATP, mais avec une très faible efficacité, ce qui laisse de l'énergie disponible pour le thermogenèse [25].

La recherche sur la thermolyse, c'est-à-dire sur les mécanismes régulant la thermolyse, est presque inexistante, on ignore en particulier le rôle de l'hormone thyroïdienne et si la thermolyse

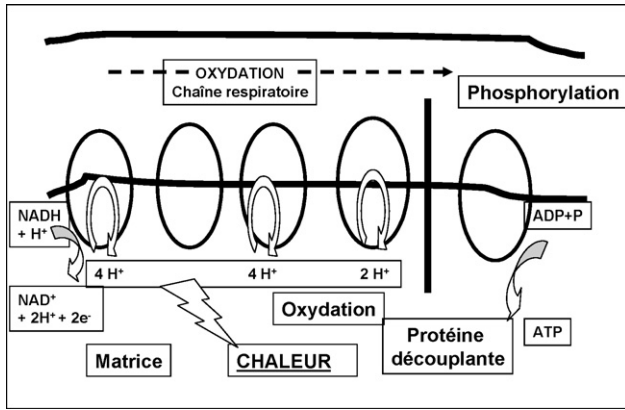


FIGURE 2

La thermogénèse dite facultative

La thermogénèse dite facultative tire principalement son origine du fonctionnement mitochondrial, lequel est dévié vers cette fonction par la mise en jeu d'un certain nombre de facteurs de découplage qui dévient l'oxydation phosphorylante de sa fonction première qui est la synthèse d'ATP en découplant l'oxydation productrice de protons de la phosphorylation de l'ADP [25].

passer par l'inhibition de la protéine de découplage ou si d'autres systèmes sont dominants. Ce secteur fait partie des recherches qui sont à développer, ce point est à souligner.

Coup de chaleur

Cliniquement le coup de chaleur (*heat stroke*) se caractérise par une élévation de la température du corps au-dessus de 40 °C accompagnée d'une peau sèche et chaude et de troubles neurologiques, délire, convulsions ou coma. Le coup de chaleur résulte soit d'une exposition prolongée à une température particulièrement élevée soit d'un exercice physique particulièrement énergique. La définition physiopathologique est un peu différente : le coup de chaleur est une forme d'hyperthermie associée à une réponse inflammatoire systémique conduisant à un dysfonctionnement de plusieurs organes prédominant au niveau du système nerveux central [69]. Durant les vagues de chaleur qui ont eu lieu dans plusieurs villes américaines son incidence était de l'ordre de 17 à 26 %. Le simple épuisement thermique est plus fréquent et regroupe un ensemble de signes secondaires à la déshydratation sans forte hyperthermie ni troubles neurologiques.

La progression depuis le simple épuisement thermique jusqu'au coup de chaleur avec signes neurologiques et hyperthermie est facilitée par l'hypoperfusion viscérale [70] et la stimulation sympathique, et aggravée par la libération de cytokines pyrogéniques.

La réponse au stress thermique est une réaction coordonnée qui vise à protéger les tissus et au besoin à les réparer. Elle met en

jeu toute une série de cytokines qui sont à la fois responsables de la fièvre, de la leucocytose, du catabolisme musculaire qui peut conduire à une véritable rhabdomyolyse et de la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'ensemble de la réaction inflammatoire est comparable au choc septique. La protection tissulaire y est essentiellement assurée par les protéines du choc thermique, les *Heat-shock proteins*, *HSP*, qui sont des protéines chaperons, c'est-à-dire des protéines servant de moule pour la confection d'autres protéines.

Régulation de la température chez les sujets âgés

L'une des conséquences positives de l'activité humaine est l'augmentation de la durée de vie, cela a transformé l'exercice de la médecine, comme chacun sait, mais l'existence d'une population âgée importante pose un problème physiologique particulier, celui de l'adaptabilité des personnes âgées à la chaleur. La température basale n'est normalement pas modifiée par l'âge et, chez les sujets âgés, il n'existe que des changements mineurs dans les variations circadiennes de la température du corps. A poids constant, la réponse au froid est certainement atténuée avec l'âge, surtout chez les hommes, et ce, aussi bien au niveau de la vasoconstriction cutanée qui est moins marquée, qu'à celui de la thermogénèse facultative. Par exemple, même en tenant compte de l'adiposité, les seniors d'une expédition Antarctique ont une réponse vasoconstrictive au froid significativement atténuée. Néanmoins cette atténuation est d'amplitude modeste [71].

- La réponse au chaud est également modifiée, mais de façon également modeste :
- la densité des glandes sudoripares est inchangée avec l'âge, mais la production de sueur (qui est une fonction cholinergique) par glande sudoripare sous l'effet d'un stress thermique ou d'une manipulation pharmacologique est atténuée, surtout avec le grand âge, cette diminution étant, au moins en partie, liée aux modifications de l'élasticité de la peau ;
- la réponse à la chaleur du flux sanguin cutané est réduite avec l'âge cette réduction traduisant à la fois des altérations anatomiques (diminution des anastomoses) et biologiques (réduction de la biodisponibilité du NO) ;
- le stress thermique augmente normalement le débit cardiaque, cette réponse adaptative est également atténuée mais de façon modeste chez les personnes âgées [68].

Les vagues de chaleur récentes ont montré leurs effets délétères chez les personnes âgées, spécialement en France. L'âge modifie la physiologie de la thermorégulation, mais ces modifications sont relativement discrètes [72], et, pour l'instant, il est difficile de mettre la seule physiologie en cause dans la genèse des catastrophes observées en 2003. Des facteurs plus socioéconomiques comme l'isolement ou l'absence de moyens jouent également un rôle important, et la réponse à la question n'est sûrement pas que scientifique.

Conclusion

Les effets de ce changement en termes de santé publique ont fait l'objet de projections pour l'avenir, dont celles de l'OMS. Quel que soit le scénario, changement climatique est responsable de 0,3 % de la mortalité annuelle et de 0,4 % des handicaps variés ajustés par année de vie (« disability adjusted life years », DALYS), et ces pourcentages ne feront qu'augmenter [23]. Ces effets sont complexes et divers. Le monde médiatique se réveille enfin, peut-être trop tard. Il faut souligner trois points importants : les conséquences du réchauffement climatique sont en grande partie imprédictibles, l'augmentation de la température moyenne n'est qu'un des aspects du phénomène et enfin l'augmentation de la température moyenne s'accompagne d'une augmentation de sa variabilité. En la matière, les maîtres-mots seraient probablement plus « variabilité » et « imprédictibilité » que « réchauffement global » [24].

Les capacités d'adaptation de notre génome aux changements climatiques ont des limites qui dépendent bien évidemment

de l'intensité, de la variabilité et du type de changements, de l'âge et des conditions physiques de ceux qui y sont soumis et enfin de la pertinence des mesures préventives et curatives, c'est-à-dire en pratique du niveau socio-économique et éducatif des individus et des populations (qualifié de capacité tampon d'une société [24]). Elles dépendent également de l'équipement du génome, et en particulier du génome mitochondrial, mais ce sujet est encore totalement inexploré. Le seul facteur qui soit pour l'instant bien documenté est l'âge, l'adaptabilité, à l'évidence, décroît chez les sujets âgés, mais il n'est pas évident que cette décroissance ne soit pas d'abord d'origine culturelle ou socioéconomique. Pour le moment les recherches basiques concernant la thermogenèse sont bien développées et ont abouti à la mise en évidence de mécanismes mitochondriaux très précis, mais celles qui concernent la régulation à long terme de la thermolyse sont totalement absentes.

Conflits d'intérêts : Aucun

Références

- [1] Intergovernmental Panel on Climate Change, IPCC. Climate change 2007: impacts, adaptation and vulnerability. Contribution of Working Group 1, 2 and 3 to the fourth assessment report of the IPCC. Cambridge: Cambridge University Press. 2007. Les résumés en français sont disponibles sur le site www.ipcc.ch.
- [2] Jouzel J, Debroise A. Le climat : jeu dangereux. Paris: Dunod; 2007.
- [3] Kerr RA. Yes, it's been getting warmer in here since the CO₂ began to rise. *Science* 2006;312:1854.
- [4] Patz JA, Epstein PR, Burke TA, Balbus JM. Global climate change and emerging infectious diseases. *JAMA* 1996;275:217-23.
- [5] Martens WJM. Health impacts of climate change and ozone depletion: an ecoepidemiologic modelling approach. *Environ Health Perspect* 1998;106:241-51.
- [6] Besancenot J-P. Notre santé à l'épreuve du changement climatique. Paris: Delachaux et Niestlé; 2007.
- [7] Stott PA, Stone DA, Allen MR. Human contribution to the European heatwave of 2003. *Nature* 2004;432:610-4.
- [8] Al Gore. Urgence Planète Terre. L'esprit humain face à la crise écologique. Paris: Editions Alphonse. Jean-Paul Bertrand; 2007.
- [9] Hansen J, Sato M, Ruedy R, Lo K, Lea DW, Medina-Elizade M. Global temperature change. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:14288-93.
- [10] Editorial. Light at the end of the tunnel. *Nature* 2007;445:567.
- [11] Zhang X, Zwiers FW, Heger GC *et al*. Detection of human influence on twentieth-century precipitation trends. *Nature* 2007;448:461-5.
- [12] Meehl GA, Tebaldi C. More intense, more frequent, and longer lasting heat waves in the 21st century. *Science* 2004;305:994-7.
- [13] Berger P, Pomeau Y, Dubois-Gance M, editors. Des rythmes au chaos. Paris: Editions Odile Jacob; 1994.
- [14] Elbert T, Ray WJ, Kowalik ZJ, Skinner JE, Graf KE, Birbaumer N. Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol Rev* 1994;74:1-47.
- [15] Diaz S, Fargione J, Chapin III FS, Tilman T. Biodiversity loss threatens human well-being. *PLoS Biology* 2006;4:1300-5.
- [16] Trevathan WR, Smith EO, McKenna JJ. Evolutionary medicine. Oxford: Oxford University Press; 1999.
- [17] Stearns SC. Evolution in health and disease. Oxford: Oxford University Press; 1999.
- [18] Swynghedauw B. Evolutionary medicine. *Acta chir belg* 2004;104:132-9.
- [19] Swynghedauw B. Nothing in medicine makes sense except in the light of evolution. A review. In *Evolutionary biology. From concept to application*. Pontarotti P ed. Berlin, Heidelberg. 2008. pp. 197-208.
- [20] Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.
- [21] Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med* 1985;312:283-9.
- [22] Swynghedauw B, Besse S. Le pourquoi du vieillissement. In *Traité de cardiologie*. SFC. Artigou JY et Monsuez JJ eds. Paris: Elsevier Masson Pub. 2007. pp. 1201-1203.
- [23] Haines A, Kovats RS, Campbell-Lendrum D, Corvalan C. Climate change and human health: impacts, vulnerability, and mitigation. *Lancet* 2006;367:2101-9.
- [24] MacMichael AJ, Woodruff RE, Hales S. Climate change and human health present and future risks. *Lancet* 2006;367:859-69.
- [25] Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev* 2006;86:435-64.
- [26] Patz JA, Campbell-Lendrum D, Holloway T, Foley JA. Impact of regional climate change on human health. *Nature* 2005;438:310-7.
- [27] Ebi KL, Gambie JL. Summary of a workshop on the Development of Health Models and Scenarios: strategies for the future. *Environmental Health Perspect* 2005;113:335-8.
- [28] Tibbetts J. Driven to extremes health effects of climate changes. *Environ Health Perspect* 2007;115:A196-203.
- [29] Gordon CJ. Role of environmental stress in the physiological response to chemical toxicants. *Environment Res* 2003;92:1-7.
- [30] Momiyama M, Katayama K. Deseasonalization of mortality in the world. *Int J Biometereol* 1972;16:329-42.
- [31] Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A *et al*. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate e Loro Associazioni. J Hypertens* 1998;16:1585-92.
- [32] Sheth T, Nair C, Muller J, Yussuf S. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1916-9.

- [33] Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C *et al*. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile. Effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006;47:155-61.
- [34] Medina-Ramón M, Schwartz J. Temperature, temperature extremes, and mortality: a study of acclimatisation and effect modification in 50 US cities. *Occup Environ Med* 2007;64:827-33.
- [35] Eurowinter Group The. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet* 1997;349:1341-6.
- [36] Basu R, Samet JM. Relation between elevated ambient temperature and mortality: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 2002;24:190-202.
- [37] O'Neill MS, Hajat S, Zanobetti A, Ramirez-Aquilar M, Schwartz J. Impact of control for air pollution and respiratory epidemics on the estimated association of temperature and daily mortality. *Int J Biometeorol* 2005;50:121-9.
- [38] International Federation of Red Cross and Red Crescent. World Disasters Report. <http://www.ifrc.org/publicat/wdr2004/chapter2.asp>.
- [39] Dhainaut JF, Claessens YE, Ginsburg C, Riou B. Unprecedented heat-related deaths during the 2003 heat wave in Paris: consequences on emergency departments. *Crit Care* 2004;8:1-2.
- [40] Claessens Y-E, Taupin P, Kierzek G, Pourriat J-L, Baud M, Ginsburg C *et al*. How emergency departments might alert for prehospital heat-related excess mortality? *Critical Care* 2006;10:R156.
- [41] Le Tertre A, Lefranc A, Eilstein D, Declercq C, Medina S, Blanchard M *et al*. Impact of the 2003 heatwave on all-cause mortality in 9 French cities. *Epidemiology* 2006;17:75-9.
- [42] Valleron AJ, Boumendil A. Epidémiologie et canicules: analyses de la vague de chaleur 2003 en France. *CR Biologie (Paris)* 2004;327:1125-41.
- [43] Belmin J. Les conséquences de la vague de chaleur d'Aout 2003 sur la mortalité des sujets âgés. Première estimation. *Presse Med* 2003;32:1591-4.
- [44] Lavallart B, Bourdon L, Gauthier R, Dab W. Conséquences médicales d'une exposition prolongée à la chaleur. *Rev Prat* 2004;54:1298-304.
- [45] Medina-Ramón M, Zanobetti A, Cavanagh DP, Schwartz J. Extreme temperatures and mortality: assessing effect modification by personal characteristics and specific cause of death in a multi-city case-only analysis. *Environ Health Perspect* 2006;114:1331-6.
- [46] Braga AL, Zanobetti A, Schwartz J. The time-course of weather-related deaths. *Epidemiology* 2001;12:662-7.
- [47] Hémon D, Jougle E. Surmortalité liée à la canicule d'août 2003. Rapport d'étape(1/3). Estimation de la surmortalité et principales caractéristiques épidémiologiques. Paris: INSERM ; 2003. p. 1-59. <http://www.snpfar.com/news/sock/caniculeINSERM.pdf>.
- [48] Sheridan SC, Kalkstein LS. Health watch/warning systems in urban areas. *World Res Rev* 1998;10:375-83.
- [49] Pascal M, Laaidi K, Ledrans M, Baffert E, Caserio-Schonemann C, Le Tertre A *et al*. France heat health watch warning system. *Int J Biometeorol* 2006;50:144-53.
- [50] Morsion WL. Effects of UV radiation on the immune system in humans. *Photochem Photobiol* 1989;50:515-24.
- [51] Madronich S, de Gruji FR. Skin cancer and UV irradiation. *Nature* 1993;366:23.
- [52] Slaper H, Velders GJM, Daniel JS, de Gruji FR, van der Leun JC. Estimates of ozone depletion and skin cancer incidence to examine the Vienna Convention achievements. *Nature* 1996;384:256-8.
- [53] Agar N, Young AR. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage? *Mutat Res* 2005;571:121-32.
- [54] Urbach F. Potential effects of climatic change: effects of increased ultraviolet radiation on man. *Environ Health Perspect* 1991;96:175-6.
- [55] Weiss RA, McMichael AJ. Social and environmental risk factors in the emergence of infectious diseases. *Nature Med Suppl* 2004;10:570-6.
- [56] Checkley W, Epstein LD, Gilman RH *et al*. Effects of El Niño and ambient temperature on hospital admissions for diarrhoeal diseases in Peruvian children. *Lancet* 2000;355:442-50.
- [57] Pascual M, Rodo X, Ellner SP, Colwell R, Bouma MJ. Cholera dynamics and El Niño-Southern oscillation. *Science* 2000;289:1766-9.
- [58] Patz JA, Olson SH. Malaria risk and temperature: influences from global climate change and local land use practices. *Proc Natl Acad Sc USA* 2005;103:5635-6.
- [59] Hopp MJ, Foley JA. Worldwide fluctuations in dengue fever cases related to climate variability. *Clim Res* 2003;25:85-94.
- [60] Hales S, Woodward A. Climate change will increase demands on malaria control in Africa. *Lancet* 2003;363:1775.
- [61] Tanser FC, Shartp B, le Sueur D. Potential effect of climate change on malaria transmission in Africa. *Lancet* 2003;362:1792-8.
- [62] Nyberg J, Malmgren BA, Winter A, Jury A, Kilbourne KH, Qinn TM. Low Atlantic hurricane activity in the 1970s and 1980s compared to the past 270 years. *Nature* 2007;447:698-701.
- [63] Flannery T. The weather makers: how man is changing the climate and what it means for life on earth. USA: Atlantic Monthly Press; 2006.
- [64] Booth S, Zeller D. Mercury, food webs, and marine mammals: implications of diet and climate changes for human health. *Environ Health Perspect* 2005;113:521-6.
- [65] Lowell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 2000;404:652-60.
- [66] Guénard H. Physiologie animale, 2d édition., Paris: Pradel ed; 1996.
- [67] Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB. Evolutionary aspects of exercise. *World Rev Nutr Diet* 1997;81:49-60.
- [68] Nelson N, Eichna LW, Horvath SM, Shelley WB, Hatch TF. Thermal exchanges of man at high temperatures. *Am J Physiol* 1947;151:626-52.
- [69] Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med* 2002;346:1978-88.
- [70] Sakarada S, Hales JR. A role for the gastrointestinal endotoxins in enhancement of heat tolerance to physical fitness. *J Appl Physiol* 1998;84:207-14.
- [71] Kenney WL, Munce TA. Aging and human temperature regulation. *J Appl Physiol* 2003; 95:2598-603.
- [72] Pandolf KB. Aging and human heat tolerance. *Exp Aging Res* 1997;23:69-105.