

UE3-Bases moléculaires et tissulaires des traitements
Pr Jean-Jacques Kiladjian
Lundi 13 mars de 13H30 à 15h30
Ronéotypeuse : Juliette Favier
Ronéoelectrice/ficheuse : Solène Froissardey

COURS 6 :

PHARMACOLOGIE DE L'HISTAMINE **ET LA SEROTONINE**

Le professeur a accepté de relire la ronéo. Les modifications seront publiées le plus rapidement possible. Il n'a pas précisé les questions qui pourraient tomber à l'examen mais a bien insisté sur le fait qu'il faille bien faire la différence entre les rôles et modes d'actions de l'histamine et de la sérotonine car il pourrait y avoir des pièges sur ça.

PLAN DE COURS :

I) Introduction

II) L'histamine

A) Lieux de stockage

B) Mécanisme de libération

C) Pharmacodynamie

- 1) Les récepteurs de l'histamine
- 2) Effets sur le système nerveux périphérique
- 3) Effets sur le système cardio-vasculaire
- 4) Effets sur les muscles lisses bronchiques
- 5) Effets sur l'appareil digestif
- 6) L'intoxication à l'histamine

D) Pharmacocinétique

- 1) Les antagonistes H1
- 2) Les antagonistes H2

III) La sérotonine (5 Hydroxy-tryptamine)

A) Synthèse et stockage

B) Pharmacodynamie

- 1) Effet sur le système nerveux
- 2) Effet cardio vasculaire
- 3) Effet plaquettaire
- 4) Effet sur le tube digestif

C) Pharmacocinétique

- 1) Les agonistes de la sérotonine
- 2) Les antagonistes de la sérotonine

I) Introduction :

L'histamine et la sérotonine sont des **amines biogènes** : ils possèdent une fonction amine et ils sont synthétisés dans un organisme vivant). Ce sont des produits qui dérivent d'acides aminés essentiels : l'histidine pour l'histamine et le tryptophane pour la sérotonine.

Ce sont également des **autacoïdes**, c'est-à-dire qu'ils agissent comme une hormone locale, qui va être sécrétée et aura une action très brève à proximité de leurs cellules cibles.

II) L'histamine :

L'histamine est synthétisée à partir de l'**histidine** (retrouvée dans de nombreuses plantes, composant de venin, sécrétions urticantes) mettant en jeu un certain nombre d'enzymes. Il est important de retenir que **sa dégradation passe par la MAO**. Lorsque l'histamine est synthétisée, elle aura deux devenir possibles. Soit elle va être emmagasinée de manière plus ou moins stable. Cela peut durer assez longtemps comme dans les mastocytes soit être relativement bref comme dans les neurones où elle a une demi-vie courte. Soit elle sera excrétée et rapidement éliminée par la MAO.

Elle joue un rôle dans :

- **La réaction allergique +++**
- **La réaction inflammatoire**
- **La sécrétion acide gastrique**
- **La neuroméiateur et neuromodulateur de la fonction cérébrale.**

Son excrétion est augmentée dans un certain nombre de pathologies, non détaillées dans ce cours, dans lesquelles on observe une prolifération des cellules qui accumulent l'histidine, comme les mastocytes et basophiles. Les **mastocytes** représentent une catégorie de globules blancs, dans la famille des granuleux. Ils sont très rares et retrouvés essentiellement au niveau de la peau et des muqueuses... Donc au niveau des **zones de contact avec l'extérieur**.

A) Lieux de stockage :

Il existe 3 grands lieux de stockage de l'histamine :

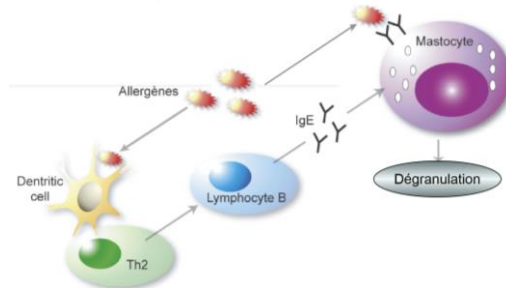
- ➔ **Les mastocytes (et basophiles) : Principal lieux de stockage+++.** L'histamine est liée à des protéines notamment l'**héparine** (protéine endogène ayant notamment des propriétés anticoagulantes importantes) qui stabilise et maintient l'histamine dans ses granules de stockage. L'activation des mastocytes entraîne une dégranulation des mastocytes et donc une libération de l'histamine sous forme d'amine active (séparée de l'héparine) qui va agir sur les tissus environnants. Ces cellules sont surtout localisées dans les zones « à risque » de lésion tissulaire (nez, bouche, pied, tube digestif...).
- ➔ **Les neurones histaminergiques dans le SNC :** elle agit comme un neuroméiateur avec un rôle important dans le **maintien à l'éveil du cerveau** et à moindre degré dans la régulation thermique, pondérale, cardio vasculaire et dans le contrôle endocrinien.
- ➔ **Les cellules entérochromaffines de l'estomac :** elle favorise la **sécrétion** par les cellules pariétales des muqueuses **d'acide gastrique**.

B) Mécanisme de libération :

Il existe 3 mécanismes de libération de l'histamine :

- ➔ **Immunologique : le plus important+++.** La présentation d'un **allergène** à des lymphocytes T, qui vont activés des lymphocytes B entraînant la synthèse **d'anticorps IgE** se fixant à la

surface des mastocytes (sensibilisation des cellules). Si l'allergène se présente à nouveau, il y aura une **dégranulation de ces mastocytes préalablement sensibilisé** à l'allergène et donc production d'histamine. Il y a également une dégranulation d'autres substances (médiateurs de l'inflammation) en dehors des granules et libération d'ATP. Cette action est très locale ; avec un effet paracrine sur les mastocytes environnant. L'histamine est un médiateur des réactions allergiques immédiates de type I.



- **Rôle dans l'inflammation aiguë : vasodilatation** (permet la sortie de facteurs nécessaire à la réaction inflammatoire) et **chimiotactisme** (PPN,PNEo...) : rôle dans la **réaction allergique immédiate** pour recruter des facteurs aussi bien circulants que cellulaires sur le site de la réaction inflammatoire. .
- **Rétrocontrôle négatif par l'histamine** qui bloque activation des mastocytes par l'allergène (via les récepteurs H2) : permet de limiter l'intensité de la réaction allergique.
- ➔ **Mécanique** : Ecrasement ou compression de mastocytes qui entraîne une dégranulation.
- ➔ **Chimique** : Il existe des substances qui **déplacent la fixation de l'histamine a l'héparine** directement et sans sensibilisation préalable. Ex : **produits de contraste**, morphine, ATB...

C) La pharmacodynamie :

1) Les récepteurs de l'histamine :

L'histamine a **3 principaux rôles biologiques** : l'inflammation et l'allergie, la sécrétion d'acide gastrique et neurotransmetteur au niveau du SNC et périphérique. Ces mécanismes passent par différents types de récepteurs allant de **H1 à H4**. Ce sont des récepteurs **couplés aux protéines G** à 7 domaines transmembranaires et nous allons ici voir les récepteurs **H1, associés à une protéine Gq** (avec activation de la PLC) et **H2, associés à une protéine Gs** (avec activation de l'adénylate cyclase).

Les quatre types de récepteurs histaminiques		
Type	Localisation	Fonction
H ₁	muscles lisses	contraction des muscles lisses, bronchoconstriction
	endothélium	vasodilatation, séparation des cellules endothéliales, responsable de l'urticaire et des douleurs dues aux piqûres d'insectes
	système nerveux central	maintien de l'état de veille
H ₂	paroi de l'estomac (+ coeur)	régulation de la sécrétion de l'acide de l'estomac (+ effets cardiaques)
H ₃	autorécepteurs présynaptiques des neurones centraux	inhibe la libération de l'histamine, acétylcholine, noradrénaline, sérotonine...
H ₄	cellules hématopoïétiques périphériques et de la moelle osseuse	- Chimiotaxie des éosinophiles et mastocytes à l'histamine - libération d'IL-16 des lymphocytes T CD8

On a donc **4 tissus cibles** pour ces 2 récepteurs à retenir.

Il n'existe pas de sous familles de récepteurs, contrairement à la sérotonine comme nous allons le voir plus loin.

2) Effet sur le système nerveux périphérique :

L'histamine est un puissant **stimulant des terminaisons nerveuses sensibles** via les récepteurs **H1** et font remonter les sensations de douleurs et prurit. C'est également une composante importante de la réponse urticarienne et des réactions aux **piqûres d'insectes ou d'orties**. Ex : piqure d'insecte -> active mastocytes -> sécrétion d'histamine-> fixation au RCPG

3) Effet sur le système cardio vasculaire :

- Il n'y a pas d'effets majeurs mais en cas d'injection d'histamine par voie veineuse on observe une **hypotension et une tachycardie directe** (sur les cellules cardiaque) et **reflexe** (entraînée par la chute de tension) via des effets des **vasodilatateurs artériolaires** au niveau des récepteurs H1 et H2. La vasodilatation entraîne des céphalées et des rougeurs au visage (flush).
- L'augmentation de la **perméabilité des vaisseaux** (pour permettre l'extravasation des facteurs de l'inflammation) entraîne l'apparition d'**œdèmes**.
- La vasodilatation est augmentée par la stimulation par l'histamine de la **libération de monoxyde d'azote** par les cellules endothéliales.
- On observe également une **augmentation** de la contractilité et de la FC via les récepteurs **H2** et **diminution** de la contractilité via les récepteurs **H1** (effet peu marqué).
- **Choc histaminique : rougeur, œdème, hypotension et tachycardie.**

4) Effet sur les muscles lisses bronchiques :

On observe un effet **bronchoconstricteur** variable selon les patients. Il y aura peu d'effet chez sujets sains alors que chez les patients **asthmatiques** qui ont une **hyperréactivité à l'histamine**, il y aura une crise d'asthme.

5) Effet sur l'appareil digestif :

- Sur les **récepteurs H1** du muscle lisse de la **paroi intestinale** : stimulation du **péristaltisme** qui peut entraîner des diarrhées à forte dose.
- Sur les **récepteurs H2** à la surface des cellules **entérochromaffines** (sous l'effet de la gastrine): stimulation des cellules pariétales qui entraîne l'excrétion de pepsine et d'ions H⁺ ce qui **favorise l'acidité gastrique**. On essayera donc de bloquer cet effet par des anti H2.

Remarque : L'histamine a d'autres effets moins importants sur d'autres muscles lisses comme sur l'œil et le tractus urinaire ou les contractions chez la femme enceinte.

6) Intoxication à l'histamine :

Il s'agit d'une **pseudo intoxication alimentaire** due à l'ingestion de forte concentration d'histamine contenue dans les aliments. Les aliments pouvant induire ces intoxications possèdent les caractéristiques suivantes :

- Ce sont des aliments riches en histidine (poissons, fermentation de fromage, chocolat)
- Ils contiennent bactéries qui synthétisent l'histidine décarboxylase
- Ils possèdent des caractéristiques particulières, de pH notamment, liées à une mauvaise conservation des aliments.

L'effet est **rapide** après l'ingestion (généralement 1h après) avec le tableau clinique suivant :

- Un effet **vasodilatateur** (flush sur le visage et cou avec rougeur, œdèmes, bouffées de chaleurs)
- Des **signes généraux** (céphalées, palpitations)
- Des **symptômes digestifs** (diarrhées, douleurs abdominales mais pas de vomissements ou nausées)

Ce tableau clinique permet notamment de distinguer cette intoxication d'une gastro entérite où l'on n'observe pas de flush par exemple.

- *Enfin, il existe certaines formes d'intoxication indirectes à l'histamine, dues à la conversion de l'histidine en histamine par des décarboxylases microbiennes (poissons ++). associant vasodilatation flush, œdème, brûlure dans la gorge, rougeur et des signes généraux.*

D) **La pharmacocinétique :**

L'utilisation clinique en pratique de l'histamine comme médicament est nulle sauf pour le **test d'hyperréactivité bronchique de l'EFR**. Néanmoins on utilise divers antagonistes de l'histamine tels que :

- Les antagonistes physiologiques de l'histamine comme l'adrénaline (agissant via des récepteurs différents et ayant des effets opposés) : traitement du choc allergique
- Les inhibiteurs de la libération d'histamine (diminution de la dégranulation) comme le cromoglycate (traitement de l'asthme)
- Les antagonistes de récepteurs de l'histamine, ce sont eux qui sont essentiellement utilisés en clinique

1) Les antagonistes H1 :

- Les anti H1 permettent de lutter contre les effets des récepteurs H1 que sont :

- **la réaction allergique et urticaire++++**

- **la bronchoconstriction**

- **la contraction intestinale**

- **l'augmentation de la vigilance**

- Il existe deux types d'anti H1 :

- De **1^{ère} génération**, qui possèdent un **effet sédatif** et anticholinergique. Ils ont une durée d'action de 4h à 6h.

- De **2^{ème} génération**, qui passent beaucoup moins dans le SNC (donc qui ont un effet sédatif moindre) mais qui ont une action plus prolongée : de 12h à 24h.

- Ce sont des médicaments disponibles par **voie orale à action rapide**. Ce sont des antagonistes compétitifs, donc réversibles, et non spécifiques : ils peuvent interagir avec d'autres types de récepteurs (ex : Rc muscariniques). De plus, ils n'entraînent **pas d'effet H2 collatéral**.
- La principale indication pour ces médicaments est la **réaction allergique++++, en prévention et traitement de la rhinite et l'urticaire**. On utilise aujourd'hui essentiellement des anti H1 de 2^{ème} génération car ils sont aussi efficaces et ont moins d'effets sur la vigilance.
- Les anti H1 sont cependant inutiles dans asthme car la bronchoconstriction induite n'est pas suffisante.

- Il existe aussi des effets non liés à la fixation sur les récepteurs H1 comme :
 - l'effet sédatif, *par ceux de première génération. Cet effet est variable suivant les composés et les sujets.*
 - l'effet antiémétique, utilisés dans le mal des transports et la grossesse.
 - *Anesthésiant local, anti-parkinsonien et parfois un effet excitant sur les enfants et en cas de surdosage*
- Il existe une toxicité modérée, notamment liée au risque de sédation/diminution de la vigilance.
- Enfin, il faut prendre en compte le **risque d'interactions médicamenteuses**. Les anti H1 font l'objet d'un **fort métabolisme hépatique**, du fait de l'action du cyt P450. Ils seront donc sujets à des interactions avec d'autres médicament utilisant cette voie, et notamment ceux interférant avec le CYP3A4. *On a aussi une biotransformation trop lente, augmentation des taux plasmatiques, risque d'arythmie cardiaque (allongement QT)*

2) Les antagonistes H2 :

- Ces médicaments ont connu leur heure de gloire mais sont beaucoup moins utilisés aujourd'hui, depuis l'apparition de la pompe à proton et des ATB. Elle reste une des classes de médicaments les plus prescrites aux USA. Ces anti H2 ont pour but de **diminuer la sécrétion d'acide gastrique et de pepsine**. *Ils ont peu d'effet sur le muscle gastrique.*
- D'un point de vue pharmacologique, ils ont une **biodisponibilité variable** en fonction des individus (30-100%). Ils ont une demi-vie courte, de 1 à 4h, et font essentiellement l'objet d'une élimination rénale. Ce sont des **antagonistes compétitifs, réversibles et spécifiques**.
- Ils sont indiqués aujourd'hui en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'ulcère gastro duodéal, des œsophagites et reflux ainsi que des états d'hypersécrétion (Syndrome de Zollinger Hellison).
- La **toxicité** liée aux antagonistes H2 est modérée et n'est **pas fréquente**. Ils peuvent aussi faire l'objet d'interaction médicamenteuse avec les molécules interférant avec la P450. Il faut enfin faire preuve de précaution dans leur prescription chez les **insuffisants rénaux**, du fait de le fort métabolisme rénal.

IV) La Sérotonine (5 Hydroxy-tryptamine) :

La sérotonine fut découverte comme un **agent vasoconstricteur favorisant la coagulation**, libéré par le caillot dans le sérum. En même temps, fut découvert une autre molécule appelée l'**entéramine**, un facteur stimulant les muscles lisses digestifs. On s'est ensuite aperçu, en 1951, qu'il s'agissait en réalité de la **même molécule** qui dérivait du tryptophane.

La sérotonine dérive donc d'un acide aminé essentiel qu'est le **tryptophane**. On la retrouve dans les plantes, les tissus animaux, le venin ou les piqûres d'insectes. Après sa synthèse, elle est stockée puis rapidement **dégradée par la MAO**, qui est d'ailleurs la cible de certains traitements anti sérotoninergiques (nous le verrons plus loin dans le cours)

A) Synthèse et stockage :

- ➔ **Dans les cellules entérochromaffine du tube digestif :** immense majorité **quantitativement**, mais on n'en connaît pas réellement l'utilité à part une action modérée sur la motilité intestinale.

- ➔ **Dans les neurones cérébraux** : représente 5% de la sérotonine synthétisée dans l'organisme mais c'est là qu'ont lieu ses **principaux effets** (sur lesquels on essaye d'agir en thérapeutique). On la trouve dans deux endroits :
 - au niveau de la **glande pinéale** comme précurseur de la mélatonine
 - au niveau du **raphé** dans deux zones différents : le bulbe qui d'où partent des neurones qui innervent la moelle épinière et dans le pont et le mésencéphale d'où partent des neurones qui vont innerver le cerveau directement. Il s'agit donc du lieu de synthèse, stockage et libération de la 5-HT neurotransmetteur qui aura des rôles multiples sur : l'humeur, le sommeil, l'appétit, la température, la douleur, la PA et les vomissements.
- ➔ **Dans les plaquettes** : très peu, *elles concentrent la 5-HT par mécanisme de transport actif.*

Lors de sa dégradation par la MAO, elle peut être métabolisée en acide **5-hydroxy-indol-acétique** (5-HIAA) dont le **dosage dans urines permet d'avoir un reflet de l'activité de la sécrétion de sérotonine** Ex : L'excrétion urinaire des 24h de 5-HIAA est un test diagnostique pour tumeurs synthétisant 5-HT comme les carcinoïdes.

B) Pharmacodynamie :

La sérotonine possède agit sur de nombreux récepteurs (couplés au protéines G) et possède un grand nombre d'effets:

1) Effets sur le système nerveux :

Les effets sont nombreux et complexes. Ceux qui nous intéressent en thérapeutiques sont ceux sur :

- **L'humeur** : rôle dans la dépression)
- **Le sommeil** : en lien avec la mélatonine.
- **Les vomissements** : lorsque la paroi digestive est lésée, à la suite d'une chimiothérapie par exemple, elle sécrète de la sérotonine qui va aller se fixer sur les récepteurs des terminaisons nerveuses situées dans l'estomac. Ces terminaisons nerveuses sont sensible aux agents reconnus comme un danger par l'organisme et activent des voies afférentes qui remontent jusqu'au centres de vomissement. On aura alors des voies efférentes qui enverront un signal de vomissement afin d'expulser l'agent. Ex : les **sétrons** sont des médicaments qui joue dessus.
- **La douleur et le prurit.**
On observe donc des actions variables selon la localisation des récepteurs dans le SN : au niveau du cortex frontal →dépression et agitation, au niveau des centre du sommeil et au niveau du cervelet et de l'hypothalamus→ idées suicidaires, culpabilité.

2) Effets cardio vasculaire:

Comme pour l'histamine, il n'y a pas d'effet majeur, mais on observe tout de même des effets qui varient selon les récepteurs et leur localisation.

- **Vasoconstriction** par effet direct sur les **muscles lisses**
- **Vasodilatation** sur le **muscle squelettique et le cœur.**
- Effet à peu près constant au niveau des veines : **veinoconstriction.**
- **Effets directs chronotrope et inotrope positifs**
- **Bradycardie réflexe** via le 5-HT₃ des terminaisons vagales situé dans le lit vasculaire coronarien.

3) Effets plaquettaire :

La sérotonine **favorise l'agrégation plaquettaire** via le 5-HT₂. Au cours de l'activation plaquettaire, il y a un relargage de sérotonine par les plaquettes lors de leur agrégation. Ce n'est donc pas un facteur agrégeant en soit mais un facteur favorisant l'occlusion vasculaire en cas de brèches vasculaire, qui se met en place une fois que les plaquettes sont activées.

4) Effets sur le tube digestif :

La sérotonine agit comme un **puissant stimulant des muscles lisses digestifs**, elle augmente le **péristaltisme** et les sécrétions digestives en favorisant la libération d'autres neurotransmetteurs du système nerveux digestif (acétylcholine).

C) Pharmacocinétique :

Contrairement à l'histamine où les traitements étaient basés sur des antagonistes, on utilise **principalement des agonistes** pour la sérotonine. En effet, c'est par exemple le manque de sérotonine qui entraîne les phénomènes de dépression. On va donc chercher à rétablir une concentration de sérotonine normale lorsqu'elle est déficiente.

1) Les agonistes de la sérotonine :

La **sérotonine n'est pas utilisée comme médicament** donc on utilise des méthodes qui miment son effet sérotoninergique. 3 mécanismes sont utilisés en thérapeutique:

➔ **Les agonistes sélectifs de sous types de récepteurs** de la sérotonine :

- Les agonistes 5-HT_{1A} (BUSPIRONE) qui sont des **anxiolytiques non benzodiazépiniques**.
- Les agonistes 5-HT_{1B} et D : les « **triptans** », qui sont actifs contre la **migraine** et les algies vasculaires de la face. Ils entraînent une vasoconstriction des vaisseaux cérébraux et méningés. *Leur biodisponibilité est comprise entre 15 et 80%*.

Ils sont contre indiqués dans les cardiopathies ischémiques, angor, maladies vasculaires, insuffisance rénale...

Il faut également **tenir compte de leurs interactions** possibles avec l'ergotamine et les IMAO car leur association peut entraîner un effet sérotoninergique trop puissant.

➔ **L'inhibition de la recapture de la sérotonine** libérée dans la synapse:

- Via les anciens antidépresseurs tricycliques= imipraminiques, qui inhibent la recapture de NA et de sérotonine. *Ex : Imipramine, amitryptiline, clomipramine*
- Via des **inhibiteurs sélectifs** de la recapture de la sérotonine plus récents. *Ex : Fluoxetine, paroxetine, citalopram*

➔ **L'inhibition du catabolisme de la sérotonine par la MAO** via les IMAO :

- Inhibiteurs de la MAO de type A : la MAO A dégrade la sérotonine, la noradrénaline et la tyramine et est donc impliquée dans la dépression → **IMAO A indiqués comme antidépresseurs**.
- Inhibiteurs de la MAO de type B, la MAO B dégrade la dopamine → **IMAO B indiqués dans la maladie de Parkinson**.

Les IMAOs augmentent donc les stocks des monoamines et sensibilisent les patients au sympathomimétiques.

Enfin les IMAOs interagissent avec les autres sérotoninergiques entraînant un syndrome sérotoninergique. **Il faut donc faire très attention à l'association de ces 3 classes d'agonistes à la sérotonine.**

Le syndrome sérotoninergique peut apparaître sous 2 formes :

➔ **Bégnine** : qui évolue rapidement après arrêt des médicaments

- ➔ Formes **beaucoup plus graves** avec des manifestations surtout psychique mais aussi motrices. On a alors un **tableau clinique extrêmement grave**. Pour porter le diagnostic de syndrome sérotoninergique il faut :
- réussir à mettre en évidence que les signes sont apparus en même temps que l'administration ou l'augmentation de médicaments pro sérotoninergique.
 - éliminer les **diagnostics différentiels**, notamment infectieux et métaboliques.

Dans ces formes graves, la **prise en charge est surtout symptomatique** :

- Benzodiazépines si agitation, convulsions, rigidité
- Ventilation, curarisation si nécessaire
- Pas d'antidotes pour tous ces antidépresseurs et la mise en dialyse est peu utile (volume de distribution important, forte liaison aux protéines)

On observe en général, évolution favorable en 24 à 48h, mais potentiellement mortelle.

2) Les antagonistes de la sérotonine :

On utilise des antagonistes de la sérotonine pour **lutter contre les vomissements** induits par la chimiothérapie. Les médicaments utilisés sont des SETRON, ils sont **très efficaces**. Ce sont des antagonistes du 5-HT₃ qui ont pour but de bloquer l'effet de la sérotonine au niveau de l'estomac.

DEDICACES :

A ma roneoficheuse et costagière depuis le début de la P2 Solène, pour toutes ces fois où tu m'a sauvé de la déshydratation le mardi et pour avoir supporté un monologue nocturne

A Claire, ma Licorne d'amour qui cligne de l'œil pour jouer de la trompette et qui m'a soutenue au ski lors de notre promenade en tire fesse!

A Julie, pour sa bonne humeur matinale et ses surnoms auxquels je ne m'habituerai jamais je pense

A Victor, pour son soutien dans mon combat pour la protection des animaux (particulièrement les loutres opprimées)

A Quentin, pour tous les thés qu'on a pu boire à pas d'heure (et à celui qui s'est renversé :p) et son soutien pour ma « campagne »

A Christelle, toujours avec moi dans les situations les plus flippantes et embarrassantes

A Adrien, pour toutes les fois où tu mettais 45min à rentrer chez toi et pour cette mémorable entrée dans l'appart au ski en rentrant de soirée

A Madalin, pour ses imitations un poil stéréotypées des italiens

A Cyrielle, pour sa détermination incroyable à obtenir des diapos

A Anaëlle, pour toutes ses pommes vertes et abricots secs

A Chloé, sans qui je ne serais peut-être jamais arrivée en stage infirmier

A Marie H, pour les crêpes qu'on a inventées et pour ton super dictaphone

A Sixtine, pour sa ponctualité et tous nos fous rires en stage

A Dîna, la seule marraine qui est motivée et nourrie par sa fillote

A Emma S et Emma F, toujours au taquet le vendredi à 18h même si on est toutes claquées

Au Med'sing, avec qui j'ai vécu une expérience inoubliable tout le long de l'année et particulièrement au DGT

A la fanfare, cette famille qui m'a fait découvrir les joies du saxo, des contrats sous la pluie, des surnoms improbables et à toutes les belles rencontres qu'elle m'a permis de faire

Au tuto et à tous ses membres pour le travail formidable qu'ils fournissent, leur gentillesse et pour l'ambiance toujours si chaleureuse au local: "vous dégagez maintenant" (Armand cette phrase te rappelle quelque chose? :p)

Et enfin, un petit mot pour ma famille qui m'a soutenu (et plutôt supporter certaines fois) durant ma P1