

Histoire du médicament

Petit mot

٩٧. ٧٣ °÷- Helloooo et bienvenue dans cette année légendaire qu'est la P1, voici votre tout premier cours de Pharmacologie (vous verrez c'est sympa), le début d'une belle aventure ! La Tut' Rentrée est un des événements les plus importants de l'année et ça vous aidera énormément dans votre semestre je vous assure ! Alors accrochez vous, donnez tout pour me perfect cet Eb1 et si vous avez des questions GO forum !! \٥>٧<),♡

Mes remarques sont de cette couleur et entre parenthèses !
C'est parti!!!!!! ٩(٥*٧)٥* ٩♡. °

Cette fiche est la fiche pour la tut rentrée !
Elle est allégée (en sucre) ! Vous retrouverez la fiche Complète au début du semestre ! <33
Mes petites modifs sont en bleu et marquées d'une étoile de mer ! (Encore sorry)

Sommaire

🌱 Introduction : qu'est ce qu'un médicament ?

I. Origine du médicament : de l'Antiquité au Moyen Âge - page 2

- 1 - Les premiers écrits
 - a : La tablette de Nippur
 - b : La plaquette sumérienne
 - c : Le papyrus d'Ebers
- 2 - Les grands Hommes
 - a : Hippocrate de Cos
 - b : Claude Galien
 - c : Ibn-Sina dit Avicenne
 - d : Paracelse

II. De la Renaissance à l'époque moderne - page 9

- 1 - Pelletier et Caventou
- 2 - L'éphédra

III. L'histoire de la variole - page 12

- 1 - La variolisation ou l'inoculation
- 2 - Edward Jenner



Qu'est ce qu'un médicament ?

La notion de médicament a une définition juridique donnée par le Code de la Santé Publique à l'article L511 du 23 septembre 1967 :

« Toute **substance ou composition** présentée comme possédant des **propriétés curatives ou préventives** à l'égard des maladies **humaines ou animales**, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue **d'établir un diagnostic médical** ou de **restaurer, corriger, ou modifier** leurs fonctions physiologiques en exerçant un action **pharmacologique, immunologique ou métabolique** »

➔ Le médicament est donc un élément de prise en charge d'une maladie parmi d'autres (chirurgie, radiothérapie, la psychothérapie, etc.)

I. De l'Antiquité au Moyen Âge

L'Antiquité :

À l'origine les médicaments avaient une **utilisation empirique**. C'est à dire que lorsqu'une personne malade prenait un médicament (**des substances naturelles** (comme une plante)), on observait le devenir de cette maladie après l'application/ la prise de la substance. Cela était souvent associé à des **pratiques incantatoires** ou **religieuses**.

Lorsqu'un traitement (essentiellement d'origine **animale, minérale** ou **végétale**) était trouvé, il se **transmettait par oral** mais également **par écrit**.

1 - Les premiers écrits

- a : La tablette de Nippur
- b : La plaquette sumérienne
- c : Le papyrus d'Ebers

La Tablette de Nippur



- Il s'agit de la **première pharmacopée** (Ensemble ou liste de médicaments / de traitements)
- C'est la **plus ancienne tablette de Mésopotamie**, découverte en **1948** à **Nippur**
- Elle était basée sur des substances **minérales, animales et végétales**
- Elle contient une **douzaine** de remèdes et **modes de préparations** notamment :
 - * La filtration
 - * La décoction
 - * La saponification
- Pour la première fois, il n'est mention d'**AUCUNS** dieux, d'**AUCUN** recours aux incantations religieuses ou formules magiques ++

La plaquette sumérienne

- Elle a été écrite entre **-3000** et **-2200** avant J.-C.
- On y retrouve :
 - * Des substances **minérales** : Sel marin, Salpêtre, Nitrate de Potassium
 - * Des substances **animales** : Lait, Miel, Écailles de tortue, Peau de serpent
 - * Des substances **végétales** : Myrte, Thym, Palmier



Le papyrus d'Ebers

- C'est le **plus ancien codex connu** (un livre ancien rassemblant des traitements médicaux, synonyme de pharmacopée), découvert à **Louxor** en **1862**, puis acheté par **Ebers** ++

- On suppose qu'il fut rédigé entre **-1525** et **-1500** av J.-C, sous **Amenhotep**, mais pourrait être la copie d'un document plus ancien
- Il comporte **877 formules** qui invoquent des **maladies**, mais aussi de la **chirurgie**, **dentisterie**, de la **contraception**, **une des premières références au CANCER**, la première recette d'un suppositoire...
- Il est écrit en hiéroglyphes, fait 20m de long et 30 cm de large (soit en largeur la taille de ta règle mais la longueur d'un immeuble de 6 étages, c'est plutôt pas mal ☺☺), et contient près de **700 substances** dont :



- * **l'opium** (utilisé comme antalgique)
- * Extraits de **foie** (améliore la vision nocturne (grâce à la vitamine A))
- * Extraits de **saule**, contre les douleurs (l'ancêtre de **l'aspirine**)
- * du **séné**, encore utilisé dans la constipation
- * La **scille** qui est un précurseur des digitaliques qui sont des médicaments cardiotoniques
- * du chanvre, du pavot, de la jusquiame, de l'aloë vera, des feuilles de ricin, etc...

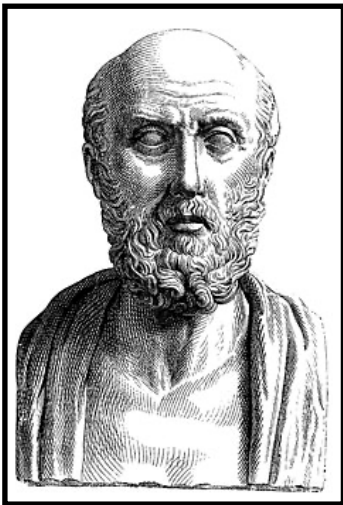
Durant cette période le monde de la pharmacologie évolue. De grandes confrontations entre la Mésopotamie et l'Égypte, ainsi qu'une extension de l'Égypte jusqu'à l'Euphrate, permettent l'installation des commerçants grecs en Égypte, qui effectuaient également des contacts avec la Crète. Il y a donc eu des transferts de recettes (mentionné dans le papyrus d'Ebers)

De plus, certains savants et philosophes ont été particulièrement notables durant cette période. C'est le cas de Pythagore et Platon qui ont voyagé en Égypte et Hippocrate qui aurait séjourné à Memphis en Égypte !

2 - Les grands Hommes

- a : Hippocrate de Cos
- b : Claude Galien
- c : Ibn-Sina dit Avicenne
- d : Paracelse

Hippocrate de Cos (460-375 à 315 av J.-C.)



Il est considéré comme le **père de la médecine**, de la **chirurgie**, de la **diététique** mais également de la **pharmacovigilance** ++ grâce à son dogme : « Primum non nocere » (« la première des choses est de ne pas nuire ») !

➔ Un médecin **grec**, auteur du Corpus Hippocratum rassemblant jusqu'à **72 ouvrages** de la bibliothèque d'Alexandrie.

Dans son corpus, il a écrit le **traité Pharmakitis** :

- * Ce traité constitue les **prémices de la première démarche scientifique** qui se dégage clairement du surnaturel et du religieux
- * Il évoque de potentielles classes thérapeutiques comme les **évacuants** avec les laxatifs, les émétisants (font vomir), les diurétiques (font uriner) et les sternutatoires (font éternuer)

Il **rejette toutes interventions divines** dans les maladies et prône l'observation des symptômes chez les patients.

Les Principes Hippocratiques (*importants et toujours d'actualité pour certains*) :

* « les maladies proviennent soit du régime, soit de l'air que nous inspirons pour vivre » : le cas des cancers du poumon pour les tabagiques, ou encore le mésothéliome (un cancer de la plèvre dû à l'amiante ou ethmoïde dû à la poussière de bois)

* « Ceux, qui de part leur constitution sont très gros, sont plus exposés à une mort soudaine que les gens maigres » : le cas des maladies cardio-vasculaires, le diabète, les artériopathies et la goutte qui sont plus susceptibles de toucher les personnes en obésités

+ L'enseignement d'Hippocrate a été diffusé notamment par Platon, Aristote et Théophraste et au déclin de la Grèce et d'Athènes, les centres médicaux se tournent progressivement vers **Rome**

Claude Galien (129 à 200 après J.-C.)



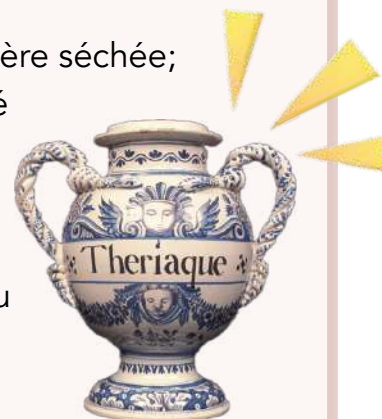
Un médecin **grec** qui reçoit dans ses rêves **la visite d'Asclépios (dieu de la médecine)** et débute ses études de médecine à 17 ans à Pergame. À 21 ans, il part pour Smyrne puis la Corinthe et Alexandrie pour y perfectionner la médecine et revenir à Pergame à 28 ans.

Il devient **médecin à l'école des gladiateurs** et sera **médecin de la Cour** lors de ses séjours romains. Il y étudie, pratique **l'anatomie**, la **médecine** selon les principes hippocratiques, la **chirurgie du cerveau et de la cataracte** mais il y développe surtout la **pharmacie**, ce qui lui vaut d'être considéré comme le **père de la pharmacie** ! ++

- * Il décrit **4 humeurs** (le sang → chaud; la pituite (phlegme) → froid; la bile jaune → sec; l'attrabile noire → humide)
- * Il recherche le médicament universel, développe la **galénique** (la formulation du médicament) et a écrit près de **500 ouvrages** reportant **473 végétaux** à action thérapeutique
- * Il prône la nécessité de l'expérimentation, ce qui donnera naissance, quelques siècles plus tard, à la **pharmacologie expérimentale**

La Thériaque : (la recherche d'un **médicament universel**, un **panacée**)

- ➡ une préparation complexe (inventée initialement, sous Mithridate (roi Grec)) contre **les morsures de serpents** et devient au fil du temps un **antidote** contre **tous les poisons**
- ➡ Sa formule initiale : De la scille (plante); De la poudre de vipère séchée; Une quantité importante d'opium (responsable de la majorité des actions thérapeutiques de la thériaque)
- ➡ La recette a beaucoup évolué au fil du temps et pouvait contenir jusqu'à une dizaine d'ingrédients (jusqu'à 75) surtout d'origine végétale, mais aussi animale et végétale. Au 19^{ème} siècle, elle comportait près de 40 végétaux dont l'opium en quantité non négligeable



➡ Elle avait l'aspect d'une **pâte brune noire** de **consistance variable** que l'on pouvait **ingérer** sous forme de boulette, appliquer en **pommade**, **diluer** en **potion** ou dans de l'alcool pour en faire de la **teinture**

➡ Thériaque célèbre :

- de **Londres**
- de **Venise** de réputation mondiale (comme le carnaval de Venise réputé !)
- de **Strasbourg** dite « Thériaque **céleste** »
- de **Poitiers** utilisée contre la **peste**

➡ À la fin du 19ème la thériaque disparaît. Aujourd'hui le nom thériaque a été repris pour nommer une grande banque française de données sur les médicaments et un logiciel de prescription (www.thériaque.org et www.thériaque.fr)

Ibn-Sina dit Avicenne (980 à 1037)



Un des **représentants** principaux de **la médecine byzantine et arabe**

Philosophe, scientifique, médecin et écrivain, il a écrit près de **250 ouvrages** s'inspirant d'Hippocrate, Aristote et Galien. (C'est beaucoup oui)

Son œuvre majeure est le « **Canon de la Médecine** » (ou **Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb**), écrit en Perse.

C'est le livre des lois médicales contenant des travaux visionnaires sur : La circulation sanguine; La cataracte; Le diabète; La transmission des maladies infectieuses; Le rôle de l'ail et de l'oignon dans la vasodilatation, etc...

Avicenne fut un **précurseur de la médecine du Moyen-Age**

Le Moyen Âge :

La médecine du Moyen-Age est marquée par le **retour des plantes médicinales** en Occident mais aussi du retour de la « **religiosité** » (qui avait totalement disparue), notamment avec le rôle important des **monastères** dans l'approche médicale.

Les moines relevaient systématiquement les remèdes et établissaient la **pharmacopée** en créant et entretenant leur jardin botanique. Ils pouvaient alors produire des plantes médicinales et commencer la mise en forme galénique. C'est au **13ème siècle** qu'apparaissent les premiers **apothicaires**, ancêtre des pharmaciens.

Durant le Moyen Âge, la coexistence de la présence de la **magie**, de **l'alchimie** et de la **mise en forme galénique** ont donné des recettes magiques mais également médicales.

Paracelse (1493 à 1541)



Philip Théophrastus bombast von Hohenheim (ça fait beaucoup là nan ?), était **médecin chirurgien suisse**, **enseignant** à l'université de Bâle et **surintendant des apothicaires** (« la nature est une immense apothécairie »)

Il rationalise la **prescription**, à chaque maladie sa thérapeutique (≠ Galien). Il devient alors le père de la **médecine expérimentale**, de la **toxicologie** et de la notion de **quintessence** (ancêtre du principe actif)

« Tout est poison, rien n'est sans poison, ce qui fait le poison c'est la dose » ++



(une trop grande quantité de médicament provoque une toxicité supérieure à son efficacité) ce sont les effets indésirables et la définition du **bénéfice-risque** :)

C'est le premier théoricien de la **relation dose-réponse** (c'est à dire que plus la dose augmente, plus la réponse augmente) et de la **théorie des signatures** (les plantes, de par leur apparence, signaient les organes qu'elles soignent.)

Par exemple : les plantes à suc jaune soigneraient les problèmes biliaires, les noix seraient bonnes pour les infections cérébrale, etc.

+ Il remet en cause le dogmatisme facultaire (basé sur l'évacuation des humeurs nocives) et mourra dans le dénuement

II. DE LA RENAISSANCE ET L'ÉPOQUE MODERNE

Cette époque est marquée par **le développement de la chimie** :

- * **extraction** des principes actifs à partir des substances naturelles et en particulier des plantes médicinales et exotiques
- * puis leur **purification**

On fait faire un bond en avant à la pharmacologie et au traitement pharmaceutique.

Cela a été rendu possible avec le développement de la **physique** et de la **chimie** et en particulier grâce à **Lavoisier (1743- 1793)** (extraction des médicaments et de leur principe actif, leur distillation, et leur purification).

Depuis, il y a proximité scientifique entre les **industries de la chimie** et les **industries du médicament** (la plupart des industries du médicaments n'étant que des satellites des grands industriels de la chimie mais ceux qui rapportent le plus d'argent).

Par exemple : Bayer l'inventeur de l'aspirine, de la cocaïne ou encore Novartis (Sandoz Novartis).)

Exemples d'extraction de principes actifs :

- * La **morphine** extraite de **l'opium** en **1805** par Sertürner
- * Les **émétines** extraites de **l'ipéca** en **1817** par Pelletier et Magendie
- * La **caféine** extraite du **café** en **1821** par Pelletier et Caventou
- * La **codéine** extraite de **l'opium** en **1832** par Robiquet
- * L'**atropine** extraite de la **belladone** en **1833**



(Oui on apprend ça par cœur ! C'est le moment pas très sympa de ce cours mais ne vous en faites pas, filez sur le forum, je vous ai fait des jeux interactifs pour les apprendre ! ٩(̊̂*), ♡)

1 - Pelletier et Caventou

➡ Grands savants du **19ème siècle** et dont le mémoire fût lu à l'**Académie des Sciences** en **1820**.

À partir des découvertes du **Dr Gomes** qui avait isolé le **cinchonin** du **quinquina gris**, qui était présenté comme un principe actif ni alcalin ni acide.

Pelletier et Caventou le **purifient** et se rendent compte qu'il s'agit d'une base organique salifiable : la **cinchonine**, elle donne notamment des cristaux d'un blanc éclatant.



À partir du **quinquina jaune**, ils vont extraire la **quinine** qui n'est plus une poudre cristallisable d'un blanc éclatant mais une poudre jaunâtre amère ne cristallisant pas.

Recap !!

Découverte Cinchonine	Découverte Quinine
Gomès isole le cinchonin du quinquina gris . Le cinchonin n'est ni alcalin ni acide	- Pelletier et Caventou extraient la quinine à partir du quinquina jaune
- Pelletier et Caventou purifient le cinchonin ce qui donne la cinchonine	- La quinine est une poudre jaunâtre amère qui ne cristallisent pas
- La cinchonine est une base organique salifiable qui donne des cristaux d'un blanc éclatant	- Substance antipyrétique, analgésique et antipaludique

Pelletier et Caventou **combattent** les idées selon lesquelles :
« Il faudrait prendre les médicaments tels que la nature nous les offre et **bannir les sciences chimiques** ». ❌ (Ils ne sont donc pas d'accord !)



ATTENTION : ils promouvaient donc le principe d'extraction !

* **Selon eux** : « C'est dans la réunion intime du quinquina que réside son action thérapeutique ».

* **En concluant** : « Espérons que quelques praticiens habiles, joignant la prudence à la sagacité fera des recherches thérapeutiques sur les alcalis de quinquina et donnera à notre travail une utilité médicale ».

+ Aujourd'hui le quinquina est à l'origine de tous les anti-malariaux permettant de sauver des millions de vies de la malaria à travers le monde !



Autres exemples d'extraction de principes actifs :

- * La **cocaïne** extraite de la **coca du Pérou** en **1860** (par Niemann)
- * La **digitaline** extraite de la **digitale** en **1867**
- * L'**ergotinine**, premier dérivé de l'**ergo de seigle** en **1875**
- * La **scopolamine** extraite de la **datura** en **1881**
- * La **colchicine** extraite du **colchique** en **1884** (par Houdé)
- * L'**éphédrine** extraite de l'**éphédra** en **1887** (par le japonais Nagai)
- * L'**ouabaïne** extraite du **strophantus** en **1888** (par Arnaud)



(Pareil ici ! Go Forum pour vous entraîner ! (•_•))

2 - L'éphédra

L'éphédra est **une plante** à partir de laquelle on extrait :

- * **L'éphédrine (chlorhydrate)** : solution injectable utilisée en anesthésie-réanimation pour rétablir la pression artérielle
- * **La pseudo-éphédrine** : vasoconstricteur nasal (Actifed). Il est également utilisé pour synthétiser des substances récréatives dangereuses comme la Méthamphétamine et la Méthylcatinome



Les progrès de la chimie ont permis les premières synthèses avec :

- * Le **chloroforme** synthétisé pour la première fois par **Soubeiran** en **1831**
- * L'**Hydrate de chloral** synthétisé pour la première fois par Von **Liebig** en **1832**

Par la suite la **chimie thérapeutique** a été fondée grâce aux **lois de substitutions des radicaux chimique**. Cela a permis l'extraction, la synthèse et l'amélioration de l'**aspirine** à partir de la **salicine** :



La découverte de l'aspirine :

- ♥ **1825** : Fontana isole la **salicine** (ou salicyline) de **l'écorce de saule**
- ♥ **1829** : Leroux purifie et cristallise la **salicine**
Isolement de l'**aldéhyde salicylique** de la reine des prés
- ♥ **1839** : Piria développe l'**acide salicylique** à partir de la **salicine**
- ♥ **1853** : Gerhardt développe l'**acide acétylsalicylique** (à **Strasbourg**)
- ♥ **1897** : Hoffman reprend la synthèse dans les laboratoires Bayer pour donner **l'aspirine** 40 ans plus tard

(Youhou ! Bravo à vous ! C'était une partie pas facile, mais je vais vous faire tout pleins de jeux (ça arrive) pour que vous deveniez des pros avec ça ! (٩・̀٩ - ٩) ✨)

III. L'Histoire de la Variole

La variole (ou « petite vérole » (la « **grande vérole** », c'est la syphilis)) est une maladie apparue vers 10 000 ans avant J.-C. en Afrique de l'Est puis transporté par les marchands égyptiens en Asie (Inde et Chine).

On peut notamment retrouver des traces de la variole sur certaines momies datant de la 18ème-20ème dynastie égyptienne (par exemple Ramses V)

Elle apparaît en Europe entre l'an **400 et 600** après J.-C, prend de l'ampleur et devient responsable de **400 000 morts** par an au **18ème siècle**. (à peu près l'équivalent de la malaria en Afrique actuellement selon la rumeur de l'année dernière !)

C'est une maladie **extrêmement contagieuse** avec un **taux de mortalité de 20 à 40%**. Lorsqu'une personne survit à cette maladie elle souffre de **grosses séquelles** comme la cécité (présent pour 1/3 des survivants) ou des **cicatrices défigurantes**.

★ (rectifié) Parmi les **RESCAPÉS** (ils sont pas morts) connus de la variole ont retrouvé Louis XV, Mozart, Beethoven, Lenine, Washington, Lincoln, etc.

1 - La variolisation ou l'inoculation

➡ C'est une technique qui permettait de **protéger les populations de la Variole** en leur inoculant une forme bénigne de la maladie. Cependant cette technique n'était pas sans risques car elle était associée à **une mortalité de 1 à 2%** et comportait **un risque de contamination par la syphilis** (grande vérole) ou par **la tuberculose**.

La variolisation était pratiquée en **Chine** au **16ème siècle** à partir de **croutes séchées réduites en poudre** (ils mettaient des croutes de forme pas très grave dans le nez de ceux qu'il ne l'avait jamais eu)

En **Turquie** la variolisation était faite par **scarification de pus varioliques** de formes apparemment moins graves. Le Harem du sultan de Turquie était composée de femmes ayant été variolisées dans des endroits où les cicatrices ne se voyaient pas

Variolés célèbres :

- * Lady Montague variolise son fils (5ans) en 1718 et sa fille en 1721
- * En 1722 les deux filles du prince de Galle sont variolisées par le même médecin
- * Marie Thérèse d'Autriche et ses enfants
- * Louis XVI et ses enfants
- * Frederique II de Prusse et ses soldats
- * Catherine II de Russie et son fils

En **1722** une épidémie de variole permet de faire une **variolisation de masse** à **Boston**. Ainsi, lors de cette épidémie de Boston, il n'y a « que » **2% de mortalité** chez la population variolisée contre **14% de mortalité spontanée** chez la population non variolisée !!

2 - Edward Jenner

Né en **1749** et mort en **1823**, il fut **variolisé** en **1757** (8 ans) à **Gloucester**

C'est lui qui inventa la vaccination :



🍄 À 13 ans, il est apprenti chez un chirurgien et un apothicaire à côté de Bristol. Un jour il entend une fille de ferme qui dit : « **je n'aurai jamais la variole puisque j'ai déjà eu le Cow Pox. Je ne serai donc jamais défigurée.** »

🍄 En **1796** (47 ans) il est alors convaincu que les personnes ayant **contracté la Cow Pox** (maladie virale bénigne survenant chez les vaches mais dont l'homme peut être contaminé) sont **immunisées contre la variole**

Dans la même année, il trouve **Sarah Nelms** qui est une fermière **infectée par sa vache « Blossom »** (elle présente des lésions de Cow Pox sur les bras et les mains)



(Blossom)

🍄 Le **14 Mai 1796**, Jenner **injecte par scarification** le contenu d'une **pustule** de la fermière à **James Phipps** (8 ans), qui est le fils de son jardinier, en lui disant « tu es protégé ». (J'espère qu'il était d'accord mais je doute)

James développe une **fièvre modérée**, une gêne axillaire et une grosse pustule au point de scarification. 9 jours après, il a froid et perd l'appétit mais est **rétabli** dès le lendemain



(Edward Jenner)



(La scène) c'est l'image qu'il y avait sur l'annuaire de 2022 !

🍄 Le **1er juillet 1796**, il **inocule la variole** au petit garçon qui **ne développera pas la maladie** !

Jenner vient alors d'inventer scientifiquement la **vaccination** !!

(=un virus pas très toxique protégé d'un virus très toxique)



Il rédige un article scientifique de cette observation, qui est refusé par Société Royale, et est raillé dans la presse (cela ferait pousser des cornes...). Convaincu d'avoir raison, il publie un ouvrage à compte d'auteur en 1798, traduit en de nombreuses langues, et là, c'est le succès.

🍄 En 1840 la variolisation devient interdite en Angleterre et est remplacé par la vaccination (nom donné par pasteur en l'honneur de Jenner)

Le procédé sera appliqué par Pasteur qui reprend le mot « vaccine » en honneur de Jenner. En 1798, Jenner dit à propos de la vaccination antivariolique : « L'annihilation de la variole, la plaie la plus à craindre de l'espèce humaine devrait être le résultat final de cette pratique ».

Grace à la vaccination la variole disparaît progressivement :

- dernier cas en **France** en **1955** en **Bretagne**
- dernier cas en **Europe** en **1972** en **Yougoslavie**
- dernier cas dans le **Monde** en **Somalie** en **1977**

La **variole** est considéré comme **ÉRADICUÉE** en 1980 par l'**OMS !!**

(Youhouu !)

Malgré la **disparition de la variole**, des stocks de vaccins sont **encore aujourd'hui** utilisés notamment **contre la variole du singe**, le Monkey Pox. Cette maladie, qui a une subit une grosse augmentation en milieu d'année 2022, provoque l'apparition, après 15 jours de fièvre, d'adénopathie et des pustules.

■ Terminé !! Bravo tout le monde ! Vous pouvez vous applaudir ٩(^ڤ^)_-

C'est un cours avec pas mal d'informations mais vous en faites pas ça viendra à force de le relire ! Si vous avez des questions n'hésitez pas ! Je vous répondrai au plus vite sur le forum ou sur discord (quand il sera ouvert) !!

Je ferai mes dédicaces sur la fiche de l'année complète ! Patiennnnnnce <3

$\wedge_ \wedge$ $(\wedge _ _ \wedge)$ A_A
 $(_ _ \circ _)$ $(_ \circ _)$ $(_ _ _)$
  

Une petite Blossom pour patienter !

« Croyez en vous, vous allez tout casser ! » vous dit-elle.

(๓'๖'๓)♡

Des bisous !

