



Opération pharmaceutique 1 :

Coucou les loulousssssss !!! J'espère que vous êtes tous en forme pour ce début d'année. Aujourd'hui je vous amène avec moi pour découvrir le premier cours de pharmacie.... Opération pharmaceutique partie 1 !!! C'est parti!!!!!! !

A. La stratégie de solubilisation d'un principe actif

1- Opération de dissolution = dissoudre une molécule active pour en faire un médicament.

La **dissolution** est une opération qui consiste à diviser une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Cette opération va mener à une préparation **HOMOGÈNE** : la solution.

En temps normal, on obtient une solution **moléculaire** (= solution vraie) mais il peut exister des solutions colloïdales (= quand les molécules présentes en solution sont vraiment très petites allant de 0,1 à 0,001 µm).

C'est le cas de ce qu'on appelle les **micelles** = petites molécules qui restent associées entre elles. Elles sont très petites avec des tailles allant de 4 à 6/10 nm.

Définition très importante +++ : LE COEFFICIENT DE SOLUBILITÉ

Le coefficient de solubilité est le nombre de parties en volume de solvant nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance.

Okay petite explication car c'est vraiment +++ ce coefficient va dépendre de la quantité de solvant (volume) que vous allez mettre pour pouvoir dissoudre votre substance (poids). + on rajoute de la substance dans un volume qui ne change pas, - elle est soluble dans le solvant, elle arrive à saturation et BAM, elle se dissout.

La solubilité va dépendre de la **polarité** du solvant, de sa **nature hydrophile** ou **hydrophobe**. En fonction de tout cela, on aura une solubilité plus ou moins optimisée.

-Les substances riches en groupements **HYDROPHILES** se dissolvent dans un solvant **POLAIRE**

-Les substances riches en groupements **HYDROPHOBES** se dissolvent dans un solvant **APOLAIRE**

Partie nouvelle de l'année dernière :

Lorsqu'un principe actif a une solubilité faible (donc qu'elle n'est pas bonne) on va avoir un taux de dissolution très faible dans le tube digestif (= il se dissoudra mal). Il y aura donc une biodisponibilité

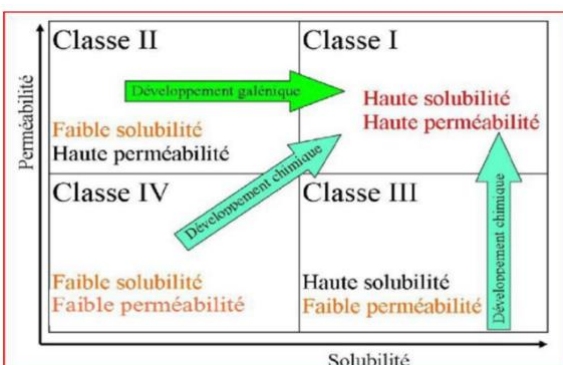


faible et une efficacité faible. La biodisponibilité est la fraction d'une substance ou d'un médicament qui atteint la circulation sanguine. Lorsqu'on injecte un médicament en intraveineuse, il va avoir une biodisponibilité de 100% alors que par voie orale, cela sera 80% voire 50%. Beaucoup de molécules ont même une biodisponibilité de 0,5% voire 1%. Pour ces molécules, même à gros volume, ça ne sera pas efficace.

À partir de là, il va falloir faire en sorte d'avoir la meilleure des biodisponibilités possibles et donc on va essayer d'agir dessus en améliorant tous les facteurs liés à la solubilité (comme par exemple le pH qui va être différent en fonction de la localisation dans le tube digestif, et donc former des ionisations ou non. → absorption et biodisponibilité différentes). Après l'absorption dans le tube digestif, on aura le métabolisme et la distribution → le principe actif sera libéré et pourra être dissout et soluble dans le liquide gastro-intestinal. !!!!ATTENTION !!!! Le liquide gastro-intestinal ce n'est pas de l'eau, il est composé d'enzymes, d'électrolytes et à une certaine température. Il faudra donc tester les produits et molécules avec différentes conditions pour optimiser la solubilité.

Maintenant, on va parler du système de **CLASSIFICATION BIOPHARMACEUTIQUE** qui permet de différencier les médicaments en fonction de leur solubilité et leur perméabilité intestinale. Cela permet d'estimer la disponibilité = le devenir du médicament.

<u>BCS classe I</u>	Solubilité élevée, perméabilité élevée : ces composés sont très bien absorbés.
<u>BCS classe II</u>	Faible solubilité, perméabilité élevée : ces composés présentent en général une absorption dépendant du taux de dissolution du médicament dans le tractus gastro-intestinal.
<u>BCS classe III</u>	Solubilité élevée, perméabilité faible : ces composés présentent en général une absorption dépendant du taux de perméabilité . → Pour ces composés, on essaie de modifier légèrement la structure chimique.
<u>BCS classe IV</u>	Faible solubilité et faible perméabilité . Ces composés posent le plus de problèmes.



Pour passer d'une **classe II** à une **classe I** → développement galénique nécessaire pour optimiser seulement la solubilité.

Pour passer d'une **classe III** ou **IV** à une **classe I** → développement chimique nécessaire pour optimiser la solubilité + la perméabilité.



Les facteurs de dissolution sont :

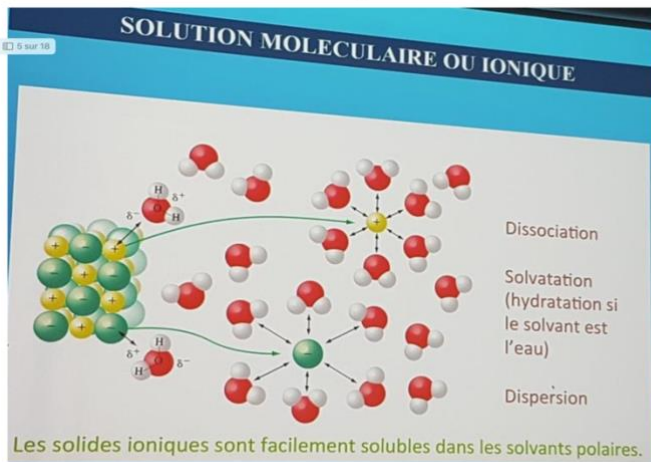
- La solubilité
- Constante diélectrique
- La température
- Le pH
- Le polymorphisme
- Les hydrates et solvates
- Les adjuvantes

Pour optimiser la solubilité, on peut utiliser :

- Les solvants et la salification
- Les eutectiques
- Les solutions solides
- Les esters
- La vitesse de dissolution

ATTENTION : LES FACTEURS DE DISSOLUTION PEUVENT SE CONFONDRE AVEC L'OPTIMISATION DE LA SOLUBILITÉ CAR POUR OPTIMISER UNE SOLUBILITÉ ON PEUT AGIR SUR LES FACTEURS DE DISSOLUTION !!!!!

Partie nouvelle de l'année dernière (encore...) :



C'est un exemple de solution moléculaire ou ionique. Un sucre va se dissoudre de façon moléculaire tandis que le sel va s'ioniser ($\text{NaCl} \rightarrow \text{Na}^+$ et Cl^-). On obtient dans les deux cas une solution vraie. On a une protonation du solvant qui est l'eau : H_3O^+ et HO^- , le principe actif sera donc ionique. On va pouvoir le salifier, c'est-à-dire qu'il va avoir une hydratation, les ions vont se dissocier puis se disperser.

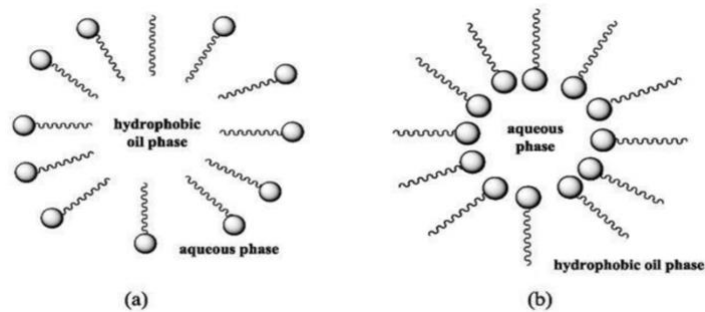
Le problème avec le sel c'est qu'il va être très soluble (eh oui Jamie puisqu'on l'hydrate) mais peu perméable (en effet, tout ce qui est

ionique, en général, ne passe pas les membranes et n'est pas très perméable). Donc, le fait de salifier un principe actif n'est pas forcément la meilleure option surtout dans le cas des médicaments.



Les micelles = associations de molécules de tensioactifs (TA).

Normalement une molécule de TA est sous forme de monomère mais peut s'associer de façon sphérique ce qui nous permet d'obtenir des micelles.



On appelle des micelles directes lorsqu'elles ont un **centre hydrophobe** et une **périphérie hydrophile** (image a) et les micelles inverses, lorsque le centre est hydrophile et la périphérie hydrophobe (image b). La solubilité va dépendre de la nature du corps à dissoudre et du solvant.

Partie nouvelle :

Il faut attendre d'atteindre la concentration micellaire critique pour voir se former les micelles. On aura un composé stable avec l'énergie de liaison la plus faible possible (c'est sous forme de sphère qu'on atteint cette énergie). Puisque les micelles ont un centre hydrophobe, ce n'est pas soluble dans l'eau. Le composé va avoir tendance à se placer au centre des micelles,

exemple : la vitamine E qui est sous forme d'huile et va aller au centre.

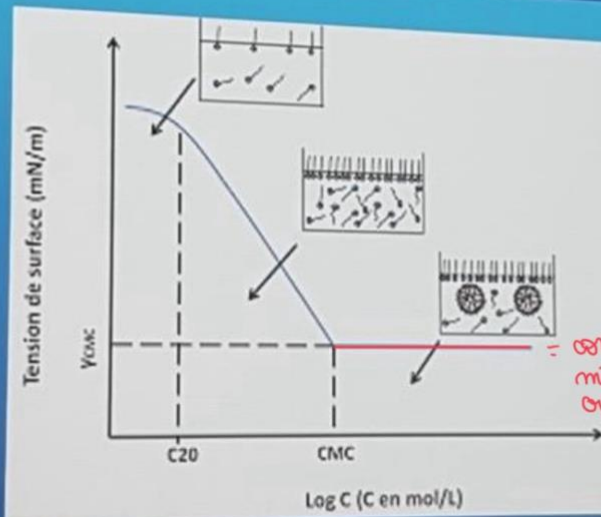
En ordonnée, vous avez la tension de surface. ??? Mais Agathe c'est quoi ce truc ???

C'est la tension que vous avez entre deux substances qui ne se mélangent pas. Par exemple, l'eau et l'huile, vous avez tous déjà essayé de les mélanger mais ça ne s'homogénéise pas. Ce phénomène est dû à cette tension de surface qui est très élevée. Pour que cela soit homogène, on doit faire une émulsion. Pour ça, on va rajouter des molécules de tensioactifs pour baisser la tension. D'après le graphique, vous pouvez constater que + vous mettez du TA + la tension diminue. CMC = concentration nécessaire pour former les micelles.



CONCENTRATION MICELLAIRE CRITIQUE

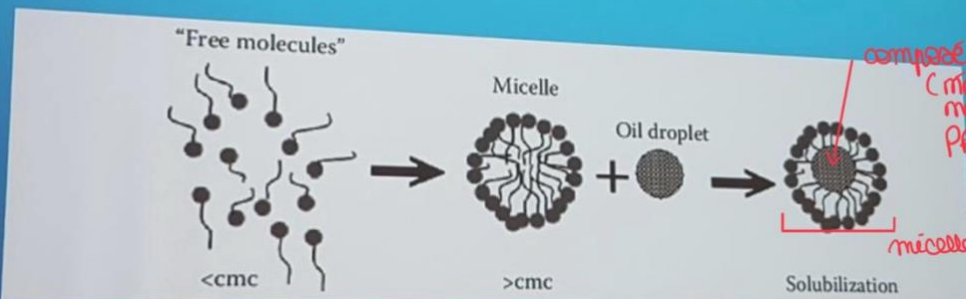
Utilisation de molécules de tensio-actifs : formation de micelles et formation de pseudo-solution



concentration micellaire critique

Ici, vous avez votre micelle formée grâce aux tensioactifs et votre gouttelette insoluble (oil droplet). Cette dernière va disparaître, encapsulé dans la micelle. Cela va permettre d'optimiser la solubilité par MICELLISATION.

SOLUBILISATION HUILE DANS EAU



composé (médicament, molécule PA...)
micelle

Identique pour la solubilisation de solides insolubles dans l'eau

Tips pour QCM : si on vous demande si on peut optimiser la solubilité d'un principe actif sous forme solide ou liquide -> OUI, car utilisation de TA avec la concentration micellaire critique va former des

micelles.



➤ FACTEURS DE DISSOLUTION

- **Constante diélectrique** = force d'attraction entre deux ions de signes contraires.

Solvant	ϵ
Eau	78,4
Formamide	109
Méthanol	33,6
Ethanol	24

➔ + la constante diélectrique d'un solvant est élevée, + le solvant est polaire.

La classification de ce tableau montre que **l'eau** possède une constante diélectrique élevée tout comme le **formamide**, en revanche le **méthanol** et **l'éthanol** auront des constantes beaucoup plus faibles.

Ex : si on prend du chlorure de sodium (NaCl) que l'on met dans de l'eau, la force d'attraction sera réduite d'un facteur **78,4** par rapport au vide et si vous prenez ce

même NaCl dans du méthanol, elle sera réduite de **33,6**. Donc, l'eau est un meilleur solvant que le méthanol. La force d'attraction entre deux ions de signes contraires sera réduite d'un facteur **78,4** dans l'eau par rapport au vide.

- **Température**

La solubilité d'une substance va varier avec la température.

+ la température augmente + la solubilité augmente aussi. Ça, c'est le cas général, mais il existe des exceptions (*bah ouais sinon trop simple*) :

-LES GAZ SONT PLUS SOLUBLES À FROID QU'À CHAUD

-La **méthylcellulose**, le **citrate de calcium** et le **glycérophosphate de calcium** (*retenez le calcium car lorsqu'il est chauffé, il précipite et devient le calcaire*)

- **Dissolution exothermique**

-**Électrolytes selon les formes d'hydratation**

- **PH**

Le potentiel hydrogène est important pour les dissolutions avec ionisation du PA. Il intervient en fonction :



- du **degré d'ionisation** (qui dépend lui-même du pka)
- des **interactions avec les groupements du solvant**
- des **propriétés cristallines** (état cristallin du PA)

POTENTIEL HYDROGENE pH

Molécules avec groupements fonctionnels acides ou basiques : **solubilité à pH donné influencée par ionisation** (pH à différents niveaux tube digestif)

Changement pH : changement **solubilité** donc changement **absorption** molécule (attention nutrition)

Cas des Principes Actifs (P.A.) acides

Relation entre solubilité du PA, le pH et el pka du PA

PA acides comme A.I.N.S. sont – **solubles en solutions acides qu'alcalines** car les espèces chimiques **non dissociées prédominantes** ne peuvent avoir les mêmes interactions avec les molécules d'eau que formes ionisées rapidement hydratées

Il existe une différence de pH sur tout le tube digestif -> gradients de pH. Le principe actif va donc se comporter différemment et s'ioniser s'il peut. Le changement de pH peut entraîner une modification de la solubilité et donc un changement d'absorption. L'alimentation peut avoir une influence sur l'absorption d'où le fait que parfois, on vous demande de prendre des médicaments à distance ou non des repas.

Il existe une relation entre solubilité du principe actif et le pka du principe actif :

- les PA acides comme les A.I.N.S sont + solubles en solutions **alcalines qu'acides** (acides + alcalins gros love, tandis que acides + acides ou alcalins + alcalins, ça ne passe pas du tout...)

Les espèces chimiques non dissociées prédominantes ne peuvent pas avoir les mêmes interactions avec les molécules d'eau que les formes ionisées rapidement hydratées.

- **Polymorphisme (facteur très connu, qui veut dire « plusieurs formes »)**

On peut avoir la forme **cristalline** qui va être très organisée ou alors une structure **amorphe**, qui n'est pas du tout organisée.

Ce polymorphisme est dépendant de :

- la **température**
- la **pression**



-la conservation

-les conditions de fabrication

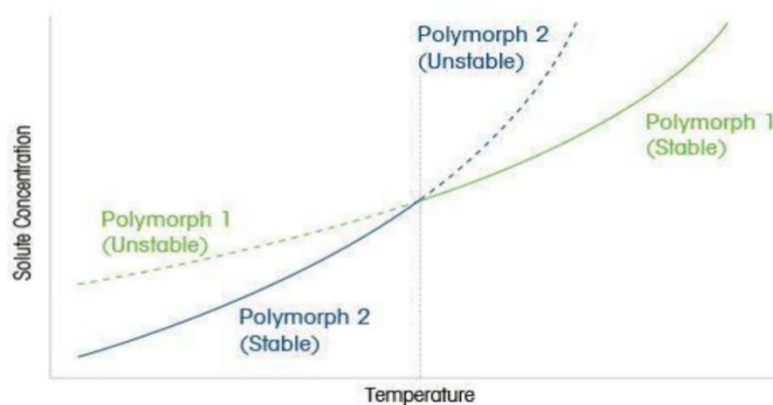
Si vous regardez deux polymorphes, d'un point de vue chimique, ce seront les mêmes molécules (même composition chimique) mais vous pourrez voir des différences d'un point de vue physique (variations pour le point de fusion, la solubilité, les propriétés optiques et électriques).

La détermination de ce polymorphisme est importante car parfois on pense manipuler une certaine molécule alors qu'on en manipule une autre. Cela peut avoir des effets néfastes et dangereux dans certains cas.

ATTENTION !!!!! Deux propriétés très importantes à bien retenir car c'est +++ :

-Une substance est **PLUS** soluble à l'état **AMORPHE** que cristallin (car désorganisé donc + facile à dissoudre)

-C'est la forme cristalline **LA MOINS STABLE** qui est la plus soluble à une température donnée pour des raisons thermodynamiques.

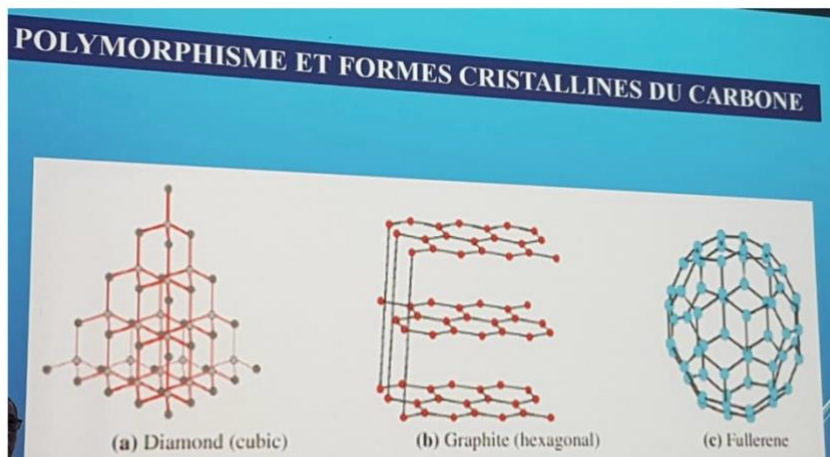


On voit deux polymorphes qui, en fonction de la température, vont être plus ou moins stable. C'est la même entité chimique mais avec un polymorphisme avéré et on remarque que l'on a une température où **on a les mêmes caractéristiques**. Au-delà et en dessous, la stabilité du polymorphe est inversée.

Partie nouvelle de l'année Dernière :



EXEMPLE DE POLYMORPHISME : le carbone qui possède 3 polymorphes.



-le système cubique où le carbone est du diamant (image a)

-le système hexagonal où c'est du graphite

-et enfin les molécules appelées les FULLERENES qui ressemblent à un ballon de football. Elles peuvent être vecteur d'une substance qu'on enferme à l'intérieur.

Dans les médicaments, on peut également avoir des polymorphes (d'où le fait de faire attention et bien déterminer avant) qui vont présenter des variations au niveau physico-chimique, notamment la solubilité.

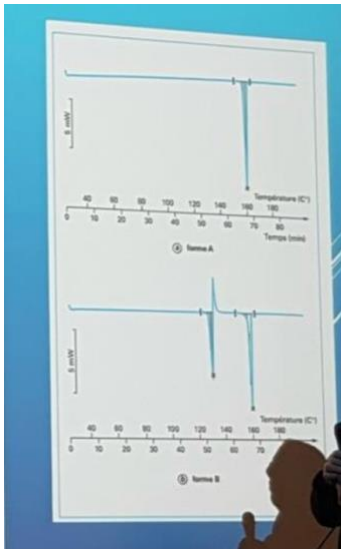
Traitement mécanique	Broyage, trituration Compression, compactage
Intervention de l'eau ou d'un solvant	Formulation de suspensions Etape de fabrication d'une forme sèche (granulation, enrobage) Tests de dissolution ou de libération Essais de stabilité en atmosphère contrôlée, stockage
Déshydratation ou désolvatation	Nébulisation Lyophilisation Préparation d'adsorbats

Voici les différentes opérations pouvant entraîner du polymorphisme.

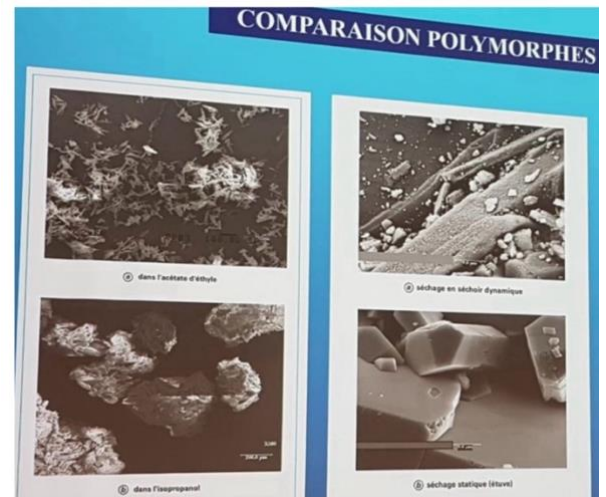
Une suspension = dispersion d'un solide dans un liquide dans lequel il n'y a pas de solubilité

Nébulisation = lorsqu'on pulvérise dans du chaud un PA

Lyophilisation = dessiccation par le froid.



Ici, nous avons fait une étude calorimétrique pour tester le point de fusion des molécules. On observe donc bien une variation des caractères physiques entre les deux polymorphes. Cette étude est indispensable lorsqu'on découvre une nouvelle molécule : on observe en microscopie électronique et on calcule la calorimétrie. C'est ainsi qu'on découvre les molécules



obtenues en modifiant certaines conditions comme le solvant, la température ou le moyen de sécher.

- **Formation d'hydrates et solvates**

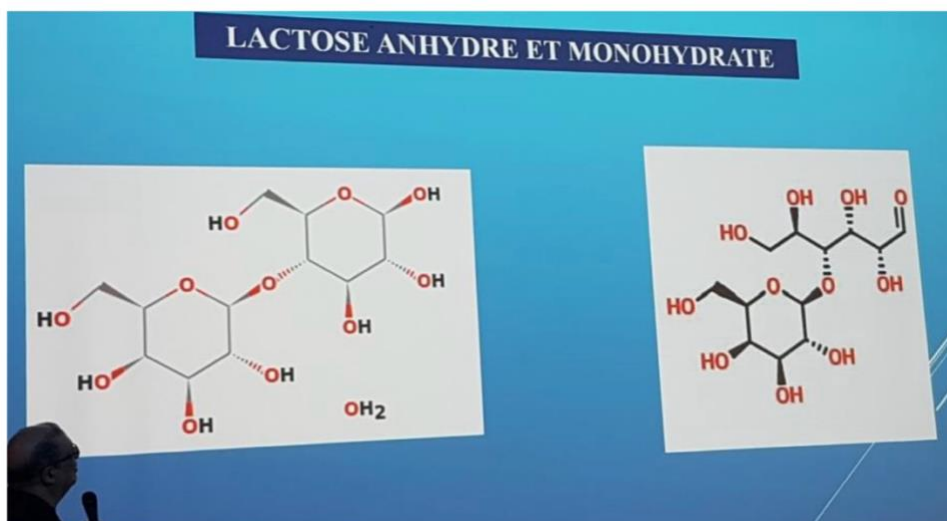
On peut avoir différentes formes de solvates : les hydrates/éthanolates... Ces solvates se forment pendant la **SYNTHÈSE**, la **FABRICATION**, et le **STOCKAGE** de la forme pharmaceutique.

On peut également en créer grâce à la cristallisation, où les molécules de solvant vont se combiner avec le produit pour former des liaisons + ou - stable -> solvates.

Exemple du lactose anhydre et monohydrate :

Le lactose est un sucre sous forme anhydre avec la présence de H₂O. Cette eau ne peut pas être évaporée car si on veut essayer, il faudrait utiliser des températures entre 300 et 500°C. Mais on

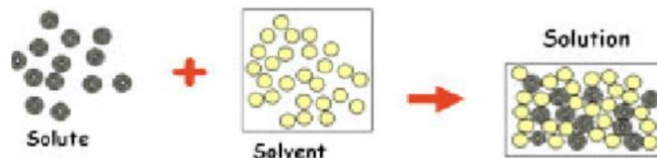
risquerait de briser complètement la molécule = le solvate, qui a une structure très stable. On a donc à faire à une nouvelle molécule comprenant du solvant (= dans ce cas, l'eau).





On va avoir des propriétés là aussi à bien retenir +++ :

En général, la dissolution aqueuse est + **RAPIDE** à partir d'une forme **ANHYDRE** qu'à partir de la forme hydratée pour un même PA, sauf pour ++++ :



-Les **CORTICOÏDES** (anti-inflammatoires) ->pour la fluorocortisone, les solvates préparés à partir de solvants organiques se dissolvent + rapidement que pour la forme non solvatée.

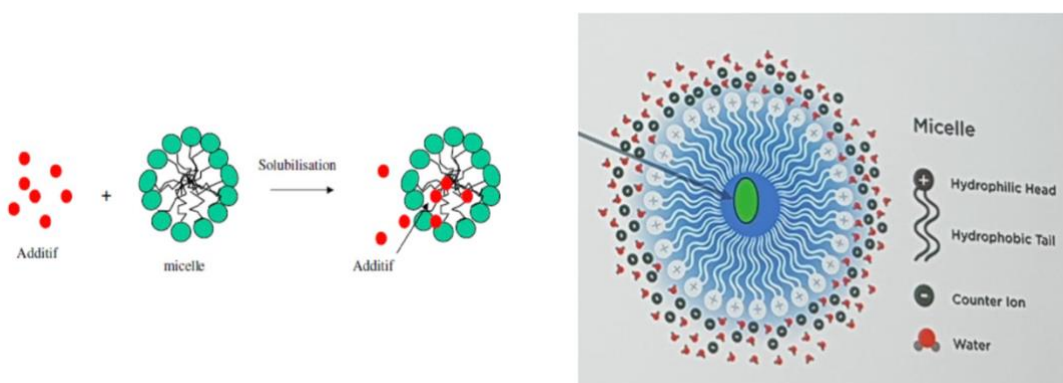
-La **TÉTRACYCLINE** (antibiotiques).

- **Les adjuvants**

En fonction des substances ajoutées, la solubilité de la molécule peut être modifiée :

-on peut utiliser le **SALICYLATE DE SODIUM** et le **BENZOATE DE SODIUM** pour la dissolution de la **CAFÉINE** ;

-on peut modifier directement la solubilité d'une molécule grâce à l'ajout d'un **tensioactif** (*les revoilà...*) qui va se positionner autour d'une molécule peu soluble dans l'eau pour former une **PSEUDO SOLUTION = substance hydrophobe + tensioactif**



-on peut aussi modifier la structure d'une molécule grâce à l'ajout d'un **agent complexant** pour s'adapter ou s'insérer dans la structure de l'eau. Les agents hydrophiles vont se complexer avec une molécule peu soluble dans l'eau (=hydrophobe).

- **L'EDTA**, utilisé dans les laboratoires d'analyses médicales pour empêcher le sang de coaguler, en se liant au calcium.
- **LES CYCLODEXTRINES** qui sont des sucres cyclisés dérivés de l'amidon. Il en existe 3 :

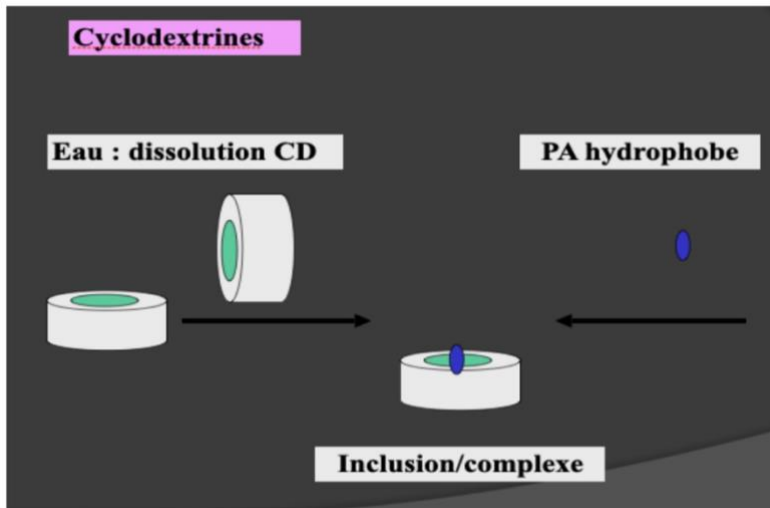
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.



β, λ, γ

C'est la forme **Bêta** la + utilisée car peu toxique et riche en groupements hydroxyles (*polaires +++*).

On va modifier la cyclodextrine de départ en lui substituant des fonctions hydroxyles. Après ça, elle pourra être utilisée comme agent complexant. Elle réalisera des inclusions avec une **molécule hôte** = celle qui n'est pas soluble dans l'eau.



La partie blanche de la cyclodextrine est hydrophile, la verte est hydrophobe. Le PA hydrophobe va donc s'insérer à l'intérieur, former des liaisons et la nouvelle molécule (PA + cyclodextrine) va pouvoir donner une pseudo solution dans l'eau en augmentant la solubilité initiale.

ATTENTION !! Les cyclodextrines naturelles **SONT TRÈS PEU SOLUBLES** dans l'eau, il va falloir les substituer en fonctions **HYDROXYLES**, pour augmenter leur solubilité. Elles ne sont pas absorbées dans le tractus gastro-intestinal mais seront dégradées dans le colon.

L'encapsulation des molécules dans les cyclodextrines va permettre une protection des molécules actives fragiles et une libération contrôlée des PA pour que ça soit + efficace.

Les cyclodextrines vont augmenter la :

- perméabilité** des molécules hydrophobes et insolubles en rendant la molécule disponible à la surface de la barrière biologique ;
- dissolution** ;
- solubilité** ;
- biodisponibilité** en stabilisant les molécules labiles en augmentant le temps de contact entre elles et le site d'absorption.

Exemple pharmaceutique (on s'accroche parce que là ça part en cacahuète complet) :



APPLICATIONS ET AVANTAGES CYCLODEXTRINES

- Solubilité substances peu solubles est augmentée
- D'où perméabilité membranaires augmentée
- Augmentation stabilité en général
- Transformer liquides en produits cristallisés (complexes inclusion) : pratique pour obtenir des comprimés
- Complexes CD/molécules : diminuer sensibilité lumière, oxydation, T°, acidité gastrique
- Les CDs réduisent les effets astringents ou irritants des drogues telles que la nicotine qui ne peut être administrée pure
- l'élimination ou la réduction des odeurs désagréables (la complexation rend les molécules odorantes moins volatiles) ; par exemple dans les produits capillaires ou corporels (déodorants) ;

La 2-hydroxylpropyl-β-cyclodextrine a été utilisée comme agent de solubilisation pour augmenter la solubilité de la progestérone (insoluble dans l'eau). On a utilisé une solution de 2-hydroxylpropyl-β-cyclodextrine à 1,5% et ça a augmenté la solubilité de la progestérone 88 fois.

Encadré 1 – Applications potentielles des cyclodextrines

- Agents de solubilisation
- Excipients
- Stabilisateurs de substances volatiles
- Stabilisateurs de substances sensibles à la lumière ou à l'oxygène
- Extracteurs de goût ou d'odeurs indésirables, masquage d'effets
- Agents de vectorisation, « véhicules intelligents »
- Promoteurs d'effets : diminution de la toxicité de pesticides
- Principes actifs
- Catalyseurs
- Inducteurs chiraux, complexants chiraux, séparateurs de substances ou d'énantiomères
- Enzymes artificielles
- Agents complexant, adsorbant, floculant

➤ OPTIMISATION DE LA SOLUBILITÉ

• Solvants et salification

Le choix de solvant peut être intéressant pour solubiliser une molécule. On va utiliser une polarité, une dissociation électrolytique différente, en tenant compte de la constante diélectrique du solvant. La **salification** est également une solution : on va former un sel qui va augmenter la solubilité.

Composé	Solubilité/eau (mg/cm ³)
Tétracycline	1,7
Chlorhydrate TTC	10,9
Phosphate TTC	15,9

La **tétracycline** est très peu soluble dans l'eau, si on la transforme en **chlorhydrate de tétracycline** on augmente la solubilité et enfin, le composé le plus soluble est le **phosphate de tétracycline**.



On retient : tétracycline < chlorhydrate de tétracycline < phosphate de tétracycline (on s'en fout des chiffres).

→ La **salification** permet une augmentation de la solubilité mais des sels différents ont une solubilité différente de la molécule de départ. (*Explication en français du tableau en gros*).

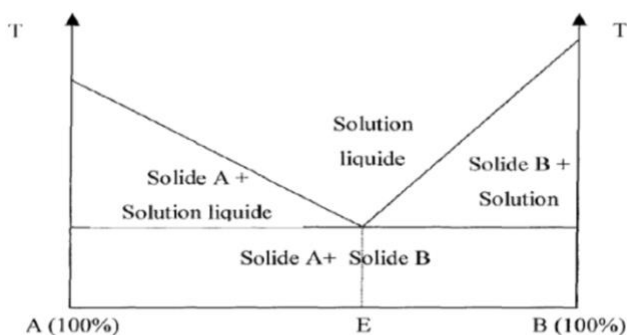
- **Formation d'eutectiques ou solutions solides**

EUTECTIQUE = mélange solide de 2 substances dont le point de fusion est généralement inférieur aux points de fusion des substances isolées.

On peut, dans certaines conditions, obtenir un **mélange liquide** à température ambiante à partir de **solutions solides** à température ambiante.

Cet eutectique est obtenu par cristallisation d'un mélange de 2 substances peu ou pas solubles l'une dans l'autre.

(**Ex : crème EMLA** analgésique, utilisée comme anesthésiant pour les vaccins de bébé localement. C'est un mélange de licodaine et prilocaïne).



Les propriétés sont illustrées sur ce schéma avec les pourcentages des substances A et B, le point eutectique et les températures de fusion permettant un mélange eutectique de la solution A et la solution B qui vont nous donner un point de fusion qui est le plus bas obtenu.

Un mélange eutectique n'est pas simple à obtenir. = **fusion du mélange de 2 composants à concentration précises puis refroidissement rapide.**

- On va chercher à trouver ces concentrations par des méthodes de recherche expérimentale.



-**Au point eutectique**, les deux composants cristallisent simultanément lors du refroidissement -> on forme donc des cristaux très fins, miscibles, permettant l'optimisation de la solubilisation. (Normalement, pour les autres compositions, un des éléments cristallisent avant l'autre).

- **Solutions solides**

Les **solutions solides** sont un mélange solide à température ambiante, composé d'une matrice très **hydrosoluble** (excipient) et d'une **substance peu soluble** (PA). Si on met la matrice au contact d'eau ou de liquide biologique, elle se dissout rapidement, ce qui permet la libération du PA à l'état moléculaire -> augmentation de la vitesse de dissolution et d'absorption.

➔ Le produit solide est pulvérisé à l'état moléculaire dans cette matrice hydrosoluble.

On va également rajouter un **inhibiteur de cristallisation** car si on ne le rajoute pas, les molécules insolubles ont tendance à s'agréger et revenir à l'état de sucre (*ce qu'on ne veut SURTOUT PAS*).

La solution solide = optimisation de la solubilité par une pulvérisation dans une matrice inerte d'un produit insoluble à laquelle on rajoute un inhibiteur de cristallisation pour garder l'état amorphe.

CAS PARTICULIER : LES ESTERS -> ON N'AUGMENTE PAS LA SOLUBILITÉ ++++++ mais ils permettent de traiter les patients en ne donnant qu'une dose qui se prolonge dans le temps. **ON CHERCHE À PROLONGER OU RETARDER L'ACTION DE CERTAINS PA DANS L'ORGANISME.**

-on va retarder la dissolution en modifiant la solubilité et la vitesse de dissolution ;

-on évite la dégradation du PA dans le milieu gastrique (ex : les pro-drug)

- **Vitesse de dissolution**

Cette vitesse de dissolution est donnée par la loi de **NOYES** et **WHITHNEY** =

$$\underline{Vd = KS (Cs - Ct)}$$

Avec :

S = surface de contact solide/liquide

Cs = concentration à saturation du produit à dissoudre

Ct = concentration en solution à l'instant t

K = constante qui dépend de nombreux facteurs dont : température/viscosité/degré d'agitation/diffusion



Donc si on augmente la température, on peut accélérer la dissolution (Cs augmente aussi avec la température).

FINITOOOOOOOOOOOOOOOOOOO !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

Places aux dédis :

- Pour commencer, dédis au tutorat, c'est vraiment une belle expérience où on rencontre des gens géniaux (même si ça prend du temps, oui je râle parce que j'ai fini cette fiche à 2h du matin)
- Dédis à Elly, parce que j'ai sûrement dû lui faire faire 25 arrêts cardiaques concernant les DDL...
- Dédis à la p2, qui a été tant attendue !!!
- Dédis à roro mon binôme de LAS1, même si elle ne la verra sûrement pas... sans oublier Ju' et Marie qui m'ont soutenue quand il a fallu charbonner en LAS2
- Ah bah d'ailleurs PAS DU TOUT DÉDIS À STAPS, qui m'aura fait péter les plombs approximativement 500 fois en deux ans.
- Dédis à AngeLINE, qui, je l'espère aura l'occasion de voir cette dédi très vite !!
- Dédis à ma marraine de P1, qui finalement est devenue une mère/sœur/amie/psy depuis deux ans, mais sans qui je ne serais jamais passée !
- Dédis à mon chien, regardez comment elle est trop belle (oui je suis gaga et alors ?)
- Et enfin, la meilleure pour la fin, BIG DÉDIS à Noëmieeeee (votre tut' de chimie préférée), qui a été une de mes meilleures rencontres de LAS2, et qui depuis ce fameux examen blanc, on ne s'est plus jamais lâchées !!! ♡

Aller, je vous laisse sur quelques photos soigneusement choisies :

