



Actualités à propos de la recherche sur la maladie de Huntington.

Expliqué simplement. Écrit par des scientifiques.

Pour la communauté mondiale HD.

[Actualités](#) [Glossaire](#) [A propos](#)

[A propos](#)

[Collaborateurs](#) [Foire aux questions](#) [Informations légales](#) [Financement](#) [Partage](#) [Statistiques](#) [Mots-clés](#) [Contactez-nous](#)

[Suivre](#)

[Suivre](#)

[Twitter](#) [Facebook](#) [Alimentation](#) [RSS](#) [Recevoir les dernières actualités](#)

[Chercher dans HDBuzz](#)

Chercher dans HDBuzz



 [français](#)

[français](#) 

[čeština](#) [dansk](#) [Deutsch](#) [English](#) [español](#) [français](#) [italiano](#) [Nederlands](#) [norsk](#) [polski](#) [português](#) [svenska](#) [русский](#)  [中文](#) 

[Plus d'informations](#)

Cherchez-vous notre logo ? Vous pouvez télécharger notre logo et obtenir des informations sur la façon de l'utiliser sur [page de partage](#)

Conférence thérapeutique sur la maladie de Huntington 2018 - 3ème jour

Résumés du 3ème jour de la conférence thérapeutique sur la MH : protéine huntingtine - diminution de celle-ci



Par [Dr Jeff Carroll](#) 6 avril 2018 Edité par [Dr Ed Wild](#) Traduit par [Michelle Delabye & Dominique Czaplinski](#) Initialement publié le 2 mars 2018

Bonjour du dernier jour de la conférence thérapeutique MH 2018 ! Deux sessions aujourd'hui : la première portant sur la protéine produite à partir du gène MH, la seconde comprenant des résumés sur les essais de diminution de la huntingtine menée par Wave Life Sciences et Ionis Pharmaceuticals.

Jeudi matin - La protéine huntingtine

Chaque patient MH a hérité la même mutation - une expansion de la séquence C-A-G. Celle-ci se produit dans un gène que nous appelons le gène MH. Les gènes sont utilisés par les cellules comme instructions pour produire des protéines - la première session d'aujourd'hui est axée sur la protéine MH.

La structure de la protéine huntingtine présentée par le Dr Kochanek comme un gâteau d'anniversaire pour le 25ème anniversaire de la découverte du gène MH

Sandrine Humbert, de l'Université de Grenoble Alpes, s'intéresse depuis longtemps au développement du cerveau, et à la manière dont le gène MH et la protéine MH influencent ce processus. Pour comprendre ce processus, le laboratoire de Humbert a produit une souris dont le cerveau est dépourvu du gène et de la protéine MH. Ils ont découvert que les cellules dépourvues du gène MH se divisaient et se déplaçaient d'une façon anormale. Au cours du développement du cerveau, des cellules nouvellement nées rampent vers leur emplacement approprié, grimant souvent "les cordes" formées par d'autres cellules. Ce processus est altéré

lorsque le gène MH est supprimé, suggérant des rôles importants du gène MH dans ce processus.

Andrea Caricasole, IRBM Science Park, mène une étude à grande échelle portant sur “les modifications post-traductionnelles” de la protéine huntingtine. Cela fait référence aux minuscules “décorations” chimiques de la protéine huntingtine. Ces décorations permettent aux cellules de peaufiner les fonctions des protéines. La protéine huntingtine, par exemple, possède probablement des dizaines de ces marqueurs qui sont ajoutés et supprimés, peaufinant la fonction de la huntingtine en réponse à une large gamme de signaux. Beaucoup de ces décorations font des choses intrigantes à la protéine huntingtine, et peuvent même empêcher celle-ci de causer des lésions aux cellules. [Nous avons publié un article sur ce sujet sur HDBuzz](#). L'équipe de Caricasole développe des tests très sensibles pour des décorations individuelles de la protéine huntingtine. Ceux-ci lui permettent de repérer celles qui sont modifiées au cours de la maladie et peut-être de rechercher des moyens pour les corriger.

Rohit Pappu, de l'Université de Washington, adopte une approche très ciblée pour comprendre la protéine huntingtine. Son laboratoire développe des outils pour étudier la partie de la protéine dont la forme est influencée par la mutation MH. Il utilise des quantités massives de puissance informatique pour tenter de prédire la forme de la partie de la protéine huntingtine altérée par la mutation. Ces techniques lui permettent d'observer une forme “têtard”. La forme de ce têtard a fait l'objet d'intenses débats dans le cadre de MH ! Les techniques de Pappu soutiennent fortement une partie du débat qui contribue à mieux comprendre cette partie critique de la protéine huntingtine.

Xiao-Joang Li de l'Université d'Emory a développé un modèle murin intéressant chez lequel le gène MH peut être désactivé chez des souris adultes, et ce, dans le cerveau, le corps ou les deux. Ces souris ne possèdent pas de gènes huntingtin étendus, elles nous aident simplement à comprendre si la désactivation de la version “saine” du gène a des conséquences. Fait rassurant : lorsque le gène est désactivé, rien de mauvais ne se passe dans le cerveau. De façon inattendue, la désactivation du gène produit une inflammation du pancréas. On ne sait pas ce que cela pourrait signifier pour les patients mais on ne s'attend pas à ce que les traitements actuels de diminution de la huntingtine réduisent de manière significative les taux de huntingtine dans le corps, juste le cerveau. [Li a également utilisé l'édition du génome CRISPR-Cas9 pour supprimer la partie néfaste du gène MH chez les souris](#). La désactivation du gène mutant chez les souris a réduit avec succès la formation de la protéine huntingtine toxique et les souris se sont également mieux déplacées. Le Docteur Li a été très actif ! Il a également mis au point un modèle porcin MH en utilisant l'édition du génome CRISPR, ce qui pourrait être utile pour tester de nouveaux médicaments car le cerveau du porc est semblable à celui de l'humain.

«Kochanek a congelé la protéine et a utilisé un faisceau d'électrons pour en prendre des milliers de photos. Ces photos ont été ensuite fusionnées par ordinateur pour produire les premières images de la structure moléculaire détaillée de la protéine huntingtine. »

Ankur Jain de @UCSanDiego étudie l'ARN, les “molécules d'ARN messenger” générées lorsqu'une cellule veut utiliser les instructions de l'ADN pour produire une protéine. Notre ADN est situé dans le noyau de nos cellules mais l'ARN flotte librement autour de la cellule entière. S'agissant des nombreuses maladies génétiques du cerveau, la façon traditionnelle de penser est que celles-ci sont causées par des protéines toxiques mais il existe de plus en plus de preuves selon lesquelles parfois les molécules d'ARN messenger produites à partir des gènes mutants peuvent également être toxiques. Par exemple, certaines séquences ARN peuvent se fixer à des machines protéiques importantes et les empêcher de réaliser leurs tâches dans la cellule. Un signe possible de l'ARN toxique est la formation de boulettes anormales d'ARN observées dans les cellules, dans le cadre de la MH ou dans d'autres maladies du cerveau. Jain a découvert qu'il pouvait former des boulettes artificielles d'ARN en le chauffant ou en le refroidissant, comme le Jell-O. Ces boulettes ne se forment que lorsque l'ARN contient des séquences collantes, comme celles de l'étendue CAG dans le cadre de la MH. On ne sait pas si ces boulettes d'ARN causent des lésions dans le cadre de la MH mais elles le pourraient. Par exemple, si l'ARN est bloqué dans le noyau, il ne peut pas être utilisé pour générer des protéines. Les molécules antisens (semblables à celles actuellement utilisées dans les traitements humains MH) peuvent se fixer aux ARN situés dans le noyau et les empêcher de former des boulettes. D'autres médicaments pourraient théoriquement être utilisés pour s'attaquer à la question de la viscosité de l'ARN dans les maladies du cerveau.

Un exposé passionnant de dernière minute maintenant de Stefan Kochanek, dont le laboratoire vient de découvrir la structure de la protéine huntingtine ! Découvrir à quoi ressemblent les protéines est vraiment une étape importante pour comprendre comment elles fonctionnent et comment modifier cela avec des médicaments. Le gène huntingtin a été découvert il y a 25 ans mais la protéine est énorme, instable et collante, ce qui a rendu très difficile la découverte de sa structure. Une équipe a même envoyé la protéine dans l'espace pour essayer de former des cristaux mais hélas pas de chance. L'équipe de Kochanek a réussi là où d'autres ont échoué et leurs résultats viennent d'être publiés dans la revue Nature. La grande percée était de stabiliser la protéine huntingtine en utilisant une autre protéine appelée HAP40 (“huntingtin-associated-protein 40”). Une fois stabilisée avec HAP40, Kochanek a congelé la protéine et a utilisé un faisceau d'électrons pour prendre des milliers de photos de celle-ci. Ces photos ont été ensuite fusionnées par ordinateur pour produire les toutes premières images de la structure moléculaire détaillée de la protéine huntingtine. C'est vraiment cool et cela donne beaucoup de choses sur lesquelles travailler. Une mise en garde cependant : certaines zones étaient encore trop instables pour comprendre la structure, y compris la portion très importante située au début de la protéine, contenant la mutation.

Jeudi après-midi - Diminution de la huntingtine

Grand final de la journée et de la conférence à l'ouverture de la session sur les thérapies de diminution de la huntingtine. La diminution de la huntingtine se réfère aux approches visant à réduire les taux de la protéine huntingtine. [Il existe de nombreux moyens pour la réaliser, mais beaucoup d'entre eux ciblent l'“ARN”, lequel est un intermédiaire entre les informations contenues dans le gène MH et la protéine huntingtine.](#)

C'est un graphique très important ! Il montre le pourcentage par lequel chaque dose de HTRx diminuait la huntingtine mutante dans le liquide céphalo-rachidien - les doses plus élevées ont permis une diminution de près de 50%, ce qui est un excellent résultat.

Michael Rape, Université de Berkeley en Californie, s'intéresse à la manipulation des cellules dans la destruction de protéines

individuelles dans une cellule. Dans de nombreux cas, en ce compris la MH, il serait vraiment utile d'éliminer sélectivement une protéine spécifique. Les cellules possèdent plus d'une voie de dégradation de la protéine – une voie importante utilise une minuscule décoration chimique, appelée "ubiquitine" comme marqueur. Les cellules reconnaissent l'ubiquitine comme une sorte de signal "mange-moi" et décomposent les protéines qui le transportent. Le laboratoire de Rape a été impliqué dans la compréhension de l'utilisation des marqueurs ubiquitines par les cellules pour marquer les protéines qui doivent être détruites très rapidement – celles qui pourraient être toxiques, par exemple. Il a mis au point des outils permettant, pour la première fois, aux chercheurs d'observer les protéines subir cette rapide voie de destruction. Le mécanisme de destruction rapide des protéines est un outil puissant – un laboratoire de Rape s'intéresse à l'exploitation. Une technique récemment développée, appelée "PROTAC", permet aux chercheurs d'exploiter le système ubiquitine pour amener les cellules à détruire des protéines spécifiques.

Scott Zeitlin (Université de Virginie) travaille avec des souris MH pour essayer de comprendre ce qui se passe lorsque nous diminuons la huntingtine mutante, la huntingtine normale ou les deux. Gardez à l'esprit que chaque personne hérite d'un gène huntingtin de chacun des parents – et que la plupart des personnes atteintes de la MH possèdent une copie normale et une copie mutante. Les scientifiques appellent la protéine saine / normale "protéine de type sauvage" car c'est celle qui est la plus commune dans la nature. Ces points sont importants car toutes les thérapies de diminution de la huntingtine visent à réduire la quantité globale de protéines huntingtine situées dans le cerveau. Certaines, telles que le médicament de Ionis, réduisent les deux versions de la protéine de manière égale. D'autres, telles que les médicaments de Wave, visent à réduire davantage la protéine mutante que la protéine de type sauvage. Nous pensons qu'il est probable que la diminution de la protéine mutante seule, ou parallèlement à la protéine de type sauvage, sera bénéfique – mais demeure encore la question de savoir si la diminution de la huntingtine est sans danger. Zeitlin a élevé des souris chez lesquelles la production de la protéine mutante, de la protéine de type sauvage ou des deux protéines peut être réduite après que la souris se soit complètement développée. Il a constaté la diminution précoce de la huntingtine mutante avait un effet plus important en termes d'accumulation de la protéine dans le cerveau. De même, la réduction précoce de la huntingtine mutante avait de plus grands avantages sur la perte de poids et les habilités motrices chez les souris. La même chose était vraie pour la diminution de la production des deux versions de la protéine – un traitement précoce avait de plus grands avantages. Argument ultime : le plus tôt est le mieux lorsqu'il s'agit de réprimer la huntingtine. Un seul test (force de saisie), diminuant la protéine mutante seule, améliore la performance mais pas en réprimant les deux versions. Sinon, les deux approches étaient à peu près aussi efficaces et le facteur clé était la façon dont un traitement pouvait être administré de façon précoce. Zeitlin a également examiné ce qui se passait si vous permettiez à la protéine de se rétablir, et ceci était mauvais pour les souris. Cela suggère qu'un traitement à long terme est meilleur qu'un traitement à court terme – exactement ce à quoi vous vous attendriez.

Jodi McBride, OHSU, décrit ses travaux utilisant des virus inoffensifs pour fournir des instructions aux cellules cérébrales qui les aideraient à produire leurs propres molécules détruisant l'ARN. Un des avantages de ce type d'approche est que les virus permettent aux molécules détruisant l'ARN d'être produites pour toujours, permettant en théorie un traitement unique. McBride étudie son traitement en le délivrant à des singes, lesquels possèdent de grands cerveaux complexes, beaucoup plus semblables aux nôtres. Plus précisément, son équipe travaille sur la délivrance des virus à une partie du cerveau, appelée le "putamen". Le putamen est particulièrement intéressant dans la mesure où il s'agit de l'une des régions cérébrales la plus vulnérable dans la maladie de Huntington – elle souffre d'un fort rétrécissement chez les personnes héritant de la mutation MH. McBride décrit des améliorations concernant la chirurgie du cerveau, nécessaires pour la délivrance des virus, en ce comprises l'utilisation de l'IRM pour imager le cerveau au fur et à mesure des injections. Le traitement viral a conduit à des réductions du l'ARN du gène MH d'environ la moitié partout dans le putamen, une amélioration notable par rapport aux précédentes tentatives. Ensuite – Mike Panzara de Wave Lige Sciences, qui prévoit deux essais utilisant des "oligonucléotides antisens" (ASOs) pour la MH. Les ASOs sont des fragments d'ADN courts, modifiés, qui pénètrent dans les cellules et détruisent un ARN cible, ce qui réduit les niveaux de la protéine cible.

Panzara indique à l'auditoire que Wave mène actuellement deux essais portant sur les ASOs chez des patients MH. Pourquoi deux ? L'approche de Wave repose sur le ciblage de minuscules variations génétiques – appelées SNPs, ou "snips" – dans le gène MH. Ces minuscules variations ne sont pas à l'origine de la MH, elles font juste partie de la variation génétique normale entre les individus – raison pour laquelle nous ne sommes pas tous des jumeaux identiques. Fait intéressant, ces variantes ne se trouvent que sur une seule des deux copies du gène MH de chaque personne. En ciblant ces variantes, les ASOs de Wave peuvent faire la distinction entre les copies mutante et non-mutante du gène MH. Wave effectue actuellement des études d'innocuité, au stade précoce de la maladie, sur deux ASOs dans les études appelées respectivement PRECISION-HD1 et PRECISION-HD2. Les ASOs utilisés dans ces études ciblent des variations génétiques différentes dans le gène MH. Le problème de cette approche est que les personnes doivent non seulement avoir hérité de la mutation MH mais également des variantes qui permettent de cibler de manière unique la copie mutante du gène. Ces essais sont donc nécessairement axés sur les patients porteurs de ces variations. Wave a développé de nouvelles technologies très intéressantes pour détecter ces variantes, et déterminer celles qui sont sur la copie mutante du gène MH et non sur la copie normale. Wave a mené une étude préliminaire dans laquelle ils ont pu trouver des cibles pour leurs ASOs chez 64% des volontaires.

«Applaudissements spontanés alors que Tabrizi remercie les courageux volontaires de la première étude, les qualifiant de "vrais héros de la recherche" »

Ensuite, Anne Smith de Ionis et Sarah Tabrizi de UCL ont présenté les résultats de l'essai conçu pour tester des ASOs ciblant les deux copies du gène MH. C'est l'aboutissement de nombreuses années de travail – Smith rappelle à l'auditoire que le programme Ionis a débuté en 2005 ! Ils ont commencé par des études sur des cellules et des animaux qui ont fourni des preuves préliminaires selon lesquelles les traitements ASO réduisent la protéine huntingtine, et améliorent les symptômes de type MH. En 2012 et 2013, les résultats des études sur des modèles murins MH ont démontré que la diminution de huntingtine améliorait les symptômes de type MH. Smith décrit la logique utilisée par la compagnie Ionispharma pour prendre la décision d'utiliser des ASOs ciblant les deux copies du gène MH plutôt que seulement la copie mutante. Un avantage des ASOs est qu'ils se répartissent largement dans tout le cerveau. Smith montre les données issues d'expériences sur les singes démontrant qu'après l'injection dans le liquide cérébro-spinal, les ASOs se répartissent très largement dans tout le cerveau. Ionis a également étudié leur administration chez des animaux même plus gros, tels que les porcs, constatant que le médicament a été très largement distribué. Des études de toxicité ont ensuite été réalisées, suggérant que l'administration à long terme du médicament était très bien tolérée (jusqu'à 15 mois dans les études sur les singes). Il est presque impossible de prélever du tissu cérébral chez les patients traités avec les ASOs – comment savoir que l'ASO a effectué son travail ? Smith décrit les études sur les singes établissant une relation entre la diminution de la huntingtine dans le cerveau et celle dans le liquide céphalo-rachidien. Cela a permis à Ionis de mettre au point un

programme informatique très compliqué pour prédire la quantité de diminution de la huntingtine dans le cerveau et dans le liquide céphalo-rachidien qui est facilement accessible par une ponction lombaire. A ce stade, la compagnie Ionis a été rejointe par un très grand partenaire pharmaceutique, le groupe Roche qui possède les ressources et l'expérience nécessaires pour mener des essais humains sur les ASOs.

Sarah Tabrizi prend la parole pour décrire le premier essai humain portant sur le traitement ASO de Ionis/Roche. Cette étude était une étude "d'innocuité" - la principale raison de celle-ci était d'établir que le médicament ne présentait pas de danger. L'étude a été menée sur neuf sites au Royaume-Uni, en Allemagne et au Canada. Les ASOs ont été administrés aux patients par perfusion dans le liquide céphalo-rachidien en "dose progressive", c'est-à-dire que les premiers sujets ont reçu une faible dose, et les suivants une dose plus élevée. Cette augmentation prudente de la dose est effectuée pour permettre aux médecins d'effectuer des évaluations sur l'innocuité indépendamment de l'étude. Cette étude a inclus 46 volontaires incroyablement courageux, prêts à prendre le risque d'être les premiers à être exposés au médicament. Les chercheurs ont pu évaluer les taux de la protéine huntingtine dans le liquide céphalo-rachidien - ce qu'ils avaient précédemment démontré correspondait très bien avec les taux dans le cerveau (qui, rappelez-vous, ne peuvent être évalués directement).

La quantité de réduction est vraiment remarquable - en moyenne jusqu'à 40-50% ! Tabrizi décrit les sentiments des chercheurs selon lesquels la diminution de la huntingtine pourrait continuer à s'améliorer jusqu'à six mois. Et voici comment Tabrizi prévoit ce qui correspond en termes de diminution de la protéine cérébrale. Ionis a mis au point une sorte de modèle qui leur permet de réaliser des prédictions quant aux relations entre la diminution de la huntingtine dans le liquide céphalo-rachidien et les tissus cérébraux, ce qui suggère que la diminution de la huntingtine dans le tissu cérébral pourrait être assez élevée. Les patients ont été surveillés très minutieusement s'agissant de l'innocuité, aucun effet indésirable majeur n'a été constaté. Tabrizi : "Le médicament était sans danger et bien toléré à toutes les doses testées" - succès ! Tous les sujets de l'étude sont actuellement dans ce qu'on appelle une "étude de prolongation en ouverte" - ceux qui ont pris le placebo sont traités avec le médicament et continueront d'être surveillés. Applaudissements spontanés alors que Tabrizi remercie les courageux volontaires de la première étude, les qualifiant de "vrais héros de la recherche".

Quelle façon de mettre fin à la session - des moments incroyablement excitants à venir alors que Roche et Ionis planifient le prochain essai, qui sera conçu pour déterminer si le médicament améliore les symptômes de la MH chez un plus grand nombre de personnes.

Mise à jour : [Déclaration de Ionis à la communauté sur les résultats](#)

Ed Wild, cofondateur de HDBuzz, est un chercheur participant au programme Ionis HTTRx et membre des conseils consultatifs scientifiques pour Ionis et Roche et anciennement Wave. C'est pourquoi le contenu de cet article a été écrit par Jeff Carroll. Jeff collabore avec Ionis sur des études portant sur des souris, mais n'a pas participé à cet essai. [Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...](#)



Pour en savoir plus

[Article décrivant la structure de la huntingtine \(L'accès au contenu complet nécessite un paiement ou un abonnement\)](#)
[Communiqué de presse de Ionis sur les résultats de l'essai Déclaration de Ionis à la communauté sur les résultats](#)

Mots-clés

[réduire un gène au silence huntingtine-fonction](#) [Conférence Thérapeutique](#)

[Plus...](#)

Articles similaires

[**Conférence thérapeutique sur la maladie de Huntington 2019 - jour 3**](#)

16 mars 2019

[**Conférence thérapeutique sur la maladie de Huntington 2019 - jour 2**](#)

12 mars 2019

[**La maladie de Huntington fait le Buzz depuis qu'UniQure est en tête de**](#)

[course de la thérapie génique.](#)

3 février 2019

[Précédent](#)[Suivant](#)

- Glossaire
- **Liquide céphalo-rachidien** Un liquide clair produit par le cerveau, entourant et soutenant le cerveau et la moelle épinière.
- **Protéine huntingtine** La protéine produite par le gène MH.
- **thérapeutique** traitements
- **inflammation** L'activation du système immunitaire, supposée être impliquée dans le processus de la MH
- **ARN messager** Molécule de message, basée sur l'ADN, utilisée par les cellules comme un ensemble final d'instructions pour fabriquer une protéine.
- **Placebo** Un placebo est un médicament factice ne contenant pas d'ingrédients actifs. L'effet placebo est un effet psychologique poussant les gens à se sentir mieux, même s'ils prennent une pilule qui ne fonctionne pas.
- **Putamen** Partie du striatum, une région profonde du cerveau, importante pour le contrôle du mouvement qui est précocement affecté dans la MH.
- **génome** Le nom donné à l'ensemble des gènes, contenant les instructions complètes pour "confectionner" une personne ou un autre organisme
- **CRISPR** Un système pour éditer l'ADN de façon précise.
- **Noyau** Une partie de la cellule qui contient les gènes (ADN)
- **ASOs** Un type de traitement d'inactivation d'un gène dans lequel des molécules d'ADN, spécialement conçues, sont utilisées pour réduire au silence un gène.
- **ARN** Substance chimique proche de l'ADN, qui compose le 'message' des molécules que les cellules utilisent comme copies de travail des gènes, lors de la fabrication des protéines.
- [Lire plus d'information dans le glossaire](#)

Actualités à propos de la recherche sur la maladie de Huntington.

Expliqué simplement. Écrit par des scientifiques.

Pour la communauté mondiale HD.

HDBuzz

[Actualités](#)

[Auparavant sélectionnée](#)

[A propos](#)

[Partenaires de HDBuzz](#)

[Sites partageant les ressources de HDBuzz](#)

[**new_to_research**](#)

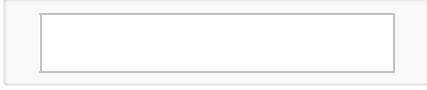
Collaborateurs

[**meet_the_team**](#)

[**help_us_translate**](#)

Suivez HDBuzz

Inscrivez-vous à notre newsletter mensuelle et accédez à plus d'options en entrant votre adresse email sous [Liste de diffusion](#).



© HDBuzz 2011-2019. Le contenu de HDBuzz est libre d'être partagé, sous la licence [Licence Creative Commune](#).

HDBuzz n'est pas une source de conseils médicaux. Visitez [Conditions d'utilisation](#) pour plus de détails.

© HDBuzz 2011-2019. Le contenu de HDBuzz est libre d'être partagé, sous la licence Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz n'est pas une source de conseils médicaux. Pour plus d'informations, visitez le site web [site_address hdbuzz.net](http://site_address.hdbuzz.net)

Cré le 25 avril 2019 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/255>

Certains textes sur cette page n'ont pas encore été traduits. Ils sont affichés ci-dessous dans leurs langues originales. Nous travaillons pour traduire tout le contenu dès que possible.