

Bourse SPE 1999-2000 - projets retenus :

Génotypage des souches iraniennes d'*Helicobacter pylori* basé sur la PCR-RFLP des gènes conservés et non-conservés.

Marjan MOHAMMADI

Institut Pasteur d'Iran, Avenue Pasteur, Téhéran, Iran. E-mail : marjan@institute.pasteur.ac.ir

Les buts spécifiques

1. Isolement de souches d'*Helicobacter pylori* de différents groupes de patients dyspeptiques.
2. Analyse par PCR-RFLP des gènes de l'uréase et de la cytotoxine.
3. Analyse de corrélation entre profils distincts et l'état clinique des malades.

Données de base et explication

Helicobacter pylori infecte une vaste majorité de la population mondiale. C'est une cause prouvée de la gastrite antrale et, dans certains cas, il produit des complications plus sévères tel que l'ulcère du duodénum (1) et des cancers gastriques (4). Les infections non traitées dues à *H. pylori* peuvent persister pendant des décennies.

L'incidence mondiale des infections par *H. pylori* a incité les scientifiques à chercher les marqueurs de virulence qui peuvent être associés aux troubles gastro-intestinaux les plus graves. Dans ce cadre, on a trouvé une protéine, *vacuolating cytotoxin* (*vacA*). Cette protéine est produite par près de 50 % des souches de *H. pylori* isolées (7) et elle induit la vacuolisation des cellules épithéliales *in vitro* (14) et *in vivo* (6, 11). En association avec *vacA*, une protéine de 120 Kd a été trouvée et appelée *cytotoxin associated gene product A* (*cagA*). Des anticorps contre *cagA* ont été détectés chez la plupart des malades atteints d'ulcères duodénaux.

Depuis la découverte de ces protéines, plusieurs études détaillées ont été effectuées pour cloner, séquencer et analyser les gènes *vacA* (22) et *cagA* (5). En 1995, *ATHERTON et al.* (3) ont étudié plus attentivement le gène *vacA* de différents isolats avec ou sans activité cytotoxique. Ils ont trouvé parmi ces isolats un aspect de mosaïque dans les allèles qui a donné comme résultat trois différentes séquences signal (*s1a*, *s1b*, *s2*) et deux régions centrales différentes (*m1* et *m2*). Ils ont déterminé que toutes les combinaisons étaient possibles sauf *s2/m1*.

Dans une étude parallèle (2), ils ont trouvé que la séquence signal *s1a* et la région centrale *m1* de *vacA* des différentes souches sont respectivement plus associées à l'infiltration cellulaire et aux lésions épithéliales; elles possèdent aussi une plus grande activité du type cytotoxine. En outre, la majorité des malades qui hébergent ces souches présentent des ulcères du duodénum.

Depuis, les techniques moléculaires sont employées pour détecter *H. pylori* dans les différentes populations dyspeptiques et pour

corrélérer leur génotype au diagnostic clinique. Les résultats des études sur les différentes populations de malades sont variables. *YAMAOKA et al.* (26) ont amplifié par PCR la région 3' du gène *cagA* et ont trouvé qu'il y avait au moins quatre sous-types chez les malades japonais qui étaient différents de ceux des souches de l'Occident. Ils ont aussi déterminé que différents sous-types de *cagA* peuvent être associés à des troubles différents liés à *H. pylori*.

D'autres différences ont été découvertes: *STROBEL et coll.* (21) ont trouvé un nouveau variant du gène *vacA* et l'ont appelé *m1a*. *VAN DOORN et coll.* (23) ont trouvé, de leur côté, un variant de la séquence signal et l'ont appelé *s1c*. Pour compliquer les choses, *FIGURA et coll.* (10) ont trouvé qu'il peut y avoir plusieurs souches positives et négatives du *cagA* responsables d'ulcère peptique. Ce statut du *cagA* pourrait être en cause dans les atrophies et les métaplasies intestinales (19). Dans une étude parallèle (9), on a déterminé que des patients du Brésil porteurs de marqueurs du *cagA* montrent une association étroite avec la maladie, mais les patients de Houston n'ont pas montré une telle corrélation. Alors que, dans une autre étude parallèle avec des malades hollandais et portugais, on a observé une étroite corrélation entre le *cagA* des souches infectantes et le sous-type *s1* de *vacA* avec les ulcères peptiques et les carcinomes gastriques. *Iro et coll.* ont effectué des analyses de séquence de tout le gène *vacA* et ils ont trouvé deux lignées différentes de *H. pylori* qui circulent dans la population japonaise et qui n'existent pas dans les pays de l'Ouest. Par ailleurs, une étude multinationale (20) a montré une distribution géographique des allèles du *vacA* d'*H. pylori* pour lesquelles le *vacA s1/cagA* positif est associé, dans toutes les situations étudiées, avec l'ulcère peptique. Par contre, dans une autre étude internationale effectuée par le groupe Eurogast (25), le gène *cagA* variait selon les centres mais n'a pas montré de corrélation avec la prédominance de la maladie gastrique. Les résultats extrêmement variables obtenus par ces différentes études indiquent l'hétérogénéité des isolats de *H. pylori*. Par conséquent, ce qui est trouvé pour les souches européennes n'est pas nécessairement vrai pour d'autres souches de *H. pylori* trouvées dans des populations différentes.

C'est pour cela que les scientifiques ont conçu plusieurs méthodologies d'analyse de l'ADN pour prendre les empreintes d'ADN génomique des différentes souches trouvées. Un outil très précieux est l'amplification par PCR de certains gènes conservés et non-

conservés et la digestion de ces produits par des enzymes de restriction. Cette méthode est appelée *restriction fragment length polymorphism associated with polymerase chain reaction* (PCR-RFLP).

Dépendant de la variabilité et de l'hétérogénéité du génome dans le segment de ce gène particulier par rapport au site de restriction, différents modèles de digestion sont produits. Avec ces outils, plusieurs groupes ont confirmé l'hétérogénéité des différentes souches de *H. pylori* (12, 13, 17, 18, 20). Ils ont tous conclu qu'il y a un polymorphisme très important entre les différentes souches de *H. pylori*, spécialement dans différentes localisations géographiques.

De plus, nos résultats préliminaires ont montré que ces modèles peuvent renseigner sur les variations géographiques des souches. En outre, nous avons trouvé que la grande majorité des souches locales sont *cagA* positives mais ne montrent aucune corrélation avec l'état clinique. Cependant, nous avons obtenu, en utilisant différentes amorces, des fréquences variables de la présence du gène *cagA*. Cette découverte est une preuve de plus du polymorphisme étendu de ce gène au niveau du génome.

C'est pourquoi nous proposons d'isoler les souches d'*H. pylori* infectant différents groupes de malades dyspeptiques iraniens qui incluent les malades atteints de cancer gastrique, d'ulcère peptique et de simple gastrite.

Les souches d'*H. pylori* isolées seront évaluées par PCR-RFLP pour les gènes conservés de l'uréase, *vacA* et *cagA*. Le profil résultant pour chaque gène sera classé et relié à l'état clinique des malades. Les souches qui présentent des empreintes uniques et sont associées à un certain état clinique seront ensuite analysées pour trouver des fragments d'ADN, en utilisant l'hybridation de l'ADN contre des souches de référence de *H. pylori*.

Cette étude n'a pas été encore effectuée en Iran et est essentielle pour toute nouvelle étude, y compris l'identification de marqueurs de virulence pertinents et établir de nouveaux candidats pour le vaccin. En outre, des études moléculaires plus étendues nous permettront de mieux qualifier le Groupe *Helicobacter* dans le Département de biotechnologie de l'Institut Pasteur d'Iran et de devenir un centre de référence pour le pays.

Etudes préliminaires

Elles ont été effectuées en collaboration avec les D^r Leif ANDERSEN et D^r Hanne COLDING de l'Université nationale du Danemark en utilisant un petit nombre de patients. Ces études ont montré qu'il y a une certaine hétérogénéité



19. SOZZI M *et al.*- Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection: the role of *CagA* status. *Am J Gastroenterol*, 1998, **93**, 375-379.

20. STONEGD *et al.*- PCR-RFLP typing of *ureC* from *Helicobacter pylori* isolated from gastric biopsies during a European multicountry clinical trial. *J Antimicrob Chemother*, 1997, **40**, 251-256.

21. STROBEL S *et al.*- Identification and analysis of a new *vacA* genotype variant of *Helicobacter pylori* in different patient

groups in Germany. *J Clin Microbiol*, 1998, **36**, 1285-1289.

22. TELFORD JL *et al.*- Gene structure of the *Helicobacter pylori* cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease. *J Exp Med*, 1994, **179**, 1653-1658.

23. VAN DOORN L *et al.*- Expanding allelic diversity of *Helicobacter pylori vacA*. *J Clin Microbiol*, 1998, **36**, 2597-2603.

24. VAN DOORN L *et al.*- Typing of *Helicobacter pylori vacA* gene and detection of *cagA* gene by PCR and reverse hybridiza-

tion. *J Clin Microbiol*, 1998, **36**, 1271-1276.

25. WEBB P *et al.*- Gastric cancer, cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori*, serum pepsinogens: An international study. *Gastroenterology*, 1999, **116**, 269-276.

26. YAMAOKA Y *et al.*- Variants of the 3' region of the *cagA* gene in *Helicobacter pylori* isolates from patients with different *H. pylori*-associated diseases. *J Clin Microbiol*, 1998, **36**, 2258-2263.

Etude de la prévalence des cellules endothéliales circulantes (CEC) et de leurs profils d'expression dans le paludisme cérébral.

Mariam IDRISSE BOUBOU

INSERM U511, CHU Pitié-Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Objectifs et intérêts

Un des éléments pathogéniques essentiels observés lors du neuropaludisme est une lésion centrée sur l'endothélium microvasculaire. Les conséquences en sont une rupture de la monocouche endothéliale pouvant entraîner des hémorragies. Le rôle joué par la cellule endothéliale dans la genèse du neuropaludisme est manifeste, avec schématiquement deux classes de molécules pouvant être impliquées, les récepteurs susceptibles d'interagir avec le parasite d'une part et les molécules induites par le processus d'activation d'autre part. Nous avons posé l'hypothèse que les cellules endothéliales circulantes (CEC) pourraient initier et/ou amplifier les complications vasculaires du neuropaludisme.

L'approche que nous proposons devrait nous aider à préciser :

- la valeur diagnostique et pronostique des CEC,
- leur association potentielle avec la gravité ou l'évolution de la maladie.

Etat de la question

Les mécanismes responsables de l'intégrité de la monocouche endothéliale, de son maintien et de sa rupture restent encore mal connus. Différents modèles animaux ont montré que cette rupture pouvait s'observer dans des situations pathologiques telles que l'injection d'endotoxines ou l'infection par des bactéries à tropisme endothélial. Ces travaux ont démontré l'existence de zones de désendothélialisation, détectables sur des biopsies. Elles sont associées à la présence, dans le sang périphérique, de cellules non hématopoïétiques, d'origine endothéliale probable sur des critères morphologiques. En pathologie humaine, la présence de telles cellules a été rapportée dans les années 1970 par BOUVIER et LHADOVEC, sans pouvoir clairement établir leur nature endothéliale, par manque de

marqueurs spécifiques.

La difficulté concernant l'étude des cellules endothéliales circulantes est qu'elles appartiennent à la catégorie des "événements rares" présents dans le sang périphérique. Leur détection repose donc sur l'utilisation de techniques sensibles et spécifiques. Ceci a conduit l'équipe de J. SAMPOL à développer un anticorps monoclonal dirigé contre l'endothélium humain et non réactif sur les cellules hématopoïétiques afin d'isoler de façon spécifique des cellules endothéliales à partir du sang périphérique (5). En couplant l'anticorps S Endo1 à des microbilles magnétiques, un système d'immunocapture spécifique a été développé, dont la sensibilité permet d'isoler jusqu'à une cellule endothéliale par millilitre de sang (3). Par cette méthode, il a été mis en évidence des CEC dans différentes pathologies vasculaires associées à des complications thrombotiques ou inflammatoires telles que les angioplasties coronariennes, les infections par les rickettsies, le purpura thrombotique thrombocytopenique, la maladie de BEHÇET, l'angor instable ou l'infarctus du myocarde (3, 4, 6, 8). Dans tous les cas, le nombre des cellules isolées est en accord avec la notion d'événements rares. En effet, les taux détectés varient de 5 à 500 cellules par millilitre de sang alors qu'ils sont inférieurs à trois chez l'adulte normal. Ces données quantitatives ont été confirmées par d'autres groupes utilisant des méthodologies basées sur des sondes spécifiques de l'endothélium (10, 12, 13).

D'un point de vue quantitatif, les CEC présentent un intérêt en tant que marqueur d'altération de la paroi vasculaire. Leur numération apporte des informations dans le suivi de l'évolution clinique des maladies vasculaires, dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement ou dans l'aide au diagnostic de maladies infectieuses impliquant des germes à tropisme endothélial (2). De plus, les CEC représentent une voie alternative

dans l'exploration non invasive de la paroi vasculaire. Grâce à des études phénotypiques et fonctionnelles, il a été montré que les CEC issues de patients présentant des syndromes coronariens aigus proviennent de territoires macrovasculaires, ont un phénotype procoagulant et ne sont pas en apoptose (8). Dans le modèle des anémies drépanocytaires, il a été récemment montré que les CEC expriment un phénotype adhésif et procoagulant, en faveur du rôle de l'endothélium dans les phénomènes thrombotiques et vaso-occlusifs observés chez les patients (13). Leur viabilité ouvre également des pistes nouvelles en tant que vecteur diagnostique et thérapeutique en pathologie vasculaire.

Lieu de la réalisation

L'isolement des cellules endothéliales circulantes, l'immuno-marquage de ces cellules et l'extraction de leur ARNm seront réalisés à Bouaké (Côte d'Ivoire) dans le service de pédiatrie du Pr KJ Plo. L'analyse par microscopie confocale des CEC, l'étude fonctionnelle et l'expression transcriptionnelle des gènes seront réalisées à Paris (Unité INSERM 511) et à Marseille (EA 2195, Laboratoire d'hématologie et d'immunologie, Faculté de pharmacie).

Protocoles expérimentaux

Notre projet sera centré sur deux objectifs :

- 1) l'étude des profils d'expression phénotypiques et fonctionnels des CEC,
- 2) l'étude de leur prévalence dans le paludisme cérébral.

Etude des profils d'expression

Les cellules endothéliales sont caractérisées par une grande plasticité qui leur permet de s'adapter à leur environnement en adoptant un phénotype caractéristique de celui-ci. Ce phénotype dérive de l'expression de gènes conduisant à des profils d'expression qui sont

représentatifs d'un territoire vasculaire ou d'une situation pathologique donnés. Ainsi, les CEC issues de territoire vasculaire lésé pourraient contribuer à la dissémination d'un potentiel prothrombotique dans la circulation générale.

Notre choix se portera sur trois groupes de molécules importantes dans les fonctions hémostatiques et inflammatoires de l'endothélium :

a) **les molécules d'adhésion** ; elles appartiennent à la superfamille des immunoglobulines (ICAM-I, VCAM-I) et à la famille des sélectines (E et P sélectines) dont la combinatoire est caractéristique de territoires anatomiques donnés (9). Le récepteur de la thrombospondine (CD36), présent de façon préférentielle sur les micro-vaisseaux et la connexine 43, exprimée par les cellules endothéliales du myocarde, seront également étudiés.

b) **les molécules régulant la coagulation**, en nous focalisant sur le facteur tissulaire et la thrombomoduline :

- Le facteur tissulaire (FT) est le facteur initiateur majeur de la coagulation *in vivo*. Sa fixation au facteur VII activé déclenche le processus hémostatique. Le FT est considéré comme l'élément central de l'enveloppe hémostatique du système vasculaire. L'invalidation de son gène chez la souris est létale. Dans un contexte pathologique, de nombreux agents médiateurs des réponses inflammatoires et prothrombotiques favorisent son expression par le monocyte et l'endothélium, pouvant aboutir à la formation d'un thrombus (1).

- La thrombomoduline (TM) est capable de lier la thrombine en lui faisant perdre ses propriétés procoagulantes pour devenir anticoagulante par activation de la protéine C. Certaines cytokines induisent une diminution de l'expression de la TM, ce qui confère aux cellules endothéliales une activité procoagulante (7).

c) **le système u-P A/u-PA récepteur (u-PAR)**

L'urokinase est une sérine-protéase impliquée dans de nombreuses fonctions, incluant la fibrinolyse, la migration cellulaire ou le remodelage des matrices extra-cellulaires. Des données récentes apportées par les modèles animaux suggèrent que l'u-PA jouerait un rôle important dans l'athérogenèse: sa synthèse par les cellules de la paroi est corrélée positivement à la sévérité de l'atteinte, l'invalidation de son gène chez la souris entraîne une diminution de la réponse proliférative des cellules néointimales.

Trois types d'étude seront réalisés :

1. Etude phénotypique

Grâce à des anticorps monoclonaux utilisés en marquages multiples et révélés en immunofluorescence sur les CEC, nous nous proposons d'établir un profil d'expression des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine, P-sélectine, CD36 et connexine 43), des récepteurs régulant la coagulation (FT, TM) et des sérine-protéases de la matrice extracellulaire (système u-PA/u-PAR). Un système d'analyse semi-quantitatif réalisé par microscopie confocale sera utilisé pour interpréter les résultats.

2. Etude fonctionnelle

L'activité prothrombotique de l'endothélium sera explorée par deux types de méthodes :

- l'activité procoagulante dépendante du facteur tissulaire sera étudiée premièrement par un test basé sur la fixation de facteur VII activé marqué par un fluorochrome et, deuxièmement, par un test fonctionnel utilisant la génération de facteur X activé détecté par un substrat fluorescent. Les résultats seront analysés par microscopie confocale.

- l'activité des sérine-protéases (t-PA, u-PA) sera mesurée par des techniques zymographiques reposant sur la digestion de plaques de caséine contenant de la plasmine.

Enfin, nous compléterons ces tests fonctionnels par des méthodes analysant l'engagement des cellules endothéliales dans un processus de mort par apoptose (marquage à l'annexine V, identification des sites de coupure de l'ADN par des nucléotides marqués selon la technique TUNEL).

3. Expression transcriptionnelle des gènes

Nous rechercherons si les CEC expriment des gènes impliqués dans leur caractère prothrombotique (TF) ou associés à l'activation des systèmes protéolytiques (u-PA et u-PAR). En effet, les mécanismes à l'apparition des thromboses et au détachement pourraient moduler la transcription de ces gènes et faire varier leur niveau d'expression. La technologie des micro-arrays n'est guère applicable, à l'heure actuelle, à de si petites quantités de cellules, même si l'équipe de Marie-Claude POTTIER (Ecole normale supérieure) arrive à analyser l'expression de plusieurs dizaines de gènes avec une seule cellule (ROSSIER *et al.* 1999). Avec M.-C. POTTIER, nous essaierons de miniaturiser nos micro-arrays mais l'équipe de F. DIGNAT-GEORGES peut d'ores et déjà réaliser ce type d'études par RT-PCR :

- déplétion totale des cellules leucocytaires par immunosélection utilisant un anticorps dirigé contre le CD45,
- obtention d'ARNm endothélial par des techniques applicables aux cellules rares,
- amplification par PCR nichée.

Etude de la prévalence des CEC

Nous étudierons les taux de CEC chez les patients atteints de paludisme cérébral et les comparerons à ceux trouvés chez les patients souffrant d'un accès plasmodial simple. Les objectifs plus spécifiques de cette étape seront de corrélés les CEC aux critères cliniques et biologiques de ces pathologies afin de préciser leur intérêt dans l'exploration vasculaire. Cette étude sera réalisée chez 64 patients souffrant de neuropaludisme et 64 patients présentant un accès simple, appariés selon l'âge, le sexe et le lieu d'habitation.

Faisabilité

Le projet repose sur l'étroite collaboration entre l'unité INSERM 511 à Paris, le service de pédiatrie du Pr KJ PLO à Bouaké (Côte d'Ivoire) et les équipes des Prs G. GRAU et F. DIGNAT-GEORGE à Marseille dont les expertises sont différentes et complémentaires.

Durée

Ce projet est programmé pour s'étaler sur 3 ans, temps nécessaire au recrutement des cas de neuropaludisme et aux prélèvements du matériel d'étude pendant des périodes de forte transmission à Bouaké (Côte d'Ivoire).

Résultats attendus

L'étude des profils d'expression (phénotypiques, fonctionnels) des CEC devrait permettre d'évaluer leur potentiel dans l'exploration directe de l'endothélium. L'étude de leur prévalence dans le neuropaludisme devrait nous permettre de préciser leur valeur diagnostique, pronostique et leur association potentielle avec la gravité ou l'évolution de la maladie.

Références bibliographiques

1. CROSSMAN DC, CARR DP, TUDENHAM EG, PEARSON JD & McVEY JH - The regulation of tissue factor mRNA in human endothelial cells in response to endotoxin or phorbol ester. *J Biol Chem*, 1990, **265**, 9782-9787.
2. DRANCOURT M, GEORGE F, BROUQUI P, SAMPOL J & RAOULT D - Diagnosis of Mediterranean spotted fever by indirect immunofluorescence of *Rickettsia conorii* in circulating endothelial cells isolated with monoclonal antibody-coated immunomagnetic beads. *J Infect Dis*, 1992, **166**, 660-663.
3. GEORGE F, BRISSON C, PONCELET P, LAURENT JC, MASSOT O, *et al.* - Rapid isolation of human endothelial cells from whole blood using S-endo 1 monoclonal antibody coupled to immuno-magnetic beads: demonstration of endothelial injury after angioplasty. *Thromb Haemost*, 1992, **67**, 147-153.
4. GEORGE F, BROUQUI P, BOFFA MC, MUTIN M, DRANCOURT M *et al.* - Demonstration of *Rickettsia conorii*-induced endothelial injury *in vivo* by measuring circulating endothelial cells, thrombomodulin, and von Willebrand factor in

patients with Mediterranean spotted fever. *Blood*, 1993, **82**, 2109-2116.

5. GEORGE F, PONCELET P, LAURENT JC, MASSOT O, ARNOUX D *et al.* - Cytofluorometric detection of human endothelial cells in whole blood using S-endo 1 monoclonal antibody. *J Immunol Methods*, 1991, **139**, 65-75.
6. LEFEVRE P, GEORGE F, DURAND JM & SAMPOL J - Detection of circulating endothelial cells in thrombotic thrombocytopenia purpura. *Thromb Haemost*, 1993, **69**, 522.
7. MOORE KL, ESMON CT & ESMON NL - Tumor necrosis factor leads to internalization and degradation of thrombomodulin from the surface of bovine aortic endothelial cells in culture. *Blood*, 1989, **73**, 159-165.
8. MUTIN M, CANAVY I, BLANN A, BORY M, SAMPOL J & DIGNAT-GEORGE F - Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells. *Blood*, 1999 (in press).
9. PAGE C, ROSE M, YACOUB M & PIGOTT R - Antigenic heterogeneity of vascular endothelium. *Am J Pathol*, 1992, **141**, 673-683.
10. PERCIVALLE E, RENELLO G, VAGO L, MORINI F & GEMA G - Circulating endothelial giant cells permissive for human cytomegalovirus (HCMV) are detected in disseminated HCMV infections with organ involvement. *J Clin Invest*, 1993, **92**, 663-670.
11. ROSSIER J, LAMBOLEZ B, AUDINAT E, COULI B & POTIER MC - Neuropuces et RT-PCR sur cellule unique. *4ème colloque de la Société des Neurosciences*. Marseille 25-28 Mai 1999.
12. SBARBATI R, DE BOER M, MARZILLI M, SCARLATTINI M, ROSSI G & VAN MOURIK JA - Immunologic detection of endothelial cells in human whole blood. *Blood*, 1991, **77**, 764-769.
13. SOLOVEY A, LIN Y, BROWNE P, CHOONG S, WAYNER E & HEBBEL RP - Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 1584-1590.

S O C I É T É
D E
P A T H O L O G I E
E X O T I Q U E

BOURSE 2001-2002
50 000 francs

Attribuée par un jury appartenant aux disciplines concernées

Cette bourse est destinée à aider

un jeune scientifique (- de 35 ans)

à réaliser des travaux personnels dans le domaine des maladies tropicales de l'homme et des animaux, de l'hygiène et des mesures sanitaires destinées à empêcher l'extension des épidémies et des épizooties d'origine exotique, de tout problème de médecine, biologie et santé tropicales, ainsi que de ceux posés par les expatriations et voyages.

Les résultats obtenus par le lauréat seront publiés dans le **Bulletin de la Société de Pathologie Exotique**.



Pour l'année universitaire 2001-2002, les candidatures (titres et travaux, projets) doivent être adressées au Président et déposées **AVANT LE 1er MARS 2001** :

Secrétariat de la Société de pathologie exotique, 25, rue du Docteur Roux, 75724 PARIS cedex 15
Tél. : 33 (0)1 45 66 88 69 -1 ; fax : 33 (0)1 45 66 44 85 ; e-mail : socpatex@pasteur .fr
<http://www.pasteur.fr/socpatex>

