

GRAM - Groupe de recherche sur les antimicrobiens et micro-organismes

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. GRAM - Groupe de recherche sur les antimicrobiens et micro-organismes. 2011, Université de Rouen. hceres-02034818

HAL Id: hceres-02034818

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02034818>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Groupe de Recherche Antimicrobiens et
Microorganismes

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Rouen

Janvier 2011



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Groupe de Recherche Antimicrobiens et
Microorganismes

sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Rouen

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2011



Unité

Nom de l'unité : Groupe de Recherche Antimicrobiens et Microorganismes (GRAM)

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 2656

Nom du directeur : M. CARON François

Membres du comité d'experts

Président :

M. DE BOLLE Xavier, FUNDP, Namur, Belgique

Experts :

M. VIDALAIN Pierre-Olivier, Institut Pasteur, Paris

M. CORNELIS Pierre, VUB, Bruxelles, Belgique

M. MICHIELS Jan, K.U.Leuven, Leuven, Belgique

Mme LETT Marie-Claire, Université de Strasbourg, membre du CNU

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. CORTIER Gérard

Représentant des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. OZKUL Cafer, Président de l'Université de Rouen

Mme ORANGE Nicole, Vice-Présidente de l'Université de Rouen



Rapport

1 • Introduction

- **Date et déroulement de la visite :**

La visite s'est déroulée le 19 janvier 2011. L'actuel directeur de l'unité GRAM (Groupe de Recherche Antimicrobiens Microorganismes), Jean-Louis PONS, a décrit la structure et les réalisations l'unité GRAM. Le futur directeur de l'unité, François CARON, a présenté le projet de recherches. Le comité a ensuite rencontré, pendant 45 min pour chaque groupe, les étudiants, doctorants, les ITA et les IATOS et ensuite les enseignants-chercheurs.

- **Historique et localisation géographique de l'unité et description synthétique de son domaine et de ses activités :**

Le Groupe de Recherche sur les Antimicrobiens et les Micro-organismes (GRAM., E.A. 2656) a été initialement contractualisé Equipe d'Accueil en 1998, structurant l'activité scientifique de microbiologistes médecins, microbiologistes pharmaciens, et de cliniciens infectiologues et réanimateurs de l'U.F.R. de Médecine-Pharmacie de Rouen. Son label d'Equipe d'Accueil a été reconduit en 2000, en 2004, et en 2008. Le GRAM est localisé à Rouen.

- **Equipe de Direction :**

La direction de l'unité est assurée par Jean-Louis PONS pour la période 2008-2011. La direction sera assurée par François CARON de 2012 à 2015. Actuellement, les deux hommes travaillent ensemble à la direction, de manière à permettre une transition optimale lors du départ de Jean-Louis PONS.

- **Effectifs de l'unité (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :**

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	7	7
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	3	3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3	2
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	6	7
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	5



2 • Appréciation sur l'unité

- **Avis global:**

L'équipe dirigée par Jean-Louis PONS et François CARON est de taille modeste (19 personnes dont 7 enseignants-chercheurs et 3 praticiens hospitaliers, 6 doctorants, 1 ingénieur hospitalier et 2 IATOS) mais elle est très productive et fait preuve d'une grande cohésion bien qu'ayant deux composantes, virologique et bactériologique. Un autre aspect très positif est le fait que les enseignants-chercheurs se situent à l'interface entre la clinique, la recherche et l'enseignement. L'association des bactériologistes, virologistes et infectiologues est un atout important permettant des échanges très constructifs.

Au niveau des publications, l'équipe est particulièrement performante, surtout si on considère sa petite taille par comparaison aux autres équipes qui ont été expertisées par le même comité. Cette équipe totalise 62 publications, avec des *impact factors* allant jusqu'à 27 (*Nature Medicine*). Il s'agit donc d'une équipe excellente.

Au niveau du rayonnement, l'équipe est le centre national de référence (CNR) pour l'étude des variants du VIH ainsi que laboratoire collaborateur du CNR anaérobie pour *Colstridium difficile*. Cette position privilégiée leur permet de jouer un rôle sociétal important dans le réseau de surveillance sanitaire et par ailleurs d'accéder à des échantillons parmi lesquels ils ont su détecter des variants du VIH dont un provenant du gorille. De plus l'équipe a joué un rôle très important dans le contrôle d'une épidémie de méningites à méningocoques causée par une souche atypique et extrêmement virulente.

Le projet proposé repose sur un acquis récent important de publications de très haut niveau qui va leur permettre de réaliser une recherche dont le rayonnement international devrait être fort.

- **Points forts et opportunités :**

L'interface entre la clinique et la recherche est utilisée de façon optimale afin d'identifier et de caractériser des variants/souches/isolats qui peuvent représenter une menace pour la santé publique.

La réactivité de l'équipe leur a permis de faire face à une épidémie à méningocoques virulents en proposant une détection (30% de la population de Dieppe a été testée), et une vaccination appropriée a été effectuée, permettant de contrôler l'épidémie.

L'équipe est très soudée, dynamique et motivée.

Plusieurs publications de très haut niveau, lors des quatre dernières années, mettent le groupe en position très favorable.

Une forte spécialisation dans l'étude des variants du VIH leur a permis de se positionner dans un domaine hautement compétitif.

La recherche dans le domaine de la bactériologie est également très originale combinant une étude des autolysines chez *Clostridium* et *Staphylococcus* et le développement d'un modèle *in vivo* de l'étude des infections urinaires de type biofilm causées par *Pseudomonas aeruginosa* qui sera étendu aux *Escherichia coli*.

L'équipe dispose d'une expertise technique et d'une notoriété reconnues sur le plan national et international. La présence des CNR est un atout majeur, en parfaite adéquation avec le projet de l'équipe.

- **Points à améliorer et risques :**

L'Equipe doit augmenter la visibilité au niveau international en se basant sur les nombreuses et bonnes publications de l'équipe (risque d'isolement et d'épuisement).

L'Equipe doit pallier à l'absence de recrutement de chercheurs post-doc au niveau national et international.

Il serait bon de recruter des chercheurs EPST.



Il serait souhaitable de diversifier les sources de financement.

La taille limitée de l'équipe pourrait être un obstacle. Le recrutement prévu prochainement d'un MCU-PH devrait combler ce manque.

- **Recommandations au directeur de l'unité :**

Il doit assurer une transition optimale avec le nouveau directeur de l'unité pour 2012 (François CARON).

Il doit soutenir l'axe de recherche en virologie, minoritaire mais très productif.

Il doit profiter du modèle d'infection urinaire mis au point dans l'unité.

Il doit réaliser des réunions internes en anglais.

Il serait bon de tenter de recruter des post-docs étrangers, par exemple au travers de projets ANR.

- **Données de production pour le bilan :**

(cf. http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf)

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2	7
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5	3
A3 : Taux de producteurs de l'unité [A1/(N1+N2)]	100%
A4 : Nombre d'HDR soutenues	2
A5 : Nombre de thèses soutenues	3

3 • Appréciations détaillées

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

Les thèmes originaux abordés par l'équipe sont :

- la phylogénie et la diversité génétique des VIH1 et VIH2 ainsi que de *Clostridium* et *Neisseria* ;
- l'étude de la dynamique de la paroi bactérienne (*Staphylococcus* et *Clostridium*) ;
- résistances et pathologies infectieuses émergentes (méningocoques) ;
- développement d'un modèle d'étude des infections urinaires avec comme modèle *Pseudomonas aeruginosa*.

Pour ce qui est de la bactériologie, ce groupe de recherche s'est particulièrement distingué par son rôle dans l'épidémie de méningite à Dieppe, et par le développement du modèle d'infection urinaire avec sonde à demeure.

Pour ce qui est de la virologie, le groupe étudie la phylogénie et la diversité génétique des VIH-1 et -2, notamment l'apparition de formes recombinantes et l'évolution de leur résistance aux antirétroviraux. Cette expertise dans



L'analyse moléculaire des variants du VIH, reconnue au plan international, lui permet d'assurer le rôle de Centre National de Référence (CNR). Cette équipe joue donc un rôle majeur dans le suivi de l'épidémie de SIDA en France et dans le reste du monde comme en témoigne notamment la découverte d'un nouveau variant du VIH, le groupe P, dérivé du SIV du gorille. Le travail de l'équipe a fait l'objet d'une trentaine de publications internationales avec comité de lecture, près de la moitié de ces publications étant co-signées par un membre de l'équipe en premier ou dernier auteur. Six publications nationales avec comité de lecture ont également été publiées. La majorité de ces travaux sont publiés dans des journaux d'un facteur d'impact supérieur à 4, et il faut signaler une publication dans Nature Médecine (découverte et caractérisation du VIH du groupe P). L'équipe « diversité génétique du VIH & antirétroviraux » participe à de nombreuses collaborations, notamment avec F. SIMON de l'Université Paris VII et J.M. REYNES du Centre Pasteur du Cameroun dans le cadre d'un projet ANRS. Le groupe collabore également avec F. KIRCHOFF (University Hospital Ulm, Allemagne) pour étudier la libération des virions du VIH par les cellules infectées, ainsi qu'E.J. ARTS (University of Cleveland, USA) dans le cadre d'un programme d'étude de la capacité répliquative des variants du VIH. Une collaboration avec le laboratoire de la FIOCRUZ a été initiée en 2009 pour le développement de tests diagnostique sur buvard au Brésil. Enfin, l'équipe travaille avec les autres CNR du VIH à Tours (F. Barin) et Paris VI (F. BRUN-VEZINET).

L'équipe a publié 62 articles dans des revues internationales de haut niveau dont 30 pilotées par l'unité avec un facteur d'impact moyen de 5.63 ce qui est exceptionnel dans le domaine de la microbiologie (Clin Infect Dis [IF : 8.2], AIDS [IF : 4.9]). L'équipe parvient même à publier dans des revues généralistes dépassant le cadre de la microbiologie telles que Nature Medicine IF : 27.1), Lancet Infectious Disease (IF : 15.5). Tant le groupe de virologie que le groupe de bactériologie se hissent au niveau de l'excellence.

- **Qualité et pérennité des relations contractuelles :**

L'équipe dispose pour son fonctionnement de dotations de l'université de Rouen et de l'IFR23, ainsi que deux contrats de recherche ANRS démarrés en 2010 (210.000 euros) et 2011 (4.000 euros). Enfin, le CNR du VIH qui reçoit son propre financement est adossé à cette équipe. L'ensemble de ce budget est en augmentation par rapport aux années précédentes, ce qui devrait assurer la pérennité des activités de l'équipe.

Trois thèses d'université ont été soutenues. Il y a actuellement 6 thèses en cours. Enfin, la faculté de médecine et le CHU de Rouen ont validé le recrutement à court terme d'un MCU-PH.

L'équipe a obtenu par trois fois un Protocole de recherche "CHU de Rouen promoteur", pour un montant total de 543 259 €, pour son travail remarquable concernant l'épidémie de méningite à Dieppe. Le CNR du VIH qui reçoit son propre financement est adossé à cette équipe. Par ailleurs, le projet de recherche est en parfaite adéquation avec les appels d'offre de l'ANRS, ce qui facilitera l'obtention de financements. Enfin, les tests diagnostiques développés par l'équipe peuvent être valorisés par le biais de contrats de R&D avec des industriels, ce qui pourrait être une autre source de financement.

L'équipe de bactériologie entretient des collaborations internationales, notamment avec les équipes de Thierry JOUENNE (UMR CNRS 6270, Université de Rouen), Marie-Pierre CHAPOT-CHARTIER (INRA Jouy-en-Josas UMR 1319 Micalis), Bruno DUPUY (Unité des Toxines et Pathogénie bactérienne, Institut Pasteur Paris), et Friedrich GÖTZ (Université de Tübingen, Allemagne).

Le groupe « diversité génétique du VIH & antirétroviraux » participe à de nombreuses collaborations, notamment avec F. SIMON de l'Université Paris VII et J.M. REYNES du Centre Pasteur du Cameroun dans le cadre d'un projet ANRS. L'équipe collabore également avec F. KIRCHOFF (University Hospital Ulm, Allemagne) pour étudier la libération des virions du VIH par les cellules infectées, ainsi qu'E.J. ARTS (University of Cleveland, USA) dans le cadre d'un programme d'étude de la capacité répliquative des variants du VIH. Une collaboration avec le laboratoire de la FIOCRUZ a été initiée en 2009 pour le développement de tests diagnostique sur buvard au Brésil. Enfin, l'équipe travaille avec les autres CNR du VIH à Tours (F. BARIN) et Paris VI (F. BRUN-VEZINET).

Les tests développés par l'équipe font référence dans la détection des variants du VIH comme en témoignent les nombreuses publications sur ce sujet. L'implication du groupe dans le suivi de l'épidémie de SIDA (nouvelles souches, résistances aux antirétroviraux, etc...) témoigne de son rôle majeur dans le réseau français de veille sanitaire. À ce titre, ce groupe joue un rôle sociétal important.



Le groupe est le centre national de référence (CNR) pour l'étude des variants du VIH ainsi que laboratoire collaborateur du CNR anaérobie. Cette position privilégiée leur permet de jouer un rôle sociétal important dans le réseau de surveillance sanitaire et par ailleurs d'accéder à des échantillons parmi lesquels ils ont su détecter des variants du VIH dont un provenant du gorille. De plus le groupe a joué un rôle très important dans le contrôle d'une épidémie de méningites à méningocoques causée par une souche atypique et extrêmement virulente.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'unité:**

L'équipe est gouvernée par un conseil de laboratoire depuis 2009. Ce conseil de laboratoire comprend 8 membres de droit (enseignants-chercheurs et personnels IATOS) et 2 membres temporaires ou associés. La direction est assurée par un trio : J-L PONS, Directeur, J-C PLANTIER, Directeur adjoint, et F. CARON appelé à assurer la direction à compter de 2012. La communication de cette équipe est un point fort, étant donné que leurs résultats (en ce qui concerne les nouvelles souches de VIH) et leurs réalisations (en ce qui concerne l'épidémie de méningite à Dieppe) ont été diffusées internationalement dans les médias radiophonique et télévisés.

Le groupe « diversité génétique du VIH & antirétroviraux », fait référence dans l'étude des variants du VIH. Bien que la taille de ce groupe soit encore modeste, l'arrivée d'un MCU-PH doit permettre de le renforcer. Enfin, les liens avec le CNR et le milieu hospitalier permettront aux membres du groupe d'accéder aux réseaux collaboratifs et échantillons biologiques dont ils ont besoin pour leurs travaux.

Une réunion scientifique mensuelle rassemble l'ensemble des enseignants-chercheurs et étudiants de l'équipe et leurs enseignants-chercheurs responsables. Une réunion hebdomadaire réunit, chaque vendredi matin, les étudiants en master 2 ou en thèse (point expérimental ou bibliographique, en alternance). Il en résulte que l'équipe est très soudée, et enthousiaste à l'idée d'effectuer une recherche de qualité.

L'équipe participe activement aux réunions scientifiques et au Comité de direction de l'IFR23, et participe aux réunions scientifiques et de direction de l'Institut Hospitalo- universitaire du CHU de Rouen. Par ailleurs cette équipe est laboratoire d'accueil du master 2 de Biologie cellulaire des Universités Rouen-Caen, du master 2 de Microbiologie de l'Université Paris XI et de l'Ecole Doctorale Normande Biologie Intégrative, Santé, Environnement (EDnBISE) des Universités Rouen-Caen.

Un membre de l'équipe est responsable de l'unité d'enseignement « agents infectieux - hygiène » des études médicales, et enseigne environ 15 heures par an. Il est également responsable du CNR du VIH, du laboratoire de virologie du CHU de Rouen et co-responsable de plusieurs AC de l'ANRS et participe également à différentes commissions scientifiques. Un autre membre de l'équipe actuellement titulaire, exerce son activité de praticien hospitalier au CHU de Rouen. Elle participe à l'encadrement d'étudiants et participe à plusieurs groupes de travail de l'ANRS.

- **Appréciation sur le projet :**

La partie bactériologie repose sur un savoir-faire (par exemple la maîtrise du modèle d'infection urinaire avec sonde à demeure) et des acquis publiés qui supportent le projet proposé. Dans une première partie du projet, les résultats escomptés devraient permettre une meilleure compréhension du rôle des autolysines et de systèmes de régulation dans la bactéricidie, la virulence et la tolérance aux glycopeptides de bactéries des genres *Clostridium* et *Staphylococcus*. Les phénomènes d'autolyse et de bactéricidies seront aussi étudiés à l'aide du modèle d'infection urinaire.

Un premier volet du projet présenté pour la partie virologie vise à surveiller la diversité génétique des VIH en France. Cet aspect est essentiel sur le plan de la veille sanitaire et épidémiologique. Un autre volet du projet vise à étudier les liens entre résistance aux anti-rétroviraux et variations de séquence, ce qui est essentiel pour fournir aux patients des traitements adaptés. Enfin, l'identification du variant P est un apport majeur pour la compréhension des phénomènes d'émergence du VIH, et l'équipe pourrait bien s'illustrer à nouveau dans ce domaine de recherche. Le projet est dans la continuité des travaux réalisés jusqu'à présent par cette équipe, et ne présente pas d'obstacle insurmontable étant données les compétences de ce groupe.

Comme mentionné précédemment, l'équipe est adossée à deux CNR, et bénéficie des outils technologiques de l'IFR23. Cette équipe a fait preuve, par le passé, de leur capacité à être équipé correctement, et dispose de locaux spacieux (300 m²). À travers le CNR et les possibilités de financement via l'ANRS, l'équipe dispose des moyens techniques et



financiers nécessaires à la mise en œuvre du projet. Le recrutement prévu prochainement d'un MCU-PH va compléter les besoins humains.

L'équipe a développé un modèle animal d'infection urinaire qui sera un outil de choix pour l'étude de telles infections par *P. aeruginosa* et *S. aureus* multi-résistants. De plus, le projet d'étude de la dynamique de la paroi bactérienne sur des organismes des genres *Clostridium* et *Staphylococcus*, dans le contexte de la résistance aux antimicrobiens, est particulièrement relevante et intéressante. Des résultats préliminaires encourageants supportent cet axe de recherche.

La partie "virologie" du projet répond avant tout à un besoin sociétal qui est la surveillance de l'épidémie de VIH et son évolution. Néanmoins, l'équipe a déjà démontré sa capacité à identifier des variants particulièrement originaux de ce virus dont l'intérêt sur le plan fondamental est incontestable. Si rien ne permet de prédire la découverte de nouveaux variants d'un intérêt comparable, l'équipe se donne tous les moyens nécessaires à leur identification.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
GRUPE DE RECHERCHE ANTIMICROBIENS ET MICRO-ORGANISMES (G.R.A.M.)	A	A	A	A	A

- C1 Qualité scientifique et production
- C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement
- C3 Gouvernance et vie du laboratoire
- C4 Stratégie et projet scientifique



Statistiques de notes globales par domaines scientifiques
(État au 06/05/2011)

Sciences du Vivant et Environnement

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
Total	42	5	20	26	36	59	5	17	29	239
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

- **SVE1 Biologie, santé**
 - SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
 - SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
 - SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
 - SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
 - SVE1_LS5 Neurosciences
 - SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie
 - SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- **SVE2 Ecologie, environnement**
 - SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
 - SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
 - SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

Fait à Mont-Saint-Aignan
Le 15 avril 2011

Le Président

à

Monsieur Pierre Glorieux
Directeur de la section des unités
de recherche
Section 2 – AERES
20, Rue Vivienne
75002 Paris

Réf : S2UR120001261 – Groupe de Recherche Antimicrobiens et Micro-organismes (GRAM) – 0761904G

Monsieur le Directeur,

En accord avec la direction de l'équipe d'accueil « Groupe de Recherche Antimicrobiens et Micro-organismes (GRAM) », je remercie le comité de visite de l'AERES de son évaluation très positive soulignant les points forts du dossier :

- Le bon interfaçage entre la clinique et la recherche.
- La réactivité par rapport à l'épidémie méningocoques virulents.
- La forte spécialisation dans l'étude des variants du VIH.
- L'originalité de la recherche en bactériologie.
- Le développement d'un modèle in vivo des infections urinaires.
- Des publications de très haut niveau.

Toujours en accord avec la direction de l'Unité, l'établissement s'engage à aider l'Equipe à améliorer sa visibilité au niveau international avec une politique d'invitation des EC étrangers et le recrutement de chercheurs post-doc au niveau international.

Par ailleurs, je confirme le recrutement prochain (rentrée 2012) d'un MCU-PH.

Je vous prie de recevoir, Monsieur le Directeur, l'assurance de ma considération distinguée.



Cafer ÖZKUL