

Diabète de la mucoviscidose : du dépistage au traitement

Luc RAKOTOARISOA

Interne 3^{ème} année endocrinologie, diabétologie, nutrition

Service d'endocrinologie, diabète et nutrition

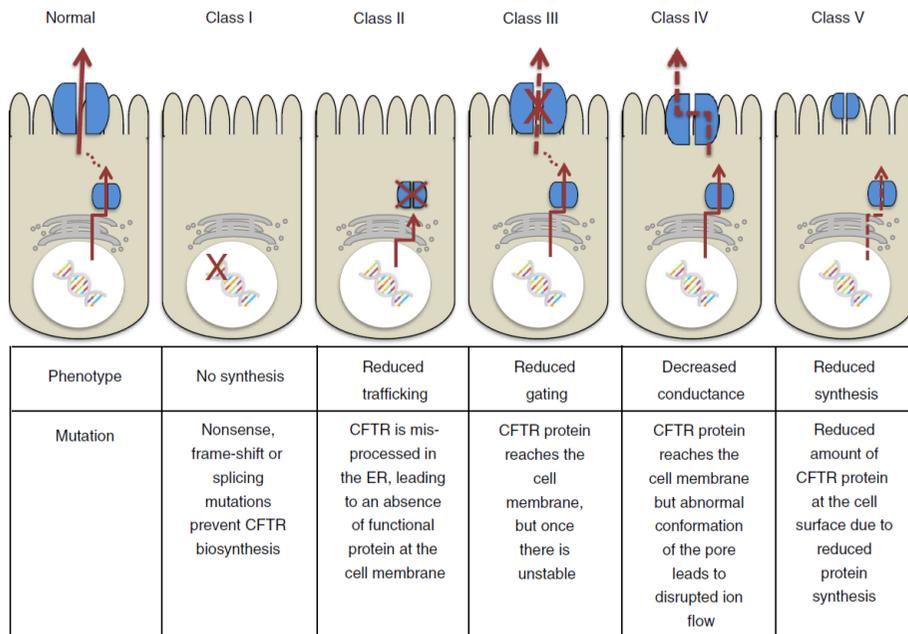
Pôle MORNED

Hôpitaux Universitaires

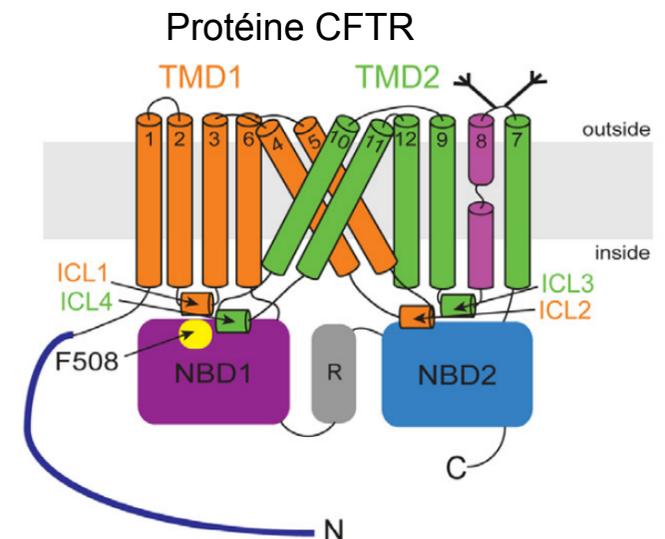
STRASBOURG

Mucoviscidose

- Maladie génétique à transmission autosomique récessive
- Mutation du gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), la plus fréquente : Délétion phénylalanine en position 508
- CFTR : gène situé le bras long chromosome 7 (7q31) codant protéine transmembranaire ayant pour fonction de canal chlore
- 5 classes de mutations



Manderson Koivula F, *Diabetologia*, 2016

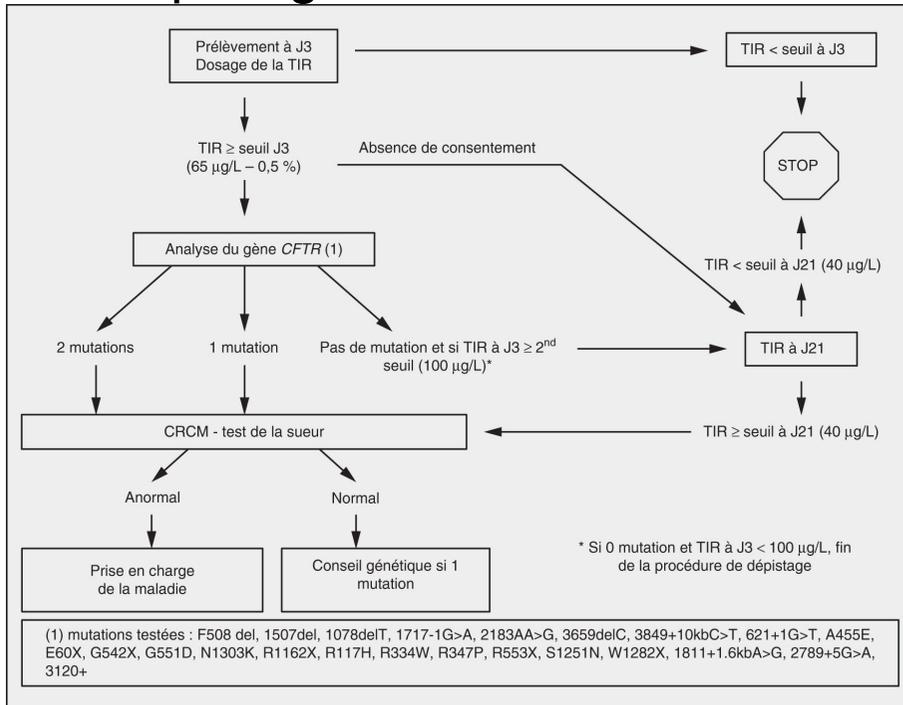


Kleizen B, *Journal of cystic fibrosis*, 2020

Mucoviscidose

Un suivi débuté à la naissance

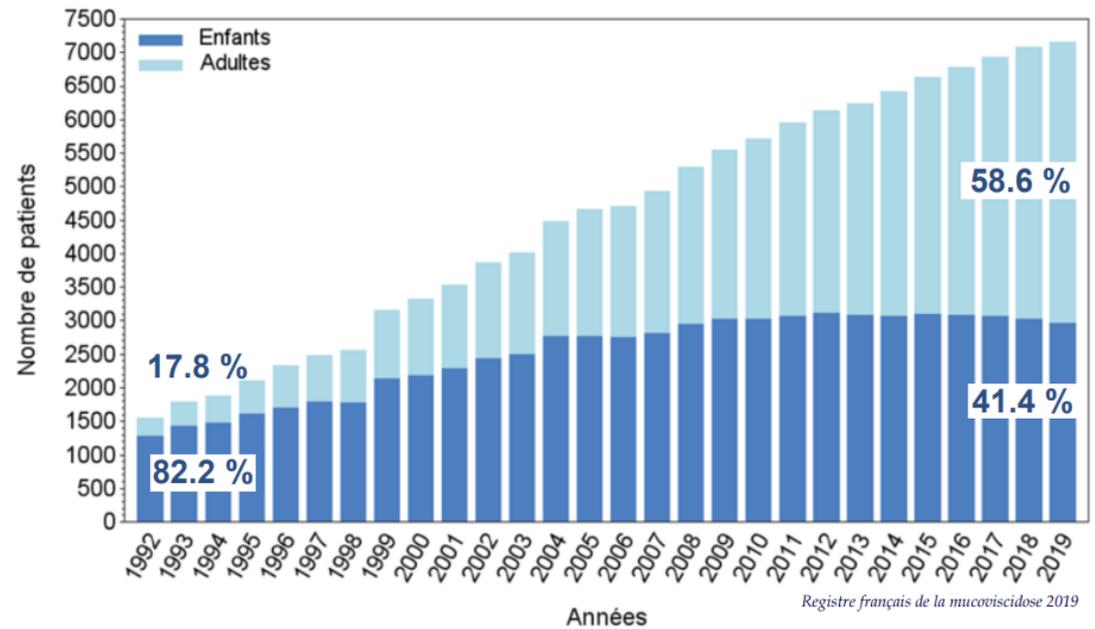
Dépistage à la naissance



College de pédiatrie

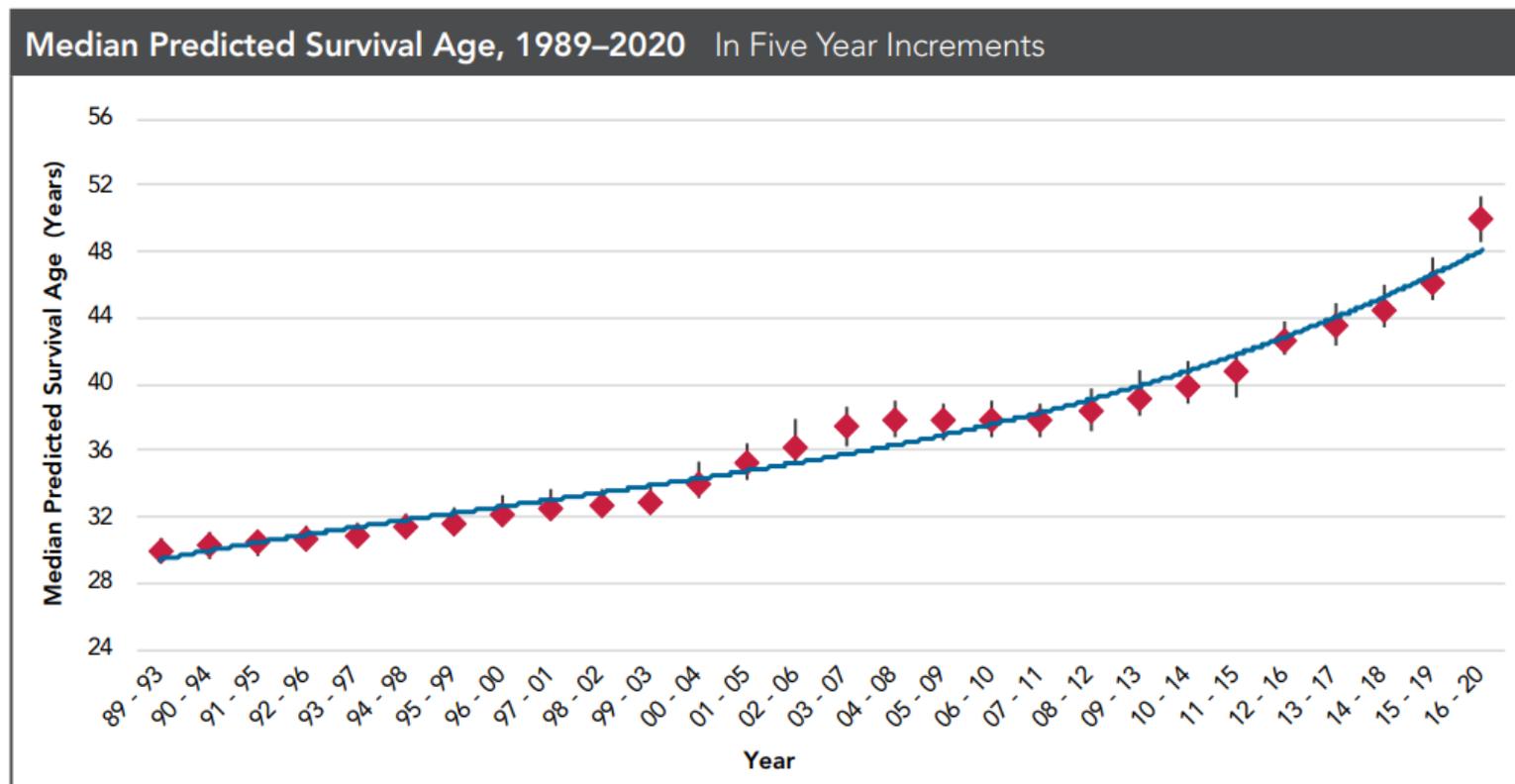
7280 patients français dont 58.6% d'adultes

Figure 1.1. Evolution du nombre de patients depuis 1992



Mucoviscidose

Amélioration de l'espérance de vie des patients

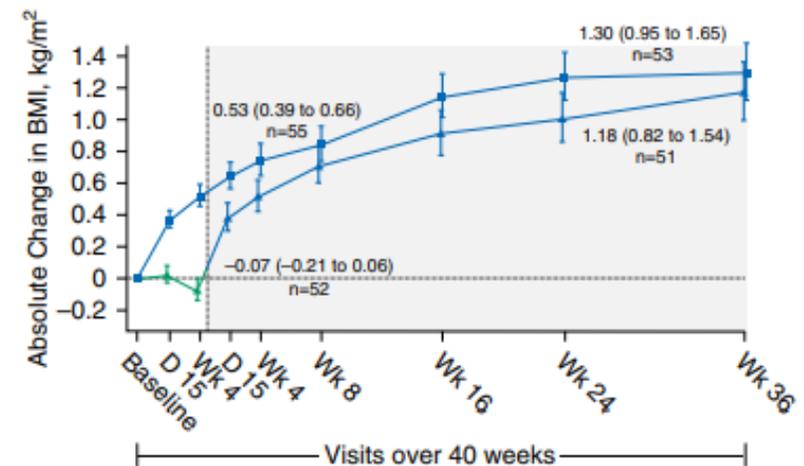
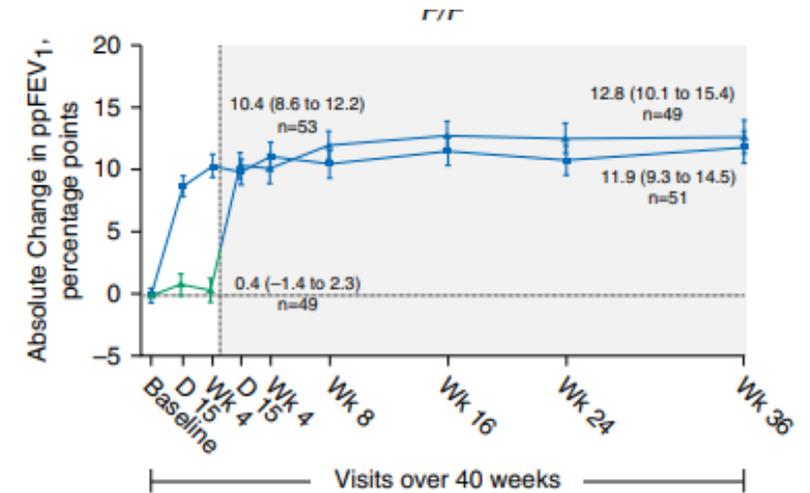
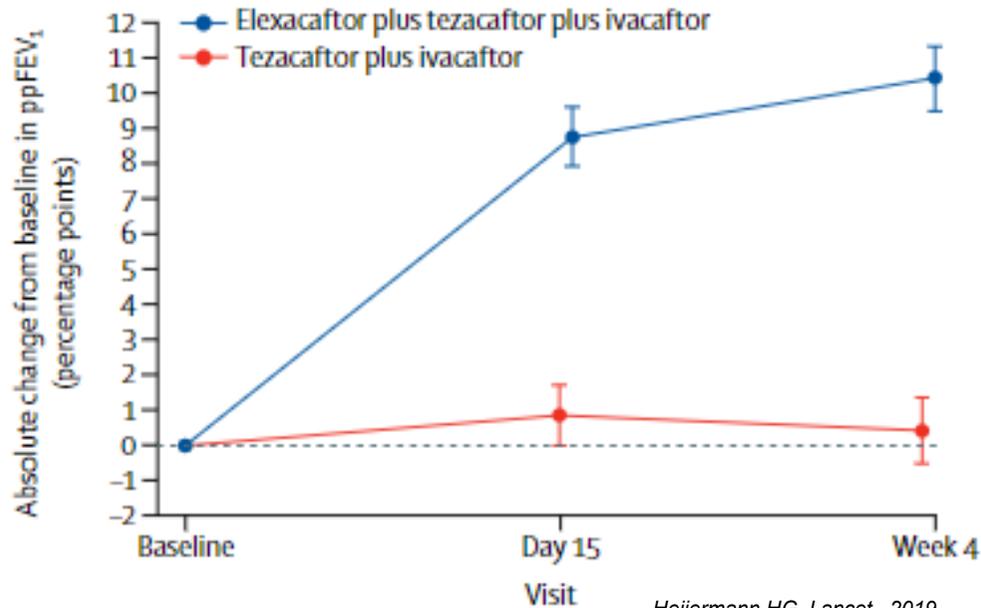


Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry , 2020

Modulateurs de CFTR

Types de modulateurs :

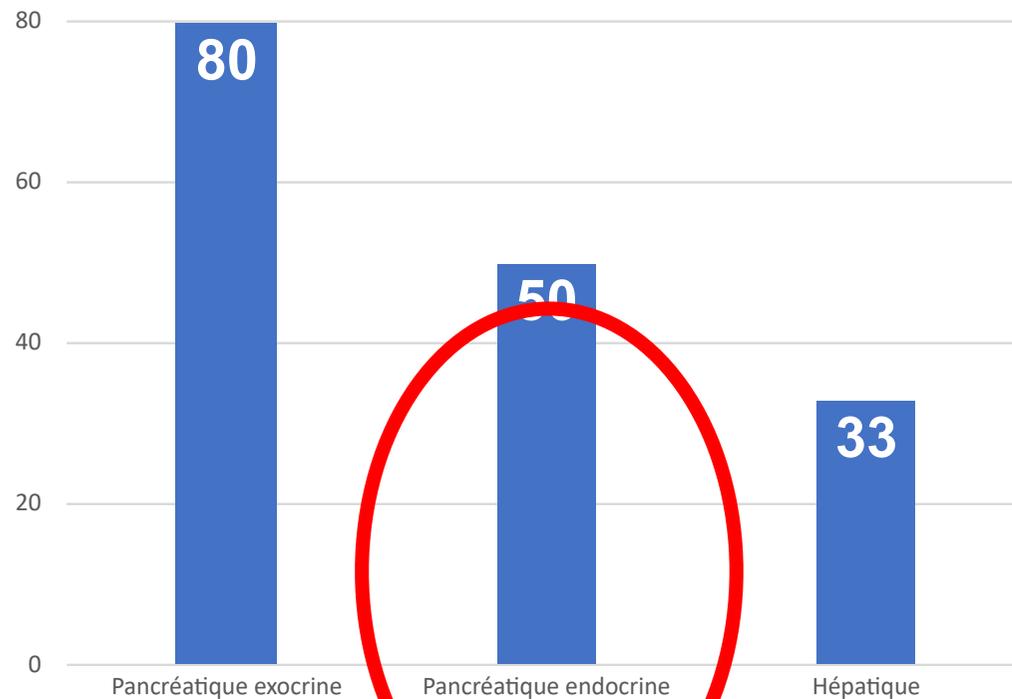
- ✓ Potentiateur d'activité : Ivacaftor, lumafactor
- ✓ Correcteur d'expression membranaire : Tezacaftor, Elexacaftor
- ✓ Associations : double (*Orkambi* : Lumafactor/Ivacaftor; *Symbkevi* : Tezacaftor/Ivacaftor) et triple modulateurs (*Trikafta* : Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor)



Gries M, A Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2021

Nouvel aspect de la maladie :

Atteintes extrapulmonaires plus que présentes



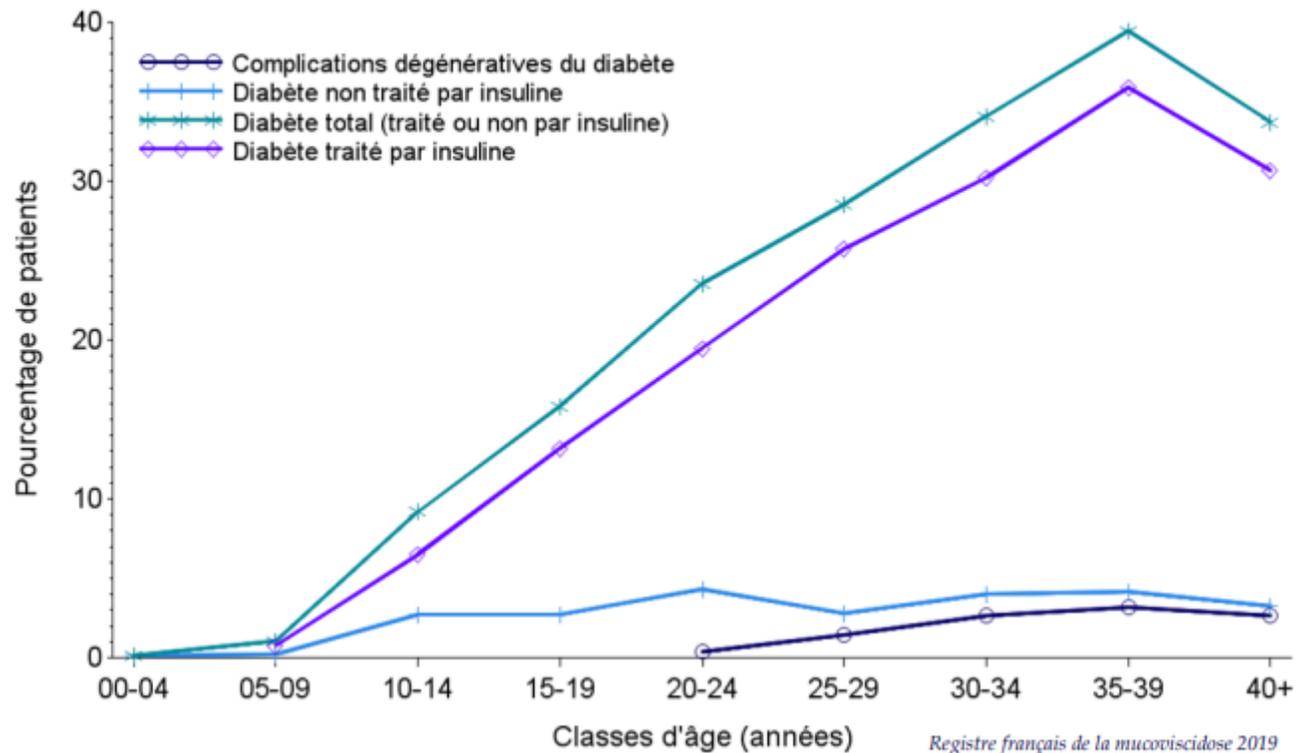
Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry , 2020

Atteinte du pancréas endocrine

Diabète de la mucoviscidose (DM)

Figure 8.3. Diabète et complications dégénératives du diabète

Pourcentages par rapport à l'effectif de chaque classe d'âge.



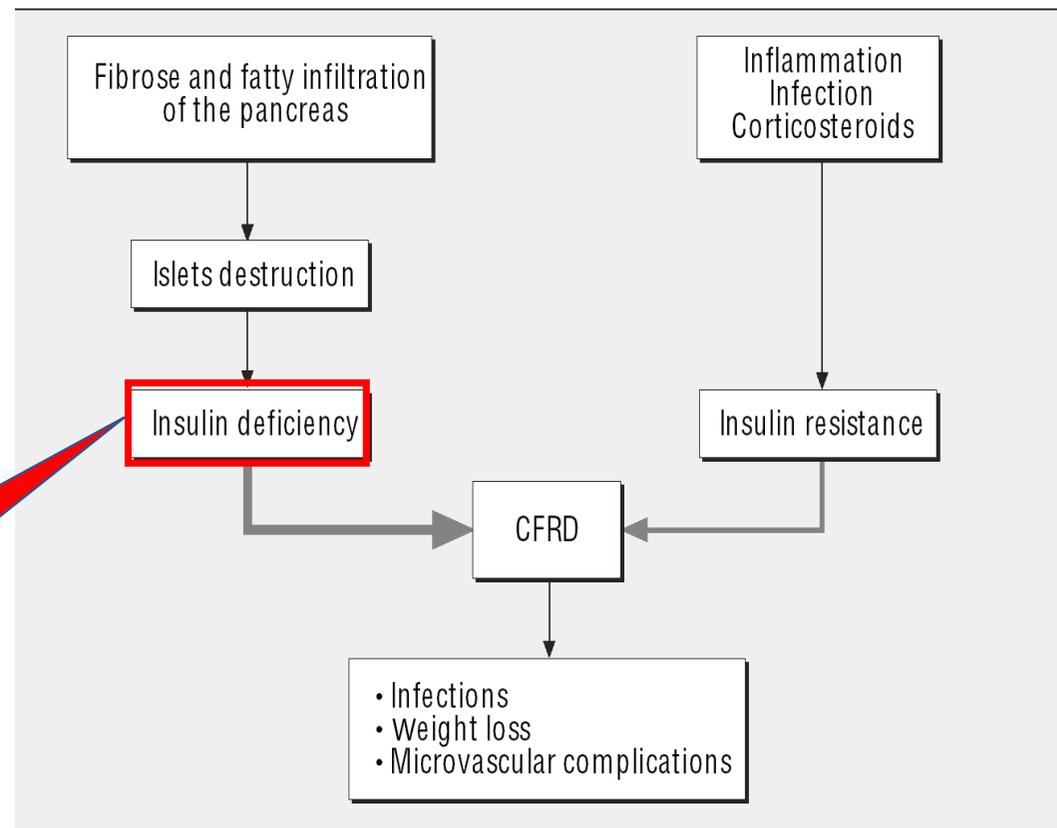
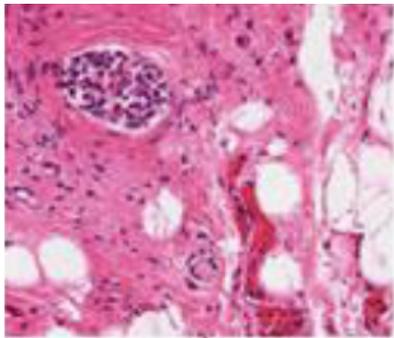
Diabète de la mucoviscidose

Une forme spécifique différent
du diabète de type 1 et de type 2

	Type 1	Type 2	CFRD
Prevalence	0.2%	11%	35%
Onset	Usually acute	Insidious	Insidious
Peak age of onset	Children, Youth	Adults	18–24 yr
Usual body habitus	Normal	Obese	Normal–Underweight
Autoimmune etiology?	Yes	No	No
Insulin deficiency	Nearly complete	Partial, Variable	Severe, Not complete
Insulin sensitivity	Somewhat decreased	Severely decreased	Somewhat decreased*
Ketones	Yes	Rare	Rare
Usual treatment	Insulin	Diet, Oral Meds, Insulin	Insulin
Microvascular complications	Yes	Yes	Yes
Macrovascular complications	Yes	Yes	No
Metabolic syndrome	No	Yes	No
Cause of death	Cardiovascular	Cardiovascular	Pulmonary

Diabète de la mucoviscidose

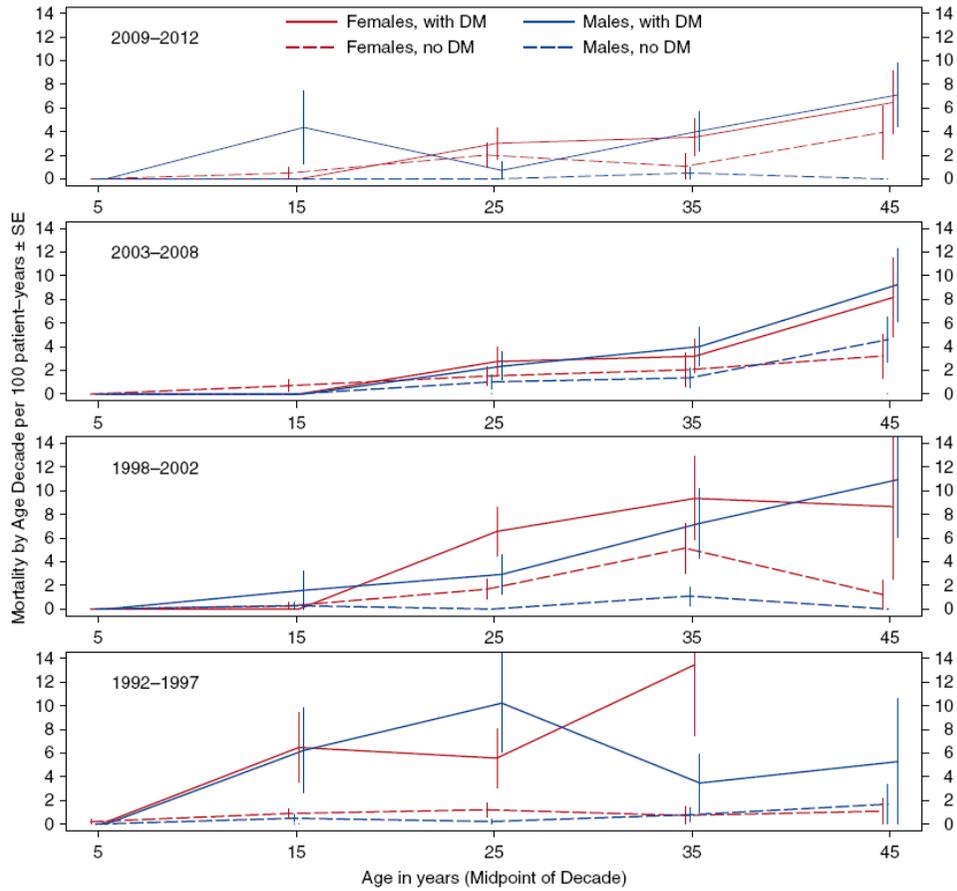
Physiopathologie



- Effet incrétine
- Stress oxydant
- Mutation CFTR

Diabète de la mucoviscidose

Un facteur de morbi-mortalité



Lewis C, Am J Res Crit Care Medicine, 2015

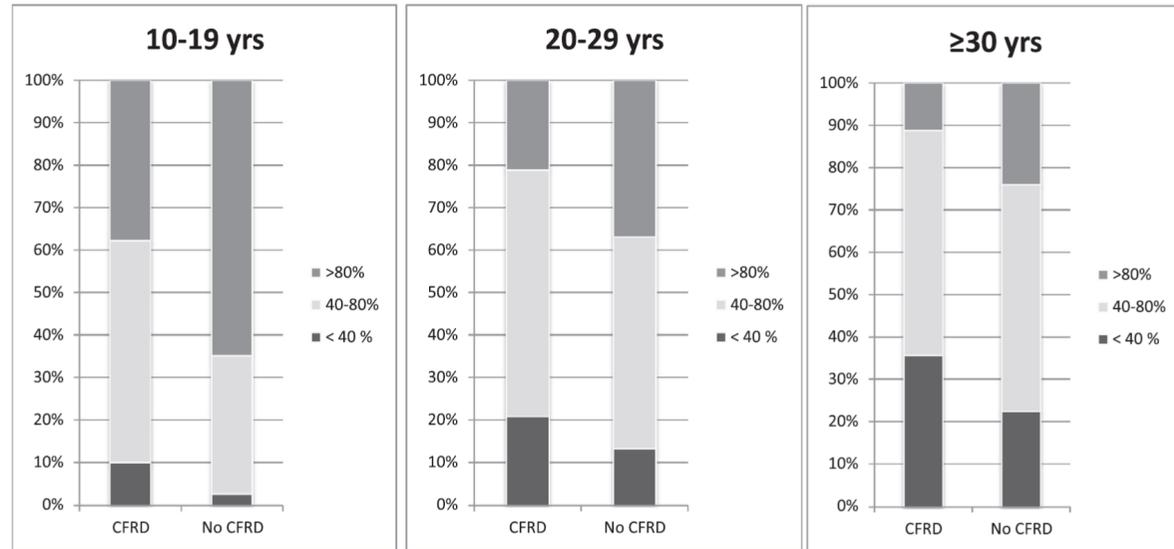


Fig. 2. FEV1 groups with or without CFRD in three age groups. FEV1 grouped as > 80%, 40-80% and < 40% of predicted value. P-value for all age groups < 0.0001.

Olesen H.V, JCF, 2019

Facteur de risque de perte pondérale x1.26

Diabète de la mucoviscidose

Une expression clinique peu spécifique

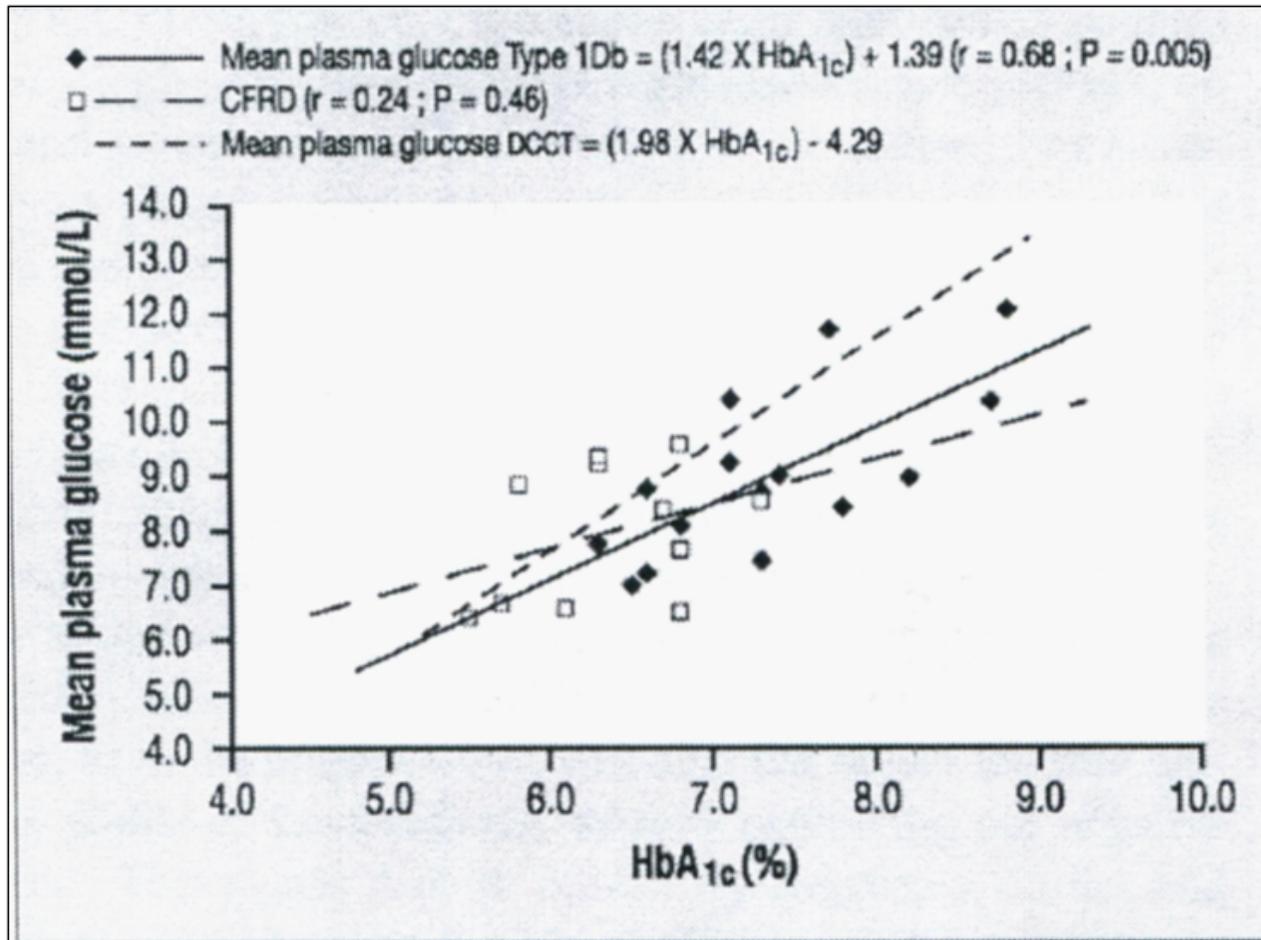
- Une polyurie-polydipsie inexpliquée
- Perte de poids ou absence de prise pondérale malgré une prise en charge nutritionnelle
- Ralentissement de la courbe de croissance
- Puberté retardée
- Déclin inexpliqué de la fonction respiratoire
- L'acido-cétose est rare
- Très souvent, aucun symptôme

Diabète de la mucoviscidose

Les marqueurs diagnostics potentiels

- Glycémie à jeun reste très longtemps normal
- Hyperglycémie post prandiale est précoce mais difficilement reproductible
- HbA1C n'est pas recommandée
- L'HGPO est recommandée mais:
 - Contraignante et parfois non réalisée
 - Variable dans le temps
- Intérêt du T1h de l'HGPO
- Place du Holter glycémique

HbA1C peu fiable comme biomarqueur



Les recommandations de dépistage du diabète de la mucoviscidose

- 2010: American Diabetes Association, Cystic Fibrosis Foundation, Pediatric Endocrine Society
- 2014: ISPAD : International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
- HGPO/an à partir de 10 ans
 - Patient à jeun depuis 8 heures
 - Etat stable (pas de corticoïde, ni infection..)
 - Prise orale de glucose 1,75 g/kg , max 75g
 - Mesure de glycémie T0 et T2heures +/- T1h

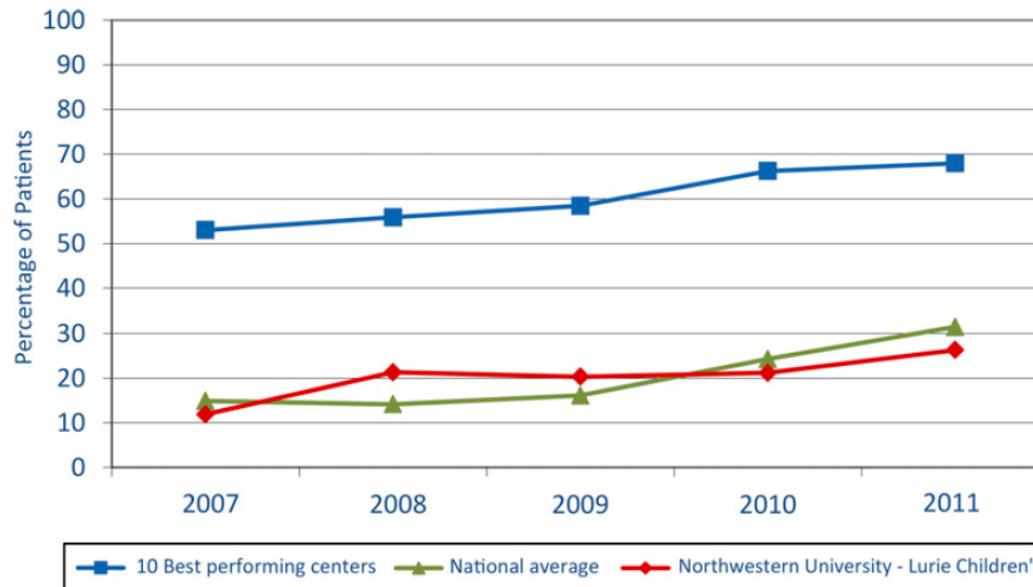
HGPO dans dépistage du DM

Tolérance au glucose	Glycémie à jeun: g/L (mmol/L)	Glycémie 2 heures de l'HGPO : g/L (mmol/L)	Remarques
Normale (NGT)	< 1,26 (7,0)	< 1,4 (7,8)	Glycémie T1h < 2g/L (11.1)
Intermédiaire (INDET)	< 1,26 (7,0)	< 1,4 (7,8)	Glycémie T1h > 2g/L (11,1)
Intolérance au glucose (IGT)	< 1,26 (7,0)	1,4 - 2 (7,8- 11,1)	
Diabète sans hyperglycémie à jeun	<1,26 (7,0)	≥ 2 (11,1)	
Diabète avec hyperglycémie à jeun	≥ 1,26 (7,0)		

HGPO dans dépistage du DM

Un test difficile à mettre en place

- Mobilise une équipe médicale/paramédicale spécialisée
- Prélèvements invasifs
- Faible tolérance



Mesure continue de glucose (MCG)

Un approche de dépistage dans la condition de vie réelle

Les dispositifs actuels de MCG



I-Pro (Medtronic)

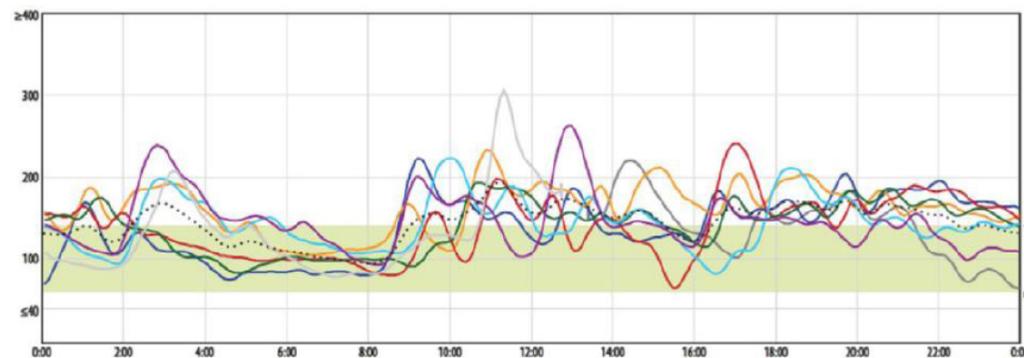


Dexcom G6 (Dexcom)



FSL (Abbott)

Lardo Ode K. *Journal of cystic fibrosis* , 2021

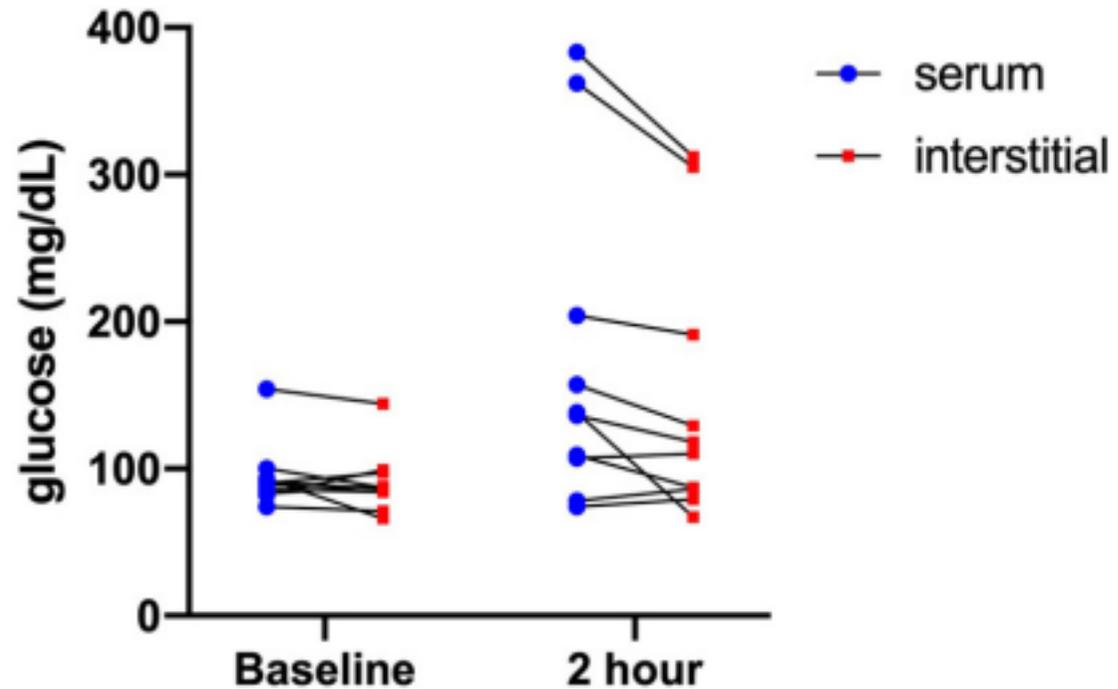


Blanquer M, *Journal of cystic fibrosis* , 2021

Mesure continue de glucose

Un bon reflet de la glycémie veineuse

18 patients de 12 à 39 ans
HGPO
MCG par FSL Pro



Mesure continue de glucose

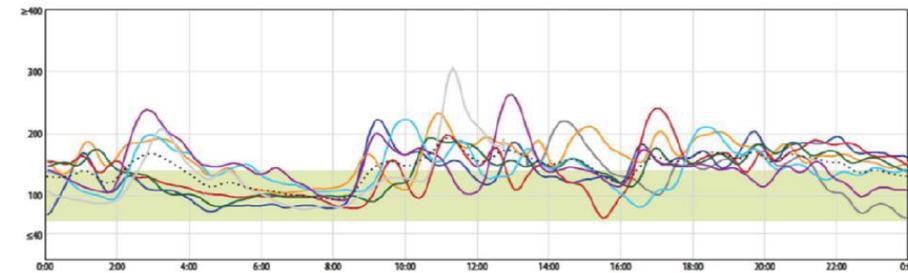
Des anomalies de la tolerance au glucose non vues par HGPO

Etude observationnelle multicentrique, CF vs sujets sains
n=110 dont 23 CF avec HGPO normale

CGM sensor glucose	HC N = 22	CFNG N = 23	p-value
Average (mg/dl)	98 (1.6)	106 (2.4)	<0.001 ^a
Maximum (mg/dl)	142 (4.2)	195 (5.9)	<0.001 ^b
Minimum (mg/dl)	64 (1.8)	64 (2.8)	0.946
Average AUC	1.4×10^5 (2.2×10^3)	1.5×10^5 (3.4×10^3)	<0.001 ^a
AUC > 98 mg/dl	8.1×10^3 (1.3×10^3)	1.9×10^4 (2.2×10^3)	<0.001 ^a
# Excursions > 140/day	0.5 (0.2)	2.5 (0.3)	<0.001 ^c
# Excursions > 200/day	0.0 (0.0)	0.2 (0.1)	0.009 ^d
% time > 140 mg/dl	0.6 (0.3)	7.4 (1.2)	<0.001 ^b
% time > 200 mg/dl	0.0 (0.0)	0.2 (0.1)	0.125
% time < 70 mg/dl	1.9 (0.6)	3.2 (1.3)	0.655
% time < 60 mg/dl	0.3 (0.2)	1.6 (1.0)	0.306
Standard deviation	12 (0.6)	21 (0.9)	<0.001 ^b
MAGE	25 (1.5)	48 (2.7)	<0.001 ^b

Chan C, Journal of cystic fibrosis , 2018

MCG d'un patient ayant HGPO normale



Blanquer M, Journal of cystic fibrosis , 2021

Mesure continue de glucose

Anomalies des paramètres MCG liées à une alteration de la fonction pulmonaire et nutritionnel

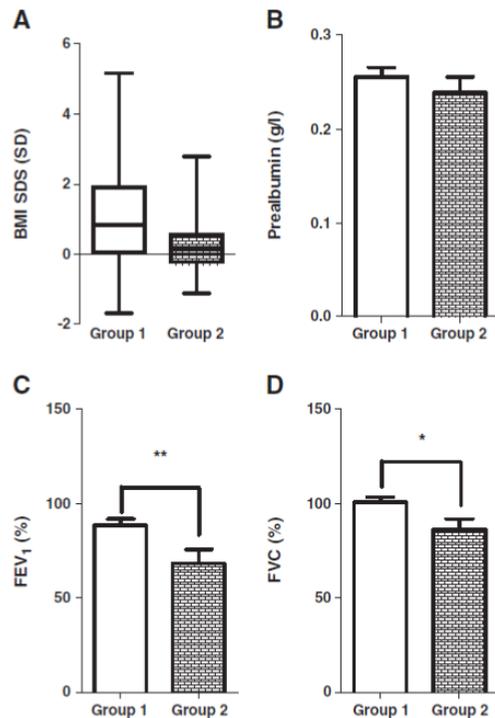


Fig. 3. BMI SDS (A.), prealbumin (B.), FEV₁ (C.), and FVC (D.) in cystic fibrosis patients with normal OGTT and CGM glucose values < 11 mmol/l (Group 1) □ or ≥ 11 mmol/l (Group 2) ■ *p < 0.05; **p < 0.001.

Etude prospective sur 83 patients CF

Leclercq A et al, Journal of cystic fibrosis, 2014

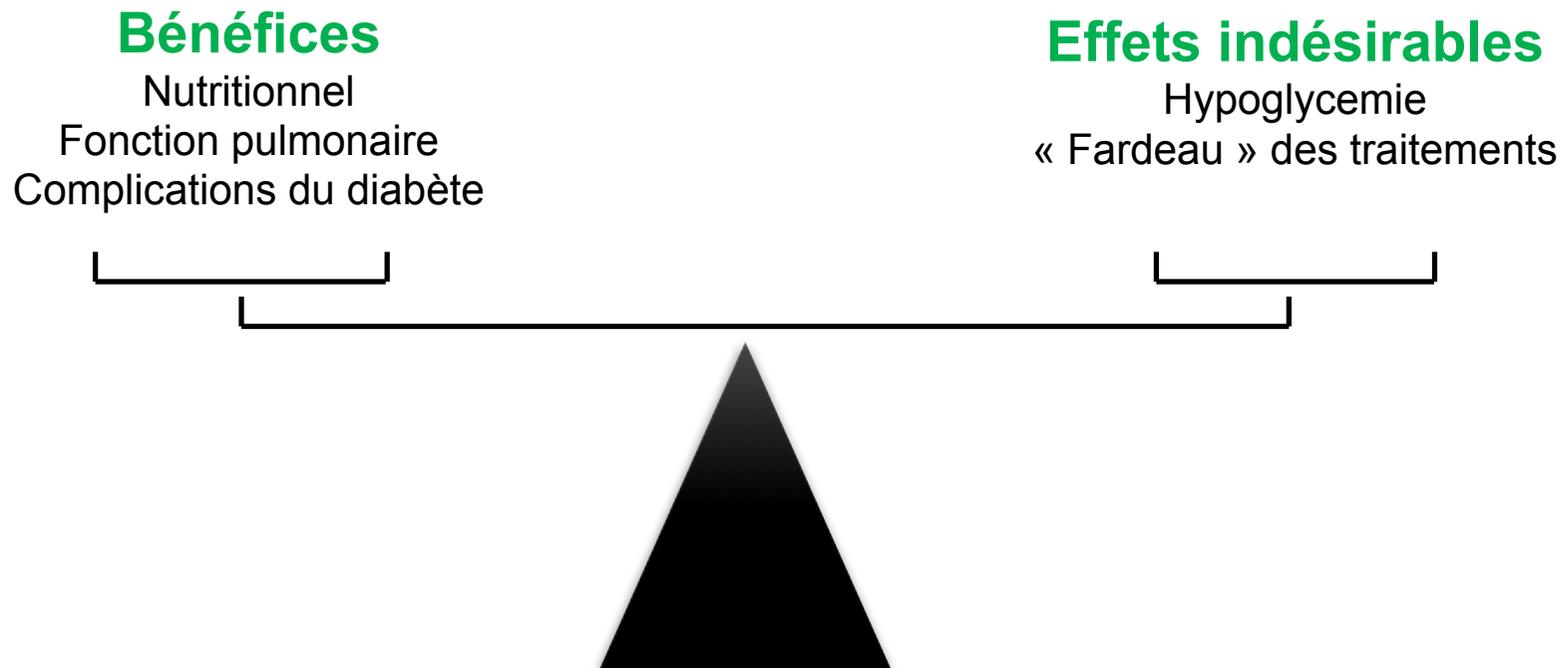
Corrélation entre paramètres MCG et fonction pulmonaire / état nutritionnel

CGM variables	Weight z-score slope	BMI z-score slope	FEV ₁ % predicted slope	FVC% predicted slope
Average (mg/dl)	-0.05	-0.01	-0.13	-0.15
Maximum (mg/dl)	-0.09	0.01	-0.14	-0.22 *
Minimum (mg/dl)	-0.01	-0.05	0.12	0.11
AUC	-0.05	-0.01	-0.13	-0.15
AUC >98 mg/dl	-0.05	-0.01	-0.16	-0.17
Excursions >140/day	-0.03	0.03	-0.08	-0.01
Excursions >200/day	-0.01	0.02	-0.22 *	-0.30 *
% time >140 mg/dl	-0.07	-0.03	-0.20	-0.21
% time >200 mg/dl	-0.01	-0.01	-0.14	-0.18
% time <70 mg/dl	0.05	-0.001	-0.12	-0.09
% time <60 mg/dl	0.06	-0.001	-0.12	-0.09
Standard deviation	0.01	0.03	-0.20	-0.26 *
MAGE	-0.02	0.002	-0.24 *	-0.27 *

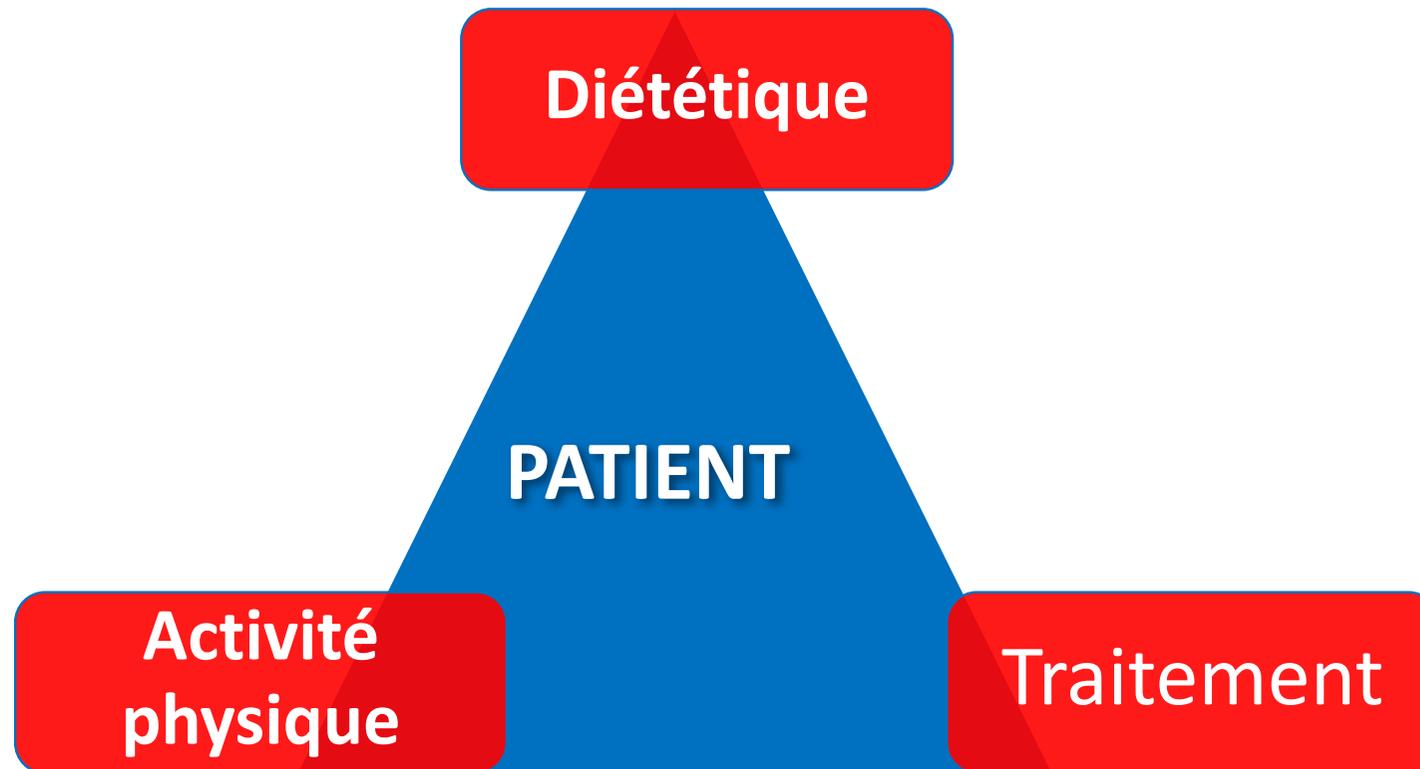
Chan C, Journal of cystic fibrosis, 2018

Traitements diabète de la mucoviscidose

Une histoire d'équilibre



Stratégie de prise en charge thérapeutique du diabète de la mucoviscidose



Prise en charge diététique

- Objectifs :

- ✓ Croissance normale
- ✓ À l'âge adulte maintien IMC au dessus de 20kg/m²

- Difficulté de la prise en charge diététique

- ✓ Alimentation hypercalorique hyper glucidique
- ✓ Repas fractionné avec nombreuses collations
- ✓ Sujet adolescent ou adulte jeune peu observant

- Principes

- ✓ Maintenir un apport calorique en diminuant les sucres rapides
- ✓ Maintenir les collations en adaptant le traitement

Activité physique et mucoviscidose

- Importance de l'exercice physique

- ✓ Diminue la résistance à l'insuline induite par l'infection
- ✓ Améliore l'efficacité de l'insuline
- ✓ Bien être général

- Modalités

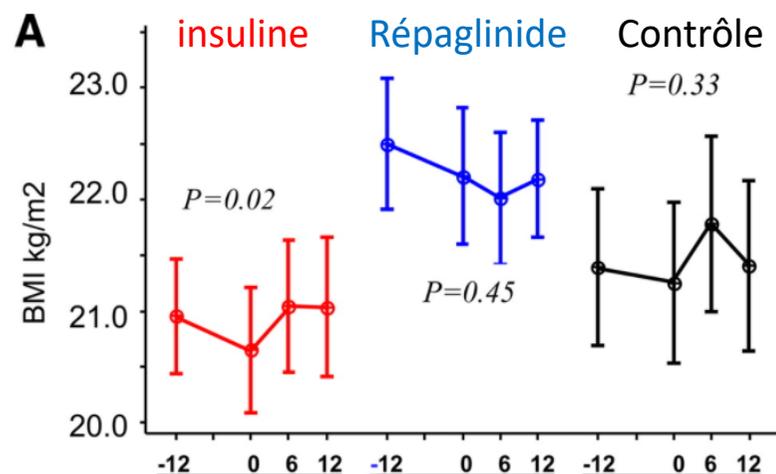
- ✓ Progressif, individuel
- ✓ Adapter à l'état respiratoire après bilan initial
- ✓ Ré-entraînement à l'exercice physique

Traitements diabète de la mucoviscidose

Insuline : le traitement de choix

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Insulin				
HbA1c	1 study reported that HbA1c levels did not significantly change in either the insulin or the placebo group (Moran 2009).		N/A	39 (1)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{a,c}	No data were available for this outcome and results have been reported narratively (Moran 2009). One trial (n = 7) reported that there was a benefit seen glucose AUC (reduction) at both the two-hour time point (P < 0.05) and the five-hour time point (P < 0.05) (Moran 2001)

Cochrane database, 2020
Moran A, Diabetes Care, 2009



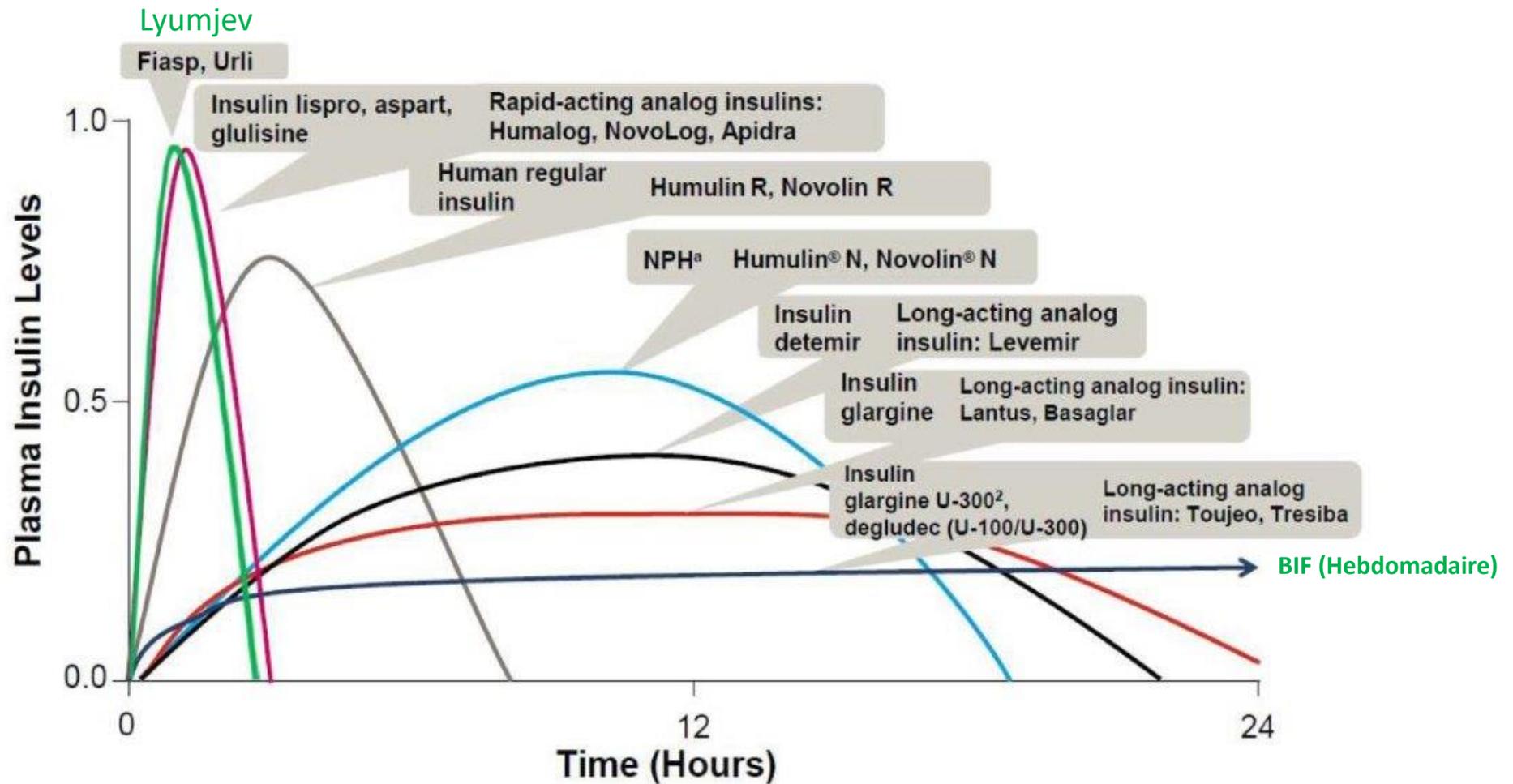
Pas d'effets significatif sur :

- ✓ Fonction pulmonaire
- ✓ Paramètres Glycémiques

Moran A, Diabetes Care, 2009

Traitements diabète de la mucoviscidose

Insuline : une multitude de choix



Insulinothérapie dans le DM

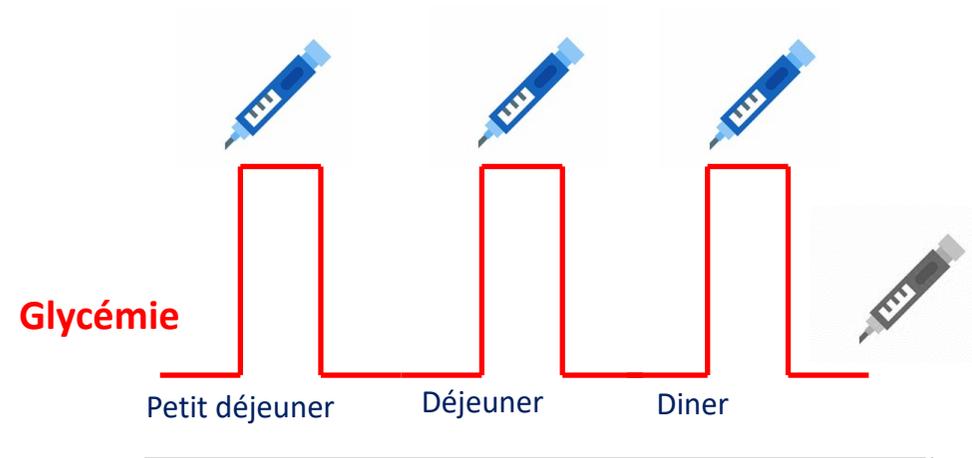
Insuline : laquelle choisir ?

Etude prospective de 20 patients CFRD
Age moyen de 34±8 ans
Durée de diabète moyen de 9±5ans
NPH bedtime vs glargine bedtime
Suivi de 12 semaines

	Glargine	NPH	<i>P</i>
Hemoglobin A1c , %	- 0.2±0.1 (6.4±0.2)	- 0.2±0.1 (6.6±0.2)	.96
Fasting plasma glucose, mg/dl	- 8±2 (123±4)	- 0±2 (125±5)	.03
2 h postprandial glucose, mg/dl	- 6±5 (150±6)	- 8±5 (155±9)	.85
Weight, kg	+ 1.2±0.5 (64.3±2.4)	+ 0.2±0.5 (65.7±2.5)	.07
Fat mass by DEXA, kg	+ 0.7±0.4 (16.1±1.4)	+ 0.4±0.4 (16.7±1.5)	.09
Lean mass by DEXA, kg	+ 0.3±0.2 (45.7±1.9)	+ 0.1±0.2 (45.7±2.0)	.50

Grover P et al, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2008

Insulinothérapie séquentielle



Pompes à insuline



T-slim



Mini-med G70



Omi-pod

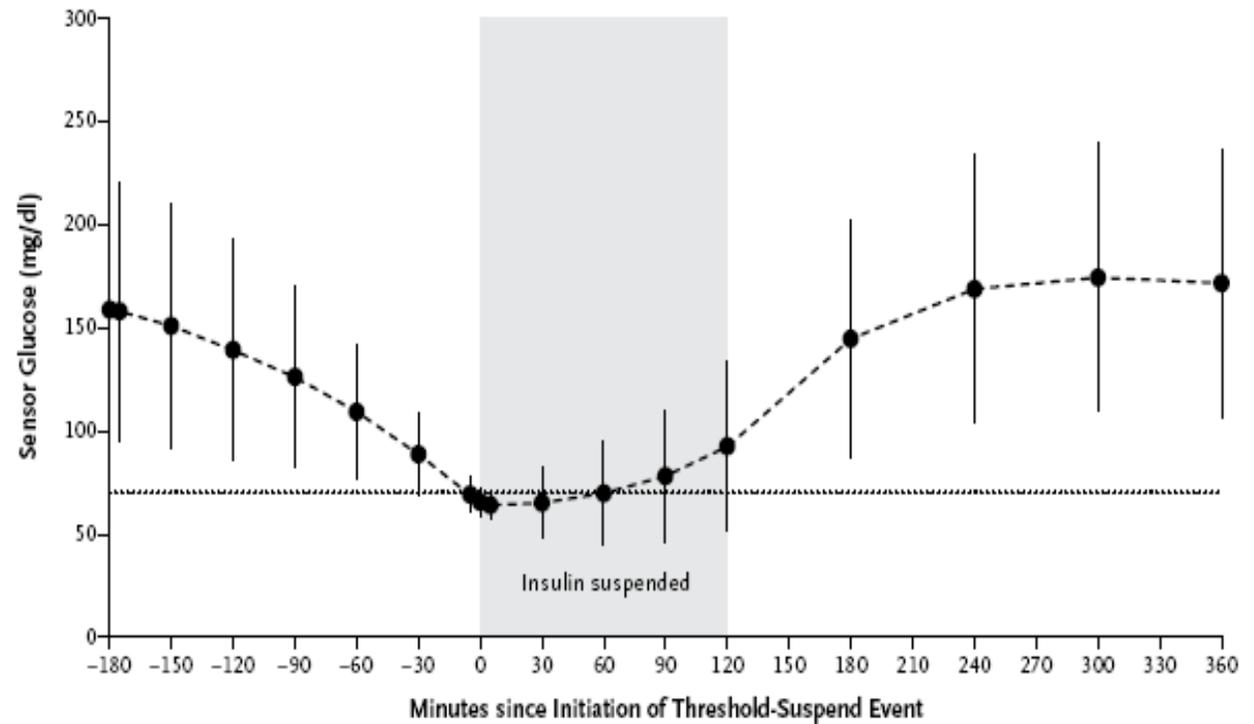
- le +

- ✓ Adaptation rapide lors des situations aiguës : infections, corticoïdes, activité physique
- ✓ Adaptation fine horaire des doses d'insuline : nutrition entérale, parentérale
- ✓ Possibilité de couplage avec dispositif de MCG automatisé : hypoglycémies

- le - :

- ✓ Dispositif externe : esthétique
- ✓ Apprentissage plus long de l'utilisation du dispositif

Pompes couplé à un capteur : Gestion automatisé des hypoglycémies (+/- hyperglycémies)



Bergenstal R et al, N Engl J Med, 2013

Pompes à insuline vs traitement séquentiel



Journal of Cystic Fibrosis 8 (2009) 174–178



Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes ☆

Dana S. Hardin ^{a,b,*}, Julie Rice ^{a,b}, Mark Rice ^{a,b}, Randall Rosenblatt ^c

Subject characteristics at baseline and after 6 months of CSII therapy.

	<u>Weight</u> (kg)	<u>LBM</u> (kg)	<u>HbA1c</u> (%)	<u>FBG</u> (mg/dl)	<u>2 h PP</u> (mg/dl)	<u>Insulin dose</u> (U/kg/day)
Baseline	55.63±3.5	48.2±1.5	8.2±1.9	141±41	184±44	1.4±0.5
CSII	59.2±3.3	50.6±1.6	7.1±1.5	111±27	158±32	1.6±0.5
	<i>p</i> =0.01	<i>p</i> =0.03	<i>p</i> =0.05	<i>p</i> =0.04	<i>p</i> =0.04	<i>p</i> =0.04

Etude prospective de 9 patients CFRD , âge moyen de 27±4ans
Suivi de 6 mois

Traitements diabète de la mucoviscidose

La place des anti-diabétiques “oraux” ?

Traitement diabète de la mucoviscidose

Metformine

Abstract JCF 2014 :

A placebo-controlled trial of insulin therapy with or without adjuvant metformin in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD)
. J.M.W. de Lind van Wijngaarden-van den et al.

Etude randomisé triple aveugle crossover contrôlé

14 patients avec DM

Traitement de 3 mois , washout de 3 mois

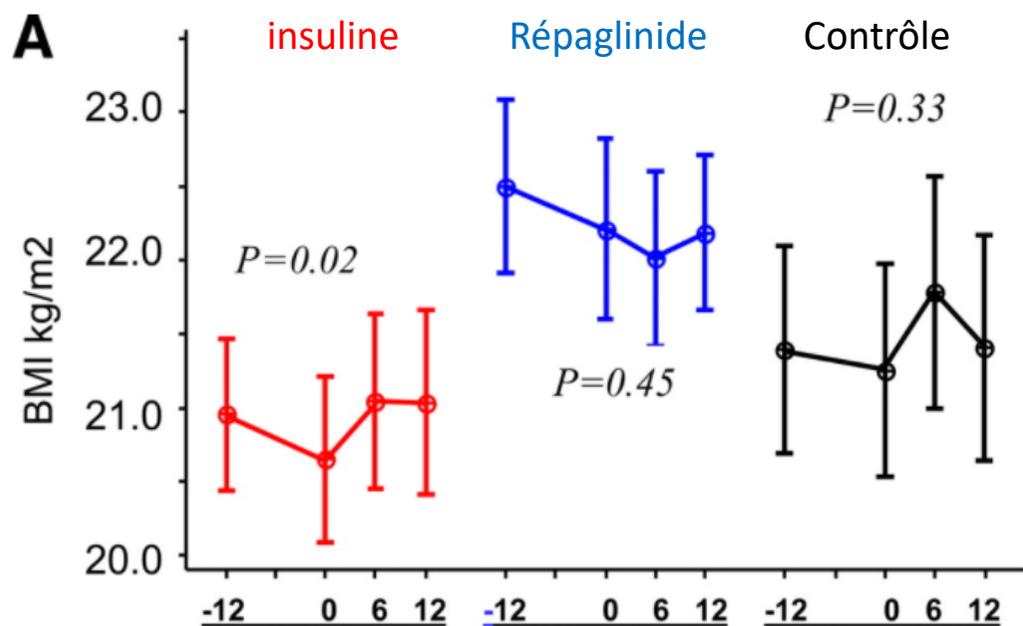
Résultats : diminution significative de dose d'insuline journalière , pas de modification HbA1C

Difficile d'utilisation :

- ✓ Patients avec pathologie inflammatoire chronique avec insuffisance respiratoire
- ✓ Patients avec épisodes infectieux à répétitions
- ✓ Effets indésirables digestifs : diarrhées /nausées et vomissements → nutrition

Traitement diabète de la mucoviscidose

Glinides



Moran A, Diabetes Care, 2009

Pas de différence significative entre groupe répaglinide vs Placebo/ Insuline sur : HbA1c, BMI, fonction pulmonaire, paramètres glycémiques

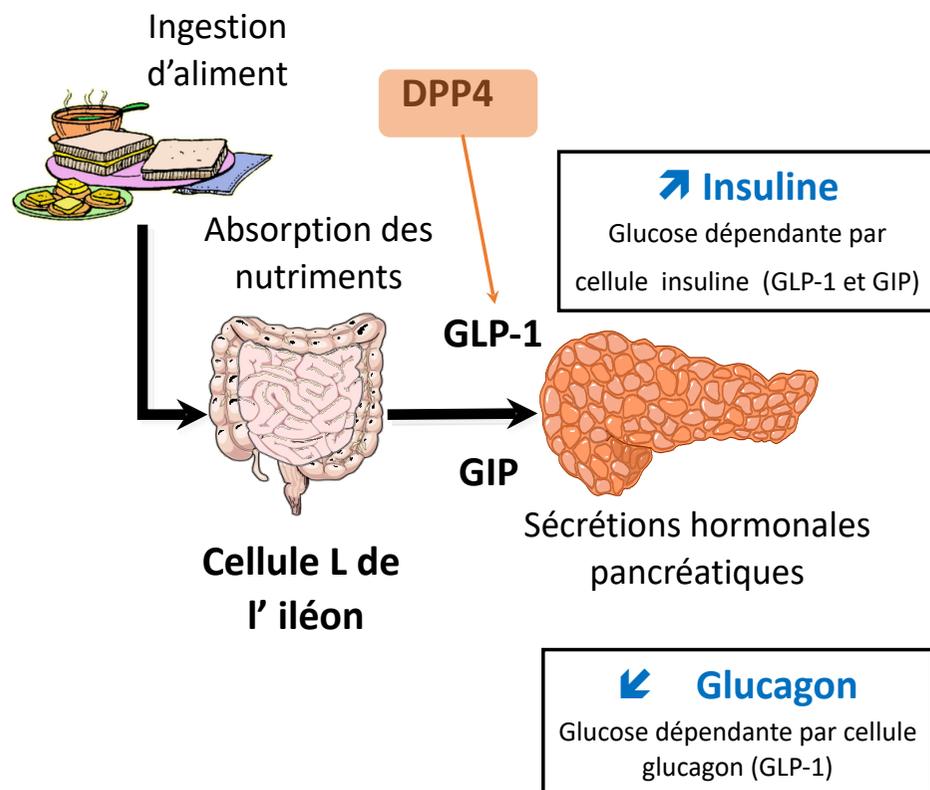
	Repaglinide group	Insulin group	Mean group difference (95% CI)	p value*
HbA_{1c} concentration				
Baseline	6.4 (0.9), 46.0 (9.9)	6.6 (0.7), 48.6 (7.1)
At 12 months (% , mmol/mol)	6.2 (0.8), 44.2 (8.9)	6.7 (1.4), 49.7 (15.1)
Change from baseline to 12 months (% , mmol/mol)	0.2 (0.6), 2.1 (7.0)	-0.1 (1.2), -1.1 (13.5)	-0.3 (-0.8 to 0.2), -3.2 (-9.0 to 2.6)	0.26
At 24 months (% , mmol/mol)	6.2 (0.7), 43.9 (7.3)	6.8 (1.4), 51.0 (15.5)
Change from baseline to 24 months (% , mmol/mol)	0.2 (0.7), 1.7 (8.1)	-0.2 (1.3), -2.7 (14.5)	-0.4 (-1.1 to 0.2), -4.4 (-11.5 to 2.7)	0.15
BMI Z score				
Baseline	-0.6 (1.1)	-0.8 (1.1)
At 12 months	-0.7 (1.1)	-0.7 (0.9)
Change from baseline to 12 months	-0.1 (0.4)	0.1 (0.4)	0.3 (0.1 to 0.5)	0.02
At 24 months	-0.8 (1.2)	-0.8 (1.0)
Change from baseline to 24 months	-0.2 (0.6)	0.0 (0.4)	0.2 (-0.1 to 0.5)	0.25
FEV₁ percentage of predicted				
Baseline	67.7 (22.7)	65.5 (24.1)
At 12 months	67.5 (23.4)	63.1 (22.2)
Change from baseline to 12 months	-2.8 (8.7)	-1.7 (10.8)	1.1 (-4.1 to 6.2)	0.65
At 24 months	63.4 (22.0)	62.8 (22.3)
Change from baseline to 24 months	-3.3 (6.2)	-3.2 (10.4)	0.0 (-5.1 to 5.2)	0.99
FVC percentage of predicted				
Baseline	78.0 (18.6)	78.6 (18.9)
At 12 months	77.8 (19.2)	77.5 (19.1)
Change from baseline to 12 months	-1.5 (6.3)	-0.8 (10.4)	0.7 (-3.9 to 5.3)	0.72
At 24 months	71.9 (19.0)	77.3 (19.4)
Change from baseline to 24 months	-4.0 (7.4)	-0.6 (9.2)	3.4 (-1.6 to 8.4)	0.17
Blood glucose concentration (mmol/L)				
Baseline	6.4 (1.2)	6.8 (1.4)
Mean change†	0.0 (0.1)	-0.0 (0.3)	-0.1 (-0.2 to 0.1)	0.44
Median change†	0.0 (0.1)	-0.1 (0.4)	-0.1 (-0.2 to 0.0)	0.17
Maximum change†	-0.0 (0.2)	0.1 (0.7)	0.1 (-0.2 to 0.3)	0.65
Minimum change†	-0.0 (0.1)	-0.0 (0.3)	-0.0 (-0.1 to 0.1)	0.74

Essai randomisé multicentrique
n=34, Répaglinide 0.25 à 1mg/j vs insulinothérapie

Ballmann L., Lancet , 2018

Traitement diabète de la mucoviscidose

Inhibiteurs DDP4 : gliptines



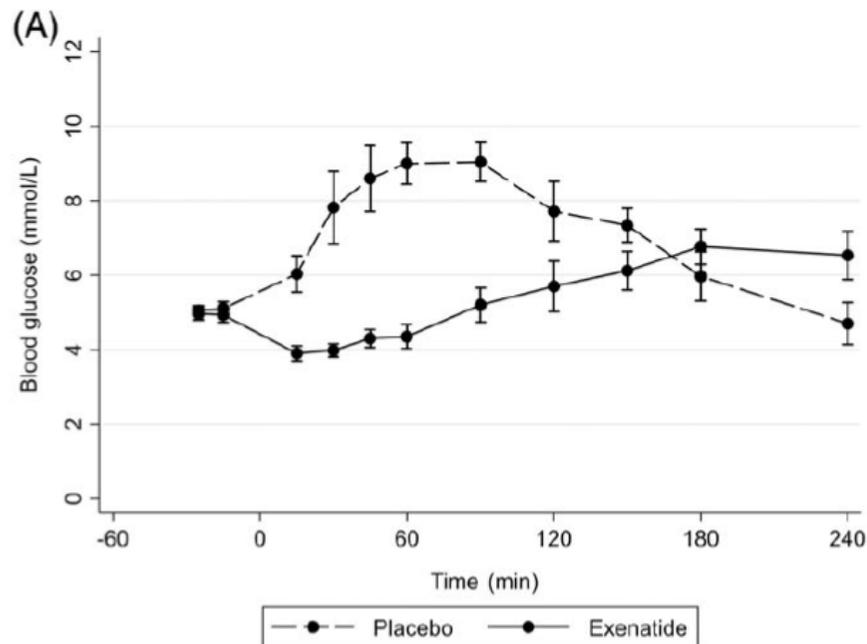
	Before Treatment	After Treatment
Sensor Readings		
Average (mg/dl)	104	121
Minimum - Maximum (mg/dl)	40 - 213	80 - 184
Standard Deviation (mg/dl)	33	23
Optimal Accuracy Criteria		
Mean Absolute Difference (MAD%)	12.4	6.2
Correlation Coefficient	N/A	N/A
Excursions (High > 180 mg/dl, Low < 70 mg/dl)		
# of Excursions	15	1
# of High Excursions	5	1
# of Low excursions	10	0
Duration Above High Limit	4%	1%
Duration Within Limits	87%	99%
Duration Below Low Limit	9%	0%
Time Period 1 (6:00 AM - 5:59 AM)		
Average (mg/dl)	104	121
Minimum/Maximum (mg/dl)	40 - 213	80 - 184
Time Period 2 (6:00 AM - 11:00 PM)		
Average (mg/dl)	109	121
Minimum/Maximum (mg/dl)	61 - 205	80 - 175
Time Period 3 (8:00 PM - 6:00 AM)		
Average (mg/dl)	96	122
Minimum/Maximum (mg/dl)	40 - 213	90 - 184

Geyer M, *Diabetes Obes Metab*, 2019

CF patient de 44ans, F508 homozygote
 Traitement par Sitagliptine 100mg/j pendant 6mois
 Refus insuline

Traitement diabète de la mucoviscidose

Analogues du GLP1



Essai de phase II : Dulaglutide 0.75mg/semaine , n =30

Effect of GLP-1 Agonist Therapy on Insulin Secretion in Adults With Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis and Abnormal Glucose Tolerance: a Randomized, Open-label, Cross-over Trial

Difficile d'utilisation :

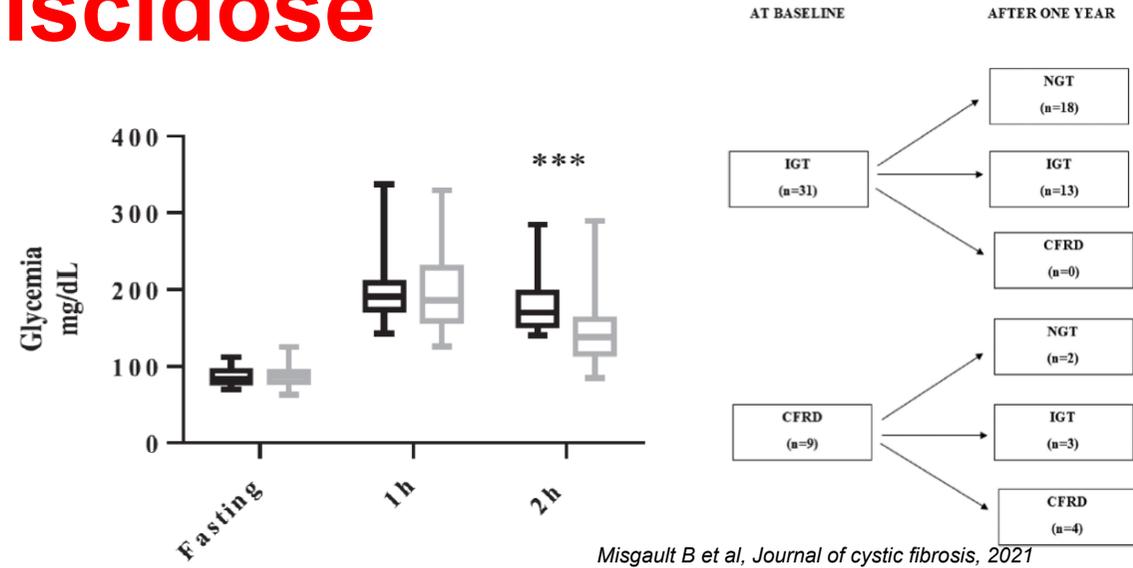
- ✓ Effets indésirables digestifs : diarrhées /nausées et vomissements / Douleurs abdominales
- ✓ Perte pondérale sous GLP1

Essai ,randomisé, double aveugle, crossover
n = 6, Exenatide 2.5µG/semaine

Geyer M, *Diabetes Obes Metab*, 2019

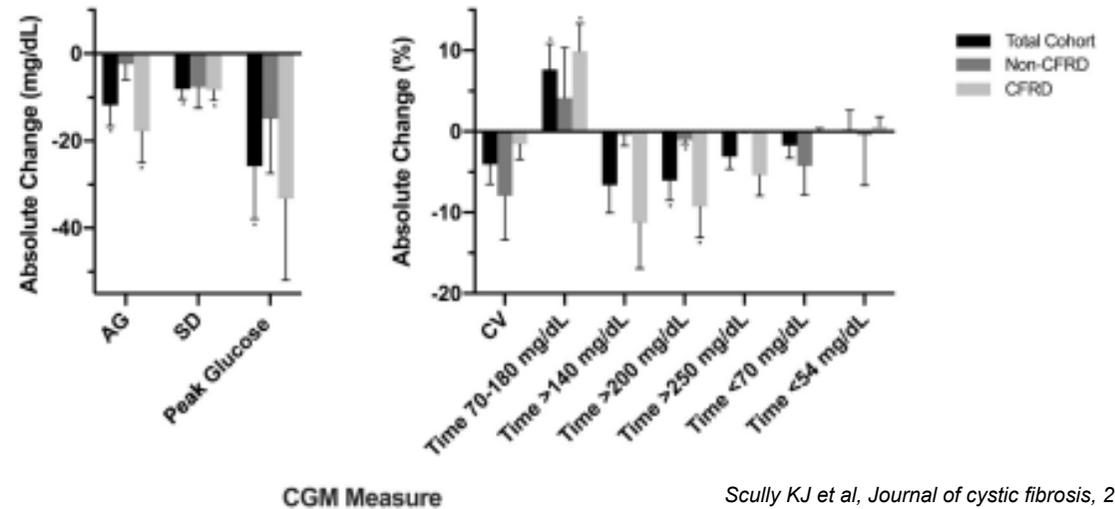
Modulateurs du CFTR et diabète de la mucoviscidose

Etude prospectif, multicentrique, n=40
 HGPO après un an de traitement par
 double modulateur CFTR (Ivafactor-
 Lumafactor)



Misgault B et al, Journal of cystic fibrosis, 2021

Etude prospectif, n = 44
 Profils de mesure continue du glucose
 après 3 à 12 mois de traitement par triple
 modulateur de CFTR
 (Elexacaftor-Tezafactor-Ivafactor)



Scully KJ et al, Journal of cystic fibrosis, 2021

Transplantation et DM

Homme CF de 19ans
DM déclaré à l'âge de 5ans
Transplantation Poumos - Ilôt de Langerhans

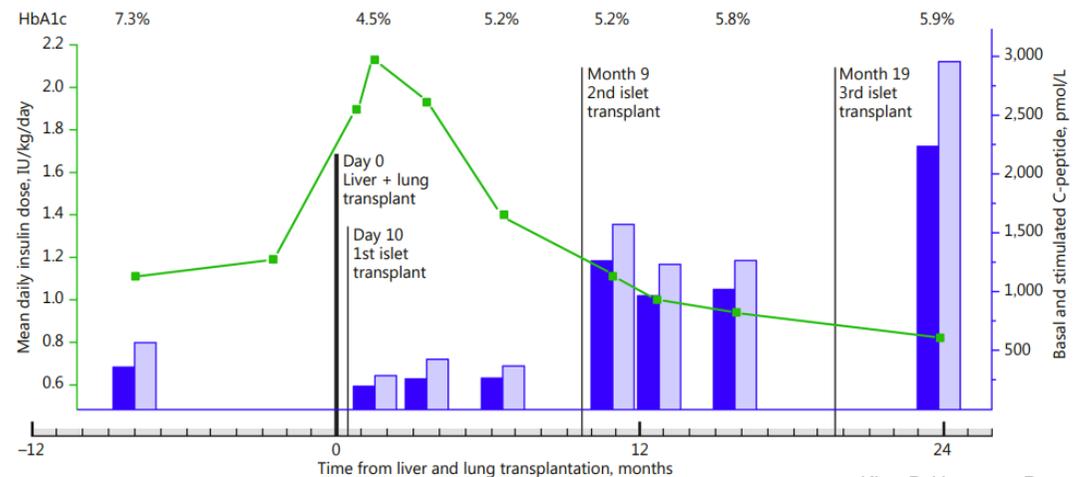
Table 1. Spirometry and Metabolic Parameters Before and After Bilateral Lung and Pancreatic Islet Transplantation

Patient	1					2			
Time (y)	0	0.5	1	1.5	2	0	0.5	1	1.5
Weight (kg)	50	44	46	48	47	57	64	69	65
BMI (kg/m ²)	18.5	16.3	17.1	17.8	17.6	17.2	19.3	20.8	20.6
FEV (L)	0.99	3.3	3.4	3.35	3.4	0.92	2.2	2.5	2.83
FEV (%)	24	84	88	87	88	21	49	56	65
FVC (L)	1.43	3.34	3.85	3.8	3.7	1.51	3.3	3.4	3.68
FVC (%)	31	75	86	85	86	27	62	64	70
Fasting glycemia (mmol/L)	12.3	5.3	3.9	4.4	5.6	7.5	4.2	7.3	5.6
Fasting C-peptide (μg/L)	<0.1	2.19	1.15	2.9	2.3	0.21	0.68	2	0.79
HbA _{1c} (%)	9.8	7.4	6	9.3	7.5	9.6	5.5	6.8	6
Daily insulin (IU/d)	120	52	62	0	58	100	60	59	55

FEV, forced expiratory volume; FVC, forced vital capacity; BMI, body mass index.

Kessler L, Transplant Proc, 2010

CF patient de 14,5ans
DM déclaré à l'âge de 9ans
Hypertension portale sévère
Transplantation Foie - Poumon– Ilots de Langerhans



Klee P, Hormone Research in Paediatrics, 2018

Conclusion 1/2

- L'amélioration de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose
- Emergence d'un nouvel aspect de la maladie et de ses complications
- Le DM concerne plus de 30% des patients adultes
- Insulinopénie et Insulinorésistance participent à l'apparition de DM

Conclusion 2/2

- HGPO annuelle recommandé dès l'âge de 10 ans
- La MCG met en évidence des troubles glucidiques non retrouvés à l'HGPO : intérêt dans le dépistage à évaluer
- Insuline : le traitement de référence actuel
- Modulateur de CFTR améliore la tolérance au glucose dans la mucoviscidose
- La transplantation d'îlots pancréatiques : une option thérapeutique