

# Singularité de l'approche en santé environnementale

## 1. Epidémie de Choléra (= Choléra outbreaks)

### Qui est John Snow ?

C'est un chercheur qui travaillait sur les **maladies infectieuses** en Grande Bretagne.

- Il y avait des épidémies de **choléra** extrêmement régulières. C'est pour ça que la population avait une espérance de vie autour de 45 ans maximum. On mourrait soit de **maladies infectieuses** soit parce qu'on partait à la **guerre** quand on était un homme. Globalement c'est pour ça qu'il n'y avait pas de pathologies décrites au-delà de 40-50 ans (*il n'y avait pas de démence, de ménopause, de cancers...*)
- John Snow a évoqué l'origine du **choléra**, **maladie bactérienne disséminée par l'eau** qui donne des **dysenteries gravissimes**, et a décimé des populations à plusieurs reprises au travers des siècles, au même titre que la peste.
- John Snow a découvert qu'il y avait un lien entre l'eau et le choléra car il été persuadé que la distribution du choléra n'était pas logique car tous les quartiers de Londres n'étaient pas touchés, il a donc pensé qu'il y avait un problème avec la salubrité de l'eau.
- Il a fait une **cartographie** pour savoir dans quels districts ces points d'eau étaient distribués à travers Londres.
- John Snow a donc calculé l'incidence du choléra attendu dans chacune de ces zones et s'était rendu compte qu'à certains endroits de distribution de l'eau, l'incidence du choléra était plus importante que la valeur prédite.

*Il a donc fait de la Santé Publique un peu plus de 100 ans en arrière*

### Cholera outbreaks in London (J. Snow, 1855)

Middle of 19th century: the causes and transmission mode of cholera were unknown

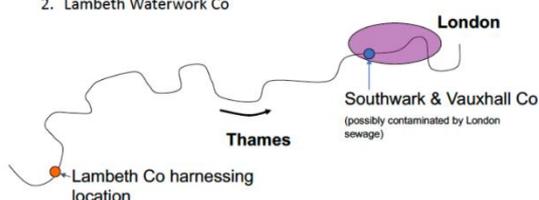
Miasma theory: sick people were thought to emit contaminants in the air

John Snow made the hypothesis that the vector of the disease could be water-borne.

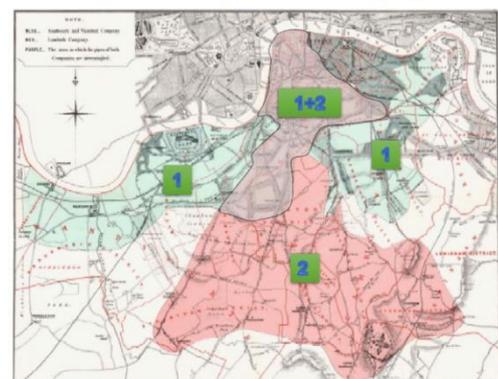
He made a cartography of drinking water networks in London.

2 main water companies, both supplied by the Thames:

1. Southwark & Vauxhall Waterwork Co
2. Lambeth Waterwork Co



### London – Areas served by each water company



1 Southwark & Vauxhall Waterwork Co  
2 Lambeth Waterwork Co  
(Snow, 1860)

Il a donc mis en évidence que la contamination du choléra se faisait par l'eau et était lié à une usine de production d'eau.

Le choléra a été découvert en tant que bactérie seulement **30 ans après**.

(A part of) John Snow's approach



He focused on the area covered by both companies (« 1+2 »)  
 In this areas, the 2 water networks were intricated, so that the water company could vary between 2 neighboring homes.  
 He managed to identify the company serving each home.

He compared the incidence rate of cholera in 1853 in each home:  
 315 cas/10 000 maisons (Southwark) versus 37 cas/10 000 (Lambeth)

	Number of houses.	Deaths from Cholera.	Deaths in each 10,000 houses.
Southwark and Vauxhall Company	40,046	1,263	315
Lambeth Company . . . .	96,107	98	37
Rest of London . . . . .	956,483	1,489	59

(should be 55)

## 2. Le « Fog » au Royaume-Uni

L'Angleterre est un pays qui a été très important dans la découverte de la SE car ils ont été très souvent touchés par soit des **épidémies infectieuses**, soit par des **grandes pollutions atmosphériques**.

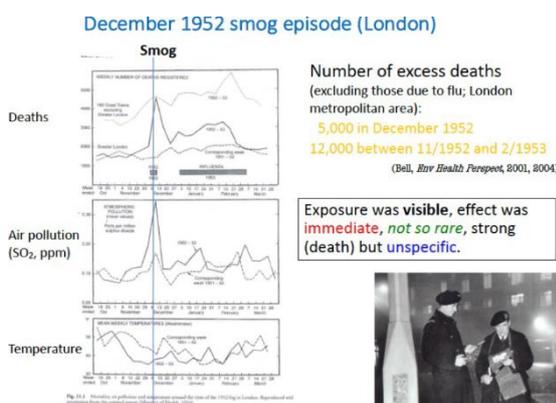
Les 2 premiers épisodes de la série « The crown » parle de ce phénomène et il a valu à Churchill de perdre son poste de 1er Ministre bien qu'il l'ait récupéré après et soit mort de cet épisode de pollution.

C'est un phénomène **extrêmement grave** qui s'est produit en **Angleterre** qui a eu lieu à Londres pendant **plusieurs mois consécutifs** (*l'hiver de 1952*).

Le Fog est dû à un énorme épisode **de pollution**. Ce fameux pic est survenu pendant l'hiver avec un brouillard noir extrêmement irritant qui a recouvert Londres.

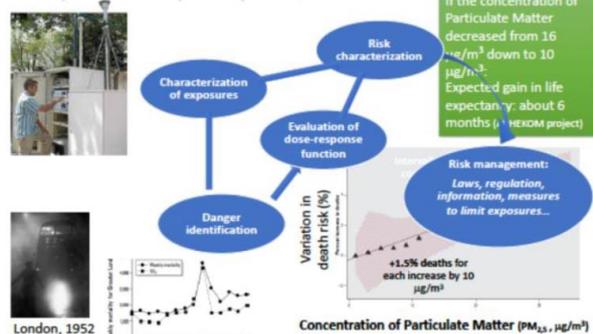
ça a causé une **surmortalité extrêmement grande** avec des patients extrêmement atteints au niveau **pulmonaire**.

C'est à ce moment-là qu'on s'est rendu compte, qu'il y avait une **pollution au dioxyde de soufre** qui provenait des usines aux alentours et du climat.



### Risk characterisation and management in environmental health

Example of atmospheric pollutants



- Les **mesures** (capteurs mesurant la pollution) ne sont apparues que beaucoup plus tard donc on a toujours un train de retard sur ce qui a été vu, ce qui va être compris, et donc sur ce qui va générer une régulation réglementaire = « comment on va être protégé au quotidien de ces molécules ».

- Ici on est sur le cas d'une exposition qui est **visible** avec un **effet extrêmement immédiat et fort** (le décès) mais pour autant **pas spécifique** car on n'a pas de pathologie liée typiquement et directement à la pollution atmosphérique.

### 3. Des épisodes aigus et impacts sanitaires forts

*La question est de se demander si on a des événements de pollution ou exposition aigüe avec des impacts sanitaires forts qui sont capables d'avoir des effets spécifiques.*

Le réel **1er épisode de contamination aigüe** est probablement **Hiroshima et Nagasaki**, qui sont des accidents extrêmement graves qui pour autant ne sont **pas inclus** dans les traités de toxicologie pour des raisons purement géopolitiques (*ce sont des crimes de guerres*).

🦠 Ainsi le **1er accident grave répertorié** est l'accident de **Minamata**: une usine qui utilisait des produits chimiques, des dérivés du **mercure**, et qui relarguait dans les eaux sous l'usine tout un tas de mercure, ce qui a pollué le réseau d'eau courante autour de l'usine. La contamination au mercure, aussi appelée **hydrargyrisme**, cause **des troubles neurologiques extrêmement sévères** (*et non pas des malformations !*).



**HYDRARGYRISME**  
Intoxication au mercure  
Accident de Minamata

Il faut savoir que le **mercure** a été utilisé pendant très longtemps (*jusqu'au début des années 2000*)

- ✚ Exemple : thermomètre au mercure, les TP de techno du Pr. Chevalier pour voir « ses gouttelettes très impressionnantes »...

Pendant très longtemps en techno les détecteurs de mouvement étaient utilisés avec du mercure car il suffit de le faire bouger il va très vite donner ses gouttelettes. C'était une **cause de contamination** des enfants puisqu'il faut **très peu de mercure** pour faire une **intoxication**. Donc c'était un usage classique dans le milieu scolaire de l'époque alors qu'on savait déjà que c'était un produit fortement toxique. Aujourd'hui bien sûr il est inconcevable de faire manipuler à des élèves du mercure sans gants.

🦠 **Le 2nd accident** rapporté est celui de **Seveso** : Explosion d'un site chimique qui a répandu des **déchets de combustion avec de la dioxine**.

La dioxine est un **produit cancérigène** qui va donner d'autres **anomalies endocriniennes** notamment **l'obésité et le diabète**. Dans les accidents de dioxine on a donc :

- La **contamination aiguë en dioxine** qui est systématique
- Leucémies aiguës, des anomalies rénales notamment des insuffisances rénales et des lésions cutanées gravissimes c'est ce qu'on appelle du chloracné. Ça touche tout le corps, ça laisse des grosses cicatrices creuses (*les patients ne peuvent pas se restaurer*).



**Donc cela donne une atteinte carcinologique et métabolique.**

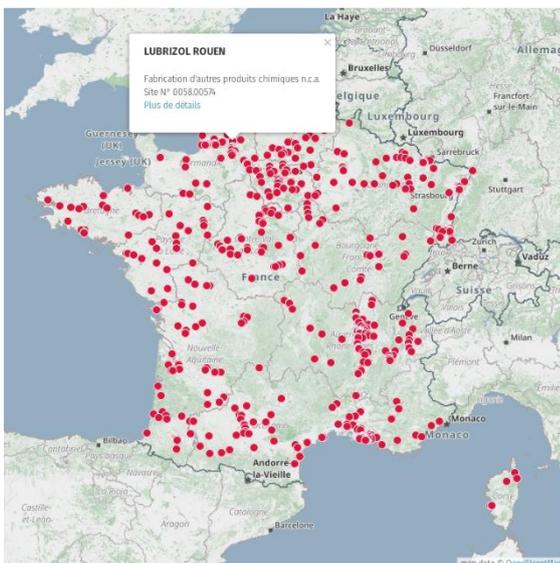


Toulouse (AZF)

Dans le même style que Seveso l'**usine AZF à Toulouse** avec l'explosion d'un site Seveso ainsi que l'**usine Lubrizol à Rouen** qui a explosé et causé une panache noire sur toute la ville ainsi qu'une **contamination de sa population** donnant des **contaminations aiguës retardées**.



Rouen (Lubrizol)



Les sites qui produisent de la **dioxine** ou qui sont possiblement sujet à évacuer de la dioxine sont surveillés en France et en Europe, c'est ce qu'on appelle des **sites Seveso+**. Comme vous le voyez sur la carte, le nombre de sites Seveso en France n'est pas anodin en termes de **prévalence** sur le territoire. Aussi, vous voyez que nous sommes concernés, il y en a un dans le var qui est juste au-dessus de Carros. Donc si cette usine saute, toute la vallée sera contaminée par de la dioxine (*comme ce qui s'est passé à Rouen avec le lubrizol*). Donc ces sites sont sujets à une très forte surveillance avec des programmes de sécurité importants.

### Les accidents de Tchernobyl et Fukushima :

#### **Tchernobyl :**

*ça a posé énormément de problèmes :*

1. la problématique de sécurité des sites nucléaires dans certains pays



Chernobyl

2. La gestion de crise : autour de Tchernobyl la ville a été totalement détruite  
Suite à cela, 2 phénomènes :

- ❖ **L'effet stochastique** : il y a eu une telle dose d'irradiation, que la population autour contaminée va forcément avoir des **pathologies immédiates**, à **très court terme** (**décès, leucémies, cancers thyroïdiens**). Ces personnes ont été délocalisés pour les traiter dans d'autres pays car on ne pouvait pas les traiter sur place.
  - ❖ **L'effet aléatoire** : sur le **plus long terme** (20 ou 30 ans après l'exposition aux radiations ionisantes)
3. Politiquement : on disait que le nuage s'était arrêté à la frontière franco-allemande et que la France n'était pas exposé. Ceci est faux car le nuage a balayé très largement le globe : tout le monde a été exposé à de **faibles doses de Césium**. Néanmoins ces doses reçues n'étaient pas celles autour du site mais potentiellement sur des terrains prédisposés « auquel on rajoute un phénomène supplémentaire à la survenue possible d'anomalie ».

### Fukushima :

On se demande *« comment on est capable de construire une centrale nucléaire en front d'océan en sachant qu'on est sur une zone sismique ? »*

S'il y a un problème ça va craquer vers le côté maritime.

*« Que fait-on des eaux contaminées par Fukushima ? »*

Fukushima a contaminé de **manière massive** le globe et en particulier les Etats unis (grande fumée), et on a maintenant les **problèmes de l'eau** qui va arriver vers la Chine et qui va contaminer un autre continent...

Fukushima a été beaucoup plus surveillé que Tchernobyl car la communauté médicale avait déjà cette expertise de Tchernobyl dans le fait de gérer la population.

Fukushima



- faire des **réserves** pour prévenir un **possible cancer thyroïdien** suite à un accident nucléaire n'est pas possible car à ce jour **l'iode** n'est pas disponible en pharmacie : les comprimés d'iode sont sécurisés dans un coffre-fort avec le code détenu par **l'autorité de sureté nucléaire**. Ce coffre sera ouvert le jour où il y aura besoin donc ils sont dans des endroits bien particuliers. Pour ce qui est des **complexes vitaminés** disponibles en pharmacie, ne vous jetez pas dessus car la quantité d'iode ne sera jamais suffisante pour vous protéger contre une éventuelle catastrophe nucléaire car il faudrait ingurgiter la palette de vitamine pour vous protéger. Vous aurez une **intoxication aiguë** aux autres vitamines et vous mourrez de votre bêtise avant même les effets des irradiations.
- **Rappel** : la **bombe atomique** a été inventé par quelqu'un atteint d'un **syndrome de Turner**. Donc quand on dit que les syndromes de Turner ont un problème d'insertion intellectuelle, c'est à priori faux puisqu'il faut quand même avoir « des neurones qui marchent » pour construire une bombe atomique. Donc c'est le meilleur argument pour s'opposer aux descriptions de problèmes mentaux précédemment décrits sur le syndrome de Turner.

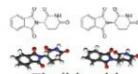
*A côté de ces accidents très aigus qui ont été connus et que l'on a pu surveiller, il y a d'autres effets malheureux dans l'histoire de la médecine :*

🦠 **La Thalidomide** (= 1er accident médicamenteux qui a eu lieu) est un médicament utilisé à la fin des années 50 pour **calmer les nausées de grossesse**, pour faire dormir les femmes enceintes... Il a causé des malformations chez le nouveau-né dont l'anomalie la plus grave est la **phocomélie++**, **agénésie du développement d'un ou plusieurs membres**. On utilise encore la thalidomide dans **des indications anti-carcinologiques** dans des **pathologies hématologiques graves cancéreuses**. Pour des raisons de sécurité, la thalidomide n'est dispensée qu'en pharmacie hospitalière en vérifiant bien que les patients ne sont pas en projet de grossesse, bien que normalement l'indication **de ce médicament ne touche pas des femmes en l'âge de procréer**.

## Drugs

- **Thalidomide** and congenital malformations

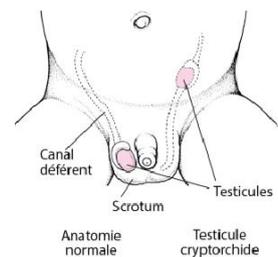
Sedative drug used to treat morning sickness. Sold from 1957 to 1961. Causes phocomelia



🦠 **Le Distilbène** prévenait le risque de fausse couche chez les femmes. C'est un **œstrogène de synthèse** commercialisé de 1948 à 1960/70 en France (le nombre de personnes exposées à cette molécule est donc conséquent). On s'est rendu compte que les petites filles nées de ses grossesses possédaient des **malformations utérines avec des utérus bicornes ou cloisonnés, ou même une agénésie utérine**. Et puis progressivement lorsqu'elles ont grandi on s'est rendu compte qu'elles avaient **des cancers du vagin (adénocarcinome du vagin)** qui n'avaient jamais été décrit : c'est une **lésion typique du Distilbène** car c'est la seule molécule qui le donne. **On a su aussi que leur capital folliculaire était diminué ce qui a diminué leur fertilité**.

On a regardé les enfants et les petits enfants de ses filles / garçons exposés, et on s'est rendu compte que les petits enfants avaient eux-mêmes des malformations (**transmissibles de façon héréditaire**) et en particulier les garçons : **cryptorchidie (= non-descente testiculaire)**, **anomalie de positionnement de l'urètre**, et surtout **infertilité (ils n'avaient plus de spermatozoïdes dans leurs testicules)**.

On en est actuellement à la 4ème génération de suivi pour vérifier qu'il n'y a plus de trace de distilbène.



Les petits enfants (des femmes qui ont pris ce médicament) ont été exposés au distilbène **directement** : car leur père ou leur mère ont été exposés directement pendant la grossesse, donc la gonade de leur père ou leur mère a été exposée. Ainsi, pour être sûr qu'il n'y ait pas d'effets au-delà de la simple exposition aiguë au distilbène directe, il faudra surveiller la 4ème génération. Donc si les enfants des petits enfants n'ont rien, on pourra dire que ces malformations **ne sont que dues aux effets du médicament**. Mais s'ils ont quelque chose, cela veut dire que le distilbène aura « changer les gènes » (**mécanisme épigénétique**).

- **Diethylstilbestrol (DES)** and adenocarcinoma of the vagina (Herbst, *NEJM*, 1971), and other outcomes



1962: FDA pharmacologist Frances Oldham Kelsey receives an award from President John F. Kennedy for blocking sale of thalidomide in the United States.





**La Dépakine** est un **antiépileptique** qui a fait scandale il y a deux ans. Il était utilisé pendant de très longues années pendant la grossesse car il était réputé comme étant le médicament le moins dangereux pour la grossesse en cas d'épilepsie. On s'est rendu compte qu'il donnait des malformations grâce au suivi de registre de naissance.

Une usine lors d'un accident a rejeté dans l'eau de 2 départements de la Dépakine ce qui a contaminé la population.

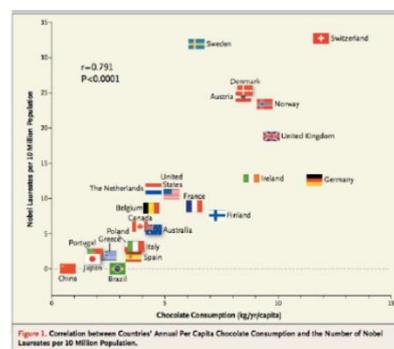
*Pourquoi on met beaucoup de temps à s'en rendre compte ?*

Surtout en France, on a une **culture anti-registre**. On ne veut pas consigner les malades simplement à cause de la 2nd guerre mondiale. Pendant la 2nd GM, il y avait des registres pour déporter les gens, donc il avait été notifié qu'on ne ferait plus de registre populationnel pour ne pas suivre les patients et savoir ce qui leur arrivait « et les taguer par rapport à une condition de santé x ou y ». Donc on est très anti-registre, ce qui nous fait avoir toujours un petit peu de **retard**, car il faut donc avoir plusieurs alertes dans les zones d'intérêt pour pouvoir dire « il y a peut-être quelque chose » et revenir sur ces cas. A la différence des pays du Nord de l'Europe (*Danemark notamment*) qui avaient aussi ces registres pendant la 2GM mais qui ont décidé de les conserver pour un suivi de santé de leur population. Donc tous les gens dans le Nord de l'Europe sont tagués par leur numéro de sécurité sociale. Et quand ils donnent leur numéro de sécurité sociale, on peut voir tous les détails de leurs vies (*où ils habitaient, où ils sont nés, quelle école, quels collègues ils avaient dans l'école, le métier, s'ils sont partis à l'étranger...*). En faisant de l'IA dessus, on arrive à sortir des clusters d'exposition de la population. *Mais du coup pas nous à cause de notre culture.*

### Le facteur de confusion :

- Le problème c'est de savoir **quelle est réellement la cause de la maladie observée**.
- ✚ Exemple : Il y a eu moins de **manifestations allergiques** pendant le covid à Nice, je peux donc dire que le covid est un **agent protecteur** des allergies respiratoires dans les Alpes-Maritimes. Ceci est bien sûr faux, c'est simplement que pendant cette crise il y a eu un confinement, donc moins de déplacement automobile en ville, donc moins de pollution atmosphérique donc moins de manifestations respiratoires qui en découlent.  
**Donc le covid n'est pas la cause mais un facteur de confusion.**

**METHODS**  
A list of countries ranked in terms of Nobel laureates per capita was downloaded from Wikidata.  
All Nobel Prizes that were awarded through October 10, 2011, were included. Data on per capita yearly chocolate consumption in 22 countries was obtained from Chocousize



**Le facteur de confusion est celui qui vous fait croire qu'il est responsable alors qu'il ne l'est pas.**

- ✚ **Exemple** : Des chercheurs en épidémiologie se sont amusés à regarder la fréquence du prix Nobel en fonction de votre consommation quotidienne en chocolat. Ici le pays qui va gagner c'est la Suisse car c'est un fabricant de chocolat (le plus important au monde). Donc là vous aurez compris que la consommation de chocolat est ici **un pur facteur de confusion**.

Cela vous montre à quel point on peut faire dire n'importe quoi à l'épidémiologie si on ne l'apprend pas correctement. Il faut donc avoir **ce regard extérieur** sur les données épidémiologiques qui sont très techniques. C'est d'ailleurs toute la problématique sur **les perturbateurs endocriniens et la pollution en général**.

#### 4. La relation dose-réponse

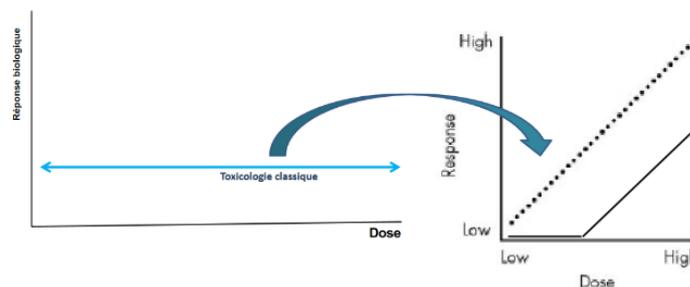
*Quel effet va donner la molécule quand on s'expose ?*

Jusqu'ici vous avez appris que « la dose fait le poison » (devise de Paracelse), **on a donc une relation linéaire**. Donc plus on prend un produit plus on a un **risque de toxicité** de ce produit. Dans la majorité des cas c'est comme ça (et heureusement sinon ce serait très compliqué). Donc si vous prenez 3 boîtes de Doliprane vous n'allez pas y revenir car la grande dose de paracétamol va bousiller votre foie. On aurait donc une relation dose-réponse dite linéaire. Quand la dose monte, la réponse va augmenter proportionnellement comme montré ci-dessous.

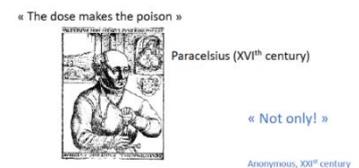
Parfois on aura un **effet seuil** : jusqu'à une certaine dose on n'aura pas d'effets. C'est pour ça que dans certains médicaments on dit qu'il est inutile de prendre en dessous d'une certaine dose. C'est la **pharmacologie classique**.

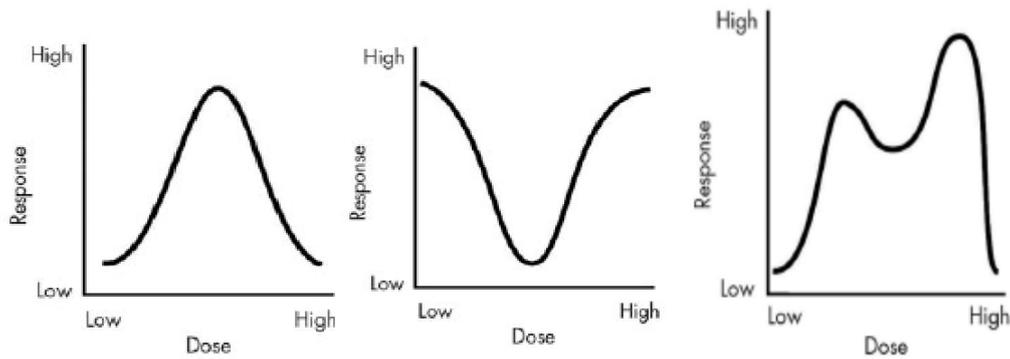
On a soit :

- ❖ Lorsque la dose augmente la réponse reste la même (graphique de gauche)
- ❖ Lorsque la dose monte, la réponse augmente proportionnellement (graphique de droite).



**Mais en termes de pollution, de perturbateurs endocriniens, d'agent physique et d'impact sur la santé ce n'est jamais comme ça... Le plus souvent ce sont des courbes non-monotones.**





➤ **Cas 1 : ( en U inversé ) :**

Lorsqu'on n'est exposé à **aucune dose**, il n'y a **pas d'effet**, puis cela **augmente**, et lorsqu'il y a une **dose trop forte il n'y a plus d'effet**. C'est typiquement ce que vous voyez en physio avec les récepteurs adrénergiques : lorsque vous saturez votre récepteur avec une hormone comme **l'adrénaline**, les récepteurs s'internalisent pour que le système ne s'emballe pas. Ça permet d'éviter une tachycardie ou un choc cardiogénique à la suite d'une trop forte exposition à l'adrénaline (*cela évite de décéder à la fin d'un examen important*) donc il vaut mieux **désensibiliser ces récepteurs**. Ce système de régulation est globalement valable pour **toutes les hormones**. Donc les hormones ne vont pas avoir cette courbe dose-réponse linéaire, puisque ça va dépendre de la concentration en hormones mais aussi de l'équipement en enzyme qui vont les recevoir, les métaboliser au sein de la cellule.

- ✚ Exemple : C'est le cas des **œstrogènes** chez la femme : si vous n'avez pas d'œstrogènes, vous allez avoir des **signes de carence oestrogéniques** = bouffées de chaleur, des troubles trophiques au niveau vaginal... Si vous en avez trop vous allez avoir des **tensions mammaires** au démarrage, puis vos récepteurs vont se saturer et vous n'aurez plus de signes (*ceci limite la croissance des seins ou des ovaires : « on ne peut pas prendre 3 tailles de bonnet ou 3cm de plus à un ovaire juste en prenant des œstrogènes » car les récepteurs vont arrêter de les capter.*) Tout ça c'est votre **régulation hypothalamo-hypophysaire**. De la même façon, si les filles vous prenez un **contraceptif oestro-progestatif** à trop faible dose vous n'aurez pas d'effets et idem si vous prenez une trop forte *dose* (*avec en plus une rentrée dans le tératogène / pathogène où on va pouvoir voir des maladies qui ne sont plus liés aux œstrogènes après*). Ces courbes sont des classiques, mais avaient été oubliés en toxicologie.

➤ **Cas 2 : (en U)**

De la même façon, on peut avoir **une réponse à faible dose et à forte dose**, mais entre les deux aucune réponse.

- ✚ Exemple : Le **bisphénol A** a une courbe en U.  
Ceci explique pourquoi on a tous été exposés au bisphénol A : dans la gestion du risque, les industriels vont étudier **deux doses**. Ils le font à partir **d'expérimentations animales** et non pas sur des cellules car sur une cellule on ne peut pas dériver une dose de toxicité pour une espèce.

➤ **Cas 3 :**

Le plus complexe car « ça fait des vagues et on s'y perd ».

La problématique est « **Quelle concentration allez-vous regarder lors de l'étude d'un produit ?** »

✚ Exemple (de l'année dernière) : Concrètement si je suis un industriel allemand et que je veux produire un produit chimique, je vais donner à mes animaux de laboratoire une très forte dose puisque c'est le principe même des études de toxicologie.

Si j'ai une très forte dose et que l'animal ne meurt pas, à priori selon Paracelse la population ne va pas mourir puisqu'elle aura une plus faible dose et on peut donc le donner au quotidien. Mais si on est dans le cas de figure n°2 en revanche, ça ne va pas du tout. **En diminuant la dose on peut augmenter les effets néfastes.** En toxicologie, on retrouve donc ces 2 notions dans ces réponses non-monotones qui sont utilisées par les études de classifications. Lorsqu'on fait les études qui sont encore chez l'animal et qui sont imposées au niveau international pour réglementer tous les produits chimiques.

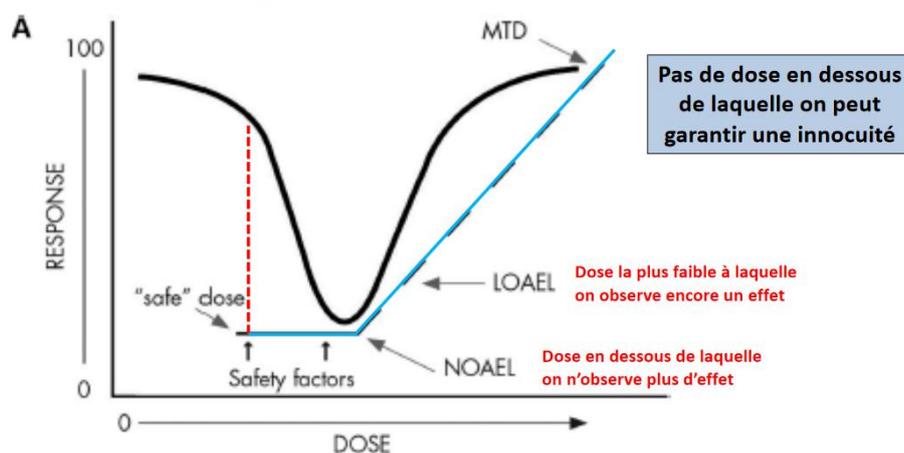
Il y a deux doses importantes à connaître mais le prof ne les cite plus spécifiquement (il y fait juste allusion) :

- **LOAEL** : dose la plus faible à laquelle on observe encore un effet
- **NOAEL** : dose en dessous de laquelle on n'aura plus d'effet

**MNÉMO :**

«NO en anglais = quand il n'y a pas, donc c'est quand on n'a pas d'effet.  
LO (Low) en anglais= le plus bas donc la dose la plus faible qui fait effet »

**Réponses non monotones**



Parmi ces deux doses on va leur demander au mieux **la dose au-dessous de laquelle on a aucun effet biologique**. Les industriels vont donner aux animaux une dose croissante du produit chimique. On détermine donc quel groupe d'animaux n'ont pas été exposés pour **déterminer la dose à partir de laquelle on a plus aucun effet**. (Il parle donc ici de **la NOAEL**). Là on se dit « *c'est bon on peut exposer la population à telle dose* ».

Quand on a un effet qui **est systématique**, on va chercher **la dose la plus faible à laquelle on va chercher un effet**. (Il parle donc ici de **la LOAEL**).

Une fois qu'on a ces 2 doses, pour protéger l'espèce humaine, on dit qu'on l'expose à une dose 100x inférieure à la dose déterminée dans l'expérimentation animale. Mais pour le **bisphénol A**, si on fait 100x moins que la dose pour laquelle on a aucun effet (*donc NOAEL sur le schéma*), on se rend compte qu'on a exactement le même effet que si on l'avait mis à une très forte dose. C'est ce qui s'est passé lors de la mise en circulation du bisphénol A. Les industriels ont bien effectué leur travail : ils ont déterminé les deux doses, mais avec l'épidémiologie on s'est rendu compte qu'en exposant la population à des doses faibles, on avait des pathologies qui apparaissaient. En reprenant des modèles animaux exposés à des doses plus faibles, on s'est rendu compte que ces effets étaient décrits donc on a revisité les courbes non monotones.

Ce **principe de protection de la population** est extrêmement difficile à prendre en compte car c'est **arbitraire** : on a des chiffres en fonction de la molécule, de l'espèce sur laquelle a été utilisé le produit, en fonction de l'organe d'intérêt... ce qui explique pourquoi on va parfois exposer la population à un risque alors que les industriels ont bien fait leur travail.

*Place à mes dernières dédi...*

*Dédi à tous les tuteurs du S1 on a été géniaux (fin j'espère)*

*Dédi aux tut' du S2 vous êtes les meilleurs*

*Dédi à Samy aka Mourhad et ses freestyles incroyables*

*Dédi à Pierre et à son réveil à 4h du mat tous les jours (force à toi)*

*Dédi à vous surtout, vous qui vous êtes donné à fond pendant tout le trimestre, tenez bon c'est bientôt terminé tout votre travail va pouvoir payer et vous allez enfin être en vacances (oui oui après 12h de travail par jour depuis aout ça mérite des vacances) alors crois en toi et donne tout ce qu'il te reste pour cette dernière ligne droite.*

***La biostat vous aime fort et vous souhaite bon courage !***