

Leçons du jeudi soir à la clinique Tardier, 10ème année. 1933.

VII

PHAGOCYTOSE INTRA-PLACENTAIRE
DES TRÉPONÈMES

Par Y. MANOUÉLIAN
De l'Institut Pasteur de Paris

Voilà de nombreuses années que je poursuis des recherches dans le service du professeur Brindeau où grâce au cordial accueil du maître et à l'intérêt qu'il a toujours bien voulu témoigner à mes travaux j'ai pu approfondir l'étude de la syphilis héréditaire du nouveau-né. Quelques résultats ont été déjà publiés; et il y a deux ans, le 22 janvier 1931, ici même, j'ai exposé (1) nos observations sur un type particulier de syphilis héréditaire sortant du cadre de nos connaissances, et dont les manifestations sont à l'opposé de celles du type classique. Nos recherches montrent en effet que la façon dont se comporte le parasite de la syphilis chez le fœtus présente de telles variations que les résultats les plus divers et même les plus contradictoires peuvent s'observer; et qu'ils se traduisent par des entités cliniques différentes et parfois opposées. Nous nous sommes donc proposé d'élargir le champ de nos études et de relater les observations contenant des faits intéressants, des faits de nature à augmenter nos connaissances en cette matière. Car nous estimons que, c'est en multipliant les recherches qu'il sera possible de nous renseigner sur les modalités des manifestations du tréponème au cours de la syphilis héréditaire. Or voici de nouvelles recherches qui permettent d'élucider un mystérieux problème de syphilis placentaire.

Posons d'abord une question. Peut-on par l'étude anatomique du placenta reconnaître, affirmer la syphilis? Je précise : une femme

(1) *Leçons du jeudi soir à la clinique Tardier*. Huitième année, 1931, édit. Vigot frères, Paris.

vient d'accoucher; sans fournir le moindre renseignement sur la mère et l'enfant, on nous apporte ici le placenta : pouvons-nous par l'examen anatomique affirmer qu'il s'agit d'un placenta syphilitique?

Non messieurs. Et ce que disait (1) notre maître en 1924 demeure toujours vrai. Ni les altérations macroscopiques : hypertrophie, aspect décoloré, blanchâtre, friabilité, mollesse excessive, ni les lésions décelables par le microscope : développement exagéré, œdème, tassement des villosités, plasmode altéré, infiltration du stroma, ni même une vascularite prononcée ne peuvent être considérées comme spécifiques à la syphilis placentaire. Il est en effet démontré que si ces altérations sont très fréquentes, elles ne sont pas absolument constantes; en outre on les rencontre dans d'autres affections que la syphilis. Les lésions vasculaires, endartérite oblitérante, panartérite, phlébite, infarctus, dégénérescences et nécroses diverses peuvent faire soupçonner l'infection syphilitique sans l'affirmer. N'oublions pas que le placenta normal dans la dernière période de son évolution présente de fortes altérations c'est un viscère en grande partie dégénéré, un organe à bout de souffle dirait un maître qui aime les expressions imagées. Or toutes les altérations du placenta syphilitique peuvent être constatées dans le placenta normal. Les lésions vasculaires qui seraient les plus caractéristiques s'observent dans tous les placentas. Il n'existe donc aucune altération spécifique; « leur réunion, dit M. Brindeau, dans le même placenta peut tout au plus faire pencher la balance quand le diagnostic clinique n'est pas certain ».

L'anatomie et l'histologie pathologiques ne peuvent donc caractériser la syphilis placentaire.

*
* *

Quant à cela, nous avons un moyen bien simple, direz-vous, c'est de rechercher le tréponème dans le placenta; s'il s'agit de syphilis, l'agent de l'infection doit nécessairement se trouver dans cet organe. Je vous y attendais, messieurs. Eh bien, je crains fort qu'une pareille recherche ne reste stérile et que les chercheurs compétents et sagaces n'éprouvent de grandes désillusions. Le tréponème peut être décelé dans le placenta, mais c'est une chance bien incertaine, presque inespérée. Souvent, très souvent, la « balance » ne penchera même pas; elle restera immobile, car dans la plupart des cas le parasite de la syphilis est introuvable dans le placenta. Tous les auteurs sont en effet unanimes pour déclarer que, dans la syphilis héréditaire du nou-

(1) *Leçons du jeudi soir à la clinique Tarnier*, édit. Vigot frères, Paris, 1924.

veau-né, s'il est un organe où la recherche du tréponème est pénible, décevante même, c'est assurément le placenta.

Et ce disant, je ne fais pas allusion aux cas frustes où les symptômes peu prononcés rendent le diagnostic incertain, mais bien de ces cas graves, mortels, fœtus macérés; syphilis florides, où tout le fœtus est en quelque sorte farci de tréponèmes. Sur les téguments, du pemphigus et toute la gamme des lésions secondaires; des lésions viscérales; hépatite, surrénalite, splénite, pneumonie blanche, etc... en même temps que septicémie. A toutes ces lésions ajoutez parfois des tumeurs, des gommés syphilitiques du foie, du poumon, du pancréas, etc... Malgré toutes ces lésions, malgré une véritable culture du tréponème dans les viscères du fœtus, souvent le parasite de la syphilis manque dans le placenta. Mieux encore; tous les efforts pour surprendre les tréponèmes demeurent vains alors que ces tréponèmes fourmillent dans le cordon ombilical sur toute sa hauteur ainsi qu'au niveau de son insertion placentaire.

Cependant une digression; digression que je me permettrai chaque fois qu'il sera question d'accouchement et de syphilis. Médecins et sages-femmes, soyez toujours prudents! Au cours d'un accouchement d'apparence normal vous risquez de vous inoculer la syphilis. Des collègues sans savoir comment, ont eu le malheur de contracter des chancres aux doigts. En l'absence de toute manifestation syphilitique, des organes, des sécrétions, le sang, peuvent contenir le tréponème et contaminer les personnes non averties. *Rappelez-vous surtout qu'un cordon d'aspect normal peut contenir une culture du parasite de la syphilis.*

*
* *

Je n'abuserai pas de votre patience; je vous dirai que la rareté, l'absence des tréponèmes dans le placenta est due à la phagocytose de ces parasites par les leucocytes intra-placentaires.

Un mot sur la phagocytose. La phagocytose c'est la propriété de certaines cellules d'englober et éventuellement de détruire, de dissoudre les fines particules organiques et inorganiques contenues dans les tissus ou les humeurs des êtres vivants. Ordinairement elle signifie l'incorporation, la destruction, la digestion d'éléments anatomiques ou de microbes.

La phagocytose est un phénomène général; on l'observe dans toute l'échelle animale et même chez certains champignons; elle implique la mobilité, la plasticité des cellules et l'existence dans leur protoplasma de ferments divers. Presque toute entière l'œuvre de Metchnikoff, elle a suscité d'innombrables recherches; et les doctrines

actuelles sur l'immunité découlent en droite ligne des expériences sur la phagocytose. Et si depuis quelque temps l'esprit des chercheurs se trouve aiguillé vers de nouveaux domaines, si les conceptions physico-chimiques prennent le pas sur les explications purement bio-

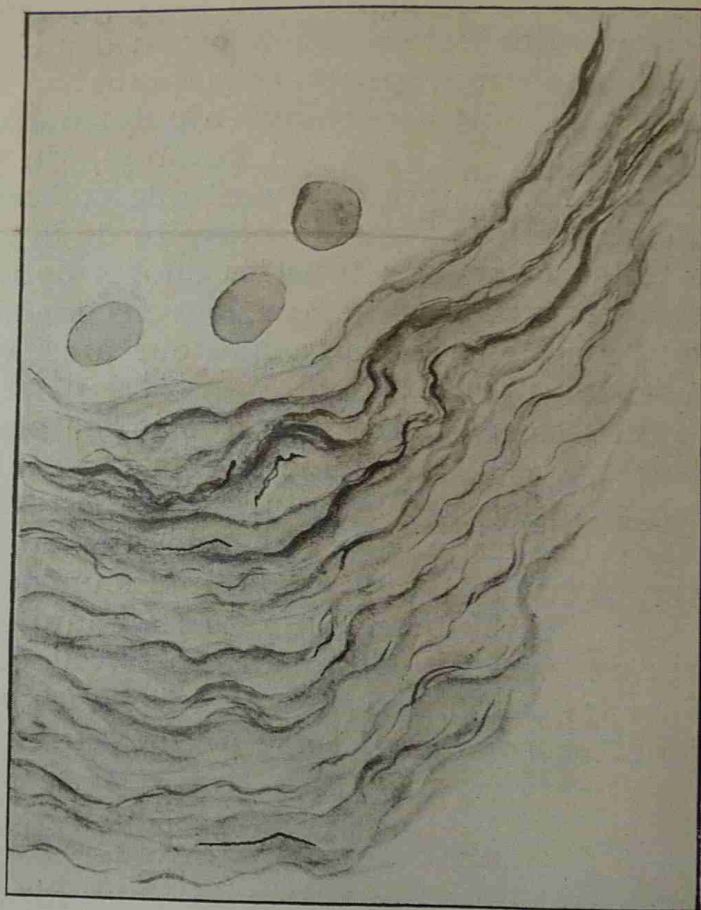


Fig. 1. — Grossissement 1.500 diamètres. Tréponèmes normaux et atypiques dans la paroi vasculaire d'un placenta syphilitique.

logiques, l'œuvre de Metchnikoff marquera toujours comme le fondement de l'étape d'origine de la science de l'Immunité.

Les phagocytes, c'est-à-dire les cellules capables de phagocyter, ce sont : les éléments mobiles, les leucocytes du sang et de la lymphe; mono et polynucléaires et non lymphocytes, gros mononucléaires des organes lymphoïdes et de la moelle osseuse; ce sont aussi les éléments fixes, les cellules endothéliales des vaisseaux et certaines cellules du tissu conjonctif. Metchnikoff distinguait en macrophages et microphages suivant que les cellules englobent de grosses ou de petites

particules. Les cellules géantes sont des phagocytes réunis en plasmodes.

* * *

Nous avons déjà montré dans les travaux antérieurs (1) que dans le placenta fœtal il existe une phagocytose intense de tréponèmes par les cellules mobiles du sang : macrophages, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ainsi que par les cellules endothéliales vasculaires. Les parasites typiques sont rares dans le tissu propre du placenta; ils sont souvent rares aussi dans les parois et dans la lumière des vaisseaux. La plupart se trouvent dans les phagocytes. On y constate des tréponèmes encore reconnaissables, de moniliformes, d'autres enroulés, des granules, jusqu'à la spirochétolyse.

L'étude de nouveaux cas (2) particulièrement démonstratifs confirme nos premiers travaux. Voici le résumé de nos observations la plupart inédites. Grossesse à terme ou près du terme. Syphilis congénitale grave; la mort survenant quelques heures ou quelques jours après l'accouchement. Chez les mères aucun signe clinique de syphilis en activité; Wassermann souvent positif. Les fœtus présentaient des lésions cutanées et viscérales où pullulaient les tréponèmes. Notons une septicémie marquée. Le cordon ombilical contient un nombre incalculable de parasites, mais le placenta en contient très peu et dans certaines portions pas du tout. Il faut de minutieuses recherches pour déceler des tréponèmes typiques; on les trouve à l'état d'unité dans le stroma, dans les parois, la lumière des vaisseaux et au niveau de l'épithélium des villosités. Mais fait intéressant : alors que les tréponèmes typiques sont rares et même introuvables dans les veines, on y constate un nombre prodigieux de tréponèmes dans les phagocytes neutrophiles, éosinophiles, ainsi que les macrophages, les mononucléaires du sang. Parmi ceux-ci il en est qui contiennent à la fois des tréponèmes et des polynucléaires. Quelques parasites phagocytés sont encore reconnaissables, mais la plupart sont à l'état de débris, de granulations. Il semble en effet que la lyse des parasites s'accomplit dans l'intérieur des leucocytes. Quelques formes parasitaires paraissent en dehors des phagocytes, mais en réalité elles sont contenues dans des masses protoplasmiques dont les noyaux se trouvent dans les préparations voisines. Dans les coupes fines la section n'enlève parfois qu'une partie de la cellule et dans une autre coupe on trouve

(1) Placentas syphilitiques et phagocytose de tréponèmes. *Gynécologie et Obstétrique*, t. III, 1921, n° 1.

(2) Recherches sur la syphilis héréditaire du nouveau-né. Destruction intense et massive des tréponèmes dans les phagocytes intra-placentaires. *Gynécologie et Obstétrique*, t. XXVI, 1932, n° 1.

la portion nucléaire de la même cellule. Il arrive aussi que les phagocytes, les polynucléaires surtout, sont altérés, en lyse; les formes et les granules tréponémiques s'échappent alors et peuvent être de nouveau phagocytés par les macrophages. Quelquefois même les

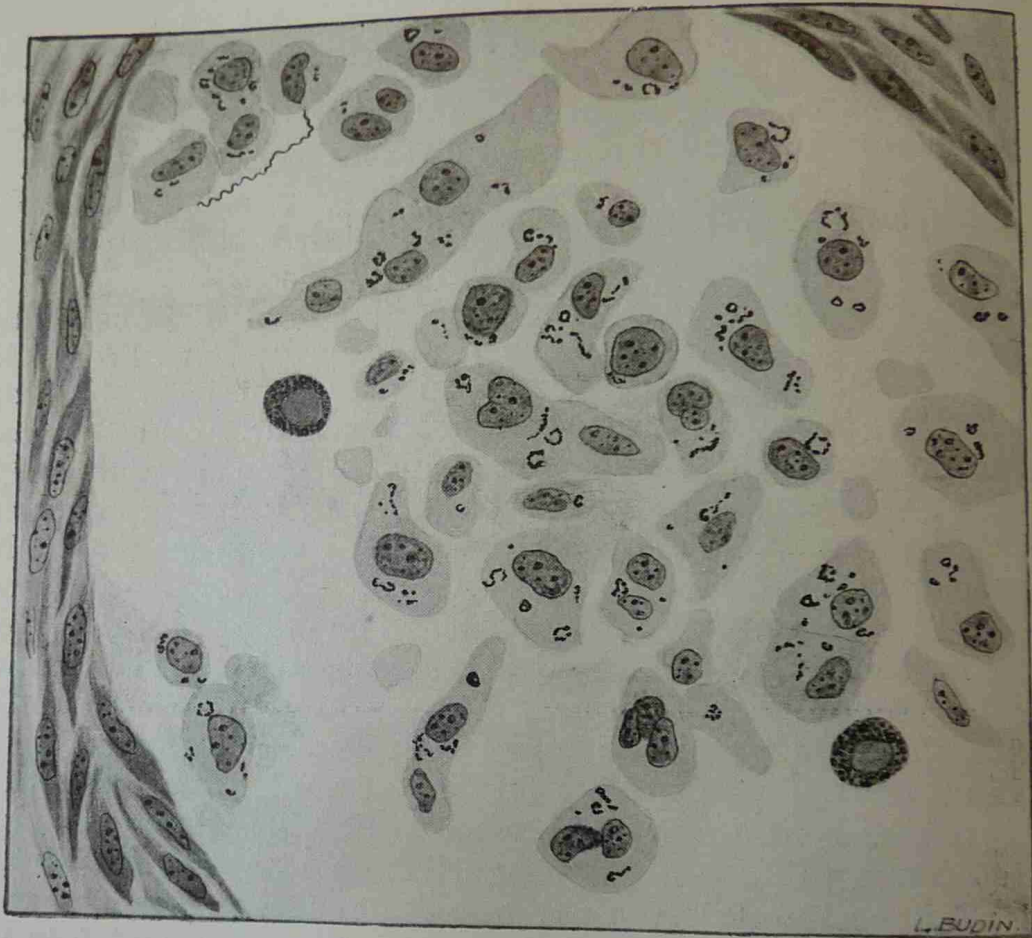


Fig. 2. — 800 diamètres. Coupe d'une veinule placentaire. Phagocytose intense de tréponèmes; il n'existe qu'un seul tréponème libre.

parasites et les polynucléaires sont à la fois captés. Nous savons en effet que dans la phagocytose l'englobement n'est pas toujours suivi de la destruction des microbes; parfois, au contraire, les parasites gardent leur virulence dans les leucocytes; ils se développent aux dépens des substances nutritives qui s'y trouvent, et par les poisons qu'ils élaborent provoquent la dégénérescence des leucocytes. Libérés ils sont de nouveau captés, et quelquefois très vite; on trouve alors dans les nouveaux phagocytes, macrophages, mononucléaires, en même temps que les parasites, les débris, les restes du noyau de la

cellule détruite. Dans la phagocytose intra-placentaire des tréponèmes on rencontre, avons-nous dit, de pareilles images.

Cependant toutes les formes granuleuses contenues dans les leucocytes indiquent-elles, la dégénérescence des parasites? Les tréponèmes englobés ne se défendent pas en se transformant en des éléments moins vulnérables échappant ainsi à l'action lytique des leucocytes? Le parasite incorporé, pressé, menacé devient-il plus tenace, plus agressif, plus redoutable dans ses transformations successives? Il serait intéressant d'entreprendre des recherches sur ces questions.

Dans nos récentes observations la phagocytose est extrêmement marquée; les veines des villosités paraissent comme injectées, bourrées de leucocytes. Or enlevons par la pensée ces leucocytes avec leurs contenus parasitaires. Que reste-t-il dans le sang? De rares, très rares tréponèmes qui se perdraient dans l'immense surface représentée par les ramuscules vasculaires du placenta; et à l'examen microscopique, il serait souvent impossible de constater le moindre tréponème. C'est ce qui arrive dans le placenta après la rafle des tréponèmes par les phagocytes. Voilà pourquoi le microbe de la syphilis est rare, introuvable dans le placenta.

Ainsi il ressort de nos recherches que la rareté, l'absence des tréponèmes est due surtout à l'activité des phagocytes qui à un moment donné s'emparent des parasites et disparaissent dans le sang. Cette phagocytose est locale; elle s'accomplit au niveau des villosités chorionales; il s'agit donc d'une réaction locale rappelant de loin il est vrai, mais rappelant quand même l'immunité locale de Besredka.

*
* *

Devant une phagocytose aussi intense, aussi massive, une question, se présente à notre esprit. D'où vient cette énergie phagocytaire? Sous quelle influence l'activité des phagocytes se trouve ainsi renforcée? Wright et ses collaborateurs ont découvert dans le sérum sanguin des sujets normaux des substances qui agissent sur les microbes, les sensibilisent et les rendent plus facilement phagocytés. Les microbes en présence de leucocytes ne se comportent pas en effet de la même façon; certaines espèces sont facilement englobées, d'autres ne le sont pas du tout, ou résistent longtemps. On observe aussi des différences parmi les variétés d'une même espèce; les races non pathogènes sont phagocytées, les virulentes résistent toujours; cependant ajoutons du sérum normal au mélange de leucocytes et de bactéries virulentes; celles-ci sont alors rapidement phagocytées. Il existe

donc dans le sérum normal des substances qui sensibilisent les microbes et les rendent aptes à être englobés. Wright a désigné ces substances sous le nom d'*opsonines*. Chez les sujets vaccinés et en général au cours des infections, les opsonines augmentent notablement et d'une

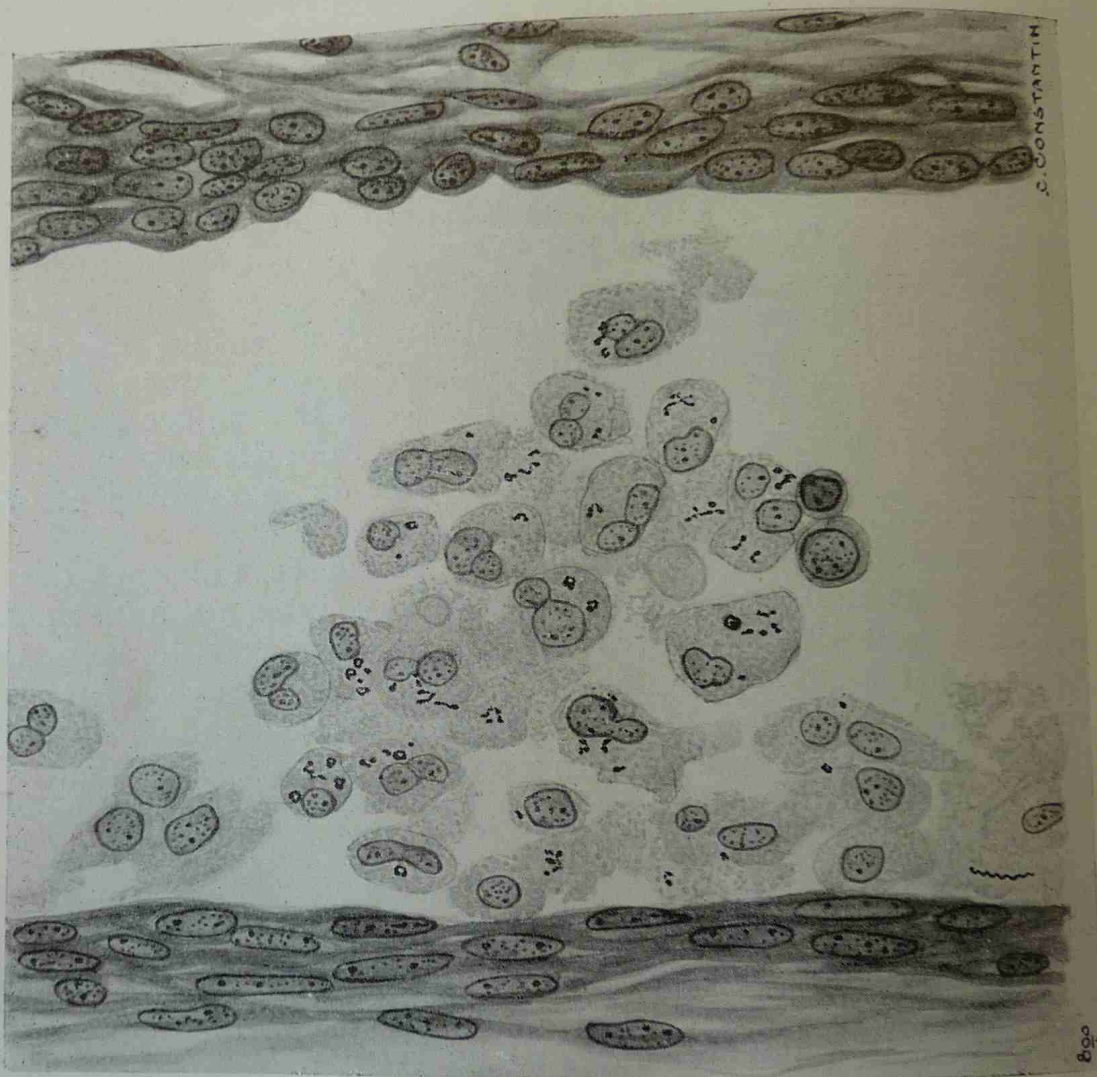


Fig. 3. — 800 diamètres. Même légende que dans la figure 2.

manière spécifique; elles favorisent la phagocytose et permettent à l'organisme de réagir contre les microbes.

Comment agissent les opsonines? Est-ce bien en rendant les microbes plus aptes à être englobés ou peut-être en stimulant les propriétés phagocytaires des leucocytes? Les recherches de Neufeld et Hüne paraissent démonstratives: des microbes virulents et non phagocytés mis en contact avec le sérum spécifique ont été immédiatement

phagocytés; par contre, le contact des leucocytes avec le sérum spécifique n'a conféré aucun pouvoir phagocytaire à ces leucocytes. C'est donc bien sur les bactéries et non sur les leucocytes que se fixent ces substances qui ont reçu de Neufeld les noms de *substances bactériotropes* ou *bactériotropines*.

Or que voyons-nous chez nos fœtus syphilitiques? Un développement exubérant de parasites dans les tissus et les organes sans qu'une phagocytose tant soit peu marquée n'intervienne, et dans le placenta fœtal se manifeste une formidable activité phagocytaire. Ces faits nous obligent à admettre que dans l'organisme du fœtus le placenta contient seul des opsonines efficaces, en quantité suffisante. Les parasites, sensibilisés par ces substances deviennent la proie des phagocytes intra-placentaires; mais le reste de l'organisme fœtal semble dépourvu d'opsonines, ou celles-ci s'y trouvent en quantité insuffisante pour déclencher quelque réaction importante. Parfois dans certains organes du fœtus, dans le poumon surtout, on surprend une phagocytose par les cellules fixes et par les leucocytes intra-vasculaires, mais cette phagocytose s'efface devant le nombre prodigieux de parasites libres.

Fait digne de remarque. Dans nos observations, les mères ne présentaient aucune manifestation clinique de syphilis, et n'étaient-ce les réactions sérologiques, positives pour la plupart, on n'aurait pu établir le diagnostic de syphilis chez elles. La maladie qui existait à l'état latent n'a pas subi une aggravation manifeste comme il arrive assez souvent au cours de la grossesse; elle ne s'est nullement manifestée par les lésions graves qui donnent un cachet si particulier à la syphilis des femmes enceintes. Cependant le parasite s'est transmis au produit de la conception et s'y est développé comme dans un organisme neuf, sur un terrain propice, réalisant une infection mortelle. Les tréponèmes fourmillaient en effet dans les tissus et les viscères, mais dans le placenta fœtal on ne constatait que de rares tréponèmes typiques libres et presque tous les parasites étaient phagocytés. Faut-il admettre que le placenta fœtal élabore des opsonines qui déversées dans le sang rendent les tréponèmes phagocytés? Ou bien s'agit-il d'opsonines maternelles?

Nous savons que le placenta fœtal est perméable aux anticorps et notamment aux antitoxines; et les travaux de Nattan-Larrier, Ramon, Lépine, Grasset et de leurs collaborateurs sur la perméabilité placentaire sont fort suggestifs. Aussi nous sommes conduits à penser que le pouvoir phagocytaire du placenta fœtal est emprunté à l'organisme maternel, organisme en quelque sorte vacciné contre le tréponème. La phagocytose intra-placentaire des tréponèmes

s'explique par le passage des opsonines de la mère au placenta fœtal. Le sang du fœtus à la proximité du sang maternel est le siège d'une

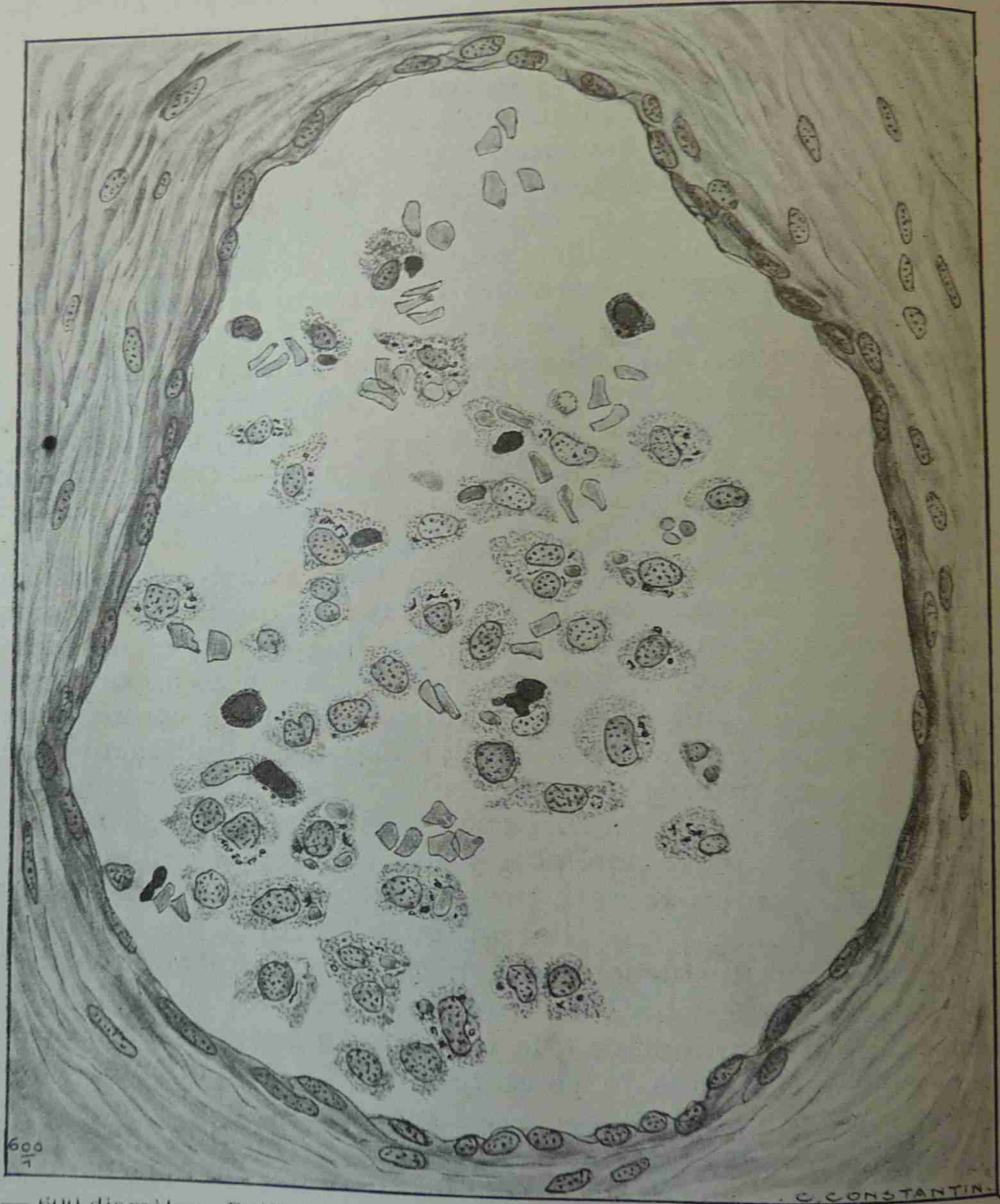


Fig. 4. — 600 diamètres. Petit vaisseau placentaire contenant des débris et des granulations d'origine tréponémique phagocytés. On n'y constate aucun tréponème typique.

forte phagocytose qu'on ne constate plus quand on s'éloigne des villosités; l'action phagocytaire est peu marquée ou manque loin

du placenta, peut-être par l'épuisement des opsonines maternelles. Nous venons de dire que dans nos observations il n'existait chez les mères aucun signe clinique de syphilis et pourtant les fœtus étaient atteints d'une syphilis floride avec intense pullulation de parasites. Un contraste frappant aussi dans les placentas maternels et fœtaux. Les tréponèmes la plupart phagocytés, abondent dans les villosités choriales mais ils sont introuvables au niveau de la caduque et du sang maternel. Les recherches les plus patientes ont abouti à des échecs. Exceptionnellement nous avons surpris un tréponème insinué entre les cellules de la caduque; mais ce fait extrêmement rare est peut-être dû au transport du tréponème fœtal par les villosités implantées dans le placenta maternel (Nattan-Larrier et Brindeau). Il n'est pas exagéré d'affirmer que souvent dans nos cas le parasite de la syphilis dans sa forme classique manquait au niveau du placenta maternel.

Sous quelle forme le virus syphilitique s'est donc transmis de la mère au fœtus? J'incline à croire que c'est surtout par les formes minuscules, par l'ultra-virus syphilitique.

Mes travaux sur la syphilis montrent que dans toutes les périodes de l'infection, ainsi que dans la syphilis héréditaire et dans la syphilis expérimentale, le tréponème émet des formes minuscules, des ultra-virus constitués par un ou deux tours de spire ou par un granule munis de filaments excessivement fins. Et fait très intéressant : ces ultra-virus se divisent et se développent en tant qu'ultra-virus, mais ils peuvent évoluer aussi vers la forme tréponème; les différentes phases de cette évolution sont en effet très démonstratives. Les belles études de Séguin sur les spirochètes montrent des faits analogues. Nous devons mentionner les observations, dans le service de M. Salimbeni de Kermorgant sur un spirochète considéré par lui comme l'agent des oreillons. Nous ne discuterons pas ici le rôle étiologique de ce micro-organisme. Mais nous dirons que l'étude de Kermorgant sur le granule spirochétien, son origine et son évolution contient des observations d'un grand intérêt général. Le granule spirochétien de Kermorgant c'est pour nous l'ultra-virus spirochétique.

Déterminer le rôle des ultra-virus dans les infections, rechercher sous quelles conditions ces éléments parasitaires se transforment en spirochètes, en tréponèmes typiques : voilà d'importants problèmes.

Quant à la syphilis héréditaire, je crois que souvent l'infection transplacentaire du fœtus se réalise par l'ultra-virus; surtout chez les mères dont la syphilis est latente ou paraît éteinte; ainsi que chez les femmes ayant subi un traitement énergique; car dans l'organisme

l'ultra-virus résiste aux anti-syphilitiques alors que le tréponème est rapidement détruit par ces substances.

Il ne s'agit pas là d'une hypothèse gratuite, mais d'une notion se dégageant de faits certains. Mais les recherches sont délicates et demandent une longue patience. Que je vous dise pour le moment que tout en poursuivant mes recherches je suis en train de réviser mes anciens travaux. Cette double tâche une fois accomplie, je vous rapporterai mes observations qui, je crois, fixeront les idées.

* * *

« Ce fait en tout cas est désormais incontestable, la *mère tuberculeuse comme la mère syphilitique* imprègne toujours l'enfant qu'elle porte dans son sein de l'ultra-virus tuberculeux ou syphilitique qui est contenu dans ses propres humeurs, et cette imprégnation est plus ou moins intense, ses conséquences pour la vie du fœtus ou de l'enfant sont plus ou moins graves suivant que cette imprégnation est précoce ou tardive abondante et ménagée. »

Ce sont les propres paroles (1) de notre maître le professeur Calmette.

Vous savez combien la tuberculose et la syphilis offrent d'analogie. Une différence fondamentale semblait exister pourtant entre les deux grandes maladies. La syphilis était la maladie héréditaire par excellence, mais la tuberculose ne l'était pas du tout. D'après les auteurs classiques le microbe de la tuberculose ne se transmettait pas de la mère à l'enfant. Une grande révolution vient de renverser les idées sur l'infection tuberculeuse; le professeur Calmette et sa pléiade de savants ont accompli cette œuvre. Ils ont prouvé que la tuberculose était une maladie héréditaire, et fait très intéressant, M. Calmette et ses élèves, Valtis, Boquet et Nègre, ont aussi montré que souvent c'est par l'ultra-virus tuberculeux, c'est-à-dire, les éléments virulents et invisibles des filtrats de culture et de produits tuberculeux que se réalise l'infection du fœtus. Les recherches de MM. Calmette, Valtis et Lacomme dans le service du professeur Couvelaire ont permis à ces savants de constater que sur vingt-six enfants ou fœtus issus de mères tuberculeuses, l'infection transplacentaire par l'ultra-virus se réalise dans les 4/5 des cas. Saenz est arrivé à des résultats analogues et poursuit encore des études dans ce sens. Toutes ces recherches (2)

(1) A. Calmette. L'ultra-virus tuberculeux et l'infection bacillaire. *Bruxelles-médical*, n° 46, 14 septembre 1930.

(2) Pour l'hérédité tuberculeuse ainsi que pour les récentes recherches sur la tuberculose, on trouvera des indications importantes dans l'ouvrage de Valtis. *Le virus tuberculeux*. Edit. Masson, 1933.

ont été confirmées par nombre d'auteurs ainsi que par les travaux de MM. Brindeau, Cartier et Pougin.

Il ressort de cet exposé qu'il existe une analogie frappante entre la tuberculose et la syphilis héréditaire; dans les deux maladies la transmission héréditaire se réalise surtout par les ultra-virus respectifs. Vous saisissez maintenant la portée des paroles du maître. Et les recherches en cours apporteront j'espère, de nouvelles précisions sur ce très intéressant chapitre de l'hérédité.

*
* *

Vous voyez que l'étude de la syphilis placentaire soulève d'importantes questions de pathologie générale. Et la phagocytose que nous venons de décrire en même temps qu'elle explique la rareté, l'absence du tréponème dans le placenta, elle montre deux faits en contraste chez le même sujet : alors que les tréponèmes se développent sans entrave, fourmillent dans les organes, les tissus et déterminent la mort, la lutte contre l'infection se poursuit aux confins de l'organisme foetal.

*
* *

Il est permis d'espérer que les progrès de la science rendront plus efficace la lutte contre les microbes. Le but de la thérapeutique c'est d'ordonner, de développer les réactions de l'organisme et même de créer de nouvelles. Or un organisme n'est qu'un immense amoncellement de cellules; dans tout organisme, à l'origine des humeurs, des sécrétions, on trouve toujours des cellules; et le jeu harmonique de toutes ces organites assure le fonctionnement normal de l'organisme. Rendre les cellules invulnérables à l'action des microbes, des toxines et des agents pathogènes divers; rendre les cellules aptes à combattre victorieusement toutes ces causes de maladie, est-ce un idéal irréalisable?

Si la médecine est encore dans l'empirisme, que de progrès cependant grâce à Claude Bernard, Pasteur, Lister, Robert Koch, pour ne citer que d'illustres morts. Plus que jamais nous devons espérer, quand nous voyons la chimiothérapie, la sérothérapie faire leurs preuves, et les incontestables résultats des vaccins anti-microbiens, anti-tuberculeux BCG et des vaccinations par les anatoxines. Oui la tâche est immense encore; fort difficile et longue; elle n'est pas impossible.