

# **SOCIETE MEDICALE DES HOPITAUX DE PARIS**

Association reconnue d'utilité publique - FMC n° 11752573775

Hôpital Hôtel Dieu - Service de Médecine Interne  
1, place du Parvis Notre-Dame - 75181 PARIS Cedex 4

## **59<sup>e</sup> JOURNEE FRANÇAISE DE MEDECINE**

Sous la présidence du Professeur Daniel SERENI

### **LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE EN 2008**

**Organisateurs :**

Pr Olivier MEYER

**Vendredi 3 Octobre 2008**

**9 h 00 – 17 h 30**

**Amphithéâtre Coste  
Ecole d'Application du Service de Santé des Armées  
1, Place Alphonse Laveran – 75005 Paris**

## MATINEE

**Modérateurs : O. Meyer, J. Sibia**

8 h 30 Accueil

**9 h 00 Physiopathologie de la PR**  
*J. Sibia (Strasbourg)*

**9 h 30 PR : gènes et environnement**  
*Ph. Dieudé (Paris)*

**10 h 00 Lymphocytes B et PR : perspectives thérapeutiques**  
*A. Constantin (Toulouse)*

**10 h 30 Lymphocytes T et PR : perspectives thérapeutiques**  
*J. Morel (Montpellier)*

11 h 00 PAUSE

**11 h 30 Lymphocytes Th17 : un nouveau protagoniste dans la PR**  
*P. Miossec (Lyon)*

**12 h 00 Ostéo-immunologie de la PR : perspectives thérapeutiques**  
*M. Cohen-Solal (Paris)*

## APRES-MIDI

**Modérateurs : RM Flipo, X. LeLoët**

**14 h 00 Intérêt des cohortes de PR débutantes**  
*B. Fautrel (Paris)*

**14 h 30 Qu'est-ce que la rémission en matière de PR ?**  
*F. Lioté (Paris)*

**15 h 00 Entre rémission et faible niveau d'activité, quel niveau d'exigence est-on en droit d'espérer dans le traitement de la PR**  
*X. Le Loët (Rouen)*

**15 h 30 Principales associations de traitements de fond**  
*E. Solau (Poitiers)*

**16 h 00 Stratégies de contrôle strict de l'activité (apport des études FinRaco, BeSt, Ticora, CAMERA)**  
*M. De Bandt (Aulnay sous bois)*

**16 h 30 Corticoïdes et PR : pour et contre**  
*J-F Maillefert (Dijon)*

**17 h 00 Conclusions**

## **LA PATHOLOGIE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE : UNE MOSAÏQUE IMMUNOGENETIQUE COMPLEXE**

*Pr Jean SIBILIA, Strasbourg*

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une affection inflammatoire chronique dont certains mécanismes sont auto-immuns. Sa pathogénie implique de nombreux facteurs exogènes (tabac, microbes...) et de nombreux acteurs immunitaires (macrophages, LB, LT). Schématiquement, il existe une importante interactivité entre tous ces facteurs sous-tendus par une prédisposition génétique à point d'impact multiples. L'ensemble de ces éléments fait de la PR un système complexe qu'il est actuellement difficile de modéliser.

Schématiquement, la PR peut être considérée comme une affection liée à la combinaison d'une réaction inflammatoire « locale » (synoviale) excessive entraînant, chez les sujets prédisposés, une réaction immunitaire anormale, dirigée en partie contre des auto-antigènes « systémiques » induits par l'inflammation (protéines citrullinées) et/ou des auto-antigènes synoviaux et ostéo-articulaires « démasqués » par l'inflammation. La conséquence finale de cette réaction en chaîne est l'apparition de destructions ostéo-cartilagineuses.

Pour décrire cette affection de façon plus analytique, on peut distinguer 3 étapes :

- 1) Une agression locale « synoviocytaire » induite par un stress mécanique et/ou microbien. C'est l'activation de la cellule résidente (synoviocyte) qui est le détonateur de la maladie ;
- 2) L'agression locale entraîne une réaction inflammatoire trop intense et/ou trop chronique qui aura pour conséquence :
  - de créer des conditions locales (angiogenèse et expression de chémokines) qui vont attirer dans la cavité articulaire des cellules de l'immunité lymphocytaire T et B qui ont potentiellement des capacités d'auto-réactivité. Ce potentiel d'autoréactivité, liée à différentes anomalies intrinsèques favorisant la « rupture de tolérance » liée par exemple à des facteurs génétiques comme PTPN22;
  - d'amplifier localement l'activation des cellules de l'immunité innée (macrophages, mastocytes) qui vont induire des lésions inflammatoires.

Cette « inflammation locale » va produire l'apparition de néoantigènes « systémiques » produits par l'inflammation (protéines citrullinées) mais va aussi entraîner des lésions

synoviales et ostéo-cartilagineuses révélant des auto-antigènes « démasqués ». L'immunisation contre ces néoantigènes est favorisée et/ou amplifiée par des facteurs exogènes (tabac) et des facteurs génétiques (HLA DRB1).

- 3) La conjonction de l'inflammation locale et d'une réaction immunitaire excessive crée un véritable cercle vicieux aboutissant à la destruction de l'os et du cartilage, notamment par l'activation des ostéoclastes via le système RANK/RANK L.

Le schéma pathogénique proposé repose sur une analyse en partie intuitive qui guide la mise en place chronologique des différentes pièces du puzzle de l'immunogénétique de la PR. Cependant, les progrès semblent montrer qu'il existe sans ambiguïté une hétérogénéité pathogénique de la maladie. Ainsi, il existe bien une forme classique caractérisée par la présence d'auto-anticorps (facteurs rhumatoïdes et anti-CCP) associés à une prédisposition génétique établie (HLA DRB1, PTPN22) et favorisée par des facteurs exogènes comme le tabac. Cependant, il existe une autre forme « double négative » (sans facteur rhumatoïde, ni anti-CCP) qui serait liée à une prédisposition génétique différente, sous-tendue par un polymorphisme d'IRF5 (favorisant la production d'interféron de type 1). La PR est donc un syndrome moléculaire qui reste à disséquer.

**PR : GENES ET ENVIRONNEMENT**

*Dr Philippe DIEUDE, Paris*

## LYMPHOCYTES B ET PR : PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

*Dr Arnaud CONSTANTIN, Toulouse*

Si l'étiologie de la polyarthrite rhumatoïde (PR) demeure inconnue à ce jour, les connaissances sur les mécanismes pathogéniques de ce rhumatisme inflammatoire chronique, caractérisé par une inflammation de la membrane synoviale, se sont étoffées au cours de ces 20 dernières années. Parmi les cellules de l'immunité adaptative, les cellules T ont été considérées au cours des années 1980 et 1990 comme les principaux acteurs de l'initiation et de la perpétuation des phénomènes dysimmunitaires observés dans la PR. Ce n'est qu'à la fin des années 1990 que certaines équipes, dont celle de J. Edwards et G. Cambridge de l'University College of London, ont proposé une hypothèse alternative, faisant jouer un rôle central aux cellules B.

Le rituximab, indiqué dès la fin des années 1990 dans le traitement de certains lymphomes, a naturellement été le premier des agents thérapeutiques ciblant les cellules B à être évalué dans la PR. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique de classe IgG1, induisant la lyse des cellules B exprimant le CD20. Le rituximab, en association avec le méthotrexate, a fait la preuve de son efficacité dans le contrôle de l'activité de la PR, chez des patients ayant au préalable répondu de façon inadéquate au méthotrexate ou aux anti-TNF. Il a aussi fait la preuve de son efficacité dans le contrôle de la progression des lésions structurales de la PR. Son profil de tolérance à court et moyen termes paraît satisfaisant, notamment vis-à-vis du sur-risque infectieux inhérent à la PR.

D'autres biothérapies moléculaires ciblant les cellules B, via le CD20 (ocrelizumab, ofatumumab ou TRU-015), le CD22 (opratumumab) ou les facteurs d'activation, de prolifération et de survie des cellules B (atacept - belimumab - LY2127399 - BR3-Fc) sont en cours d'évaluation et constitueront très vraisemblablement, dans les années à venir, des alternatives au rituximab dans le ciblage des cellules B à visée thérapeutique au cours de la PR.

### **Mots-clés**

Lymphocyte B – Polyarthrite rhumatoïde – Biothérapie moléculaire – Rituximab – Ocrelizumab – Ofatumumab – TRU-015 – Ataccept – Belimumab – LY2127399 – BR3-Fc.

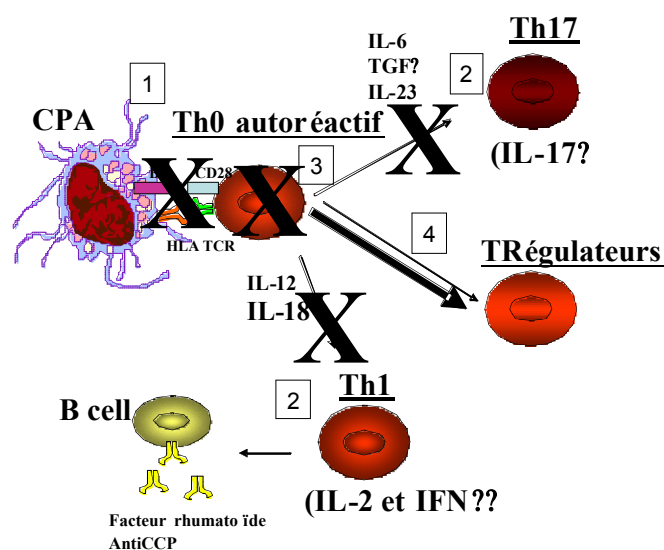
## LYMPHOCYTES T ET PR : PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

*Dr J. MOREL, Montpellier*

Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde ont connu un essor considérable ces dix dernières années. Ces traitements ciblent aujourd'hui les cytokines, les lymphocytes B et les lymphocytes T. Certains traitements ciblant le lymphocyte T sont déjà utilisés en pratique clinique. Certains ont une action non spécifique comme le methotrexate et le leflunomide qui sont des antimétabolites capables de bloquer la prolifération cellulaire en particulier des lymphocytes T. Le seul traitement agissant spécifiquement sur le lymphocyte T est l'abatacept (Orencia®) qui inhibe l'activation du lymphocyte T par interaction avec les molécules de costimulation. De nouvelles perspectives thérapeutiques sont maintenant envisagées pour neutraliser les effets du lymphocyte T ou plutôt des lymphocytes T. Il existe en effet plusieurs types de lymphocytes T. Les lymphocytes T naïfs autoréactifs sont activés par un antigène du soi reconnu par le récepteur spécifique (TCR). Cette activation nécessite également l'intervention molécules de costimulation qui induisent un deuxième signal indispensable à l'activation du lymphocyte T qui se différencie en lymphocytes auxiliaires. Les cytokines IL-2 et INF $\gamma$  caractérisent les lymphocytes TH1 et l'IL-17 les TH17. L'amplification de la réponse immunitaire auto-immune est ensuite assurée par une prolifération clonale des lymphocytes T qui diffusent dans tout l'organisme. Cette expansion clonale n'est pas normalement freinée par le système de régulation qui implique aussi des lymphocytes T dits régulateurs (Treg) qui sont défaillants dans la PR. Pour neutraliser les effets du lymphocyte T, on peut donc envisager soit (figure 1):

- une inhibition de son activation au niveau membranaire ou intracellulaire
- une inhibition des cytokines produites par les lymphocytes T
- une immunodéplétion des lymphocytes T autoréactifs ou TH17
- une restauration de la fonction et/ ou du nombre des lymphocytes T régulateurs

**Figure 1: les perspectives pour inhiber les ? T**

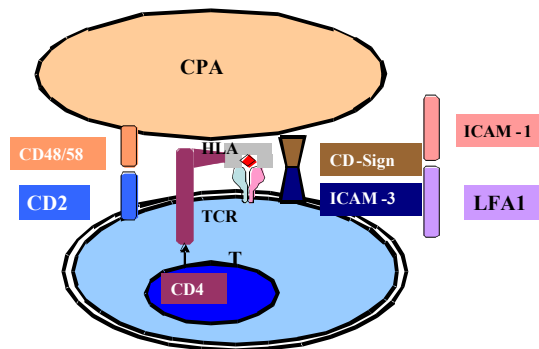


1. L'inhibition au niveau membranaire peut cibler :

a. les molécules d'adhésion qui interviennent dans le contact cellule/cellule

- Perspectives thérapeutiques : anticorps anti-ICAM1 ou ICAM3, anti-LFA1... (figure 2)
- Limites : le manque de spécificité car ces molécules d'adhésion n'interviennent pas uniquement dans l'interaction entre cellule présentant l'antigène et le lymphocyte T

**Figure 2: inhiber l'interaction CPA et T**



- Bloquer l'adhésion entre CPA et T
- Délivrer des anticorps anti-ICAM1, ICAM3, LFA1

b. les molécules HLA et TCR qui induisent le premier signal d'activation

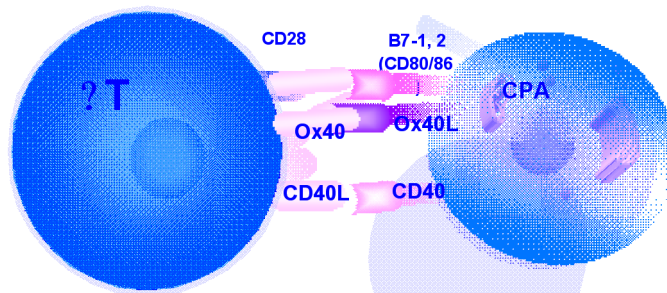
- Perspectives thérapeutiques : anticorps anti-HLA ou anti-TCR ; ou encore induire une tolérance en administrant l'antigène responsable de la maladie
- Limites : les risques infectieux ou cancéreux liés à l'inhibition de ces deux molécules qui jouent un rôle majeur dans la défense anti infectieuse et anti tumorale. L'antigène responsable de la PR n'est pas connue et l'induction d'une tolérance n'est donc pas encore possible.

c. les molécules de costimulation qui induisent le deuxième signal

- Perspectives : l'abatacept est le premier traitement dont l'efficacité et la bonne tolérance ont été démontrée dans la PR. D'autres molécules de stimulation ont donc été ciblées telles que CD28 et CD40 mais avec des résultats moins concluants et surtout avec des effets secondaires parfois dramatiques (figure 3).
- Limites : les effets secondaires. Défaillance multiviscérale avec l'anticorps monoclonal anti-CD28 (TGN1412) ; thromboses avec l'anticorps anti-CD40L (BG9588)



**Figure 3: bloquer les molécules de co-stimulation**



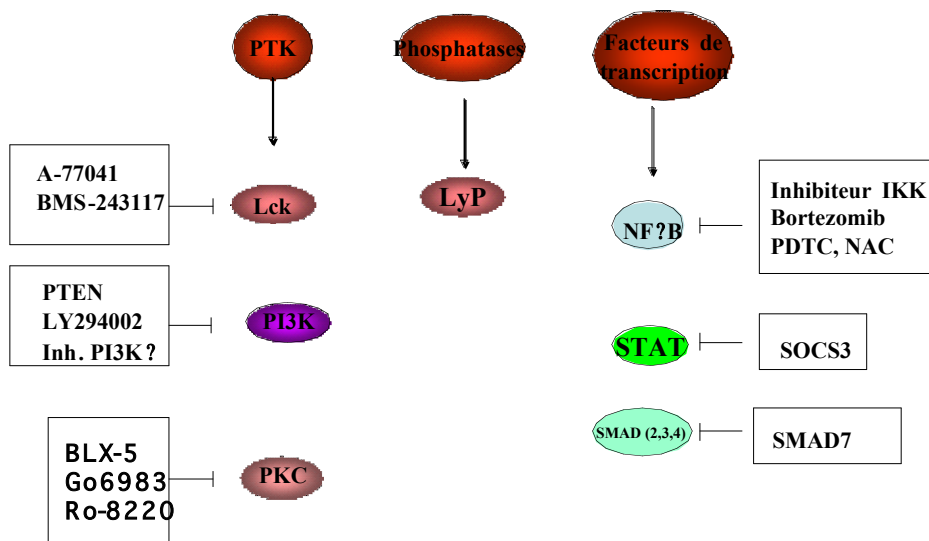
Cibles:	Traitements:	Type:	Essais hommes:
CD28	Abatacept (Orencia®)	CTLA4-Ig	AMM
CD28	TGN1412:	MAb	Arrêt / choc
CD80	AV1142742 (Rhudex®)	Molécule	Phase I
CD40L	BG9588	MAb	Arrêt /Thromboses
ICOS		MAb	Aucun
CD137		MAb (agoniste)	Aucun
OX40		MAb	Aucun

2. L'inhibition au niveau intracellulaire

- a. Inhiber les protéines kinases
- b. Activer les phosphatases

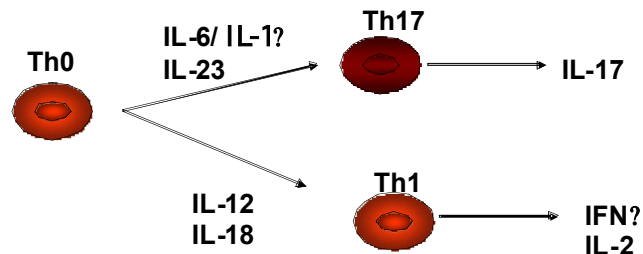
- Perspectives : les inhibiteurs des protéines kinases et des facteurs de transcription (figure 4)
- Limites : manque de spécificité des inhibiteurs chimiques ; la toxicité

**Figure 4: inhiber les voies de signalisation**



3. L'inhibition des cytokines
  - c. TH1 : anti-IL-2 ou anti- $\text{INF}\gamma$
  - d. TH17 : anti-IL-17

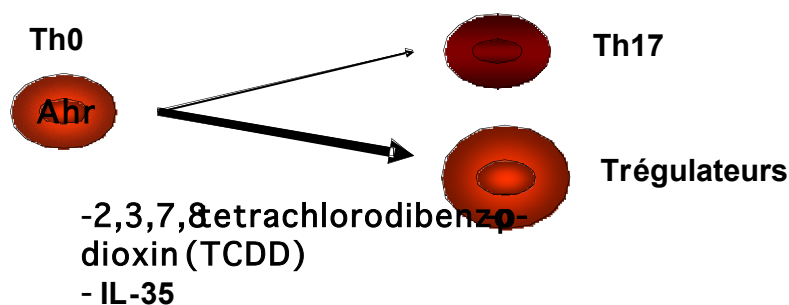
**Figure 5: stratégie anti-cytokiniques**



Cibles:	Traitements:	Type:	Essais hommes:
IL-6	MRA (Actmera®)	MAB	Phase 3
IL-12/IL23	Ustekinumab	MAB	Phase 2
IL-18		MAB/ IL-18BP	
INF?		MAB	Phase 1/2
IL-2R		MAB	
IL-17		MAB	

4. Immunodéplétion des lymphocytes T
  - a. Immunodéplétion des lymphocytes T autoréactifs
  - b. Immunodéplétion des lymphocytes TH17
    - Perspectives : développer des anticorps immunodéplétant spécifiques des lymphocytes T autoréactifs ou des TH17
    - Limites : trouver des marqueurs spécifiques de ces cellules pour induire une déplétion spécifique de ces cellules
5. Restauration des systèmes de régulation
  - a. Augmenter le pool des T régulateurs fonctionnels (figure 6)
    - Perspectives : administration d'IL-35 qui est capable d'induire l'expansion des Treg ou encore moduler le facteur de transcription Ahr pour induire le développement préférentiel des Treg
    - Limites : une application à confirmer chez l'Homme

**Figure 6: amplifier le pool des Treg**



## **LYMPHOCYTES TH17 : UN NOUVEAU PROTAGONISTE DANS LA PR**

*Pr Pierre MIOSSEC, Lyon*

L'IL-17 est une nouvelle cytokine intéressante pour la compréhension de la polyarthrite rhumatoïde. L'IL-17 est produite par les lymphocytes T indiquant que sa contribution serait la démonstration de la contribution de sous populations de lymphocytes T aux mécanismes de la maladie. La source principale de l'IL-17 est une sous population nouvelle appelée Th17, différente des sous populations Th1 et Th2 classiques. L'IL-17 a des propriétés pro inflammatoires qui entraînent la destruction de la matrice de l'os et du cartilage. En particulier, elle augmente l'effet de l'IL-1 et du TNF $\alpha$  souvent par des interactions synergistiques. Par son effet inhibiteur sur les lymphocytes T régulateurs, l'IL-17 contribue à la chronicité du processus inflammatoire. Enfin, les résultats obtenus avec des modèles ex-vivo humains et des modèles animaux de polyarthrite rhumatoïde indiquent que le contrôle de la production et des fonctions de l'IL-17 a un intérêt thérapeutique dans ce contexte. Des résultats similaires ont été obtenus dans le cadre de l'inflammation du système nerveux central (sclérose en plaques), digestif (maladie de Crohn), de la peau (psoriasis). Ceci indique que certains lymphocytes T contribuent à l'inflammation chronique en général.

## **OSTEO-IMMUNOLOGIE DE LA PR : PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES**

*Dr Martine COHEN-SOLAL, Paris*

Les rhumatismes inflammatoires s'accompagnent d'une destruction articulaire et osseuse focale qui est source de morbidité importante et également d'une densité osseuse basse parfois d'ostéoporose. Un domaine nouveau « l'ostéo-immunologie » a émergé depuis la découverte de facteurs communs à l'inflammation synoviale et la destruction osseuse. Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, les érosions osseuses résultent de l'activité des ostéoclastes qui se différencient sous l'effet du RANKL sécrété par les lymphocytes activés et les synoviocytes du pannus, mais également sous l'effet de l'IL-1 et du TNF. Les nombreux modèles animaux ont montré le rôle primordial de ce facteur dans les érosions.. L'inhibition des ostéoclastes par l'ostéoprotégérine prévient les érosions osseuses indépendamment de l'inflammation synoviale chez les murins. L'inhibition du RANKL représente une voie thérapeutique d'avenir dans la prévention des érosions articulaires. Ce facteur joue également un rôle clé dans la perte osseuse systémique des rhumatismes inflammatoires et pourrait limiter la perte osseuse associée.

Le rôle majeur de l'IL1 est encore fourni par les modèles animaux car son hyper-expression ou la délétion du gène de l'IL-1ra conduit au développement d'arthrite et d'érosions articulaires, cependant l'IL-1ra est peu efficace sur les érosions en pathologie humaine. La sécrétion abondante du TNF par les cellules du pannus synovial augmente l'ostéoclastogénèse par un effet direct sur ces précurseurs et par le biais de sa stimulation du RANK-L. Cependant, le TNF exerce un effet inhibiteur sur la formation osseuse. Les travaux actuels s'orientent sur les mécanismes de régulation de ce facteur sur la formation osseuse, faisant intervenir notamment la régulation de la voie Wnt. Ces perspectives constituent un champ de recherche important pour la réparation des lésions ostéo-articulaires.

# **INTERET DES COHORTES DE PR DEBUTANTES**

*Pr Bruno FAUTREL, Paris*

# **QU'EST-CE QUE LA REMISSION EN MATIERE DE PR ?**

*Pr Frédéric LIOTE, Paris*

**ENTRE REMISSION ET FAIBLE NIVEAU D'ACTIVITE,  
QUEL NIVEAU D'EXIGENCE EST-ON EN DROIT D'ESPERER  
DANS LE TRAITEMENT DE LA PR**

*Pr Xavier LE LOËT, Rouen*

Désormais, l'objectif du traitement de la PR a changé : les recommandations européennes notamment, stipule que l'objectif principal du traitement de fond est l'obtention de la rémission. Quoique la définition de celle-ci soit encore l'objet de discussion, l'objectif idéal serait l'extinction de toute activité inflammatoire, l'arrêt de toute apparition/progression de l'atteinte structurale afin que soient préservées la fonction articulaire et l'espérance de vie.

Cet objectif dans la « vraie vie » ne peut pas être constamment atteint du fait d'intolérance au traitement, du refus du patient ou de comorbidités associées...

Le niveau d'exigence que l'on est en droit d'escompter est celui où le degré d'activité de la maladie assure une très bonne qualité de vie présente, tout en préservant l'avenir quant à l'état structural, fonctionnel et l'espérance de vie. Des travaux récents ont tenté de répondre à la question de savoir à quel niveau d'activité il est inutile de modifier le traitement de fond. Ce niveau est généralement mesuré par le Disease Activity Score (DAS). Pris en compte isolément, il semble ne pas suffire : ainsi dans l'intervalle « faible niveau d'activité » – « rémission », d'autres éléments seraient à prendre en compte, en particulier, en tant que tels le nombre d'articulations gonflées et le syndrome inflammatoire biologique.

# **PRINCIPALES ASSOCIATIONS DE TRAITEMENTS DE FOND**

*Dr Elisabeth SOLAU, Poitiers*



**STRATEGIES DE CONTROLE STRICT DE L'ACTIVITE  
(APPORT DES ETUDES FINRACO, BEST, TICORA, CAMERA)**

*Dr M. De BANDT, Aulnay sous bois*

## **CORTICOÏDES ET PR : POUR ET CONTRE**

*Pr Jean-François MAILLEFERT, Dijon*

La corticothérapie orale est utilisée dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) depuis des décennies. Elle a suscité d'immenses espoirs initiaux, mais tout le monde sait que ces espoirs ont ensuite été douchés par la prise de conscience des effets indésirables, et qu'elle a par la suite toujours été beaucoup utilisée, mais en prenant constamment en compte son rapport bénéfices risques. Au cours des quinze dernières années, plusieurs facteurs ont remis cette « vieille » thérapeutique sur le devant de la scène.

Plusieurs travaux, confirmés par une méta-analyse Cochrane récente, ont montré que les corticoïdes n'avaient pas seulement une activité anti-inflammatoire, mais qu'ils permettaient de ralentir la progression des lésions structurales. Il a par ailleurs été suggéré que ce bénéfice structural était toujours présent des années après l'arrêt de la corticothérapie lorsque, dans les PR débutantes, les corticoïdes avaient été donnés à forte dose rapidement dégressive avant sevrage en quelques mois.

A l'inverse, l'apparition des biothérapies provoque toute une réflexion sur les rapports-bénéfices risques respectifs des corticoïdes et de leurs alternatives thérapeutiques. Les biothérapies ont également une activité anti-inflammatoire puissante, et elles bloquent ou ralentissent fortement l'évolution structurale. De nombreuses questions ont donc été soulevées quand à la corticothérapie, parmi lesquelles : 1- chez un patient atteint d'une PR inactive sous traitement de fond classique et corticothérapie, faut-il envisager une biothérapie dans le but d'obtenir une réduction ou un sevrage des corticoïdes ? ; 2- si oui, à partir de quelle dose journalière de corticothérapie orale ? ; 3- chez un patient atteint d'une PR modérément active sous traitement de fond classique, est-il plus pertinent d'ajouter une corticothérapie à faible dose ou de débiter une biothérapie ? 4 – lorsque chez un patient traité par biothérapie il est impossible de sevrer la corticothérapie, faut-il changer de biothérapie même si la PR est inactive ? 5- dans le cadre des traitements intensifs de la PR débutante, doit-on associer au traitement de fond une biothérapie ou une corticothérapie ?

Dans ce cadre, les travaux épidémiologiques se sont particulièrement intéressés à la mortalité, notamment cardio-vasculaire, des patients PR. On savait depuis plusieurs années que la

corticothérapie était associée à une surmortalité. Toutefois, il était difficile d'interpréter ce fait car les PR traitées par corticoïdes étant plus sévère, cette surmortalité pouvait au moins en partie être liée à l'activité et la sévérité de la maladie. Les études plus récentes ne permettent pas de répondre à cette question. Elles ont toutefois l'intérêt d'apporter la notion d'un effet-dose : il a été suggéré que la mortalité était augmentée à partir de la dose journalière de 10 mg d'équivalent prednisone et n'était pas modifiée au dessous de 5 mg. D'autres travaux sont nécessaires pour mieux cerner le risque dans les doses intermédiaires. D'autre part, alors que les PR traitées par biothérapie sont également plus sévères, il ne semble pas y avoir d'augmentation de la mortalité, y compris cardio-vasculaire, sous anti-TNF. Enfin, des données suggèrent que, dans la PR débutante, l'association traitement de fond – anti-TNF est mieux tolérée que l'association traitement de fond - corticoïdes à haute dose rapidement dégressive.

Les recommandations HAS 2007 prennent en compte ces éléments. Elles recommandent de toujours envisager une réduction progressive de la posologie avec comme objectif un sevrage complet. D'autre part, en cas de corticodépendance pouvant être définie comme une impossibilité de diminuer la posologie sans réactivation de la maladie en dessous d'un seuil de 0,1 à 0,15 mg/Kg d'équivalent prednisone, il est fortement recommandé d'envisager une modification du traitement de fond pour permettre une réduction de cette corticothérapie.

Enfin, il convient de signaler qu'après des décennies de stagnation, de nouvelles formes de corticothérapie sont en développement. Un travail a été publié récemment sur une nouvelle forme prise le soir et ne délivrant le corticoïdes que 4 heures plus tard. Au prochain congrès américain de rhumatologie, une étude portant sur la tolérance de la prednisolone encapsulée dans des liposomes, permettant en théorie une délivrance sélective du corticoïde dans les sites inflammatoires, sera présentée.

Nous vous informons que notre

SÉANCE COMMUNE

AVEC LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MÉDECINE DES ARMÉES

1/2 JOURNÉE « LES CONTROVERSE EN MÉDECINE »

## **LES FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE**

*organisé par*

Professeur Bernard BAUDUCEAU (Begin)

Professeur Jacques BLACHER (Hôtel Dieu)

*sous la présidence du Professeur Daniel SERENI*

*aura lieu le* **Jeudi 20 novembre 2008 à 14 h 00**

Ecole du Val de Grâce - Amphithéâtre Rouvillois - 1, Place Laveran 75005 Paris

*Entrée libre*