

BCGite post BCG thérapie sur tumeur de vessie

BCGite - France

Emmanuel Lafont

07/03/2025



Conflit d'intérêt

- aucun

Vignette clinique

Terrain

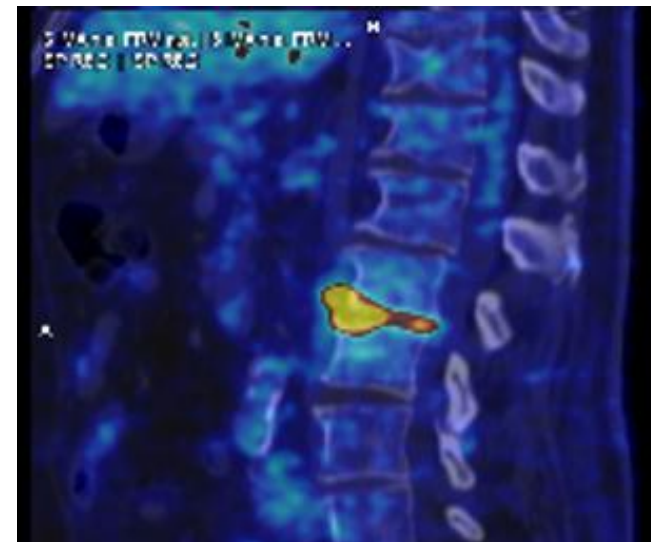
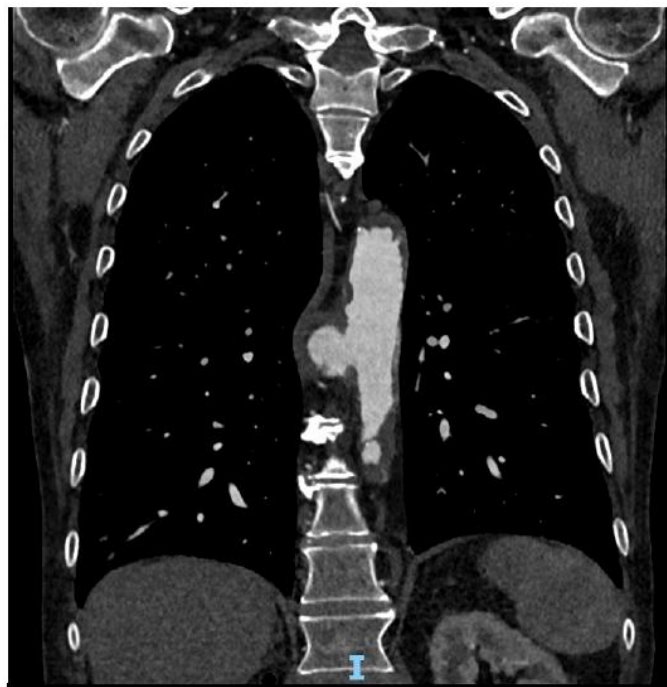
- Homme de 84 ans
- HTA, AVC, Tb, cancer de Vessie 2021 en RC

HDM

- Lombalgie progressive juin 2024
- pas de fièvre pas d'AEG
- PEC en ville de juin-novembre 2024 (AINS kiné)

Hospitalisation au SMIT

- PBDV negative (bacterio standard; 16S; BK)
- bilan sang négatif (hc, sero cox/barto, hc BK)
- ETT négative
- Pas d'indication chir au niveau rachidien
- Chirurgie de l'aortite: mise a plat allogreffe
- Mis sous C3G+dapto en post opératoire
- Finalement PCR BK + sur pièce opératoire
- Mis sous quadrithérapie anti BK



11/24 réalisation d'un TEP TAP

- Spondylodiscite L2-L3
- avec abcès psoas G
- Aortite abdominale au contact

Finalement

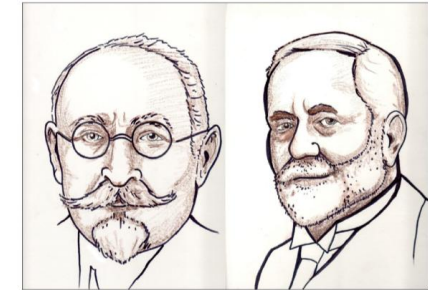
- PCR + *M bovis*
- Culture Ao + *M bovis*
- Arrêt PZA

Remarques :

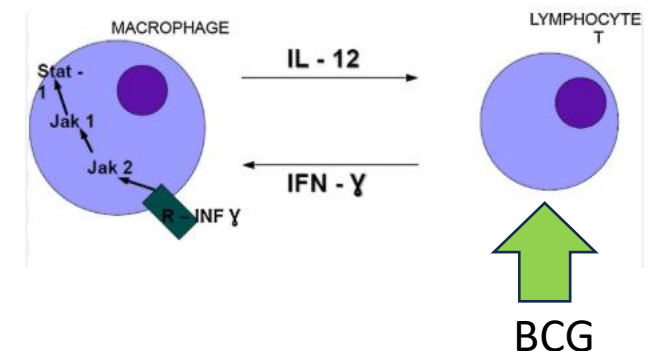
BCGite tardive (3a) : y penser +++
Pas toujours d'atteinte pulmonaire
Atteintes extra pulmonaires (Aortite +++)
PCR BK croise avec *M bovis*

Histoire

- 1885 : Robert Koch découvre le BK
- 1921 : Calmette et Guérin vaccinent le premier NN avec le BCG
- 1931 : Calmette montre, parmi 8775 enfants vaccinés que
 - Mortalité chez les vaccinés 4,6%
 - Mortalité chez les non vaccinés 16%
 - Hypothèse : le BCG protège contre la Tb et contre d'autres infections infantiles
- 1970 : Pr Morales observe que les instillations intravésicales de BCG,
 - permettaient une survie sans récurrence de 22,6 mois dans le cancer de vessie

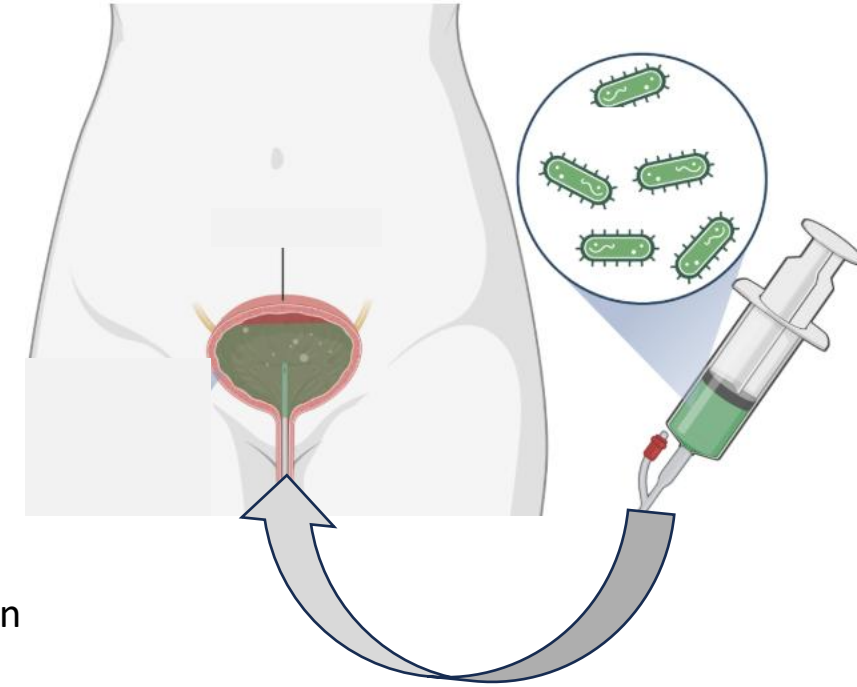


- Vaccin le plus administré chez l'homme
 - 88% des enfants (1ère année de vie) étaient vaccinés par le BCG dans le monde en 2019
 - Vaccin vivant atténué, souche de *Mycobacterium Bovis*
- Immunité spécifique anti Tb :
 - Chez enfant :
 - 70% efficacité contre la Tb (toutes formes confondues)
 - 90% efficacité contre miliaire et TB SNC
 - Moins bonne efficacité chez l'adulte (30%)
- Immunité non spécifique :
 - Immunothérapie anti cancéreuse : BCG-thérapie TVNIM
 - Diminue la mortalité infantile de 38% (% à cicatrice, % au tubertest)
 - Diminue la mortalité de 7-45 ans de 43%
 - Effet contre ADP à mycobactérie atypique, lèpre, ulcère de Buruli
 - Diminue les infections pulmonaires chez les personnes âgées



BCG-thérapie dans les cancers de vessie: principes

- **Tumeur de vessie**
 - 4% des cancers
 - 7^e cause de décès d'origine cancéreuse
 - 75% sont des TVNIM
- **Traitement des TVNIM haut risque**
 - RTUV
 - Puis BCG-Thérapie (J21)
 - BCG-MEDAC (souche RIVM) : BCG-thérapie 10^9 > Vaccin 10^6
 - sondage, vessie vide, Instillation intravésicale BCG, laisser 2h avant miction
 - Rythme des instillations
 - 1 par semaine pendant 6 semaines
 - Puis 3 instillations séparées d'une semaine à 3, 6, 12, 18, 24, 30, et 36 mois
- **Effets indésirables fréquents :**
 - Fièvre < 48h et <38*5
 - SFU < 7j
 - Plus il y a d'effets indésirables locaux, plus la BCG-T est efficace



La BCGite post BCG thérapie : généralités

- **Maladie rare** (1-5% post BCG thérapie)
 - Physiopathologie
 - Dissémination intravasculaire du BCG via lésion traumatique vésicale
 - Réaction d'hypersensibilité de type 4 (granulome souvent sans nécrose caséuse)
 - *Mycobacterium bovis* - BCG
 - PCR BK +
 - Quantiféron-
 - résistance naturelle au pirilène
 - Définitions:
 - **Forme focale** (urogénitale) : cystite ulcérée, abcès prostatique, rénal, épидидymite
 - **Forme systémique** :
 - Disséminée: miliaire, hépatite fébrile
 - Focale extra urologique : aortite, spondylodiscite
 - **BCGite précoce** < 3 mois de la dernière instillation de BCG
 - **BCGite tardive** > 1 an de la dernière instillation de BCG
- Perez-Jacoiste Medecine 2014
 - Levi Rev Mal Resp 2018
 - Larsen BJU int 2019⁷

La BCGite post BCG thérapie : prise en charge

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis

Nahid Clin Infect 2016

BCGite / Tb à *M. bovis*

- IRE 2 mois
- Puis IR 7 mois

Anti BK 9 mois



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMANDATION

Recommandations des Comités de cancérologie (CC-AFU) et d'infectiologie (CI-AFU) de l'Association française d'urologie pour la prise en charge effets indésirables et complications du BCG



Audenet et al. Prog Urol 2022

Fièvre <48h, SFU < 7j (post BCG-T)

- AINS, spasfon, anticholinergique
- maintien BCG-T

SFU > 7j, arthrite réactionnelle (post BCG-T)

- AINS, spasfon, anticholinergique
- Suspension transitoire BCG-T

BCGite, fièvre isolée > 48h (post BCG-T)

- IRE 2 mois puis IR 4 mois
- +/- corticothérapie (1 mg/kg/j 15 jours)
- contre indication définitive du BCG

Anti BK 6 mois

Problématiques

Littérature pauvre : case report et petites séries (<50)

Impression générale en France de recrudescence de cas de BCGite

- Immunothérapie ? (protocole ALBAN)
- Souche de BCG ? (medac)
- Immunodépression associée ?

Formes cliniques particulières :

- Recrudescence des cas aortites : intérêt d'inclure la recherche de BCG dans le bilan d'aortite?
- Forme très tardives post BCG (années)

Particularités thérapeutiques :

- Place de la corticothérapie ?
- Anti BK : faut il toujours les traiter? Combien de temps ?

Patients et Méthodes

« BCGite – France » Etude de cohorte rétrospective nationale multicentrique

Patients:

- Inclusion : BCGites post BCGthérapie sur cancer de vessie , diagnostiquée en France de 2013-2023
- Exclusion : tuberculose à *M. bovis* (hors BCG)

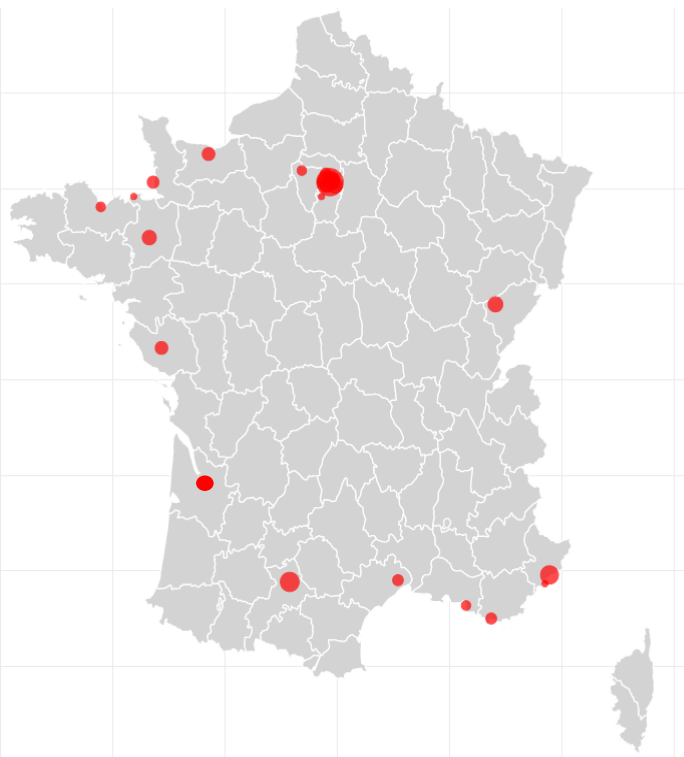
Identification des cas

- Appel à observation via les sociétés savantes (AFU, SPILF, SPLF, SNFMI, SRLF, bactériologie)
- Interrogation de la base des Centre Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)
- Codage PMSI
 - tous les K de vessie C67x, tous diagnostics confondus,
 - tous codes de tuberculoses A15x-A19x, tous diagnostics confondus,
 - Joindre les 2 fichiers, par année, sur le numéro de séjour ; jonction stricte, il faut que le RUM ait les 2 dg en même temps

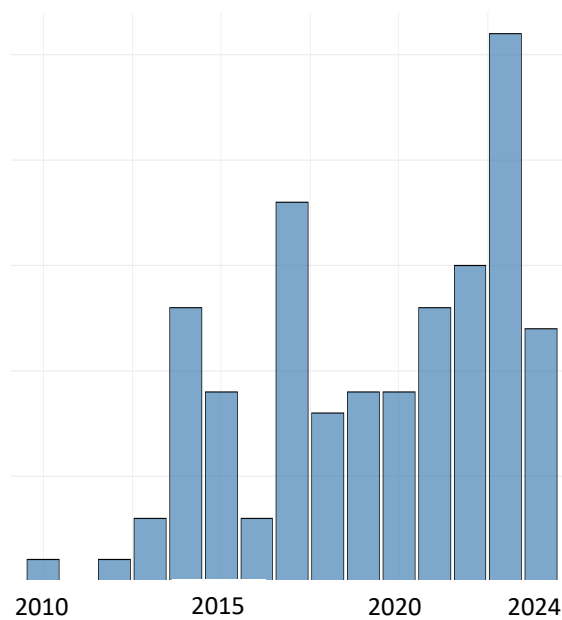
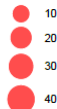
Résultats : recrutement des patients

212 cas identifiés

181 CRF complétés (au 01/03/2025)



Patients



Biais de Mémoire

Infectiologie

41.2%

Médecine
Interne

13.7%

Pneumologie

10.7%

Urologie

6.1%

Réanimation

2.3%

Chirurgie
vasculaire

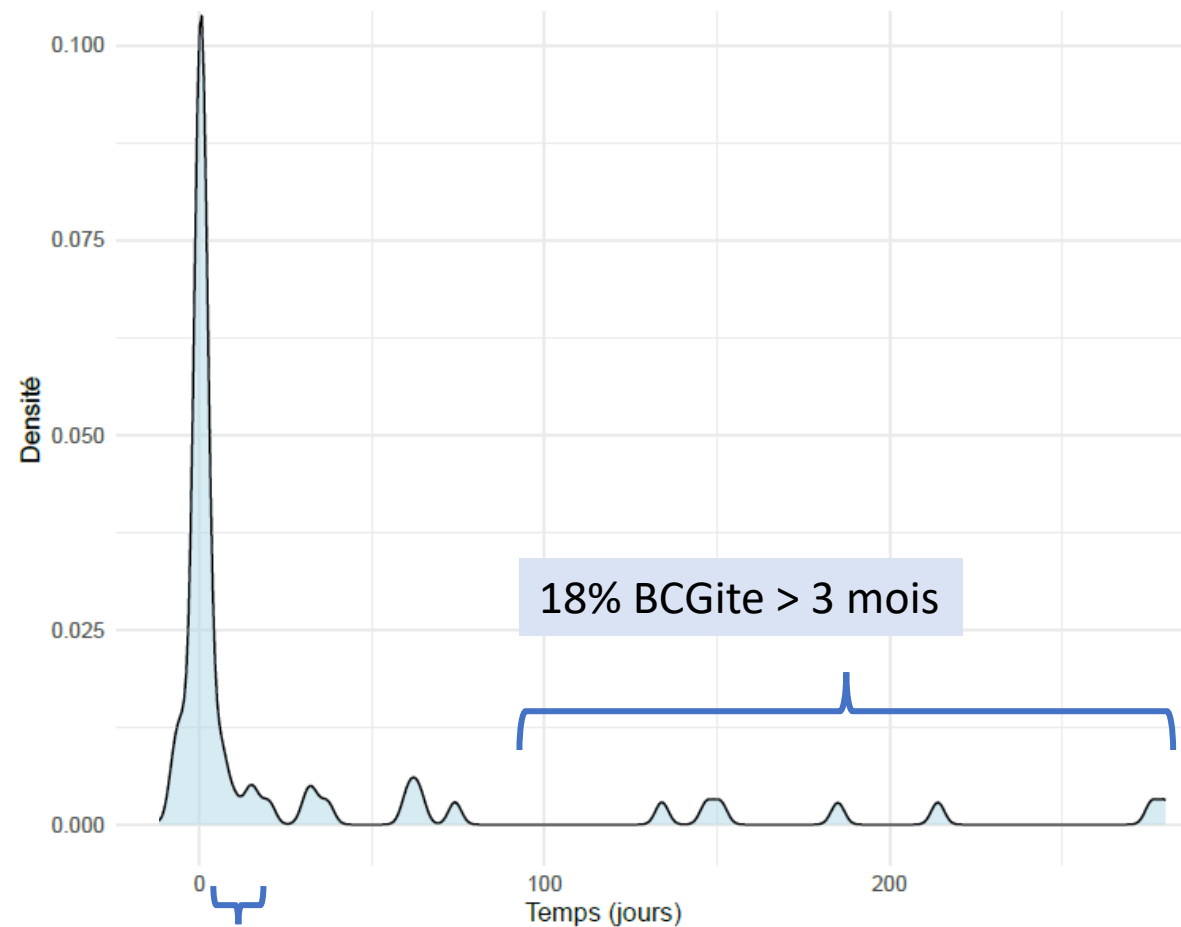
0.8%

Biais de déclaration

Résultats : données générales

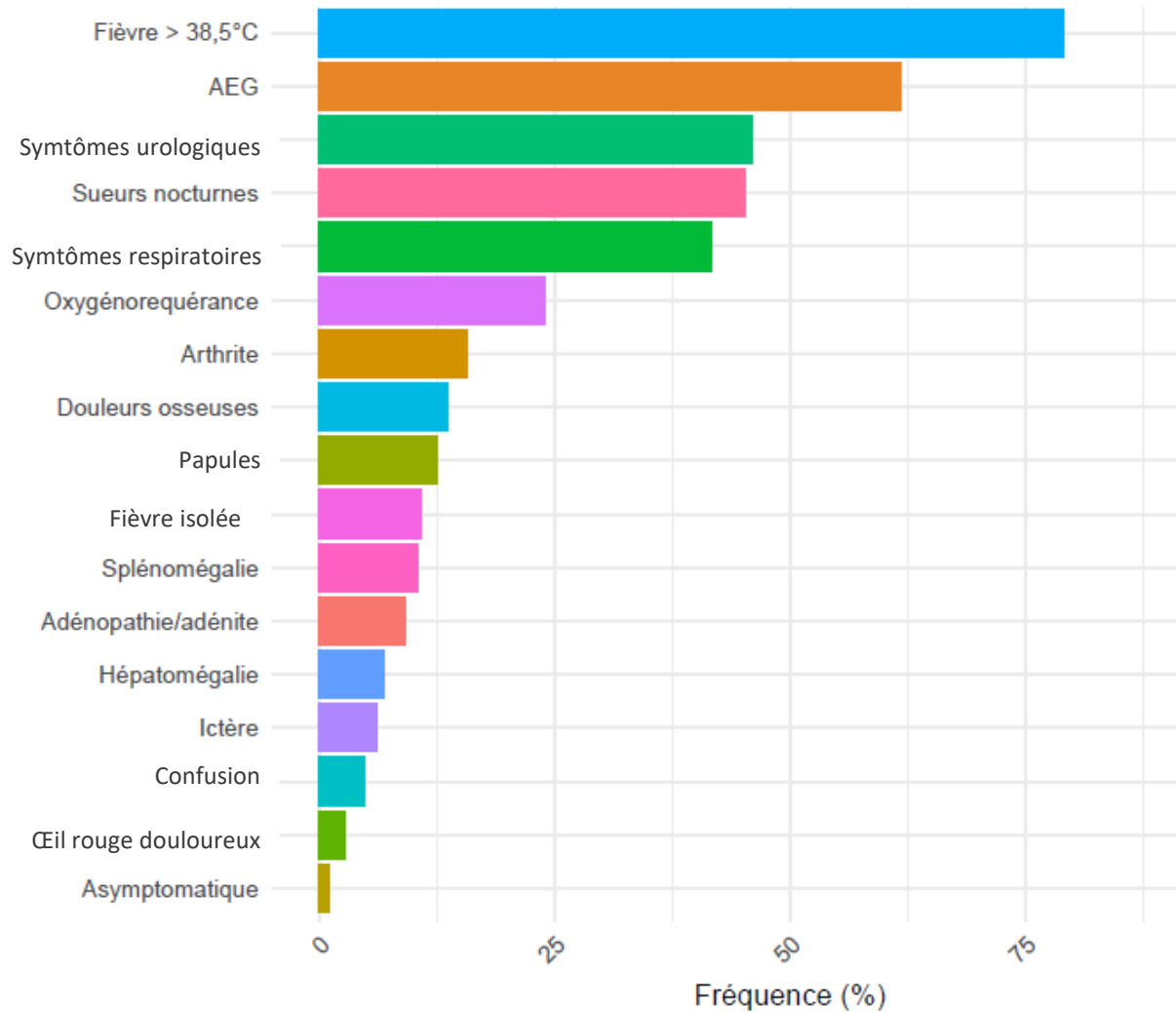
	N=181
Age médian au diagnostic	72 ans
Sexe masculin	94%
Diabète	21%
HTA	47%
AVC	10%
Immunodépression sévère	7%
Nombre médian d'instillation avant BCGite	6
Instillation traumatique	39%
Souche BCG Connaught (<i>arrêt prod 2014</i>)	22%
Souche BCG Medac	78%

Distribution temporelle entre dernière instillation et BCGite



82% BCGite < 24h

Résultats cliniques



4 clusters de symptômes:

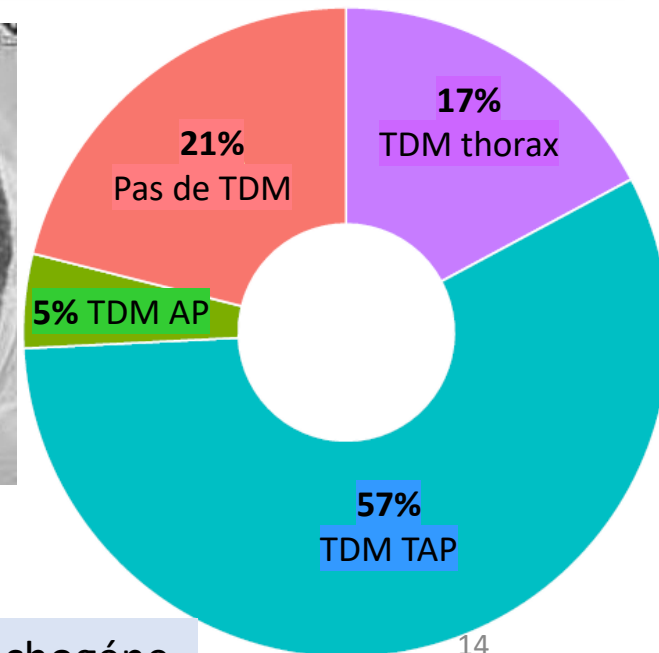
- Signes Généraux 75%
- SFU 50%
- Signes respiratoires 50%
- Signes rhumatologiques 20%



Résultats paracliniques

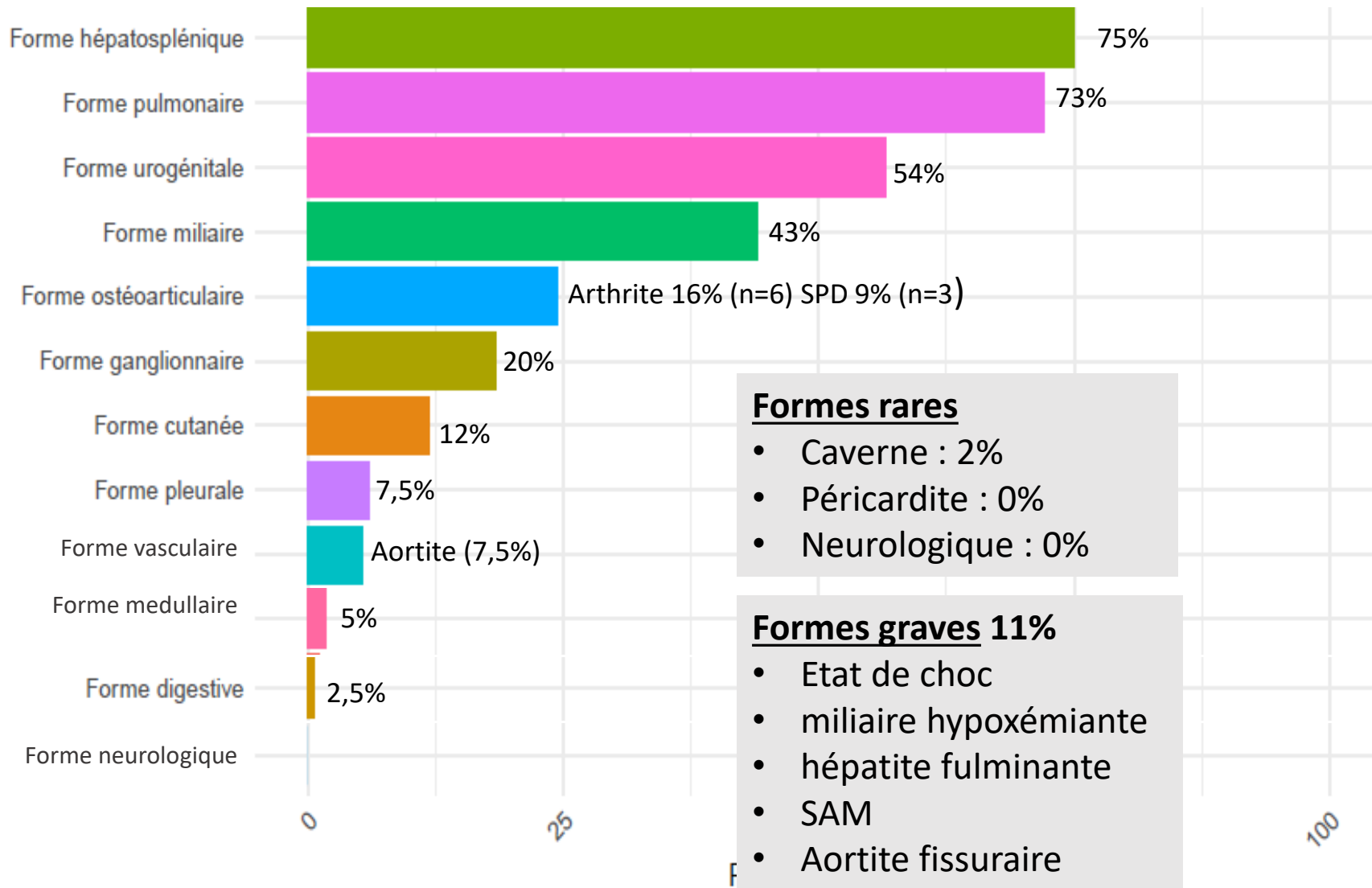
Biologie	N=181
Lymphocytes	1,1 G/l
Hémoglobine	13g/dL
Plaquettes	222 G/l
CRP	57 mg/l
Créatininémie	95uM
Cytolyse	73%
Cholestase	68%

TDM thoracique	N=127
Miliaire	43%
nodules	37%
Bronchiolite	4%
Caverne	2%



Pas/peu de dissémination bronchogène

Types d'atteintes



1-Forme disséminée

- Hépatite fébrile 75%
- Miliaire 43%
- Très Précoce (24h)
- Microbiologie – (granulomatose)

2-Forme focale urologique 54%

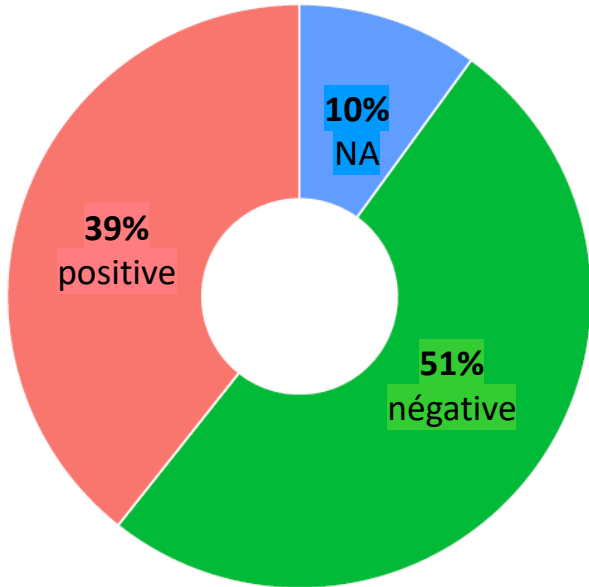
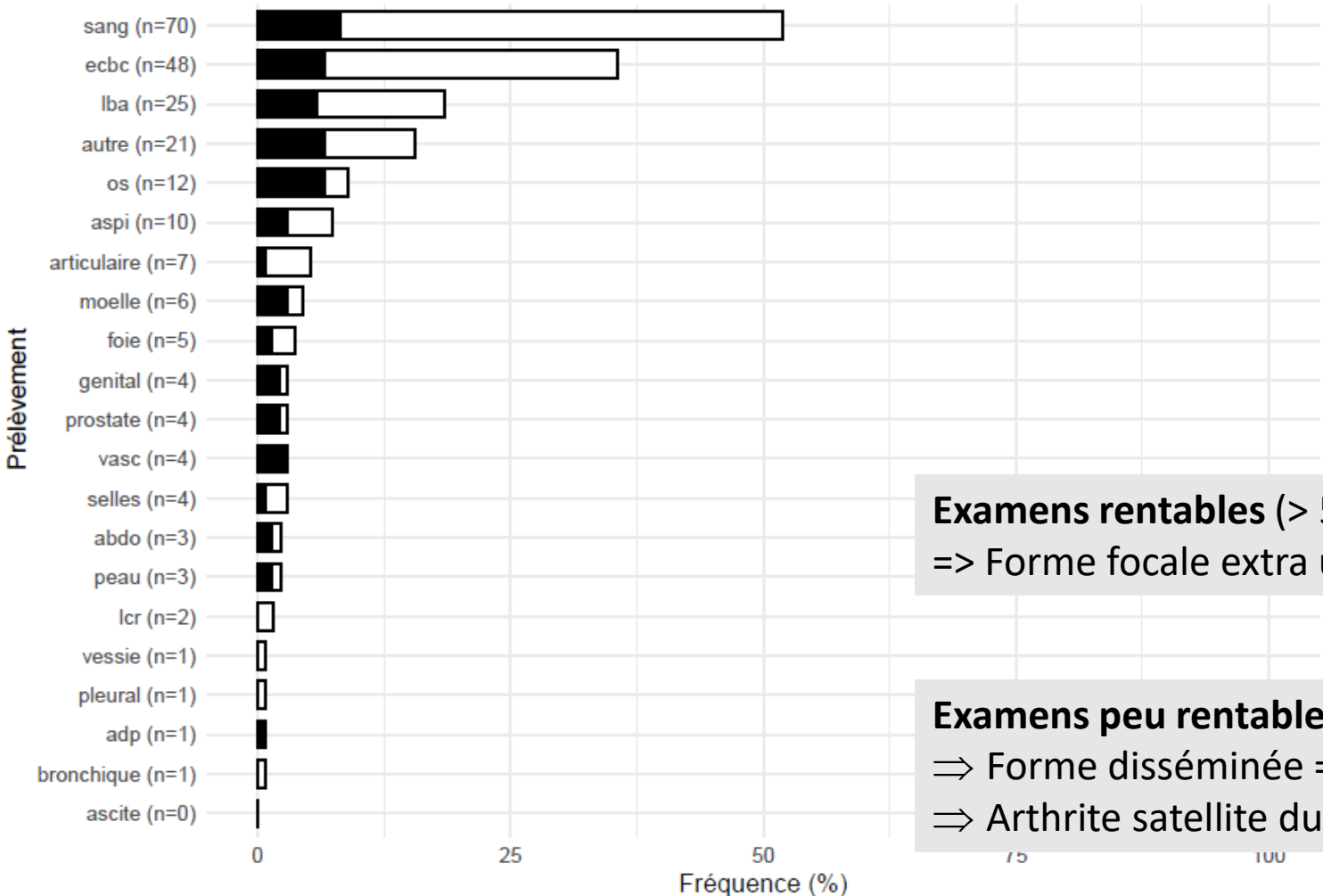
- Cystite granulomateuse
- Abscess rein/ prostate
- épididymite
- Précoce <3 mois

3- Forme focale extra urologique

- Aortite 7,5%
- Spondylodiscite 9%
- Tardive > 1 an
- Microbiologie positive

Microbiologie

Fréquence des prélèvements microbiologiques et fréquence positivité

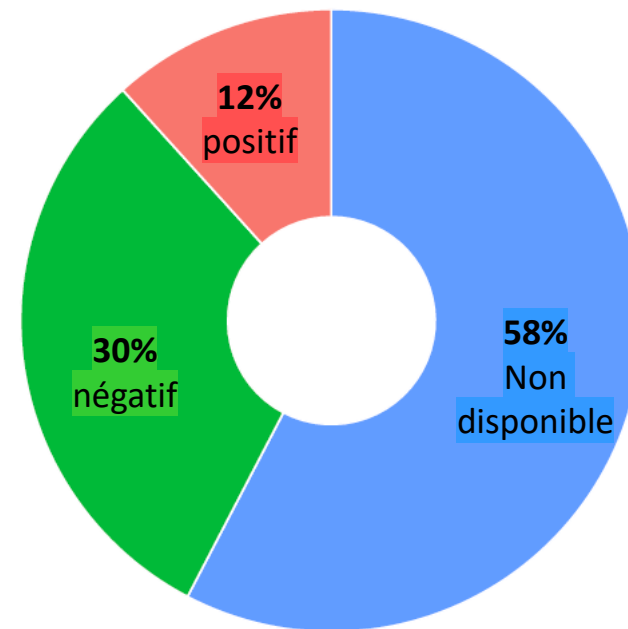
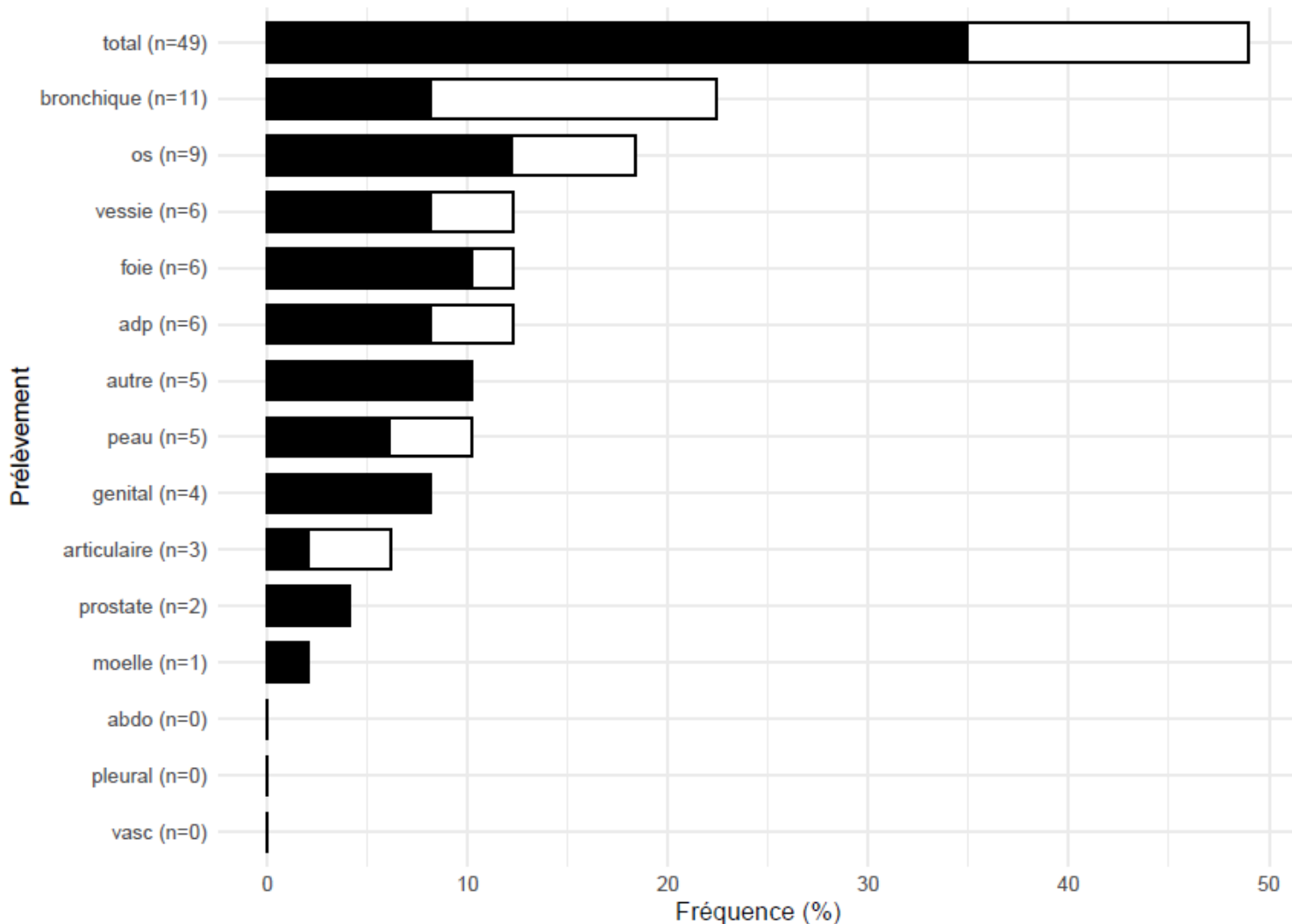


Examens rentables (> 50%) = os, Vasculaire, moelle
 => Forme focale extra urologique tardive = maladie infectieuse (Tb-like)

Examens peu rentables (< 25%) = Respiratoire, hémoc, foie, articulaire
 => Forme disséminée = granulomatose aseptique (sarcoidose-like)
 => Arthrite satellite du BCG = arthrite réactionnelle

Histologie

Fréquence des prélèvements histologiques et fréquence positivité



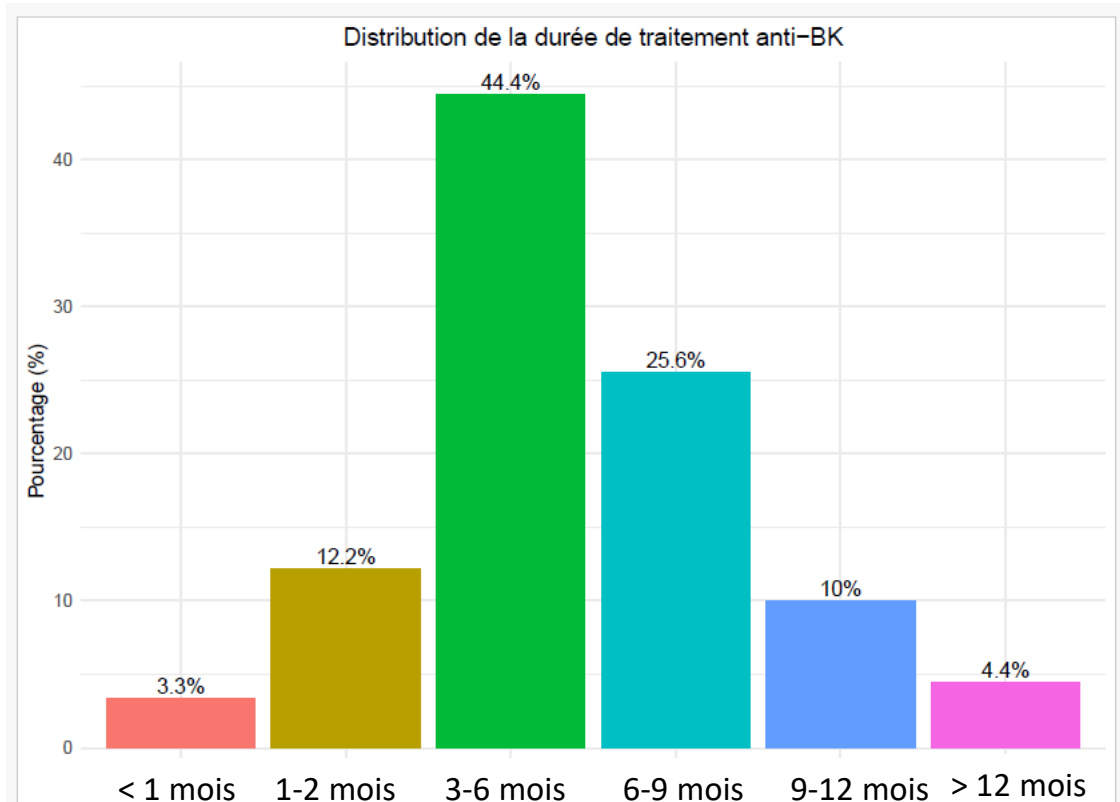
Examens rentables (> 50%)

os, ganglionnaire, cutané, hépatique (uro)
⇒ Granulome sans nécrose caséuse 75%
⇒ Moins de nécrose = moindre virulence ?

Examens peu rentables (< 25%)

Respiratoire (car dissémination hémotogène)
Articulaire (car arthrite réactionnelle)

Traitement



Réanimation 11%

- Ventilation mécanique 8%
- Amines vasoactives 10%



Anti BK 92,5%

- Médiane anti BK **6 mois**
- Schéma + fréquent : 2 mois IRE, 4 mois IR
- Etat de choc : amikacine
- PZA arrêté à culture + *M. bovis*
- Toxicité des anti BK 39% (dont 60% arrêt d'une molécule)



Traitements associés

- Corticothérapie 40%
- Chirurgie 12,5%
- Arrêt de la BCG-T 97,5%



Evolution

- Durée médiane de suivi 12 mois
- Formes grave avec admission en réanimation 11%
- Décès en fin de suivi 17%
 - 3% de décès attribuable à la BCGite
 - 14% Décès attribuable au cancer
- Suivi de la BCGite
 - 97% de guérison à M6
 - 0% Rechute de BCGite**
- Suivi du cancer de Vessie
 - 97% arrêt de la BCG-T
 - 80% Surveillance active
 - 50% Rechute tumeur de vessie**
 - 17% Chimiothérapie systémique
 - 25% Cystectomie / bricker

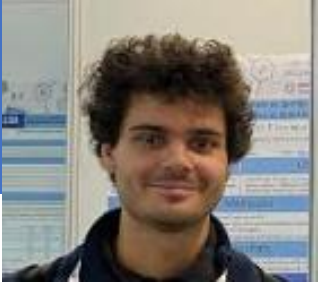
Analyse multivariée: Facteurs associés à la réanimation

Variable	Odds_Ratio	CI.Interval	P_Value
Age > 75 ans	0.28	[0.06 - 1.24]	0.09
duree_instill_total < 60 jours	4.14	[1.11 - 15.44]	0.03
Oxygénorequérance	25.80	[6.23 - 106.92]	0.00
Atteinte cutanée	2.31	[0.46 - 11.66]	0.31
atteinte vasculaire	7.69	[1.33 - 44.58]	0.02
Ictère	8.80	[1.18 - 65.33]	0.03
microbiologie_positive	2.17	[0.57 - 8.17]	0.25
hemoculture_positive	3.43	[0.49 - 23.81]	0.21

Mortalité attribuable à BCGite	N=5
Age	77 ans
Délai BCGite - Décès	46 jours
Miliaire	100%
Hépatite	100%
Etat de choc	20%
Hémoculture BK +	40%
Prélèvement respiratoire +	40%
Trithérapie anti BK	100%
Corticothérapie	80% ¹⁹

Conclusion – BCGite post BCG-thérapie

- Maladie rare 1-5% des BCG-thérapie
- 3 formes nosologiques
 - **Forme disséminée** (70%): Hépatite fébrile +/- Miliaire; +/- grave; très Précoce (24h); Microbiologie – (sarcoidose-like)
 - **Forme focale urologique** (50%): cystite granulomateuse +/- abcès rein/prostate; Précoce (<3 mois); Microbiologie +
 - **Forme focale extra urologique** (<10%): Aortite, Spondylodiscite 9%; Tardive (> 1 an); Microbiologie + (Tb-like)
 - Evoquer plutôt Tuberculose que BCGite si méningite, si caverne, si péricardite
- Pronostic
 - 11% passage en réanimation; Facteurs de risque: ictère, hypoxémie, aortite, délai entre 1^e BCG-T et BCGite <60j
 - **Pronostic surtout lié au cancer de vessie** : 50% de rechutes; 25% cystectomie; 14% décès lié au cancer
 - Infection liée à une souche atténuée : Mortalité attribuable 3% ; Rechute 0%; Forme neurologique 0%
- Traitement
 - Anti BK : 6 mois au max; 3 mois si microbio négative ? (ITL-like)
 - Corticoïdes: si forme grave; si oxygénothérapie, si SFU important
 - Faut il réellement contre indiquer la BCG-thérapie après une BCGite ?



Merci

T. Guilhou, E. Ewig, A. Lillo-Lelouet, C. Piau, E. Polard, L. Triquet, M. Dubert, C. Chollet, M. Jachym, A. Masson-lecompte, F. Roborel, H. Guet-Revillet, Y. Neuzillet, D. Malandain, L. Chouchana, J. Pastre, J. Charriot, E. Canoui, C. Charlier, C. Verdet, M. Dupont, A. Lebreton, AL. Houist, F. Audenet, B. Pilmis, J. Anract, B. Douvry, M. Reveillon-istin, F. Busato, J. Walcke, P. Callard, F. Schlemmer, N. Belaube, F. Mechai, A. Dinh, G. Pignot, N. Veziris, AL. Roux, K. Bouiller, L. Levi

