

## PHARMACOCINÉTIQUE PARTIE 1

Yo les bg, aujourd'hui on se retrouve pour un des cours les plus (voir le plus) important de la pharmaco donc on s'accroche bien et au bout des quelques fois je suis sûr que vous le kifferez.

Ceci est la fiche tut rentrée donc il faudra que vous alliez bosser la fiche complète quand elle sortira mais je vous ai mis ce qui est pour moi le plus important ! let's go

### I) INTRODUCTION À LA PHARMACOLOGIE

C'est quoi un médicament ? **Un médicament = un principe actif + des excipients**

- Le principe actif est la substance qui a pour but d'avoir une action thérapeutique (en gros te soigner)
- Les excipients, c'est tout ce qui sert à la mise en forme du médicament pour qu'il tienne en comprimé, gélule etc... et pour qu'on puisse te l'administrer !

Le but de la pharmacologie est de créer des médicaments (les principes actifs) pour traiter des pathologies en tenant compte de la **variabilité** entre individus, du **rapport bénéfice/risque**...

La pharmacologie est constituée des phases suivantes :

**Biopharmaceutique** : (non détaillée l'année dernière mais en gros quand tu avales un Doliprane, il se dissout dans ta bouche et ton tube digestif avant de pouvoir devenir absorbable)

**Pharmacocinétique** : elle étudie le **devenir des médicaments** dans l'organisme et repose sur la détermination de la **concentration sanguine du médicament au cours du temps**. On en tire la relation dose-concentration

**Pharmacodynamie** : elle étudie les **effets des médicaments** sur leur cible et en fonction des concentrations obtenues et précise donc la **relation dose-concentration-effet**.

On part donc d'une dose absorbée pour arriver à une concentration sanguine, par diverses étapes revues ensuite, avec laquelle on obtiendra les effets du médicament plus ou moins forts...

Les étapes ADME : Absorption-Distribution-Métabolisme-Élimination ; ce sont des étapes **CONCOMITANTES**, elles peuvent avoir lieu simultanément (piège +++ ) de plus ces étapes ne sont pas toutes obligatoires lorsque l'on prend un médicament :

- Par exemple, si on prend un médicament en **Intraveineuse**, on n'aura pas d'absorption
- **L'élimination** est obligatoire pour tous les médicaments

À retenir également que les étapes A, D et E nécessitent le **franchissement de barrières physiologiques** (revu plus tard mais +++ pour les QCMs)

Nous allons voir en détail chacune de ces étapes !

## II) L'ABSORPTION

- On parle d'absorption dès qu'il s'agit d'une voie **extravasculaire**, c'est-à-dire toutes les voies non injectées directement dans le sang (orale, cutanée, pulmonaire...)
- Lors de l'absorption, il peut y avoir (c'est même fréquent) une fraction non absorbée dans la circulation, c'est pour cela qu'on dit que cette étape peut être **limitante** ! ++

### 1) LES DIFFÉRENTES VOIES D'ADMINISTRATION

Voie générale ou systémique	Voie locale ou <i>in situ</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Intra-veineuse et intra-artérielle</li><li>• Sous-cutanée et intra-musculaire</li><li>• Nasale</li><li>• Sub-linguale</li><li>• Orale = <i>per os</i></li><li>• Rectale</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhalée</li><li>• Oculaire et intra-oculaire</li><li>• Cutanée ou transdermique</li><li>• Intra-articulaire et intra-thécale <small>(sous l'arachnoïde)</small></li></ul>

#### Mais comment choisir une voie ?

Cela dépend de plusieurs facteurs : **L'objectif thérapeutique, le malade, les propriétés physico-chimiques et la taille des molécules, le processus d'élimination**

### 2) FRANCHISSEMENTS DES BARRIERES BIOLOGIQUES (ça concerne aussi Distribution et Élimination bande de fous)

Le médicament doit traverser des couches de cellules et donc des membranes (sauf en voies **IV** t'as capté) pour se déplacer entre **les compartiments de l'organisme** (exemple : **poumon, tube digestif, sang, foie...**) ; il peut le faire **directement** ou à l'aide de **transporteurs spécifiques**.

A savoir qu'une membrane est extrêmement **lipophile** (c'est-à-dire que les substances grasses la traverse plus facilement).

*Donc : Substances liposolubles → traversent oklm*

*Substances hydrophiles → ont besoin de transporteurs*

Le médicament ne sera utilisable que s'il peut atteindre le ou les compartiments que l'on souhaite traiter, il faut donc bien connaître les modalités de transferts entre ces compartiments. Ainsi on pourra ou non passer ces barrières grâce aux différents mécanismes utilisables par les médicaments.

#### Mais Jammy de quoi dépendent ces modalités alors ?

Cela dépend (de manière quantitative et qualitative) de :

- **L'irrigation des tissus concernés** (si ton organe est peu irrigué ça va être plus chaud de lui amener le médicament #logique)
- Les **modes de transferts transmembranaires** (actif ? passif ?)
- Les **propriétés physico-chimiques** du médicament (poids moléculaire, degré d'ionisation, pK)

Le passage pourra être :

- Par **diffusion passive**
- Par des **canaux** (cf le cours sur les cibles, on verra ça ensemble don't worry)
- Par **diffusion passive facilitée** (par des transporteurs)
- Par **transport actif** (transporteur + énergie, bossez vos cours de physio !)

### a) Diffusion passive

C'est la plus fréquente des possibilités de passage +++

Ce processus suit **la loi de Fick** :

- Dépendant du poids moléculaire
- Dans le sens du gradient de concentration  
(Du compartiment le plus concentré vers le moins concentré)
- Non spécifique
- Non saturable
- Sans dépense d'énergie (pas besoin d'ATP)
- Sans compétition entre molécules

**Ça c'est  
par cœur  
+++**

**Notions de physico-chimie (pH, pKA...), formes ionisée et moléculaire des médicaments** : Aller checker la physio ou vos cours de lycée si vous n'êtes pas trop à l'aise avec ces notions

**Forme non-ionisée = moléculaire = lipophile donc + diffusible**

**Forme ionisée = hydrophile donc peu ou pas diffusible**

Le pH influence la diffusion des substances qui sont sous forme **non-ionisée** (diffusible) ou **ionisée** (non diffusible), c'est à dire les acides et les bases faibles (régi par la loi d'**HENDERSON-HASSELBACH**)

À quoi ça sert ?

Les pH de l'organisme ne sont pas les mêmes entre les compartiments (ex : estomac pH de 1 à 3, colon pH de 7 à 7,5 etc...)

Or pour passer d'un compartiment à un autre c'est important à prendre en compte. Imaginons que nous avons un **compartiment acide** et un **compartiment basique** qui ne peuvent se mélanger grâce aux barrières physiologiques ; maintenant on ajoute un **médicament acide** dans le **compartiment déjà acide** (il sera donc non-ionisé donc diffusible), et bien il va vouloir s'en aller **vers le compartiment basique** pour tenter de **rééquilibrer** ce dernier !  
(Et inversement avec un médicament basique dans le compartiment basique)

Pour résumer :

- Un médicament acide faible, en milieu acide sera non-ionisé donc diffusible, en milieu basique sera ionisé donc non diffusible
- Un médicament base faible, en milieu basique sera non-ionisé donc diffusible, en milieu acide sera ionisé donc non diffusible

*Ça peut paraître chaud au début mais aller voir bientôt ça ira tout seul !*

### **b) Transport actif**

**-Fait appel à un transporteur membranaire**

- ❖ Indépendamment du gradient de concentration
- ❖ Spécifique
- ❖ Saturable
- ❖ Énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP
- ❖ Compétition entre molécules
- ❖ Peut être inhibé

**-Présents au niveau de très nombreux tissus**

-Limitent l'entrée ou favorisent l'extrusion des molécules (au niveau de certains sites de l'organisme)

### **c) Diffusion facilitée**

Ce mécanisme de diffusion est facilité par des **transporteurs membranaires**. Il correspond au passage spontané de molécules ou d'ions à travers une membrane biologique en passant par des **protéines de transport**. Ce processus ne consomme **pas d'énergie** et ne relève donc pas du transport actif.

### **d) Exocytose, Endocytose**

[ Vous le verrez laaaaaargement mieux en Biocell mais pour faire simple, l'endocytose correspond à la captation de matière depuis l'extérieur de la cellule et l'exocytose correspond à l'excrétion de matière vers l'extérieur. ]

## **3) ABSORPTION ENTÉRALE**

### **a) Biodisponibilité**

**Entérale** = qui passe par le **tube digestif**, donc ça correspond à la voie **orale** mais aussi à la voie **rectale** entre autres.

La **Biodisponibilité** (que l'on note  $F$ ) correspond à la **fraction de la dose administrée** qui sera absorbée **en fonction du temps, elle varie en fonction des voies d'administration** (de 0 à 100%). A noter que la voie **IV** est la voie de **référence** avec 100% de Biodisponibilité.

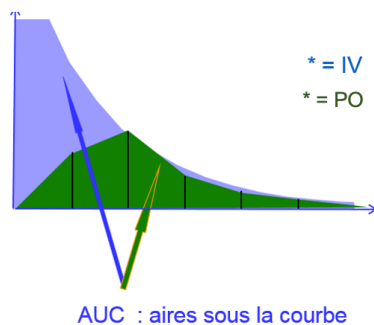
Si on prend le cas de la **voie Orale** (aussi appelée **Per Os**) :

Le médicament peut être **dégradé par des enzymes** au niveau du tube digestif, il doit franchir la **barrière entérocytaire** (les cellules intestinales quoi) et aussi traverser **le foie** (donc peut être métabolisé) ce qui diminue grandement les chances d'avoir une Biodisponibilité parfaite... (C'est logique en vrai, t'as capté).

**Donc le plus souvent  $F_{\text{orale}} < 100\%$**

**Biodisponibilité : la fraction de la dose de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.** (Ça c'est par cœur +++)

Pour comparer une biodisponibilité (exemple **Per OS**) avec une biodisponibilité de référence (**IV**) on compare **L'AUC (air sous courbe)** :



On prend le même médicament avec **une forme IV de référence** et la **forme galénique** qu'on veut tester, à la **même dose**. On compare les **surfaces sous courbe**, et la comparaison des 2 va nous donner **F qui est la biodisponibilité**. En fonction de la biodisponibilité, on adapte les doses pour être sûr que le patient reçoive la bonne dose de traitement (*si biodisponibilité à 50% on double la dose*).

#### Calcul de biodisponibilité :

**Biodisponibilité Absolue** : on compare une voie d'administration avec la référence (**IV** j'espère tu commences à comprendre) en utilisant les mêmes doses.

$$F = \frac{\text{AUC test}}{\text{AUC référence}^*}$$

Si on ne peut pas utiliser les mêmes doses on apporte un facteur correctif :

$$F = \frac{AUC_{po} \times D_{iv}}{AUC_{iv} \times D_{po}}$$

**Biodisponibilité Relative** : On compare deux voies **non IV** entre elles :

$$\frac{\text{Dose forme de référence}^* \times \text{ASC forme étudiée}}{\text{Dose forme étudiée} \times \text{ASC forme de référence}^*} \times 100$$

\* forme du médicament princeps

*En gros c'est la même formule que juste avant et à la place de la voie **IV** tu remplaces par la voie avec laquelle tu veux comparer !*

### Bioéquivalence VS Biodisponibilité

On a dit que biodisponibilité correspondait à une quantité absorbée et la vitesse pour l'obtenir. **Biodisponibilité équivalente (=bioéquivalence)** veut dire que **AUC, Tmax et Cmax** du PA sont très similaires voir identique pour les deux formes pharmaceutiques étudiées.

**++ Cela veut donc dire que deux médicaments peuvent avoir une biodisponibilité identique sans être Bio équivalents++**

### b) Contres indication de la voie orale

- On peut avoir des contres indication **d'ordre pathologique**, avec toutes les pathos et symptômes liés à l'appareil digestif donc causant une mauvaise absorption.
- On a aussi celles **d'ordre pharmacologique**, c'est-à-dire les interactions avec d'autres médicaments ou certaines substances...

### c) Absorption digestive : effet de premier passage hépatique (EPPH)

#### **Définition :**

Le foie est capable de capter le Principe Actif et le **métaboliser** avant qu'il arrive dans la circulation générale via un système enzymatique déterminé **génétiquement** et par des **facteurs environnementaux** (variable d'un individu à l'autre).

- Il est capable de transformer les pro-drogues en **métabolites actifs** et les **médicaments actifs** en **métabolites inactifs voir toxiques**.
- On peut **contrer** cet effet en envoyant de grandes doses de médicaments pour le **saturer** et ainsi atteindre les concentrations souhaitées

### d) Absorption digestive : cycle entéro-hépatique

Le principe est simple : le médicament suit son chemin dans le tube digestif, arrive dans le duodénum, va ensuite arriver au **foie** par le système porte (ça c'est de l'anat donc Osef pour ce semestre...) et **au lieu d'être métabolisé par le foie il va être stocké dans la vésicule biliaire**. Pour être renvoyé plus tard dans le duodénum et ainsi créer une boucle.

En gros au lieu d'être absorbé direct, le médicament fait un petit tour de manège et cela allonge sa durée d'absorption !

**++ NE PAS CONFONDRE CYCLE ENTERO-HEPATIQUE ET EPPH++ (sinon je vous tape)**

## **4)VOIES PARENTÉRALES**

*(Cette partie sera largement plus développée dans la fiche complète, là on va aller à l'essentiel)*

**Voies parentérales disponibles :**

- **IV, intraveineuse** : situation d'urgence, c'est la voie de référence.
- **IM, intramusculaire**, ou **SC, sous-cutanée** (auto-injections possibles)
- **Voie intra-artérielle** : cancérologie, explorations (artériographie)
- **Voie sous-arachnoïdienne** : rachianesthésie, antibiothérapie, anticancéreux
- **Voie intrapéritonéale**
- **Voie péridurale** : anesthésie du petit bassin (accouchement) et des membres inférieurs

### **Intérêts et limites des voies parentérales**

**Avantages :**

- Elles permettent une posologie précise
- Effets très rapides, dans le cas de la voie IV ils sont immédiats
- Elles permettent d'éviter l'effet du 1<sup>er</sup> passage hépatique.
- Administration chez les malades inconscients et non coopérants (comateux)
- Administration des médicaments non résorbables par voie orale ou détruits par cette voie (ex : *la pénicilline*) ou irritants pour la muqueuse digestive.

**Inconvénients :**

- Parfois douloureuses
- Personnel qualifié
- Le malade ne peut que rarement pratiquer lui-même les injections
- Disposer d'un matériel stérile
- L'association de plusieurs produits dans la seringue est à déconseiller (risque d'incompatibilités)

### **Les voies d'administration parentérales :**

❖ Obligatoire pour les **médicaments non absorbés et/ou inactivés** dans le TD (insuline, héparine)

❖ Situations où **l'administration orale n'est pas possible** ou pas fiable

❖ **Inconvénients** : risque septique, intolérance locale, douleur

❖ Problème des personnes alitées, des petits enfants et des sujets âgés (IV, IM)

*Le tableau suivant résume plutôt bien l'essentiel des caractéristiques pour les différentes voies mais quand la fiche complète sortira je vous conseille d'aller la faire car la partie PARENTERALE y sera beaucoup plus détaillée*

Voie d'administration	Biodisponibilité	Caractéristiques
Intraveineuse	Référence, 100 %	<b>T max quasi-immédiat et donc survenue de l'effet le plus rapide</b> <b>Biodisponibilité = 100% par définition. C'est la voie de l'urgence</b> <b>Limites: volume injectable, pas de soluté huileux</b>
Orale	variable < 100% et parfois très faible	<b>Voie la plus courante et la moins chère</b> <b>Limites: Adhésion du patient, effet variable entre autre fonction de la résorption digestive et de l'effet de premier passage hépatique</b>
Intra Musculaire	variable selon nature de la prép ≤ 100%	<b>Voie de l'urgence,, peu utilisée sauf pour les formes retard.</b> <b>Limites: douloureuse, contre-indiquée chez personnes âgées, allités, anticoagulants, faible volumes.</b>
Sous-cutanée	rapide (aqueuse), lente (huileuse) ≤ 100%	<b>Utile pour suspensions. Facilité d'utilisation, intérêt également en pédiatrie. Libération prolongée</b> <b>Limites: petits volumes, intolérance locale</b>
Rectale	< 100%	<b>Voie de l'urgence en pédiatrie ou voie alternative</b> <b>Limites: résorption erratique</b>
Transdermique	≤ 100%	<b>Longue durée d'action, absence d'effet de premier passage hépatique</b>
Transmuqueuse (intranasale, gingivale...)	≤ 100%	<b>Absorption rapide et intense possible sans EPPH</b>

Allé on a fini pour Absorption on passe à l'étape suivante

### III) DISTRIBUTION

**Définition :** répartition du médicament dans l'ensemble de tissus et organes à partir de la circulation générale (compartiment vasculaire). Donc, phénomène à deux niveaux :

- Distribution **sanguine ou plasmatique**
- Distribution dans les **tissus**

- Passage transmembranaire
  - lipophilie
  - transporteurs
- Perfusion tissulaire
- Fixation réversible et affinité du PA aux protéines sanguines et tissulaires

- ❖ La distribution est le processus de **transfert réversible** du principe actif, à partir de la circulation sanguine vers l'ensemble des tissus et organes.



- ❖ Le paramètre pharmacocinétique qui décrit le processus de distribution d'un principe actif dans l'organisme est le **volume apparent de distribution VAD**.++
- ❖ **La liaison aux protéines plasmatiques/tissulaires** joue aussi un rôle important dans la distribution des médicaments :
  - Décrit la **vitesse et l'importance** de la distribution tissulaire d'un médicament
  - Est déterminée essentiellement par la **liposolubilité et la liaison aux protéines** car seule la fraction libre est capable de diffuser à travers les membranes

## 1) DISTRIBUTION SANGUINE

Dans la circulation sanguine, le médicament peut exister sous 2 formes :

- **Liée aux éléments figurés du sang ou aux protéines plasmatiques**
- **Non liée, appelée libre**

La liaison aux protéines plasmatiques **ne concerne pas tous les médicaments**. Lorsqu'elle existe, elle est (sauf exception) **réversible**.

- ❖ Équilibre dynamique régit par la loi d'action de masse :  
[Médicament libre] + [Protéine]  $\Leftrightarrow$  [Médicament-Protéine]

Cela veut dire que quand la **forme libre** est éliminée ou atteint les tissus, la **forme liée** libère le médicament pour toujours avoir la **même concentration** de médicament sous **forme libre** dans le sang.

### a) Liaison aux protéines plasmatiques : paramètre d'analyse de la distribution

Exemples de protéines plasmatiques liant médicaments :

*Albumine,  $\alpha$ -Glycoprotéine acide, Trans cortine*

A retenir que :

- Liaisons ioniques : dépendent du pH sanguin
- Taux de liaison très variables

### b) Forces impliquées dans la liaison ligand-récepteur

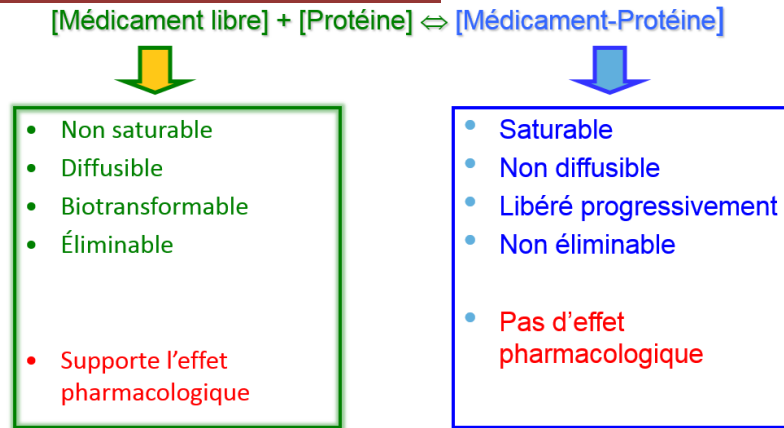
Tous les types de forces intermoléculaires peuvent être impliquées dans la liaison entre une substance médicamenteuse et son récepteur, par exemple :

- Forces de **van der Waals** (faible)
- Forces **ioniques**
- Liaisons **hydrogènes**
- Liaisons **covalentes** (en général irréversibles)

### c) Liaison aux protéines plasmatiques : passage trans-membranaire

Pour traverser les membranes, le médicament **doit être sous sa forme libre**, de plus, + il est liposoluble, + il traverse facilement les membranes. La forme liée, elle, est incapable de franchir les membranes.

#### Forme libre versus forme liée



La forme libre peut **diffuser dans les tissus** selon :

- Affinité respective tissus - protéines plasmatiques
- Affinité particulière : accumulation tissulaire
- Caractéristiques du PA : poids moléculaire, ionisation, coefficient partage...
- Irrigation des organes
- Structure de la barrière tissulaire

### d) Devenir de la forme libre d'un médicament dans l'organisme

#### Rappel :

- **Seule la fraction libre est diffusible**
- **Cette distribution est réversible**

Caractéristiques de la liaison :

- **Rapide** (quelques secondes)
- **Réversible**
- Plus ou moins **spécifique**
- Parfois **saturable** et **soumise à compétition**

**PAR CŒUR +++**

#### Liaison aux protéines tissulaires :

❖ **Élimination/distribution non restrictive** : L'affinité pour la cible est plus forte que celle pour la protéine donc le médicament peut se détacher facilement, la distribution (ou l'élimination n'est pas perturbée)

❖ **Élimination/distribution restrictive** : L'affinité pour la cible est plus faible que celle pour la protéine donc le médicament se détache difficilement, la distribution (ou l'élimination est perturbée)

**Conséquences de la fixation :**

- Diffusion tissulaire retardée, plus lente (*pas bloquée*)
- Sauf si affinité tissulaire supérieure : prolongation du temps de présence dans l'organisme
- Une variation de la concentration en protéine dans le sang = conséquence sur la distribution du médicament

## 2) DISTRIBUTION TISSULAIRE

### **Épithélium vasculaire et barrière tissulaire :**

En grande majorité ce sont des épithéliums facilement franchissables par le PA  
→ passage à travers les cellules de l'épithélium sanguin, **transcellulaire**  
→ utilisation des interstices entre 2 cellules (petit et hydrophile), **paracellulaire**

Certains tissus sont plus "protégés" que d'autres :

- Protection efficace des organes et tissus (SNC, testicules...)
- Relative (placenta)
- Sites protégés : difficulté d'accès des médicaments, administration « in situ » (SNC, prostate, œil)

### **Système nerveux central et volume de distribution :**

- Le système nerveux central est un site **protégé de l'organisme**, la pénétration de nombreux médicaments est **réduite voire impossible**
- La pénétration et la sortie d'une drogue dans le système nerveux central est liée à **sa lipophilie** et à **son affinité** pour certains transporteurs

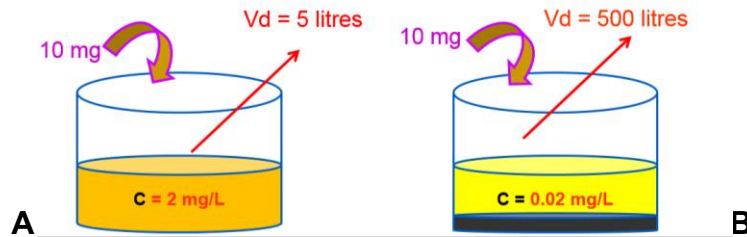
### a) Rôles de la surface d'échanges et du volume de diffusion des médicaments

❖ **L'espace péri vasculaire** égalité entre le volume de l'espace vasculaire par rapport au volume extravasculaire : la diffusion se fait très bien l'équilibre est très rapide.

❖ **Tissus richement vascularisés** : la surface d'échange est  $\geq$  au volume de distribution, l'équilibre tissu/plasma va se faire rapidement

❖ **Le péritoine** : en cas de péritonite, la taille du volume de diffusion est bien plus importante que celle de la surface d'échange avec les vaisseaux, l'équilibre va être très long et la répercussion se fera très tardivement.

### Pourquoi volume apparent de distribution ?



On a 2 cristallisoirs. On met la même concentration de colorant dans les deux. Dans le B, il y a du charbon actif qui absorbe le colorant et fausse le calcul du volume. Dans le corps, c'est pareil avec les médicaments absorbés dans les organes pour lesquels ils ont plus d'affinité : ça fausse le volume de distribution (*exemple* : on sature la thyroïde d'iode en cas de contact radioactif pour la protéger, parce que l'iode ne va pas de distribuer dans l'organisme, elle se concentre dans la thyroïde).

### b) Autre paramètre de la distribution : le volume apparent de distribution

Constante de proportionnalité entre la quantité de substance présente dans l'organisme et la concentration plasmatique.

La distribution dépend de :

- La fraction libre
- Transport à travers les membranes
- Débit sanguin de l'organe
- Taille de l'organe

#### ❖ **Volume de distribution (exprimé en litres ou L/kg) :**

→ Son calcul est simple en cas d'injection IV unique :

$$Vd = \frac{\text{Dose injectée}}{C_0} \text{ avec } C_0 = \text{concentration à l'origine}$$

→ Le calcul est plus complexe dans les autres situations (cinétique pluricompartimentale, administration entérale ou extravasculaire)

#### ❖ **Volume apparent de distribution (exprimé en litres ou L/kg) :** volume dans lequel devrait être dissout le médicament pour être partout à la même concentration dans le plasma.

### **Modalités possibles de calcul du volume apparent de distribution :**

Le volume de distribution peut être obtenu :

- **Graphiquement** avec  $Vd = \frac{\text{Dose injectée}}{C_0}$  (pour un système mono-compartimental)

- Par résolution de l'équation, selon la formule :

$$Vd = \frac{CL}{Ke} \text{ avec CL = clairance et Ke = constante d'élimination}$$

### Volume de Distribution et volumes physiologiques :

Le volume de distribution apparent peut être **considérablement plus grand** que les volumes physiques à cause de la distribution de la substance en dehors du compartiment central.

L'intérêt de ce volume de distribution c'est qu'on le **compare directement au volume physiologique** de l'organisme, ce qui va nous donner une idée de comment va se **distribuer le médicament**.

**14L** : correspond au volume extracellulaire. On conclue qu'il est resté dedans et ne sort pas de cette zone-là.

**28L** : le médicament est capable de pénétrer en intracellulaire.

Ce volume peut être très variable, de 3 à 50000L ce qui est complètement invraisemblable et montre qu'il est « coincé quelque part ».

*Voilà pour cette fiche, elle tombe à coup sûr donc bossez la +++ Je sais qu'au début ça peut paraître chaud mais on s'accroche et vous serez bientôt des machines !*

*Dédicaces <3 : déjà à vous tous psk vous avez lu cette fiche en entier bande de bg ; à Steeve sans toi je l'aurais jamais fait mon pote, à Oskour et Anato'Miss mes fidèles compagnon de soirées et à mes co-tuts de folie ANiSM et Romagnesium, jvous love*