

## LES TISSUS MUSCULAIRES

# Le tissu musculaire strié squelettique



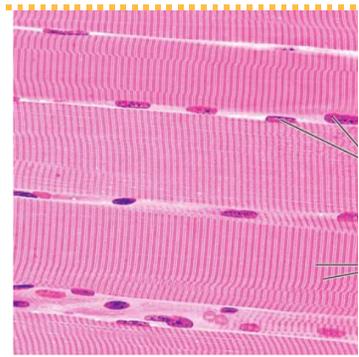
## INTRODUCTION

### CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES ET DESCRIPTION DES MUSCLES STRIÉS SQUELETTIQUES

Les muscles striés squelettiques, comme leur nom l'indique, sont rattachés aux pièces **squelettiques osseuses** et sont constitués de **cellules** musculaires **striées** : les **rhabdomyocytes**.

Ces cellules ont des caractéristiques particulières :

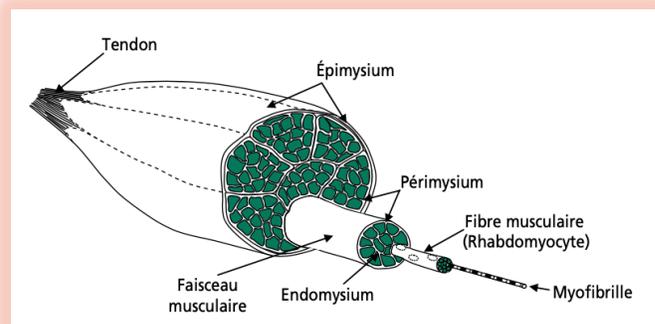
- Elles sont de forme **cylindrique**
- Elles sont de **grande taille**
- Elles sont **multinucléées** (contiennent plusieurs noyaux)
- Elles présentent une **striation transversale caractéristique** perpendiculaire au grand axe de la fibre.



La **striation** caractéristique des rhabdomyocytes est due à un agencement spécifique de filaments et de fibrilles spécifiques aux muscles : les **myofilaments** et les **myofibrilles**.

Différents **tissus conjonctifs** entourent les cellules :

- **L'ENDOMYSIUM** : tissu conjonctif **fin** qui entoure **chaque rhabdomyocyte**
- **LE PERIMYSIUM** : tissu conjonctif **lâche** qui entoure des groupes de rhabdomyocytes appelés **faisceaux**
- **L'ÉPIMYSIUM** : tissu conjonctif **dense** qui entoure l'**ensemble des faisceaux**



Certains **composants matriciels** de ces tissus conjonctifs permettent le **rattachement** des muscles aux structures osseuses. En effet, les fibres de **collagène** constitutives des **tendons** s'insèrent directement aux **extrémités** des **fibres musculaires** ce qui assure **cohésion** et **rattachement** à l'os.

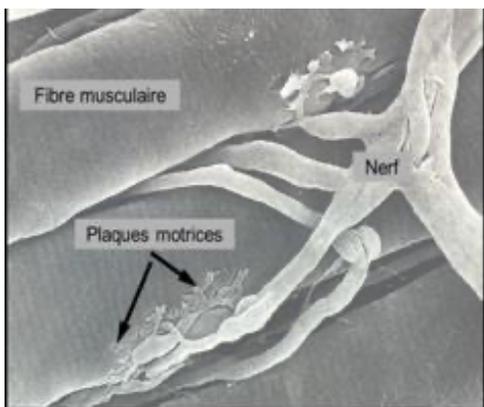
Il s'agit à présent de décrire la **mise en mouvement** des muscles qui permettent, entre autres, d'accomplir des tâches variées allant du développé couché à la mastication de succulents repas bien gras (*chacun son truc*). Dans tous les cas, ce mouvement sera **volontaire** et s'effectuera par la **contraction** de muscles.

Mais comment on passe de « je veux » à « je fais » ?

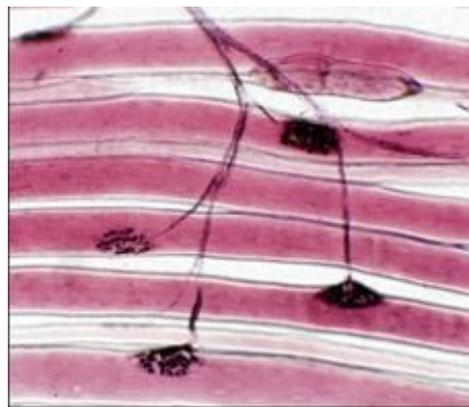
Grossièrement, l'information passe du **cerveau** aux **muscles** via des structures à l'apparence de fils que l'on appelle **nerfs**. Ces nerfs, comme ils permettent le mouvement, sont qualifiés de nerfs **moteurs** (*vous verrez ça plus en détail en cours d'Anatomie sur le système nerveux*).

Ces fibres nerveuses ont deux particularités : elles sont **ramifiées** (donnent différentes branches) et innervent des **groupes de rhabdomyocytes**. Et l'ensemble regroupant un **motoneurone  $\alpha$**  et les myocytes qu'il innerve par ses ramifications axonales forme une unité appelée **unité motrice**.

**UNITÉ MOTRICE = MOTONEURONE  $\alpha$  + LES DIFFÉRENTS MYOCYTES QU'IL INNERVE**



*Photo en ME : motoneurone avec des synapses qui envoient une information synchrone aux différentes fibres musculaires striées*



*Photo en MO : boutons synaptiques à l'extrémité des prolongements axonaux, contact entre la partie nerveuse et musculaire*

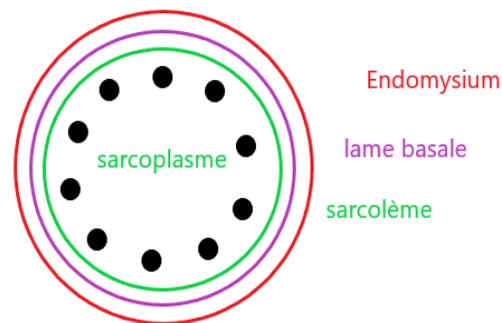
### CARACTÉRISTIQUES MICROSCOPIQUES DES MUSCLES STRIÉS

Les cellules des muscles striés ou rhabdomyocytes sont de forme **cylindrique** et **allongée**. Elles mesurent 1 à 5 cm de long et ont un diamètre de 50 à 100 microns. Elles sont **multinucléées** car issues de la fusion de cellules **myoblastiques**. En effet, elles contiennent une **centaine** de noyaux situés à la **périphérie** de la cellule, de forme **ovoïde** et disposés dans le sens de la **longueur** de la fibre.

Chaque rhabdomyocyte possède une **lame basale** accolée au **sarcoleme** (membrane plasmique des rhabdomyocytes) et ce tout est enveloppé par une fine couche conjonctive riche en **réticuline** : l'**endomysium**.

Toujours en périphérie des rhabdomyocytes on retrouve des cellules **myogéniques** qui sont des **cellules satellites**. Elle se situent tout le long de la fibre musculaire entre le **sarcoleme** et la **lame basale**. Ce sont des **cellules souches** musculaires : elles contribuent au **renouvellement** des muscles (notamment en cas de petit traumatisme).

Outre les constituants habituels cytoplasmiques (noyau, mitochondries...), le **sarcolème** (cytoplasme des rhabdomyocytes) est composé de structures particulières qui permettent à la cellule de se contracter : les **myofibrilles**. Elles sont composées de **myofilaments** et sont à l'origine des bandes **transversales** responsables de l'aspect **strié** de la cellule. Par leur superposition elles forment des bandes **claires** et des bandes **sombres**.



Endomysium

lame basale

sarcolème

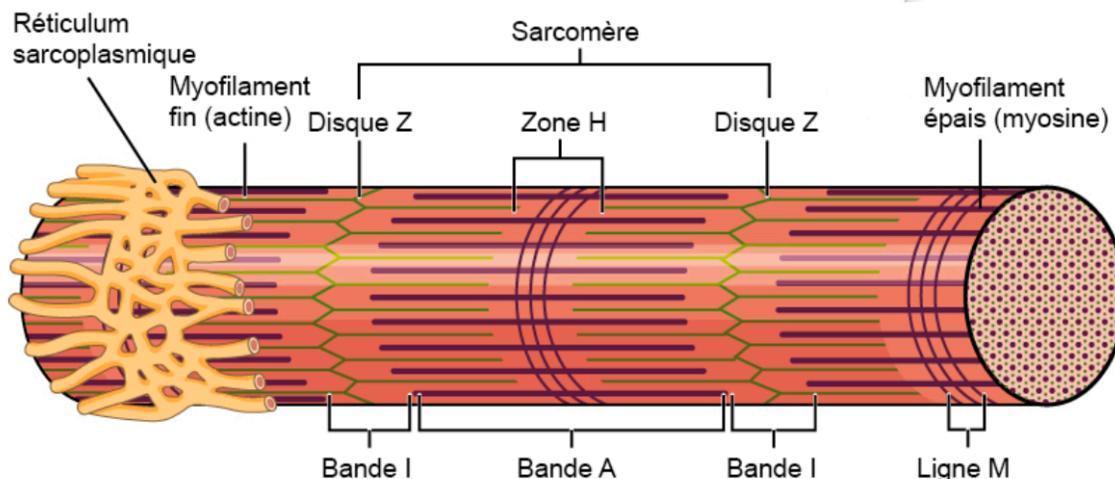
Les bandes **claires** sont aussi appelées **bandes I** (pour isotrope)

Les bandes **sombres** sont aussi appelées **bandes A** (pour anisotrope)

Chaque bande claire (bande I) est traversée en son centre (donc séparée en deux) par une strie **transversale** appelée **strie** ou **disque Z**.

Entre deux **stries Z** on retrouve deux **demi-bandes I** séparées par une **bande A** : c'est l'unité contractile du muscle appelée **sarcomère**.

### UNITÉ CONTRACTILE = SARCOMÈRE = ENTRE DEUX STRIES Z



Dans le muscle, les sarcomères sont disposés les uns à la **suite** des autres : on observe donc une **alternance** de bandes A et de bandes I selon le schéma précédent.

#### Récap : LE SARCOMÈRE

- ★ Entre deux stries Z
- ★ Une bande A
- ★ Deux demi-bandes I
- ★ Unité contractile du muscle

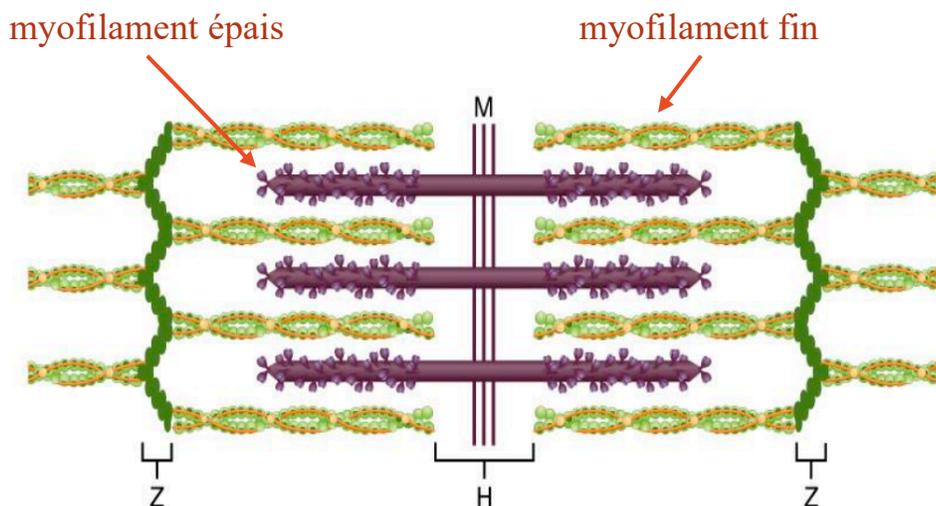
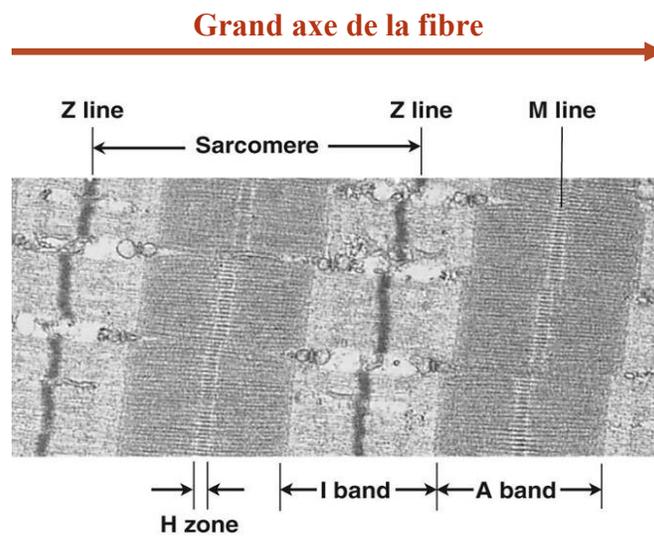
## STRUCTURE ET COMPOSITION MOLECULAIRE DES RHABDOMYOCYTES

Suite à une observation en **microscopie électronique** (ME) on peut déterminer la présence de plusieurs choses :

- ★ On retrouve les **bandes A** (bandes sombres) traversées par une zone plus **claire** : la **zone H**
- ★ Au centre de la zone H on observe une ligne plus **sombre** : la **ligne M**

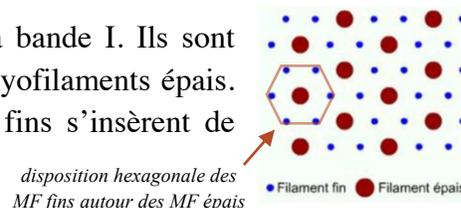
Les **myofilaments** qui constituent les **sarcomères** sont de deux types :

- ★ Myofilaments **fins** : composés essentiellement d'**actine**
- ★ Myofilaments **épais** : composés essentiellement de **myosine**



### LES MYOFILAMENTS FINS

Les **myofilaments fins** sont les constituants principaux de la bande I. Ils sont disposés de façon **hexagonale** entre les travées formées par les myofilaments épais. Suivant le degré de contraction de la cellule, les myofilaments fins s'insèrent de manière **variable** au sein de la bande A.



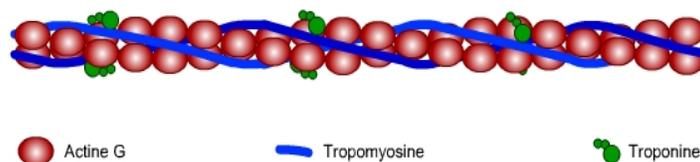
Un myofilament fin est constitué de deux molécules d'**actine F** agencées en **hélice**. Une molécule d'actine F est constituée par une polymérisation de molécules d'**actine G** avec une extrémité positive au niveau du disque Z. (cf. cours de Biocell) En effet, les extrémités sont liées au niveau des disques Z par l'intermédiaire de molécules d'**alpha-actinine**.

On retrouve également des molécules de **tropomyosine** mises bout à bout dans le **sillon** de l'hélice d'actine.

Enfin, il y a des **complexes moléculaires** de **troponine** associés à chaque molécule de **tropomyosine**.

Chaque complexe de troponine est constitué de **trois** sous-unités :

- ★ **Troponine T** : assure la **liaison** du complexe à la **tropomyosine**
- ★ **Troponine C** : **fixe** les ions  $Ca^{2+}$  (calcium) et entraîne le processus de **contraction**
- ★ **Troponine I** : **inhibe** la liaison actine-myosine et permet la mise au **repos** du muscle



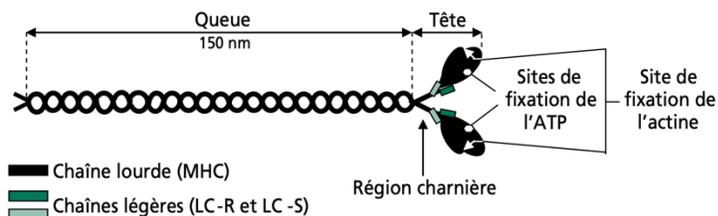
## LES MYOFILAMENTS ÉPAIS

Les **myofilaments épais** correspondent à l'association de molécules de **myosine de type II** et constituent avec une partie des myofilaments fins la **bande A**.

Chaque molécule de **myosine** est composée de :

- ★ **2 chaînes lourdes** (MHC)
- ★ **4 chaînes légères** (LC)

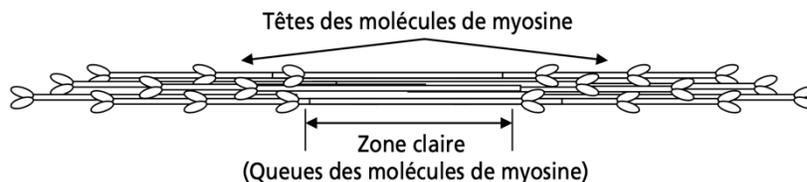
Deux chaînes légères sont associées à la **base** de la **tête** de chaque **chaîne lourde**. Ainsi, pour chaque tête on a une chaîne **essentielle** et une chaîne **régulatrice**.



Les molécules de myosine possèdent **deux** parties principales :

→ Chaque **tête** de myosine constitue le domaine **moteur** de la molécule et comporte un site de **fixation** d'une molécule d'**ATP** et un site d'**interaction** avec l'**actine**.

→ Les **queues** permettent aux molécules de **myosine** de se disposer **tête-bêche** (= parallèlement et en sens inverse) et de se structurer en un filament **épais** dont la région **centrale** est **dépourvue** de **têtes**. Ce sont les **têtes** qui vont se déplacer et permettre le **coulissement** des myofilaments épais sur les myofilaments fins.



**TOUTES LES TETES DE MYOSINE SONT ABSENTES DE LA PARTIE CENTRALE**

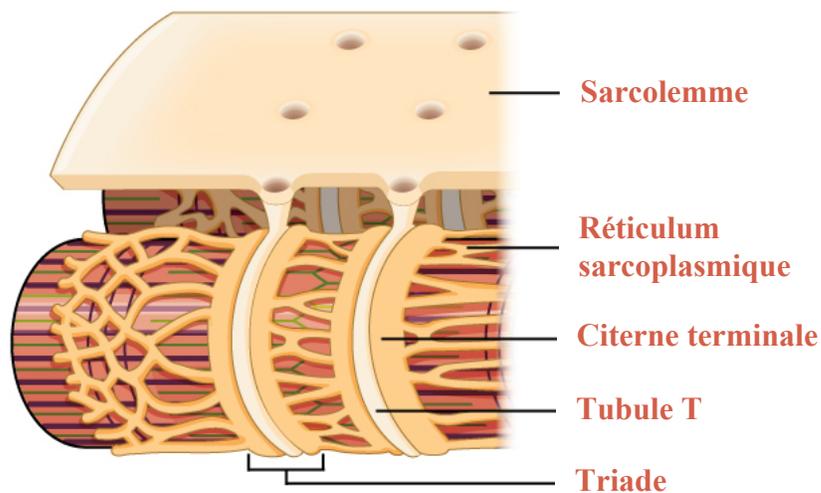
En somme, lorsqu'on observe un muscle strié squelettique on fait face à diverses **structures** de l'extérieur vers l'intérieur :

- ★ **Épimysium** → entoure le muscle composé de faisceaux
- ★ **Périmysium** → entoure chaque faisceau/groupe de rhabdomyocytes
- ★ **Endomysium** → entoure chaque rhabdomyocyte avec sa lame basale
- ★ **Sarcolemme** → membrane plasmique du rhabdomyocyte
- ★ **Myofibrilles** → composées de myofilaments fins et épais
- ★ **Myofilaments** → composés d'actine et de myosine

### LE RÉTICULUM SARCOPLASMIQUE ET LE SYSTÈME T

Le **réticulum endoplasmique musculaire** s'appelle aussi réticulum **sarcoplasmique**. Il correspond à un réticulum endoplasmique **lisse** formant un **réseau tubulaire** qui **enveloppe** les myofibrilles en se disposant **parallèlement** à elles.

Les tubules fusionnent dans leur partie **latérale**, au niveau des **jonctions bande A / bande I**. Cela forme des **culs-de-sac dilatés** appelés **citernes terminales**.



Ce réticulum est un site de **stockage** du **calcium** dont la **libération** dans le sarcoplasme (cytoplasme) est à l'origine du processus de **contraction** musculaire. De là l'intérêt de la proximité du site de **stockage** (réticulum) avec l'**unité contractile** (sarcomère) qui a besoin de **calcium** pour sa contraction.

Le **tubule T** (*T pour transverse*) est un tube creux qui correspond à une **invagination** du **sarcolemme** au niveau de la jonction bande A / bande I. Ils sont insérés **entre** les **citernes terminales** de **deux sarcomères successifs**.

Ainsi le **système T** correspond à une **triade** (association de **3** structures tubulaires) :

- ★ **1 tubule T**
- ★ **2 citernes terminales**

Chaque **tubule T** se ramifie et entre en contact avec de multiples **sarcomères** portés par de nombreuses **myofibrilles** différentes. Cela constitue ainsi un réseau important **ramifié**. Cela permet la **transmission** d'un influx nerveux jusqu'aux sarcomères les plus **centraux** de la cellule et permet donc leur contraction.

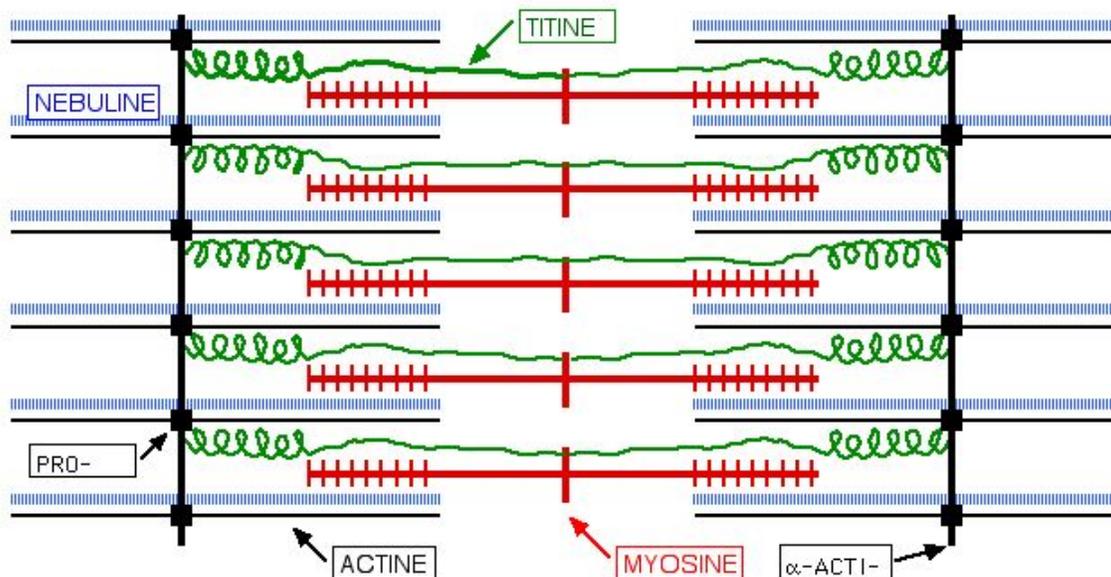
### LE SYSTÈME T

- ★ Il est en **continuité** avec le sarcolemme et permet la transmission **rapide** de **l'influx nerveux** aux sarcomères les plus **centraux** de la cellule et donc leur contraction
- ★ Il est en **communication** avec le **liquide interstitiel** de l'espace **intercellulaire** et permet un apport de **nutriments** dans la **profondeur** de la cellule en **glucose** et en **oxygène**

*Le système T a donc un rôle fonctionnel important car il permet non seulement une contraction coordonnée de tous les sarcomères mais aussi une répartition homogène des nutriments dans la cellule.*

### PARTICULARITÉS MOLÉCULAIRES DES RHABDOMYOCYTES

Diverses **molécules** autres que celles impliquées dans le système **contractile** actine/myosine participent à **l'architecture cytosquelettique** des rhabdomyocytes.



## MOLÉCULES MYOFIBRILLAIRES

Ces molécules permettent l'**agencement** et le **maintien** de l'architecture cytosquelettique et assurent également le **fonctionnement** des structures **contractiles**. Parmi les nombreuses molécules présentes on peut citer :

### ★ La titine :

- ☀ Molécule **géante élastique**
- ☀ S'étend sur la longueur d'un **demi** sarcomère
- ☀ Attache **indirectement** les filaments **épais** au niveau du **disque Z** tout en maintenant leur alignement

### ★ La nébuline :

- ☀ Ancrée à la **strie Z**
- ☀ Associée aux filaments **fins** de manière à en **contrôler** la longueur par **régulation** de la **polymérisation** de l'**actine**

### ★ Desmine :

- ☀ **Filament intermédiaire**
- ☀ Forme la **charpente** cytosquelettique du **disque Z**

### ★ Alpha-actinine :

- ☀ Au niveau de la **strie Z**
- ☀ Assure l'arrimage des myofilaments **fins d'actine** de **deux sarcomères successifs**

### ★ Myoméline :

- ☀ Localisée au niveau de la **ligne M**
- ☀ Liée à la **titine** et à la partie centrale des myofilaments **épais de myosine**

## COMPLEXES MOLÉCULAIRES DE LIAISON

On appelle **complexe moléculaire de liaison** l'ensemble des molécules **membranaires** permettant la liaison indirecte entre les **constituants matriciels** (extra-cellulaires) et les molécules qui se trouvent **sous le sarcolemme** comme les éléments du sarcomère (intra-cellulaires).

Donc ils assurent la **liaison** des molécules **extra** aux molécules **intra**-cellulaires.

Les complexes moléculaires de liaison se traduisent **microscopiquement** par des **costamères**. Ce sont des **épaississements régulièrement** espacés sous le sarcolemme en regard des **stries Z**. Ils assurent un lien **physique** entre le **sarcomère** et la **matrice extra-cellulaire** comme la **lame basale**. C'est d'une part pour cela qu'on les compare aux **contacts focaux** (*complexe jonctionnel cellule-mec*) mais aussi parce qu'ils impliquent des **molécules semblables**.

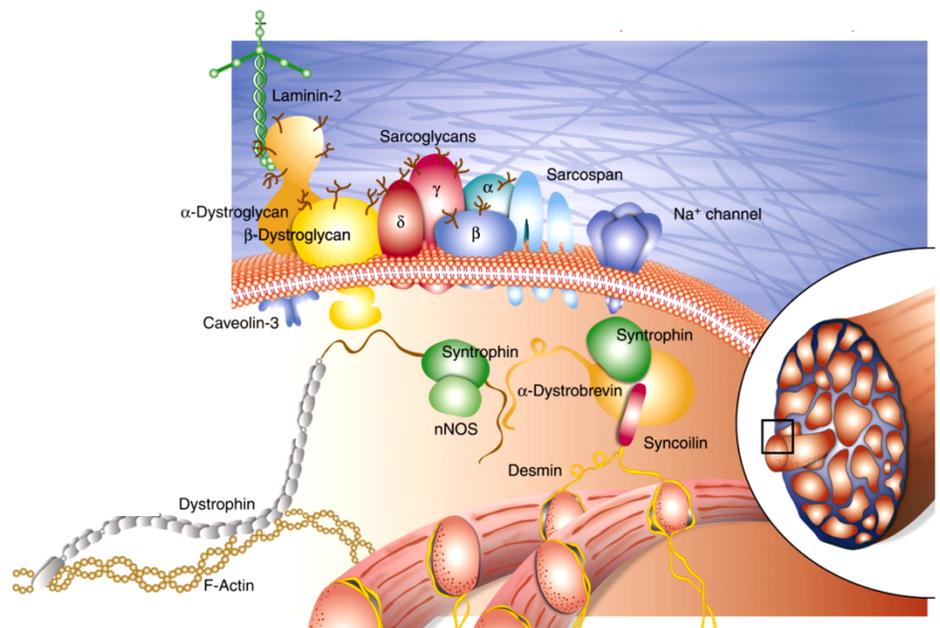
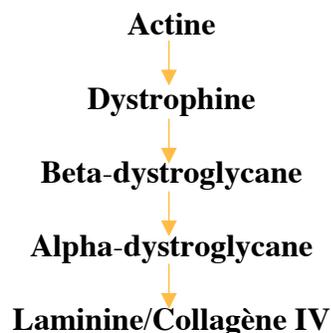
On retrouve deux types de **complexes moléculaires** de liaisons distincts au niveau des **costamères** :

### ★ Le complexe DAPC (Dystrophine Associated Protein Complex) ★

- ☀ Ensemble de **protéines**
  - **Transmembranaires** (*dystroglycane*s & *sarcoglycane*s)
  - **Périphériques** (*dystrophine* = protéine intra-cellulaire liant l'actine)
- ☀ Assure un lien **mécanique** entre
  - Éléments **matriciels** de la lame basale extracellulaire comme le *collagène IV* ou la *laminine*
  - Réseau d'*actine* cortical **intra-cellulaire** (qui forme le cytosquelette de la cellule)
- ☀ Constitué de *dystrophine* qui est une protéine volumineuse localisée dans le **cytoplasme cortical** de toutes les cellules musculaires. Elle est concentrée au niveau des **costamères** des rhabdomyocytes et des cardiomyocytes. Elle se lie au niveau de ses deux extrémités :
  - N-term à l'*actine*
  - C-term à la *β-dystroglycane*
- ☀ La *β-dystroglycane* joue le rôle de **pont** entre les constituants moléculaires intra et extracellulaires. Elle se lie donc à :
  - L'*alpha-dystroglycane* (extra-cellulaire)
  - La *dystrophine* (intra-cellulaire)

#### Récap du complexe DAPC :

de l'actine sarcoplasmique au collagène IV et à la laminine extra cellulaires on a :



### ★ Le complexe ITV (Intégrine Taline Vinculine) ★

- ☀ Il comprend une molécule **transmembranaire** et un complexe **intra-cytoplasmique**
  - ☀ L'**intégrine** est transmembranaire et se lie à la **taline** et à la **vinculine** qui sont intra-cytoplasmiques
  - ☀ La taline se lie à la vinculine et à l'**actine**
  - ☀ La vinculine peut lier d'autres molécules telles que l'**alpha-actinine** et l'actine
- ⇒ Le complexe TV se lie donc à l'alpha-actinine du **disque Z** et à l'**actine** corticale : cela permet un lien entre le **sarcolemme** et le **sarcomère** !

### LES 3 FONCTIONS MAJEURES DES COSTAMÈRES

- **LIEN MÉCANIQUE** entre le **sarcolemme** et les structures **contractiles** adjacentes
- **PROTECTION** de la membrane des risques de **déchirement** lors des contractions (*contraintes mécaniques importantes*)
- **TRANSMISSION latérale** des forces de contraction s'exerçant **longitudinalement** au niveau des myofibrilles

### AUTRES CONSTITUANTS MEMBRANAIRES

À côté des **complexes moléculaires** faisant le lien entre les constituants matriciels et les éléments constitutifs myofibrillaires, diverses **protéines** ou **complexes membranaires** jouent également un rôle important dans la **physiologie** des fibres musculaires. Parmi ces derniers on compte :

- ★ Des **transporteurs** du **glucose** (protéines Glut1 et Glut4) assurent un **apport énergétique** suffisant pour le fonctionnement cellulaire = **métabolisme** de la cellule
- ★ Des **canaux ioniques** en particulier au niveau des **jonctions** neuromusculaires, permettant la contraction par la **transmission** de signaux ioniques
- ★ Des **récepteurs des neuromédiateurs** au niveau de la membrane qui ont une importance dans l'initiation de la **contraction**

## MUTATIONS ET CONSÉQUENCES

Comme pour la plupart des **gènes**, il existe des mutations pour les gènes codant pour les molécules des **costamères**. Les conséquences sont des pathologies musculaires appelées **myopathies**.

### MYOPATHIE DE DUCHENNE ou DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE DUCHENNE

- ★ C'est une maladie **génétique** entraînant une **dégénérescence progressive** de l'ensemble des muscles de l'organisme
- ★ Elle est liée à une anomalie du **gène DMD** de la **dystrophine**, lequel est situé sur le chromosome **X** et sa transmission est **autosomique récessive** (*c'est pourquoi elle ne touche pratiquement que le sexe masculin*).
- ★ En l'absence de dystrophine, les **myocytes** des muscles squelettiques et lisses ainsi que du muscle cardiaque se **détériorent** à chaque contraction et finissent par être **détruits**. (*faillibilité du rôle de protection des costamères*)
- ★ La prolifération des cellules **satellites** des fibres squelettiques (**cellules souches** musculaires qui permettent de les **régénérer**) est vite **débordée** (les muscles se détériorent plus vite qu'ils ne sont réparés) et ne permet pas à terme de régénérer les tissus dégradés
- ★ La maladie se manifeste chez les enfants à partir de trois ans environ, par une **faiblesse musculaire** qui gagne progressivement les membres inférieurs le dos et les membres supérieurs, mais également les muscles respiratoires, cardiaques et lisses du tube digestif. De multiples complications accompagnent l'évolution de la maladie telles que : fragilité osseuse, problèmes nutritionnels et d'incontinence, troubles émotionnels

### DYSTROPHIES MUSCULAIRES CONGÉNITALES (DMC)

- ★ C'est un **groupe hétérogène** de maladies **neuromusculaires** d'origine génétique avec transmission **autosomique dominante** ou **récessive**
- ★ Elles se caractérisent par une **faiblesse musculaire** dès la naissance ou la petite enfance
- ★ Elles sont dues à des **mutations** de **gènes** codant pour des molécules intervenant dans les **liaisons** entre les cellules musculaires et leur domaine extra-cellulaire immédiat
- ★ Il existe plusieurs formes de DMC selon les **molécules concernées** :
  - DMC liées à des déficits de **constituants** de la **matrice extracellulaire** en contact avec la cellule musculaire comme celui en **laminine 2** (DMC la plus fréquente en France)
  - DMC liées à des déficits touchant un **constituant** du complexe protéique **DAPC** présent au niveau du sarcolemme comme l' **$\alpha$ -dystroglycane**

## DIVERSITÉ DES FIBRES MUSCULAIRES

Au sein d'un muscle strié les rhabdomyocytes ne sont pas tous identiques. Les fibres musculaires sont variées. Leurs propriétés varient en termes de **vitesse de contraction** et de **résistance à la fatigue**. Ces propriétés dépendent du type d'**isoforme** prédominante de chaîne **lourde** de la myosine (MHC) dans la fibre musculaire. On distingue trois types de fibres musculaires :

Fibres rouges Type I (MHC I)	Fibres blanches à contraction intermédiaire Type IIa (MHC IIa)	Fibres blanches à contraction rapide Type IIb (MHC IIb)
<ul style="list-style-type: none"> <li>★ <b>Contraction lente</b> -&gt; <i>maintien postural</i></li> <li>★ <b>Petit diamètre</b></li> <li>★ <b>Rouge foncé</b></li> <li>★ <b>Nombreuses mitochondries</b> (<i>d'où la couleur</i>)               <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Importante <b>aptitude</b> à <b>régénérer</b> de l'ATP</li> <li>⇒ <b>Peu fatigables</b></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>★ <b>Caractéristiques intermédiaires</b></li> <li>★ <b>Par rapport au type I :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ <b>Résistance</b> à la fatigue <b>plus faible</b></li> <li>⇒ <b>Force</b> de contraction <b>plus élevée</b></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>★ <b>Contraction forte et rapide</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Activité musculaire <b>intense</b> mais <b>brève</b></li> </ul> </li> <li>★ <b>Grande taille</b></li> <li>★ <b>Peu de mitochondries</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ <b>Fatigables</b></li> </ul> </li> </ul>

*La différence peut se faire sur des préparations histologiques en mettant en évidence les différences d'activité ATPasique de leur myosine.*

En moyenne, dans une fibre musculaire, on retrouve **50%** de **fibres rapides** et **50%** de **fibres lentes** avec une répartition **équitable** entre les fibres IIa et IIb. Ceci n'est qu'une moyenne, bien évidemment la proportion varie selon les **muscles** et leur **fonction**. La composition en fibres confère aux muscles leurs propriétés **propres** de **contractilité/résistance**.

Ainsi :

- Les muscles impliqués dans la **posture** (*cou, dos, jambes*) ont une proportion élevée de fibres **lentes de type I**
- Les muscles impliqués dans le **mouvement** (*bras, épaules*) sont riches en fibres rapides de **type IIb**

### Pour bien comprendre/apprendre ce cours :

- Faire le lien entre les cours ! Ex : entre les *tissus conjonctifs non spécialisés* et la partie où l'on parle de TC qui entourent les cellules (TC lâches, denses...) dites-vous que les cellules ne vont pas flotter librement et qu'elles ont besoin de soutien → cf. rôles et localisations des TC
- Faites des liens entre les matières ! Souvent il y a des notions qui sont moins détaillées dans certaines matières tout simplement car ce n'est pas l'objet du cours. ex : les nerfs (anat.), les myofilaments (biocell),
- Faire le lien entre la striation des rhabdomyocytes et leur unité contractile : le sarcomère
- Faire le lien entre la disposition de chaque filament et son rôle (*si tel filament est disposé horizontalement c'est pour telle ou telle raison etc.*) au pire même inventez-vous des liens tant que ça vous aide à retenir.
- Faire le lien entre le rôle de la dystrophine et les conséquences de sa mutation ! Si elle ne marche plus, qui va permettre la protection des muscles de leur déchirure ?

Voilà pour la version mise à jour de la fiche, elle est complète et peut largement remplacer la ronéo ! J'espère qu'elle vous plaira, n'hésitez pas à faire des retours pour que je puisse améliorer les fiches à venir. Dans cette fiche il manque seulement quelques coupes que je n'ai pas jugé utile d'ajouter. Si ça vous stresse vous pourrez les trouver dans la ronéo ou le diapo du prof quand il sortira J'ai rajouté quelques explications pour les parties du cours qui ne sont pas évidentes à comprendre mais si vous avez encore des questions → fofu

Place aux déiiiiiiiiiiiis (je vais la faire courte) :

Dédi à mes talentueux co-tuts Maria & Yanis,

Dédi à Jaeji et Léa mes bb

Dédi à Yanousa mon rire quotidien

Dédi au co learning et à notre descendance avec mention spéciale à Yunes, Léo, Elias, Karim, Yamine et Alexandra qui vont touuuut défoncer

Dédi à mes autres cops de P1 sans qui j'aurais JA-MAIS survécu : Alexis, Anna, Caro, Elena, Julia, Manon, Sacha j'vous aimeeee

Dédi à BloodyMary le sang de la biostat love love et par la même occas' je mentionne Reynaud mon Juron préféré

Dédi à Skype pour le survivage du S2

Dédi à toute l'équipe tutoresque



L'histo vous aime ♥