

UE2 Cancerologie
Lundi 15/10/12
10h30-12h30
Uy Emilie
Vasseur Anais

LES TRAITEMENTS ANTI CANCEREUX

I. Introduction

A) Cinétique de la croissance des tumeurs

B) Réponse thérapeutique

II. Les médicaments anticancéreux

A) Les Agents Alkylants

B) Les Antra Cyclines

C) Les Antimétabolites

1. les analogues de l'acide folique
2. les analogues de la purine
3. les analogues de la pyrimidine

A) Les Alkaloides de Plantes

B) Les Agents Hormonaux

1. glucocorticoïde
2. antagoniste des hormones sexuelles
3. analogue de la GNRH
1. inhibiteur de l'aromatase

D) Les Thérapies Ciblées

Ce cours est horrible je vous l'accorde, mais non il n'y a pas de mais il est juste horrible je vous le re accorde.

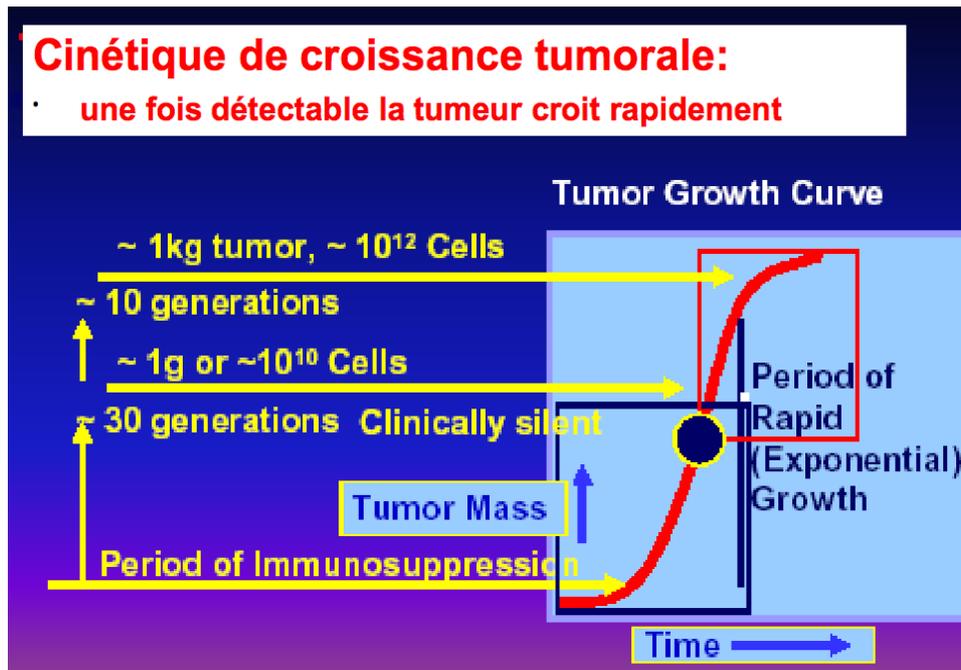
J'ai fait plein de tableaux car le cours est un listing de tout plein de noms de médocs et de leurs caractéristiques. Le support diapos est inexistant, donc vraiment, ce que j'ai noté correspond réellement à ce qu'il a dit à l'oral, après est ce à savoir ... je ne m'avancerai pas.

I. INTRODUCTION

A) Cinétique de la croissance des tumeurs

Une tumeur de 1 cm de diamètre contient entre 1 milliard et 10 milliard de cellules ce qui correspond à 30 temps de doublements. Le temps écoulé pour ces 30 doublements est variable d'un tissu à l'autre et est +/- détectable selon la localisation de l'organe. C'est donc facilement détectable sur la peau mais si on a un organe profond (pancreas, poumon), il n'y aura pas de manifestations cliniques à ce stade-là. La phase de latence, silencieuse, est probablement contrôlée par le système immunitaire de l'individu.

Les 10 temps de doublements suivants les 30 premiers amènent la tumeur à une masse de 1kg (10^{12} cellules) : phase exponentielle.



B) Réponses thérapeutiques

Les buts des traitements anticancéreux sont:

Curatif : avec des traitements locaux comme la chirurgie (constitue le recours le plus efficace et radical), la radiothérapie ou bien avec des traitements systémiques comme la chimiothérapie qui vise la tumeur dans toute sa localisation apparente ou pas. On détermine plusieurs objectifs au traitement par chimiothérapie :

–Chimiothérapie *adjuvante*: correspond à un traitement complémentaire (chimiothérapie complémentaire) donné à la suite d'un premier traitement principal, bien souvent une opération chirurgicale et qui vise à éradiquer certaines cellules restantes, même si elles ne sont pas visibles, ou qui auraient pu se disséminer et colonisées un autre tissu. La chimiothérapie adjuvante vise à favoriser la rémission du patient

–Chimiothérapie *néo adjuvante*: la chirurgie est impossible car la tumeur est trop importante, on opte alors pour une chimiothérapie ayant pour but de réduire la masse tumorale initiale et permettre ensuite d'intervenir secondairement.

Palliatif :

–Chimiothérapie *palliative*: pas de guérison envisageable mais on peut espérer allonger l'espérance de vie du patient, réduire les problèmes liés à l'expansion de la masse tumorale, améliorer le confort, la qualité de vie du malade, soulager les symptômes...

Il faut bien évidemment avoir prouvé en premier lieu l'efficacité de la chimiothérapie, et démontrer l'augmentation de la qualité de vie des malades. Ces critères sont pris en compte dans la conception des essais cliniques des traitements.

Evaluation de la réponse thérapeutique individuelle avec une chimio : il faut effectuer un bilan d'extension pour rechercher toutes les localisations possibles de la maladie.

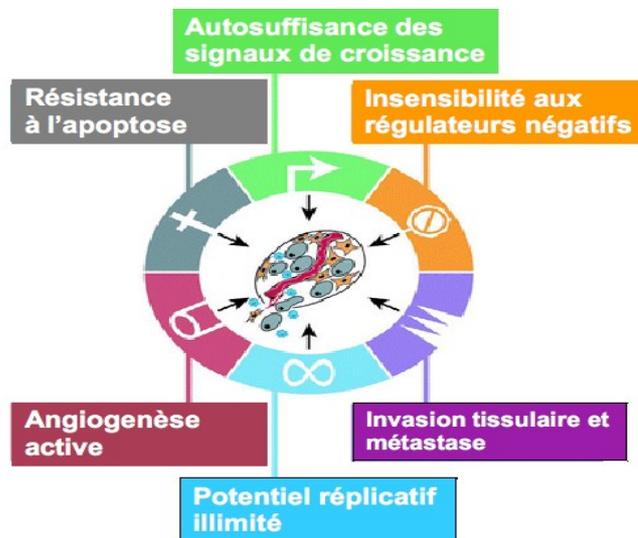
Réponse complète (CR)	Reponse partielle (PR)	Reponse mineure	Progression
Disparition complète de toutes les manifestations tumorales	Diminution $\geq 50\%$ de la taille tumorale dans tous les sites tumoraux et pas de nouvelles tumeurs en progression.	Maladie stable. Pas d'augmentation de la masse tumorale ou diminution De la masse $< 25\%$	Augmentation de la masse tumorale $> 25\%$, (la maladie évolue pendant le traitement) nouvelles lésions ou décès liés à la maladie.

Effacité globale du traitement dans des groupes de patients

Durée de survie (semaine-mois-année)	Qualité de vie des patients
Taux de réponse (Somme des % de CR+PR)	Durée de réponse jusqu'à la progression
Toxicité lié au traitement (gradé de 0-5 selon l'échelle de l'OMS ou de NCI)	

Petits repères chronologiques (*le prof avait l'air vachement enjoué car les découvertes dans le domaine sont très dynamiques et se font aujourd'hui encore... donc je le mets juste comme ça*)

1945	Premières rémissions complètes en hématologie (via cortisone + méthotrexate)
1950	Rechutes et reintroduction des traitements sans resultat: résistance
1968	On se rend compte que plusieurs médicaments font mieux qu'un seul : Associations médicamenteuse
1970	Anticorps monoclonaux
2000	Fin d'une longue période empirique sans réelles spécificité pour les cellules tumorales. Ciblage thérapeutique: ciblage des modifications biologiques



Légende : La complexité de la thérapeutique des cancers s'explique par les différents terrains sur lesquels le traitement va agir (on cible beaucoup de choses):

- Potentiel répliatif illimité avec les cellules souches. On note qu'il y a plusieurs contingents dans la tumeur, celui mature et celui qui prolifère. (Beaucoup de traitements sont actifs sur les cellules différenciées et peu actifs sur les cellules qui ont un potentiel d'autorenouvellement).
- D'autre part, il y aussi le micro environnement tumoral : dans le contexte de l'immunité \neq types de cellules sont capables de lutter contre la tumeur (des lymphocytes...). La tumeur a aussi des besoins énergétiques apportés par des vaisseaux anormaux. (Angiogenèse Active)
- Enfin un phénomène essentiel à cibler : le potentiel métastatique. La plupart des cellules ayant migrées vont

mourir mais certaines vont réussir à traverser la barrière vasculaire et coloniser à distance des tissus.

– Le traitement joue sur les deux versants de la prolifération: on a une balance entre les facteurs de prolifération intrinsèques et les facteurs inhibiteurs de cette prolifération.

I. MEDICAMENTS ANTI CANCEREUX

On distingue différents mécanismes aboutissant tous à la mort cellulaire par apoptose (+++) ou nécrose:

Blocage de la synthèse des précurseurs de l'ADN	
Interaction directe avec l'ADN	Inhibition de la synthèse de l'ADN
Interférence avec la transcription	Inhibition de la synthèse des protéines

Spécificité des traitements anti cancéreux: Ces médicaments n'ont pas de spécificité pour les cellules tumorales, on peut donc les utiliser au sein de différents tissus, pour différents cancers. Cependant, les tissus normaux en sont donc également la cible. On note que leur effets toxiques sont particulièrement marqués sur les tissus qui se renouvellent rapidement comme par exemple les cellules épithéliales du TD (risque d'ulcère, diarrhée), la moelle osseuse (risque de neutropénie et d'infection grave), la spermatogenèse, les follicules pileux (perte de cheveux, poils, cils). La toxicité hématologique et immunologique touche toutes les lignées (blancs, plaquettes, rouges).

Phénomène de Résistance: Il arrive qu'au cours du traitement, on réussisse à éliminer toutes les manifestations de la tumeur mais celles-ci réapparaissent quelques semaines après. Cela a généralement lieu dans les formes avancées de la maladie (métastases). Cela peut s'expliquer par : Une adaptation du génome tumorale qui sélectionne alors uniquement les cellules insensibles aux médicaments via mutations, modification du génome, une réduction de l'activation des pro-drogues, une activation de la dégradation des médicaments (médicaments trop dégradés), un défaut de pénétration du médicament dans la cellule (mdc qui entrent dans la cellule grâce à des récepteurs +++). Bien souvent, la tumeur est résistante non pas à un unique médicament mais à plusieurs médicaments. On observe notamment ce cas lors de surexpressions du gène MDR qui code pour la glycoprotéine P à la surface des cellules. Résultat : le médicament parvient à entrer dans la cellule mais est immédiatement rejeté et donc inefficace.

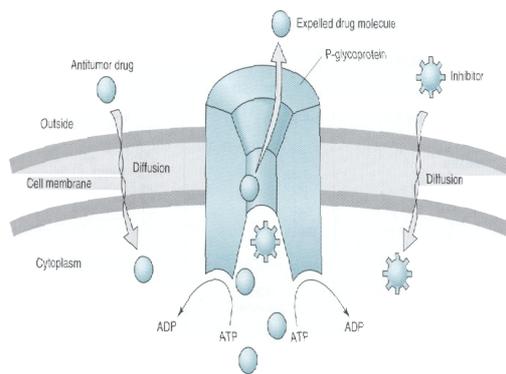


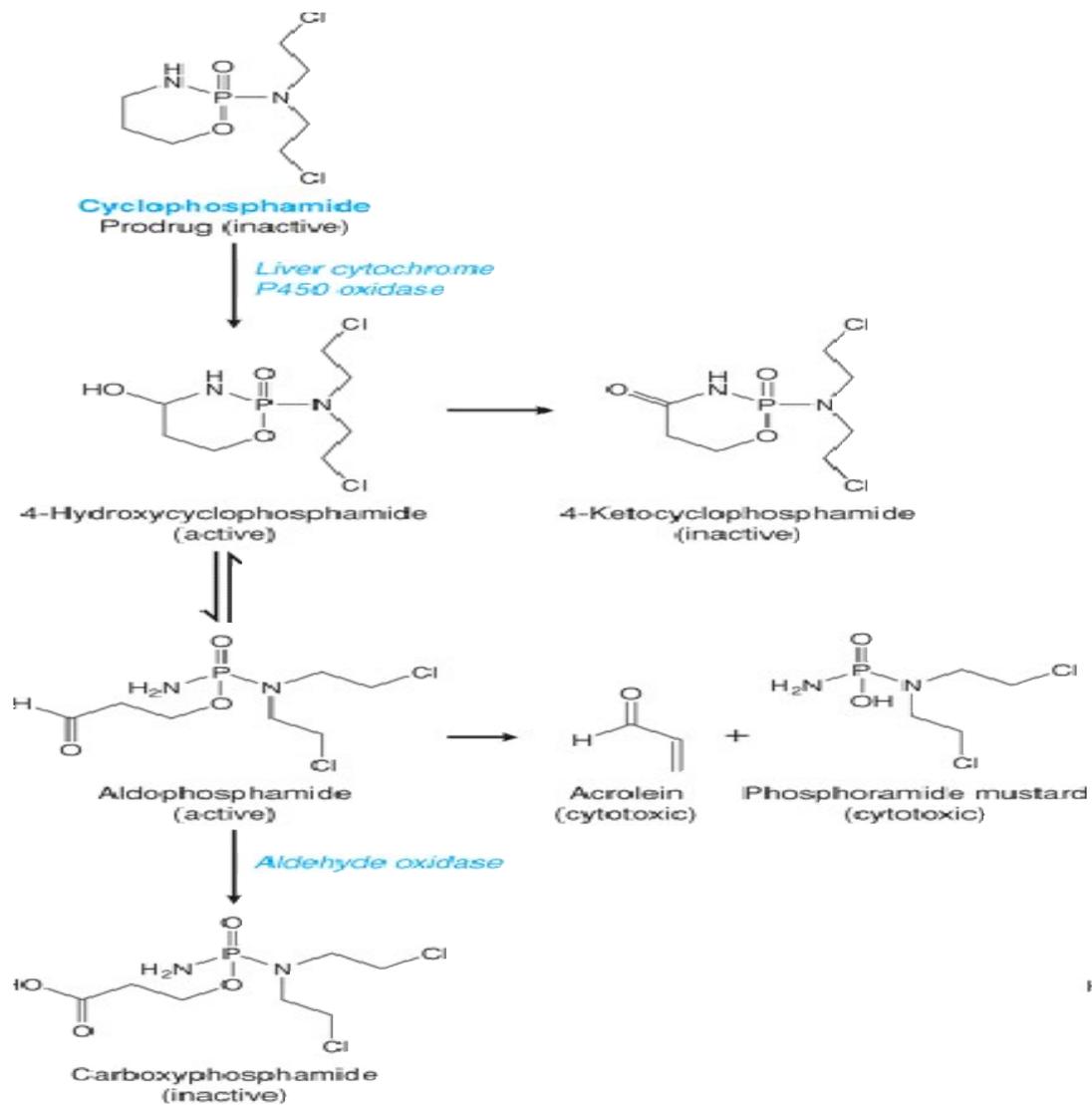
Figure 55-3. Schematic concept of the P-glycoprotein drug transport molecule responsible for multidrug resistance in cancer cells. ATP is used to drive the efflux process. The protein consists of 12 transmembrane domains with two ATP binding sites, only one of which must be occupied for drug transport to occur. Verapamil, quinidine, cyclosporine, and certain other drugs are able to inhibit transport at concentrations as low as 3 $\mu\text{mol/L}$, probably by acting as competitive substrates.

Légende: Le gène MDR augmente la résistance aux médicaments tels que : anthracycline, alcaloïde... (mdc entre dans la cellule mais la protéine du gène MDR est amplifiée donc le médicament est rejeté très rapidement)

Les différentes classes médicamenteuses des anti-cancéreux :

A) Les Agents Alkylants

Agents Alkylants	Toxicité associée	Utilisation clinique	Mode de fonctionnement
Cyclophosphamide (<i>chef de fil</i>)	Ont une toxicité plus marquée à long terme sur l'immunologie du patient, susceptible d'engendrer des cancers ou des leucémies secondaires (car peut toucher d'autres cellules que les tumorales souhaitées).	cancer du sein cancer ovarien lymphome non Hodgkinien Neuroblastome	Possède 2 chaînes latérales très actives en solution aqueuse. En conséquence, elle forme des ions carbonium avec l'ADN. Ces liaisons covalentes se font soit sur le même brin soit sur 2 brins en vis à vis soit entre un brin et une protéine nucléaire. La structure de l'ADN est alors modifiée, et le mécanisme de réparation de l'ADN est enclenché. Resultent alors 2 possibilités: l'ADN est réparé (médicament n'a pas fonctionné) ou bien l'ADN ne parvient pas à être réparé (du fait du rythme soutenu de prolifération imposé par la tumeur) les mutations aboutissent à la mort cellulaire. (médicament fonctionne)
Busulfan	Cystite hémorragique (cyclophosphamide ++) Nausées vomissements Myélosuppression Alopécie Stérilité infertilité Second cancer		
Procarbazine	Déficit immunitaire SIADH		
Mechlorethamine	Causticité ++ : actif dès l'injection donc nécessité d'un cathéter veineux central (IV stricte) → Si infiltration dans les tissus : nécrose Développement d'analogues pour gagner en toxicité et en efficacité → ifosfamide → libère acroléine (gagne en efficacité et on a diminué ou changé les toxicités)		
Cisplatine	Neurotoxicité et Néphrotoxicité → Développement d'analogues afin de diminuer la toxicité. Résultats: toxicités moindres et spectre d'action anti tumoral modifié (indications très différentes également). Oxaloplatine : cancer digestif Carboplatine : cancer testicule/ovaire	Cancer des Testicules	



Légende : Cyclophosphamide est une pro-drogue transformée dans le foie. L'un de ses métabolite :l'acroléine a une forte toxicité urinaire (provoque des Cystites hémorragiques) : en cas de forte dose, comme par exemple lors de greffe de moelle, on procède alors à une hyper hydratation et on donne un antidote qui va complexer l'acroléine.



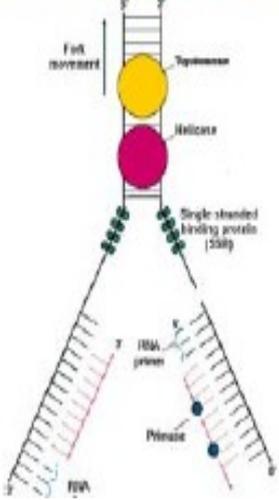
Légende : Nécrose tissulaire provoqué par la mechlorethamine ayant diffusé dans les tissus

source

<http://www.extravasation.org.uk/CEG.htm>

B) Les Anthracyclines = Antibiotiques cancéreux

Les anthracyclines sont avec les agents alkylants les médicaments les plus actifs dans les chimiothérapies.

Anthracycline	Toxicité associée	Mode de fonctionnement
<p>Bleomysin (contre Leucémie ++ +)</p> <p>Dactinomycin (le prof a dit de ne retenir que ces deux- là)</p>	<p>Les antibiotiques anticancéreux ne sont pas spécifiques et présentent donc de nombreuses toxicités :</p> <p>Toxicités les plus communes :</p> <p>Myélosuppression Mucite Nausées vomissements Alopécie Causticité</p> <p>Toxicités plus spécifiques :</p> <p>Pulmonaires Cutanées Rappel de radiation Fièvre Toxicité cardiaque (dû aux radicaux libres) immédiate (rare) et surtout une toxicité cardiaque cumulative à force de prendre le traitement. Remarque : la dose n'est pas déterminée en fonction du poids mais en fonction de la surface corporelle. (mg/m²) → Diminuer la toxicité des antibiotiques anti-cancéreux, des analogues ont été créés. → Molécule a été enrobée dans du PEG (Polyéthylène glycol) permettant une libération prolongée dans l'organisme : - de toxicité cardiaque - de vomissements/nausées + de tolérance.</p>	<p>La conformation de ces molécules leur permet de s'intercaler entre les brins d'ADN. Lors de la réplication de l'ADN, des enzymes permettent l'initiation de la fourche de réplication : comme par exemple les topoisomérases. Les antibiotiques cancéreux vont se complexer avec ces enzymes et vont empêcher le processus d'élongation d'ARN et générer des radicaux libres. Cela va aboutir à la mort cellulaire par apoptose (médicament fonctionne)</p> <p style="text-align: center;">Anthracyclines</p> <p>1) Anthracyclines act as intercalators by sliding their planar ring structure perpendicularly between the nucleotide pairs of the DNA helix.</p>  <p>2) Anthracyclines complex with nuclear enzymes helicases that dissociate duplex DNA into single strands.</p>  <p>3) Anthracyclines form complex with topoisomerase II</p>



Légende : Tout comme le mechlorethamine dans la classe des agents alkylants, les antibiotiques cancéreux présente une causticité cutanée forte. Ils doivent donc également être injectés par IV.

C) Les Anti métabolites

Les antimétabolites sont des analogues structuraux de substances biologiquement impliquées dans la fonction cellulaire. Ils vont interférer avec la synthèse des acides nucléiques en s'incorporant frauduleusement dans l'ADN ou dans l'ARN ou en inhibant de manière spécifique des enzymes critiques de la synthèse des acides nucléiques.

Remarque: Ils sont cycle spécifique : Phase S

On distingue 3 classes d'anti métabolite :

1) Analogue de l'acide folique

Antimétabolite	Analogue de l'acide folique (vitamine B9)
Chef de fil	Methotrexate (prodrogue)
Indication	Tumeur osseuse
Mode d'action	Penetre dans la cellule tumorale et subit une polyglutamation. (= formation d'un polymère de Methotrexate → ne peut plus sortir de la cellule et s'accumule à l'intérieur). Le polymère ainsi formé interagit avec un enzyme essentiel et qui va empecher la synthese de thymidine → Mort cellulaire.
Toxicité	Si le médicament s'accumule trop : toxicité sévère dans les cullules normales : essentiellement hematologique, pulmonaire hépatique, urinaire avec la formation de cristaux en milieux acide donc dans le rein → Doit TOUJOURS s'accompagner d'une diurese alcaline (boire eau de vichy). En cas d'injection à forte dose IV : doit s'accompagner d'une diurese alcaline avec des pertes de bicarbonate. Pour éviter la toxicité et assurer l'entrée du médicament on administre aussi de l'acide folique.

2) Analogue de la purine

Chef de fil	Mercaptopurine	Autre analogue : Thioguanine	Autre analogue : Fludarabine
Indication	Leucemie aigue d'enfant Immunosupresseur	immunosuppresseur	Leucémie Myeloide Chronique

3) Analogue de la pyrimidine

Antimétabolite	Analogue de la pyrimidine	Analogue de la pyrimidine
Chef de fil	5Fluorouracil (pro drogue)	Cytarabine (prodrogue)
Indication	Cancer du sein, cancer tube digestive, Adenocarcinome (cancer ovaire, pancreas mais moins utilisé)	Leucemie aigue lymphoblastique
Mode d'action	Transformé en 5 Fluorouracil monophosphate, il s'integre à l'ARN et inhibe la formation de desoxythymidine monophosphate	Est phosphorylé puis inhibe l'ADN polymerase
Toxicité	Nausée, diarrhée, syndrome « main pieds » : inflammation des paumes de mains et face plantaire, desquamation, alopecie, mucite, toxicité neurologique à forte dose.	A forte dose : Hématologique, muqueuse digestive, neurologique centrale et périphérique, syndrome « main pieds ». Toxicité en fonction de la dose.

Developpement d'autres médicaments afin d'améliorer le confort du patient en favorisant une administration per os, + tolérance :

Cytarabine : leucémie aigue myeloblastique

Capecitabine : Cancer du sein (memes effets secondaires que 5FU)

D) Les Alkaloides de plantes

Alkaloïde de plante	Vincristine : dérivé de fleur
Indication	Leucémie de l'enfant Tumeur pédiatrique Neuroblastome Malade de Hodgkin
Mode d'action	Bloque les cellules en phase G2/M Se fixe sur les microtubules et inhibe leur polymérisation, aboutissant à l'absence d'élongation du fuseau mitotique au moment de la mitose donc mort cellulaire.
Toxicité	Toxicité aiguë (agit quasiment que sur les cellules matures) : syndrome pseudo-occlusif, plexus neurologique Toxicité chronique : polyneuropathie sensitive motrice (paressthésie, douleur...)

Alkaloïde de plante	Etoposide et Teniposide	Topotecan et Irinotecan	Taxanes (Paclitaxel, Docetaxel) dérivés d'écorce à l'origine, aujourd'hui dérivés à partir de feuilles d'Ifs)
Indication	Cancer bronchique	Tumeur digestive	Cancer sein (à tous les stades)
Mode d'action	Agissent sur la topoisomérase II	Inhibe la topoisomérase I	
Toxicité	Leucémie secondaire tumeur digestive taxane dérivé d'écorce d'un arbre		

E) Les Agents Hormonaux

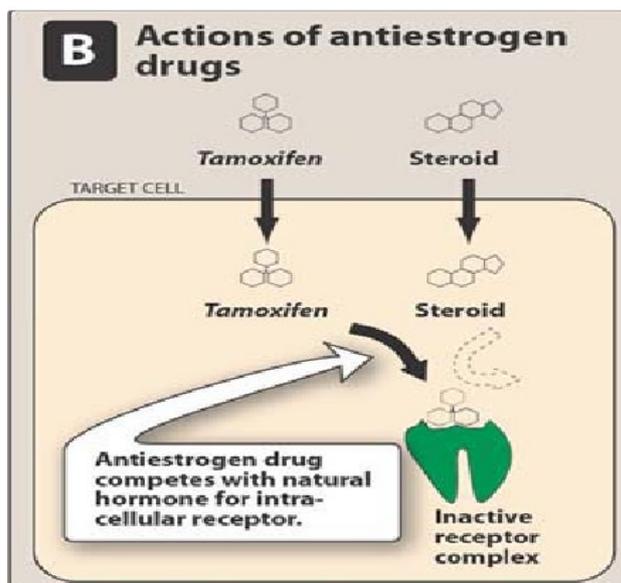
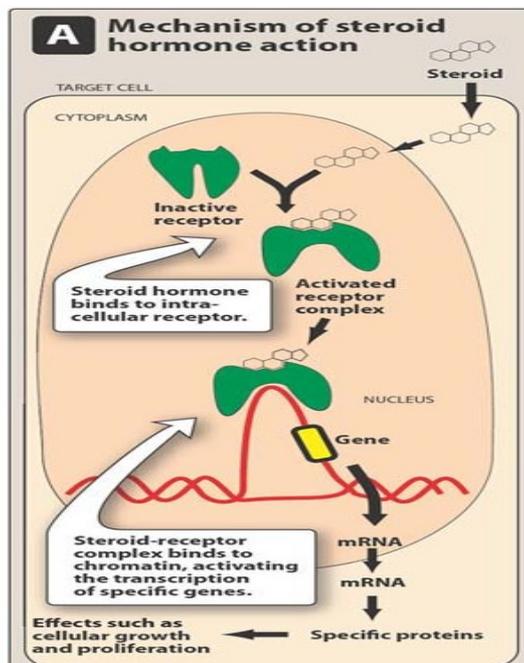
1) Glucocorticoïde

Agent hormonal	Glucocorticoïde
Indication	Tumeur du système immunitaire, cancer avec beaucoup d'œdèmes, d'inflammations.

2) Antagoniste des hormones sexuelles

Agent hormonal	Antagoniste des hormones sexuelles
Indication	Antagoniste des Œstrogènes : cancer du sein Antagoniste des Androgènes : Cancer de la prostate
<i>Chef de file</i>	Tamoxifène → Cancer du sein (très efficace++) Per os

Mode d'action	Durée du traitement d'au moins >5 ans Agit sur les recepteurs sterodiens et empeche la lésion avec l'œstradiol
Toxicité	Effets secondaires bien tolérés : bouffées de chaleur saignements vaginaux risque de thrombose veineuse à long terme : risque de developpement d'adenocarcinome de l'endometre



3) Analogue de la GnRH

Analogue de la GnRH	Leprolide
Indication	→ Cancer sein/prostate
Toxicité	Gynecomastie, impuissance, atrophie testiculaire

4) Inhibiteur de l'aromatase

Mode d'action	Durée du traitement d'au moins >5 ans Diminue la production d'œstrogènes endogènes à partir d'androgènes. Remarque : chez les femmes ménopausées, la seule source d'œstrogène est celle des surénales
Indication	Meilleur moyen de lutte contre le cancer du sein hormonaux dépendants chez les femmes ménopausées
Toxicité	Globalement bien supporté mais Douleur osseuse/musculaire (parfois peut empêcher la poursuite du traitement)

F) Thérapie ciblée

Durant les années 80-90, des efforts considérables dans le domaine de la recherche contre le cancer ont été faits. Aboutissant à la découverte d'anomalies spécifiques des cellules cancéreuses :

des modifications de gènes → mutations, translocations entraînant de nouvelles protéines (essentiellement des récepteurs membranaires de type tyrosine kinase ou des protéines intracellulaires)

Ces découvertes ont donc permis d'identifier des éléments oncogéniques, (c'est à dire susceptible à eux seul de provoquer un cancer) que l'on peut cibler grâce au développement de nouveaux médicaments:

- des anticorps, si la molécule cible est située à la surface de la cellule → suffixe « mab » pour anticorps
- des inhibiteurs enzymatiques si la cible est à l'intérieure de la cellule → suffixe « ib » pour inhibiteur de kinase intracellulaire

Table 1 | Predictive biomarkers and targeted therapies

Biomarker	Cancer type	Drug	EMA approval
BCR-ABL translocation	Chronic myeloid or acute lymphoblastic leukaemia	Imatinib	2001
		Dasatinib	2006
		Nilotinib	2007
KIT and PDGFRA mutations	Gastrointestinal stromal tumours	Imatinib	2002
HER2 amplification	Breast cancer	Trastuzumab	2000
		Lapatinib	2008
HER2 amplification	Gastric cancer	Trastuzumab	2009
KRAS mutations	Colorectal cancer	Panitumumab	2007
		Cetuximab	2008
EGFR mutations	Non-small-cell lung cancer	Gefitinib	2009
		Erlotinib	2011
ALK translocation	Non-small-cell lung cancer	Crizotinib	Not yet approved*
BRAF V600 mutation	Melanoma	Vemurafenib	2012

*USA FDA approval obtained in 2011. Abbreviation: EMA, European Medicines Agency.

Tous ces médicaments ont été mis sur le marché avec l'approbation de l'agence européenne du médicament.

• Translocation BCR/ABL, suffisante à elle seule pour provoquer une transformation tumorale. Cette recombinaison active anormalement la kinase ABL.

→ Imatinib s'administre per os au quotidien et comporte très peu d'effets secondaires. Il cible et inhibe spécifiquement l'activité enzymatique de ABL. Avant 2000, la survie était de 4 ans après le diagnostic. En 2001, changement radical du pronostic de cette maladie : Imatinib révolutionne la vie des malades atteints de leucémie myéloïde chronique, dont l'espérance de vie rejoint celle du patient sain.

On constate tout de même quelques résistances à l'Imatinib, en 2006 est donc mis sur le marché : le Dasatinib ainsi que le Nilotinib en 2007.

Il est intéressant de noter qu'un même médicament peut servir à plusieurs différentes maladies.

Par exemple : Imatinib inhibe également la kinase « kit » qui est responsable avec le récepteur PDGF(amplifié par mutation) de tumeurs gastro intestinale et de tumeurs cutanées.

• 20% des cancers du sein ont une activation via un récepteur de membrane nommé HER2. Fin 1990 développement d'un anticorps monoclonal capable d'entraîner la lyse des cellules tumorales en se liant à ces récepteurs

→ Trastuzumab fait partie du traitement adjuvant des cancers du sein surexprimant HER2

→ 2008 Lapatinib : même cible mais cette fois-ci vise l'intérieur de la cellule. La combinaison des 2 est bénéfique. On note aussi que 20% des cancers gastriques surexpriment HER 2, Trastuzumab est donc également utilisé pour le cancer gastrique.

- Dans le cancer colo rectal, on a identifié une surexpression d'un récepteur de facteur de croissance épidermal. Donc on a développé des anticorps monoclonaux contre ce récepteur. Mais cet anticorps était peu actif (20% 30% des patients seulement étaient sensibles au médicament). On s'est alors aperçu que seuls repondaient au traitement les patients ayant une mutation sur la molécule RAS.

En 2007-2008, ont donc été développés le Cetuximab et le Panitumumab destinés au cancer colo rectal comportant le gène RAS sauvage

- Dans les cancers bronchiques non à petites cellules, on observe une mutation du récepteur de l'EGF. On a donc cherché à inhiber ce récepteur. Or on a remarqué, que la réponse a été soit faible soit spectaculaire et cela chez un type de patient qui ne fumait peu/pas, des femmes, et en particulier dans la population asiatique.

- Plus récemment dans les cancers bronchiques à petites cellules, on a découvert chez 5% des patients, une translocation qui met en contact deux gènes activant une kinase intracellulaire : ALK, chez une population qui ne fume pas.

- Dernier exemple: le mélanome est une catastrophe, il n'y a pas de traitement actif à ce jour. Les chimiothérapies donnent 50% de réponse, elles sont brèves et n'augmentent en rien l'espérance de vie des patients. Chez ces 50% de malades, il y avait une mutation activatrice du gène BRAF sur le codon 600. Ces 50% de malades sont très sensibles au vemurafenib.

/!\ Beaucoup de ces médicaments ont été testés en situation métastatiques → il y a un effet transitoire avec une adaptation → Résistance.

En évaluation : Si on inhibe BRAF et MEK → Résultats très supérieurs à ce qu'on a déjà.

Et maintenant que l'encre coule !

Oyé Oyé, uiui, c'est bien MOI 150 cm de toute Puissance and I AM BACK.

Toujours aussi généreusebellegrandeélancée et cela : sur le sol OU scotchée au planfond pendant une heure dans le car du TUTO (AVE Luc) ! (quand c'est demandé aussi gentiment ... comment refuser :) Je vous avez dis que j'étais généreuse et bien sur soucieuse de mes petits compagnons. AH je vois déjà se dessiner les rayons de soleil dans vos petits cœurs miséreux. Vous avez bien raison, réjouissez vous mes fideles... car Il a sonné le temps de la **KASSEDIIIIII !!**

- Merci ma ronéoelectrice Anais, dont l'aide m'a ete si precieuse, tes notes, tes fiches, toutlaviekoï xD
- Au 4 ème ETAAAAAGGGGEEEE, vous me faite vibreerrrrr !! La gros Lard team envoie du Fat rêve, ainsi que les boobies de Sophie et les fesses d'ELiseeee (special kssedi for u même si tu vas probablement pas la lire x), sois pas jalouse JJ tmtc nos tits c'est du patééééé >__< "" !! Louise & Sophie qui bougent leur milkshake, Jerem et la danse du Looseur, Alex (je te prends sur le ring qd-tu-vx), Maximou je te cale la, c'est pour quota malgash, Sarah qui nous apprend l'art du Discount, Hugo petit bigorno, t'astoujours pas cramé toi? William qui se dit pas ya un pbe le digicode est bon hum c'est p-e le numero XD ?...
- Paul my Bitch, grooss arnakk for u, je suis encore là ! Dur durr :) La reponse est: OUI tu es condamné à ma compagnie. MAIS. c'est pas grave je te ferai un croquemonsieur et ca passera crème.
- A mes super koupines Amberr and Typhon ! Qui sont parmi nous (yeahh clapclap*) ! Je vous kiff trop kisscoolol
- A Brianichou, pcq le plus gros hold up du monde c'est de faire des cupcakes avec toi, 2H de boulot pour en bouffer 2 <333 t'es un super parrain mais c'est pcq je suis une super fillote:)
- encore une fois Merci Mère car le riz c'est everyday/every night.
- Enfin pour mon cher et tendre, fini le gnagnantismeeeeeee tu vas prendre cher à ton retour :ppppp

IgOr le WARRRRIOOOORRRRRRR

Force et Honneur