

Le syndrome de Cushing

PLAN

- I- Introduction-Définition
- II- Rappels
 - 1. Anatomie de la surrénale
 - 2. Rythme nycthémeral
 - 3. Physiologie de l'axe corticotrope
- III- Clinique
 - 1. Présentation clinique du syndrome de cushing
 - 2. Les formes cliniques
- IV- Le diagnostic biologique
 - 1/ Suspicion du diagnostic : Faisceaux d'arguments cliniques
 - 2/ Bilan non spécifique
 - 3/ Bilan spécifique
 - 1-Mise en évidence de la sécrétion excessive de cortisol
 - 2-Et / ou la perte du rythme circadien de sécrétion de cortisol
 - 3- Les tests de freinage
 - 4- Cortisol capillaire
 - 4/ Les examens de première intention
- V- Diagnostic étiologique du syndrome de Cushing
 - 1/ Cushing ACTH indépendants
 - 2/ Syndrome de cushing ACTH dépendant
- VI- Diagnostic différentiel
- VII- Le Traitement
 - 1/ Les objectifs
 - 2/ Les moyens
 - 3/ Les indications
- VIII- Conclusion

I- Introduction-Définition

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès de glucocorticoïdes endogène ou exogène.

Sauf en cas d'exposition aux glucocorticoïdes exogènes, c'est une pathologie rare (Syndrome de Cushing endogène), avec une incidence de 1,2 à 5 par million par an et prévalence de 39 à 79 par million, selon les séries.

Elle peut avoir diverses causes :

- ✓ Hypersécrétion hypophysaire (maladie de Cushing) ou ectopique d'ACTH
- ✓ Hypersécrétion de glucocorticoïdes par lésion (s) surrénalienne(s).

La maladie de Cushing est l'étiologie la plus fréquente.

Le syndrome de Cushing touche majoritairement les adultes, avec un âge médian de 41 ans au moment du diagnostic, et une nette prédominance féminine de 3F > 1H.

Indépendamment de son étiologie, le syndrome de Cushing est associé à une augmentation de la morbi mortalité du fait de complications métaboliques, infectieuses, thromboemboliques, musculosquelettiques, cardiovasculaires +++ et une altération de la qualité de vie.

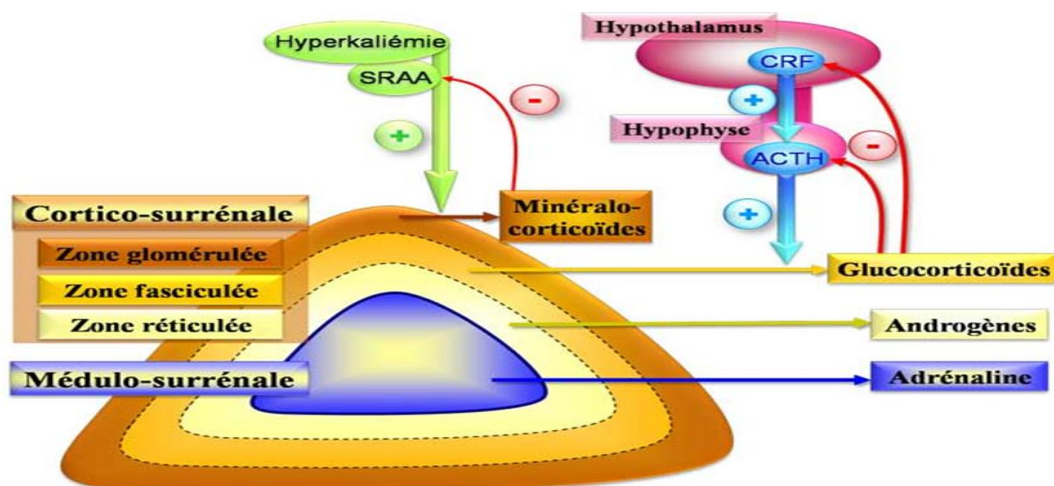
D'où l'importance d'un diagnostic précoce, d'une prise en charge adéquate et la nécessité et d'un suivi prolongé.

II. Rappels :

1. Anatomie de la surrénale

La corticosurrénale est la source de production des hormones minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes et une partie des hormones sexuelles.

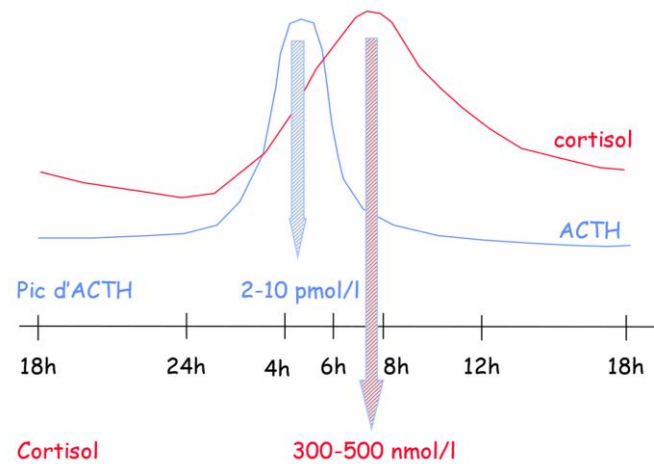
Le cortisol dite hormone vitale ou hormone de stress sécrétée par la couche fasciculée de la corticale surrénalienne.



2. Rythme nycthémeral

Sa sécrétion suit un rythme nycthémeral avec un Début : 3h-4h et un Pic : 7h-9h et un nadir à minuit.

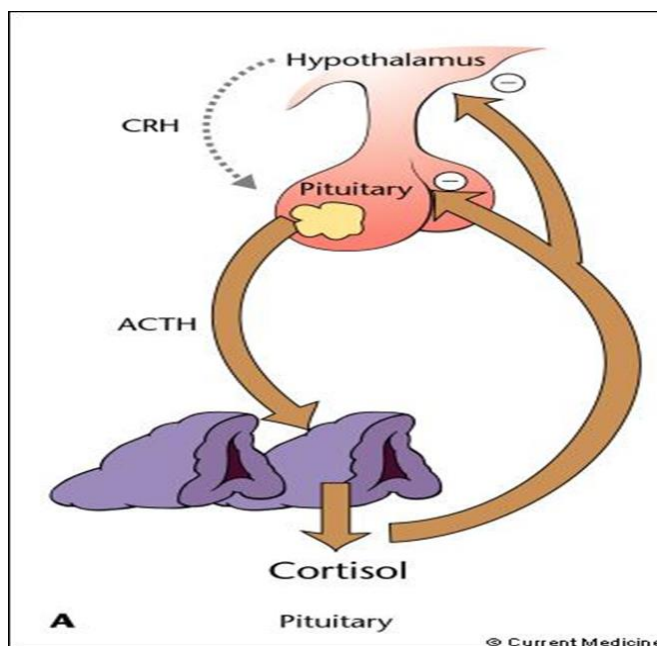
La sécrétion de cortisol est sous l'influence de l'ACTH hypophysaire



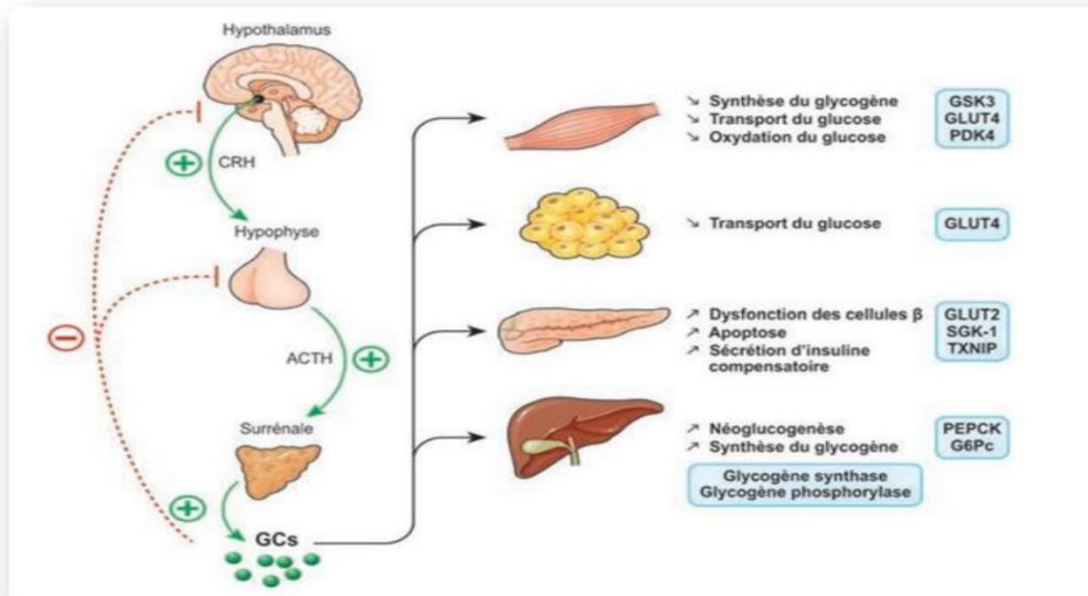
3. Physiologie de l'axe corticotrope

La production de cortisol dépend du fonctionnement de l'axe Hypothalamo- hypophyso-corticosurrénalien (HHC) et de la présence de l'équipement enzymatique nécessaire aux différentes voies de synthèse des hormones stéroïdes.

L'augmentation ou la diminution des niveaux de cortisol plasmatique entraîne une diminution ou une augmentation de la CRH hypothalamique et l'ACTH hypophysaire par un rétrocontrôle négatif appelé feedback négatif.



- C'est une hormone vitale, action ubiquitaire ;
- C'est l'hormone de stress+++ : effets bénéfiques en aigue mais délétères en chronique ;
- Effet catabolique et anti- anabolique+++ (et effets cardiovasculaires).
- Effets des glucocorticoïdes sur le métabolisme du glucose dans le foie, le tissu adipeux, le muscle et le pancréas.



III. Clinique

1. Présentation clinique du syndrome de cushing

Les manifestations cliniques qui caractérisent le syndrome de cushing peuvent être classées en 3 : Signes d'hyper catabolisme, répartition facio tronculaire des graisses et autres

Les manifestations cliniques de l'hyper-glucocorticisme (syndrome de Cushing) résultent de l'action principalement catabolique des glucocorticoïdes sur leurs tissus cibles et la multiplicité des cibles tissulaires du cortisol rend compte de la richesse clinique de ce syndrome.

Quelque soit la cause

1) Des anomalies morphologiques :

- Ces anomalies permettent d'évoquer le diagnostic dès l'inspection. Elles sont acquises et seront mis en évidence par la comparaison avec des photographies anciennes du patient.
- **L'obésité faciotronculaire** est le symptôme le plus fréquent. Elle survient en l'absence de modification des habitudes alimentaires et est peu sensible à la restriction calorique. L'accumulation des graisses a une topographie faciotronculaire caractéristique. Le visage devient arrondi, bouffi avec un comblement des creux sus claviculaires. Au niveau de la nuque, elle donne un aspect en "bosse de bison". Cette répartition singulière des graisses contraste avec une amyotrophie des ceintures.
- Les **anomalies morphologiques secondaires à l'effet catabolique** et anti-

anabolique des glucocorticoïdes sont très spécifiques du syndrome de Cushing. Elles incluent :

- L'**amyotrophie**, qui prédomine au niveau des ceintures. Elle est responsable d'une fatigabilité lors de la montée d'escaliers. Parfois plus discrète, l'amyotrophie sera recherchée par la palpation du quadriceps crural et grâce à la manœuvre du tabouret.
- Les manifestations cutanées sont évocatrices :
- la peau du visage est érythrosique
- il existe également une **atrophie cutanée** qui est visible et palpable au niveau de la face dorsale des mains (en "feuille de papier à cigarette").
- Elle s'associe à une **fragilité cutané-capillaire**, responsable d'une lenteur à la cicatrisation et d'ecchymoses survenant pour des traumatismes minimes.
- Les **vergetures** cutanées sont caractéristiques : larges, pourpres, de disposition horizontale sur les flancs et à la racine des membres ou radiaire en région mammaire et péri ombilicale.

2) Autres manifestations cliniques

- **Ostéopénie et ostéoporose.** La symptomatologie peut être limitée à des douleurs lombaires d'origine mécanique mais on peut avoir des douleurs de fractures pathologiques (spontanées) costales ou des tassements vertébraux. L'ostéoporose a une grande valeur diagnostique chez les patients jeunes et sera recherchée de manière systématique par ostéodensitométrie.
- **Les troubles gonadiques :** l'hypercorticisme induit un hypogonadisme hypogonadotrope responsable d'infertilité, de spanioménorrhée souvent liée à un syndrome des ovaires poly kystiques voire une aménorrhée secondaire chez la femme et une baisse de la libido, impuissance et plus rarement atrophie testiculaire chez l'homme.
- **Hypertension artérielle**, dans laquelle intervient notamment une rétention hydro sodée.
- **Atteinte neuropsychologique :** si l'hypercorticisme peut aggraver ou révéler un trouble psychiatrique latent antérieur, la survenue de troubles du sommeil, de symptômes dépressifs et de troubles anxieux est fréquente. Exceptionnellement, le tableau psychiatrique est aigu (psychose hallucinatoire, tendance suicidaire).
- **des symptômes d'hyper androgénie**, qui se limitent généralement à un hirsutisme modéré (duvet de la lèvre supérieure, poils fins parsemés au niveau du menton) et à une séborrhée du visage et du cuir chevelu avec des lésions acnéiques ;
- des œdèmes des membres inférieurs sont parfois notés.

Signes particuliers à certaines étiologies

- Une mélanodermie évoque une forte sécrétion d'ACTH : elle est surtout marquée dans les syndromes paranéoplasiques
- Un hirsutisme discret est possible dans toutes les étiologies, mais lorsqu'il est important et s'accompagne d'autres signes de virilisme il oriente vers une sécrétion anormale d'androgènes associée et donc vers une tumeur maligne surrénale.

Ainsi on peut définir les 5 signes majeurs très évocateurs d'un syndrome de Cushing :

- Obésité faciotronculaire
- Ecchymoses
- Amyotrophie proximale
- Vergetures
- Chez l'enfant : retard de croissance

2. Les formes cliniques

1. Formes pauci symptomatiques
2. Formes enrichies (hyperandrogénie)
3. Syndrome de Cushing comme urgence médicale (sécrétion ectopique++) :
HTA sévère, Diabète, hypokaliémie, infections
4. Syndrome de Cushing intermittent
5. Cushing chez l'enfant : contraste entre une prise pondérale excessive et un ralentissement de la croissance staturale
6. Femme enceinte : diagnostic difficile

IV- Le diagnostic biologique

- Eliminer toute prise médicamenteuse (corticoïdes)
- Le dépistage n'est pas systématique mais plutôt ciblé !

1/ Suspicion du diagnostic : Faisceaux d'arguments cliniques :

- Signes cliniques :
 - Signes d'hypercatabolisme : cutané (fragilité, ecchymoses, vergetures), musculaire (amyotrophie proximale), osseux (ostéoporose)
 - Répartition faciotronculaire des graisses
 - Enfant : ralentissement de la croissance staturale, avec prise pondérale paradoxale
 - Syndrome de Cushing paucisymptomatique (diabète ou HTA mal équilibrés) inhabituelle pour l'âge
 - Incidentalome surrénalien
 - Adénome hypophysaire et les tumeurs pouvant être associées à une sécrétion ectopique d'ACTH

2/ Bilan non spécifique :

- Polyglobulie (le cortisol stimule l'érythropoïèse), polynucléose neutrophile (par démargination des leucocytes)
- Hyperglycémie (le cortisol stimule la néoglucogénèse et induit une insulino-résistance post récepteur), ou seulement intolérance au glucose.
- Hyperlipidémie par augmentation de la synthèse hépatique des VLDL, LDL, HDL, triglycérides
- Hypercalciurie isolée par action du cortisol au niveau du tubule rénal.
- Hypokaliémie, généralement modérée : l'action minéralocorticoïde du cortisol se manifeste surtout quand sa production est énorme, c'est à dire dans les cancers surrénaux et les syndromes paranéoplasiques.
- Insuffisances gonadotrope et thyroïdienne par freinage hypothalamique.

3/ Bilan spécifique

Le syndrome de Cushing associe :

- 1- Une sécrétion excessive de cortisol.
- 2- Et / ou la perte du rythme circadien de sécrétion de cortisol.
- 3- Et / ou la résistance relative de la production de cortisol au rétrocontrôle exercé par des corticoïdes exogènes.

1- Mise en évidence de la sécrétion excessive de cortisol :

- Le dosage plasmatique du cortisol matinal à 08h00 > 180 ng/ml (500 nmol/l) (peu informatif) ou
- Cortisol salivaire +++ (La concentration de cortisol salivaire est étroitement corrélée à la cortisolémie libre plasmatique)
- La mesure du cortisol libre urinaire (CLU) rapportée à la créatinurie est l'examen de choix (est corrélée à la quantité de cortisol bioactif ayant circulé durant le nyctémère) Un taux > 4 fois la normale suffit au diagnostic
- Multiplier les dosages (2-3X) +++

2- Et / ou la perte du rythme circadien de sécrétion de cortisol :

Cortisol plasmatique et salivaire à minuit : équivalente voir même supérieur au CLU.

Les précautions à prendre lors du prélèvement sanguin (pose du cathéter de prélèvement avant le dosage pour éviter les stress, patient à jeun et au repos).

Seuil critique de cortisolémie à minuit aux alentours de 8 µg p. 100ml soit 270 nmol/l (dernier consensus 205 nmol/l)

3- Les tests de freinage :

- **Test de freinage minute** : cortisol plasmatique ou salivaire à 8h après ingestion de 1mg de Dexaméthasone® (2 comprimés de 0,5 mg) la veille vers 23h (exploration ambulatoire)
- **Test de freinage « faible » ou standard ou de « Liddle »** : ingestion de 0,5 mg de Dexaméthasone® chaque 6 h pendant 48h suivie de la mesure de la cortisolémie 6h après la dernière prise de Dexaméthasone®
- Dans les 2 tests Si le cortisol reste > 1,8 µg/dl (50 nmol/l), le diagnostic d'hypercorticisme non freinable est confirmé.

4- Cortisol capillaire

Le cortisol s'accumule passivement dans les cheveux ; pour une croissance moyenne des cheveux d'environ 1 cm par mois, le cortisol capillaire permet d'évaluer l'exposition au cortisol sur une période de plusieurs mois

4/ Les examens de première intention

- Nous recommandons de vérifier que le patient ne prend pas de glucocorticoïdes exogènes avant tout examen biologique diagnostique.
- En première ligne, nous recommandons l'un des éléments suivants :

- 1mg de test de suppression de la dexaméthasone pendant la nuit ;
- Dosage du cortisol salivaire à minuit ;
- Ou dosage du cortisol libre urinaire sur 24h

Choisir le test de première intention en fonction du contexte clinique.

Le test CLU 24 h est préférable dans le syndrome de Cushing cliniquement évident ou sévère sans insuffisance rénale même modérée. Les Valeurs de référence inférieures à 250 nmol/24 h.

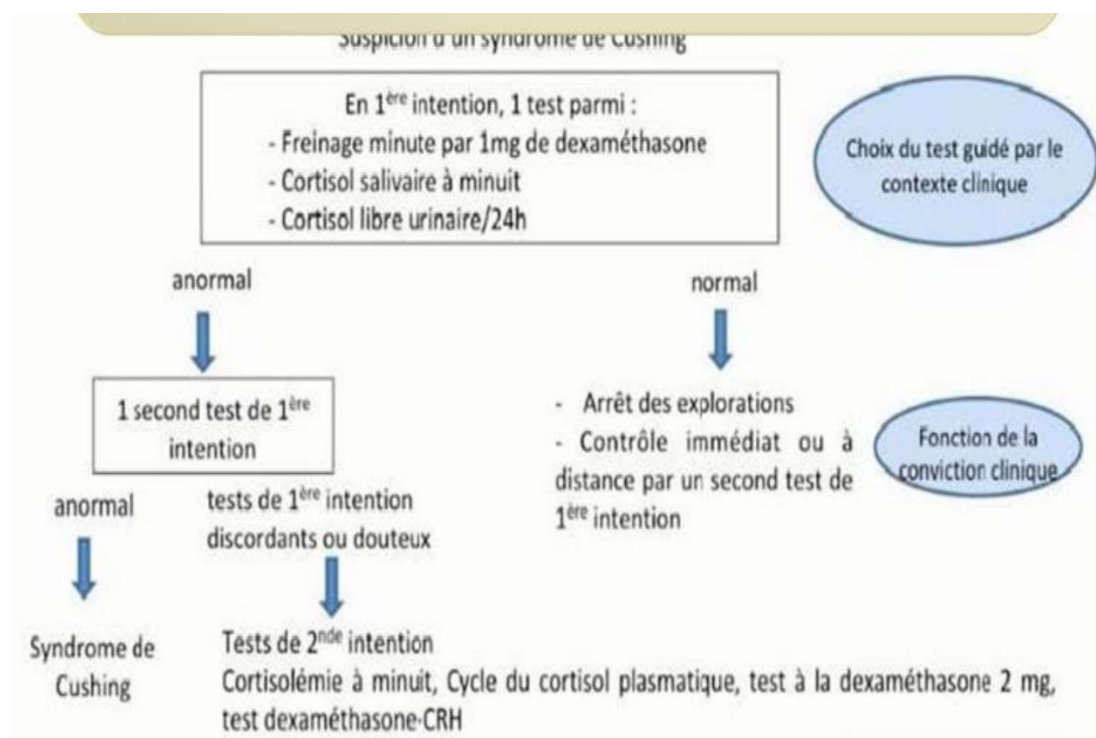
Les tests de suppression nocturne sont adaptés aux formes moins évidentes, ayant une bonne sensibilité lorsque la patiente ne prend pas d'œstrogènes ou d'autres traitements interférant avec le métabolisme de la dexaméthasone.

Le dosage du cortisol salivaire de minuit est particulièrement recommandé lorsque le test de suppression nocturne ou le dosage CLU ne sont pas possibles.

En cas de 2 tests de première ligne anormaux alors pas de test de deuxième ligne. +

Lorsque les résultats de première intention sont discordants ou borderline alors il faut réaliser les tests de deuxième intention dans un centre expert : cortisolémie à minuit ou cycle du cortisol plasmatique 24 h, ou test dexaméthasone 2 mg/j pendant 48 h

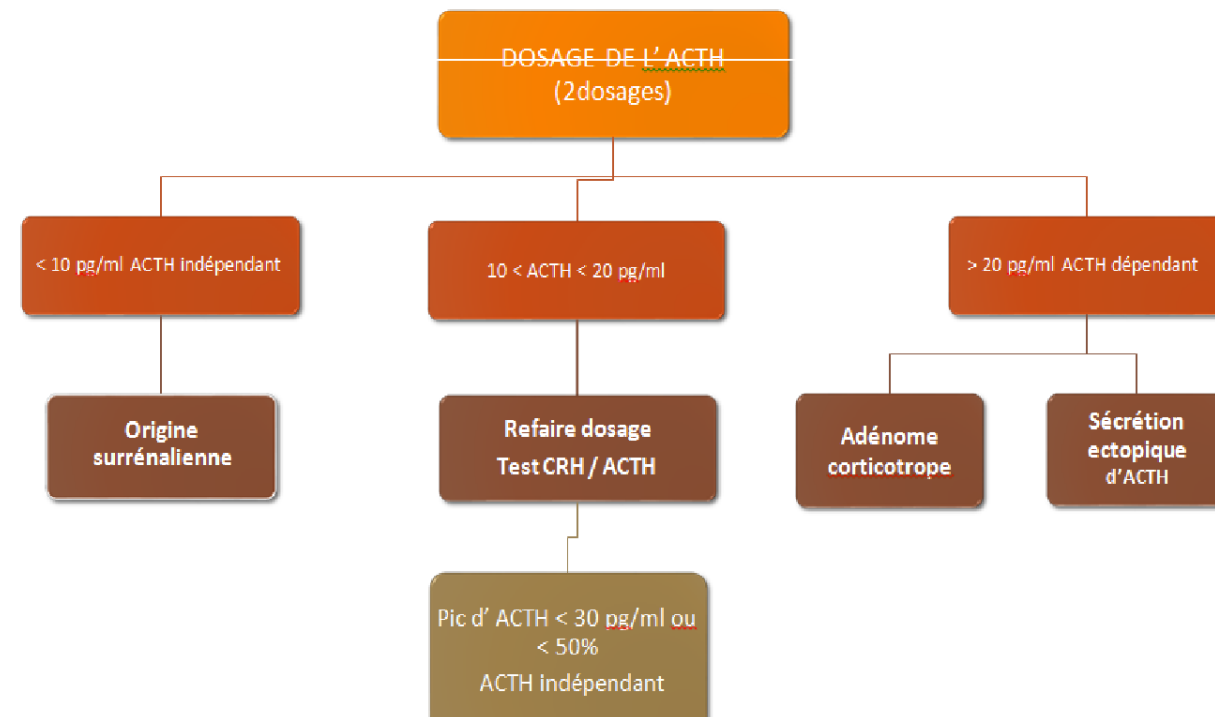
Hypercorticisme clinique et biologique endogène permanent et non freinable



V- Diagnostic étiologique du syndrome de Cushing

- Détermination de caractère ACTH dépendant ou indépendant :
- Distinction entre des 2 types de syndromes par le dosage de l'ACTH :

- ✓ ACTH plasmatique effondrée (<10pg/mL à 2 reprises) : Origine surrénalienne
- ✓ ACTH plasmatique normale ou élevée (>20pg/mL à un dosage) : Maladie de Cushing ou sécrétion ectopique d'ACTH



1/ Cushing ACTH indépendants (15%)

- Exploration de choix : TDM des surrénales injecté en coupes fines (1 à 5 mm):
 - ✓ Adénome : Densité spontanée basse <10UH, Wash out absolu >60%
 - ✓ Corticosurrénalome : contenu lipidique faible, signal hétérogène, prise de contraste intense, lavage tardif
- Autres explorations :
 - ✓ IRM des surrénales
 - ✓ Scintigraphie à l'iodocholestérol :
 - Adénome : hyperfixation unilatérale
 - Corticosurrénalome : fixation hétérogène
 - Hyperplasies : fixation bilatérale
 - ✓ TEP au fluorodéoxyglucose :
 - Adénome : absence de fixation
 - Corticosurrénalome : fixation intense + Bilan d'extension
- ACTH plasmatique effondrée < 10pg/ml à 2 reprises.
 - ✓ Adénome surrénalien unilatéral : adénome bénin (60 % des cas), malin (cancer Corticosurrénalien ;40 % des cas).
 - ✓ Atteinte bilatérale primitive des surrénales : (1 % des cas) :
 - Hyperplasie macronodulaire (AIMAH, ACTH Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia).
 - Dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD, Primary

2/ syndrome de cushing ACTH dépendant

- Adénome corticotrope hypophysaire ou maladie de cushing 70 %
- Tumeur endocrine non hypophysaire ou Sd paranéoplasique 10 %
- Sécrétion ectopique de CRH ou Sd paranéoplasique rarissime
- Éléments d'orientation vers un syndrome paranéoplasique :
 - La sévérité de tableau clinique
 - L'installation rapide
 - La mélanodermie très accentuée
 - L'altération de l'état général

La confirmation par :

- ✓ Test de freinage fort (ingestion de 8 mg/j de Dexaméthasone® pendant 2j, ou bien 8mg à minuit) une chute du cortisol plasmatique ou urinaire de plus de 50% de sa valeur initiale oriente vers une maladie de Cushing.
- ✓ 8 mg DXM minute à 23h puis dosage de la cortisolémie et du CLU
 - Maladie de cushing : Freinage fort positif partiel dans >50% des cas négatif dans 10% des cas
 - syndrome paranéoplasique : Pas de freinage Freinage + ds 20 à 40% des Tm carcinoides bien différenciées.
- Compléter par une IRM hypophysaire : systématique devant un Sd de cushing ACTH dépendant.
 - ✓ Coupes fines de 3mm d'épaisseur avec injection de gadolinium
 - ✓ Microadénomes dans 90% cas.
 - ✓ La négativité de l'imagerie n'exclut pas le diagnostic de maladie de cushing, et inversement

D'autres moyens et tests peuvent aider à départager entre une maladie de Cushing et une sécrétion ectopique d'ACTH :

* Test au CRH, test à la Desmopressine qui sont positifs en cas de maladie de Cushing et négatifs en cas de syndrome de Cushing paranéoplasique.

* Marqueurs tumoraux

* Le cathétérisme des sinus pétreux Gold standard (geste invasif), couplé à l'injection de CRH permet de trancher :

dans la maladie de Cushing , on observe avant et surtout après CRH, une concentration d'ACTH élevée dans les sinus pétreux inférieurs droit et gauche (premières veines de drainage de l'hypophyse/ une veine périphérique)

* Imagerie : surrénalienne ou hypophysaire ou autre (en fonction de la localisation suspectée) : TDM, IRM.

BILAN DE RETENTISSEMENT :

*Métaboliques : HTA , DT sucré, Lipidogramme....

*Cardiovasculaire : ECG, echo-cardio.....

*Osseux : RX, DMO.....

*Locorégional : hypophysiogramme, IRM hypophysaire....

Cushing ACTH dépendants

	Maladie de Cushing	Ectopique
Freinage fort (Dexaméthasone)	+	-
Stimulation (CRH, Desmopressine)	Franche	-
Marqueurs tumoraux	-	Parfois présents
Imagerie	IRM hypophysaire	TDM TAP/Scinti aux analogues de la somato
Cathétérisme sinus pétreux inférieur	Gradient > 2 basal Gradient > 3 après CRH	-

Syndrome de Cushing ACTH DEPENDANT 70-82%	Syndrome de Cushing ACTH INDEPENDANT 18-30%
<p>Maladie de Cushing : 86-93%</p> <p>Incidence en augmentation : 2 à 2,6/million/an</p> <ul style="list-style-type: none"> - micro-adénome 60% - macro-adénome 20% - non visible 20% <p>Sécrétion ectopique : 7-14%</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tumeurs pulmonaires tumeur carcinoïde, cancer pulmonaire à petites cellules - Autres tumeurs neuroendocrines pancréatiques, thymiques, gastrinomes, CMT, prostate, intestine, phéochromocytomes, séminome - Sécrétion ectopique de CRH Très rare 	<p>Tumeurs surrénaliennes unilatérales :</p> <ul style="list-style-type: none"> Adénomes: 65-72 % Corticosurrénalomes : 19-23 % <p>Hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales: 2-12 %</p> <p>PPNAD (sporadique ou Complexe de Carney): 3 – 9 %</p> <p>McCune–Albright</p>

Maladie de Cushing	Sécrétion ectopique d'ACTH
<ul style="list-style-type: none"> ▪ femmes jeunes (sex-ratio de 3:1 à 10:1) ▪ s'installe sur plusieurs années ▪ Manifestations cataboliques sont d'intensité modérée ▪ Prise pondérale quasi constante ▪ Mélanodermie rare voir exceptionnelle ▪ Micro adénome dans 95% des cas ▪ Biologie: cortisol↑, ACTH↑, FF+ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sex-ratio=1 avec un âge moyen plus avancé ▪ rapidement évolutif ▪ les symptômes cataboliques sont au premier plan ▪ La prise pondérale manque dans 50% ▪ Mélanodermie ++++ ▪ Fréquence élevée des infections (opportunistes+++), AEG ▪ Plusieurs organes peuvent être le siège (bronchiques dans 50% des cas). ▪ Biologie: cortisol↑↑↑, ACTH↑↑↑, FF– K+↓, alcalose métabolique

VI- diagnostic différentiel

*Éliminer un Syndrome de Cushing iatrogène

✓ Corticoïdes

✓ Progestatifs à forte dose

*Éliminer un pseudo syndrome de Cushing+++

- ✓ Clinique: syndrome de cushing, absence de Signes cataboliques+ hypercortisolisme biologique (CLU, Freinage Minute -, Cycle conservé, Freinage faible+, test à la desmopressine-, test CRH-déxa +).
- ✓ Alcoolisme, stress, maladies psychiatriques (dépression endogènes sévères), anorexie mentale.

*Obésité : pas de signes cataboliques

VII- Le Traitement

1/ Les objectifs :

- L'exérèse de la lésion tumorale responsable.
- La correction de l'hypercortisolisme.
- Le rétablissement d'une fonction corticotrope normale.
- La prise en charge des complications du syndrome de Cushing

2/ Les moyens :

- Chirurgie +++
- Traitement médicale
- Radiothérapie

Traitement médical :

1-Substances à action périphérique :

La mifépristone (Mifégyne®) ou RU 486 : antagoniste du récepteur des glucocorticoïdes, utilisée dans de rares cas.

2- Substances à action surrénalienne :

* Op'DDD (Mitotane) : (Lysodren®500mg) insecticide : Il inhibe les cytochromes P450scc (porteur de l'activité 20-22 lyase) et du CYP11B1 (porteur de l'activité 11-hydroxylase) et a une action cytotoxique retardée et irréversible sur les cellules corticosurrénales.

* Kétoconazole : C'est un antifongique : inhibe rapidement la stéroïdogénèse surrénalienne au niveau des cytochromes P450scc, P450c17 (porteur de l'activité 17 α -hydroxylase) et du CYP11B1.

L'effet indésirable : risque hépatite fulminante justifiant la surveillance régulière du bilan hépatique

*Métyrapone :Il inhibe la 11 β -hydroxylase surrénalienne

*Étomidate : L'étomidate est un anesthésique utilisable uniquement par voie intraveineuse. Il inhibe le cytochrome CYP11B1 et à plus forte dose le cytochrome P450scc.

3-Substances à action hypophysaire :

Bloquer la sécrétion d'ACTH : par les analogues de la SMS (octréotide, lanréotide) (maladie de Cushing)

3/ Les indications

A/ Maladie de Cushing :

1. Première intention : Chirurgie hypophysaire par voie trans-sphénoïdale

✓ Rémissions : 65 à 90%

✓ Récurrences : 5-10% à 5 ans / 10-20% à 10 ans

Traitement substitutif par hydrocortisone pendant 6-18 mois

✓ Persistance du syndrome :

- Reprise chirurgicale par voie trans-sphénoïdale.

- Adénomectomie ou hypophysectomie partielle/totale Efficacité moindre 50-70% de rémissions

✓ Risque d'insuffisance hypophysaire

Radiothérapie :

✓ Rémissions : 50-60% à 3-5ans

✓ Risque : insuffisance hypophysaire

2. Surrénalectomie bilatérale = traitement radical :

Contrôle rapide du syndrome

Si possible par voie laparoscopique (morbidity)

Nécessite une supplémentation glucocorticoïde et minéralocorticoïde à vie

Syndrome de Nelson (adénome corticotrope) 8-29% des cas

3. Traitement médical

B/ Sécrétion ectopique d'ACTH :

Traitement influencé par la nature de la tumeur, localisation, extension.

Seul traitement curatif = résection chirurgicale de la lésion primitive, mais :

- Souvent contexte de maladie évoluée, lésions IIaires, Primitif parfois non identifié

- Prise en charge multidisciplinaire

- Traitement médical (anticortisoliques) / Surrénalectomie bilatérale

C/ Cushing ACTH indépendant :

Adénome surrénalien

Corticosurrénalome

Atteinte bilatérale primitive des surrénales :

✓ Dysplasie micronodulaire pigmentée

✓ Hyperplasie macronodulaire bilatéral

VIII- Conclusion

La classification et le rationnel du diagnostic biologique du syndrome de Cushing sont issus de bases physiopathologiques solides.

Actuellement, le diagnostic est de plus en plus souvent évoqué devant des formes modérées ou infracliniques.

La prise en charge et le pronostic dépendent de la cause.

La chirurgie est en général proposée en première intention.

Des progrès sont attendus dans le développement d'agents pharmacologiques spécifiques.