

## Diabétologie

L'instabilité glycémique  
du diabète de type 1 et ses modalités  
de mesure

**Dans le traitement du diabète de type 1, la variabilité glycémique est un déterminant du risque de complications aiguës et un facteur de la qualité de vie des patients. Cet article abordera brièvement le concept de variabilité glycémique, ainsi que les moyens de mesurer celle-ci.**

R.P. Radermecker

Coordination rédactionnelle:  
M. Langendries

LECTURE RAPIDE

Chez les diabétiques de type 1, il importe d'instaurer l'équilibre glycémique optimal moyennant la variabilité glycémique la plus faible possible. La variabilité glycémique est attribuable à la carence en insuline endogène. On ne dispose pas encore d'une bonne définition quantitative du diabète instable.

### Le contrôle du diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune aboutissant à la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans. Cette maladie provoque rapidement une carence totale en insuline; par conséquent, elle impose un apport d'insuline exogène à vie.<sup>1</sup>

L'insulinothérapie vise à mimer la sécrétion physiologique d'insuline, en ce qui concerne aussi bien la sécrétion basale que la sécrétion postprandiale. Le challenge en la matière consiste à contrôler au mieux les hyperglycémies tout en évitant les épisodes d'hypoglycémie trop fréquents.<sup>2</sup> En d'autres

termes, on tentera d'obtenir l'équilibre glycémique optimal accompagné de la variabilité glycémique la plus faible possible. L'obtention de l'équilibre glycémique optimal permet de retarder la survenue des complications micro- et macroangiopathiques; le degré de variabilité glycémique sera, quant à lui, déterminant pour le risque de complications aiguës et pour la qualité de vie des patients à plus court terme.

Les efforts de recherche en diabétologie s'attachent à concilier ces différents objectifs. De nombreux progrès ont été réalisés dans le domaine technique, notamment par la mise au point de stylos injecteurs et de pompes à perfusion continue d'insuline. Sur le plan pharmacologique, il faut rappeler l'avènement récent d'analogues ultrarapides et ultralents de l'insuline. Malgré ces nouveaux outils, la glycémie du patient diabétique de type 1 reste extrêmement fluctuante, parce qu'influencée par de nombreux facteurs.

### La courbe glycémique normale

Les variations de la glycémie observées chez le sujet non diabétique sont

essentiellement liées à la réponse métabolique postprandiale. Classiquement, après la prise d'un repas, la glycémie s'élève dans les 15 minutes suivant l'absorption orale pour atteindre un pic aux alentours de la 45<sup>e</sup> minute. Cette excursion glycémique postprandiale est d'amplitude variable: sa valeur moyenne est de 40 mg/dl mais elle peut atteindre 80 à 90 mg/dl. En règle générale, le retour au niveau basal de la glycémie s'observe dans l'heure suivant le pic glycémique postprandial; le niveau glycémique reste alors stable jusqu'à la prise alimentaire suivante. Parfois, on observe un second pic glycémique postprandial mais l'amplitude de ce dernier est généralement moindre. Cette variabilité glycémique physiologique est reproductible d'un jour à l'autre, à condition que les repas et les activités de la journée soient identiques.

### La variabilité glycémique

Le patient diabétique insulinothérapé ne peut plus assurer une homéostasie glycémique normale. Chez ce type de patient, on observe une variabilité glycémique directement liée à la dimi-

medisurf

www.medisurf.be

Tableau 1

## Définitions du diabète instable

**Définition qualitative**<sup>1,2</sup>

«vie fréquemment dérégulée par des épisodes d'hypo- ou hyperglycémie, quelle qu'en soit la cause» + hospitalisations multiples et/ou prolongées

**Définition semi-quantitative**<sup>3</sup>

«vie dérégulée plus de 3 fois/semaine par des épisodes d'hypo- ou hyperglycémie»

**Définition quantitative**<sup>4</sup>

≥ 3 cétoacidoses sur 2 ans et/ou  
≥ 3 hypoglycémies sévères en 1 an

**Références:**

1. Tattersall R. Brittle diabetes. *Clin Endocr Metab* 1977; 6, 3: 403-419.
2. Kent LA, Gill GV, William G. Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. *Lancet* 1994; 344: 778-781.
3. Schade DS, Burge MR, Hardy KJ. Brittle diabetes: an update. *Clinical Diabetes* 1992; 83-86.
4. Tattersall R, Gregory R, Selby C, et al. Course of brittle diabetes: a 12 year follow-up. *Brit Med J* 1991; 302: 1240-1243.

nution, puis à la carence, de l'apport insulinaire endogène. En pratique, cela se traduit par un pic glycémique post-prandial le plus souvent exacerbé et tardif; celui-ci est associé à une incapacité de retourner au niveau basal dans l'heure ou les deux heures qui le suivent. En outre, la variabilité glycémique du sujet diabétique insulino-traité est caractérisée par l'absence de maintien d'un niveau basal glycémique entre les différentes prises alimentaires.

**Le diabète instable**

Le concept de variabilité glycémique nous amène à celui de diabète instable. Le terme «diabète instable» est souvent utilisé à tort, bien qu'il existe des définitions précises à cet égard (tableau 1).

Les différences d'instabilité d'un patient diabétique à l'autre dépendent de plusieurs facteurs dont la longue durée du diabète, l'absence d'insulino-sécrétion résiduelle, le fractionnement insuffisant des repas et des doses d'insuline, les erreurs thérapeutiques et la mauvaise observance du traitement. Les diabétiques les plus fluctuants peuvent

répondre aux nombreuses définitions visant à identifier les patients «authentiquement instables» à l'aide de critères quantitatifs. Chez ces patients, la variabilité glycémique prend l'aspect d'une véritable instabilité glycémique.

**Plusieurs définitions**

En 1977, Tattersall définit les patients authentiquement instables comme des diabétiques dont la vie est fréquemment dérégulée par des épisodes d'hypo- ou d'hyperglycémie, quelle qu'en soit la cause; Kent y ajoute la notion d'hospitalisations multiples prolongées.<sup>3,4</sup>

Schade s'essaye à une définition semi-quantitative: selon lui, un diabétique instable est un patient dont la vie est dérégulée plus de 3 fois par semaine par des épisodes d'hypo- ou d'hyperglycémie.<sup>5</sup> Cette définition reste peu limitative. En effet, la majorité des patients diabétiques de type 1 ayant un taux satisfaisant d'hémoglobine glyquée présentent au moins 3 hypoglycémies par semaine; certes, celles-ci sont le plus souvent modérées.

La double définition formulée par

Tattersall en 1991 est beaucoup plus restrictive. Tattersall oppose les diabétiques instables à acidocétoses récurrentes aux diabétiques instables à hypoglycémies sévères récurrentes; les premiers se caractérisent par un antécédent d'au moins 3 acidocétoses sur les 2 dernières années, les seconds par l'apparition d'au moins 3 hypoglycémies sévères, avec perte d'autonomie, dans la dernière année.<sup>6</sup>

À ce jour, nous ne disposons d'aucune définition quantitative de l'instabilité glycémique qui soit universellement acceptée.

## LECTURE RAPIDE

Plusieurs avancées dans la prise en charge du diabète de type 1 justifient aujourd'hui l'étude de l'instabilité glycémique chez les patients concernés. La notion d'instabilité glycémique inclut deux concepts non obligatoirement reliés: celui de la variabilité chez un patient donné sur une période donnée, par exemple une journée, et celui de la reproductibilité d'un jour à l'autre. Plusieurs indices ont été proposés pour décrire ces deux paramètres.

**La mesure de l'instabilité glycémique**

L'étude de l'instabilité glycémique demande des moyens de quantification spécifiques.<sup>7</sup> L'élaboration de ceux-ci est pleinement justifiée par les avancées survenues dans la prise en charge du diabète de type 1 au cours des dernières années.

De nombreux progrès techniques ont été réalisés en termes d'auto-surveillance glycémique. Les récentes techniques de monitoring continu par les capteurs de glucose ouvrent de nouvelles perspectives.<sup>8,9</sup> Dans le même temps, on dispose de moyens pour réduire les fluctuations glycémiques; il s'agit plus particulièrement des analo-

Tableau 2

2

## Outils permettant d'évaluer l'équilibre glycémique et la variabilité glycémique

**Équilibre glycémique**

- Moyenne glycémique
- HbA<sub>1c</sub>

**Variabilité glycémique**

- MAGE: variations intrajournalières
- MODD: variations interjournalières
- MIME: variations liées à la prise alimentaire
- LBGI: risque d'hypoglycémie sévère
- M: indice de fréquence et de sévérité des hypoglycémies

gues de l'insuline et des pompes implantables délivrant de l'insuline dans le péritoine.

La notion d'instabilité glycémique inclut deux concepts non obligatoirement reliés: celui de variabilité chez un patient donné sur une période donnée, par exemple une journée ou un mois, et celui de reproductibilité d'un jour à l'autre. En pratique, ce dernier type d'instabilité interpelle autant que le premier. Dans les deux cas, on tiendra compte de la fréquence et de la sévérité des épisodes hypoglycémiques et/ou des excursions hyperglycémiques survenant au cours du nyctémère.

**Quantification de l'instabilité glycémique**

Plusieurs indices ont été proposés pour quantifier l'instabilité glycémique; ils sont envisagés ci-dessous.<sup>10,11</sup> Leur positionnement est indiqué dans le tableau 2.

Parmi les indices évoqués, la déviation standard des glycémies enregistrées et la fréquence des glycémies par tranche sont couramment disponibles dans les lecteurs de glycémie actuels. Ce n'est pas le cas de l'indice M, du MAGE, du LBGI, du MODD et du MIME.

**La variabilité glycémique n'influence ni l'hémoglobine glyquée ni la moyenne des glycémies enregistrées au cours d'une journée. La déviation standard au sein d'un échantillon de mesures glycémiques tient compte de toutes les fluctuations, même lorsqu'elles sont mineures; elle reflète une dispersion plutôt que les véritables excursions glycémiques.**

**La fréquence des glycémies par tranche ne permet d'évaluer ni la profondeur ni la durée des hypoglycémies.**

**L'hémoglobine glyquée**

L'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) est un produit de glycation avancée des érythrocytes. Depuis la standardisation de son dosage par chromatographie liquide haute performance, elle est considérée comme le paramètre de référence dans l'évaluation de l'équilibre glycémique d'un patient diabétique. L'HbA<sub>1c</sub> reflète la moyenne glycémique des deux à trois derniers mois. En même temps que l'autosurveillance glycémique quotidienne, le dosage trimestriel de l'HbA<sub>1c</sub> reste un outil indispensable pour mesurer l'équilibre diabétique.

En revanche, l'HbA<sub>1c</sub> ne reflète pas la cinétique glycémique. En effet, il est clairement établi que l'instabilité glycémique n'affecte pas l'HbA<sub>1c</sub>.<sup>12</sup>

**La déviation standard**

Au départ d'un certain nombre de mesures glycémiques, il est possible de calculer la moyenne glycémique et la déviation standard existant sur l'échantillon; les formules permettant de calculer ces deux paramètres sont reproduites dans le tableau 3.

Le calcul de la moyenne des glycémies mesurées sur la journée se révèle inefficace dans l'évaluation des excursions glycémiques. Par contre, la déviation standard des glycémies a été avan-

cée comme un moyen simple pour exprimer la variabilité glycémique. Toutefois, la déviation standard est calculée sur l'ensemble des points enregistrés par les patients et, par conséquent, prend en compte toutes les oscillations glycémiques, qu'elles soient mineures, voire simplement physiologiques, ou majeures. Cet indice est donc peu sensible. La déviation standard décrit une dispersion des valeurs glycémiques plutôt que les excursions de la glycémie.

Les valeurs rapportées dans la littérature pour la déviation standard sont de l'ordre de 30 à 50 mg/dl pour les patients les mieux équilibrés et de 50 à 80 mg/dl pour les patients les plus difficiles à équilibrer.

**La fréquence de glycémies par tranche**

On peut également mesurer la fréquence avec laquelle les glycémies s'écartent d'une certaine tranche de valeurs, comprises par exemple entre 50 et 200 mg/dl. Cette donnée est automatiquement disponible dans certains lecteurs glycémiques. Dans une population générale de diabétiques de type 1, les chiffres habituellement rapportés sont de l'ordre de 5% pour les valeurs <50 mg/dl et 40% pour les glycémies supérieures à 200 mg/dl.

Cette méthode présente les mêmes

Tableau 3

3

### Formules permettant de calculer la moyenne glycémique, la déviation standard, l'indice M et le LBGI

Moyenne Glycémique (MG):  $\sum \text{glycémies} / n^*$

\* = nombre de glycémies

Déviati on Standard (DS):  $\sqrt{[\sum (X_i - MG)^2 / n]}$

Indice M:  $\sum 10(\log \text{glycémie} / 90)^3 + W^* / 10$

\* = différence entre la glycémie maximale et minimale observée sur la période étudiée (en général 24 heures)

LBGI:  $1,509 \times [(\log \text{glycémie})^{1,084} - 5,381]$

$\sum$  = somme;  $\log$  = logarithme;  $\sqrt{\quad}$  = racine carrée

limites que celles de la mesure de la déviation standard. Comme la simple comptabilisation des épisodes d'hypoglycémies, une telle fréquence ne permet pas de préjuger de la profondeur et encore moins de la durée de ces hypoglycémies. Néanmoins, ces données offrent aux patients la possibilité de vérifier de manière plus concrète si leurs glycémies se situent dans l'objectif visé ou non.

LECTURE RAPIDE

L'indice M privilégie les valeurs glycémiques basses; il intègre la fréquence et la profondeur des hypoglycémies. En excluant les mesures glycémiques inférieures à 1 déviation standard, le MAGE mesure effectivement la variabilité et non la dispersion des valeurs glycémiques. Le LBGI permet d'apprécier le risque de survenue d'hypoglycémies sévères.

#### L'indice M

L'indice M est calculé selon une formule qui opère une transformation logarithmique de la glycémie et rapporte celle-ci à une glycémie idéale de 90 mg/dl (tableau 3). Comme on le verra plus loin avec le LBGI, la trans-

formation logarithmique privilégie les valeurs glycémiques basses. L'indice M intègre à la fois la fréquence et la profondeur des hypoglycémies.

#### Le MAGE

Le *Mean Amplitude of Glycaemic Excursions* (MAGE) est un indice utilisé depuis les années '70. Il s'obtient en calculant la moyenne arithmétique des montées et descentes glycémiques, c'est-à-dire les différences entre deux points consécutifs. Les valeurs glycémiques inférieures à une déviation standard sont exclues du calcul; le choix de ce critère est basé sur l'observation chez le sujet non diabétique que seules les variations glycémiques liées à la prise alimentaire excèdent une déviation standard.

L'avantage majeur de cet indice par rapport aux précédents est d'évaluer effectivement la variabilité et non la dispersion. La valeur finale du MAGE est indépendante du niveau glycémique: les hypoglycémies ne sont pas privilégiées davantage que les hyperglycémies, puisque seul le différentiel est pris en ligne de compte.

Le MAGE des patients diabétiques relativement stables est de l'ordre de 75 mg/dl, alors qu'une valeur supé-

rieure à 125 mg/dl caractérise les diabétiques instables.

#### Le LBGI

Plus récemment, on a proposé un nouvel indice de variabilité prédictif du risque d'hypoglycémie sévère: le *Low Blood Glucose Index* (LBGI). Le LBGI permet d'apprécier le risque de survenue d'hypoglycémies sévères. Le calcul de cet indice consiste en une transformation logarithmique des glycémies pour obtenir une expression gaussienne de la distribution des glycémies utilisables statistiquement. On attribue à chaque valeur de glycémie capillaire un niveau de risque glycémique selon une formule de symétrisation (tableau 3). Cette formule est établie de façon que la valeur de 20 mg/dl correspond au niveau maximum de risque, à savoir 100; la valeur de 110 mg/dl correspond à un niveau de risque minimum égal à 0. Pour le calcul du LBGI, il faut réaliser un nombre minimum de 120 mesures glycémiques sur une période d'étude d'au moins 1 mois. Le calcul définitif du LBGI est donné par la moyenne des valeurs glycémiques transformées selon la formule du tableau 3.

La formule du LBGI n'est applicable que pour des glycémies comprises entre 20 et 600 mg/dl. Une valeur de LBGI <2,5 témoigne d'un risque faible d'apparition d'épisodes hypoglycémiques sévères, le risque étant élevé au-delà d'un LBGI à 5 et intermédiaire entre 2,5 et 5.

LECTURE RAPIDE

Le MODD présente la particularité de mesurer les variations interjournalières. Le MIMM est spécifiquement destiné au suivi des fluctuations glycémiques postprandiales.

#### Le MODD

Alors que le MAGE tient compte

des variations glycémiques intrajournalières, le *Mean of Daily Differences* (MODD) permet d'apprécier les variations interjournalières chez un même sujet. Le calcul de cet indice repose sur la différence absolue entre les deux valeurs de glycémies mesurées au même moment à 24 heures d'intervalle; il ne tient pas compte du signe, négatif ou positif, donné par le calcul de la différence.

Il est intéressant de noter que les indices MAGE et MODD n'évoluent pas systématiquement dans le même sens. Certains auteurs considèrent que le MAGE est le témoin d'une variabilité endogène, liée au défaut de sécrétion de l'insuline; par contre, le MODD serait le témoin d'une composante exogène de la variabilité glycémique, déterminée par le type de traitement utilisé.

### Le MIME

L'indice composé *Mean Indices of Meal Excursions* (MIME) évalue les excursions glycémiques postprandiales liées à la prise alimentaire. Il est constitué de trois éléments de calcul ayant chacun pour référence une valeur propre au moment de début de la prise alimentaire:

- le délai d'obtention du pic glycémique postprandial ( $\Delta T$ );
- la différence entre la valeur pré- et la valeur postprandiale de la glycémie ( $\Delta G$ ) – la valeur postprandiale est mesurée au zénith de la courbe;
- le retour au niveau glycémique préprandial (RB) 1 heure après l'apparition du pic glycémique post-prandial. Plus concrètement, il faut calculer d'abord le différentiel entre le pic glycémique et le niveau glycémique préprandial. Le RB correspond au pourcentage de ce différentiel parcouru par la courbe descendante de la glycémie 1 heure après le repas.

Selon le niveau calorique du repas, on peut constater une variation de la

réponse glycémique mais aussi du temps d'apparition du pic et du retour au niveau glycémique basal. Chez le patient diabétique comme chez le sujet sain, on note également que l'horaire de prise des repas influence l'ensemble de la réponse glycémique postabsorptive: la période nocturne est la moins favorable à un retour à la normale de la glycémie. Les valeurs physiologiques du MIME sont un  $\Delta T = 45 \pm 5$  min, un  $\Delta G = 39 \pm 3$  mg/dl et un  $RB = 90 \pm 15$  %. Cette dernière valeur signifie que, 1 heure après le pic glycémique postprandial, la courbe descendante de la glycémie postprandiale a parcouru 90% du différentiel entre le pic glycémique et la glycémie préprandiale; la glycémie reste donc 10% supérieure à la préprandiale.

L'application d'un tel indice glycémique est difficile à utiliser en pratique quotidienne.

### Conclusions

L'évaluation de la variabilité glycémique est primordiale en diabétologie

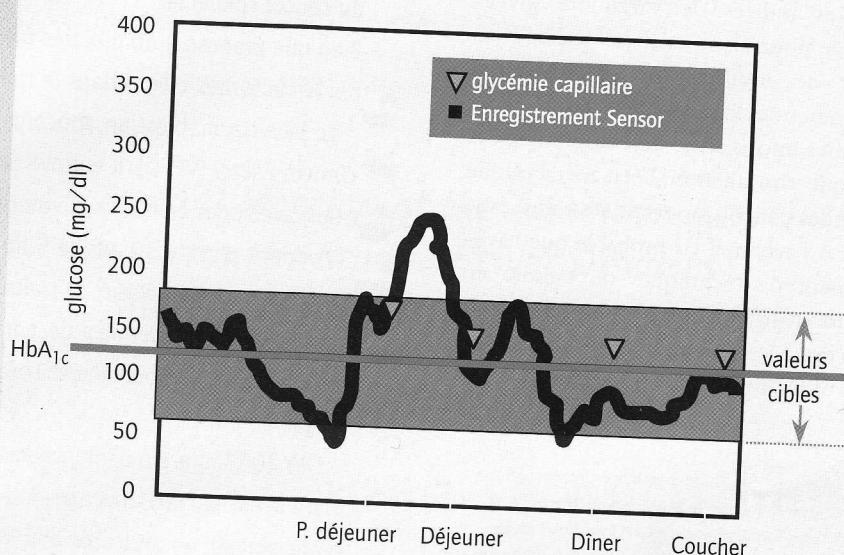


Illustration – Capteur de glucose (*sensor*) mesurant la concentration en glucose de manière continue. Ce capteur permet d'enregistrer des fluctuations échappant au contrôle glycémique capillaire.

si l'on veut que les patients obtiennent un équilibre glycémique protecteur tout en minimisant les fluctuations importantes. Différents indices existent; leurs spécificités les rendent complémentaires. La variabilité glycémique présente chez tous les diabétiques doit être décrite par au moins trois éléments indépendants:

- un indice comme le MAGE décrivant au mieux les fluctuations glycémiques en donnant une idée de leur amplitude;
- un indice comme le LBG capable d'intégrer à la fois la fréquence et l'amplitude des épisodes d'hypoglycémie;
- un indice comme le MODD, seul capable d'apprécier la reproductibilité d'un jour à l'autre du profil glycémique.

En vue d'applications cliniques concrètes, ces indices devraient être calculés au moyen d'une base de données classique, dans toute étude ayant pour ambition d'évaluer un degré de contrôle métabolique ou de comparer un degré de contrôle métabolique à un autre. Actuellement, les variables le plus

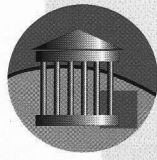
souvent analysées se limitent à l'HbA<sub>1c</sub> et à la fréquence des épisodes hypoglycémiques.

Les indices de variabilité glycémique pourraient aussi être calculés au prix de modifications relativement mineures des logiciels de lecteurs glycémiques informatisés déjà disponibles. À chaque consultation, l'état métabolique réel des patients pourrait ainsi être évalué. À l'avenir, il est probable que l'avènement de techniques de mesure en continu du glucose permette d'obtenir des données suffisantes pour le calcul de ces différents indices (illustration).

Le **Dr Régis P Radermecker** est résident spécialiste dans le service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques du CHU du Sart Tilman (Ulg) dirigé par le Pr André J. Scheen. Il s'intéresse au diabète de type 1 et plus particulièrement aux évolutions techniques permettant d'améliorer le contrôle glycémique (pompes, capteurs, etc.).

#### Références:

1. Geenen V. Le diabète insulino-dépendant. *Rev Med Liege* 1996; 51: 684-694.
2. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937-948.
3. Tattersall R. Brittle diabetes. *Clin Endocr Metab* 1977; 6, 3: 403-419.
4. Kent LA, Gill GV, William G. Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. *Lancet* 1994; 344: 778-781.
5. Schade DS, Burge MR, Hardy KJ. Brittle diabetes: an update. *Clinical Diabetes* 1992; 83-86.
6. Tattersall R, Gregory R, Selby C, et al. Course of brittle diabetes: a 12 year follow-up. *Brit Med J* 1991; 302: 1240-1243.
7. Radermecker RP, Jandrain B, Paquot N et al. Prévention des hypoglycémies chez le patient diabétique de type 1. *Rev Med Liege* 2003; 58: 361-368.
8. Radermecker RP. Méthodes non invasives de monitoring continu du glucose. *Infu-Systèmes* 2004; 21: 6-7.
9. Radermecker RP, Sélam JL, Scheen AJ. Intérêt du monitoring continu du glucose interstitiel chez le patient diabétique de type 1. *Méd Hyg* 2003; 61: 1540-1545.
10. Sélam JL. Comment quantifier l'instabilité glycémique? *Diab Metab* 2000; 26: 148-151.
11. Guerci B. Asymptomatic glycemic instability: how to measure it and which clinical applications? *Diab Metab* 2003; 29: 179-188.
12. Derr R, Garrett E, Stacy GA, et al. Is HbA<sub>1c</sub> affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003; 26: 2728-33.



## Pas de remboursement pour le bévacizumab dans le traitement du cancer colorectal

Bien que proposé à un prix très favorable, le bévacizumab ne sera pas remboursé par les autorités belges dans le traitement du cancer colorectal.

Le bévacizumab est un anticorps qui inhibe l'effet du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Il entrave ainsi la néovascularisation des tumeurs colorectales, avec pour conséquence un ralentissement de la croissance tumorale.

Pendant plus de 30 ans, le 5-fluorouracil a été le traitement standard du cancer colorectal métastasié; ce traitement permet une survie globale de 12 à 14 mois.<sup>1</sup> Pendant la dernière décennie, l'ajout au traitement de deux nouveaux médicaments, l'irinotécane et l'oxaliplatine, a allongé la survie de 2 à 3 mois supplémentaires.<sup>2-4</sup>

Dès 1993, il a été démontré que l'inhibition du VEGF pouvait exercer un effet marqué sur la croissance tumorale. Ce constat a conduit au développement du bévacizumab, un anticorps anti-VEGF, en tant que traitement anticancéreux.<sup>5</sup>

En 2004, l'intérêt du bévacizumab dans le traitement de première ligne du cancer colorectal métastasié a été démontré. Ajouté à l'association de 5-fluorouracil, de leucovorin et d'irinotécane, ce médicament a induit une augmentation de la durée de survie de presque 5 mois, soit 30%.<sup>6</sup> Il s'agit de l'augmentation de survie la plus spectaculaire jamais constatée lors de l'ajout d'un seul traitement ciblé à une chimiothérapie conventionnelle.

Au cours de l'année dernière, une demande de remboursement a été introduite pour le bévacizumab auprès des autorités belges. Bien que le prix demandé fût le plus faible de tous les pays d'Europe, ce remboursement a été refusé. Les patients atteints de cancer colorectal se trouvent ainsi privés d'un traitement pouvant significativement augmenter leur survie.

#### Références:

1. Kohne CH, Folprecht G. Current perspectives in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15 Suppl 4: IV 43-53.
2. Goetz MP, Grothey A. Developments in combination chemotherapy for colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4(4):627-37.
3. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352(5):476-87.
4. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004; 22(7):1209-14.
5. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(5):391-400.
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23):2335-42.