



BCGites après instillation intravésicale

Frédéric Schlemmer

HU Henri Mondor – CHI Créteil – UPEC

frederic.schlemmer@aphp.fr

Déclaration des liens d'intérêts

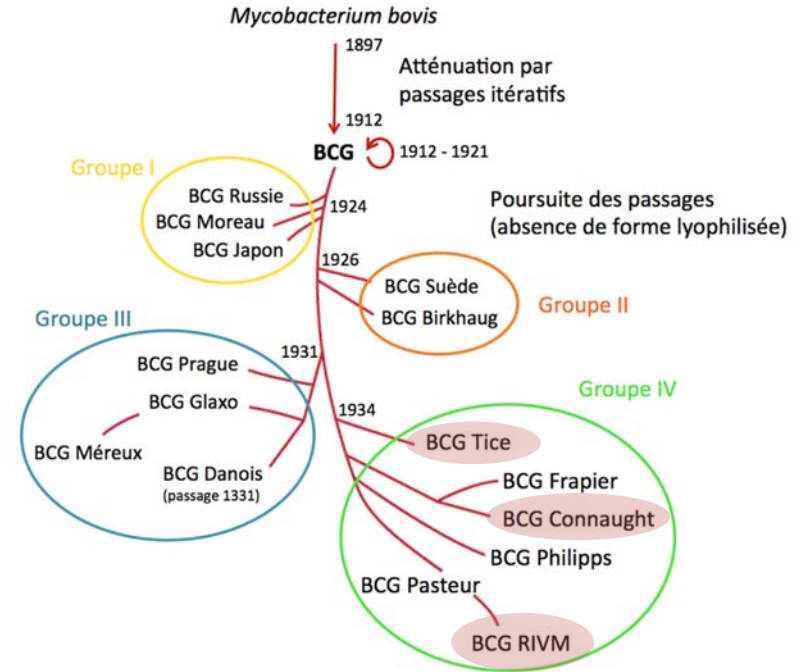
J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des trois dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec les sociétés commerciales suivantes [en lien avec la santé](#).

- Liens d'intérêt : Gilead, Pfizer, Chiesi, Boehringer-Ingelheim, Vivisol, VitalAire, Elivie, Oxyvie

- Aucun lien d'intérêt en relation avec la présentation

Bacille de Calmette et Guérin

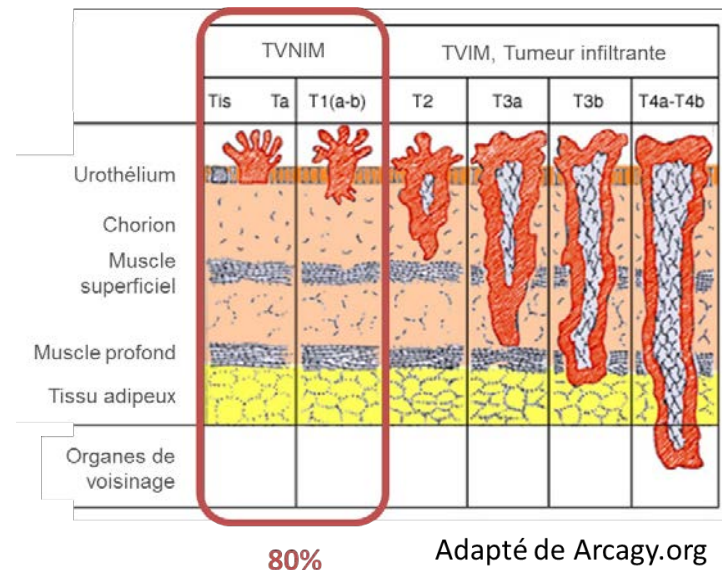
- Vaccin anti-tuberculeux
- Souche vivante atténuée de *Mycobacterium bovis*
- Passages successifs
- Nombreuses souches différentes



Adapté de Brosch *et al.*, PNAS 2007

BCG thérapie et cancer de la vessie

- Traitement adjuvant des cancers de la vessie n'infiltrant pas la musculuse (TVNIM)
 - Morales *et al.*, 1976
 - Après résection trans-urétrale de vessie (RTUV)
 - Mode d'action :
 - Immunité innée
 - Immunité adaptative anti-tumorale (T_H1)
- Modalités
 - Phase d'induction :
1 instillation/sem. x 6 sem.
 - Phase d'entretien (si H^t grade) :
Instillations à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois



A propos d'un cas...

Ho 75 ans, pas d'exposition professionnelle, tabac 5 PA

Diabète de type 2 sous régime seul, dyslipidémie

Cancer de vessie opéré en juillet 2021 + 12 injections intravésicales de BCG

Consulte au SAU pour AEG + fièvre 39°C

TDM TAP : infiltrat micronodulaire bilatéral évoquant un aspect de miliaire.

Dilatation des cavités urétéro-pyélocalicielles droites avec un bassinot mesuré à 18 mm en amont d'un calcul de la jonction pyélo-urétérale de 8 mm de diamètre. Diverticule vésical pariétal droit contenant un calcul de 5 mm.

Bio : CRP à 196 mg/l, hyperleucocytose à 13 000 GB

ECBU + à BGN

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

A propos d'un cas...

Ho 75 ans, pas d'exposition professionnelle, tabac 5 PA

Diabète de type 2 sous régime seul, dyslipidémie

Cancer de vessie opéré en juillet 2021 + 12 injections intravésicales de BCG

Consulte au SAU pour AEG + fièvre 39°C

TDM TAP : infiltrat micronodulaire bilatéral évoquant un aspect de miliaire.

Dilatation des cavités urétéro-pyélocalicielles droites avec un bassinot mesuré à 18 mm en amont d'un calcul de la jonction pyélo-urétérale de 8 mm de diamètre. Diverticule vésical pariétal droit contenant un calcul de 5 mm.

Bio : CRP à 196 mg/l, hyperleucocytose à 13 000 GB

ECBU + à BGN

Diagnostic retenu : PNA à *E. faecalis* sur calcul de la jonction pyélo-urétérale D.

⇒ ATB/C3G + pose de JJ

⇒ BK crachats x 3 : direct négatif

Adressé en consultation de pneumologie

10 j. après : PS 1/asthénie, – 6 kg/poids de forme (mais régime ces derniers mois)

Pas de toux, de douleur thoracique ni de dyspnée

Pas de fièvre ni sueurs nocturnes

Ex. clinique sans particularité

Que proposez-vous ?

Adressé en consultation de pneumologie

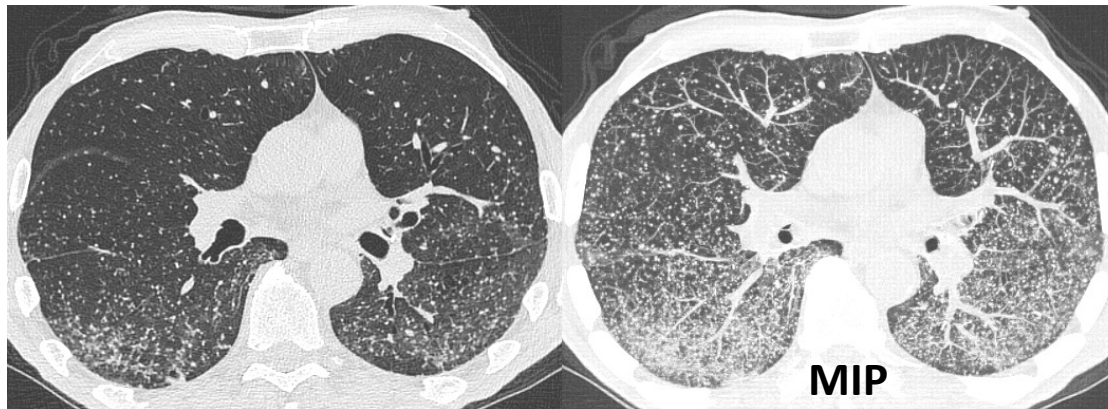
10 j. après : PS 1/asthénie, – 6 kg/poids de forme (mais régime ces derniers mois)

Pas de toux, de douleur thoracique ni de dyspnée

Pas de fièvre ni sueurs nocturnes

Ex. clinique sans particularité

⇒ Contrôle TDM avant fibroscopie bronchique programmée 1 semaine après



Adressé en consultation de pneumologie

10 j. après : PS 1/asthénie, – 6 kg/poids de forme (mais régime ces derniers mois)

Pas de toux, de douleur thoracique ni de dyspnée

Pas de fièvre ni sueurs nocturnes

Ex. clinique sans particularité



⇒ Contrôle TDM avant fibro B programmée 1 semaine après

⇒ Fibro B : macroscopiquement normale, LBA de rentabilité médiocre (37/150mL)

– LBA : contamination bronchique, pas de formule, pas de pathogène

– Direct BK + PCR BK négatifs, microbiologie standard négative

⇒ Discussion en staff de pneumologie

Que discutez-vous ?

Que discutez-vous ?

- Contage BK, antécédent de PIT, sérologie VIH, autre ID, pays d'origine
- Autre(s) FDR infection à *M. Bovis* (à propos d'un cas ;)
- Délai depuis la dernière instillation
- Episodes infectieux urinaires / symptômes préalables (ancienneté de la miliaire?)
- Instillations traumatiques antérieures
- Type de souche de BCG

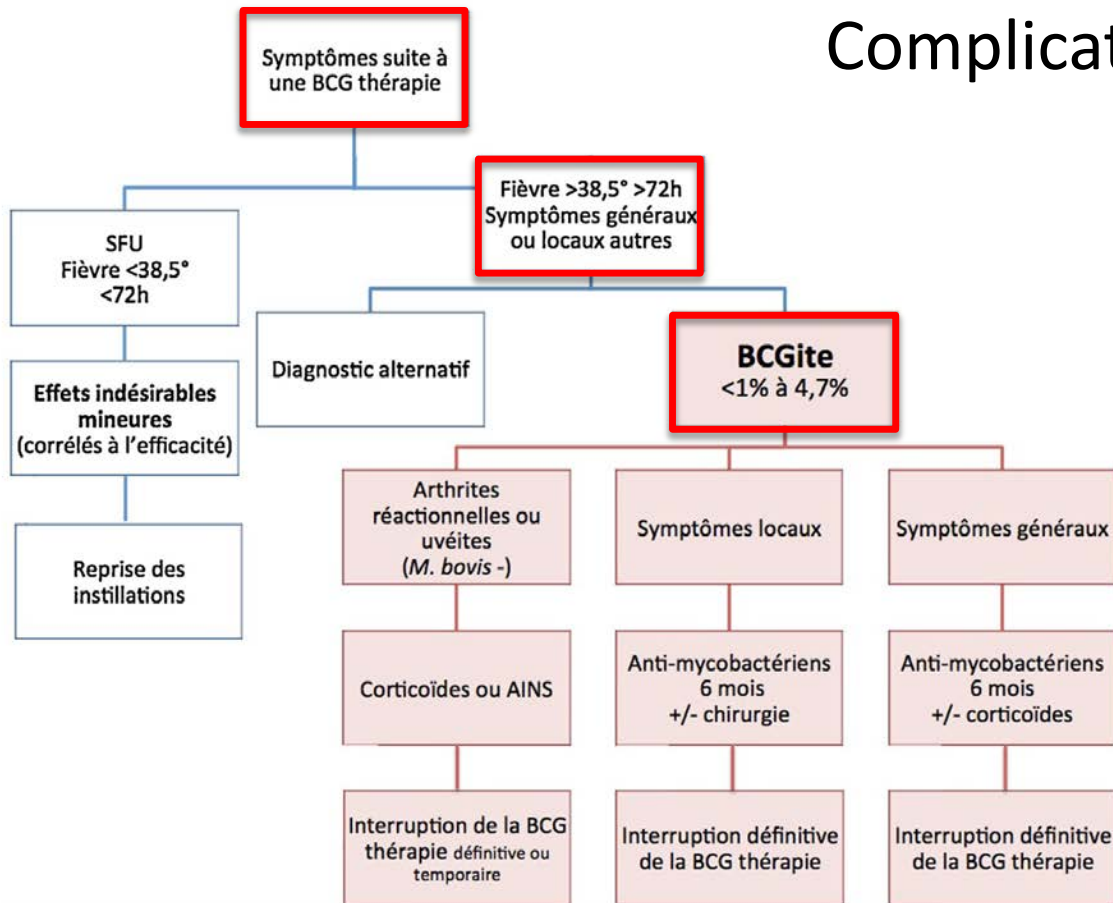
- Bio : NFS, CRP, bilan hépatique, ...
- Autre(s) exploration(s) à visée diagnostique :
 - TEP-TDM? biopsies B/BTB? PBH?
 - BK urines? Hémocultures mycobactéries? Coproculture? ...?
 - PCR spécifique(s)?

- Traitement : Anti-mycobactérien? Corticothérapie? Poursuite des instillations?

Physiopathologie des BCGites (1)

- **Inoculum important** (10^8 - 10^9 UFC/flacon)
- **Porte d'entrée facilitée**
 - RTUV récente (< 3 sem.)
 - sondage traumatique (douleur ou hématurie)
 - infection urinaire récente
- **Immunodépression sous-jacente ?**
 - hémopathie, CTC, immunosuppresseurs : efficacité/sécurité identique
 - quelques données rassurantes chez les transplantés d'organes solides
- **Diffusion de la bactérie**
 - ⇒ **infection à bas bruit** (formes localisées++)
 - ⇒ **processus inflammatoire intense** (formes précoces disséminées)

Complications de la BCG thérapie



Formes loco-régionales

Incidence 1%
23% des BCGites

Formes systémiques

Incidence : 0,4% à 4,7%

Levi LI et al, Rev Mal Respir 2018

Perez-Jacoiste Asin et al, Medicine 2014

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

Koya et al, J Urol 2006

Classification temporelle des BCGites

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

Bacillus Calmette-Guerin infection following intravesical instillation: Does the strain matter?

BCGites dans les suites d'instillations intravésicales : la souche de BCG importe-t-elle?

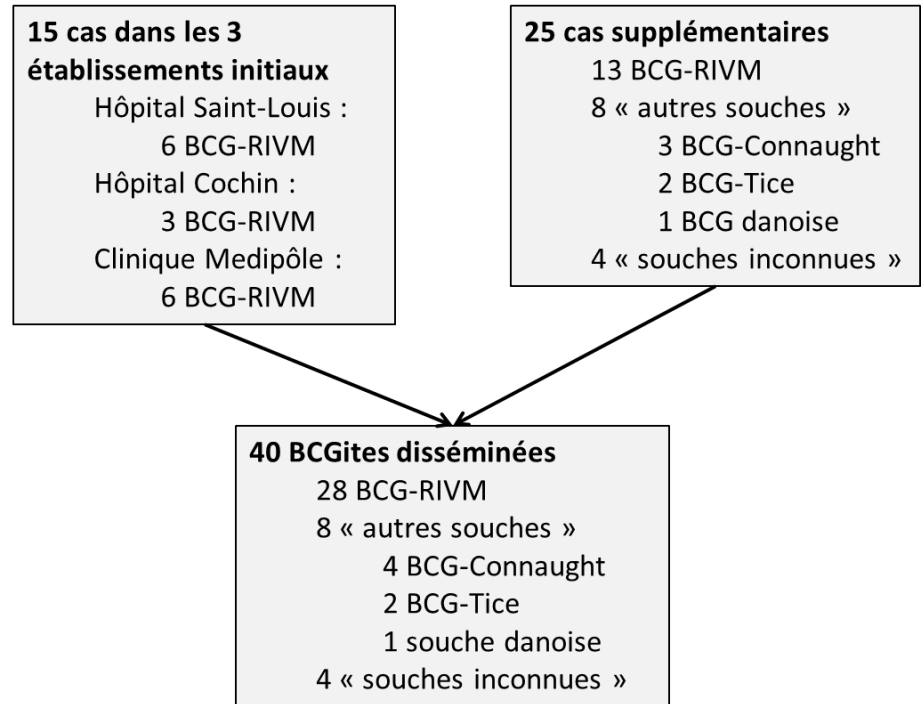
L.I. Levi^{a,*}, F. Schlemmer^b, N. de Castro^c, O. Brun^d, N. Veziris^{e,f}, X. Argemi^g, M. Roupret^h,
O. Launay^a, A. Bergeronⁱ, M. Groh^{a,j}, For the BCG infection study group^l

- 2016 : 4 cas/4 mois de BCGites disséminées à Perpignan à BCG-medac®
- 2 « mini-épidémies » préalables à Paris en 2013-14 (Cochin, St Louis)
- Contexte:
 - 2012 : Arrêt de production du BCG-Connaught (Immucyst®)
Tension d'approvisionnement en BCG-Tice (Oncotice®)
 - Début d'utilisation du BCG-RIVM (BCG-medac®)
Peu utilisé jusque-là, peu de données de tolérance/sécurité

Enquête nationale (2013-2016)

⇒ Autres foyers?

- GREPI/SPLF
- SPILF
- Amicale des Jeunes Internistes
- Association Française d'Urologie
- Réseau des CLAT
- CNR mycobactéries



BCGites : caractéristiques initiales

Caractéristiques initiales des patients selon la souche de BCG reçue.

	Total $n = 40$	BCG RIVM $n = 28$	Non-BCG RIVM $n = 8$	<i>P</i> value
General characteristics				
Sex (Male), n (%)	38/40 (95)	26/28 (92.9)	8/8 (100)	0.99
Age (years), mean (SD)	68/40 (9.4)	67/28 (10.4)	69/28 (9.8)	0.68
Immunosuppression, n (%)	12/40 (30) ^a	8/28 (28.6%) ^b	2/8 (25) ^c	0.99
High-grade NMIBC, n (%)	25/28 (89.3)	18/20 (90)	5/5 (100)	0.99
Number of previous instillations (mean)/data collected	3-3/38	2.5-3.3/26	2.9-3.5/8	0.12-0.82
Length between TUVR and BCG instillation (days), median/data collected [IQR]	77/22 [43-83]	72.4/18 [42-73]	105/2 [90-120]	0.06
Recent urinary tract infection	5/34 (20.8)	4/23 (17.4)	1/7 (14.3)	0.99
Length between the last instillation and onset of symptoms (days), median [IQR]	1/39 [0-5]	1/28 [0-4]	2.5/8 [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 (%)	18/37 (48.6)	12/27 (42.9)	3/6 (50)	0.99

Caractéristiques initiales

Caractéristiques initiales des patients selon la souche de BCG reçue.

	Total $n = 40$	BCG RIVM $n = 28$	Non-BCG RIVM $n = 8$	<i>P</i> value
General characteristics				
Sex (Male), n (%)			38/40 (95)	
Age (years), mean (SD)			68/40 (9.4)	
Immunosuppression, n (%)			12/40 (30) ^a	
High-grade NMIBC, n (%)			25/28 (89.3)	
Recent urinary tract infection	5/34 (20.8)	4/23 (17.4)	1/7 (14.3)	0.99
Length between the last instillation and onset of symptoms (days), median [IQR]	1/39 [0–5]	1/28 [0–4]	2.5/8 [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 (%)	18/37 (48.6)	12/27 (42.9)	3/6 (50)	0.99

Caractéristiques initiales

Caractéristiques initiales des patients selon la souche de BCG reçue.

	Total <i>n</i> = 40	BCG RIVM <i>n</i> = 28	Non-BCG RIVM <i>n</i> = 8	<i>P</i> value
General characteristics				
Sex (Male), <i>n</i> (%)	38/40 (95)	26/28 (92.9)	8/8 (100)	0.99
Age (years), mean (SD)	68/40 (9.4)	67/28 (10.4)	69/28 (9.8)	0.68
Immunosuppression				0.99
High-grade NMIB				0.99
Number of previous collected				0.12–0.82
Délai RTUV – BCG-thérapie > 4 semaines				
Length between TUVR and BCG instillation (days), median/data collected [IQR]			77/22 [43–83]	
symptoms (days), median [IQR]				
<1 month, <i>n</i> (%)	35 (87.5)	25 (89.3)	6 (75)	0.22
>3 months, <i>n</i> (%)	4 (10)	2 (7.1)	2 (25)	
Traumatic instillation, <i>n</i> (%)	18/37 (48.6)	12/27 (42.9)	3/6 (50)	0.99

Caractéristiques initiales

Caractéristiques initiales des patients selon la souche de BCG reçue.

	Total <i>n</i> = 40	BCG RIVM <i>n</i> = 28	Non-BCG RIVM <i>n</i> = 8	<i>P</i> value
General characteristics				
Sex (Male), <i>n</i> (%)	38/40 (95)	26/28 (92.9)	8/8 (100)	0.99
Age (years), mean (SD)	68/40 (9.4)	67/28 (10.4)	69/28 (9.8)	0.68
Recent urinary tract infection			5/34 (20.8)	
Length between the last instillation and onset of symptoms (days), median [IQR]			1/39 [0–5]	
			Moyenne = 36 j.	
<1 month, <i>n</i> (%)			35 (87.5)	
>3 months, <i>n</i> (%)			4 (10)	
Traumatic instillation, <i>n</i> (%)			18/37 (48.6)	

Physiopathologie des BCGites (2)

- **Infection microbienne vs réaction inflammatoire exacerbée?**

Physiopathologie des BCGites (2)

- **Infection microbienne vs réaction inflammatoire exacerbée?**
 - Efficacité rapportée des anti-inflammatoires seuls
 - Evolution spontanément favorable sans antibiotiques
 - Données anatomo-pathologiques / microbiologiques ?
 - Hypersensibilité : granulomes sans nécrose? mal limités? péribronchiques/bronchiolaires?
 - Infectieux : granulomes + gros? mieux formés? nécrotiques? de distribution aléatoire? Mise en évidence de *M. bovis*?

Physiopathologie des BCGites (3)

- **Atteintes pulmonaires**

- Souvent asymptomatiques voire infra-Rx (intérêt du TDM)
- **Miliaires+++ ($\approx 75\%$) > infiltrats alvéolo-interstitiels**
- Physiopathologie débattue
 - Infiltrat lymphocytaire (LBA) riche en T CD4+, sensibilisés/BCG
 - Documentation microbiologique inconstante
 - Tableaux cliniques évocateurs
 - Pneumopathie d'hypersensibilité avec précipitines sériques (+)
 - Atteintes granulomateuses (sans nécrose) multiviscérales profuses avec microbio. (-)

Tableau clinique et biologie

	Total <i>n</i> = 40	BCG RIVM <i>n</i> = 28	Non-BCG RIVM <i>n</i> = 8	<i>P</i> value		
Symptoms and presentation, <i>n</i> (%)						
Fever	40/40 (100)	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> <p>Fièvre constante AEG : 71% Sueurs : 67%</p> </div>		1		
Organ failure	8/40 (20)			0.006		
Septic shock	5/40 (12.5)			0.003		
Dyspnea	15/39 (38.5)			0.43		
Cough	11/39 (28.2)			0.99		
Expectoration	3/38 (7.9)			0.37		
Oxygen therapy	10/38 (26.3)			0.16		
Urinary tract symptoms	10/39 (25.6)			6/27 (22.2)	2/8 (25)	0.99
Cutaneous involvement	6/38 (15.4)			2/28 (7.1)	3/7 (42.9)	0.04
Splenomegaly	6/40 (15)			2/28 (14.3)	2/8 (25)	0.6
Hepatomegaly	6/40 (15)	4/28 (7.1)	3/8 (37.5)	0.06		
Icterus	2/40 (5)	0/28 (0)	2/8 (25)	0.04		
Laboratory findings, mean (SD)						
C-reactive protein (mg/L)	96.6/35 (69)	90/25 (61)	170/6 (94)	0.53		
AST (U/L)	105.1/36 (128)	65.6/25 (55)	264.1/7 (202)	0.001		
ALT (U/L)	97/36 (94)	75.9/25 (63)	203/7 (128)	0.009		
Alkaline phosphatase (U/L)	243.1/32 (245)	196.1/23 (147)	443.5/6 (419)	0.19		
GGT (U/L)	271/37 (283)	227.5/25 (211)	437.3/8 (434)	0.15		
Bilirubin (μmol/L)	16.6/34 (23)	12.1/22 (5)	34.2/8 (42)	0.73		

Tableau clinique et biologie

	Total <i>n</i> = 40	BCG RIVM <i>n</i> = 28	Non-BCG RIVM <i>n</i> = 8	<i>P</i> value
Symptoms and presentation, <i>n</i> (%)				
Fever	40/40 (100)			1
Organ failure	8/40 (20)			0.006
Septic shock	5/40 (12.5)			0.003
Dyspnea	15/39 (38.5)			0.43
Cough	11/39 (28.2)			0.99
Expectoration	3/38 (7.9)			0.37
Oxygen therapy	10/38 (26.3)			0.16
Urinary tract symptoms	10/39 (25.6)			0.99
Cutaneous involvement	6/38 (15.4)			0.04
Splenomegaly	6/40 (15)			0.6
Hepatomegaly	6/40 (15)	4/28 (7.1)	3/8 (37.5)	0.06
Icterus	2/40 (5)	0/28 (0)	2/8 (25)	0.04
Laboratory findings, mean (SD)				
C-reactive protein (mg/L)	96.6/35 (69)	90/25 (61)	170/6 (94)	0.53
AST (U/L)	105.1/36 (128)	65.6/25 (55)	264.1/7 (202)	0.001
ALT (U/L)	97/36 (94)	75.9/25 (63)	203/7 (128)	0.009
Alkaline phosphatase (U/L)	243.1/32 (245)	196.1/23 (147)	443.5/6 (419)	0.19
GGT (U/L)	271/37 (283)	227.5/25 (211)	437.3/8 (434)	0.15
Bilirubin (μmol/L)	16.6/34 (23)	12.1/22 (5)	34.2/8 (42)	0.73

SF respiratoires

Dyspnée : 38,5%

O₂ dépendance : 26%

Toux : 28%

Tableau clinique et biologie

	Total <i>n</i> = 40	BCG RIVM <i>n</i> = 28	Non-BCG RIVM <i>n</i> = 8	<i>P</i> value
Symptoms and presentation, <i>n</i> (%)				
Fever				1
Organ failure				0.006
Septic shock				0.003
Dyspnea				0.43
Cough				0.99
Expectoration				0.37
Oxygen therapy				0.16
Urinary tract symptoms				0.99
Cutaneous involvement				0.04
Splenomegaly				0.6
Hepatomegaly				0.06
Icterus				0.04
Laboratory findings, mean (SD)				
C-reactive protein (mg/L)	96.6/35 (69)	90/25 (61)	170/6 (94)	0.53
AST (U/L)	105.1/36 (128)	65.6/25 (55)	264.1/7 (202)	0.001
ALT (U/L)	97/36 (94)	75.9/25 (63)	203/7 (128)	0.009
Alkaline phosphatase (U/L)	243.1/32 (245)	196.1/23 (147)	443.5/6 (419)	0.19
GGT (U/L)	271/37 (283)	227.5/25 (211)	437.3/8 (434)	0.15
Bilirubin (μmol/L)	16.6/34 (23)	12.1/22 (5)	34.2/8 (42)	0.73

Syndrome inflammatoire biologique

Anomalies biologie hépatique ≈ 75%

Leucocyturie aseptique

Tableau clinique et biologie

	Total <i>n</i> = 40	BCG RIVM <i>n</i> = 28	Non-BCG RIVM <i>n</i> = 8	<i>P</i> value
Symptoms and presentation, <i>n</i> (%)				
Fever	40/40 (100)	28/28 (100)	8/8 (100)	1
Organ failure	8/40 (20)	3/28 (10.7)	5/8 (62.5)	0.006
Septic shock	5/40 (12.5)	1/28 (3.6)	4/8 (50)	0.003
Souches « non-RIVM » : + de défaillance d'organes / choc septique + d'atteintes cutanées et hépatiques				
Cutaneous involvement				
Cutaneous involvement	6/38 (15.4)	2/28 (7.1)	3/7 (42.9)	0.04
Splenomegaly				
Splenomegaly	6/40 (15)	2/28 (14.3)	2/8 (25)	0.6
Hepatomegaly				
Hepatomegaly	6/40 (15)	4/28 (7.1)	3/8 (37.5)	0.06
Icterus				
Icterus	2/40 (5)	0/28 (0)	2/8 (25)	0.04
Laboratory findings, mean (SD)				
C-reactive protein (mg/L)				
C-reactive protein (mg/L)	96.6/35 (69)	90/25 (61)	170/6 (94)	0.53
AST (U/L)				
AST (U/L)	105.1/36 (128)	65.6/25 (55)	264.1/7 (202)	0.001
ALT (U/L)				
ALT (U/L)	97/36 (94)	75.9/25 (63)	203/7 (128)	0.009
Alkaline phosphatase (U/L)				
Alkaline phosphatase (U/L)	243.1/32 (245)	196.1/23 (147)	443.5/6 (419)	0.19
GGT (U/L)				
GGT (U/L)	271/37 (283)	227.5/25 (211)	437.3/8 (434)	0.15
Bilirubin (μmol/L)				
Bilirubin (μmol/L)	16.6/34 (23)	12.1/22 (5)	34.2/8 (42)	0.73

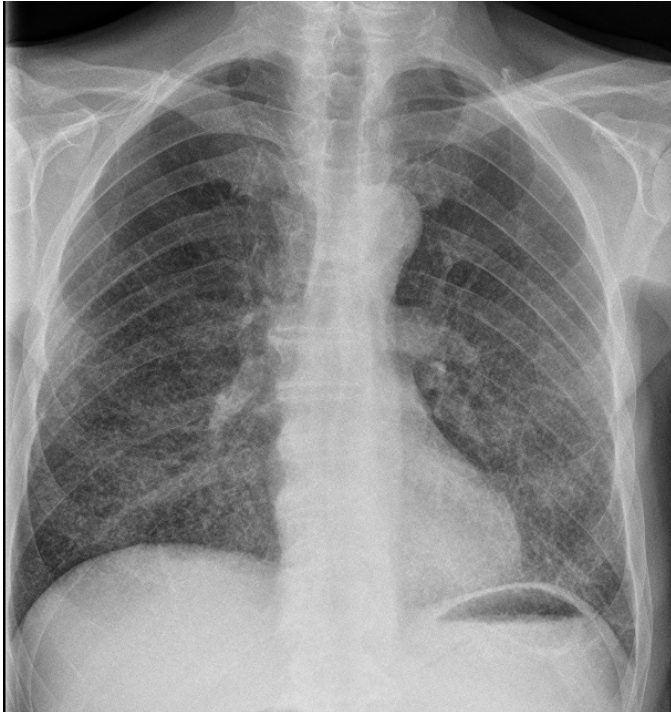
Imagerie

	Total <i>n</i> = 40	BCG RIVM <i>n</i> = 28	Non-BCG RIVM <i>n</i> = 8	<i>P</i> value
Radiological findings, <i>n</i> (%)				
Miliary	22/40 (55)	20/28 (71.4)	1/8 (12.5)	0.005
Hepatic involvement	8/39 (20.5)	2/27 (7.4)	4/8 (50)	0.016
Pleural effusion	5/40 (12.5)	4/28 (14.3)	0/8 (0)	0.99
Prostatic involvement	4/39 (10.3)	3/27 (11.1)	0/8 (0)	0.99
Renal involvement	4/39 (10.2)	2/27 (7.4)	2/8 (25)	0.22
Pericardial effusion	3/40 (7.5)	2/28 (7.1)	1/8 (12.5)	0.54
Vascular involvement	2/39 (5.1)	2/27 (7.4)	1/8 (12.5)	0.54
Bone involvement	1/39 (2.6)	0/27 (0)	1/8 (12.5)	0.23

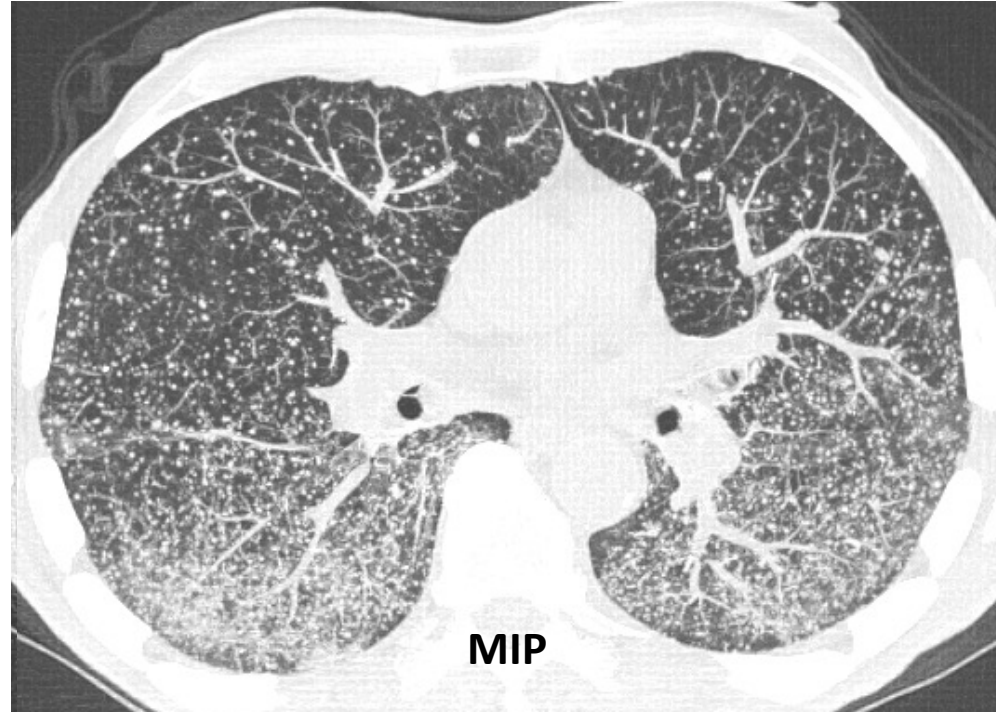
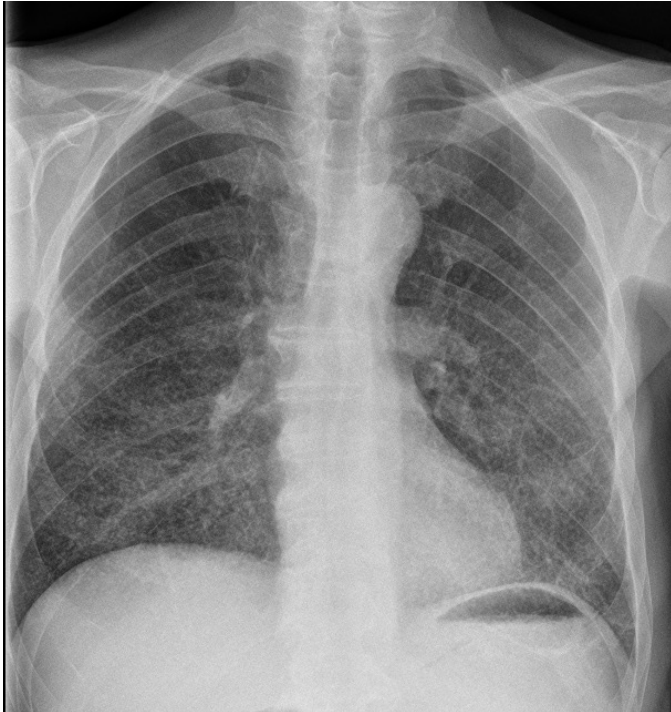
BCG-RIVM : + de miliaires

Non-RIVM : + d'atteintes hépatiques

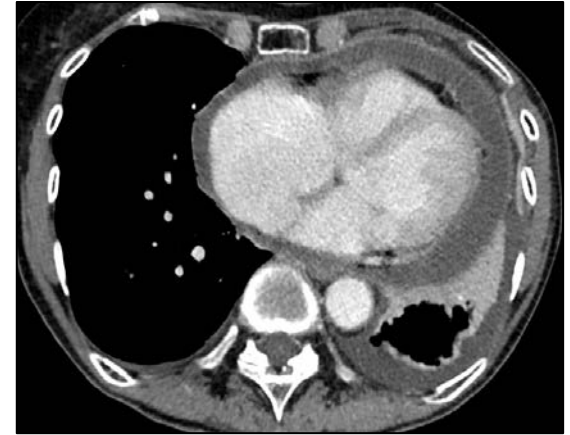
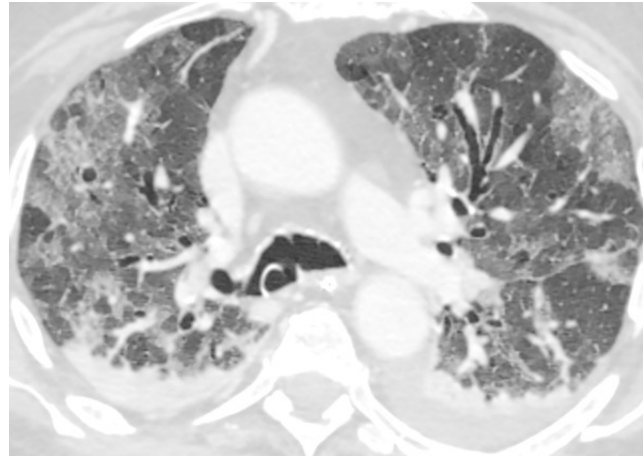
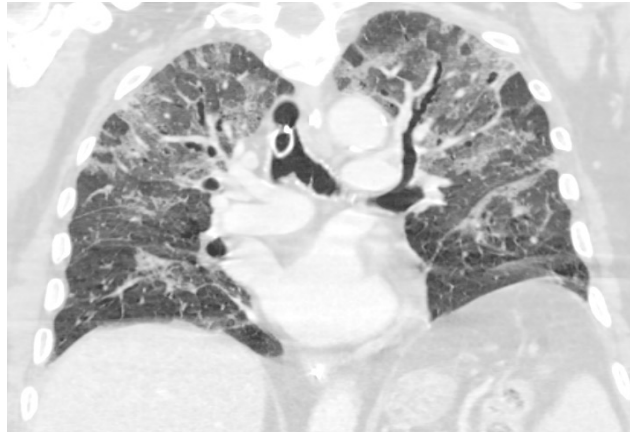
Imagerie : miliaire (55%)



Imagerie : miliaire (55%)



Imagerie



Atteinte parenchymateuse hors miliaire : 17,5%

Pleurésie : 12,5%
Péricardite : 7,5%

Microbiologie : rentable ?

Microbiologie

Echantillon	Réalisé (n)	Positif (n)	Positif (%)
BK crachats	20	2	10
LBA	12	0	0
Aspiration bronchique	3	1	33
Liquide pleural	1	0	0
BK urines	23	5	22
Hémocultures	21	2	10
Biopsie (culture)	11	3	27
Biopsie (PCR)	5	2	40
Myéloculture	3	3	100
Sang (PCR)	1	1	100
Selles (PCR)	1	1	100

Documentation microbiologique : 27,5% des cas

(11 à 48% dans la littérature, f. localisés/disséminées : 53%/38%, PCR 42%)

Microbiologie

Echantillon	Réalisé (n)	Positif (n)	Positif (%)
BK crachats	20	2	10
LBA	12	0	0
Aspiration bronchique	3	1	33
Liquide pleural	1	0	0
BK urines	23	5	22
Hémocultures	21	2	10
Biopsie (culture)	11	3	27
Biopsie (PCR)	5	2	40
Myéloculture	3	3	100
Sang (PCR)	1	1	100
Selles (PCR)	1	1	100

BK urines (+) à *M. bovis* ne permet pas d'affirmer le diagnostic de BCGite

Microbiologie

Echantillon	Réalisé (n)	Positif (n)	Positif (%)
BK crachats	20	2	10
LBA	12	0	0
Aspiration bronchique	3	1	33
Liquide pleural	1	0	0
BK urines	23	5	22
Hémocultures	21	2	10
Biopsie (culture)	11	3	27
Biopsie (PCR)	5	2	40
Myéloculture	3	3	100
Sang (PCR)	1	1	100
Selles (PCR)	1	1	100

Faible rentabilité des prélèvements respiratoires

Microbiologie

Echantillon	Réalisé (n)	Positif (n)	Positif (%)
BK crachats	20	2	10
LBA	12	0	0
Aspiration bronchique	3	1	33
Liquide pleural	1	0	0
BK urines	23	5	22
Hémocultures	21	2	10
Biopsie (culture)	11/18	3	27
Biopsie (PCR)	5	2	40
Myéloculture	3	3	100
Sang (PCR)	1	1	100
Selles (PCR)	1	1	100

Biopsies : culture toujours (+) si PCR (+)

Microbiologie

Echantillon	Réalisé (n)	Positif (n)	Positif (%)
BK crachats	20	2	10
LBA	12	0	0
Aspiration bronchique	3	1	33
Liquide pleural	1	0	0
BK urines	23	5	22
Hémocultures	21	2	10
Biopsie (culture)	11	3	27
Biopsie (PCR)	5	2	40
Myéloculture	3	3	100
Sang (PCR)	1	1	100
Selles (PCR)	1	1	100

Myéloculture si TEP+ ou cytopénie(s)

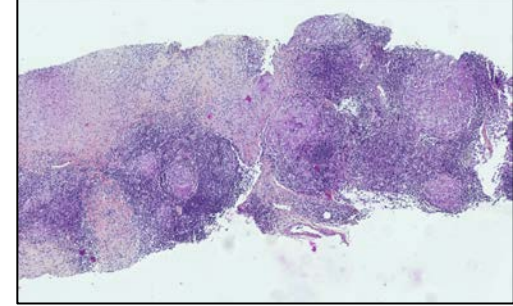
Microbiologie

Echantillon	Réalisé (n)	Positif (n)	Positif (%)
BK crachats	20	2	10
LBA	12	0	0
Aspiration bronchique	3	1	33
Liquide pleural	1	0	0
BK urines	23	5	22
Hémocultures	21	2	10
Biopsie (culture)	11	3	27
Biopsie (PCR)	5	2	40
Myéloculture	3	3	100
Sang (PCR)	1	1	100
Selles (PCR)	1	1	100

PCR(+) sur selles ou sang = seul prélèvement (+) chez ces patients

Anatomo-pathologie : + rentable ?

Anatomo-pathologie



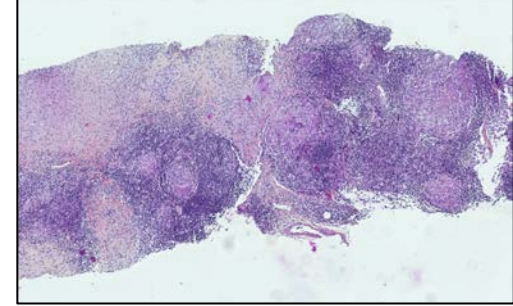
Type de biopsie	Réalisées (n)	Positives (n)	% positivité
Hépatique	6	5	83
Masse abdominale	2	2	100
Ganglionnaire	2	2	100
Cutanée	2	1	50
Bronchique	3	0	0
Transbronchique	1	1	100
BOM	1	1	100
Ovarienne	1	1	100

Biopsie(s) pratiquée(s) :
16/39 patients (41%)

Confirmation histologique
(hors tractus génito-urinaire) :
12/16 patients (75%)

**Granulomes épithélioïdes et
gigantocellulaires : 14/18 biopsies (78%)**

Anatomo-pathologie



Type de biopsie	Réalisées (n)	Positives (n)	% positivité
Hépatique	6	5	83
Masse abdominale	2	2	100
Ganglionnaire	2	2	100
Cutanée	2	1	50
Bronchique	3	0	0
Transbronchique	1	1	100
BOM	1	1	100
Ovarienne	1	1	100

Biopsie(s) pratiquée(s) :
16/39 patients (41%)

Confirmation histologique
(hors tractus génito-urinaire) :
12/16 patients (75%)

**Granulomes épithélioïdes et
gigantocellulaires : 14/18 biopsies (78%)**

Traitement

	Total <i>n</i> = 40	BCG RIVM <i>n</i> = 28	Non-BCG RIVM <i>n</i> = 8	<i>P</i> value
Patient care				
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, <i>n</i> (%)	7/40 (17.5)	2/28 (7.1)	5/8 (62.5)	0.003
Orotracheal intubation, <i>n</i> (%)	4/39 (10.3)	2/28 (7.1)	2/7 (28.6)	0.17
Use of vasoactive amines, <i>n</i> (%)	4/39 (10.3)	1/28 (3.6)	3/7 (42.9)	0.02
Treatment regimen				

Hospitalisation : 38/40 patients
Durée médiane : 23,6 j. (+/- 36,6)
Réanimation : 17,5% (Intubation : 10%)

Traitement

	Total <i>n</i> = 40	BCG RIVM <i>n</i> = 28	Non-BCG RIVM <i>n</i> = 8	<i>P</i> value
Patient care				
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, <i>n</i> (%)	7/40 (17.5)	2/28 (7.1)	5/8 (62.5)	0.003
Orotracheal intubation, <i>n</i> (%)	4/39 (10.3)	2/28 (7.1)	2/7 (28.6)	0.17
Use of vasoactive amines, <i>n</i> (%)	4/39 (10.3)	1/28 (3.6)	3/7 (42.9)	0.02
Treatment regimen				0.00

Antibiothérapie

	Total $n = 40$	BCG RIVM $n = 28$	Non-BCG RIVM $n = 8$	<i>P</i> value
Patient care				
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 (%)	7/40 (17.5)	2/28 (7.1)	5/8 (62.5)	0.003
Orotracheal intubation, n (%)	4/39 (10.3)	2/28 (7.1)	2/7 (28.6)	0.17
Use of vasoactive amines, n (%)	4/39 (10.3)	1/28 (3.6)	3/7 (42.9)	0.02
Treatment regimen				
Antimycobacterial therapy				0.29
IR, n (%)	8/40 (20)	6/28 (21.4)	0/8 (0)	
IRE, n (%)	25/40 (62.5)	17/28 (60.7)	7/8 (87.5)	
Other antibiotic combination, n (%)	7/40 (17.5)	5/28 (17.8)	1/8 (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 (%)	21/40 (52.5)	15/28 (53.6)	5/8 (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

Antibiothérapie

	Total <i>n</i> = 40	BCG RIVM <i>n</i> = 28	Non-BCG RIVM <i>n</i> = 8	<i>P</i> value
Patient care				
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, <i>n</i> (%)	7/40 (17.5)	2/28 (7.1)	5/8 (62.5)	0.002
Antimycobacterial therapy				
IR, <i>n</i> (%)			8/40 (20)	
IRE, <i>n</i> (%)			25/40 (62.5)	
Other antibiotic combination, <i>n</i> (%)			7/40 (17.5)	
Duration of antimicrobial therapy (months), mean (SD)			5.9 (2.4)	
Duration of glucocorticoid therapy (months), mean (SD)	2.6 (2.2)	2.6 (2.4)	3.1 (1.9)	0.62

Antibiothérapie

	Total <i>n</i> = 40	BCG RIVM <i>n</i> = 28	Non-BCG RIVM <i>n</i> = 8	<i>P</i> value
Patient care				
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, <i>n</i> (%)	7/40 (17.5)	2/28 (7.1)	5/8 (62.5)	0.002
Antimycobacterial therapy				
IR, <i>n</i> (%)			8/40 (20)	
IRE, <i>n</i> (%)			25/40 (62.5)	
Other antibiotic combination, <i>n</i> (%)			7/40 (17.5)	
Duration of antimicrobial therapy (months), mean (SD)			5.9 (2.4)	
Duration of glucocorticoid therapy (months), mean (SD)				0.62
Effets secondaires : 29% (cytolyse hépatique ++)				

Corticothérapie systémique

	Total <i>n</i> = 40	BCG RIVM <i>n</i> = 28	Non-BCG RIVM <i>n</i> = 8	<i>P</i> value
Patient care				
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, <i>n</i> (%)	7/40 (17.5)	2/28 (7.1)	5/8 (62.5)	0.003
Orotracheal intubation, <i>n</i> (%)	4/39 (10.3)	2/28 (7.1)	2/7 (28.6)	0.17
Use of vasoactive amines, <i>n</i> (%)	4/39 (10.3)	1/28 (3.6)	3/7 (42.9)	0.02
Treatment regimen				
Antimycobacterial therapy				0.29
IR, <i>n</i> (%)	8/40 (20)	6/28 (21.4)	0/8 (0)	
IRE, <i>n</i> (%)	25/40 (62.5)	17/28 (60.7)	7/8 (87.5)	
Other antibiotic combination, <i>n</i> (%)	7/40 (17.5)	5/28 (17.8)	1/8 (12.5)	
Duration of antimicrobial therapy (months), mean (SD)	5.9 (2.4)	5.7 (2)	6.6 (3)	0.16
Use of glucocorticoids, <i>n</i> (%)	21/40 (52.5)	15/28 (53.6)	5/8 (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

Corticothérapie systémique

	Total <i>n</i> = 40	BCG RIVM <i>n</i> = 28	Non-BCG RIVM <i>n</i> = 8	<i>P</i> value
Patient care				
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, <i>n</i> (%)	7/40 (17.5)	2/28 (7.1)	5/8 (62.5)	0.003
Orotracheal intubation, <i>n</i> (%)	4/39 (10.3)	2/28 (7.1)	2/7 (28.6)	0.17
Use of vasoactive amines, <i>n</i> (%)	4/39 (10.3)	1/28 (3.6)	3/7 (42.9)	0.02
Treatment regimen				
Antimycobacterial therapy				0.29
IR, <i>n</i> (%)	8/40 (20)	6/28 (21.4)	0/8 (0)	
IRE, <i>n</i> (%)	25/40 (62.5)	17/28 (60.7)	7/8 (87.5)	
Use of glucocorticoids, <i>n</i> (%)			21/40 (52.5)	
Duration of glucocorticoid therapy (months), mean (SD)			2.6 (2.2)	

Traitement des BCGites disséminées

- ATB anti-mycobactériens (+ anti-BGN si sepsis ++/infection urinaire)
 - Systématique si forme disséminée
 - ***M. bovis*** => **résistance naturelle au pyrazinamide**
 - Trithérapie (IRE) 2 mois puis bithérapie (IR) 4 mois
ou bithérapie (IR) 6 mois
- Corticothérapie systémique
 - Gravité clinique initiale ou mécanisme d'hypersensibilité supposé
 - Persistance des signes généraux malgré ATB
- Suspension définitive de la BCG thérapie

Tableau 3 Prise en charge des complications systémiques.

Symptômes	Traitement	Ajustement du BCG
Fièvre $\leq 38,5^{\circ}\text{C}$ pendant moins de 48 h (Classe IA) Fièvre $> 39,5^{\circ}\text{C}$ pendant moins de 12 h (Classe IIA)	Traitement symptomatique	Poursuite du BCG
Fièvre $> 39,5^{\circ}\text{C}$ pendant plus de 12 h ou $> 38,5^{\circ}\text{C}$ pendant plus de 48 h (Classe IIIA)	Bilan infectieux approfondi Traitement antituberculeux (isoniazide + rifampicine + éthambutol) \pm Corticothérapie	Arrêt définitif du BCG
Sepsis grave à BCG (Hépatite, Miliaire, Septicémie, CIVD, atteinte osseuse) (Classe IV)	Traitement antituberculeux (isoniazide + rifampicine + éthambutol) Corticothérapie forte dose	Arrêt définitif du BCG
Arthralgie/rash cutané (Classe IIIC)	AINS Antihistaminiques	Suspension du BCG

Tableau 2 Prise en charge des complications génito-urinaires.

Symptômes	Traitement	Ajustement du BCG
Cystite < 48 h (Classe IB Locaux)	Traitement symptomatique (phloroglucinol, anticholinergiques, AINS)	Poursuite du BCG
Cystite ≥ 48 h et < 7 jours (Classe IIB locaux)	Traitement symptomatique (phloroglucinol, AINS)	Poursuite du BCG Mesures de prévention
Cystite ≥ 7 jours (Classe IIIB locaux)	Traitement symptomatique (phloroglucinol, anticholinergiques, AINS) ± corticothérapie	Suspension du BCG ± Arrêt définitif du BCG
Prostatite granulomateuse symptomatique avec fièvre	Traitement anti-BCG (isoniazide + rifampicine + éthambutol) ± corticothérapie	Arrêt définitif du BCG
Orchiépididymite à germes urinaires	ATB probabiliste (ceftriaxone)	Suspension du BCG
Orchiépididymite à BCG (Classe IIIB régionaux)	Traitement anti-BCG (isoniazide + rifampicine + éthambutol) ± corticothérapie	Arrêt définitif du BCG

Pronostic de la BCGite

	Total $n = 40$	BCG RIVM $n = 28$	Non-BCG RIVM $n = 8$	<i>P</i> value
Follow-up CT scan, n (%)	$n = 23$	$n = 17$	$n = 4$	0.51
Stable or worse	5/23 (21.7)	5/17 (29.4)	0/4 (0)	
Improved	13/23 (56.5)	9/17 (52.9)	2/4 (50)	
Normalized	5/23 (21.7)	3/17 (70.1)	2/4 (50)	
Last follow-up				
Time between BCG and last follow-up (days), median [IOR]	478 [204–496]	271 [188–476]	137 [45–360]	0.09
Recovery from BCG infection, n (%)	34/40 (85)	23/28 (82.1)	7/8 (87.5)	0.59
Death, n (%)	2/40 (5)	1/28 (3.6)	1/8 (12.5)	
Resumption of urological treatments, n (%)	17/34 (51.5)	10/22 (45.4)	5/8 (62.5)	0.42
Need for cystectomy, n (%)	6/30 (20)	4/22 (18.2)	2/5 (40)	0.30
Palliative care, n (%)	5/31 (16.1)	2/21 (9.1)	1/7 (14.3)	0.99
Remission of malignancy, n (%)	17/30 (58.6)	13/21 (61.9)	3/5 (60)	0.99

Pronostic de la BCGite

Follow-up CT scan, <i>n</i> (%)					<i>n</i> = 23
Stable or worse					5/23 (21.7)
Improved					13/23 (56.5)
Normalized					5/23 (21.7)
Last follow-up					
Recovery from BCG infection, <i>n</i> (%)					34/40 (85)
Death, <i>n</i> (%)	2/40 (5)	1/28 (3.6)	1/8 (12.5)		
Resumption of urological treatments, <i>n</i> (%)	17/34 (51.5)	10/22 (45.4)	5/8 (62.5)		0.42
Need for cystectomy, <i>n</i> (%)	6/30 (20)	4/22 (18.2)	2/5 (40)		0.30
Palliative care, <i>n</i> (%)	5/31 (16.1)	2/21 (9.1)	1/7 (14.3)		0.99
Remission of malignancy, <i>n</i> (%)	17/30 (58.6)	13/21 (61.9)	3/5 (60)		0.99

Pronostic oncologique

	Total $n = 40$	BCG RIVM $n = 28$	Non-BCG RIVM $n = 8$	<i>P</i> value
Follow-up CT scan, n (%)	$n = 23$	$n = 17$	$n = 4$	0.51
Stable or worse	5/23 (21.7)	5/17 (29.4)	0/4 (0)	
Improved	13/23 (56.5)	9/17 (52.9)	2/4 (50)	
Normalized	5/23 (21.7)	3/17 (70.1)	2/4 (50)	
Last follow-up				
Time between BCG and last follow-up (days), median [IQR]	478 [204–496]	271 [188–476]	137 [45–360]	0.09
Recovery from BCG infection, n (%)	34/40 (85)	23/28 (82.1)	7/8 (87.5)	0.59
Death, n (%)	2/40 (5)	1/28 (3.6)	1/8 (12.5)	
Resumption of urological treatments, n (%)	17/34 (51.5)	10/22 (45.4)	5/8 (62.5)	0.42
Need for cystectomy, n (%)	6/30 (20)	4/22 (18.2)	2/5 (40)	0.30
Palliative care, n (%)	5/31 (16.1)	2/21 (9.1)	1/7 (14.3)	0.99
Remission of malignancy, n (%)	17/30 (58.6)	13/21 (61.9)	3/5 (60)	0.99

Pronostic oncologique

	Total $n = 40$	BCG RIVM $n = 28$	Non-BCG RIVM $n = 8$	<i>P</i> value
Follow-up CT scan, n (%)	$n = 23$	$n = 17$	$n = 4$	0.51
Stable or worse	5/23 (21.7)	5/17 (29.4)	0/4 (0)	
Improved	13/23 (56.5)	9/17 (52.9)	2/4 (50)	
Death, n (%)			2/40 (5)	
Resumption of urological treatments, n (%)			17/34 (51.5)	
Need for cystectomy, n (%)			6/30 (20)	
Palliative care, n (%)			5/31 (16.1)	
Remission of malignancy, n (%)			17/30 (58.6)	

BCGites

Complication rare de la BCG thérapie

Gravité potentielle (≠ selon souche?)

Formes disséminées / localisées

Physiopathologie débattue

Diagnostic clinico-radiologique

+/- confirmation microbio. (PCR) / anapath.

TTT des formes systémiques

Anti-mycobactériens (sans PZA) +/- ATB
standard

+/- corticothérapie systémique

Suspension définitive des instillations

Pronostic lié à celui de la néoplasie vésicale

Déclaration obligatoire à l'ARS

Déclaration à la pharmacovigilance (CRPV)

Remerciements

- Laura Levi, Matthieu Groh, Nathalie de Castro, Olivier Brun, Odile Launay, Morgan Roupret, Nicolas Veziris, Anne Bergeron, Jean-Louis Herrmann, Philippe Fraisse, Réseau des CLAT
- BCG study group : X. Argemi, A. Bergeron, F.-X. Blanc, P. Blanche, C. Bouvier, O. Brun, J.P. Calestrapout, N. de Castro, Z. De Jong, S. Dufour, A. Eden, C. Erb, P. Fraisse, J.-C. Gagnard, V. Goudet, C. Goujard, M. Groh, A. Guigon, L. Hocqueloux, T. Issoufaly, A. Kazitani, D. Laugros, O. Launay, V. Le Moing, N. Letang, L.I. Levi, F. Lucht, L. Mathé, G. Melica, A. Ménard, M. De Menthon, L. Moachon, H. Montsaint, P. Morlat, J.-M. Naccache, D. Neau, N. Nérault, M. Roupret, F. Schlemmer, T. Sené, G. Verhoest, N. Veziris, D. Vordos, F. Vuotto, B. Wyplosz, N. Yaghi.
- Nice : Nadège Parassol, Fanny Roche, Karine Risso
- Association Française d'Urologie (AFU), Amicale des Jeunes Internistes (AJI), Groupe pour l'Enseignement et la Recherche en Pneumo-Infectiologie (GREPI/SPLF), Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)