

Pharmacodynamie

Petit mot

Coucou tout le monde <3 ! C'est Alexothermique ♪(˘▽˘)♪ ! De retour pour vous parler d'un merveilleux cours que j'aime vraiment beaucoup parce qu'il est trop intéressant, j'ai nommé :



°☆+la PHARMACODYNAMIE °.++



Le jumeau de la pharmacocinétique, il est là (˘▽˘) !!
et oui ! C'est un cours qui tombe toujours ! Il fait parti des gros cours de la pharmaco donc travaillez le vraiment bien <33 je vous ferai des DMs pour bien vous entraîner, si vous avez des questions n'hésitez pas à me les poser !

☆ J'ai reçu beaucoup de retours positifs sur mes fiches !! Je suis trop heureuse que ça vous plaise (˘▽˘)

(Mes remarques sont de cette couleur et entre parenthèses !)

Commençons ! ☆ °* Δ(˘▽˘)♪

Sommaire

🌸 Introduction

- I. Étude dose-réponse dans une population - page 3
- II. Interaction médicament-récepteur (Rc) - page 5
- III. Liaison Médicament – Récepteur - page 5
- IV. Récepteurs et variabilité de la réponse pharmacologique - page 6
- V. Variabilité de la réponse - page 12
- VI. Toxicologie des PA - page 14



Introduction !!

Tut'rappel !

Pharmacocinétique = ce que fait l'organisme sur le médicament

Pharmacodynamie = l'effet du médicament sur l'organisme

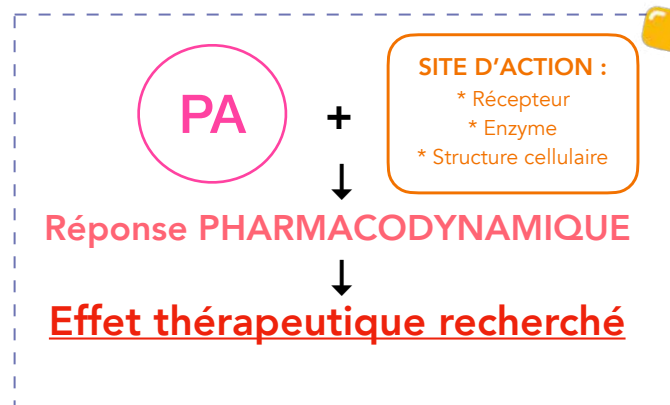


Dans ce cours ci, on va parler plus en détail de la pharmacodynamie ! Mais donc en détail, **c'est quoi la pharmacodynamie** ? (o·v·o) ?

★ Définition !

→ La **pharmacodynamie** est l'étude des **effets des principes actifs (PA)** et de leur **mécanisme d'action** au niveau du corps humain. Un PA (quel qu'il soit) va avoir différents sites d'actions :

- * **Récepteur**
- * **Enzyme**
- * **Structure cellulaire**



↪ (Petit schéma pour visualiser ! Et ça on l'inscrit dans sa tête !! ♥)



En fonction de sa fixation, on va pouvoir avoir une **réponse pharmacodynamique** et donc obtenir l'**effet thérapeutique recherché** ! (3|'▽')

Les effets pharmacologiques d'un médicament peuvent **varier d'un individu à l'autre** ou même chez **un même individu**, pour des raisons liées :

- * à la modification de la **pharmacocinétique**, de la **pharmacodynamie** (aussi bien pour les effets bénéfiques qu'indésirables !)
- * ou lors de l'apparition d'une **réponse inhabituelle** au médicament (c'est l'idiosyncrasie !!) (l'idiosyncrasie c'est quoi ? = Prédilection particulière de l'organisme qui fait qu'un individu réagit d'une manière personnelle à l'influence des agents extérieurs)

Les sources de **la variabilité pharmacodynamique** sont **multiples**, elles peuvent être :

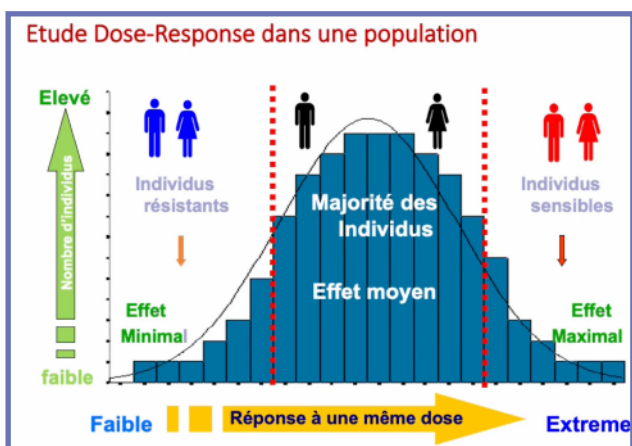
- * liées à des **sensibilités réceptorielles individuelles** (génétiques ou pas);

- * aux effets propres aux médicaments (la **tolérance**, pour certains médicaments, qui va s'installer au fur et à mesure de la prise comme les *benzodiazépines* ou de la **dépendance**);
- * aux interactions entre médicaments et environnement;
- * aux associations médicamenteuses;
- * à l'état physiologique (l'avancement de l'âge, grossesse) ou pathologique (insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, pathologie endocrinienne ...) du patient !!

I. Étude dose-réponse dans une population

A) Les différentes réponses obtenues pour une même dose !!

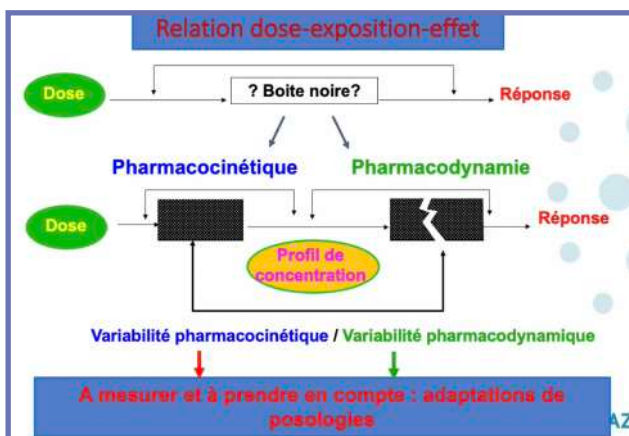
→ L'effet du médicament qu'on observe généralement est **un effet MOYEN** dans la population ! (= que la majorité des individus vont obtenir cet effet !)



♦ Une minorité de personnes vont avoir un **effet minimal**, on dit qu'elles sont résistantes au médicament !!

♦ Une autre minorité de personnes va avoir un **effet maximal**, ce sont des personnes sensibles au médicament !!

B) La relation Dose – Exposition – Effet



➔ Lorsqu'un patient prend un médicament, on va avoir une réponse !

« Bah on prend un médicament à n'importe quelle dose et on a une réponse, nan ? » C'est simpliste de résumer les choses ainsi !

On a vu précédemment qu'il y avait **beaucoup de VARIATIONS** au niveau de la pharmacocinétique (PC) ! (c'est à dire

qu'on va avoir des variations au niveau : de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des molécules), mais des variations également en **pharmacodynamique (PD)** qu'on va voir juste après !!

→ ces variations vont **IMPACTER** **la réponse thérapeutique** !!

+ La boîte noire sur le schéma correspond donc à l'incertitude de la dose qu'à ingéré le patient et les variabilités pharmacodynamiques et pharmacocinétiques qui peuvent affecter la dose et la réponse à la dose ☹️("••• - ") ⇄

Elles sont donc à **quantifie +++** pour pouvoir les **prendre en compte** et pouvoir **adapter la posologie individuellement** pour que le patient obtienne l'effet escompté sans avoir une surexposition au médicament et potentiellement une surstimulation des récepteurs = **effets indésirables** ||| (°Δ°) ||| !! ++

C) Fonctionnement et Agoniste/Antagoniste

On peut résumer le **fonctionnement** d'un médicament par :

Le médicament (= clé) qui se fixe sur le récepteur (= serrure) +++

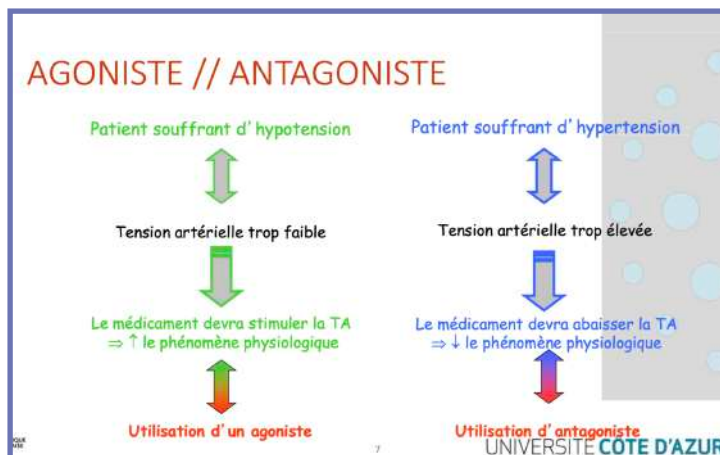
++ 2 types d'actions !! ++

◆ Action agoniste :

Déclenchement ou stimulation // potentialisation d'un phénomène physiologique
(Ex : hormones, corticoïdes...)

◆ Action antagoniste :

Suppression ou dépression d'un phénomène physiologique
(Ex : anti-histaminiques : en cas de crise vont inhiber la sécrétion d'histaminiques par les basophiles et donc inhiber l'allergie; bêta-bloquants...)



► Voici l'exemple du traitement de l'hypotension et hypertension artérielle
Hypotension = utilisation d'un agoniste
Hypertension = utilisation d'un antagoniste



2. Interaction médicament – récepteur (Rc)

→ Différents types de **récepteurs** !

Un **récepteur** = une **protéine membranaire ou intracellulaire** ++

Lorsque la liaison **méd – Rc** se forme, il y a une **amplification en cascade** qui provoque la libération **d'effecteur** et donc d'une **réponse biologique**

+++ **Liaison → Amplificateur → Effecteur → Réponse biologique** +++

(Ex : Récepteurs B-adrénergiques; Récepteurs dopaminergiques...)

◆ Récepteurs NUCLÉAIRE (noyau + cytosol) ++

Il s'agit d'un Rc Intracellulaire
(ex : cortisone)

On a : **Liaison ligand → fixation sur l'ADN → Modification de la synthèse des protéines** → transcription de l'ADN en ARN → production de protéines**

** = modification de la transcription, augmentation ou diminution de la synthèse

◆ Récepteurs TRANSMEMBRANAIRES Ils peuvent être couplés :

→ **À l'activité ionique** = passage d'ions (ex : Rc à l'acétylcholine, elle va se fixer sur son Rc pour permettre l'ouverture de canaux et ainsi créer une dépolarisation – utilisé en **cardiovasculaire**)

→ **Aux protéines G** (Gs, Gi, Gq) = induction de la production de 2nd messagers (ex : Rc adrénergique, provoque une réaction en chaîne jusqu'à la réponse cellulaire)

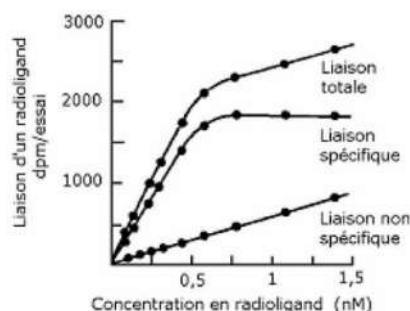
→ **À une enzyme** = va activer le mécanisme d'un médicament (ex : Rc de l'insuline)

3. Liaison Médicament – Récepteur

★ Liaison spécifique

- Le médicament va avoir une **forte affinité** pour son Rc
- **Induit** l'effet biologique
- Liaison **saturable** +++
(= *obtention d'un plateau au bout d'une certaine concentration*)

Il y a **2 types** de liaisons :



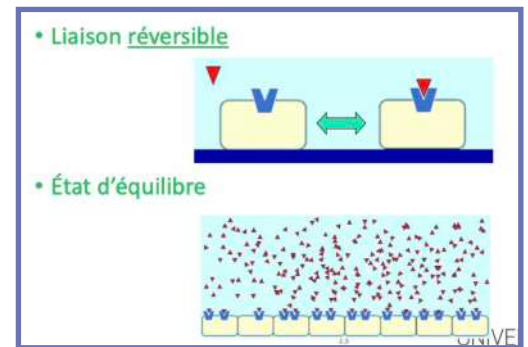
★ Liaison NON spécifique :

- Liaison sur **d'autres sites** que le Rc avec une **faible affinité** (ex : albumine)
- **PAS** d'effet biologique
- Liaison **NON saturable**
(= *réponse proportionnelle à la concentration du médicament*)

Lorsque le médicament se met sur son Rc, il peut y avoir **association** ou **dissociation**

À l'équilibre (comme sur la diapo ci-contre), la **constante de dissociation K_d** = **Concentration en ligand** pour obtenir **50% de l'occupation des Rc !! +++**

- * Utilisé pour caractériser **l'AFFINITÉ** du ligand/ agoniste pour le Rc
- * + K_d est **FAIBLE** + l'affinité Rc et ligand est **IMPORTANTE !!!**
- * **Comparaison** des ligands en fonction des K_d (ex : *développement des nouveaux médicaments*) ++



- * Pour **déterminer la constante d'affinité**, on se place (sur une courbe dose-réponse (page 7)) à **50% d'effets = KD_{50}** , on a alors la concentration du méd qui va produire **50% d'effet ++**

4. Récepteurs et variabilité de la réponse Pharmacologique

Accroche toi ! c'est la grosse partie compliquée, donc prends toi un bon chocolat chaud et focus toi à fond pour bien tout comprendre ! une fois que tu as compris, tu retiendras très vite

La **sensibilité réceptorielle est individuelle** = **variation de la sensibilité entre les individus**

- * **Chaque personne a un nombre de Rc bien particulier** qui peut être réguler en fonction de l'environnement, etc : **Diminution** du nombre de Rc « **down régulation** » ; « **up régulation** » pour les **augmentations** de Rc
- * **Modification de l'efficacité** du couplage des récepteurs aux mécanismes effecteurs (Ex : *désensibilisation par phosphorylation des Rc → participent à la variabilité PD*)
→ Parfois à force d'être exposé à un médicament comme la Benzodiazépine, on crée une **tolérance** : **l'effet du médicament va diminuer** alors que le patient aura pris la même dose habituelle à créer une inactivation des Rc pour éviter d'avoir une surstimulation continue :'(
- * **Modification génétique ou non**

★ Courbe dose réponse ★

Lorsqu'un médicament va se fixer sur son récepteur, On peut avoir des relations entre **dose – effet** ou **dose – action** : ça se mesure par l'activation et la production de l'effet pharmacologique en fonction des doses croissantes de ligands.

IMPORTANT EN PHARMACODYNAMIE CAR !

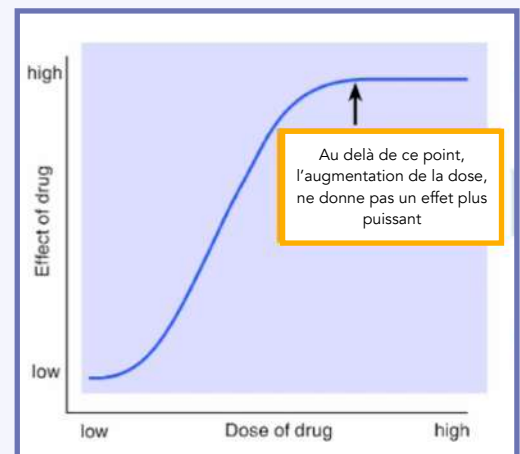
Cela permet :

- ➔ De **quantifier l'effet pharmacologique**
- ➔ De **définir une dose thérapeutique** à partir de laquelle on va comparer différentes molécules qui ont le même effet thérapeutique (+ ou – efficace)

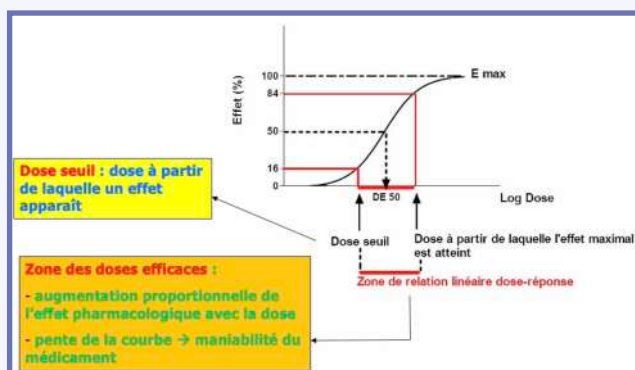


On va s'intéresser à **la courbe dose – réponse** qui va décrire la relation entre une dose de médicaments et ses effets produits :

- ★ **Plusieurs effets par drogue** sont possibles
- ★ Un médicament peut avoir **une efficacité variable** selon son site d'action et son affinité pour ses Rc ++
- ★ L'efficacité d'un médicament doit être mise en **balance avec sa toxicité** ++



Pour **une dose faible** de médicament, on a **une réponse faible** et pour une légère variation de la posologie, l'effet **augmente** de façon importante jusqu'à un plateau. Au-delà de ce plateau, **quel que soit la dose administrée** on aura une **saturation** des Rc = thérapeutique.

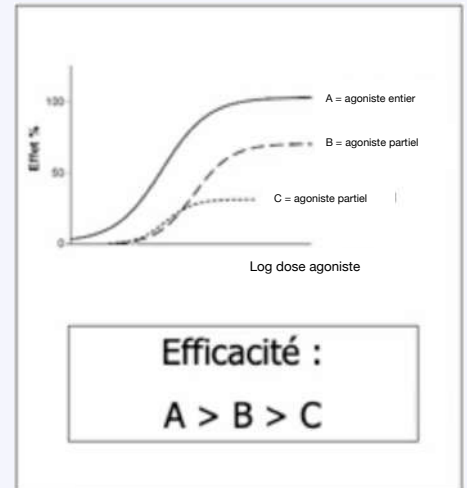


On peut déterminer la **++ DE50 = dose qui produit 50% de l'effet ++**, pour ensuite trouver un intervalle thérapeutique (zone des doses efficaces) pour éviter de donner une dose trop forte et arriver à **Emax = effet maximal du médicament où l'on risque d'augmenter également les effets indésirables.**

La **dose seuil** = dose à partir de laquelle un effet apparaît

★ C koi un agoniste ? ★

= médicament qui provoque un **effet comparable à celui du médiateur naturel** après sa liaison au Rc



L'**effet pharmacologique maximal** obtenu est **variable** d'un agoniste à un autre (activité intrinsèque et propre à la molécule) : **efficacité de l'agoniste**

⇒ Agoniste pur/entier = produit l'effet maximal

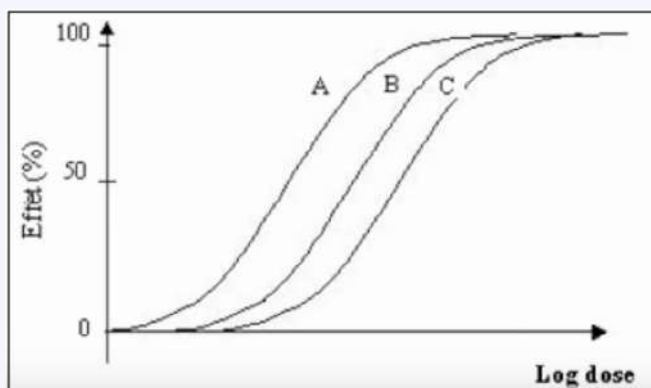
⇒ Agoniste partiel = effet < effet maximal

++ Donc : Agoniste entier A > Agoniste partiel B > Agoniste partiel C ++

Lorsqu'un agoniste est **entier** (comme la morphine), il va se fixer sur le Rc et on va avoir une **antalgie (= un effet) à 100%**.

Lorsqu'un agoniste **partiel** vient se fixer sur le Rc (comme la codéine), **l'effet est beaucoup moins important** que pour celui d'un agoniste entier.

Pour avoir des concentrations équivalentes on va avoir des doses beaucoup + importantes !!



La **puissance d'un agoniste** est caractérisée par **l'effet qu'il produit ET par son affinité au Rc. +++**

Pour déterminer son **affinité** regardons la courbe :

Ici on a un **Emax** qui est le même entre les médicaments (A,B,C) au bout d'un certain

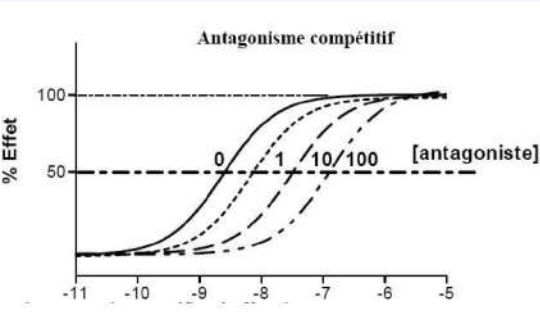
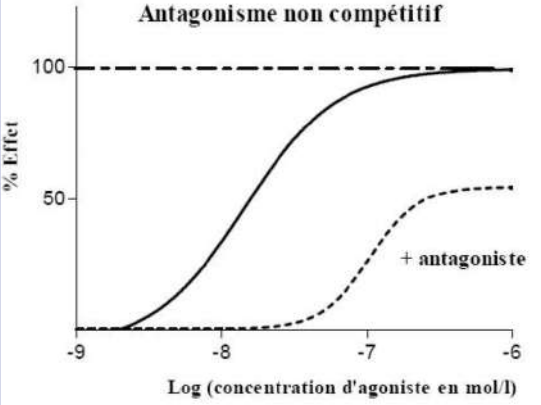
temps et d'une certaine dose on aura **le même effet** => **+ le méd est décalé vers la gauche + il aura une affinité importante au Rc** et donc une puissance d'action + importante (pour atteindre Emax avec C on a une dose beaucoup + importante que pour A et B)

Donc : **Affinité A>B>C = Puissance A>B>C**

★ C quoi un antagoniste ? ★

= Substance qui se lie à un Rc spécifique sans provoquer d'effet mais qui **bloque l'action du médiateur endogène** = empêche sa liaison au Rc.

On décrit **2 types** d'antagonistes :

	Antagoniste compétitif	Antagoniste NON compétitif
Liaison	Se lie sur le même site que le médiateur endogène = compétition entre l'agoniste et l'antagoniste pour le même site de liaison à interruption de l'effet pharmacologique	Se lie à un autre site du Rc : (il ne va pas empêcher l'agoniste de se fixer sur son Rc), MAIS il va aussi à interrompre l'effet pharmacologique : diminution de l'affinité du Rc pour l'agoniste
Effet maximal ?	Effet max peut toujours être atteint par augmentation des doses en ligand (concentration)	Diminution de l'effet max = diminution de l'efficacité
DONC	Antagonisme RÉVERSIBLE = SURMONTABLE	Antagonisme INSURMONTABLE
Illustration	 <p>Antagonisme compétitif</p> <p>% Effet</p> <p>100</p> <p>50</p> <p>0 1 10/100 [antagoniste]</p> <p>-11 -10 -9 -8 -7 -6 -5</p>	 <p>Antagonisme non compétitif</p> <p>% Effet</p> <p>100</p> <p>50</p> <p>+ antagoniste</p> <p>-9 -8 -7 -6</p> <p>Log (concentration d'agoniste en mol/l)</p>

★ Médicament agoniste – antagoniste ★

= médicaments qui ont la « double casquette »

(dans certains cas avoir le rôle **d'agoniste** et dans d'autres cas avoir le rôle **d'antagoniste**)

- Double potentialité d'agoniste et d'antagoniste
- En **ABSENCE** du médiateur endogène (ou quantité très faible) = **Agoniste partiel**
- En **PRÉSENCE** du médiateur endogène (ou agoniste entier) = **Antagoniste**

Exemple : Buprénorphine (TEMGESIC) et Nalbuphine

➤ (= médicaments antalgiques de la famille des opioïdes (Liaison aux récepteurs opioïdes μ))

➤ Lorsqu'elles sont en **Présence** de morphine : effet **antagoniste** = elles vont déplacer la morphine des Rc et antagoniser son effet. On a alors **diminution de l'efficacité** de la morphine et **risque de syndrome de sevrage** en cas de dépendance aux opiacés

★ Sélectivité ★

Un médicament à une **action ciblée** avec un **effet spécifique** dans un intérêt thérapeutique :

Donc : **Médicament** → **action ciblée** → **action spécifique** → **utilité thérapeutique**

MAIS, souvent, on a **PAS de spécialité absolue pour un seul Rc** (pour ça que les effets indésirables existent). De plus, on a une activité sur différents types de Rc avec une **affinité + élevée** pour un médicament donné :



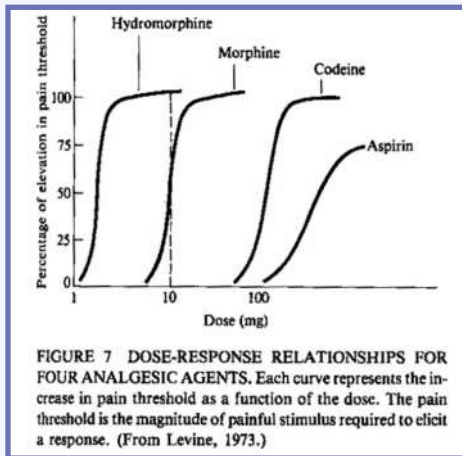
★ **Sélectivité d'un médicament pour un Rc** : affinité pour ce Rc 100 fois supérieure à l'affinité pour les autres Rc

★ **Sélectivité de l'effet du médicament** : la dose pour obtenir l'effet pharmacologique et 100 fois inférieure à la dose qui entraîne un effet secondaire néfaste.

Exemple : morphine et fentanyl

Le fentanyl est beaucoup + liposoluble et traverse plus facilement les barrières. Il a donc une **sélectivité + importante** au niveau du Rc. Il sera administré à des **doses bien plus faible que la morphine** pour provoquer le même effet thérapeutique.

★ Courbe dose – effet ★

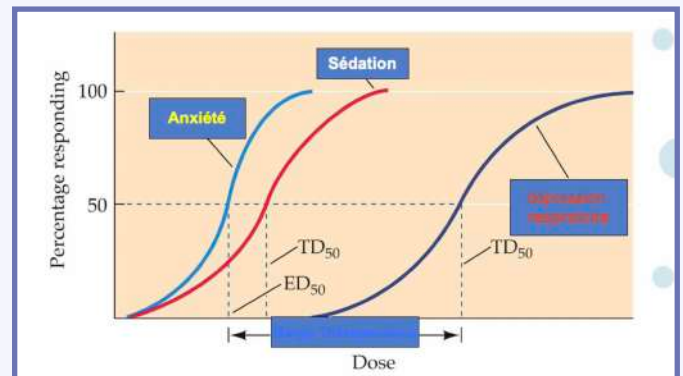


On observe une **augmentation du seuil de tolérance à la douleur** selon l'antalgique utilisé. Ici l'Hydromorphine a un **effet plus rapide à faible dose** de médicament par rapport à la morphine ou à l'aspirine.

Petit + : On administre une dose de codéine **10 fois supérieure** à une dose de morphine pour obtenir le même effet antalgique

Ce graphique montre les divergences entre **différents effets thérapeutiques** : On peut avoir pour les Benzodiazépines un effet anxiolytique (diminution du stress) à une certaine dose MAIS lorsque cette dose est **plus forte** s'ajoute un effet sédatif à l'effet anxiolytique (et si on augmente encore la dose ces deux effets augmentent).

À **très forte augmentation**, un troisième effet apparaît : une détresse respiratoire.



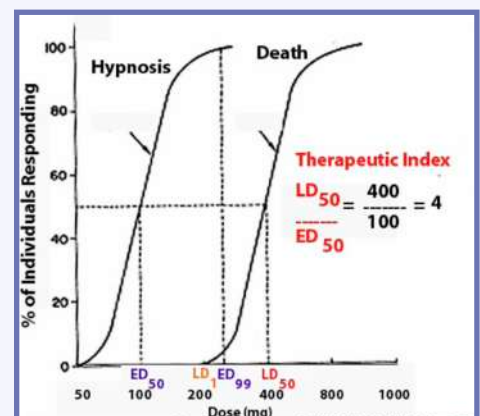
Il est donc important de calculer la dose qui permet d'obtenir **50% des effets (DE50) (→ seuil bas)** ; ainsi que la dose qui permet d'avoir **le moins d'EI (→ seuil haut)**

★ Estimation de l'index thérapeutique ★

L'indice thérapeutique d'un méd va représenter la **balance bénéfique risque** de son utilisation +++

Exemple :

On voit que pour obtenir un effet hypnotique chez 50% des patients il faut une dose de 100mg, mais si on double celle-ci (200mg) on observe 1% de décès dans la population des patients traités. L'obtention d'un **effet hypnotique chez 99%** des patients fait courir le risque de **décès de 2 à 3%**



★ Rapport efficacité toxicité ★

Tous les sujets ne répondent PAS de la même manière à un médicament, cette variabilité est basée sur des différences inter individuelles (**pharmacocinétiques** ou **pharmacodynamiques**) et est associée à la toxicité.

Elle est probablement due :

- ★ À des facteurs **PC** qui influencent **les concentrations d'un PA dans différents sites de l'organisme**
- ★ À des facteurs **PD** qui correspondent à **une réponse variable pour une même concentration**
- ★ À **des réponses inhabituelles** de type **idiosyncrasique**, déterminée génétiquement ou bien allergiques avec des réponses médiées par voie immunologique (*ex : certaines personnes vont être très sensibles à un méd anti rétroviral, du fait de l'expression d'un marqueur génétique HLAB5701 = médicament contre indiqué pour ces personnes*)

5. Variabilité de la réponse

La **variabilité de la réponse** à un médicament va être due à une variabilité inter-individuelle ou également intra-individuelle. On va avoir chez certains individus un **effets bénéfiques** et chez d'autres des **effets indésirables**.

Cette variabilité à la réponse, peut être liée à différents états qu'il soit :

- * **Physiologique** (âge avancé, âge précoce, grossesse)
- * **Pathologique** (comme les insuffisances rénales, hépatiques, cardiaques, ...)
- * Aux **interactions médicamenteuses**
- * À la **sensibilité individuelle** au récepteur
- * Aux **effets propres au médicament** avec potentiellement une **tolérance** qui va s'installer pour certains médicaments ou drogue (comme les Benzodiazépines ou les morphiniques) et également la création d'une **dépendance**



* LA TOLÉRANCE *

- Correspond à la **diminution de l'effet pharmacologique** d'un médicament lors de l'administration répétée de ce médicament
- Pour retrouver l'effet observé lors de la première administration, il est nécessaire d'**augmenter la dose administrée**.
- Lorsque la tolérance apparaît rapidement, des les premières doses, on parle de **tachyphylaxie** (= *immunisation rapide contre l'action d'une dose mortelle de poison par inoculation préalable d'une dose non mortelle du même poison*)

* LA DÉPENDANCE *

- Peut exister pour **de nombreux médicaments** autres que des psychotropes (*bêta-bloquants, antiangoreux de type trinitrine et apparentés, bêta2-stimulants inhalés, corticoïdes,...*)
- Chez des patients ayant reçu à un **traitement prolongé**, ce qui peut provoquer des modifications de boucles de régulation (*ex. axe corticotrope*)
- En conséquence, l'arrêt du traitement devra être **progressif** afin de permettre la réactivation physiologique des boucles de régulation.

QUELQUES DÉFINITIONS !!



* LA TOLÉRANCE CROISÉE *

- pour 2 médicaments différents, un médicament peut **induire la tolérance d'un autre médicament** (*ex : + un patient va être exposé aux opioïdes + on va avoir une tolérance qui va s'installer : on se rend compte que tous les opioïdes ne vont plus fonctionner sur ce patient = désensibilisation des Rc en cas de surstimulation*)
- *** tolérance croisée → même classe pharmacologique**

* LA PHARMACODÉPENDANCE PATHOLOGIQUE *

- Elle concerne essentiellement **les psychotropes**, elle est définie comme l'usage répété compulsif d'un médicament ou un produit non médicamenteux pour la sensation de plaisir qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression = **sevrage**

(Exemple : Lorsque le patient veut arrêter les opioïdes après avoir été longtemps exposé, on voit une dépendance et au moment d'arrêter il y a le syndrome de sevrage qui se met en place que ce soit pour un usage des opioïdes (héroïne) ou thérapeutique (morphine) → sevrage physique ET psychique)

- Dans le cas de l'usage de médicament : ils sont l'objet **d'abus** (escalade de doses) de **mésusages** et de **détournement**, ils sont fréquemment associés à **d'autres substances psychoactives** pour la recherche de **sensations nouvelles** ou plus intenses et/ou pour tenter d'**échapper au signe de sevrage** et autres effets de fin de dose

6. Toxicologie des Principes Actifs (PA)

Effets toxiques aigus :

se manifeste lorsqu'une dose est administrée UNE fois (on prend le médicament et on a un effet indésirable)

Effets toxiques chroniques : se manifeste lors d'une exposition répétée à un PA

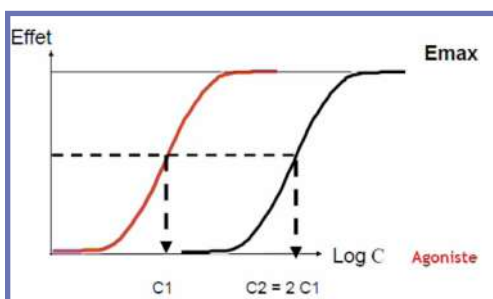
Effets toxiques cumulés : se manifeste lors :

⇒ d'une exposition répétée à **UN PA** conduisant à son accumulation dans l'organisme

ou

⇒ lors d'une exposition à **PLUSIEURS PA** qui présente la même toxicité

★ Petit point sur la puissance d'un antagoniste ★



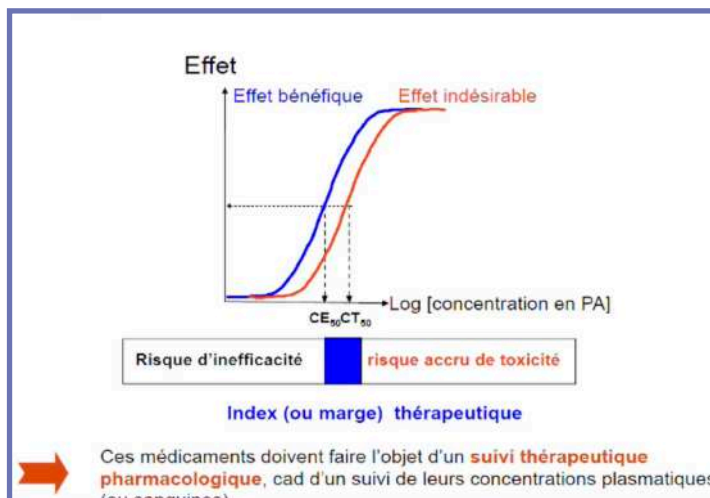
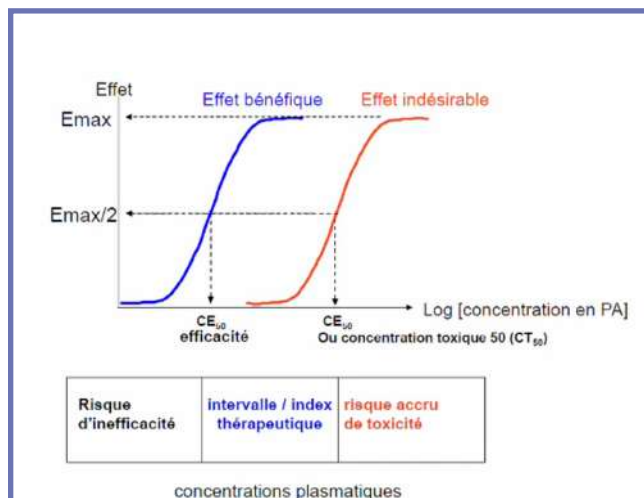
$pA_2 = -\log$ (concentration d'antagoniste qui nécessite le doublement de la dose d'agoniste pour produire le même effet)

La puissance du méd A a sa sigmoïde qui est beaucoup + décalée vers la gauche : pour obtenir Emax on doit lui administrer des doses beaucoup moins importantes que le méd B

★ Retour sur l'index thérapeutique ★

Comme pour l'indice thérapeutique concernant les doses, on peut établir un **index thérapeutique** concernant les concentrations sanguines d'un médicament : on

regarde la **CE50** (et pas la DE50) = **concentration qui permet d'obtenir 50% de l'effet du médicament** (on peut aussi s'en servir pour obtenir 50% de l'effet indésirable)



Si on se met en **dessous de la CE50** : risque d'efficacité trop peu important chez le patient

Si on se met au **niveau de la CE50** : **bénéfice beaucoup + important MAIS** risque d'apparition de toxicité

On définit l'index thérapeutique en essayant de **maximiser l'effet thérapeutique** tout en **minimisant l'effet indésirable +++**

CT 50 = concentration qui provoque 50% de la toxicité

Lorsque les médicament ont une marge thérapeutique dite **étroite**, on détermine un intervalle via la **CE50** et la **CT50** puis on met en place ce que l'on appelle : le suivi thérapeutique pharmacologique

On suit leur concentration plasmatique ou sanguine de manière fréquente et importante pour essayer **d'anticiper l'apparition d'effets indésirables**

Exemple : Immunosuppresseurs

Ce sont des médicament à **marges thérapeutique étroites** :

si on prend une dose de 5mg de tacrolimus, on va être dans la zone thérapeutique alors que si on prend une dose de 5,5mg, on se retrouve avec une concentration en dehors de l'intervalle thérapeutique

→ **risque de toxicité important**



FINNNNN !!!!

Un grand bravo pour avoir fini cette fiche très dense ! C'est un des gros cours de la pharmaco donc tu peux être très fier de toi ! Saches que la team pharmaco est entièrement avec toi, donnez toi à fond et tu arriveras à de grandes choses !



Mes Dédicaces !!



Dans un premier temps,

Joyeux Halloween à tous !!

* Dédicaces à mes meilleures amies pour être toujours toujours à mes côtés dans tous les moments de ma vie, merci infiniment pour tout C'est sincèrement grâce à vous que j'arrive à tenir malgré toute la pression et qui me permettez d'apprécier chaque moment de ma vie *° ୨୭°*

* Dédicaces à ma famille (,,٧٧,,)

* Dédicaces à Pattenrond, Stépanie, Mélanie, Léonie, Crustacé-Cléo, Lily Tara, Lily Rose, Bmo, Sushi et Ouper !!! Parce que j'avais envie de tous les citer

* Dédicaces à mes amis en kiné et j'espère que vos partiels ce sont pour tous bien passé ! Que vous aimez cette année et que vous êtes fiers de vous d'être ici aujourd'hui !

* Dédicaces à la pluie, parce que j'aime la pluie

* Dédicaces aux sorties entre amis à la plage, dans les cafés pour travailler, chez ma bestie, en ville pour se promener et simplement apprécier le fait d'être ensemble et en être si heureux



- × Anti dédicace au temps que m'a pris cette fiche pour la terminer
- × Anti dédicace au distributeur de Valrose qui nous laissent la surprise de s'il va nous donner de l'eau au lieu de mon chocolat chaud aujourd'hui ou pas
- × Anti dédicaces aux moustiques à Valrose dès Avril (voire Mars pour certains)
- × Anti dédicaces aux marches de Valrose
- × Anti dédicaces au rhôme et à la douleur parce que c'est quand meme pas très sympa
- × Anti dédicaces aux gens méchants (malheureusement il y en a)