

Immunité Innée:

Le rôle du complément et des polynucléaires neutrophiles

Lorsqu'un agent entre dans l'organisme, il entraîne deux types de réponse immunitaire: la réponse innée aspécifique de l'antigène et/ou la réponse acquise spécifique de l'antigène, à la base des vaccins grâce à sa mémoire immunitaire. La réponse innée comprend différents éléments tels que la barrière cutané-muqueuse, les substances bactéricides...et le système complément

I. Le système complément

A. Introduction

Il comprend une trentaine de protéines (5% plasmatique, le reste étant membranaire), qui agissent entre elles et avec la membrane des bactéries. Elles interviennent rapidement lors d'une infection, d'où la nécessité d'avoir une régulation fine pour éviter la lyse des cellules de l'hôte.

Les différents cellules du complément circulent sous forme inactive. Lors de l'arrivée de l'antigène, il y a **activation en cascade** des protéines du système complément.

Il existe trois voies d'activation du complément:

- **la voie classique**
- **la voie des lectines**
- **la voie alterne**

Ces trois voies peuvent agir en parallèle, elles entraînent le clivage du 3ème complexe C et aboutissent à l'activation d'une voie effectrice terminale, caractérisée par la formation du complexe d'attaque membranaire CAM qui permet la lyse des bactéries. Les protéines activées peuvent avoir d'autres effets biologiques variés: chimiotactisme, opsonisation...

B. Les composants

Tous les composants sont synthétisés par les hépatocytes et ont une demi-vie courte de 24 heures, ce qui implique une production permanente des éléments du système complément.

Il existe **des déficits héréditaires de quasiment tous les éléments**, ils conduisent à des infections bactériennes fréquentes plus ou moins importantes.

L'introduction d'un pathogène entraîne l'activation d'un premier composant qui en active un second...Ceci permet l'activation du CAM et les différents composants sont rapidement inactivés s'ils ne réagissent pas rapidement avec le composant suivant...Cette régulation permet d'éviter que le système s'emballe.

Nomenclature:

Les composants de la voie classique et du CAM sont notés de C1 à C9

Le 1er composant C1 a trois sous unités notées C1q C1r et C1s

Tous les fragments provenant d'un clivage protéolytique sont notés a ou b

Le i signifie que le composant est inactivé
Pour la voie alterne, les composants sont notés en lettre majuscule

C. Les différentes voies d'activation

Il existe trois voies d'activation: la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines.

La voie classique et la voie des lectines suivent un tronc commun mais ne sont pas activées de la même manière:

- **la voie classique est activée par la présence de complexes antigène/anticorps** (antigène étant généralement présent sur la membrane des bactéries)
- **la voie des lectines est activée par la liaison d'une lectine (MBL) à la surface des agents microbiens via des carbo-hydrates. Cette liaison entraîne l'activation d'enzymes les MASP 1 et 2.**

L'activation se fait par la liaison de la sous unité C1q sur ces complexes immuns. La fixation de cette sous unité entraîne l'activation des deux autres C1r et C1s. La protéine C1s va ensuite activer C4 et C2, conduisant à la **formation du composant C4b2a**, également appelé **la C3 convertase classique**. Cette enzyme permet l'activation de la protéine C3.

La voie alterne est activée par la liaison de C3 aux micro-organismes, puis par la fixation des facteurs B et D sur le composant C3. De même que pour les deux voies précédentes, ceci aboutit à l'activation de la protéine C3, mais cette fois-ci par une autre enzyme: **la C3 convertase alterne**.

Les trois voies permettent la formation d'une nouvelle enzyme, **la C5 convertase**, pour permettre «*in fine*» la formation de CAM.

D. La voie classique

La voie classique est la première à avoir été découverte.

Elle peut être activée par différents éléments qui conduisent tous à **l'activation de la protéine C1**

- **le complexe antigène-anticorps**
- **la protéine C réactive: CRP**
- **la paroi de certaines bactéries gram -**
- **le LPS**
- **l'enveloppe de certains virus**

Ces différents éléments supposent la production d'anticorps et donc l'activation de la réponse adaptative: la voie classique intervient donc après la voie alterne.

Le C1 est formé du C1q qui se fixe sur les anticorps. Le C1q est formé de 6 têtes globulaires qui sont reliées par des brins qui ont une structure proche du collagène: on dit que ce composant ressemble à un «bouquet de tulipe»

Il suffit que 2 de ces têtes réagissent avec les anticorps entraînant la modification de la conformation qui induit la libération du C1 de son inhibiteur physiologique. Ainsi C1q peut être activé, et donc les deux autres sous unités du complément C1 vont s'activer à leur tour, dans un premier temps C1r qui va ensuite activer C1s.

C1r et C1s sont deux sérines protéases. C1s va agir sur les composants C4, entraînant son clivage en deux protéines:

- **C4a appelé anaphylatoxine**
- **C4b qui peut se fixer sur les membranes des bactéries**

Ensuite **C2 se fixe sur la protéine C4b**, elle est clivée par la protéine C1s en C2a et C2b. C2a se fixe sur C4b, ils forment alors le **complexe C4b2a**, c'est à dire **la C3 convertase classique**.

La C3 convertase classique va permettre le clivage de C3 en C3a (une anaphylatoxine) **et C3b**. La protéine C3b se fixe que la C3 convertase classique pour former le **complexe C4b2a3b**, également appelé **C5 convertase**.

La C5 convertase clive la protéine C5 en C5a et C5b, la protéine C5b intervient ensuite dans la formation de CAM.

E. La voie alterne

La voie alterne n'a pas besoin de la présence d'anticorps, elle agit donc très vite. C'est un système de veille permanent qui s'active en présence d'antigène. Cette activation consiste en une **boucle d'auto amplification** et en **l'activation de C3b**.

Cette voie est activée par différents éléments:

- **le LPS**
- **la paroi de certaines bactéries gram + et gram -**
- **les levures et les parasites**

Il y a **formation de l'enzyme C3 convertase alterne**, à bas bruit dans un milieu liquide par hydrolyse spontanée d'une liaison thio-ester.

La C3 convertase alterne permet le clivage de la C3 en deux composés C3a et C3b. Le C3b se fixe sur la paroi d'une bactérie et fixe alors le facteur B et D.

Le facteur D clive le facteur B et Bb et Ba, la protéine Bb se fixe sur C3b et forme le **complexe C3bBb** aussi dénomée **la C3 convertase alterne**.

Cette dernière clive ensuite le composé C3 en C3a et C3b. **Le facteur C3b peut entrer dans la boucle d'auto amplification ou se lier à la C3 convertase alterne pour former le complexe C3bBb3b**, c'est à dire **la C5 convertase alterne** qui peut cliver la C5 en C5a et C5b.

F. La voie des lectines

La voie des lectines se rapproche de la voie alterne par son activation, en effet elle ne nécessite pas d'anticorps, mais elle possède un mécanisme proche de la voie classique.

Elle est activée par les résidus mannose de glycoprotéines ou de sucres présents

à la surface des micro-organismes. Ces mannoses sont reconnus par **une lectine appelée MBP ou MBL**, qui se lie sur ceux-ci. Elle appartient à la famille des collectines et est synthétisée par le foie au cours de l'inflammation. **Elle a une structure proche de C1q.**

Une fois que MBL est fixée sur les mannoses, il va y avoir activation de deux sérines protéases : **MASP1 et MASP2** (proches de C1r et C1s).

Ces sérines protéases clivent C4 et C2 de la même manière que dans la voie classique et ainsi aboutit à **la C3 convertase classique.**

G. Le complexe d'attaque membranaire CAM

Le CAM intervient à la fin des 3 voies d'activation du complément. Il résulte de la formation de la C5 convertase qui permet le clivage de C5 en C5a et C5b.

Le C5b va fixer deux autres composants du complément, le C6 et le C7 (il présente un site d'insertion pour les membranes lipidiques des bactéries).

Le composant C8 se fixe sur C7, plusieurs composants C9 se fixent sur C8 pour former avec le C5b, le C6 et le C7 le complexe d'attaque membranaire.

Au fur et à mesure, **le CAM devient de plus en plus hydrophobe et s'insère de plus en plus dans la membrane . Il forme des pores qui vont entraîner la désorganisation de la membrane lipidique qui aboutit à la destruction de la bactérie** et de certaines cellules, telles que les globules rouges très sensibles au CAM (risque de lyse importante).

En revanche les cellules nucléées (par exemple les globules blancs) sont beaucoup moins sensibles au CAM, car elles ont sur leur surface des récepteurs inhibiteurs du CAM.

H. Régulation

Il est important que la CAM soit régulé de manière très fine pour éviter la destruction des cellules de l'hôte.

Un des mécanismes est le fait que **la majorité des composants du complément circulent sous forme inactive** et qu'il faut **la présence d'antigènes pour les activer.** D'autre part, il existe un mécanisme général: **la majorité des composants ont une demi-vie très courte et ils sont facilement inactivables lorsqu'ils sont à distance de leurs cibles et de la bactérie.**

Il existe des **inhibiteurs spécifiques** de certains composants, ce sont des inhibiteurs solubles ou membranaires.

Pour la voie classique, **le C1 inhibiteur** se lie au C1q, il le dissocie ainsi des autres sous unités.

Il existe également des inhibiteurs de la voie des lectines , de la voie alterne et du complexe CAM qui inhibent son action lytique. Enfin on trouve des récepteurs sur les cellules nucléées qui sont inhibiteurs de CAM.

I. Conséquence de l'activation du complément

L'activation du complément entraîne l'activation du CAM qui lyse les bactéries (action cytolytiques). Mais toutes les bactéries ne sont pas sensibles au complément.

D'autres composants du complément ont également un rôle dans la réponse immunitaire:

- **C3a et C5a sont des anaphylatoxines**, ils favorisent la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles, ils entraînent ainsi la libération d'histamine, qui augmente la perméabilité vasculaire et permet ainsi aux cellules phagocytaires de migrer vers le foyer inflammatoire
- **C5a possède un effet chimioattractant** sur les phagocytes, il est un activateur direct des phagocytes
- **C3b et C3i sont des osponines**, elles se fixent sur les bactéries ainsi que sur les récepteurs présents sur les phagocytes, elles favorisent ainsi la phagocytose en faisant le lien phagocyte-bactérie.
- **C4 et C2 entraînent une épuration des complexes immuns**
- **C1q intervient dans l'élimination des cellules apoptotiques**
- **C3b intervient dans la réponse adaptative** en présentant les antigènes aux lymphocytes B

J. Exploration du complément

Il existe un test fonctionnel, **utilisant le CH50**, qui explore la voie classique et le bon fonctionnement du CAM.

Pour cela on prend les globules rouges de mouton, on ajoute des anticorps anti globules rouges de moutons, on obtient alors un complexe immun capable d'activer la voie classique. On rajoute dans le sérum du sujet, dans lequel il y a des protéines du complément, un «actif» permettant la lyse des globules rouges, que l'on mesure et que l'on sait interpréter en fonction d'une gamme.

On définit alors le CH50: la plus petite quantité de sérum entraînant la lyse de 50% des globules rouges.

Les autres explorations se font par mesure des composants.

K. Les déficits congénitaux.

Il existe un déficit en inhibiteur physiologique du C1, entraînant une activation permanente de C1. Ce déficit se manifeste par des œdèmes localisés, il peut être acquis par transmission héréditaire ou par une maladie auto-immune (anticorps anti C1 inhibiteur).

Le diagnostic se fait par dosage du C1 inhibiteur, et des protéines du complément telles que C4 et C2, on le diagnostique aussi une diminution de CH50 ou par recherche d'anticorps anti C1 inhibiteur, et par des recherches génétiques.

II. Les cellules phagocytaires

A. Introduction

C'est un élément fondamental de la réponse innée. En présence de l'agent pathogène, la réponse immunitaire innée est rapidement mise en oeuvre et met en jeu différents acteurs cellulaires.

Il y a l'activation de la voie alterne en 15min, la libération de C3a et C5a qui favorisent la perméabilité vasculaire et ainsi le passage à travers la membrane des cellules endothéliales des phagocytes: polynucléaire neutrophile (PN) et monocyte, **la diapédèse.**

De plus, **le C5a possède également des propriétés chimioattractantes et activatrices pour le PN.**

Les composants de l'agent pathogène, **les N-formyles peptides** qui dérivent de la membrane bactérienne, **augmentent la migration des cellules phagocytaires vers le site de l'inflammation et activent les macrophages tissulaires.**

Les macrophages tissulaires activés **libèrent des médiateurs**, (dont certains sont des composés lipidiques), **qui ont des activités chimioattractantes pour les phagocytes, ainsi que des cytokines** qui attirent les PN (par ex IL-8).

Une fois attiré sur le site de l'inflammation, **les PN et les monocytes synthétisent ces éléments et amplifient la réponse inflammatoire.**

Les cellules phagocytaires vont phagocyter les bactéries. **Les peptides antigéniques** vont être pris en charge par **les cellules dendritiques**, elles migrent alors au niveau des organes lymphoïdes présenter ces antigènes aux lymphocytes. **Elles font donc le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.**

B. Origine et devenir du PN

Le PN dérive d'une cellule souche totipotente.

La CSH donne naissance **aux progéniteurs de la lignée granulocytaire et monocyttaire**, ces derniers donnent naissance au précurseurs de ces lignées. Le myéloblaste qui mature en **promyélocyte**, puis **myélocyte**, **métamyélocyte**, et enfin en **PN**.

Toute cette maturation a lieu **dans la moelle osseuse hématogène**. Au cours de la granulopoïèse, les différentes granulations vont apparaître, le PN mature possède un noyau polylobé. Une fois le PN mature formé, il reste très peu de temps dans la MO et passe dans le sang.

Il existe deux pools différents de PN, **les PN circulants et les PN marginés**. Une fois dans la circulation sanguine, ils y restent environ une dizaine d'heures puis passent dans les tissus pour effectuer leurs différentes fonctions.

La demi vie d'un PN est très courte, d'environ 1 ou 2 jours, c'est la cellule immunitaire ayant la demi vie la plus courte.

C. Les granulations du PN

Le PN est une cellule possédant des granulations. **Ces granulations apparaissent au cours de la granulopoïèse.**

On a apparitions successives de différentes granulations:

- **les granulations azurophiles**
- **les granulations spécifiques**
- **les granulations gélatinases**

- **et enfin les granulations sécrétoires**

Les différents composants sont synthétisés au cours de la granulopoïèse et sont empaquetés de manière aléatoire. Il n'y a pas de granulations ne contenant que des récepteurs ou que des cytokines. Toutes les granulations possèdent plusieurs composants.

Cependant il y a **des marqueurs plus spécifiques de certaines granulations**, telle que la myéloperoxydase pour les granulations azurophiles, la lactoferrine pour les granulations gélatinase, le CR1 pour les granulations sécrétoires.

Le CR1 est un récepteur du composant C3 du complément, aussi dénomé CD43. Lorsque le PN arrive au niveau des tissus pour exercer ses fonctions il possède déjà toutes ces granulations.

D. Régulation du fonctionnement des cellules phagocytaires

Dans les conditions physiologiques, les PN sont au repos. Lors d'une infection, il y a activation des PN

La première étape consiste en l'adhérence des PN à la paroi des vaisseaux, il traversent ensuite la membrane endothéliale, migrent de façon orientée vers leurs cibles et effectuent leur action une fois arrivée au niveau du foyer inflammatoire.

L'adhérence des PN aux cellules endothéliales est conditionnée par l'expression au niveau de la surface des PN de molécules d'adhésion: **les sélectines, en particulier la L-selectine** présente de manière constitutive à la surface des PN.

Cette L-sélectine se fixe sur les E et P sélectines à la surface de l'endothélium, ces dernières ne s'expriment qu'en présence d'un agent pathogène qui active l'endothélium via certains médiateurs pro-inflammatoires (TNF, interleukine 1, endotoxine des agents infectieux). **Cette interaction est de faible intensité**, ce qui permet une succession de phase d'attachement et de détachement du PN: **déplacement par roulement des PN** le long de l'endothélium.

Au bout d'un moment, **la cellule endothéliale activée va libérer des cytokines (IL-8)** qui vont agir au niveau du PN de deux manières:

- **Clivage de la L-sélectine**, relarguée dans le milieu intra cellulaire, ce qui conduit à l'arrêt du roulement du PN
- **Augmentation de l'expression des β 2 intégrine et CD11b/CD18**

Ces changements au niveau de la membrane du PN, vont permettre **sa fixation à la cellule endothéliale**. Le PN va **traverser la barrière endothéliale et commencer sa migration vers le foyer inflammatoire**. Il lui faut également **traverser la membrane basale et le tissu sous jacent**. Pour cela vont intervenir **des metallo protéases de la matrice extra cellulaire et des enzymes du PN**, en particulier l'élastase qui intervient sur les cadhérines, et la gélatinase qui intervient sur le collagène.

Cela va permettre au PN de franchir la membrane basale et de se diriger au travers de la matrice extracellulaire. Cette migration est orientée grâce à un **gradient de facteurs**

chimioattractants.

Au cours de cette migration, le PN adhère à la ME cellulaire grâce à des molécules telles que CD11b/CD18 . On observe de nombreuses infections en cas de déficit de ces molécules.

Le PN doit se déformer et acquérir une forme triangulaire. Il met son noyau en avant, **il est polarisé dans le sens du gradient chimioattractant.**

Les principaux facteurs chimioattractants sont:

- **des dérivés de protéines bactériennes** dont les N formyl peptides (fMLP)
- **C5a produit lors de l'activation du complément**
- **des médiateurs produits par les cellules du foyer inflammatoire:**
 - lipidiques: PAF
 - chimiokines: IL-8, GRO, NAP-2

Ces facteurs permettent l'amplification de la migration du PN, il se fixe sur des **récepteurs à 7 domaines transmembranaires**. Ils entraînent la **mobilisation du Ca²⁺**, entraînant successivement: **modification du cytosquelette** via des phénomènes de polymérisation/dépolymérisation des filaments d'actines, **déplacement du PN le long de la matrice.**

Une fois arrivée au foyer inflammatoire, **le PN reconnaît les agents pathogènes via des récepteurs présents à sa surface les TLR**. Les TLR sont présents à la surface d'un grand nombre de cellules, **ils reconnaissent des motifs pathogènes conservés au cours de l'évolution spécifiques de familles de micro-organismes.**

Chaque TLR reconnaît un motif particulier, donc plusieurs TLR interagissent ensemble pour reconnaître une bactérie:

- TLR2 + TLR1 ou 6 reconnaît les peptidoglycanes ou lipoprotéines des bactéries gram+
- TLR4 reconnaît l'endotoxine et le LPS des protéines gram +
- TLR5 reconnaît la flageline

Il existe des TLR présents à l'intérieur des PN, ils reconnaissent des ARN double brin de l'agent pathogène (TLR7 et 8), des ADN bactériens non méthylés (TLR9). Le PN n'exprime pas TLR3...

La reconnaissance de l'agent pathogène peut être facilitée par des protéines extracellulaires que l'on appelle les opsonines:

- **IgG** qui par leur fragment FC se fixe sur les récepteurs au FC des PN
- **les protéines dérivés du composé C3 (C3b et C3i)** déposées à la surface de la bactérie , elles sont reconnues par les récepteurs CR1 et CR3 des PN.

Une fois que le PN a reconnu sa cible, il va émettre des **pseudopodes** pour englober

la bactérie dans **une vacuole de phagocytose**. Différents mécanismes sont mis en oeuvre au niveau de la vacuole de phagocytose pour détruire la bactérie:

- **les mécanismes indépendants de l'oxygène:**
 - **la dégranulation dans le phagosomes** de composés qui vont aider la destruction de la bactérie tels que **des enzymes** (lysozyme) et **des protéines à activité bactéricides**
 - **la dégranulation à la membrane des PN de certains récepteurs** tels que le récepteur fMLP (rôle stimulant), CD11B/CD18 (adhérence PN)
- **Mécanismes dépendants de l'oxygène:**
 - **la production de forme réactive de l'oxygène** par la formation d'un complexe enzymatique via plusieurs composés déjà présents dans la PN. Certaines de ces composés sont présents à la surface des granulations, lors de la dégranulation, les composants cytosoliques se retrouvent phosphorylés et transloqués à la membrane où ils vont rencontrer les composants membranaires pour se fixer à eux et **former la NADPH oxydase phagocytaire** qui transforme l'oxygène moléculaire en anion super oxyde toxique. La NADPH est formée de composés membranaires et cytosoliques qui quand ils sont regroupés deviennent actifs: **on parle d'explosion oxydative du PN.**
 - **Anion super oxyde donne naissance à d'autres composés, tels que le peroxyde d'hydrogène H₂O₂, puis l'acide hypochloreux**, ces composés sont toxiques et détruisent lipides, protéines, acides nucléiques...

Granulomatose septique chronique correspond à un ou plusieurs déficits génétiques en composants de la NADPH oxydase (forme fréquente liée à X), conduisant à des infections graves et/ou répétées avec des atteintes de différents organes tel que le foie, le poumon la peau...Le dépistage se fait en dosant les formes réactives de l'oxygène (taux très faible), on recherche ensuite les composants déficients et on séquence le gène pour trouver la mutation.

En cas de production excessive de formes actives de l'oxygène libérée dans le milieu intracellulaire, on peut observer une destruction tissulaire et une inflammation aigüe ou chronique.

Le fonctionnement du PN doit être régulé de manière très fine afin de ne pas détruire les tissus adjacents lors de la destruction de la bactérie.

E. Régulation du PN par les cytokines

Il existe des cytokines pro ou anti inflammatoires, elles sont **produites par les cellules de la zone de l'inflammation** et agissent sur les différentes fonctions du PN: par exemple en modulant la production des formes actives de l'oxygène. Cette modulation fait intervenir **un phénomène de «priming» ou amorçage**, défini par le fait d'un pré-traitement par un premier agoniste augmente la réponse à un deuxième stimulus appliqué

ultérieurement.

Cela signifie qu'un PN se dirigeant vers le site inflammatoire va subir au cours de sa migration l'action de plusieurs médiateurs, comme des cytokines pro-inflammatoires, qui vont le faire réagir et produire des formes actives de l'oxygène.

La production de l'oxygène nécessite qu'il ait été traité par des cytokines pro inflammatoires pendant sa migration et qu'il soit stimulé par d'autres molécules au niveau du site actif.

Un autre mécanisme intervient, **le phénomène de désensibilisation: un premier contact avec un agent pharmacologique diminue la réponse ultérieure.**

C'est par exemple le rôle de IL-10.

On pense que le PN est **d'abord soumis à l'influence des cytokines pro-inflammatoires** qui le préparent pour qu'il puisse répondre à différents stimulants entraînant la synthèse de formes réactives de l'oxygène.

En parallèle, ces cytokines entraînent l'expression d'un récepteur à IL-10 qui permet la fixation de IL-10 qui peut alors contrebalancer l'action des cytokines pro inflammatoires. Ce qui permet d'avoir une réponse du PN et donc **un équilibre entre ces différents médiateurs pro et anti inflammatoires.**

Tout déséquilibre peut entraîner des lésions tissulaires en cas d'excès des cytokines pro-inflammatoires, ou une trop grande sensibilité aux infections en cas d'excès de cytokines anti-inflammatoires par insuffisance fonctionnelle des PN.

L'équilibre est donc indispensable pour un fonctionnement adapté

F. Production de cytokines et de leurs récepteurs par le PN

Le PN peut synthétiser des cytokines pro et anti inflammatoires ainsi que d'autres facteurs contenus dans les granulations (donc libérés rapidement) intervenant dans les phénomènes de régénération tissulaire et de cicatrisation.

Il y a ensuite relais par la synthèse protéique. La production de ces médiateurs donne un rôle complémentaire au PN, qui régule aussi les autres cellules immunitaires (les cellules dendritiques par exemple sont attirées grâce aux PN).

Ainsi les TNF α , entraînant la maturation de la cellule dendritique, sont libérés par les PN. les TNF α entraînent une production de l'IL-12 par les cellules dendritiques et l'induction d'une réponse T.

CONCLUSION:

Le PN est caractérisé par sa rapidité d'intervention car il possède dans ses granulations des molécules prêtes à l'emploi libérées très rapidement sous l'effet des stimuli (cytokines).

Il permet notamment l'assemblage de la NADPH oxydase qui synthétise rapidement les formes actives de l'oxygène, il permet ainsi un effet bactéricide puissant.

Le PN possède également des médiateurs de la cicatrisation et de l'inflammation et régulent ainsi d'autres cellules immunitaires.

Cependant il peut avoir une action très néfaste s'il est stimulé de façon excessive ou inappropriée, et produire ainsi des lésions tissulaires ou être impliqué dans les maladies

inflammatoires aiguës ou chroniques...

*Merci à Caro pour cette nouvelle version du cours !!
Bon courage à tous.*