

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES LÉSIONS CUTANÉES ET OCULAIRES DE RONGEURS INFESTÉS PAR *MONANEMA* spp.

Intérêt pour l'étude de l'onchocercose humaine¹

Phat VUONG-NGOC*, O. BAIN**, G. PETIT** et A. G. CHABAUD**

RÉSUMÉ. La recherche d'un modèle animal expérimental pour l'étude de l'Onchocercose humaine a conduit les auteurs à étudier les lésions cutanées et oculaires chez les muridés *Lemniscomys striatus* L. infestés expérimentalement par des filaires à microfilaires dermiques, *Monanema* spp. L'étude histologique des prélèvements tissulaires montre que les microfilaires logent ou circulent dans les capillaires lymphatiques. La pénétration des microfilaires dans le tissu péri-vasculaire provoque des lésions vasculo-exsudatives, inflammatoires sub-aiguës, granulomateuses et scléro-cicatricielles qui s'intègrent dans les étapes successives d'un processus inflammatoire. Ces lésions ne présentent aucune corrélation avec le nombre de microfilaires du « snip » et la durée de la filariose. La coexistence de plusieurs types lésionnels dans un ou plusieurs secteurs tissulaires, montre que les sorties des microfilaires en dehors des vaisseaux ne sont pas synchrones. La topographie des lésions explique la symptomatologie de la filariose. La similitude avec les lésions observées chez l'homme, montre que les souches *Monanema* spp. utilisées sont très proches de *O. volvulus* au point de vue pathologique. Elles constituent un modèle animal valable et reproductible.

Mots-clés : Onchocercose humaine, Modèle expérimental. Lésions cutanées. Lésions oculaires. *Monanema* spp. Filaire à microfilaires dermiques. Processus inflammatoire.

Pathological study of skin and ocular lesions in murids infested by *Monanema* spp : an experimental model of human onchocerciasis.

SUMMARY. Skin and ocular lesions were studied in murids *Lemniscomys striatus* L. infested by 2 isolates of *Monanema* spp, a rodent filaria with skin-dwelling microfilariae. Histologic examination disclosed microfilariae in lymphatic vessels. Penetration of microfilariae in extra-vascular tissues caused vascular changes, subacute inflammatory cells infiltration, granulomatous nodules and scarring lesions. These alterations corresponded to the successive stages of an inflammatory process. No correlation noted between tissular lesions, delay of filarial infestation and number of microfilariae in the « snip ». The presence of lesions in one or several tissular areas demonstrated that extravascular escaping of microfilariae was not synchronous. Symptomatology of filariasis depended on the localization of the lesions. Similarities between the lesions noted in murids *Lem-*

* Département d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Saint-Michel, 33 rue Olivier-de-Serres, F 75015 Paris.

** Laboratoire de Zoologie des Vers, associé au CNRS, Muséum National d'Histoire Naturelle, 61 rue Buffon, F 75231 Paris Cedex 05.

1. Ce travail a pu être effectué grâce à une subvention de l'Organisation Mondiale de la Santé et au contrat T.S.D. 380 F accordé par la Commission des Communautés Européennes.

Accepté le 22 juin 1985.

niscomys striatus L. and those observed in man showed that the 2 isolates of *Monanema* spp. used in this study were very close to *O. volvulus* in the pathological domain. They might be considered as a valuable and reproducible experimental model.

Key-words : Human onchocerciasis. Experimental model. Skin lesions. Ocular lesions. *Monanema* spp. *Filaria* with shin-dwelling microfilariae. Inflammatory process.

Introduction

La recherche d'un modèle animal expérimental, reproductible et à bon marché, est primordiale dans la compréhension de la pathogénie des lésions de l'Onchocercose humaine et des effets thérapeutiques. Certains Bovins ou Équidés atteints d'onchocercoses animales, présentent des lésions génitales, cutanées et oculaires, ayant une certaine similitude avec les lésions de l'Onchocercose humaine (Lagraulet et Bouton, 1961 ; Janssens, 1981). Or, ces animaux ne peuvent pas constituer un modèle expérimental facile à manipuler et économique, à la portée de tous les laboratoires de recherche.

Dans deux notes préliminaires (Bain, Petit, Vuong-Ngoc, 1985 ; Vuong-Ngoc, Bain, Petit, Chabaud, 1985), nous avons proposé comme modèles plusieurs Filaires de rongeurs dont le cycle biologique peut être réalisé au laboratoire.

Le but de ce travail est d'étudier les lésions cutanées et oculaires provoquées chez le muridé *Lemniscomys striatus*, infesté expérimentalement par les filaires à microfilaires dermiques, *Monanema* spp. L'explication pathogénique se fait à la lumière de l'étude anatomo-pathologique de ces lésions, qui sont comparées avec celles de l'Onchocercose humaine.

Modèle biologique, matériel et méthodes d'étude

A — *Modèle biologique* : Les *Lemniscomys striatus* L. étudiés dans ce travail sont nés au laboratoire et ont été infestés par inoculation sous-cutanée de 25 à 60 larves infestantes obtenues au cours de la dissection de nymphes de *Rhipicephalus sanguineus* et *Hyalomma truncatum* gorgés au stade de larves hexapodes sur des rongeurs infestés. Deux souches ont été utilisées :

1 - *Monanema* sp.₁, provenant d'*Arvicanthis niloticus* E. Geoffroy, du Mali (Samaya).

2 - *Monanema* sp.₂, provenant de *Lemniscomys striatus* L., de République centrafricaine (Bossangoa).

Ces Filaires ont été, dans un premier temps, assimilées à *Monanema nilotica* El Bihari, Hussein et Muller, 1977. Nous savons maintenant que *Monanema* sp.₁, certainement, et *Monanema* sp.₂, vraisemblablement, sont distinctes de *Monanema*

nilotica. La où les descriptions spécifiques seront faites ultérieurement. Les cycles évolutifs ont été décrits par Bain, Petit et Gueye, 1985.

B — *Matériel d'étude* : Les muridés ont été sacrifiés sous anesthésie générale à l'éther. L'éviscération se fait suivant la technique monobloc. Les prélèvements cutanés ont été effectués respectivement au niveau du bord libre du pavillon de l'oreille, de l'extrémité de la queue et au niveau du dos, ce dernier correspondant au site d'inoculation des larves infestantes. L'énucléation des globes oculaires se fait après effraction du toit des cavités orbitaires par voie endo-crânienne, une fois l'encéphale enlevé. Les prélèvements sont répartis en 3 séries suivantes :

1 - *Série A* : 9 prélèvements cutanés (5 du pavillon de l'oreille, 2 de la queue, 2 de la peau dorsale) et 2 prélèvements de globes oculaires chez 5 *Lemniscomys striatus* âgés de 6 mois, infestés par *Monanema* sp.₁ depuis 3 à 4 mois.

2 - *Série B* : 1 prélèvement du pavillon de l'oreille et deux globes oculaires chez 1 *Lemniscomys striatus* âgé de 23 mois, infesté par *Monanema* sp.₂ depuis 21 mois.

3 - *Série C* : 2 prélèvements du pavillon de l'oreille et 4 globes oculaires chez 2 *Lemniscomys striatus* d'élevage âgés respectivement de 18 et 24 mois. Ces prélèvements servent comme témoins puisque ces deux muridés sont indemnes de filariose.

C — *Méthode d'étude* : Lors de l'autopsie des muridés, environ 10 mm² de pavillon de l'oreille (« snip ») des animaux parasités ont été immédiatement soumis à l'examen direct pour rechercher les microfilaires. Le nombre de microfilaires par « snip » est évalué comme suit : (+++) = 100 à 150 microfilaires ; (+) = 25 microfilaires ; (0) = absence de microfilaires.

Tous les prélèvements destinés à l'étude histologique sont fixés au formol à 10 % pendant 24 heures. Les prélèvements cutanés ont été débités en lanières de 0,5 cm d'épaisseur et inclus sur la tranche. Les globes oculaires ont été divisés au rasoir en deux calottes supérieure et inférieure, suivant un plan horizontal intéressant la cornée, l'iris, le cristallin, la rétine et le nerf optique, avant d'être inclus en paraffine (Vuong-Ngoc et coll., 1985).

Après inclusion en paraffine, des coupes étagées de 5 microns d'épaisseur sont soumises aux différentes colorations histologiques conventionnelles et spéciales : Hématéine-Éosine-Safran (HES), Trichrome de Masson au Vert Lumière (TVL), Giemsa lent, Orcéine.

Résultats

A — *Étude analytique des lésions élémentaires* : Le matériel d'étude des différentes séries de prélèvements, l'âge des muridés, la souche de la filaire, la durée de la filariose, le nombre de microfilaires par « snip », la topographie des lésions, la présence intratissulaire de microfilaires, les types lésionnels, sont consignés dans le *tableau I*. Les lésions élémentaires peuvent être classées en 6 types.

TABLEAU I. — Tableau récapitulatif.

Série	Rongeurs		Filaires			Lésions			
	N°	Age (m)	Souche	Durée (m)	« snip »	Peau : oreille	Peau : queue	Peau : dos	Globes oculaires
A	166 ED	6	Msp 1	4	+++	Mf = (0) Type 1	Mf = (0) Type 1	Mf = (0) Type 4	Mf = (0) Sclérotique : type 5
	167 ED	6	Msp 1	4	+++	Mf = (0) Type 1	Mf = (0) Type 1	Mf = (0) Type 1	Pas de prélèvement
	242 ED	6	Msp 1	3	+++	Mf = (+) Types 2, 3	Pas de prélèvement	Pas de prélèvement	<i>id.</i>
	266 ED	6	Msp 1	4	+++	Mf = (+) Type 2	<i>id.</i>	<i>id.</i>	<i>id.</i>
	267 ED	6	Msp 1	4	+	Mf = (+) Types 2, 4	<i>id.</i>	<i>id.</i>	<i>id.</i>
B	73 DT	23	Msp 2	21	0(*)	Mf = (0) Types 1, 5	<i>id.</i>	<i>id.</i>	Mf = (0) Rétine : type 6 Choroïde : type 4
C	271 ED	24	0	0	0	Mf = (0) Type 1	<i>id.</i>	<i>id.</i>	Mf = (0) Normaux
	295 ED	18	0	0	0	Mf = (0) Type 1	<i>id.</i>	<i>id.</i>	Mf = (0) Normaux

Abbreviations : (*) : chez le muridé 73 DT, la présence de microfilaries dans l'oreille a été vérifiée 6 mois avant l'autopsie
 (0) : absence
 (+) : présence
 +++ : 100 à 150 microfilaries/10 mm²
 + : 25 microfilaries/10 mm²
 m : mois
 Mf : microfilaries intra-vasculaires ou intra-tissulaires

— *Type 1* : Lésions inflammatoires banales avec quelques éléments monocellés lympho-histiocytaires mêlés à des mélanophages. On y observe également quelques mastocytes reconnaissables au Giemsa.

— *Type 2* : Lésions vasculo-exsudatives avec dilatation des capillaires sanguins et lymphatiques, œdème, margination des éléments figurés dans les capillaires sanguins. Il s'y associe une érythrodiapédèse avec leucodiapédèse.

— *Type 3* : Lésions inflammatoires sub-aiguës caractérisées, d'une part par l'existence d'un infiltrat inflammatoire soit nodulaire, soit diffus riche en éléments mononucléés lympho-histiocytaires, d'autre part par une résorption plus ou moins complète de l'œdème.

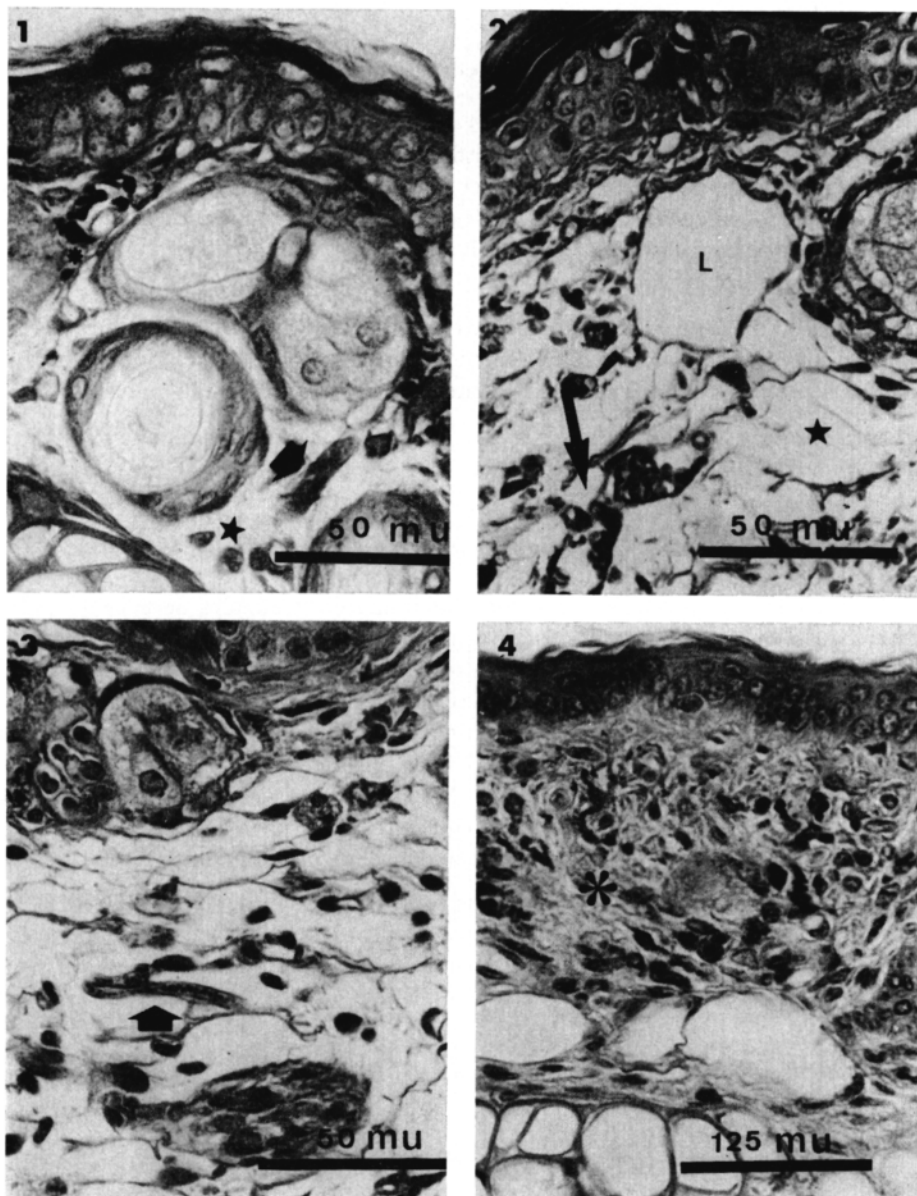


FIG. 1 à 4.

Fig. 1. — Peau du pavillon de l'oreille : Lésions inflammatoires banales de Type 1 avec quelques éléments mononucléés (★) mêlés à quelques mélanophages (*). Présence de microfilaries dans la lumière des capillaires lymphatiques du derme superficiel (→). *mu* : microns.

Fig. 2. — Peau du pavillon de l'oreille : Lésions vasculo-exsudatives de Type 2. Les capillaires sanguins sont dilatés avec margination des éléments figurés, érythrodiapédèse, leucodiapédèse (→). L'ensemble est circonscrit par de larges plages d'œdème (★). *L* : capillaires lymphatiques ; *mu* : microns.

Fig. 3. — Peau du pavillon de l'oreille : La présence de microfilaries (—) dans le derme s'accompagne de lésions inflammatoires subaiguës de Type 3 avec de nombreux éléments mononucléés lympho-histiocytaires mêlés à des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. *mu* : microns.

Fig. 4. — Peau du pavillon de l'oreille : Lésions granulomateuses de Type 4 composées de cellules épithélioïdes et de cellules géantes multinucléées (★) soulevant l'épiderme. *mu* : microns.

— *Type 4* : Lésions granulomateuses avec apparition de granulomes soit isolés, soit groupés en amas. Ces granulomes inflammatoires sont faits de cellules mononucléées à prédominance histiocytaire avec différenciation épithélioïde. On y observe également quelques cellules géantes multinucléées. Ces granulomes inflammatoires sont circonscrits par une couronne de lymphocytes. En périphérie, il existe une sclérose jeune fibroblastique.

— *Type 5* : Lésions de sclérose cicatricielle par endroits très cellulaire, hypertrophique ou pseudo-tumorale. Au sein de cette sclérose sillonnent des capillaires sanguins néo-formés mêlés à quelques éléments inflammatoires mononucléés.

— *Type 6* : Lésions de stase avec ectasie vasculaire pseudo-anévrysmale en amont d'un foyer de sclérose cicatricielle.

B — Répartition des lésions élémentaires au niveau des différents prélèvements :

1 - *Prélèvements cutanés* : Les lésions inflammatoires banales de type 1 (*fig. 1*) existent aussi bien chez les muridés parasités (Série A : 166 ED, 167 ED — Série B : 73 DT) que chez les muridés témoins (Série C). Les lésions vasculo-exsudatives de type 2 (*fig. 2*), inflammatoires sub-aiguës de type 3 (*fig. 3*), granulomateuses de type 4 (*fig. 4*) et scléro-cicatricielles de type 5 (*fig. 5*) ne sont notées que chez les muridés parasités (Série A : 242 ED, 267 ED — Série B : 73 DT). La présence de microfilaires au sein ou à proximité de ces lésions est observée dans la moitié des cas (242, 266, 267 ED). Ces lésions peuvent co-exister dans un même secteur tissulaire (Série A : 242, 267 ED — Série B : 73 DT) ou dans 2 régions différentes (166 ED).

2 - *Prélèvements oculaires* : Les lésions sont variables. Elles peuvent être isolées (Série A : 166 ED) ou associées (Série B : 73 DT) (*fig. 6*). Il peut s'agir de lésions purement vasculaires de type 6 avec ectasie pseudo-anévrysmale des vaisseaux rétiens (*fig. 7*), granulomateuses de type 4 (*fig. 8*) ou scléro-cicatricielles de type 5.

C — Étude corrélatrice entre les types lésionnels, le nombre de microfilaires observées par « snip » et la durée de la filariose :

1 - *Types lésionnels* | *Nombre de microfilaires observées par « snip »* : Il n'existe aucune corrélation entre le nombre de microfilaires observées à l'examen direct et les types lésionnels. La richesse en microfilaires par « snip » ne reflète pas l'aspect des lésions intra-tissulaires. De plus la présence intra-tissulaire des microfilaires est notée dans la moitié des prélèvements provenant des muridés parasités (Série A : 242, 266, 267 ED). Deux de ces muridés (242, 266 ED) montrent des microfilaires dans la lumière des capillaires lymphatiques du derme superficiel. Le troisième (267 ED) présente des microfilaires en plein tissu conjonctif dermique qui est remanié par des lésions vasculo-exsudatives de type 2 (*fig. 2*), inflammatoires sub-aiguës de type 3 (*fig. 3*). Ces lésions s'organisent autour des parasites. Le nombre des microfilaires par « snip » est respectivement de 100 à 150/10 mm² (+ + +) chez les deux premiers

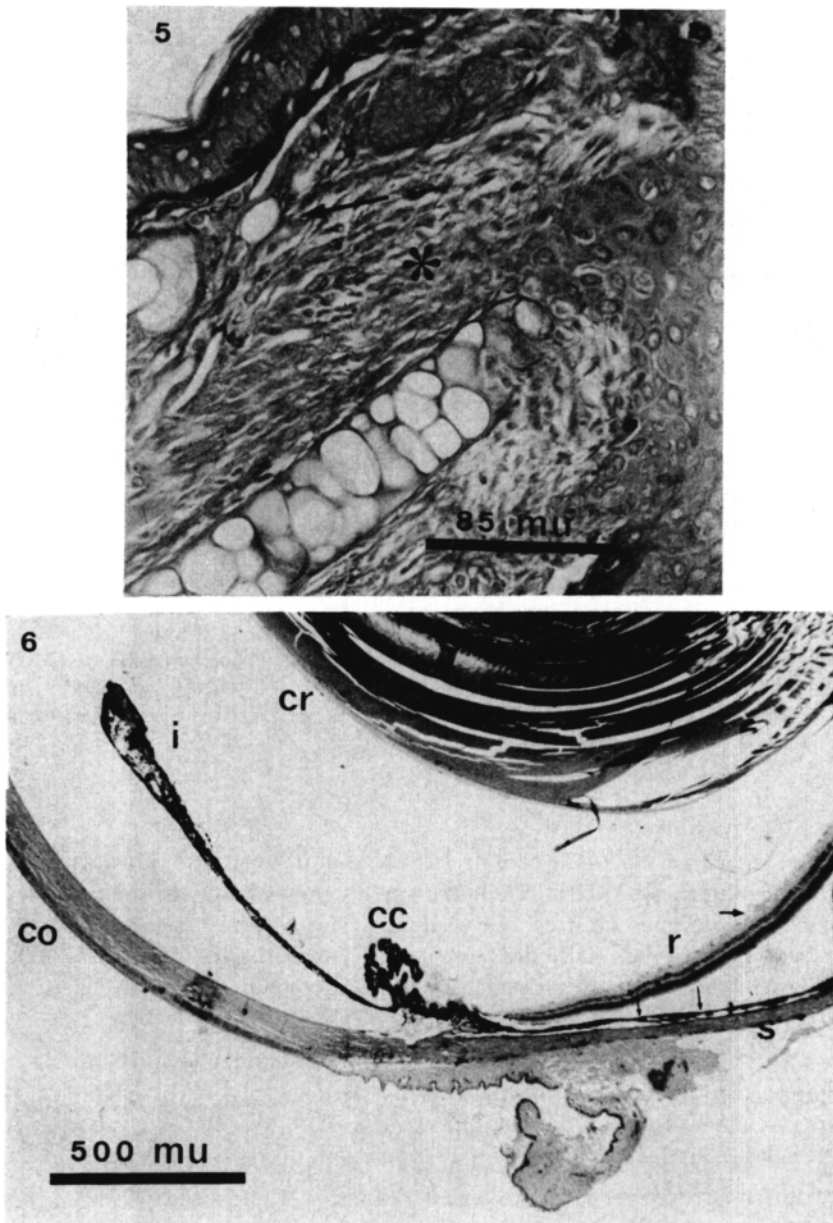


FIG. 5-6.

Fig. 5. — Peau du pavillon de l'oreille : Lésions de sclérose cicatricielle (✱) de Type 5 avec vaisseaux sanguins néoformés (→). *mu* : microns.

Fig. 6. — Globe oculaire : Coupe antéro-postérieure. *CC* : corps ciliaire ; *CO* : cornée ; *Cr* : cristallin ; *i* : iris ; *r* : rétine optique ; *s* : sclérotique. (→) : lésions rétinienne, Cf. Fig. 7 ; (Y) : lésions de la choroïde, Cf. Fig. 8. *mu* : microns.

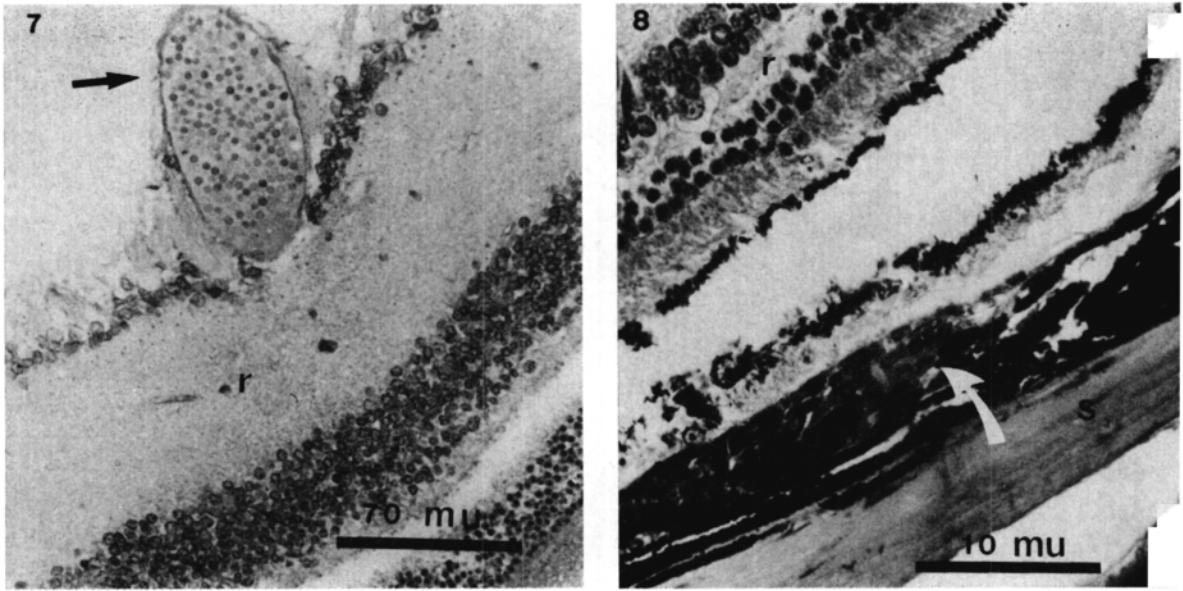


FIG. 7-8.

Fig. 7. — Globe oculaire : Lésions d'ectasie pseudo-anévrismale (Type 6) des capillaires sanguins rétiniens (→). *r* : rétine optique ; *mu* : microns.

Fig. 8. — Globe oculaire : Lésions de chorio-rétinite granulomateuse avec granulomes inflammatoires épithélio-giganto-cellulaires de Type 4 (→). *r* : rétine optique ; *s* : sclérotique ; *mu* : microns.

muridés, et de 25/10 mm² (+) chez le troisième muridé. Les prélèvements cutanés restants ne montrent pas de microfilaries sur les préparations histologiques.

Le nombre de microfilaries observées par « snip » serait vraisemblablement lié à la localisation intra-vasculaire des parasites : les microfilaries logées dans la lumière des capillaires lymphatiques du derme superficiel, quittent facilement le prélèvement lors de l'examen direct.

2 - *Types lésionnels* / *Durée de la filariose* : Il n'existe aucune corrélation entre les types lésionnels et la durée de la filariose. Les lésions scléro-cicatricielles de type 5 sont notées chez les muridés dont la durée d'infestation est de 3 à 4 mois (166 ED). Par contre, les lésions granulomateuses de type 4 sont observées chez l'animal parasité depuis 21 mois (73 DT).

Commentaires

Les différentes études analytique et corrélatives nous conduisent aux remarques suivantes :

A — La densité des microfilaires par « snip » ne reflète pas le type lésionnel observé dans les tissus. Elle est vraisemblablement liée à la localisation intra-vasculaire des microfilaires dites « dermiques ». Ces microfilaires logent ou circulent en fait dans les capillaires lymphatiques du derme superficiel de la peau ou des vaisseaux intra-oculaires. La pénétration des microfilaires dans le tissu péri-vasculaire est le point de départ d'un processus inflammatoire.

B — Les réactions vasculo-exsudatives de type 2, les lésions inflammatoires sub-aiguës de type 3, les lésions granulomateuses de type 4, la sclérose cicatricielle de type 5, cadrent parfaitement avec les étapes successives d'un processus inflammatoire : phase aiguë, phase sub-aiguë, phase chronique et phase cicatricielle. Ce processus inflammatoire provoqué par l'issue des microfilaires en dehors des vaisseaux, constitue le mécanisme essentiel de la pathogénie de cette filariose.

C — La coexistence de plusieurs types lésionnels, soit dans un même secteur tissulaire, soit dans des organes différents, montre que les sorties des microfilaires en dehors des vaisseaux ne sont pas synchrones. Le caractère variable des types lésionnels prouve que la filariose est une maladie chronique, évoluant sur un laps de temps plus ou moins long, associant des lésions récentes à des lésions anciennes.

D — La topographie des lésions explique la symptomatologie de la filariose. Au niveau de la peau, les lésions vasculo-exsudatives de type 2 sont superposables à des manifestations cutanées aiguës (papules) observées chez l'homme atteint d'Onchocercose. Les granulomes sous-cutanés correspondent aux lésions « nodulaires » constatées cliniquement (Connor et Neafe, 1976). Au niveau des yeux, les lésions intéressent et la chambre antérieure et la chambre postérieure. Elles sont responsables d'altérations de la cornée et de la sclérotique. Dans la choroïde et la rétine, elles réalisent de véritables chorioretinites granulomateuses. La sclérose cicatricielle conduit à des troubles vasculaires avec stase et ectasie pseudo-anévrysmale (type 6) des vaisseaux capillaires ou lymphatiques en amont du blocage. Ces lésions conduisent aux altérations du fond d'œil.

De telles lésions ont été décrites tant au point de vue clinique (Maertens, 1981) qu'anatomopathologique (Anderson, et Font 1976) chez les malades atteints d'Onchocercose. Récemment, Bianco et coll., 1983 ont constaté des lésions de kératite chronique provoquée par *Monanema globulosa* chez les rongeurs. Notre interprétation pathogénique est différente : Bianco et coll. pensent que les microfilaires de la cornée proviennent directement des tissus dermiques périoculaires, alors que, pour nous, elles arrivent sur place par voie lymphatique ; elles peuvent donc se localiser dans n'importe quel secteur du globe oculaire et non exclusivement dans la chambre antérieure de l'œil.

E — La présence de lésions inflammatoires banales cutanées avec des mélanophages mêlés à des mastocytes n'est pas spécifique. Elle est observée aussi bien chez les muridés parasités que chez les muridés témoins. Il s'agit vraisemblablement de lésions

de grattage. De la même façon, les ectasies vasculaires rétiniennees qui sont secondaires à un blocage de la circulation sanguine ou lymphatique par sclérose cicatricielle ne sont pas spécifiques.

Conclusion

Les lésions cutanées et oculaires, observées chez les muridés *Lemniscomys striatus* parasités par des filaires à microfilaires « dermiques » *Monanema* spp., ne surviennent que quand les microfilaires quittent les capillaires lymphatiques pour pénétrer dans le tissu extra-vasculaire. Ces lésions cadrent parfaitement avec les différentes étapes successives du processus inflammatoire.

La coexistence des différentes lésions, au niveau d'un ou de plusieurs organes, fait de la filariose une maladie chronique. La localisation et l'évolution de ces lésions expliquent la symptomatologie des organes atteints.

La superposition de ces lésions avec celles décrites chez l'homme atteint d'Onchocercose, montre que les couples *Lemniscomys striatus*-*Monanema* spp. pourraient être considérés comme des modèles animaux valables, reproductibles pour l'étude expérimentale de l'Onchocercose.

REMERCIEMENTS : Nous remercions Mmes B. Duriez, N. Lapopin, T. Ben-Essavy, N. Thomas-Gerard, Monsieur J. Cassone pour leur assistance technique et Mme C. Albert pour la présentation dactylographique de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON J., FONT R. L. : Ocular onchocerciasis In : Pathology of tropical and extraordinary diseases (BINFORD CH., CONNOR D. H. Eds) : *AFIP*, Washington DC, 1976, 373-381.
- BAIN O., PETIT G., GUEYE A. : Transmission expérimentale de *Monanema nilotica* El Bihari et coll., 1977, Filaire à microfilaires dermiques parasite de Muridés africains. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1985, 60, 83-89.
- BAIN O., PETIT G., CHABAUD A. G. : Une nouvelle Filaire, *Cercopithifilaria roussilhoi* n. sp., parasite de l'Athérure au Gabon, transmise par tiques ; hypothèse sur l'évolution du genre. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1985 (sous presse).
- BAIN O., PETIT G., VUONG-NGOC P., CHABAUD A. G. : Filaires de rongeurs favorables à l'étude expérimentale de l'Onchocercose humaine. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 1985, (sous presse).
- BIANCO A. E., MULLER R., NELSON G. S. : Biology of *Monanema globulosa*, a rodent filaria with skin-dwelling microfilariae. *J. Helminthol.*, 1983, 57, 259-278.
- CONNOR D. H., NEAFIE R. C. : Onchocerciasis In : Pathology of tropical and extraordinary diseases (BINFORD CH., CONNOR D. H., Eds.). *AFIP*, Washington DC, 1976, 360-372.
- JANSENS P. G. : Onchocerques et onchocercoses. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.*, 1981, 61, 155-178.
- LAGRAULET J., BOUTON P. : Étude clinique et histopathologique des lésions oculaires rencontrées au cours de l'onchocercose cervicale du cheval. *Bull. Mém. Soc. Fr. Ophthalmol.*, 1961, 74, 486-493.
- MAERTENS K. : Les complications oculaires de l'onchocercose. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.*, 1981, 61, 199-224.
- VUONG-NGOC P., BAVIERA E., HOUISSA-VUONG S. : Protocole d'étude en Anatomie et Cytologie Pathologiques : Du prélèvement à la technique morphologique. *Vigot Frères*, Paris, 1985, (sous presse).
- VUONG-NGOC P., BAIN O., PETIT G., CHABAUD A. G. : Étude comparative des lésions cutanées et oculaires du muridé *Lemniscomys striatus*, parasité par *Monanema* sp., et d'*Atherurus africanus*, parasité par *Cercopithifilaria* sp., avec celles de l'Onchocercose humaine. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 1985 (sous presse).