



# Biocell' Tut rentrée 2014-2015

**Le Cytosquelette  
Mitose  
& Progéria**

1

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

# LE CYTOSQUELETTE

## ○ PLAN

1. MICROFILAMENTS
2. MICROTUBULES + MITOSE
3. FILAMENTS INTERMÉDIAIRES
4. PROGÉRIA

# INTRODUCTION

- Le **cytosquelette** c'est :
  - ✓ Le squelette de la cellule
  - ✓ Permet le maintien de la forme
  - ✓ Permet déplacements et mouvements
  - ✓ 3 types de filaments associés aux protéines

# 1. Les microfilaments

## ○ STRUCTURE:

1. Composés d'actine, sous la forme de monomère d'actine G
2. La polymérisation est spontanée en actine F
3. Les MF sont polarisés (pôle +/-)

# 1. Les MF

## ○ LE PÔLE +

- ✓ Associé à une molécule d'ATP
- ✓ La polymérisation y est la plus rapide (MAJORITAIREMENT)

## ○ LE PÔLE –

- ✓ Associé à une molécule d'ADP
- ✓ La dépolymérisation y est la plus rapide (MAJORITAIREMENT)

# 1. Les MF

## ○ **Protéines associées**

### ➤ **La Profiline**

- Favorise la polymérisation
- Libérée dans le cytosol après signal extracellulaire

### ➤ **La thymosine bêta 4 :**

- favorise la dépolymérisation
- Liée à l'actine G monomérique

# 1. Les MF

## ○ Molécules toxiques :

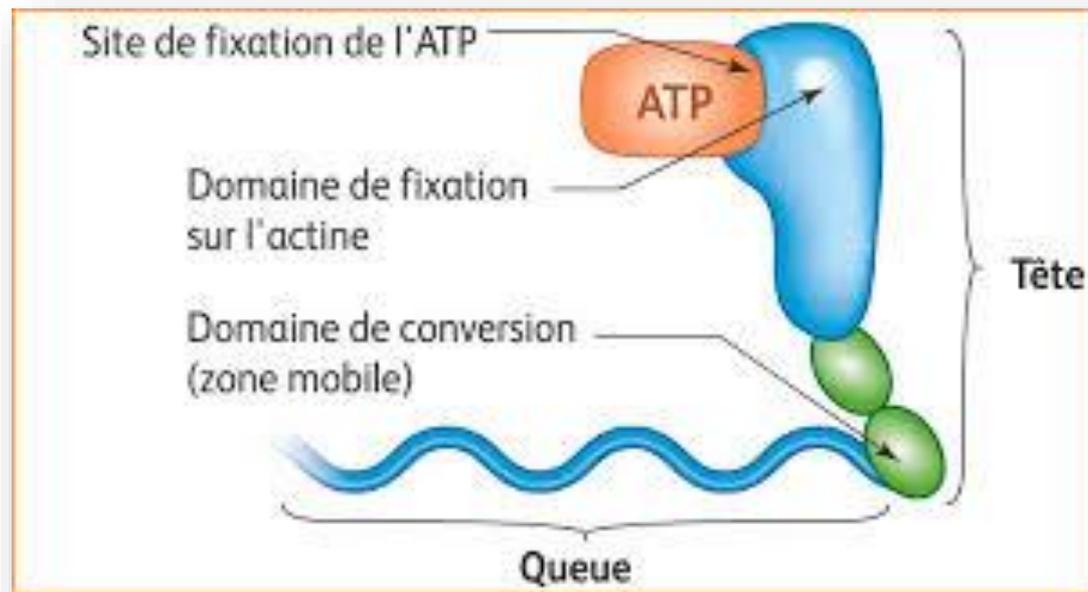
- ✓ La **cytochalasine** : bloque la polymérisation, favorise la dépolymérisation
- ✓ La **phalloïdine** : bloque la dépolymérisation, excès de polymérisation -> rigidité de la cellule.

# 1. Les MF

- Les moteurs : **LES MYOSINES**
- Possèdent toutes une **structure similaire**
- Composées de :
  - ✓ **2 têtes** “lourdes” à activité ATPase
  - ✓ **1 tige** “légère” donnant la spé d'action

# 1. Les MF

- Les différents types de myosines

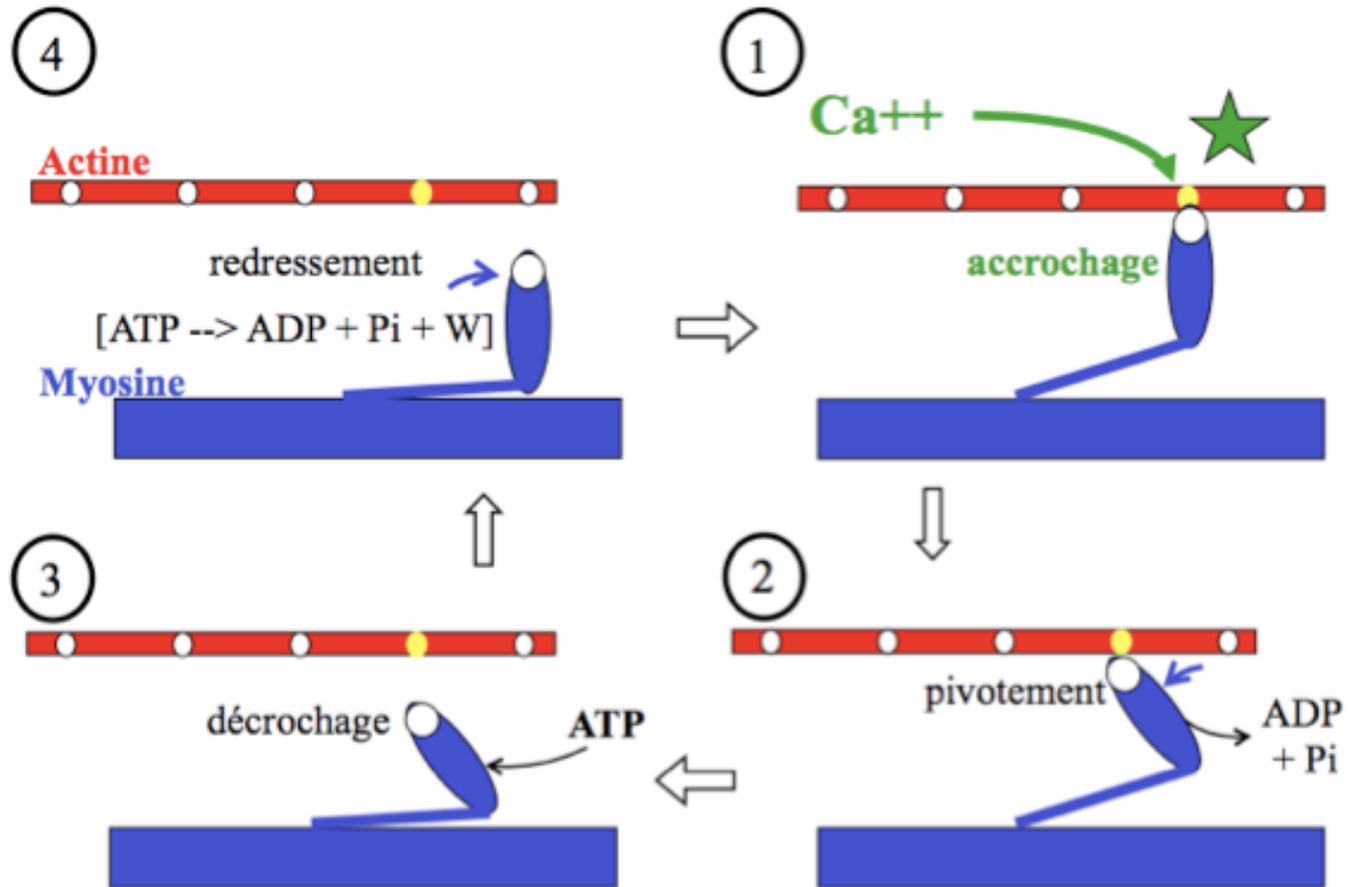


# 1. Les MF

- Les différents types de myosines
  - **Myosine 1 et 5 :**
    - Associées à la membrane plasmique
    - Permet le transport vésiculaire
  - **Myosine 2 :**
    - Responsable de la contraction musculaire

# 1. Les MF

## ● Fonctionnement de la **myosine 2** :



OU  
vente est interdite.

# 1. Les MF

- La motilité cellulaire : le **fibroblaste**
  - Disposé sur un boîte de Pétri (imitant la MEC)
  - **Plusieurs points focaux** d'adhésion
  - **Déplacement** : le premier point focal se détache, extension cytoplasmique puis nouveau point focal
  - **Translocation** du corps cellulaire
  - **Rétractation** du point focal le plus ancien

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

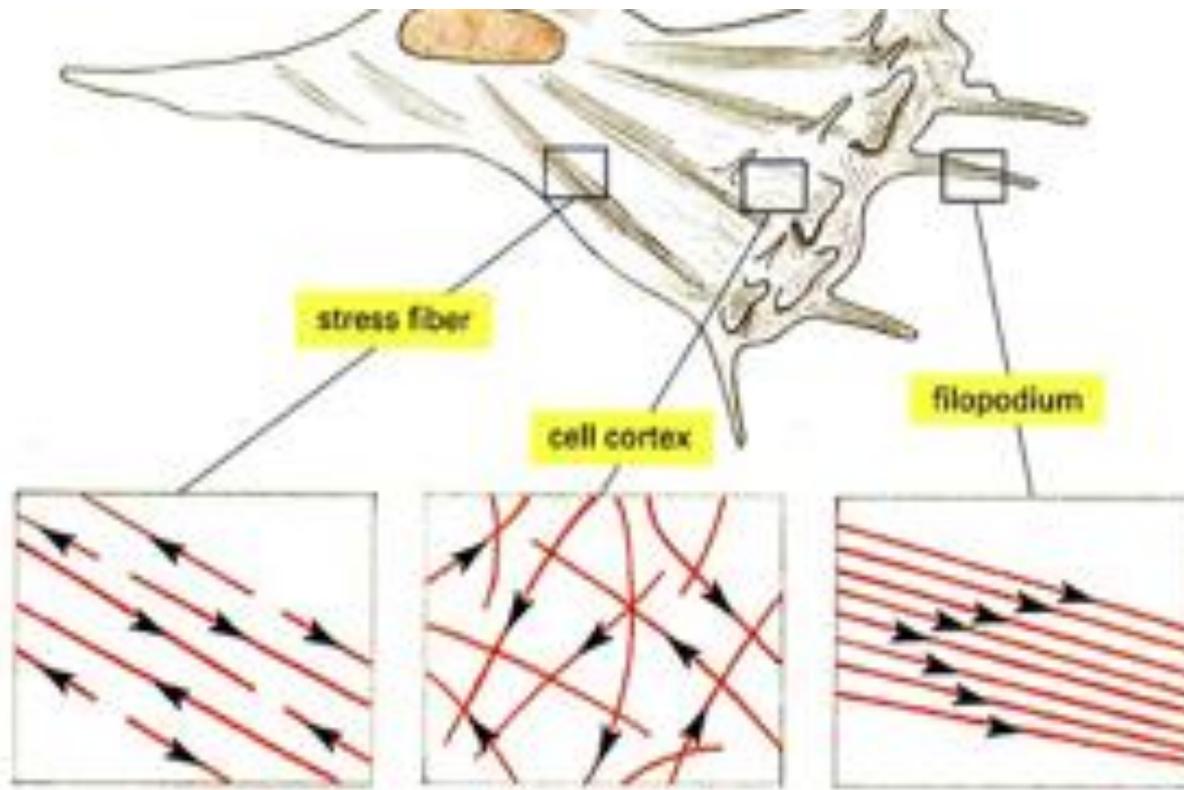
# 1. Les MF

- Ces mouvements s'accompagnent d'une **reformation** et d'un **réarrangement** des MF d'actine

# 1. Les MF

- Trois types d'organisation des MF
  - Le **faisceau large** (=câble de stress)
  - Le **réseau** (=cortex)
  - Le **faisceau serré**

# 1. Les MF



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

# 1. Les MF

## ○ LE FAISCEAU LARGE

### ➤ Protéines associées :

- **Intégrines** : fibronectine/MEC
- **Protéines d'ancrage** : vinculine et thaline
- **Myosine 2** : rôle dans la rétractation et la tension

# 1. Les MF

## ○ LE RÉSEAU

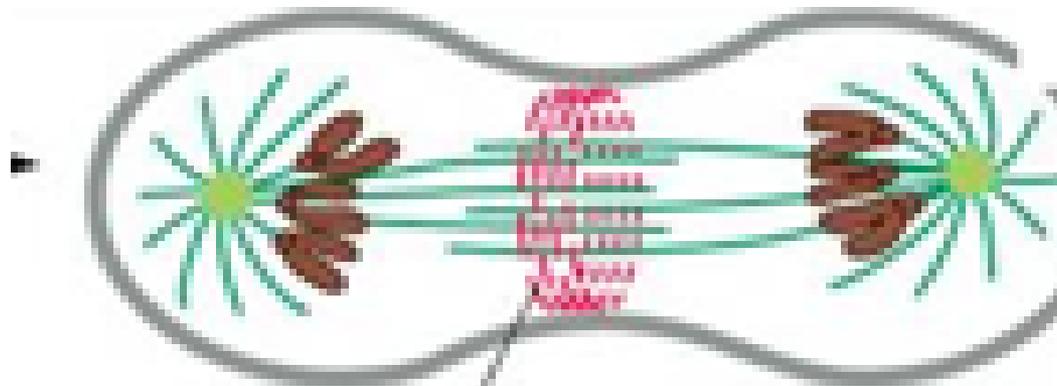
- Protéines associées :
  - **Filamine** : assure la formation en réseau
  - **Gelsoline** : se fixe au pôle + et bloque la polymérisation sous l'impulsion du  $\text{Ca}^{2+}$   
-> gélification du réseau.

# 1. Les MF

## ○ LE FAISCEAU SERRÉ

- Protéines associées :
  - **Filine et fimbrine** : pontage entre filaments (caractère serré)
  - **Myosine 1** : lien avec la mb plasmique, responsable de la locomotion et de l'extension des lamellipodes (<3)

# 1. Les MF



actin and myosin filaments of the  
contractile ring

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

# 1. Le MF

## o La cytokinèse

- ✓ En fin de mitose : séparation en deux cellules filles.
- ✓ Un **anneau contractile** de MF va venir étrangler le cytoplasme.
- ✓ La contraction est effectuée par la **myosine 2**.

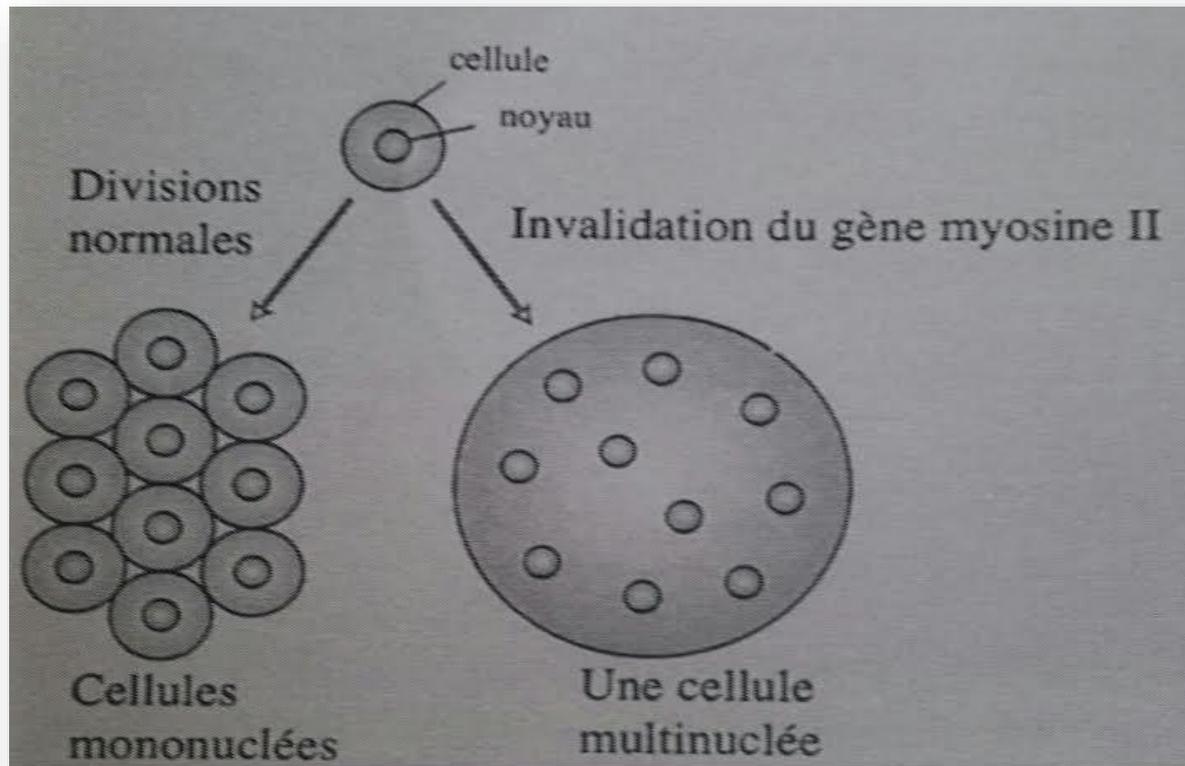
# 1. Les MF

## ○ Démonstration :

- ✓ On suppose que la myosine 2 est **INDISPENSABLE** à la division cellulaire.
- ✓ *Comment faire pour démontrer la nécessité absolue d'un élément ?*

# 1. Les MF

- Qu'observe-t-on ?



# 1. Les MF

- Dans la cellule au gène **invalidé** :
  - ✓ La **cytocinèse** n'a **pas** eu lieu
  - ✓ La caryocinèse a bien eu lieu

# 1. Les MF

- Dans la cellule au gène **toujours** présent :
  - ✓ La caryocinèse a eu lieu **normalement**
  - ✓ La cytokinèse a eu lieu **normalement**

# 1. Les MF

## ○ **DONC**

- On démontre que la myosine 2 est **INDISPENSABLE** pour la **cytocinèse**
- On démontre que la myosine 2 **N'A PAS** de rôle dans la **caryocinèse**

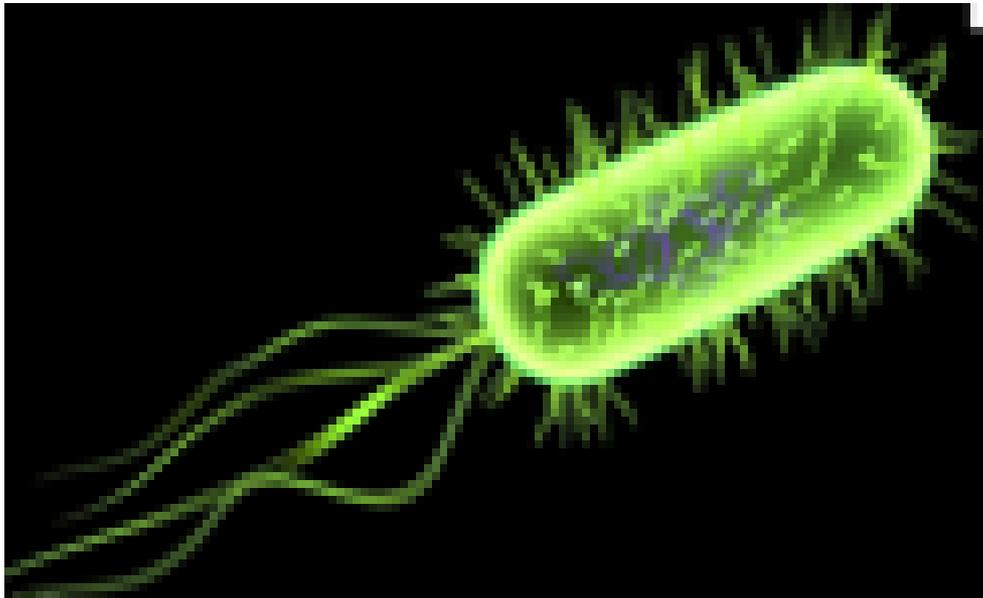
# 1. Les MF

- Rôle structural des MF
- ✓ On les retrouve au niveau des épithéliales :
  - **Jonctions serrées et adhérentes**
  - Associées au **cadhérines + vinculine** et **caténines**
  - Au niveau des entérocytes, les faisceaux serrés forment les **microvillosités**

# 1. Les MF

- Pathologie : **La Listeria Monocytogène**
  - Ce sont des **micro-organismes** détournant les MF de leurs fonctions.
  - A la place d'être phagocytées, les bactéries entrent dans la cellule et volent ses **monomères d'actine** pour s'en faire une **queue**.

# 1. Les MF



#mamansponeys&télomères  
<3

## 2. Les microtubules

### ○ STRUCTURE

- ✓ Assemblage de monomère de **tubuline**.
- ✓ A partir du **centrosome**
- ✓ Structure très **polarisée**
- ✓ Rôle dans le **transport** des neurotransmetteurs et dans la **mitose** (*détaillés plus loin*)

## 2. Les microtubules

### o Le centrosome :

- **NON** délimité par une membrane
- Formé de **deux centrioles** accolés perpendiculairement l'une à l'autre (**angle droit**)
- **TOUJOURS** associé au Golgi et proche de la mb nucléaire : **axe noyau-centrosome-golgi**.

## 2. Les microtubules

- **Le centrosome :**

- Constitué de **9 triplets** de MT spéciaux :
- Constitués de **tubuline gamma**.

*Nb : MT = tubuline  $\alpha$  et  $\beta$  ; Centrioles et Matrice Péri-centriolaire = tubuline  $\gamma$*

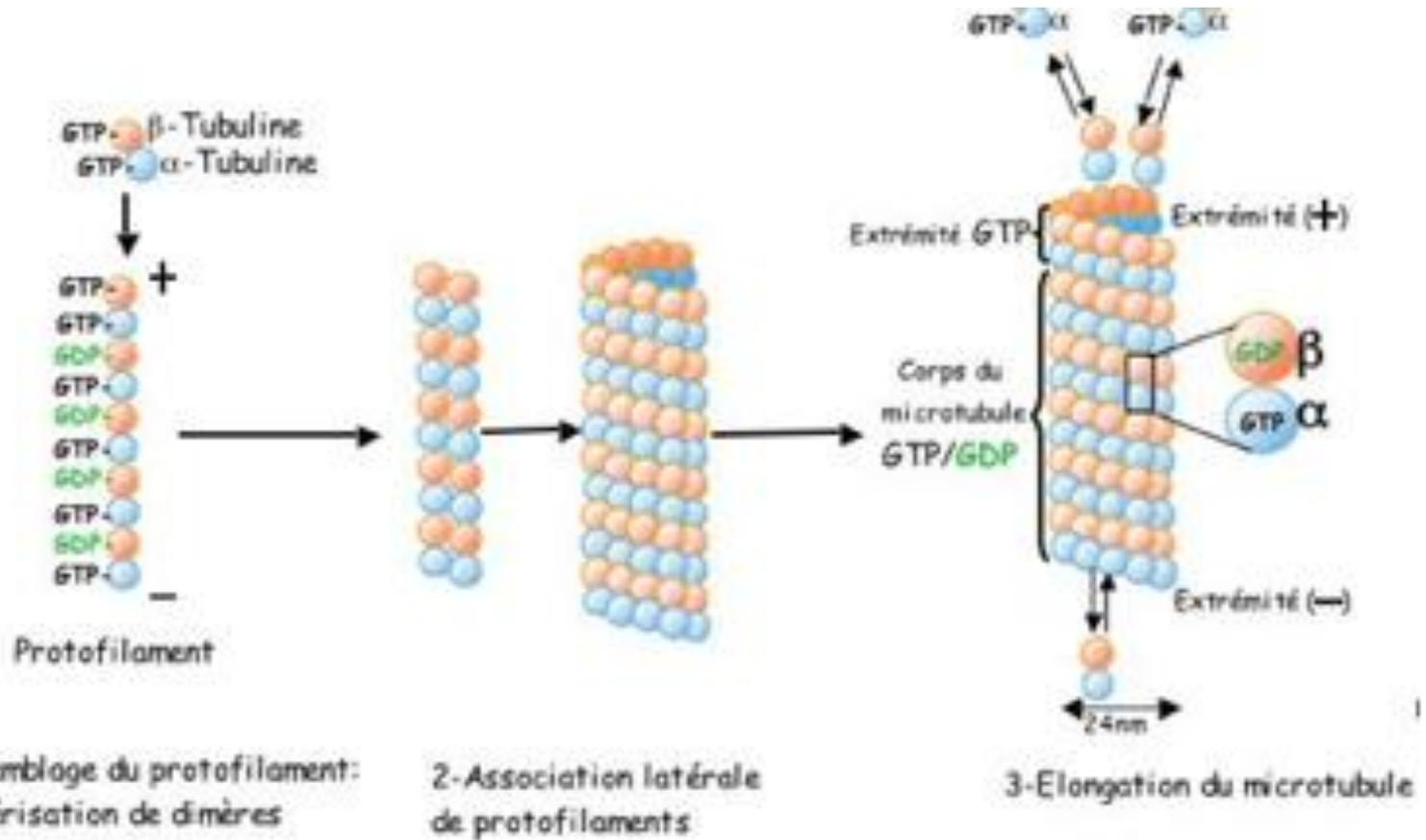
## 2. Les microtubules

- Organisation :
  - ✓ La tubuline polymérise **spontanément** avec l'ajout de Mg et de GTP.
  - ✓ **Deux** sous-unités composent le MT :
    - La tubuline **Alpha** -> fixe le **GTP**
    - La tubuline **Bêta** -> fixe GTP qui hydrolyse en **GDP**

## 2. Les microtubules

- ✓ Les deux sous-unités forment un **hétérodimère**.
- ✓ Polymérisé, celui-ci forme un **protofilament**
- ✓ **Treize protofilaments** s'assemblent pour former un **cylindre** de 24nm.
- ✓ Le décalage dans la disposition provoque une **disposition hélicoïdale**.

## 2. Les microtubules



## 2. Les microtubules

- Les MT sont polarisés :
  - **Au pôle + :**
    - On fixe la **GTP**.
    - C'est le pôle le plus **distal** par rapport au centrosome (périphérie)
    - La polymérisation y est **majoritaire**

## 2. Les microtubules

- Les MT sont polarisés :

- **Au pôle - :**

- Correspond au pôle **adjacent** au centrosome (proximal)
- Dépolymérisation y est **majoritaire**

- *Nb: on parle de nucléation des MT lors de la polymérisation*

## 2. Les microtubules

- Certaines **drogues/ médicaments** agissent sur les MT :
  - **La colchicine** : ttt de la goutte, empêche la polymérisation
  - **Le taxol** : stabilise les MT constitués (gêlé). Agent anti-cancéreux, bloque la division des cellules
  - **La vinblastine** : utilisées en chimiothérapie, empêche l'arrivée du GTP, empêche la polymérisation, favorise la dépolymérisation

## 2. Les microtubules

- **Démonstration :**

- *Comment sait-on que les MT s'assemblent toujours à partir du centrosome ?*

## 2. Les microtubules

### ○ Démonstration :

1. On enlève le réseau de MT avec de la **colchicine ou en refroidissant**
2. On **retire la colchicine ou on chauffe**, et on suit en microcinéma la **réapparition** des MT.
3. On constate que le **nouvel assemblage** s'effectue bien au niveau du **centrosome**.

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

## 2. Les microtubules

### ○ Les moteurs des MT

#### ➤ Kinésine et dynéine

#### ➤ Exemple au niveau des neurones :

- Le flux se dirigeant vers la **partie distale** et le transport **antérograde centrifuge**
- Le flux se dirigeant vers la **partie proximale** (Golgi et centrosome) et le transport **rétrograde centripète**

## 2. Les microtubules

### ○ Les moteurs des MT

- **Kinésine** : assure le transport antérograde centrifuge (vers le pôle +)
- **Dynéine** : assure le transport rétrograde centripète (vers le pôle -)
- ✓ *Je sors pour aller chez le kiné, je rentre pour dîner.*

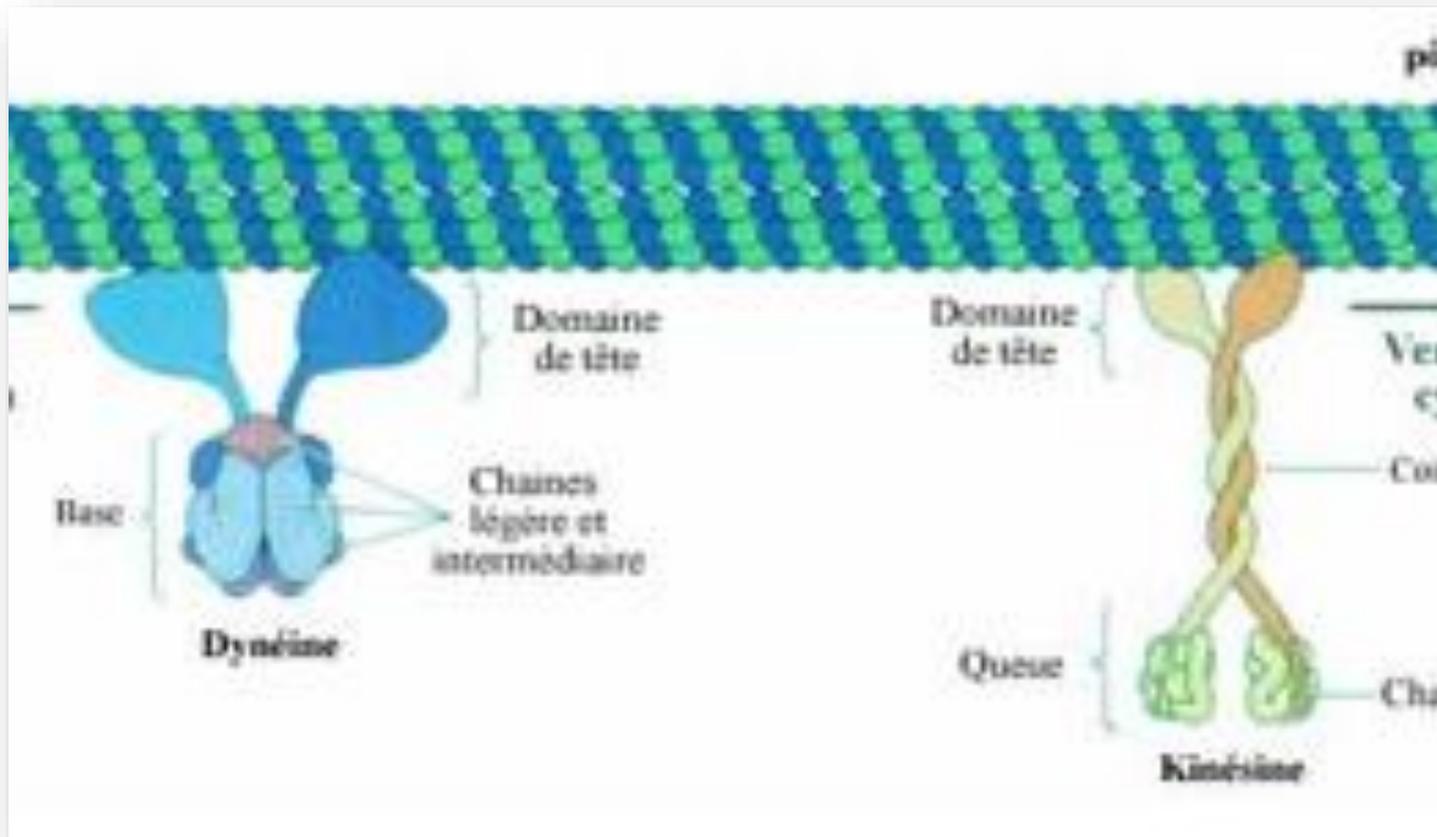
## 2. Les microtubules

- **Les moteurs des MT**

- Ils sont constitués :

- ✓ **D'une tige** : spé d'action, structure hélicoïdale, associant son extrémité aux chaînes légères.
- ✓ **D'une tête globulaire** : fixée au MT qui hydrolyse l'ATP (mouvement). Elle est formée de 2 homodimères de chaîne lourde.

## 2. Les microtubules



## 2. Les microtubules

- Comment y a-t-il **mouvement** ?
- La rotation de la tige autour du MT définit l'orientation du mouvement vers le pôle + ou -.
- La **tête** de la dynéine/kinésine est couplée à l'ATP et saute de sous-unités  **$\beta$ -GTP** à la suivante (UNIQUEMENT de  $\beta$ -GTP en  $\beta$ -GTP).
- Lorsque la tête hydrolyse l'ATP, elle se détache de la tubuline  $\beta$

## 2. Les microtubules

- Nb : les MT sont également les supports de **déplacement des organites** (mitochondries, lysosome...), des **vésicules**, et même des **granules de pigments**.

## 2. Les microtubules

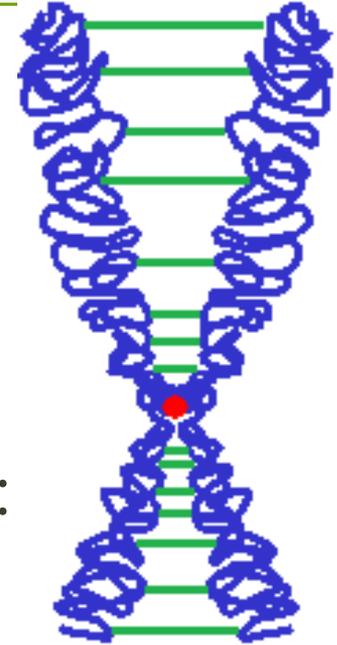
### ○ MITOSE ET MT

➤ *Rappel sur la Mitose :*

- ✓ En interphase a eu lieu la **réplication** des K **et** celle du centrosome.
- ✓ Le but lors de la Mitose est de séparer les chromatides d'un K.
- ✓ Mitose = Prophase, prométaphase, métaphase, anaphase, télophase

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

## 2. Les microtubules



- MITOSE ET MT

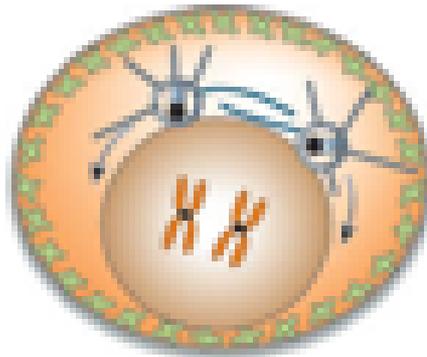
- Structure des chromosomes mitotiques :

- 1) Les deux chromatides sont reliées en leur centre par le **kinétochore**
- 2) Chaque chromatide est condensée grâce à la **condensine**
- 3) Les deux chromatides sont reliées par la **cohésine** au niveau des bras

## 2. Les microtubules

- MITOSE ET MT

- LA PROPHASE



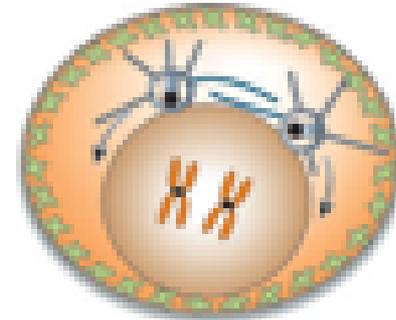
Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

## 2. Les microtubules

### ○ MITOSE ET MT

#### ➤ LA PROPHASE

- 1° Les chromosomes  $2nK$  s'individualisent, les MT entourent petit à petit le noyau.
- 2° **Séparation et** migrations des centrosomes aux pôles. Les MT rayonnants constituent les **asters**.
- 3° Lorsque ces asters arrivent aux pôles, les MT polaires participent à la formation du **fuseau mitotique**.

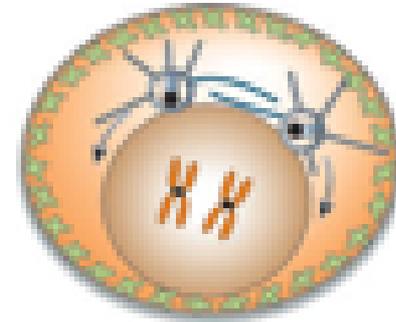


## 2. Les microtubules

- MITOSE ET MT

- LA PROPHASE

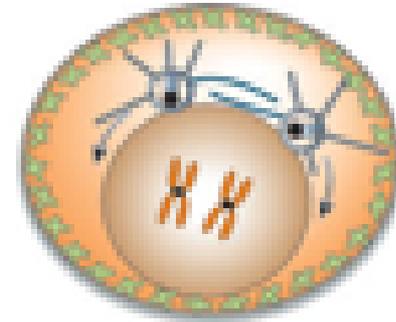
- *Nb : Un aster = centrosome + MT rayonnants*



## 2. Les microtubules

- MITOSE ET MT

- LA PROPHASE

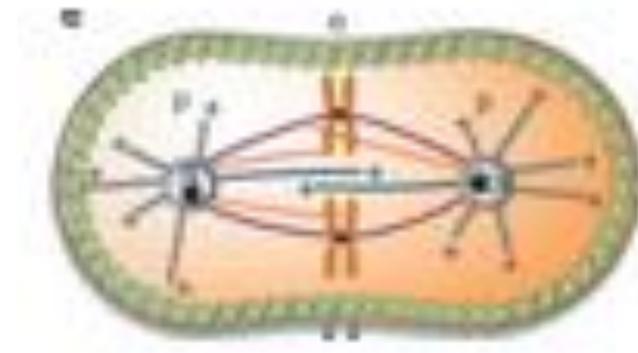
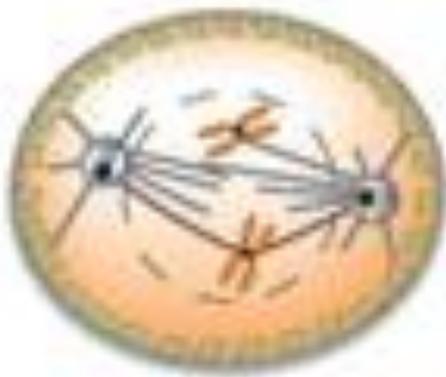


**La disparition de l'enveloppe nucléaire  
(=mitose ouverte) a lieu :  
EN FIN DE PROPHASE / DÉBUT MÉTAPHASE**

## 2. Les microtubules

### ○ MITOSE ET MT

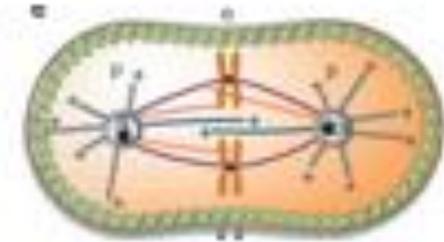
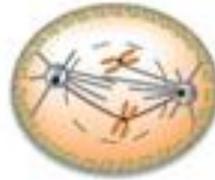
#### ➤ LA PRO-MÉTAPHASE/MÉTAPHASE



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

## 2. Les microtubules

### ○ MITOSE ET MT



### ➤ LA PRO-MÉTAPHASE/METAPHASE

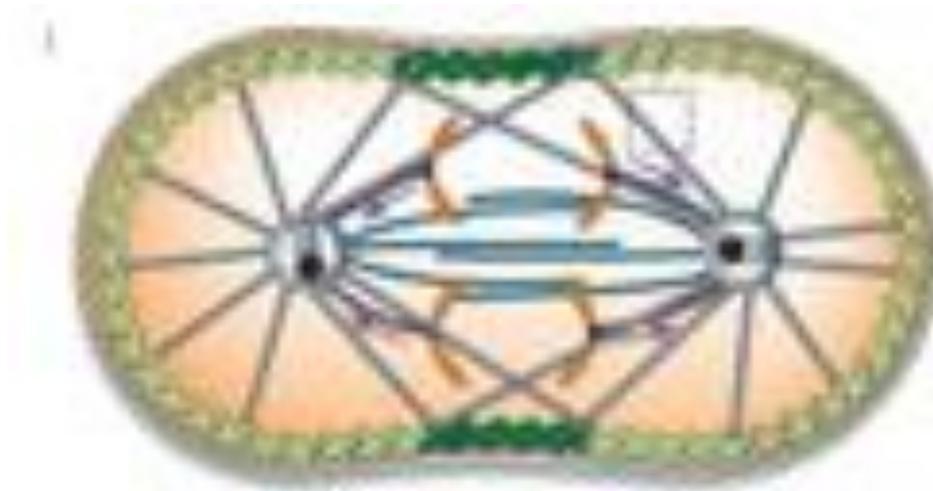
- 1° Les MT s'allongent vers les kinétochores pour les capturer. 1 -> attachement **unipolaire**,  
2-> attachement **bipolaire**, de façon à **stabiliser** le fuseau.
- 2° Si le MT va vers les bras, il va les repousser -> tension sur le kinétochore -> polymérisation des MT -> c'est la **poussée d'éjection polaire**.
- 3° A la fin de la métaphase, tous les chromosomes sont placés à l'équateur du fuseau, et constituent la **plaque équatoriale**.

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

## 2. Les microtubules

- MITOSE ET MT

- L'ANAPHASE



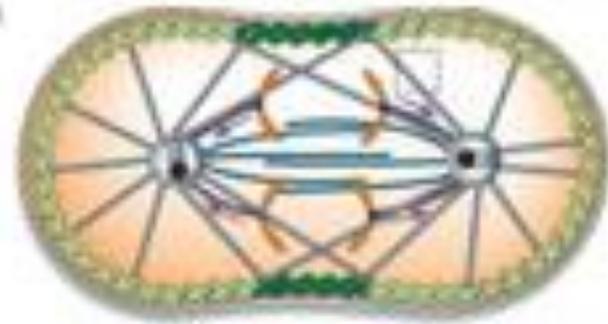
Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

## 2. Les microtubules

### ○ MITOSE ET MT

#### ➤ L'ANAPHASE

- 1° Les kinétochores se séparent d'un seul coup, les MT **dépolymérisent** au **niveau des kinétochores** de façon à attirer les chromatides de chaque côté (futures cellules filles)
- 2° Les deux lots de chromosomes à une chromatide sont **rassemblés aux pôles**.



## 2. Les microtubules

### ○ MITOSE ET MT

#### ➤ LA TÉLOPHASE



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

## 2. Les microtubules

### ○ MITOSE ET MT



### ➤ LA TÉLOPHASE

- 1° L'anneau **contractile** se resserre
- 2° Puis la membrane nucléaire se **reconstitue** autour de chaque lot de chromosomes. Lors de la cytokinèse, les chromosomes se **décondensent**.

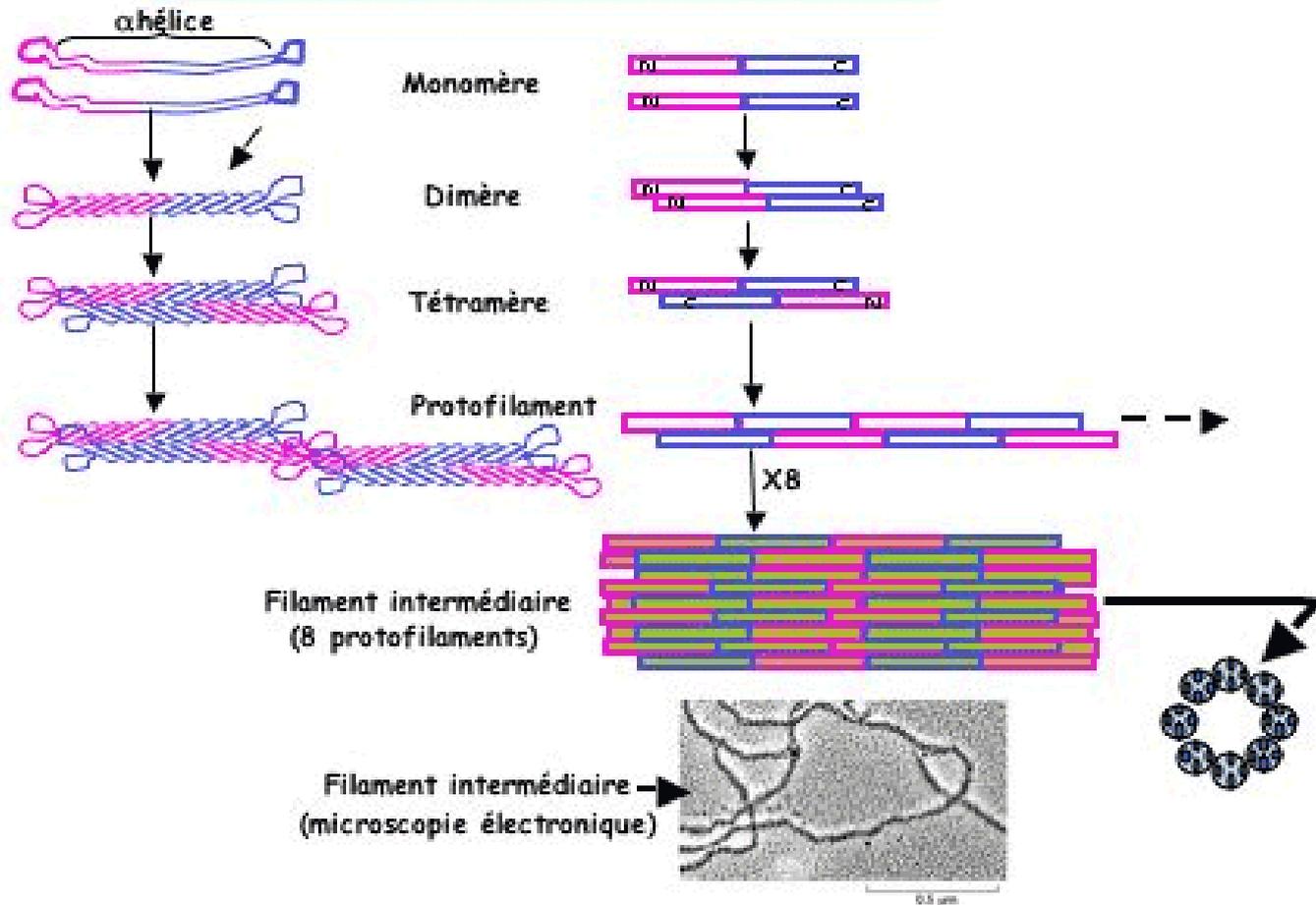
# 3. Les Filaments Intermédiaires

## ○ STRUCTURE

- Organisation différente par rapport au MF ou au MT.
- **Ni** polarisés
- N'hydrolysent **ni** ATP **ni** GTP

# 3. Les Filaments Intermédiaires

## ASSEMBLAGE DES FILAMENTS INTERMÉDIAIRES



# 3. Les Filaments Intermédiaires

## ○ STRUCTURE

➤ S'organisent ainsi :

- ✓ • **2 monomères** s'assemblent pour former un **dimère parallèle** (▲ les extrémités NH<sub>2</sub> sont du même côté).
- ✓ • **2 dimères** forment un **tétramère anti-parallèles** (extrémités NH<sub>2</sub> côtés opposés)

# 3. Les Filaments Intermédiaires

## ○ STRUCTURE

➤ S'organisent ainsi :

- ✓ • **Les tétramères** s'alignent pour former un **protofilament** • **4 protofilaments** forment une **protofibrille**.
- ✓ • **4 protofibrilles** forment le FI

# 3. Les Filaments Intermédiaires

- Au total il faudra **32 monomères** pour former une FI de **10 nm** de diamètre.
- *Quelles sont ces monomères ?*
- ✓ Des **protéines** conférant au FI une **spécificité tissulaire**.

# 3. Les Filaments Intermédiaires

- **Les différents FI selon la protéine :**
  - • **La kératine** : retrouvée dans les cellules épithéliales (rôle structural). Certaines mutations provoquent des maladies « bulleuses », où on observe un détachement de l'épithélium et du derme.
  - • **Les vimentines** : caractéristiques du mésenchyme (fibroblastes, leucocytes...).

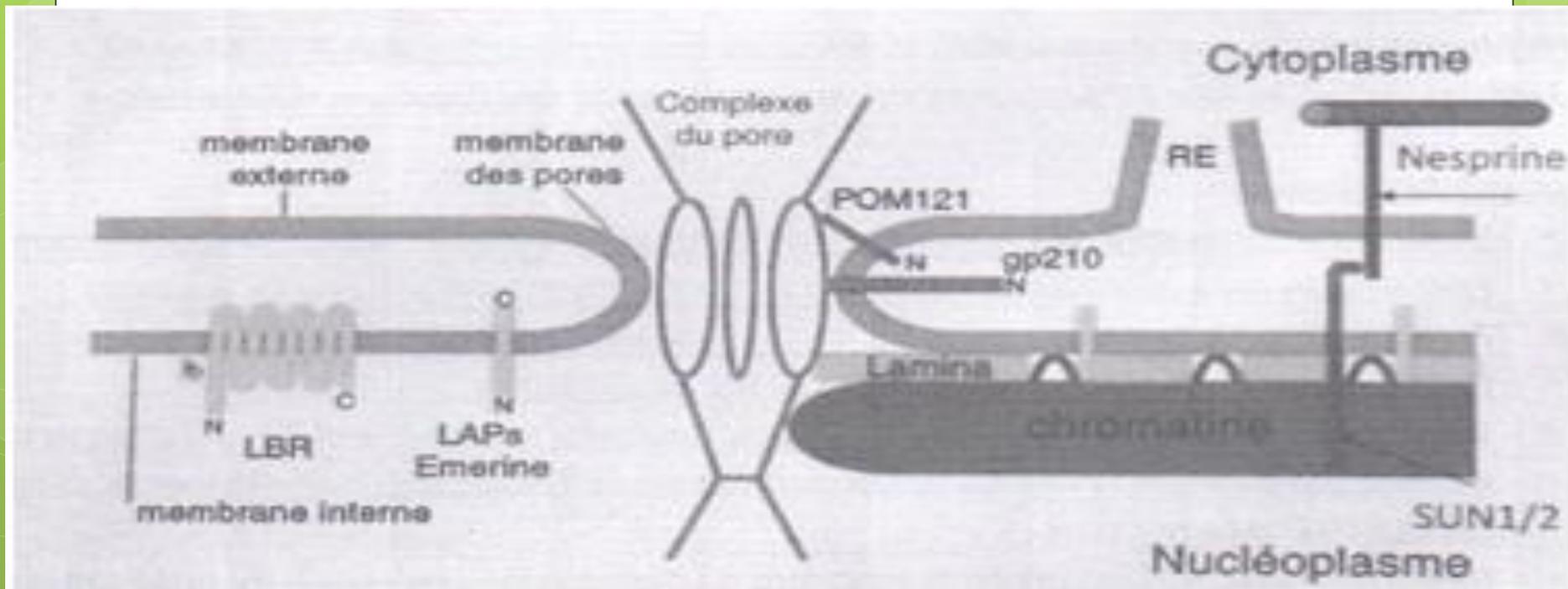
# 3. Les Filaments Intermédiaires

- **Les différents FI selon la protéine :**
  - • **Les lamines A et B** (détaillées plus loin) : forment un réseau plaqué contre le mb nucléaire interne. Possèdent un rôle dans la solidité, la structure et la fonction nucléaire.
  - • **Les neurofilaments** : en relation avec les MT dans les axones des neurones.

# 3. Les Filaments Intermédiaires

## ● Rôles des FI au niveau du noyau:

- L'enveloppe nucléaire est composée d'une double mb (interne/externe) en continuité l'une avec l'autre et en continuité avec celle du RE.



# 3. Les Filaments Intermédiaires

## o Les lamines :

- Protéines très abondantes.
- Il en existe deux types :
  - ✓ **Type A** : codées par le gène **LMNA** (dont l'épissage alternatif génère deux sous- types principaux **A et C**).
  - ✓ **Type B** : codées par le gène **LMNB2** donnant les lamines **B1 B2 et B3** par épissage alternatif.

# 3. Les Filaments Intermédiaires

## o La lamina.

- Située sur la face interne de la mb nucléaire.
- Possède des fonctions centrales :
  - ✓ **Résistance** mécanique/au stress
  - ✓ **Forme** du noyau
  - ✓ **Ancrage** des pores nucléaires et de la chromatine (organisation spatiale)
  - ✓ **Continuité** squelette nucléaire/cytosquelette
  - ✓ **Destruction et reformation** de la mb nucléaire pendant le cycle.

# 3. Les Filaments Intermédiaires

## o Les laminopathies.

➤ Elles peuvent être de **différents ordres** :

- ✓ Dystrophies
- ✓ Neuropathies
- ✓ Désordres métaboliques
- ✓ **Syndrôme de vieillissement prématuré (ex : la Progéria)**

## 4. La Progéria

- Syndrome d'Hutchinson Gilford Progeria
  - C'est une **laminopathie**
  - Les premiers **symptômes** apparaissent quelques mois **après** la naissance
  - Le bambin commence à **vieillir prématurément**

## 4. La Progéria

- Les symptômes :
  - ✓ **PAS** de retard mental
  - ✓ Retard du développement physique
  - ✓ Atrophie musculaire et ostéoporose
  - ✓ Absence de puberté
  - ✓ Athérosclérose coronarienne finissant par provoquer un infarctus (**décès**) entre les 13 et 18ans du patient.

## 4. La Progéria



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

## 4. La Progéria

⇒ Symptômes et évolution:

- On observe un vieillissement prématuré
- Pas de retard mental,
- Retard dans le développement physique,
- Atrophie musculaire et ostéoporose,
- Pas de puberté,
- Athérosclérose coronarienne qui finit par provoquer un infarctus du myocarde: décès entre 13 et 18 ans.

## 4. La Progéria

- Au niveau génétique :
- ✓ Le gène responsable est le **gène LMNA** qui code pour la **Lamine A**
- ✓ C'est une **mutation silencieuse** (code pour le même acide aminé **la glycine**)

## 4. La Progéria

- ⇒ Mutation **dominante** (gain de fonction)
- Les malades n'ont pas d'enfants.
  - Seuls cas observables: **mutation de novo**, et les parents sont sains !

## 4. La Progéria

- Au niveau génétique :
- ✓ Il s'agit en fait d'un problème (**révélation** d'un **site cryptique d'épissage** avec délétion des 50 derniers acides aminés de l'exon 11)
- ✓ Cette délétion empêche la **maturation** de la Lamine A, provoquant une **accumulation néfaste** de prélamine A ayant un **effet dominant**.

## 4. La Progéria

○ Explication :

➤ **Chez une personne normale** (après traduction de l'ARN en protéine) :

- ✓ **Farnésylation** de la partie C-term
- ✓ **Zmpste 24** clive la partie C-term
- ✓ **Méthylation sur cystéine** sur la nouvelle partie C-term
- ✓ Retour de **Zmpste 24** qui clive la protéine de son ancrage membranaire.

## 4. La Progéria

- Explication :
- **Chez une personne normale** (après traduction de l'ARN en protéine) :
- ✓ La lamine A va ensuite aller dans **le noyau** (via les pores) et s'installer pour tapisser la **face interne** de la mb nucléaire.

## 4. La Progéria

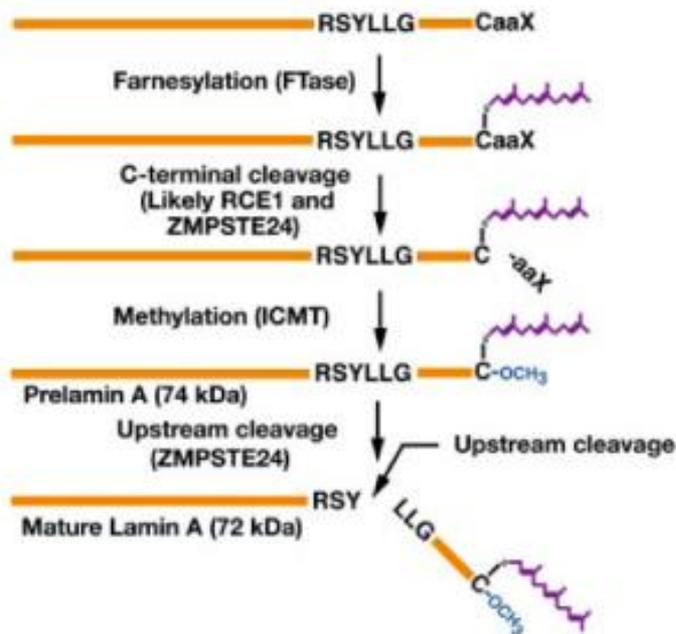
○ Explication :

➤ **Chez une personne atteinte de Progeria :**

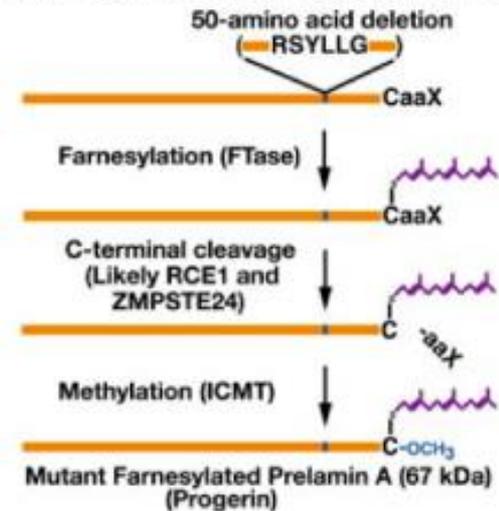
- ✓ La farnésylation à bien lieu mais...
- Le site de reconnaissance de Zmpste 24 pour le clivage se trouvait dans les 50 derniers acides aminés délaissés !
- Zmpste 24 ne peut agir -> accumulation de lamine farnésylée (= prélamine A)

# 4. La Progéria

## Normal Prelamin A Processing



## Hutchinson-Gilford Progeria Syndrom



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

## 4. La Progéria

- Explication :
- **Chez une personne atteinte de Progeria :**
- ✓ La **prélamine A** est créée lors du **vieillissement physiologique à moindre dose.**
- ✓ **L'ACCUMULATION DE PRÉLAMINE A est RESPONSIBLE DE LA MALADIE.**
- ✓ **Mieux vaut ne pas avoir de Lamine du tout que d'avoir de la prélamine A.**

## 4. La Progéria

- Explication :
- **Effets de la mutation :**
  - ✓ **Anomalies** de l'enveloppe nucléaire
  - ✓ **Désorganisation** de la chromatine périphérique
  - ✓ **Agrégats** de prélamine toxique
  - ✓ Problème au niveau des cellules dès la **treizième division** (pores nucléaires mal répartis, chromatine périphérique quasi absente)

## 4. La Progéria

- Explication :
- **Espoirs de guérison :**
- ✓ “Inhibition de la farnésylation ?”
  
- **Csq :** géranylgéranylation
- ✓ “Ajout supplémentation d’aminobiphosphonates ?”
  
- ✓ *Poursuite actuelle des recherches...*

# QCMs

**QCM1 : Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont des constituants du cytosquelette ?**

- A) Les microtubules
- B) Les microfilaments
- C) Les fibroblastes
- D) Les filaments intermédiaires
- E) Toutes les propositions sont fausses.

# QCMs

**QCM1 : Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont des constituants du cytosquelette ?**

- A) Les microtubules**
- B) Les microfilaments**
- C) Les fibroblastes
- D) Les filaments intermédiaires**
- E) Toutes les propositions sont fausses.

**Réponse: ABD**

# QCMs

**QCM2 : Parmi les propositions suivantes, laquelle/lesquelles est/sont une/des maladie(s) liée(s) spécifiquement aux détournement ou à la mutation des Microfilaments ?**

- A) La Progeria
- B) La Listeria
- C) La flemingite aigue
- D) La sarcoïdose (#poney#crustace#papillon)
- E) Le lupus (#drhouse)

# QCMs

**QCM2 : Parmi les propositions suivantes, laquelle/lesquelles est/sont une/des maladie(s) liée(s) spécifiquement aux détournement ou à la mutation des Microfilaments ?**

- A) La Progeria
- B) La Listeria**
- C) La flemingite aigue
- D) La sarcoïdose (#poney#crustace#papillon)
- E) Le lupus (#drhouse)

**Réponse: B**

# QCMs

**QCM3 :A propos de la Progeria, donnez la/les vraie(s).**

- A) Le gène responsable de cette maladie est le gène LMNB2
- B) C'est une mutation dominante et silencieuse
- C) Il s'agit d'une délétion d'une cinquantaine de nucléotides par activation d'un site cryptique d'épissage
- D) Cette mutation provoque une accumulation de prélamine B ayant un effet dominant
- E) Toutes les propositions sont fausses

# QCMs

**QCM3 :A propos de la Progeria, donnez la/les vraie(s).**

A) Le gène responsable de cette maladie est le gène LMNB2

**B) C'est une mutation dominante et silencieuse**

**C) Il s'agit d'une délétion d'une cinquantaine de nucléotides par activation d'un site cryptique d'épissage**

D) Cette mutation provoque une accumulation de prélamine B ayant un effet dominant

E) Toutes les propositions sont fausses

**Réponse: B**

FIN

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