

Réunion du Réseau des Centres de Lutte Anti Tuberculeux
15 décembre 2016

BCGites disséminées après instillation intravésicale : enquête nationale 2013-2016

Frédéric Schlemmer
Antenne de Pneumologie - GHU H. Mondor
Service de Pneumologie - CHI Créteil
frederic.schlemmer@aphp.fr

Bacille de Calmette-Guérin

Introduction

- Bacille de Calmette-Guérin (BCG) : 1912
 - Vaccin anti-tuberculeux
 - Souche vivante atténuée de *Mycobacterium bovis*
 - Passages successifs
 - Nombreuses souches

Brosch et coll., PNAS, 2007

Cancer de Vessie

Introduction

- Traitement des cancers de vessie n'infiltrant pas la musculature (TVNIM)
 - Morales et al., 1976
 - BCG thérapie après résection transurétrale de vessie (RTUV)
 - Mode d'action :
 - Immunité innée
 - Puis immunité adaptative anti-tumorale
 - Différence d'efficacité des souches?

Adapté de Arcagy.org
Morales et al., J Urol, 1976

Complications de la BCG-thérapie

Introduction

Symptômes suite à une BCG thérapie

- SFU Fièvre <38,5° <72h
 - Effets indésirables mineurs (corrélés à l'efficacité)
 - Reprise des instillations
- Fièvre >38,5° >72h Symptômes généraux ou locaux autres
 - Diagnostic alternatif
 - BCGite
 - Arthrites réactionnelles ou uvéites (M. bovis -)
 - Symptômes locaux
 - Symptômes généraux
 - Sondage traumatique?

Traitements pour BCGite complications:

- Arthrites réactionnelles ou uvéites (M. bovis -): Corticoïdes ou AINS
- Symptômes locaux: Anti-mycobactériens 6 mois +/- chirurgie
- Symptômes généraux: Anti-mycobactériens 6 mois +/- corticoïdes

Interruptions de la BCG thérapie:

- Interruption de la BCG thérapie définitive ou temporaire
- Interruption définitive de la BCG thérapie
- Interruption définitive de la BCG thérapie

Perez-Jacoiste et al., Médecine, 2014

BCGites disséminées < 1% à 4,7%

Introduction

Symptômes suite à une BCG thérapie

- SFU Fièvre <38,5° <72h
 - Effets indésirables mineurs (corrélés à l'efficacité)
 - Reprise des instillations
- Fièvre >38,5° >72h Symptômes généraux ou locaux autres
 - Diagnostic alternatif
 - BCGite
 - Arthrites réactionnelles ou uvéites (M. bovis -)
 - Symptômes locaux
 - Symptômes généraux
 - Sondage traumatique?

Traitements pour BCGites disséminées:

- Arthrites réactionnelles ou uvéites (M. bovis -): Corticoïdes ou AINS
- Symptômes locaux: Anti-mycobactériens 6 mois +/- chirurgie
- Symptômes généraux: Anti-mycobactériens 6 mois +/- corticoïdes

Interruptions de la BCG thérapie:

- Interruption de la BCG thérapie définitive ou temporaire
- Interruption définitive de la BCG thérapie
- Interruption définitive de la BCG thérapie

Perez-Jacoiste et al., Médecine, 2014

Contexte

Introduction

- Janvier 2016 : le Dr. Olivier Brun alerte le GREPI d'une « épidémie » de BCGites disséminées (Médipôle, Perpignan, 4 cas en 4 mois!) post instillation intravésicale de BCG Médac®
- Information relayée via la liste de diffusion du GREPI
- Contexte :
 - Mai 2012 : Arrêt de production du BCG-Connaught (Sanofi-Pasteur), tension d'approvisionnement en BCG-Tice (Merck)
 - Début d'utilisation du BCG BCG-RIVM (Medac)
 - Peu utilisé jusque-là
 - Peu de données de tolérance/sécurité

Introduction

3 foyers de BCGites disséminées à Medac® (BCG-RIVM)

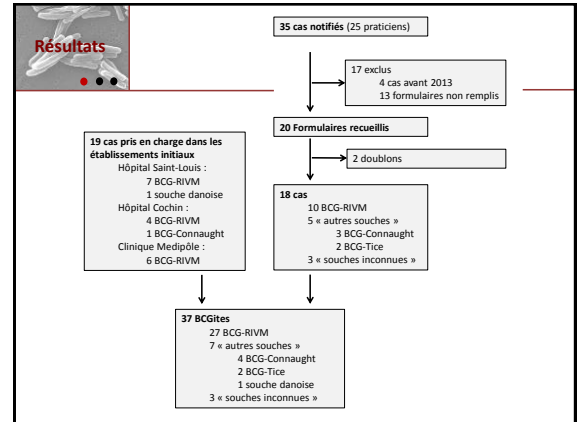
- « mini-épidémies » préalables à Paris (Dr Laura Levi, Dr Matthieu Groh)
 - Hôpital Cochin
 - Hôpital Saint Louis

⇒ **Enquête nationale** : autres foyers?

- pneumologues
- infectiologues
- internistes
- urologues
- CLATS
- CNR mycobactéries

⇒ **Analyse des cas groupés**

27 cas BCG-RIVM vs 10 cas autres souches



Résultats

Description des 37 BCGites

Tableaux clinico-biologiques et radiologiques :

- 21 miliaires (+/- hépatites)
- 7 hépatites fébriles
- 3 abcès (prostatique, sémal et pelvien)
- 2 épanchements pleuraux et/ou péricardiques
- 2 atteintes vasculaires
- 2 atteintes surrénales

Résultats

Clinique

- Facteurs de risque de BCGite**
 - Instillation traumatique : 44% (15/34)
 - Immunodépression : 25% (9/36)
 - Diabète : 14% (5/36)
 - Gammopathie monoclonale de signification indéterminée : 6% (2/36)
 - Immunosuppresseurs : 3% (1/36)
 - Hémodialyse : 3% (1/36)
 - VIH > 200 CD4/mm³ : 3% (1/36)
- Signes généraux**
 - Fièvre : 100% (36/36)
 - AEG : 71% (25/35)
 - Sueurs : 67% (22/33)
- Signes de gravité**
 - Défaillance d'organe(s) : 19% (7/36)
 - Choc septique : 14% (5/36)
- Signes respiratoires**
 - Dyspnée : 37% (11/33)
 - Toux : 29% (10/35)
- Signes urologiques**
 - Hématurie retardée : 33% (11/33)
 - Signes irritatifs : 26% (9/35)
- Signes digestifs**
 - Hépatomégalie : 17% (6/36)
 - Splénomégalie : 17% (6/36)

Résultats

Biologie

- Syndrome inflammatoire biologique**
 - CRP 95,7 mg/l (ET 74)
- Perturbations du bilan hépatique**
 - Cytolyse : 74% (26/35)
 - Cholestase anictérique : 74% (26/35)
- Retentissement urinaire et néphrologique**
 - Leucocyturie aseptique : 52% (13/25)

Résultats

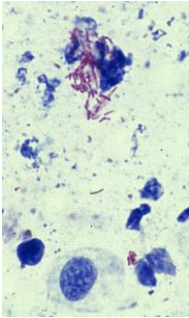
Imagerie

- Scanner TAP**
- TEP scanner**
- Anomalies :**
 - Miliaire : 57% (21/37)
 - Autre anomalie du parenchyme : 13% (4/32)
 - Atteinte hépatique : 23% (7/31)
 - Epanchement pleural : 13% (4/32)
 - Epanchement péricardique : 9 % (3/32)
 - Atteinte voies urinaires : 20 % (6/31)
 - Atteinte vasculaire : 7% (2/31)

Résultats

Microbiologie

- **Documentation microbiologique : 28% (10/36)**
- **Prélèvements respiratoires peu rentables**
 - Mycobactérie dans les expectorations 2/21
 - Aspiration bronchique 1/2
 - Lavage broncho-alvéolaire 0/10
 - Ponction pleurale 0/1
- **Intérêt des prélèvements profonds**
 - Ponction d'abcès 2/3
 - Culture sur biopsie 3/9
- **Intérêt du myélogramme**
 - Myéloculture 3/3
 - Biopsie ostéo-médullaire 0/1
- **Intérêt de la PCR**
 - PCR sur selles 1/1
 - PCR sur biopsie 1/4
 - PCR sang 1/1
- **Hémoculture mycobactérie 2/22**

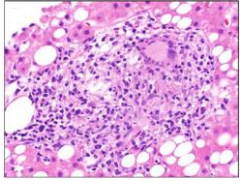


Résultats

Histologie

- **Granulome : 77% (10 patients/13 et 14 biopsies/18)**
 - **Ponction biopsie hépatique 5/6**
 - Biopsie cutanée 1/2
 - Biopsie bronchique 0/2
 - Biopsie transbronchique 1/1
 - Biopsie d'adénopathies 2/2
 - Biopsie ostéo-médullaire 1/1
 - Masse pelvienne 1/1
 - Biopsie prostatique 2/2 *
 - Néphro-urétérectomie 1/1 *

* Ne permet pas le diagnostic



Issu de Larsen et al., Int J Sur Path, 2015

Résultats

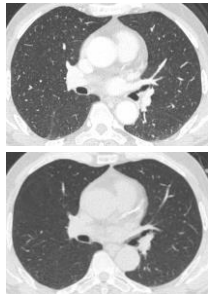
Traitement

- **Hospitalisation : 94% (34/36)**
 - Réanimation : 17% (6/36)
 - Durée (moyenne ± ET) : 24,1 jours (± 36,6)
- **Anti-mycobactériens : 94% (34/36)**
 - **Isoniazide/Rifampicine/Ethambutol : 58% (21/36)**
 - Isoniazide/Rifampicine : 22% (8/36)
 - Isoniazide/Rifampicine/Ethambutol + Fluoroquinolone : 8% (3/36)
 - **Durée (moyenne ± ET) : 5,8 mois (± 2,2)**
 - Complications : 18% (6/35) : cytolyse hépatique
- **Corticothérapie : 53% (19/36)**
 - Complications : 33% (6/19)
 - Durée (moyenne ± ET) : 1,6 mois (± 2,3)

Résultats

Evolution

- **Clinique**
 - Guérison : 88% (24/27)
 - Décès : 4% (1/27)
 - Perdu de vue : 8% (2/27)
- **TDM**
 - Disparition des anomalies : 19% (3/16)
 - Amélioration partielle : 56% (9/16)
 - Absence d'amélioration : 25% (4/16)
- **Traitement urologique**
 - Rémission sans reprise de traitement : 32% (7/22)
 - RTUV puis rémission : 18% (4/22)
 - **Evolution vers TVIM : 50 % (11/22)**
 - 7 traitements TVIM
 - 5 prises en charge palliatives



Résultats

Comparaison selon la souche de BCG utilisée

	BCG-RIVM	autres BCG	p
	n=27	n=10	
• 27 BCG-RIVM (Médac®)	Hépatomégalie	40%	0,02
• 10 autres BCG	Choc septique	40%	0,005
- 4 BCG-Connaught	Ictère	20%	0,019
- 2 BCG-Tice	Hémoglobine	13,1%	0,03
- 1 souche danoise 1331	Débit de filtration glomérulaire	85,6%	0,025
- 3 inconnues	Miliaire	70,4%	0,006
	Atteinte hépatique	9,5%	0,012
• Moins graves	Biopsie	26,9%	0,018
- Choc septique	Granulome	15,4%	0,001
- Passage en réanimation	Réanimation	7,7%	0,02
• Même traitement	Evolution		
• Même évolution	Guérison	89,5%	87,5%
	Décès	5,25%	0%
	Perdu de vue	5,25%	12,5%

Résultats

Comparaison selon la souche de BCG utilisée

	BCG-RIVM	autres BCG	p
	n=27	n=10	
• 27 BCG-RIVM (Médac®)	Hépatomégalie	40%	0,02
• 10 autres BCG	Choc septique	40%	0,005
- 4 BCG-Connaught	Ictère	20%	0,019
- 2 BCG-Tice	Hémoglobine	13,1%	0,03
- 1 souche danoise 1331	Débit de filtration glomérulaire	85,6%	0,025
- 3 inconnues	Miliaire	70,4%	0,006
	Atteinte hépatique	9,5%	0,012
• Moins graves	Biopsie	26,9%	0,018
- Choc septique	Granulome	15,4%	0,001
- Passage en réanimation	Réanimation	7,7%	0,02
• Même traitement	Evolution		
• Même évolution	Guérison	89,5%	87,5%
	Décès	5,25%	0%
	Perdu de vue	5,25%	12,5%

Résultats

Comparaison selon la souche de BCG utilisée

- 27 BCG-RIVM (Médac®)
- 10 autres BCG
 - 4 BCG-Connaught
 - 2 BCG-Tice
 - 1 souche danoise 1331
 - 3 inconnues
- Moins graves
 - Choc septique
 - Passage en réanimation
- Même traitement
- Même évolution

	BCG-RIVM n=27	autres BCG n=10	p
Hépatomégalie	7,7%	40%	0,02%
Choc septique	3,8%	40%	0,005%
Ictère	0%	20%	0,019%
Hémoglobine	13,1%	11,2%	0,03%
Débit de filtration glomérulaire	85,6%	54,7%	0,025%
Miliaire	70,4%	20%	0,006%
Atteinte hépatique	9,5%	50%	0,012%
Biopsie	26,9%	70%	0,018%
Granulome	15,4%	70%	0,001%
Réanimation	7,7%	40%	0,02%
Evolution			0,669%
Guérison	89,5%	87,5%	
Décès	5,25%	0%	
Perdu de vue	5,25%	12,5%	

Résultats

Analyse des cas groupés (Medac®)

- A l'hôpital Cochin (n=3)
 - Novembre 2013 à août 2014
 - 41 patients traités avec BCG-RIVM / 3 BCGites
 - Incidence : **7,3%**
- A l'hôpital Saint Louis (n=5+1)
 - Utilisation depuis Octobre 2012
 - Novembre 2013/Août 2014 : 34 patients traités avec BCG-RIVM / 5 BCGites
 - Incidence : **14,7%**
 - Utilisation concomitante de BCG-Tice : 19 patients / 0 BCGite
 - 1 cas supplémentaire en octobre 2015 (incidence de **4,7%**)
- Clinique Médipôle, Perpignan (n=4+1)
 - BCG-RIVM depuis octobre 2014
 - 5 cas entre septembre 2015 et avril 2016
 - 112 patients traités avec BCG-RIVM
 - Incidence : **4,5%**
- Série préalable avec BCG RIVM : n=2/60 BCGites (3,3%) Farah et al., BMC Urol 2014

Résultats

Analyse des cas groupés (Medac®)

- Pas d'immunodépression, pas d'infection urinaire récente, respect du délai RTUV-instillation
- Geste traumatique ?
 - Instillation traumatique : 31% : Kit d'instillation fourni par Medac® plus traumatisant ?
 - Mais : sonde utilisée pour l'instillation souvent inconnue, kit non utilisé systématiquement, infirmières expérimentées
 - => **Changement de kit (sonde pré-lubrifiée) pour limiter les sondages traumatiques**
- « Virulence » de la souche/inoculum + important?
- Effet lot?
 - Disponibles pour 13 patients => défaut de traçabilité
 - 9 lots distincts
 - Plusieurs concordance de lots avec des patients traités dans des centres différents
 - Mais jamais plus de 2 patients traités avec le même lot

Conclusion

Conclusion

- BCGite : complication rare mais possiblement grave
- Importance de la souche, du lot et/ou de la sonde d'instillation
- Traçabilité perfectible
- Pharmacovigilance : identification, alerte
- Dans le futur :
 - Etudes microbiologiques : virulence
 - In vivo et in vitro
 - Etude clinique prospective?
 - Retour de BCG Connaught : 2nd trimestre 2016

Conclusion

Remerciements

Laura Levi
 Matthieu Groh
 Nathalie de Castro
 Olivier Brun
 Odile Launay
 Morgan Roupert
 Nicolas Veziris
 Anne Bergeron
 Les CLATs

Tous les cliniciens ayant participé à l'étude