



## BCGites après immunothérapie pour cancer de vessie

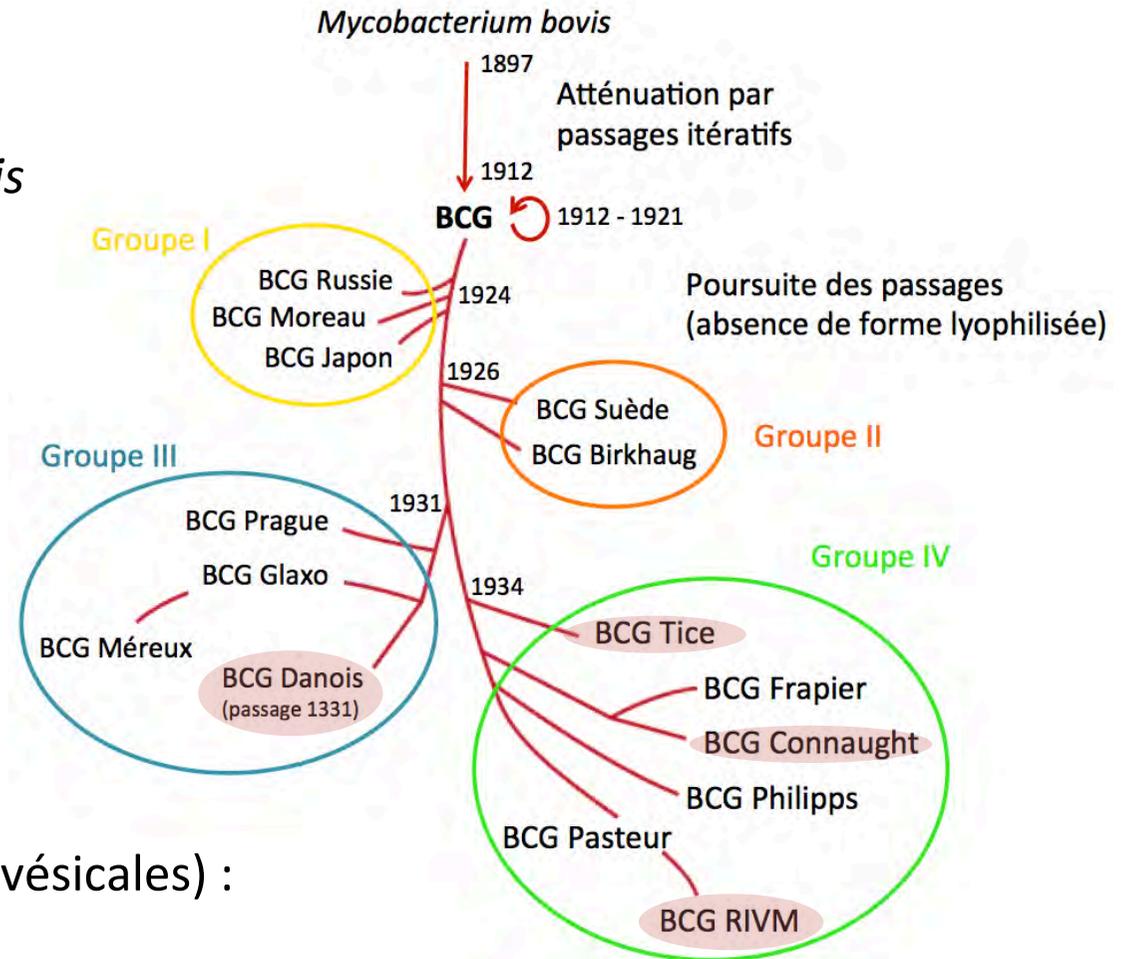
Frédéric Schlemmer  
Hôpital H. Mondor – CHI Créteil  
[frederic.schlemmer@aphp.fr](mailto:frederic.schlemmer@aphp.fr)

# Conflits d'intérêts

- Aucun en rapport avec cette présentation

# Bacille de Calmette-Guérin (BCG)

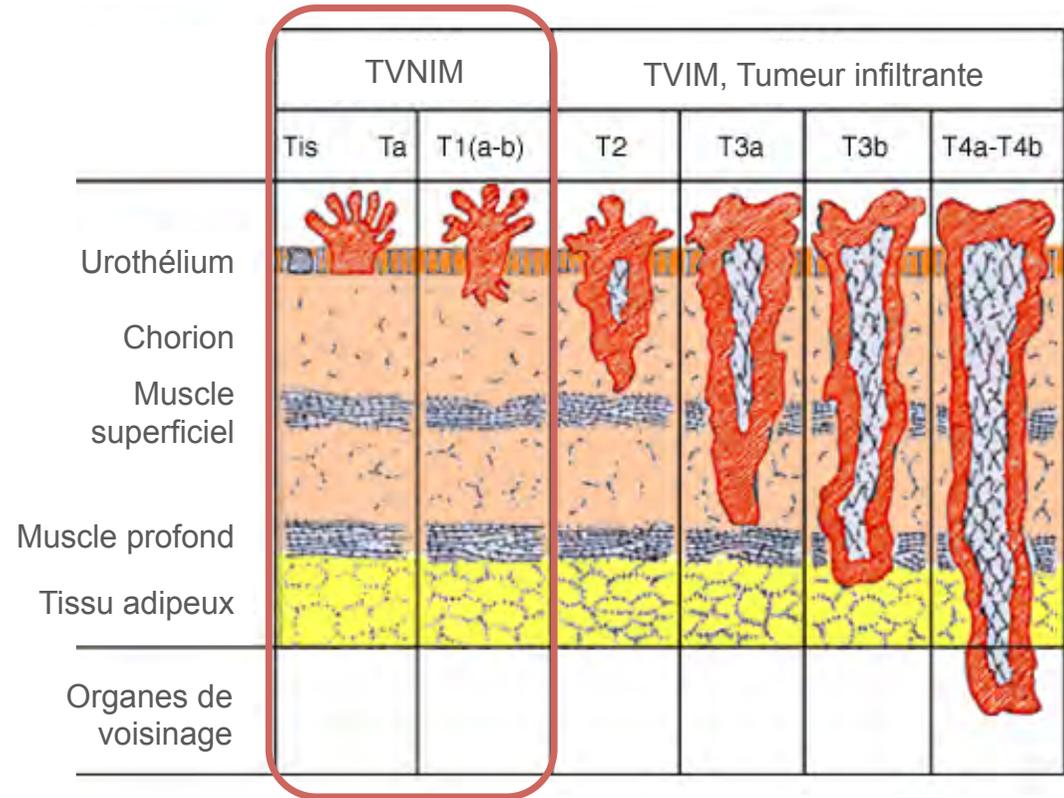
- Vaccin anti-tuberculeux
- Souche atténuée de *M. bovis*



- En France (instillations intravésicales) :
  - Oncotice (Tice)
  - Immucyst (Connaught)
  - BCG-Médac (RIVM)

# BCGthérapie pour cancer de vessie

- Immunothérapie des cancers de vessie n'infiltrant pas la musculature (TVNIM)
  - Morales *et al.*, 1976
  - BCGthérapie après résection trans-urétrale de vessie (RTUV)
  - Immunité anti-tumorale innée puis adaptative (Th1)
  - Modifications morphogénétiques des cellules tumorales propices à leur élimination

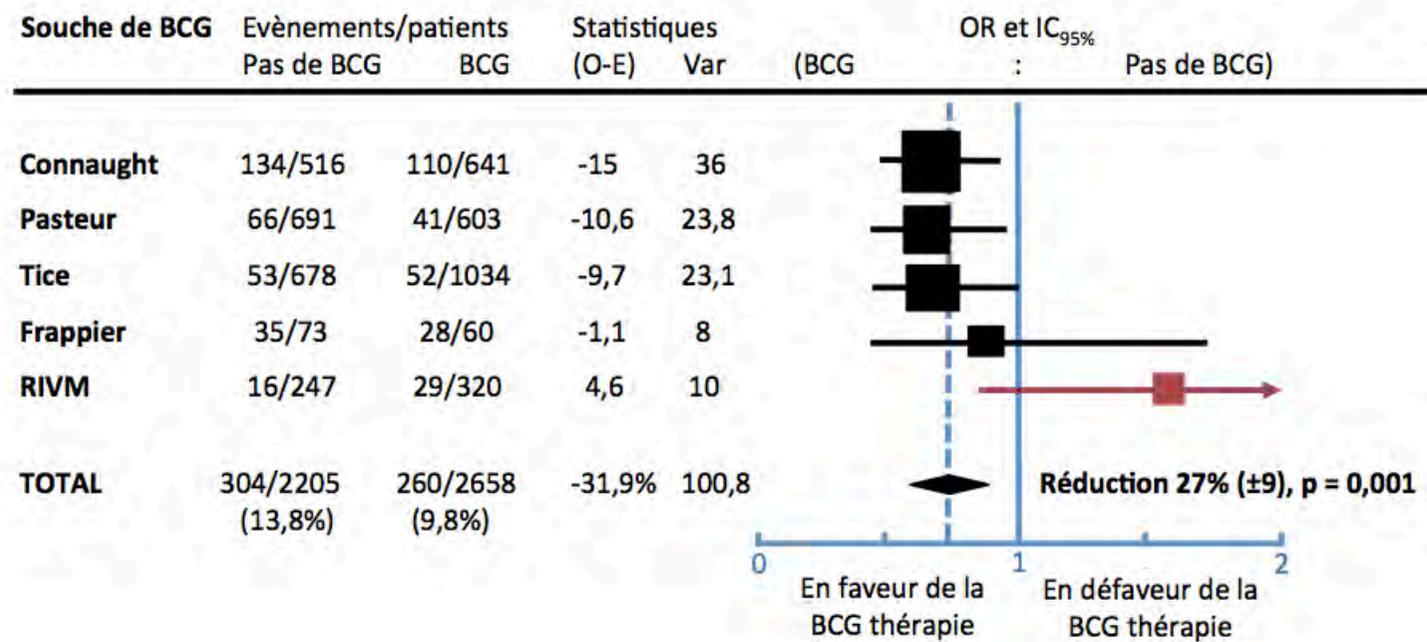


80%

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

# BCGthérapie pour cancer de vessie

- TVNIM à risque modéré ou élevé de récurrence
  - Phase d'induction = 1 instillation/sem. x 6 sem.
  - Phase d'entretien (si haut grade) = 3 instillations/sem. à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois
- Moindre efficacité de la souche RIVM?



Sylvester et coll., J Urol, 2002

# Complications de la BCGthérapie

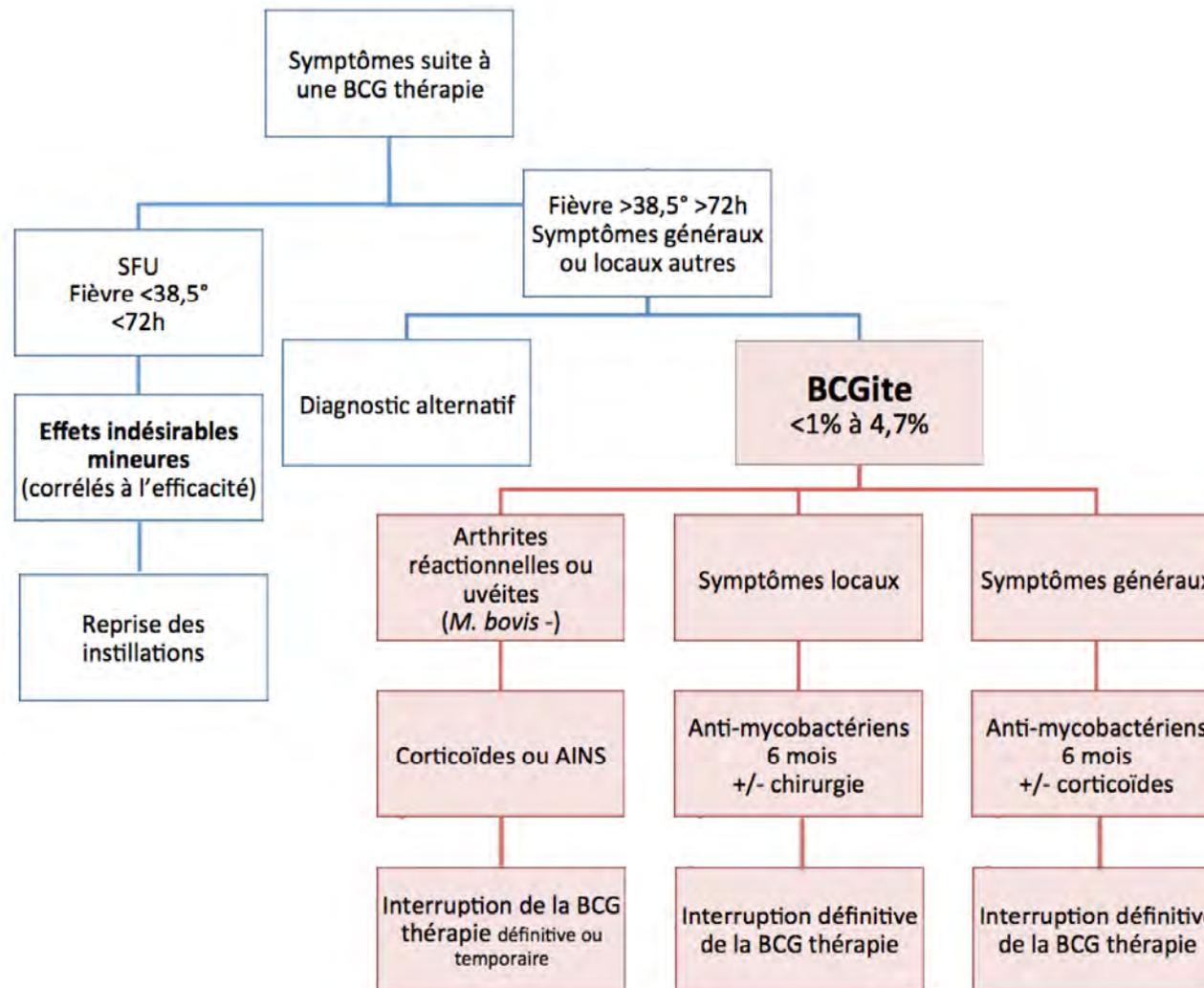


Figure 5 : Algorithme diagnostique et thérapeutique devant une suspicion de BCGite dans les suites d'une instillation de BCG pour TVNIM.

Adapté de <sup>25</sup>.

Perez-Jacoiste *et al.*, *Medecine*, 2014

# Classification temporelle des BCGites

- BCGites précoces
  - < 3 mois après la dernière instillation
  - atteintes systémiques multiples (miliaires et hépatites ++)
- BCGites tardives : > 1 an après la dernière instillation
  - le plus souvent focales
  - atteintes génito-urinaires, vasculaires, osseuses, rétro-péritonéales

# Epidémiologie des BCGites

- Complication rare de la BCGthérapie
- Fréquence probablement sous-estimée
- Incidence de BCGites systémiques : 0,4% à 4,7%

*Levi et al., Rev Mal Respir 2018*

- 2 dernières études prospectives

- 2004 - 2009 : 4,3% (11/256 cas)  
2014

*Perez-Jacoiste et al., Medecine,*

- 1996 - 2012 : 1,3% (11/786 cas)

*González-Del Vecchio et al.,  
Diagn Microbiol Infect Dis. 2016*

- BCGites localisées : moins fréquentes

- 23% de toutes les BCGites

*Perez-Jacoiste et al., Medecine, 2014*

- 1%

*Koya et al., J Urol 2006*

## Cas n°1

- Homme de 68 ans
- Tabagisme actif important
- Antécédent de tuberculose pulmonaire en 2000 et 1974
- Néoplasie vésicale traitée en 2016 par BCG-thérapie
- Rechute de tuberculose en juin 2017, documentée à *M. Bovis*
  
- Le patient demande si sa TB actuelle est en lien avec le traitement de sa néoplasie vésicale
  
- ***Que voulez-vous savoir?***

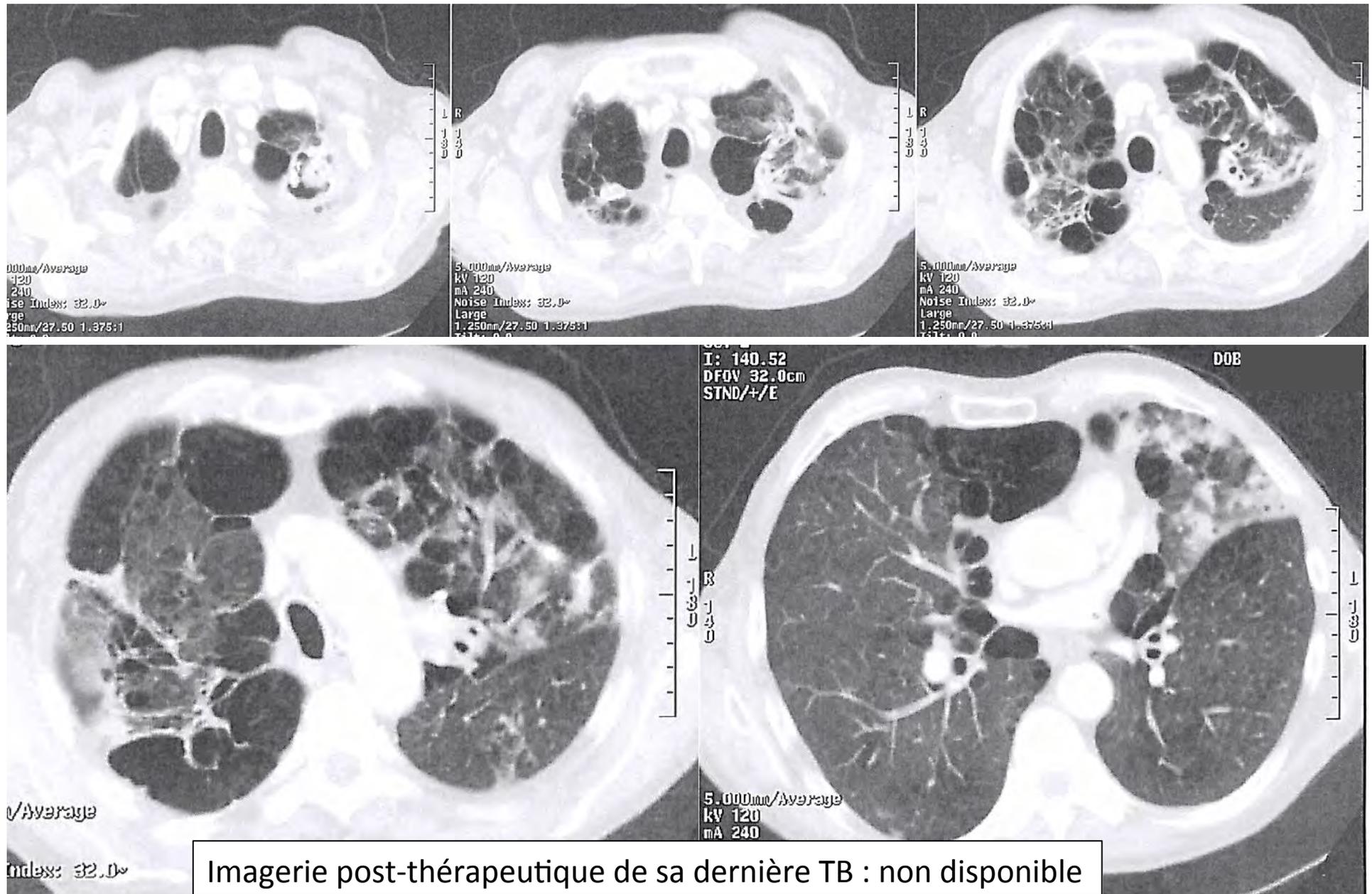
## Cas n°1 : BCGite?

- Lieu d'instillation?
- Respect du délai post-RTUV?
- Nb d'instillations?
- Quelle souche?
- Infections urinaires?
- Sondage traumatique?
- Imagerie actuelle?
- Imageries antérieures?
- Exposition à des bovins?
- Pays d'origine/voyages?
- Consommation de lait de vache non pasteurisé?
- Souche envoyée au CNR?
- Documentation des épisodes antérieurs?
- Déclaration du cas?

## Cas n°1 : BCGite?

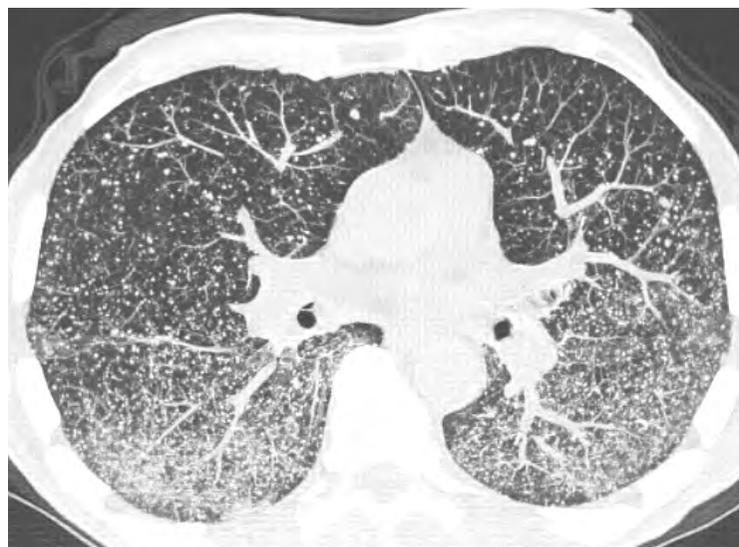
- Lieu d'instillation : clinique
- Respect du délai post-RTUV : oui
- Nb d'instillations : 9 cures en 2016
- Quelle souche : 6 cures avec un produit puis rupture de stock et autre produit pour 3 semaines
- Infections urinaires : non
- Sondage traumatique : 4ème cure traumatique avec hémorragie

# Cas n°1 : imagerie actuelle (avant traitement)

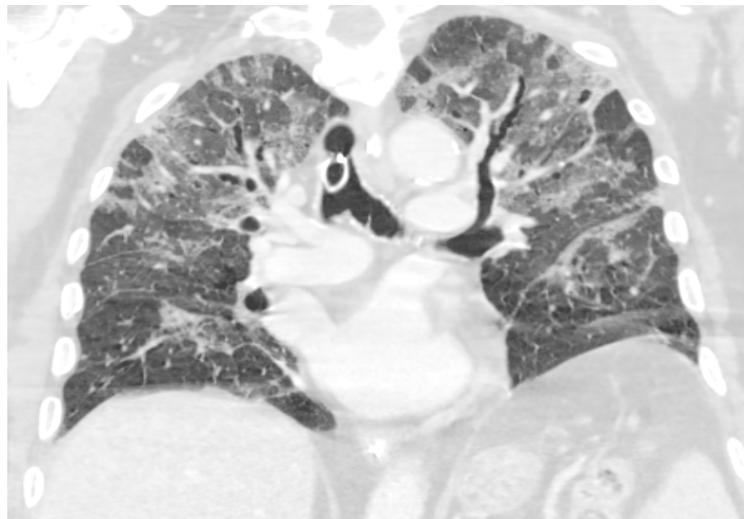
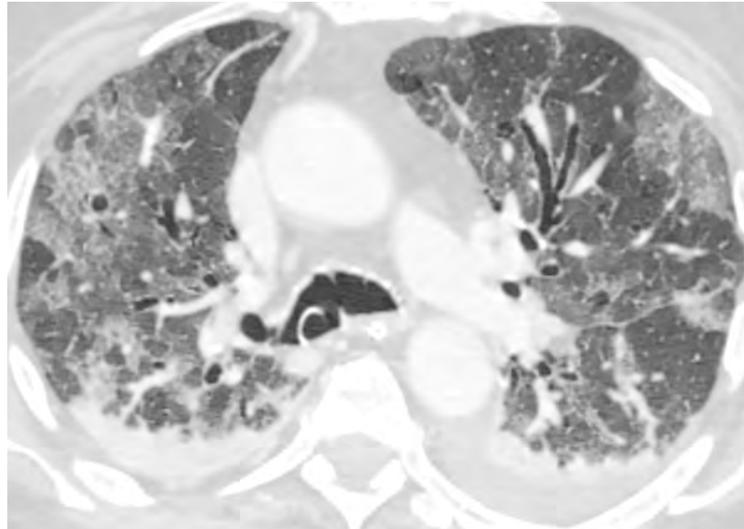


Imagerie post-thérapeutique de sa dernière TB : non disponible

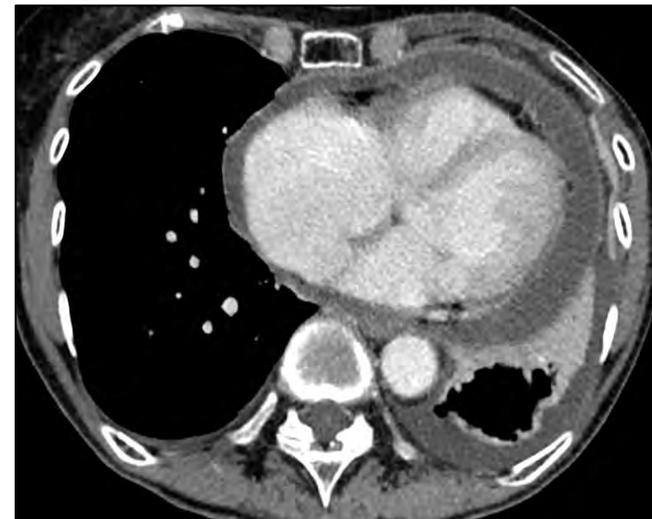
## BCGite : miliaire



# Imagerie série BCGites



- **Scanner TAP / TEP scanner**
  - **Miliaire : 55%**
  - Autre anomalie du parenchyme : 17,5%
  - Epanchement pleural : 12,5%
  - Epanchement péricardique : 7,5%
  - **Atteinte hépatique : 20,5%**
  - **Atteinte voies urinaires : 20 %**
  - Atteinte vasculaire : 5%



## Cas n<sup>@</sup>1 : BCGite?

- A l'âge de 13 ans, a travaillé pendant les vacances scolaires toute l'année dans une ferme (traite et soins aux vaches...)
- Pays d'origine/voyages : ?
- Buvait le lait de la ferme pendant son enfance (1950-1965)
- Souche envoyée au CNR et cas déclaré
- Documentation des épisodes antérieurs :  
TB en 1969, 1974 et 2000
- Déclaration à la pharmacovigilance et à l'ARS
- Résultats mycologiques?

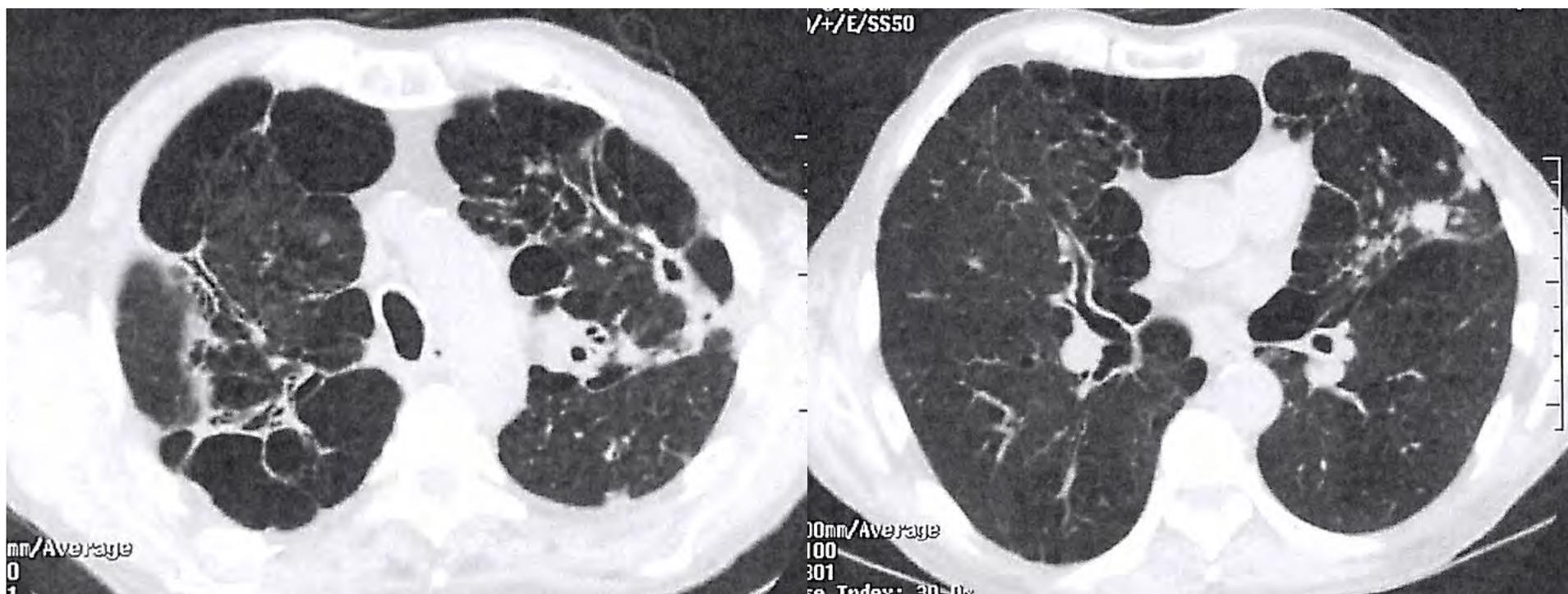
## Cas n°1 : choix du traitement

- A. Quadrithérapie standard
- B. INH – RIFAM – ETH?
- C. INH – RIFAM?
- D. + Corticoïdes?
- E. Autre proposition?

# Série BCGite 2013-2016

	Total n = 40	BCG-RIVM n = 28	Non BCG-RIVM n = 8	p-value
<b>Patient care</b>				
Length of hospitalization (days), median [IQR]	23,6 [6,5-18,5]	14 [7-17,5]	25,5 [6,5-99]	0,18
Need for intensive care, n (%)	7 (17,5)	2 (7,1)	5 (62,5)	0,003
Oro-tracheal intubation, n (%)	4 (10)	2 (7,1)	2 (28,6)	0,17
Use of vasoactive amines, n (%)	4 (10)	1 (3,6)	3 (42,9)	0,02
<b>Treatment regimen</b>				
Anti-mycobacterial therapy				0,29
IR, n (%)	8 (20)	6 (21,4)	0 (0)	
IRE, n (%)	26 (65)	17 (60,7)	7 (87,5)	
Other antibiotic combination, n (%)	7 (17,5)	5 (17,8)	1 (12,5)	
Duration of antimicrobial therapy (months), mean (SD)	5,9 (2,4)	5,7 (2)	6,6 (3)	0,16
Use of glucocorticoids, n (%)	21 (52,5)	15 (53,6)	5 (62,5)	0,71
Duration of glucocorticoid therapy (months), mean (SD)	2,6 (2,2)	2,6 (2,4)	3,1 (1,9)	0,62

# Imagerie actuelle : à 2 mois de traitement



# Souche envoyée au CNR Mycobactéries

## ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS GH PITIE-SALPETRIERE Centre national de référence des Mycobactéries

Laboratoire de Bactériologie - Hygiène Pr. Jarlier

Informations relatives à l'échantillon : Autre : / Souche : Appareil respiratoire n°2769

Activité en L3

La réalisation de ce(s) analyse(s) a nécessité l'utilisation du laboratoire de confinement L3, conformément à la réglementation en cours.

Contexte de prélèvement

Suspicion infection

Origine

Aspiration bronchique

### RECHERCHE DE MYCOBACTERIES

#### Culture et ou identification

=> Présence de Mycobacterium bovis souche BCG

### BIOLOGIE MOLECULAIRE BACTERIENNE

#### Recherche sur échantillon natif

Id. Mycobactérie complexe Tuberculosis Mycobacterium bovis BCG

GenoType® MTBC, HAIN Lifescience (DNA\*STRIP)

Code 24 loci

En cours

MIRU-VNTR Typing Kit QUADRUPLEX 24 loci, GenoScreen

MLVA - MTBC 15-9

En cours

Clade

En cours

Conclusion

En cours

# BCGite

## Cas n°2

- BCGite chez un patient après 2 instillation
  - Fièvre pendant 1 mois, régressive
  - Miliaire et atteinte hépatique (gammaGT à 6xN)
  - Actuellement asymptomatique
  - Pas de traitement anti-mycobactérien
- 
- **Quelle attitude thérapeutique préconisez-vous?**

# BCGites

Plusieurs cas de patients non traités et guéris dans la littérature

Molina *et al.*, *J Urol* 1992

Perez-Jacoiste *et al.*, *Medecine*, 2014

Physiopathologie des BCGites : infection vs hypersensibilité

Pas de corrélation anatomo-physiopathologique fiable

Dans notre série :

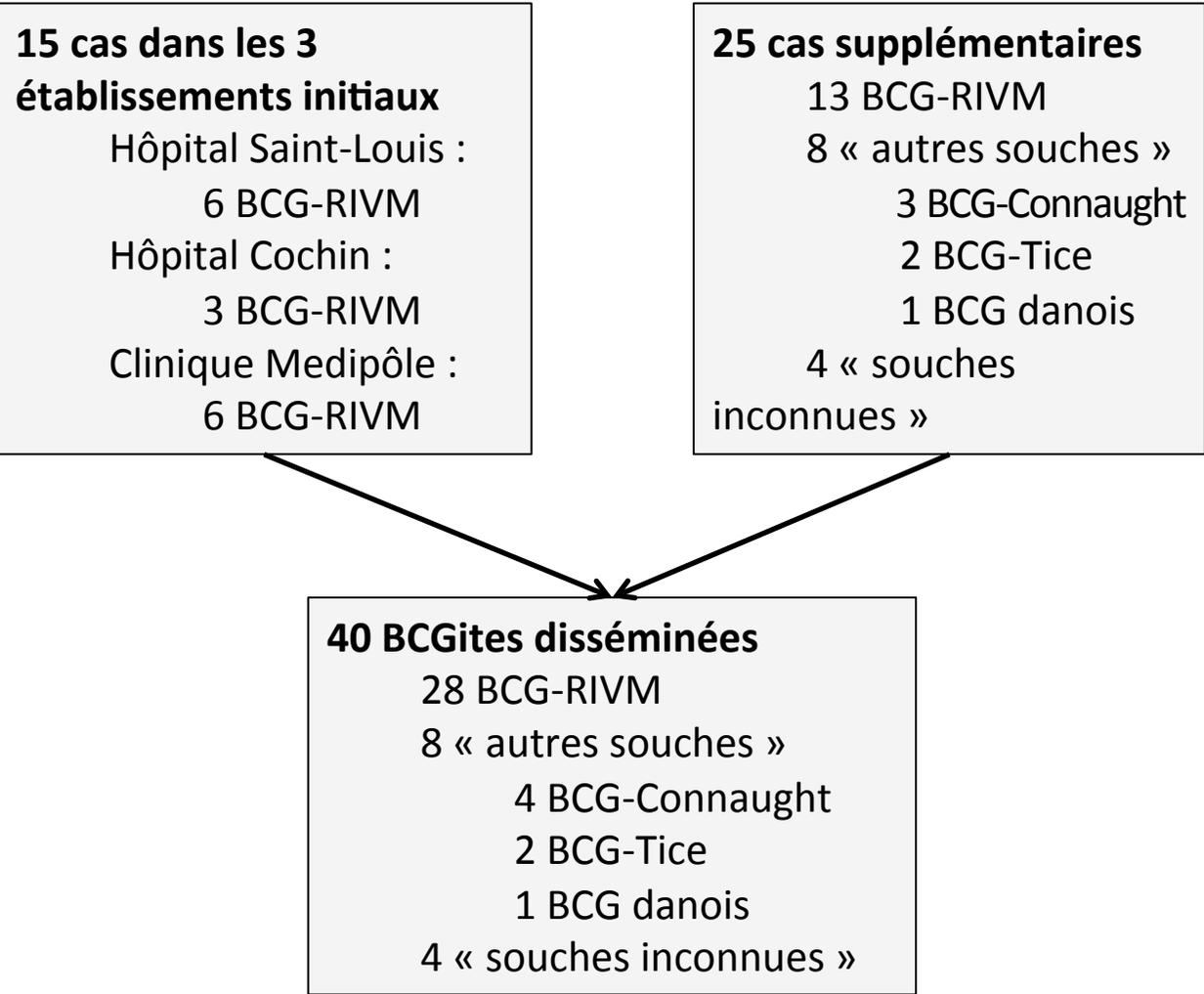
- 1 seul cas n'a reçu aucun traitement (hémoculture positive) et a fait secondairement un anévrisme mycotique très sévère.
- 3 cas ont été traités très brièvement entre 1 sem. et 2 mois avec résolution complète des symptômes.

# BCGites : différence de tolérance entre les souches?

	<b>Bassi et coll</b>	<b>Lamm et coll</b>	<b>Martinez-Pineiro et coll</b>	<b>Vegt et coll</b>
<b>Nombre de patients</b>	126	2 602	252 248	290
<b>Souche</b>	Pasteur	NC	Connaught	NC
<b>Signes fonctionnels urinaires irritatifs</b>	27%	95%	72%	53%
<b>Fièvre</b>	17%	3%	2,2%	11%
<b>Sepsis</b>	0%	0,4%	0%	0%

**Tableau 1 : Complications de la BCG-thérapie, revue de différentes études<sup>19-21</sup>.**  
Adapté de<sup>4</sup>. Chou *et al.*, *J Urol.* 2016

# Série BCGites : différence entre les souches?



# Série BCGites

General characteristics	Total n = 40	BCG-RIVM n = 28	Non BCG-RIVM n = 8	p-value
Sex (Male), n (%)	38 (95)	26 (92,9)	8 (100)	0,99
Age (years), mean (SD)	68 (9,4)	67 (10,4)	69 (9,8)	0,68
Immunosuppression, n (%)	12 (30)	8 (28,6%)	2 (25)	0,99
High-grade NMIBC, n (%)	25 (89,3)	18 (90)	5 (100)	0,99
Number of preceding courses/instillations, (mean)	3/3	2,5/3,3	2,9/3,5	0,12/0,82
Length between TUVR and BCG instillation (days), median [IQR]	77 [43-83]	72,4 [42-73]	105 [90-120]	0,06
Recent urinary tract infection	5 (20,8)	4 (17,4)	1 (14,3)	0,99
Length between the last Instillation and onset of symptoms (days), median [IQR]	1 [0-5]	1 [0-4]	2,5 [0-285]	0,58
<1 month, n (%)	35 (87,5)	25 (89,3)	6 (75)	0,22
>3 months, n (%)	4 (10)	2 (7,1)	2 (25)	
Traumatic instillation, n (%)	18 (48,6)	12 (42,9)	3 (50)	0,99

# Série BCGites

	Total n = 40	BCG-RIVM n = 28	Non BCG-RIVM n = 8	p-value
<b>Symptoms and presentation, n (%)</b>				
Fever	40 (100)	28 (100)	8 (100)	1
Organ failure	8 (20)	3 (10,7)	3 (62,5)	0,006
Septic shock	5 (12,5)	1 (3,6)	4 (50)	0,003
Dyspnea	15 (38,5)	11 (39,3)	3 (39,3)	0,43
Cough	11 (28,2)	9 (33,3)	2 (25)	0,99
Expectoration	3 (7,9)	1 (3,7)	1 (14,3)	0,37
Oxygen therapy	10 (26,3)	6 (22,2)	4 (57,1)	0,16
Urinary tract symptoms	10 (25,6)	6 (22,2)	2 (25)	0,99
Cutaneous involvement	6 (15,4)	2 (7,1)	3 (42,9)	0,04
Splenomegaly	6 (15)	2 (14,3)	2 (25)	0,6
Hepatomegaly	6 (15)	4 (7,1)	3 (37,5)	0,06
Icterus	2 (5)	0 (0)	2 (25)	0,04
<b>Laboratory findings, mean (SD)</b>				
C-reactive protein (mg/l)	96,6 (69)	90 (61)	170 (94)	0,53
AST (U/l)	105,1 (128)	65,6 (55)	264,1 (202)	0,001
ALT (U/l)	97 (94)	75,9 (63)	203 (128)	0,009
Alkaline phosphatase (U/l)	243,1 (245)	196,1 (147)	443,5 (419)	0,19
GGT (U/l)	271 (283)	227,5 (211)	437,3 (434)	0,15

# Série BCGites : diagnostic

	Total n = 40	BCG-RIVM n = 28	Non BCG-RIVM n = 8	p-value
<b>Radiological findings, n (%)</b>				
Miliary	22 (55)	20 (71,4)	1 (12,5)	0,005
Hepatic involvement	8 (20,5)	2 (7,1)	4 (50)	0,016
Pleural effusion	5 (12,5)	4 (14,2)	0 (0)	0,99
Prostatic involvement	4 (10,3)	3 (11,1)	0 (0)	0,99
Renal involvement	4 (10,2)	2 (7,1)	2 (25)	0,22
Pericardial effusion	3 (7,5)	2 (7,1)	1 (12,5)	0,54
Vascular involvement	2 (5,1)	2 (7,4)	1 (12,5)	0,54
Bone involvement	1 (2,6)	0 (0)	1 (12,5)	0,23
<b>Pathological findings</b>				
Biopsy performed, n (%)	16 (41)	8 (29,6)	5 (62,5)	0,12
Positive biopsy/biopsy performed, %	75	50	100	0,11
<b>Microbiological documentation, n (%)</b>	11 (27,5)	5 (17,9)	5 (62,5)	0,02

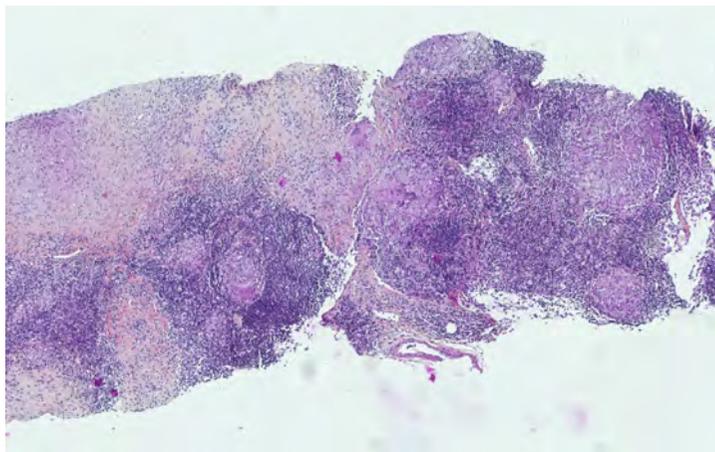
# Série BCGites : microbiologie

Microbiological samples	Performed, n (%)	Positive sample, n (%)
Urinalysis	23 (57,5)	5 (21,7)
Blood cultures	21 (52,5)	2 (9,5)
Sputum smear	20 (50)	2 (10)
Bronchoalveolar lavage	12 (30)	0 (0)
Tissue biopsy and culture	11 (27,5)	3 (27,3)
PCR on biopsy	5 (12,5)	2 (40)
Bone marrow aspiration and culture	3 (7,5)	3 (100)
Bronchoaspiration	3 (7,5)	1 (33,3)
PCR on blood	1 (2,5)	1 (100)
PCR on stool	1 (2,5)	1 (100)
Pleural puncture	1 (2,5)	1 (100)

- Documentation dans 27,5% des cas
- Faible rentabilité des prélèvements respiratoires
- Myéloculture si TEP+ ou cytopénie(s)
- PCR (+) s/selles ou sang = seul prélèvement (+) chez ces patients

# Série BCGites : pathologie

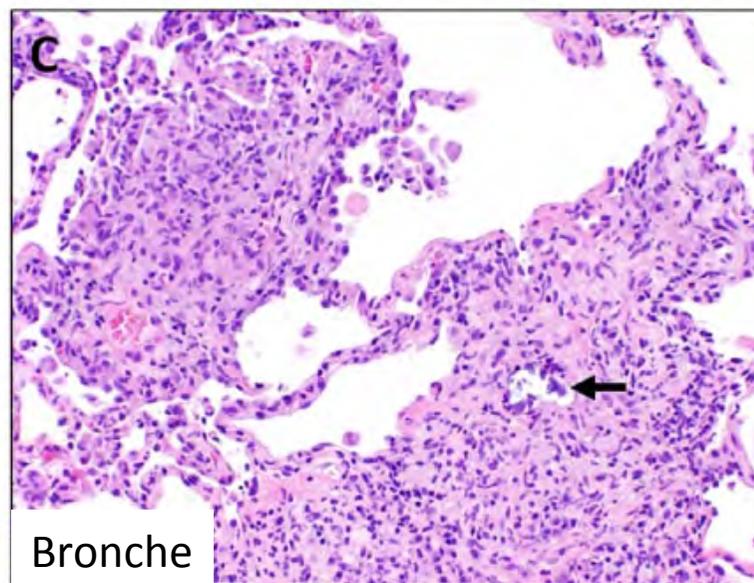
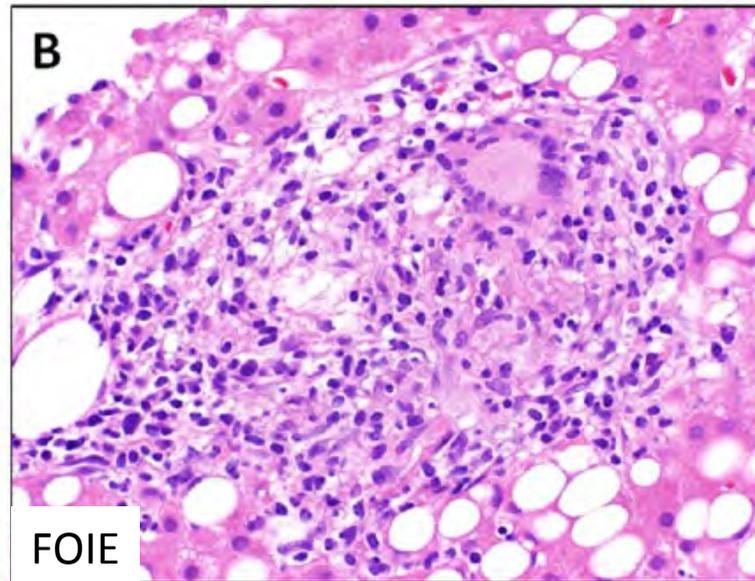
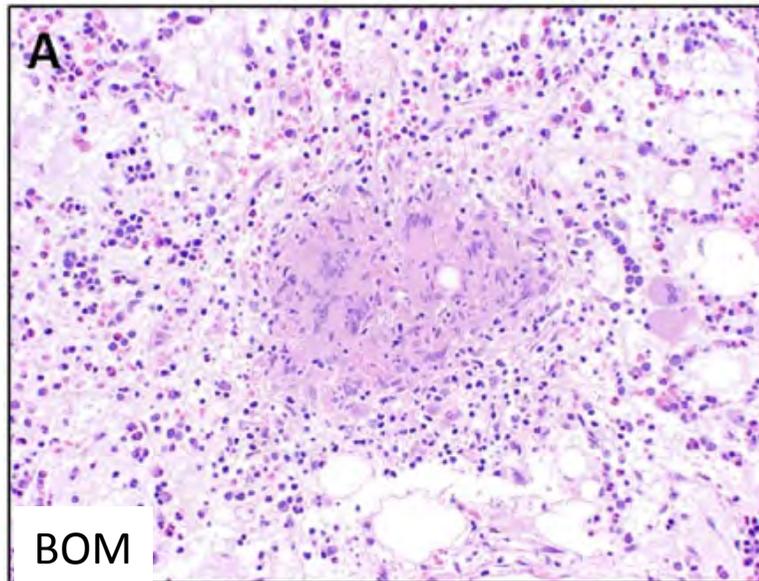
Tissue biopsies	Performed, n (%)	Positive sample, n (%)
Liver	6 (15)	5 (83)
Bronchial	3 (7,5)	0 (0)
Abdominal mass	2 (5)	2 (100)
Lymph nodes	2 (5)	2 (100)
Cutaneous	2 (5)	1 (50)
Transbronchial	1 (2,5)	1 (100)
Bone marrow	1 (2,5)	1 (100)
Ovaries (adnexectomy)	1 (2,5)	1 (100)



Biopsie pratiquée dans 41% des cas

Diagnostique dans 75% des cas (=GRANULOME)

# BCGites : pathologie



## Série BCGites : pronostic

	Total n = 40	BCG-RIVM n = 28	Non BCG-RIVM n = 8	p-value
<b>Follow-up CT-scan, n (%)</b>	23	17	4	0,51
Stable or worse	5 (21,7)	5 (29,4)	0 (0)	
Improved	13 (56,5)	9 (52,9)	2 (50)	
Normalized	5 (21,7)	3 (70,1)	2 (50)	
<b>Last follow-up</b>				
Time between BCG and last follow-up (days), median [IQR]	478 [204-496]	271 [188-476]	137 [45-360]	0,09
Recovery of BCG infection, n (%)	34 (82,5)	23 (82,1)	7 (75)	0,59
Death, n (%)	2 (5)	1 (3,6)	1 (12,5)	
Resumption of urological treatments, n (%)	17 (51,5)	10 (45,4)	5 (62,5)	0,42
Need to perform cystectomy, n (%)	6 (20)	4 (18,2)	2 (40)	0,30
Palliative care, n (%)	5 (16,1)	2 (9,1)	1 (20)	0,99
Remission of malignancy, n (%)	17 (58,6)	13 (61,9)	3 (60)	0,99

# 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

# Analyse des cas groupés (Medac®)

- Peu d'immunodépression, peu 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) fourni avec le BCG-Medac®
- « Virulence » de la souche/inoculum + important?
- Effet lot?
  - Disponibles pour 13 patients => défaut de traçabilité
  - 9 lots distincts
  - Plusieurs concordance de lots, jamais plus de 2 patients / lot
- Nouveaux cas à Perpignan => problème local???

# Conclusion

- BCGite : complication rare mais possiblement grave
- Effet souche, lot et/ou pb local d'instillation?
- Traçabilité perfectible
- Déclaration ARS/Pharmacovigilance ++
- Dans le futur :
  - Etudes microbiologiques : comparaison de la virulence des souches
  - Evaluation prospective?
    - Retour de BCG Connaught depuis 2<sup>nd</sup> trimestre 2016, fin de production en 2019
    - Importation de BCG-Tice (Canada) et augmentation production de BCG-Médac
- Remerciements : Laura Levi, Matthieu Groh, Nathalie de Castro, Olivier Brun, Odile Launay, Morgan Roupret, Nicolas Veziris, Anne Bergeron, Réseau des CLATs, BCG study group