

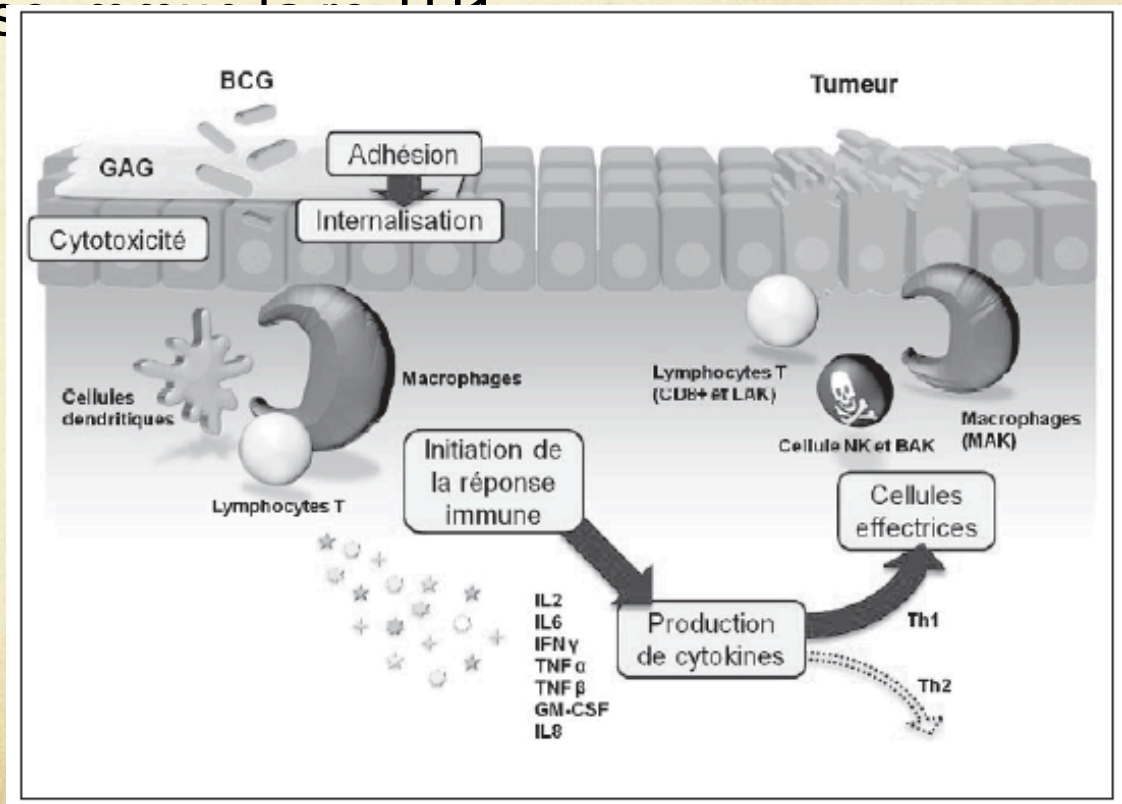
Prise en charge des infections post instillations endo- vésicales de BCG

DESC avril 2016

Albert Sotto
CHU Nîmes – Inserm U1047

La BCG thérapie (immunothérapie)

- Le BCG provient d'une souche de *Mycobacterium bovis* utilisée par Calmette et Guérin (en France : souche Connaught)
- AMM 1996 / Tumeur de vessie
- Activation de la réponse immunitaire Th1



La BCG thérapie en complément de la RTUV dans le traitement des TVNIM

4 à 6 semaines après la dernière résection

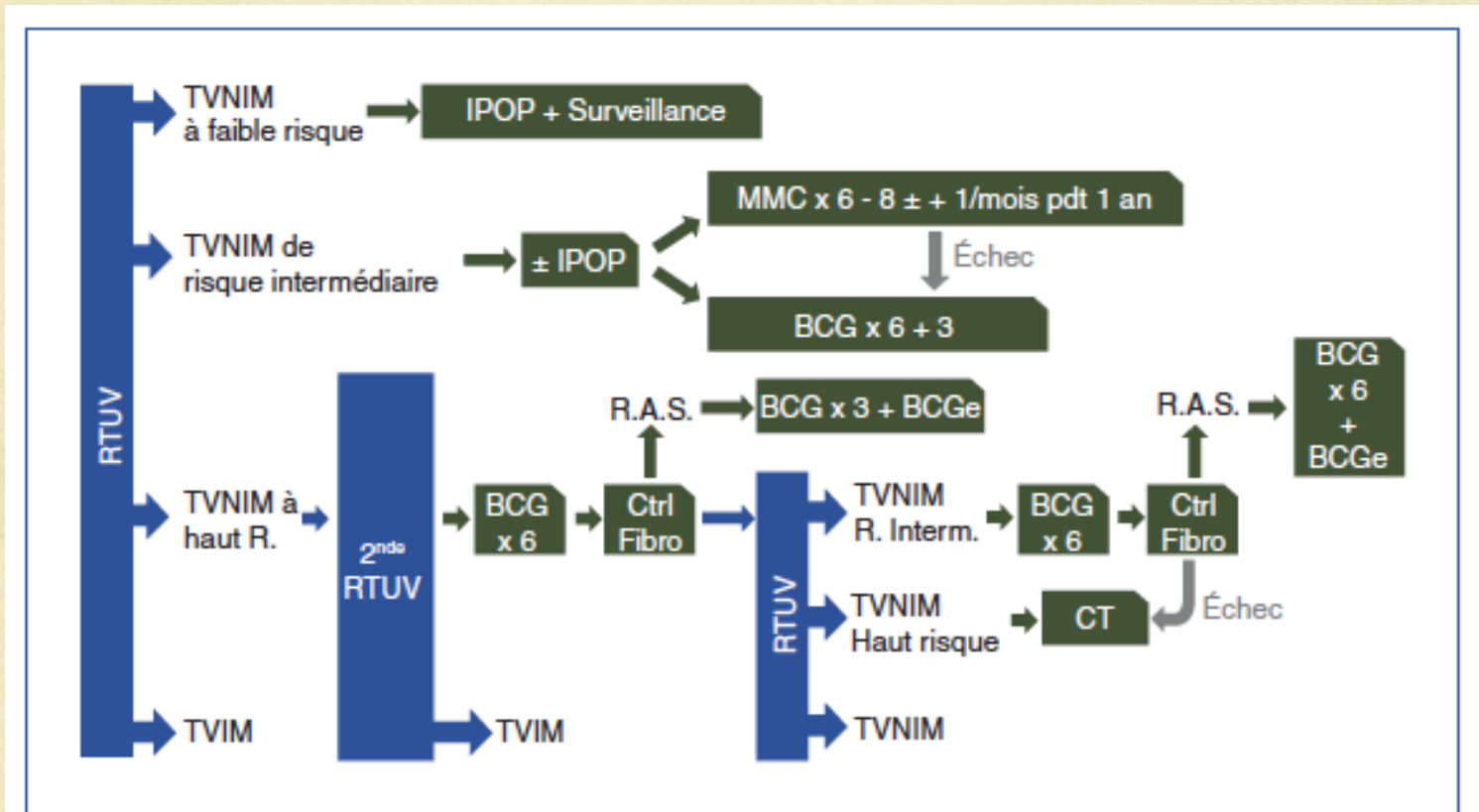


Figure 1. Algorithme thérapeutique des TVNIM.

TVNIM : tumeur de la vessie n'infiltrant pas le muscle ; TVIM : tumeur de la vessie infiltrant le muscle ; IPOP : instillation postopératoire précoce ; MMC : instillation endovésicale de mitomycine C ; BCG : instillation endovésicale de BCG ; BCGe : traitement d'entretien par BCG-thérapie ; Ctrl Fibro : cystoscopie de contrôle pour le suivi carcinologique ; CT : cystectomie totale ; Haut R. : haut risque ; R. Interm. : risque intermédiaire ; R.A.S. : rien à signaler ; REV : résection endoscopique de vessie.

Quelles sont les contre-indications de la BCG thérapie ? (I)

- Antécédents de réaction systémique au BCG
 - Réaction immunitaire de type IV
 - Atteinte granulomateuse viscérale

- Tuberculose active
 - Risque de réactivation d'une hypersensibilité de type IV (principe de l'IDR à la tuberculine)
 - Diminution de l'activité du BCG par le traitement anti-tuberculeux

Quelles sont les contre-indications de la BCG thérapie ? (II)

- Fièvre d'origine indéterminée
 - Survenant avant la BCG_T
 - Risque de ↓ de l'efficacité de la BCG_T par antibiothérapie d'une étiologie infectieuse de cette fièvre
 - La fièvre est un critère de tolérance de la BCG_T
 - contre-indication au même titre que les VVA (??)
 - Survenant en cours de BCG_T
 - BCGite ?
 - Dissémination du BCG / réaction d'hypersensibilité

Quelles sont les contre-indications de la BCG thérapie ? (III)

- Résection endoscopique récente (< 2 sem) ou KT traumatique
 - Risque ↑ de dissémination hématogène du BCG
- Cystite bactérienne
 - Risque ↑ de dissémination hématogène du BCG
 - Risque d'interaction avec les AB utilisés
- Cystite radique (?)
 - Risque ↑ de dissémination hématogène du BCG

Quelles sont les contre-indications de la BCG thérapie ? (IV)

- Déficits immunitaires
 - Déficits immunitaires primitifs ou secondaires (VIH, hémopathies, chimiothérapies anti-tumorales)
 - Risque de diffusion du BCG
 - Déficits secondaires à un traitement immunosuppresseur (transplantation d'organes, maladies inflammatoires)
 - Risque de diminution d'action du BCG

Les effets indésirables de la BCG thérapie et leur traitement

- Difficile de trouver des fréquences univoques
- Dans la littérature
 - Plusieurs études : mais définitions des EI variables ; différentes souches en cause
- Dans le « Vidal[®] »
 - Étude clinique SWOG 8507 : souche Connaught
 - Induction : 1x semaine /6semaines
 - Entretien : 1x semaine /3 semaines à M3, M6, M12, M18, M24, M30, M36 / début induction
 - Classification des effets indésirables
 - En grade
 - En fréquence (Très fréquent $\geq 10\%$; Fréquent $\geq 1\%$ et $< 10\%$; Peu fréquents $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$; Rare $\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$; Très rare $< 0,01\%$)

Fréquence des EI

- Incidence globale élevée des effets indésirables

- **EORTC study** : 1316 patients
- 62.8% EI locaux (cystite, hématurie macroscopique, infections bactériennes)
- 30.6% EI généraux (fièvre, malaise, BCGite systémique)

- Incidence faible des événements graves

- < 5% (Lamm D.L. et al., J Urol 1986, 1992)
- 4% (Perez-Jacoiste Asin M.A. et al., Medicine 2014)

- Survenue possible dès la 1^{ère} instillation à la dernière sans relation avec le nombre d'instillation : pas d'effet dose cumulée (Brosman SA et al. J Urol 1985, Decaestecker K & Oosterlinck W., Res Rep Urol 2015)

Lamm et al., J Urol 1992

Tableau I : Complications chez 2 602 patients selon différentes souches du BCG (10)

	Nombre total (%)	% Armand Frappier (718 patients)	% Tice (726 patients)	% Connaught (353 patients)	% Pasteur (325 patients)	% RIVM (129 patients)
Fièvre	75 (2,9)	3,8	4,7	4,7	0,6	2,1
Prostatite granulomateuse	23 (0,9)	1,8	1,0	0,2	0,6	-
Tuberculose pulmonaire/hépatite	18 (0,7)	0,4	0,8	0,6	1,2	0,8
Arthralgie	12 (0,5)	0,7	0,1	0,6	1,8	-
Hématurie	24 (1,0)	0,3	0,6	2,4	1,0	0,4
Rash	8 (0,3)	0,4	-	0,9	-	-
Obstruction urétrale	8 (0,3)	0,6	0,4	0,2	-	-
Épididymite	10 (0,4)	0,4	-	0,2	1,2	0,8
Vessie contractée	6 (0,2)	-	0,3	0,2	0,6	-
Abcès rénal	2 (0,1)	-	-	0,4	-	-
Septicémie	10 (0,4)	0,1	0,4	0,9	0,2	-
Cytopénie	2 (0,1)	-	0,3	-	-	-

Souches Armand Frappier (Canada); Tice (USA); Connaught (Canada); Pasteur (France); RIVM (Pays- Bas).

d'après Paradis B., Pharmactual 2002

Les effets secondaires de la BCG thérapie et leur traitement

- **Cystite**
 - **Dans les 48 premières heures**
 - Traitement symptomatique de la cystite
 - **> 48 heures**
 - ECBU
 - AINS
 - Réduction des doses de BCG
 - **> 7 jours**
 - Corticothérapie IV 0.5 à 1mg/kj + ofloxacine ou isoniazide 300mg/jour et rifampicine 600mg/jour jusqu'à résolution des symptômes
 - Arrêter définitivement la BCGthérapie
 - **Prévention**
 - Ofloxacine 200 mg 6 et 18h après la 1^{ère} miction suivant l'instillation

D'après Vidal®

Induction = peu fréquent

Entretien = fréquent (grade = 3, peu fréquent)

Les effets secondaires de la BCG thérapie et leur traitement

- **Hématurie macroscopique et si pas d'anémie ni de RVA**
 - ECBU
 - Augmentation de la diurèse
 - Report de l'instillation jusqu'à résolution de l'hématurie

- Si persistance de l'hématurie
 - Cystoscopie ; récurrence tumorale ?

D'après Vidal®

Induction = très fréquent

Entretien = très fréquent

Les effets secondaires de la BCG thérapie et leur traitement

- **Orchi-épididymite**
 - Dans les 48 premières heures suivant l'instillation
 - Ofloxacine ou ciprofloxacine
 - Persistance > 48h
 - Corticothérapie 0.5 à 1mg/kg/j pendant 15 jours maximum
 - Arrêt définitif de la BCG thérapie

Les effets secondaires de la BCG thérapie et leur traitement

○ **Prostatite**

- Isoniazide 300mg/jour et rifampicine 600mg/jour pendant 3 mois
- Corticothérapie 0.5 à 1mg/kg/j pendant 15 jours maximum
- Arrêt définitif de la BCG thérapie

Les effets secondaires de la BCG thérapie et leur traitement

- Réaction systémique et /ou fièvre > 48h
 - Hospitalisation
 - ECBU, Hémocultures, BH, RP
- Isoniazide 300mg/j + rifampicine 600mg/j + éthambutol 1200 mg/j + corticothérapie IV 0.5 à 1mg/kj + jusqu'à résolution des symptômes
- Traitement anti-tuberculeux pendant 6 mois
- Arrêt définitif de la BCG thérapie

Les effets secondaires de la BCG thérapie et leur traitement

- Arthralgies et/ou rash cutanée
 - Précocement = AINS + anti-histaminique
 - Si > 7 jours
 - Corticothérapie 0.5 à 1mg/kg/j pendant 15 jours maximum
 - Et isoniazide 300mg/j + rifampicine 600mg/j
 - Arrêt définitif de la BCG thérapie

D'après Vidal®

Arthralgie/ Myalgie/ Arthrite

Induction = peu fréquent

Entretien = fréquent (grade = 3, peu fréquent)

D'après Vidal®

Eruption cutanée

Induction = peu fréquent (grade \geq 3, peu fréquent)

Entretien = fréquent (grade = 3, peu fréquent)

Résistances aux anti-tuberculeux

TABLE 1. Susceptibilities of different BCG vaccine strains to antituberculous drugs

Antituberculous drug	Concn (µg/ml)	Susceptibility ^a of BCG strain:				
		BCG-Bulgaria (SI. 222 Sofia)	BCG-Connaught	BCG-Denmark (SSI 1331)	BCG-Japan (Tokyo 172)	BCG-Medac (RIVM from 1173-P2)
First-line antituberculous drugs						
Isoniazid	0.1	S	R	R	S	S
Isoniazid	0.4	S	S	S	S	S
Rifampin	1.0	S	S	S	S	S
Rifabutin	0.5	S	S	S	S	S
Pyrazinamide	100.0	R	R	R	R	R
Ethambutol	5.0	S	S	S	S	S
Second-line antituberculous drugs						
Ethionamide	5.0	S	R	R	S	S
Ciprofloxacin	1.0	S	S	S	S	S
Ofloxacin	1.0	S	S	S	S	S
Streptomycin	1.0	S	S	S	S	S
Amikacin	1.0	S	S	S	S	S
Kanamycin	5.0	S	S	S	S	S
Capreomycin	2.5	S	S	S	S	S

^a R, resistant; S, sensitive.

Résistances aux anti-tuberculeux

TABLE 1. Susceptibilities of different BCG vaccine strains to antituberculous drugs

Antituberculous drug	Concn (µg/ml)	Susceptibility ^a of BCG strain:				
		BCG-Bulgaria (SI. 222 Sofia)	BCG-Connaught	BCG-Denmark (SSI 1331)	BCG-Japan (Tokyo 172)	BCG-Medac (RIVM from 1173-P2)
First-line antituberculous drugs						
Isoniazid	0.1	S	R	R	S	S
Isoniazid	0.4	S	S	S	S	S
Rifampin	1.0	S	S	S	S	S
Rifabutin	0.5	S	S	S	S	S
Pyrazinamide	100.0	R	R	R	R	R
Ethambutol	5.0	S	S	S	S	S
Second-line antituberculous drugs						
Ethionamide	5.0	S	R	R	S	S
Ciprofloxacin	1.0	S	S	S	S	S
Ofloxacin	1.0	S	S	S	S	S
Streptomycin	1.0	S	S	S	S	S
Amikacin	1.0	S	S	S	S	S
Kanamycin	5.0	S	S	S	S	S
Capreomycin	2.5	S	S	S	S	S

^a R, resistant; S, sensitive.

Résistances aux anti-tuberculeux

TABLE 1. Susceptibilities of different BCG vaccine strains to antituberculous drugs

Antituberculous drug	Concn (µg/ml)	Susceptibility ^a of BCG strain:				
		BCG-Bulgaria (SI. 222 Sofia)	BCG-Connaught	BCG-Denmark (SSI 1331)	BCG-Japan (Tokyo 172)	BCG-Medac (RIVM from 1173-P2)
First-line antituberculous drugs						
Isoniazid	0.1	S	R	R	S	S
Isoniazid	0.4	S	S	S	S	S
Rifampin	1.0	S	S	S	S	S
Rifabutin	0.5	S	S	S	S	S
Pyrazinamide	100.0	R	R	R	R	R
Ethambutol	5.0	S	S	S	S	S
Second-line antituberculous drugs						
Ethionamide	5.0	S	R	R	S	S
Ciprofloxacin	1.0	S	S	S	S	S
Ofloxacin	1.0	S	S	S	S	S
Streptomycin	1.0	S	S	S	S	S
Amikacin	1.0	S	S	S	S	S
Kanamycin	5.0	S	S	S	S	S
Capreomycin	2.5	S	S	S	S	S

^a R, resistant; S, sensitive.

Réduction des EI = réduction de doses ?

BJU International (2002), 89, 671–680

Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer

J.A. MARTÍNEZ-PIÑEIRO, N. FLORES, S. ISORNA, E. SOLSONA, J.L. SEBASTIÁN, C. PERTUSA, L.A. RIOJA, L. MARTÍNEZ-PIÑEIRO, R. VELA, J.E. CAMACHO, J.L. NOGUEIRA, I. PEREIRA, L. RESEL, P. MUNTAÑOLA, F. GALVIS, N. CHESA, J.A. DE TORRES, J. CARBALLIDO, C. BERNUY, S. ARRIBAS* and R. MADERO* for CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico)

Table 1 Patient and tumour characteristics

<i>Characteristics</i>	<i>Standard arm</i>	<i>RD arm</i>	<i>Total</i>
No. of patients	252	248	500

Conclusion Overall, the RD gave similar results for recurrence and progression but with significantly less toxicity. However, patients with multifocal tumours fared better with the standard dose and there was a trend towards better recurrence rates in patients with high-risk tumours. We recommend continuing to use the standard dose for high-risk tumours, while we consider the reduced dose safe and effective for intermediate-risk lesions and for maintenance schedules.

Platinum Priority – Bladder Cancer
Editorial by J. Alfred Witjes on pp. 473–474 of this issue

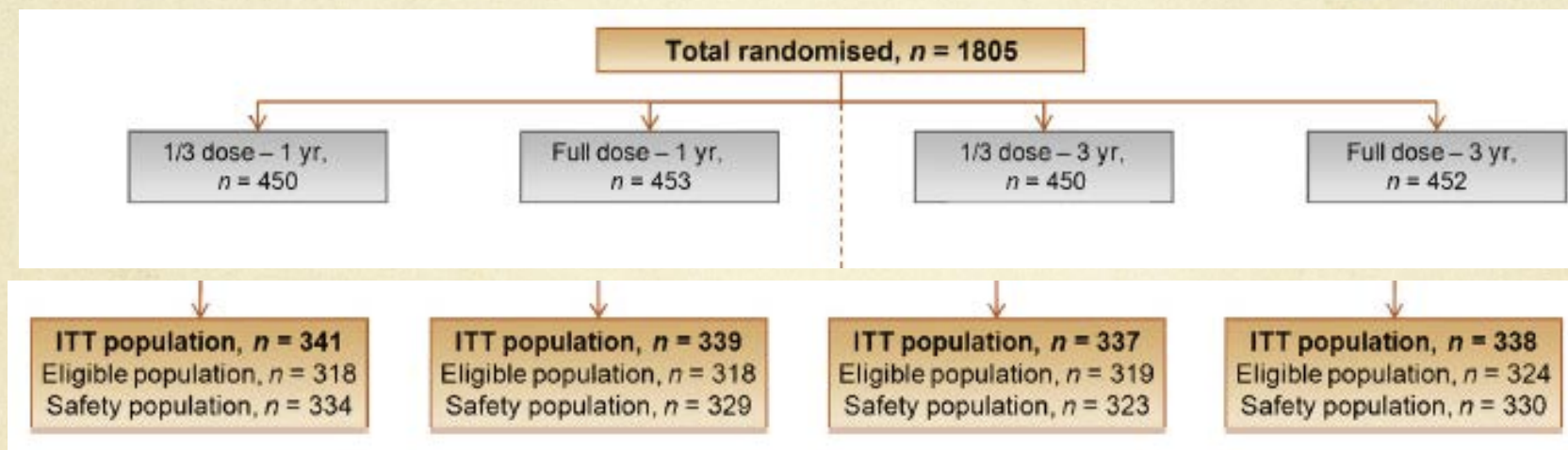
Final Results of an EORTC-GU Cancers Group Randomized Study of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin in Intermediate- and High-risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder: One-third Dose Versus Full Dose and 1 Year Versus 3 Years of Maintenance

Jorg Oddens^{a,*}, Maurizio Brausi^b, Richard Sylvester^c, Aldo Bono^d, Cees van de Beek^e, George van Andel^f, Paolo Gontero^g, Wolfgang Hoeltl^h, Levent Turkeriⁱ, Sandrine Marreaud^c, Sandra Collette^c, Willem Oosterlinck^j

Platinum Priority – Bladder Cancer
Editorial by Joan Palou on pp. 77–78 of this issue

Side Effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the Treatment of Intermediate- and High-risk Ta, T1 Papillary Carcinoma of the Bladder: Results of the EORTC Genito-Urinary Cancers Group Randomised Phase 3 Study Comparing One-third Dose with Full Dose and 1 Year with 3 Years of Maintenance BCG

Maurizio Brausi^a, Jorg Oddens^{b,*}, Richard Sylvester^c, Aldo Bono^d, Cees van de Beek^e, George van Andel^f, Paolo Gontero^g, Levent Turkeri^h, Sandrine Marreaud^c, Sandra Collette^c, Willem Oosterlinckⁱ



Conclusions: There were no differences in toxicity between 1/3D and FD. Intermediate-risk patients should be treated with FD-1 yr. In high-risk patients, FD-3 yr reduces recurrences as compared with FD-1 yr but not progressions or deaths. The benefit of the two additional years of maintenance should be weighed against its added costs and inconvenience.

Conclusions: No significant differences in side effects were detected according to dose or duration of BCG treatment in the four arms. Side effects requiring stoppage of treatment were seen more frequently in the first year, so not all patients are able to receive the 1–3 yr of treatment recommended in current guidelines.

Avant de débuter une BCG_T

- Eliminer les contre-indications
- Examen clinique
- ECBU de moins de 48h
- Biologie : NFS plaquettes, ionogramme sanguin, urée et créatininémie plasmatique, ASAT-ALAT, bilirubine libre et conjuguée
- Radiographie de thorax
- IDR 10 U de tuberculine (IMMUCYST® (chapitre : Mise en garde du Vidal®): "Le traitement intravésical par Immucyst peut induire une sensibilité à la tuberculine et compliquer l'interprétation ultérieure de tests cutanés à la tuberculine pour le diagnostic d'infection mycobactérienne. Il peut donc être souhaitable de déterminer la réactivité du patient à la tuberculine avant d'administrer Immucyst »)

Un déficit de l'immunité cellulaire étant une contre indication au traitement par BCG thérapie, une recherche de la sérologie VIH devrait être proposée systématiquement

Avant chaque instillation

- ● Examen clinique
- Evaluation des effets secondaires de l'instillation précédente
- ● ECBU de moins de 36 heures

Pour une meilleure prise en charge

- Information du patient et de son médecin traitant
- Formation de l'opérateur /
 - Respect des contre-indications
 - Instillation selon les recommandations
- Hyperhydratation post-instillation
- Prise en charge précoce des effets secondaires