

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2000

THESE N° : 191.

**LES INFECTIONS EXTENSIVES DUES AU BCG
UTILISE DANS LE TRAITEMENT
DES TUMEURS VESICALES.**



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 04 janvier 2000

Par

CHRISTINE CHANGEUR

Epouse PENICAUD

Née le 28 avril 1969 à La Rochefoucauld (Charente)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le professeur DENIS.....	Président
Monsieur le professeur COLOMBEAU.....	Juge
Monsieur le professeur GASTINNE.....	Juge
Monsieur le professeur WEINBRECK.....	Juge
Monsieur le docteur MARTIN.....	Juge
Monsieur le docteur PFEIFER.....	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ACHARD Jean-Michel
ADENIS Jean-Paul * (C.S)
ALAIN Luc (C.S)
ALDIGIER Jean-Claude
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)
ARNAUD Jean-Paul (C.S)
BARTHE Dominique
(C.S)
BEDANE Christophe
BENSAID Julien
BERTIN Philippe
BESSEDE Jean-Pierre
BONNAUD François (C.S)
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)
BORDESSOULE Dominique (C.S)
BOULESTEIX Jean (C.S)
BOUTROS-TONI Fernand
CATANZANO Gilbert
CHARISSOUX Jean-Louis
CLAVERE Pierre
COGNE Michel
COLOMBEAU Pierre (C.S)
CORNU Elisabeth
CUBERTAFOND Pierre (C.S)
DARDE Marie-Laure (C.S)
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)
DENIS François (C.S)
DESCOTTES Bernard (C.S)
DUDOGNON Pierre (C.S)
DUMAS Jean-Philippe
DUMAS Michel (C.S)
DUMONT Daniel
DUPUY Jean-Paul (C.S)
FEISS Pierre (C.S)
GAINANT Alain
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S)
HUGON Jacques (C.S)
LABROUSSE Claude

PHYSIOLOGIE
OPHTALMOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
DERMATOLOGIE
CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
THERAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
PEDIATRIE
BIostatistique ET Informatique MEDICALE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
ORTHOPEDIE
RADIOTHERAPIE
IMMUNOLOGIE
UROLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
PARASITOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ANATOMIE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
UROLOGIE
NEUROLOGIE
MEDECINE DU TRAVAIL
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
REEDUCATION FONCTIONNELLE

LABROUSSE François (C.S)
LASKAR Marc (C.S)
LEGER Jean-Marie (C.S)
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
MABIT Christian
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNEGREGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIROT Patrice (C.S)
VIGNON Philippe
WEINBRECK Pierre (C.S)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE- ECONOMIE DE LA SANTE - PREVENTION
MEDECINE INTERNE
CARDIOLOGIE
REANIMATION MEDICALE
MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A PHILIPPE, mon mari,

Pour tout ce qui nous unit.

A ROMAIN, mon fils,

Pour l'amour qu'il me donne.

A MES PARENTS,

Pour la patience et le soutien dont ils ont fait preuve.

A MA GRAND MERE,

Avec toute mon affection.

A TOUTE MA FAMILLE.

A MA BELLE MERE,

Avec toute mon estime.

A MARTINE,

Pour son soutien constant.

A RAYMOND ET NICOLE,

Pour leur gentillesse.

A TOUS MES AMIS.

**A NOTRE PRESIDENT
DE
THESE.**

Monsieur le Professeur François DENIS
Bactériologie virologie
Biologiste des hôpitaux
Chef de service

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse.
Vous nous avez réservé dans votre service un accueil
chaleureux.

Puisse ce travail témoigner de notre gratitude et marquer
notre reconnaissance pour votre disponibilité.

**A NOTRE JURY
DE THESE**

Monsieur le Professeur Pierre COLOMBEAU

Urologie

Chirurgien des hôpitaux

Chef de service

Nous avons pu apprécier la qualité de votre enseignement. Vous nous faites l'honneur d'être membre du jury. Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le professeur Hervé GASTINNE

Réanimation médicale

Médecin des hôpitaux

Chef de service

Vous nous faites le grand plaisir d'accepter de juger ce travail.
Nous avons eu la chance de pouvoir apprécier vos grandes
qualités pédagogiques et votre compétence.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre
reconnaissance.

Monsieur le Professeur Pierre WEINBRECK

Maladies infectieuses

Médecin des hôpitaux

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Vous nous avez réservé dans votre service un accueil bienveillant et nous avons pu bénéficier de la qualité de votre enseignement. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance toute particulière.

Monsieur le Docteur Christian MARTIN

Bactériologie Virologie

Praticien Hospitalier

Vous nous avez dirigé dans ce travail avec patience et attention. Vous nous avez toujours prodigué vos conseils avec gentillesse.

Veillez recevoir ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

Monsieur le Docteur PFEIFER

Urologue

Nous vous sommes reconnaissant d'avoir bien voulu
accorder un intérêt à notre travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre estime et de
notre respect.

Nous remercions sincèrement l'ensemble des services des maladies infectieuses, de réanimation polyvalente et de médecine interne A, pour nous avoir permis de consulter le dossier des patients que nous avons rapportés dans notre étude.

Nous remercions également :

le Pr. Saliou de Pasteur Mérieux Connaught pour les précisions et la documentation fournie,

le Docteur Vincent de l'institut Pasteur pour les caractéristiques fournies sur les différentes souches de BCG,

l'AFSSAPS pour les éléments de pharmacovigilance fournis,

l'Unité CNRS EP118 Immunopathologie des infections microbiennes qui a participé au financement de ce travail.

PLAN

I. INTRODUCTION.

II. LES CANCERS VESICAUX.

1. QUELQUES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.
2. CLASSIFICATION.
 - 2.1. tumeurs superficielles.
 - 2.2. tumeurs infiltrantes.
 - 2.3. classification histologique.
 - 2.4. le carcinome in-situ.
 - 2.5. classification TNM de l'extension.
3. LES FACTEURS PRONOSTIQUES DES TUMEURS DE VESSIE.
 - 3.1. le stade.
 - 3.2. le grade.
 - 3.3. autres facteurs pronostiques.
4. TRAITEMENT DES TUMEURS DE VESSIE SUPERFICIELLES.
 - 4.1. la résection endoscopique.
 - 4.2. les instillations endovésicales.
 - 4.3. la chirurgie.

III. LE BCG.

1. HISTORIQUE.
2. LES SOUCHES UTILISEES.
3. LES DIFFERENTES PREPARATIONS.
4. DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE DES INFECTIONS A BCG.
 - 4.1. les prélèvements.
 - 4.2. Etapes diagnostiques au laboratoire.

IV. IMMUNOTHERAPIE ANTI-CANCEREUSE ET BCG.

1. HISTORIQUE.
2. INDICATIONS DE LA BCG-THERAPIE ENDOVESICALE.
3. LES CONTRE- INDICATIONS.
4. LE MODE D'ADMINISTRATION.
5. MODALITES DE TRAITEMENT.
6. LES RESULTATS DE LA BCG-THERAPIE DANS LES TUMEURS VESICALES.
 - 6.1 résultats de quelques études d'après la littérature.
 - 6.2 commentaires.

6.3 comparaison avec les autres traitements locaux.

7. PHYSIOPATHOLOGIE.

7.1. mécanismes non immunologiques.

7.2. mécanismes immunologiques.

a) phase d'adhésion.

b) phase d'intériorisation.

c) la réaction immunitaire.

d) sur le plan histologique.

e) les mécanismes d'action du BCG.

8. LES COMPLICATIONS DE LA BCG-THERAPIE INTRAVESICALE.

8.1. les complications locales.

8.1.1. les signes d'irritation vésicale.

8.1.2. cystite.

8.1.3. Hématurie.

8.1.4. toxicité locale.

8.2. Les complications locorégionales.

8.2.1. orchépididymite.

8.2.2. prostatite granulomateuse.

8.2.3. lymphadénite granulomateuse.

8.2.4. abcès rénal.

8.3. Les réactions allergiques.

8.3.1 le RASH cutané.

8.4. Les complications systémiques ou BCGites.

- 8.4.1. la fièvre.
- 8.4.2. le syndrome pseudo grippal.
- 8.4.3. l'atteinte pulmonaire et hépatique.
- 8.4.4. arthrites et arthralgies.
- 8.4.5. l'atteinte osseuse.
- 8.4.6. l'atteinte médullaire.

8.5. les rares complications dont la responsabilité du BCG est incertaine.

8.6. la forme grave.

9. PREVENTATION DES COMPLICATIONS GRAVES.

V. CAS.CLINIQUES.

OBSERVATION N°1.

OBSERVATION n°2.

OBSERVATION N°3.

VI DISCUSSION.

VII CONCLUSION.

VIII REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

IX. TABLE DES MATIERES.

INTRODUCTION

Dans 80% des cas, les tumeurs vésicales sont des tumeurs superficielles pour lesquelles le traitement est avant tout conservateur de la vessie.

La résection endoscopique de toute lésion visible reste le traitement de référence. Cependant, deux tiers de ces tumeurs vont poser un problème de récurrence locale et, un tiers vont récidiver sur un mode infiltrant. C'est pourquoi, des traitements complémentaires sont proposés afin d'empêcher d'une part la récurrence, et, d'autre part, la progression de la tumeur vers un grade plus élevé de malignité.

On retient aujourd'hui deux principaux types de traitements utilisés en instillations endovésicales : la chimiothérapie utilisant la Mitomycine C et l'immunothérapie par le bacille de Calmette et Guérin (BCG).

Les instillations endovésicales de BCG sont pratiquées depuis les travaux de Morales en 1976.

Après des généralités sur les tumeurs vésicales et les souches de BCG, nous ferons le point sur les indications actuelles de la BCG-thérapie, et rappellerons les principales études justifiant son mode d'action et son usage thérapeutique.

A partir des observations de 3 patients qui ont chacun présenté des effets indésirables du traitement, nous développerons les complications fréquentes qui peuvent survenir et notamment celles qui présentent un caractère de gravité pouvant mettre en jeu la vie du patient.

Le bon usage et la reconnaissance des limites de la prophylaxie endovésicale seront discutés.

LES CANCERS VESICAUX

1 QUELQUES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

Les tumeurs de vessie sont responsables chaque année en France de 2000 décès chez l'homme et 800 chez la femme. Aux Etats Unis, on compte approximativement 10000 décès/an (28).

Comme pour tous les cancers de l'adulte, le taux de mortalité par tumeur de vessie croît avec l'âge. Il passe de 1/100000 habitants à l'âge de 45 ans à 1/1000 habitants à l'âge de 80 ans (42).

Dans le monde entier, les tumeurs de vessie sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme, et l'incidence est plus élevée dans les pays industrialisés (1).

Les données épidémiologiques des tumeurs de vessie montrent l'importance toute particulière qu'ont le tabac et les carcinogènes industriels (toluidine, métylène, benzidine) dans l'initiation de ces tumeurs. Les professions exposées sont les métiers de la teinture, du caoutchouc type goudron et de la métallurgie (1, 66). Une exposition de 2 ans dans une industrie à haut risque, peut suffire pour entraîner l'apparition d'une tumeur (42).

2 CLASSIFICATION :

Les tumeurs de vessie sont divisées en 2 groupes, les tumeurs superficielles et les tumeurs infiltrantes, en fonction de leur pénétration dans la paroi vésicale. Ces deux groupes ont des traitements et un pronostic très différent. Pour les décrire, la classification TNM 1997 est la plus employée actuellement (voir figure1).

2.1 Les tumeurs superficielles (80% des tumeurs de vessie) :

Leur pénétration ne dépasse pas le chorion de la muqueuse.

- PTa, limitée à la muqueuse.
- PT1, atteint le chorion sans le dépasser.

2.2 Les tumeurs infiltrantes (20% des tumeurs de vessie) :

- PT2a, atteint le muscle superficiel.
- PT2b, atteint le muscle profond du détrusor.
- PT3, atteint la graisse.
- PT4a, atteint l'organe de voisinage.
- PT4b, se fixe à la paroi pelvienne ou abdominale.

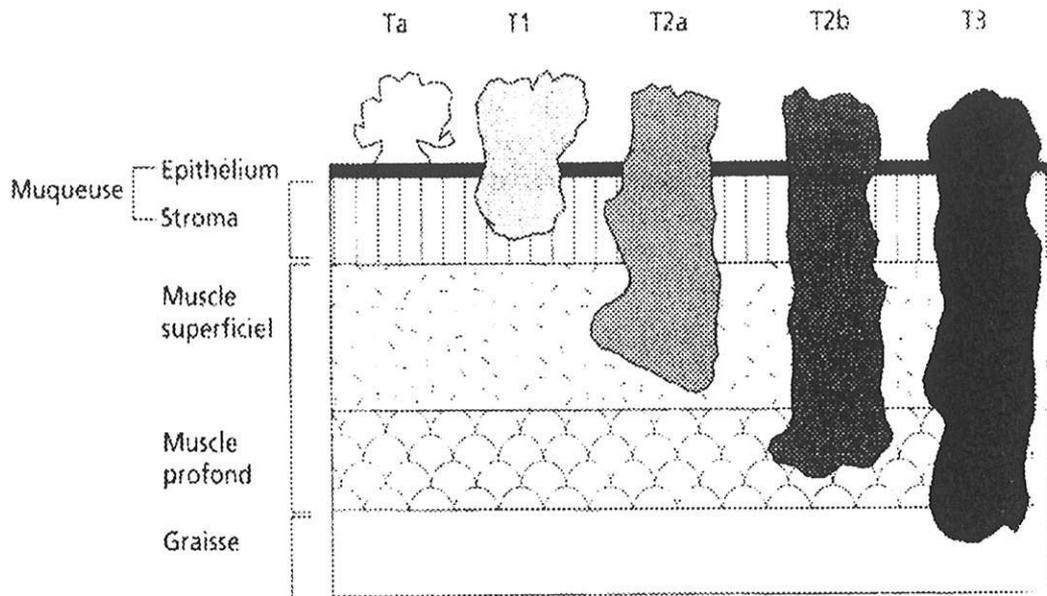


Figure 1-Vue schématique des différents stades TNM de l'infiltration des tumeurs urotéliales (42).

2.3. Classification histologique :

La classification de l'OMS, distingue quatre types histologiques de tumeurs de vessie :

1. Carcinomes à cellules transitionnelles (90%).
2. Carcinomes à cellules squameuses (6%).
3. Adénocarcinome (2%).
4. Carcinomes indifférenciés (-de1%).

Les associations de différents types histologiques sont possibles.

Le système de graduation de Mostofi (le plus utilisé), distingue 3 grades de différenciation, prenant en compte l'architecture de la tumeur et les caractéristiques des cellules qui la composent (42) :

Grade I: Tumeur bien différenciée :

Le pédicule fibrovasculaire est fin, l'urothélium est composé de plus de 7 couches cellulaires, il n'existe qu'une discrète anaplasie, les mitoses sont rares, et les anomalies de la maturation cellulaire de la base à la surface de l'urothélium sont modestes.

Grade II : Tumeur moyennement différenciée :

Le pédicule fibrovasculaire est épais, il existe des anomalies de la maturation base-surface avec une perte de la polarité cellulaire, le ratio noyau/cytoplasme est élevé avec un pléiomorphisme nucléaire et de nombreux nucléoles. Les mitoses sont plus fréquentes.

Grade III : Tumeur peu différenciée :

Les cellules ne se différencient pas au cours de leur progression de la base vers la surface. Il existe un pléiomorphisme nucléaire net avec un ratio noyau/cytoplasme élevé. Les mitoses sont fréquentes.

2.4. Le carcinome in situ (CIS) (5% des cas) :

Il s'agit d'une néoplasie intraépithéliale correspondant à une dysplasie de haut grade cytologique. Il s'agit rarement d'une lésion vésicale primitive isolée (1% des cas) mais le plus souvent, le CIS accompagne une tumeur infiltrante de vessie de haut grade (4% des cas). Non traité, le CIS progresse dans le muscle dans 80% des cas sur 5 ans (56).

2.5. Classification TNM de l'extension :

Enfin, la classification TNM 97 de l'extension locorégionale ganglionnaire (chaîne ganglionnaire ilioobturatrice sous veineuse) et de l'extension métastatique à distance des tumeurs de vessie et précisée par le tableau I.

Tableau I : Classification des tumeurs de vessie (TNM 1997).

Tumeur primitive (T)

TX : tumeur non classée

TO : pas de tumeur

Ta : carcinome papillaire superficiel

Tis : carcinome in situ plan respectant la membrane basale

T1 : carcinome papillaire envahissant le chorion de la muqueuse

T2 : carcinome envahissant le muscle (T2a : moitié interne, T2b : tout le muscle)

T3 : carcinome envahissant la graisse périvésicale

(T3a : envahissement microscopique, T3b : macroscopique)

T4 : carcinome envahissant une structure périvésicale

(T4a : prostate, utérus, vagin, T4b : paroi pelvienne ou abdominale)

Ganglions locorégionaux (N)

NX : ganglions régionaux non évaluables.

NO : pas d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : métastase unique < 2 cm

N2 : métastase unique > 2cm et < 5cm ou plusieurs ganglions <5cm

N3 : métastase dans un ganglion > 5cm

Métastases à distance (M)

MX : métastase non décelable

MO : pas de métastase à distance

M1 : métastase à distance

3. LES FACTEURS PRONOSTIQUES DES TUMEURS DE VESSIE :

Le stade et le grade sont les 2 facteurs les plus importants, mais il est encore impossible d'établir avec précision le devenir d'un malade donné (1, 29).

3.1. Le stade :

La survie est étroitement corrélée au stade de la tumeur, et le degré de pénétration tumorale dans la paroi vésicale est le facteur pronostique le plus important (tab.II) (42).

Tableau II : taux de survie en fonction du stade de la tumeur.

	Taux de survie	
	5 ans	10 ans
Tumeurs superficielles	76 à 82%	71%
Tumeurs infiltrant le muscle vésical	64 à 79%	48%
Tumeurs dépassant la graisse vésicale	29 à 39%	23%

Au sein des tumeurs superficielles, le risque de progression, c'est à dire le risque de récurrence sur un mode infiltrant ou le risque de survenue de métastases, est de 4% pour les Pta, alors qu'il est de 30% pour les tumeurs PT1.

L'envahissement ganglionnaire est un facteur pronostique essentiel :

La médiane de survie spécifique globale est de :

- 9,3 ans en l'absence d'envahissement ganglionnaire.
- 1 an en cas d'envahissement ganglionnaire

3.2. Le grade :

C'est le second facteur pronostique (116). Le risque de progression d'une tumeur superficielle est lié à son grade (tab.III) (42).

Tableau III : taux de progression en fonction du grade.

	Le taux de progression à 3 ans
Grade I	2%
Grade II	11%
Grade III	45%

Pour la plupart des patients, la progression est constatée moins de 24 mois après la résection endoscopique initiale (42, 83).

De la même façon, le risque de récurrence superficielle est lié au grade (tab.IV).

Tableau IV : taux de récurrence en fonction du grade.

	Le taux de récurrence à 3 ans
Grade I	50%
Grade II	59%
Grade III	80%

Le grade est un indice prédictif de survie des tumeurs de vessie infiltrantes : La médiane de survie après cystectomie est de :

- 11,8 ans pour les tumeurs de grade II.
- 4,5 ans pour les tumeurs de grade III.

Le carcinome in situ n'est un facteur de mauvais pronostic que s'il est associé à une autre tumeur de vessie.

Le CIS primitif ne progresse que dans 7% des cas. Lorsqu'il est associé à une autre tumeur de vessie, le risque de décès par cancer est de 45%.

3.3. Autres facteurs pronostiques (42) :

- La taille de la tumeur : Plus la taille de la tumeur est petite (- de 2cm de Ø), moins les risques de récurrence et de progression sont élevés.
- L'aspect de la tumeur : Tumeurs papillaires ou solides (sessiles ou nodulaires). Les tumeurs papillaires représentent 75% des tumeurs superficielles, et ont un meilleur pronostic que les tumeurs solides, car les tumeurs solides sont d'un grade III dans 70% des cas.
- Multifocalité : Les risques de récurrence et de progression sont plus faibles lorsque le foyer tumoral est unique que lorsqu'il existe plusieurs foyers associés.
- Ploïdie : La détermination du contenu en ADN des cellules par cytométrie de flux représente une information supplémentaire à la détermination histologique du grade de la tumeur pour les tumeurs

de grade II. Les tumeurs aneuploïdes sont biologiquement agressives et les tumeurs diploïdes ou tétraploïdes de meilleur pronostic.

4. TRAITEMENT DES TUMEURS DE VESSIE SUPERFICIELLES :

Le traitement des tumeurs de vessie superficielles est avant tout conservateur de la vessie :

Il repose sur l'association de résections endoscopiques à de possibles instillations prophylactiques des récurrences.

4.1. La résection endoscopique :

C'est le traitement de choix des tumeurs superficielles de vessie.

Elle consiste à découper la tumeur en copeaux à l'aide d'un résecteur, l'hémostase du lit de résection étant assurée par électrocoagulation. Les complications sont rares (42, 66, 83) :

- Perforations de vessies.
- Hémorragies.

Les résultats de la résection sont d'autant meilleurs que la tumeur est superficielle et de bas grade (116). Globalement, chez 80% des patients, la lésion est contrôlée par résection transurétrale seule ou associée à des instillations endovésicales de BCG ou d'antimitotiques (83). Dans 20% des cas, une thérapeutique chirurgicale plus agressive deviendra nécessaire du fait de récurrences.

4.2. instillations endovésicales :

Deux principaux types d'instillations sont utilisés (54, 83, 116) :

- La chimiothérapie utilisant la Mitomycine C.
- L'immunothérapie par le bacille de Calmette et Guérin (BCG).

La Mitomycine a un effet local cytotoxique sur l'urothélium vésical.

Le BCG provoque une réaction immunitaire et inflammatoire locale.

Toute instillation endovésicale peut se compliquer d'une infection bactérienne due au cathétérisme vésical. Il existe des effets secondaires spécifiques pour chaque produit utilisé (42).

4.3. La chirurgie :

La chirurgie radicale d'exérèse de la vessie ne sera considérée qu'en cas d'échec du traitement par BCG d'une tumeur superficielle de la vessie à haut risque (42, 83).

LE BCG

1. HISTORIQUE :

Le BCG provient d'une souche de *Mycobacterium bovis* qui a été isolée en 1904 par A. Nocard à partir d'une mastite tuberculeuse de génisse (40). Cette souche très virulente, a été utilisée à l'institut Pasteur de Lille par Calmette et Guérin pour leurs travaux de laboratoire. Ils utilisaient de la bile de bœuf pour homogénéiser la suspension après sa mise en culture (102).

C'est en 1908, qu'ils découvrent fortuitement que l'addition de cette bile de bœuf, stérile au milieu de culture, permettait d'obtenir une atténuation de la virulence au fur et à mesure des passages (90).

En 1920, après 12 ans d'observations et 232 passages en milieu enrichi en bile de bœuf, la souche est devenue totalement avirulente (102, 120).

C'est ainsi que le bacille bilié de Calmette et Guérin (BCG) est né, et la première vaccination humaine visant à protéger contre la tuberculose fut pratiquée en 1921 (1).

En 1948, le 1^{er} congrès international sur le BCG reconnaît que la vaccination est le moyen le plus efficace pour prévenir la tuberculose, combinée bien sûr à des mesures d'hygiène et d'environnement (41).

2. LES SOUCHES UTILISEES :

Le BCG est une suspension de cellules vivantes atténuées de *Mycobacterium bovis*, disponible sous une forme lyophilisée (41, 90).

Mycobacterium bovis est une des trois mycobactéries responsables de la tuberculose avec *M. tuberculosis* et *M. africanum* chez l'homme.

De nombreuses autres mycobactéries sont présentes dans l'environnement, certaines pouvant être pathogènes pour l'homme dans certaines conditions (*M. leprae*, agent de la lèpre) (102).

La souche originelle de BCG (*Mycobacterium bovis*) fut distribuée à travers le monde (cf. figure 2). A la fin des années 50, quarante laboratoires préparaient du BCG dans le monde (8). Partout les souches furent maintenues pendant de très nombreuses années par passage toutes les 3 semaines sur des milieux de culture qui le plus souvent, étaient légèrement modifiés par rapport au milieu d'origine. Il en est résulté quelques variations entre les souches tant sur le plan de leur immunogénicité que sur celui de leur réactogénicité (41). Seule la souche lilloise transférée à l'institut Pasteur de Paris en 1961, souche 1173 P2 a gardé tous ses caractères originaux.

En 1965, l'OMS recommande que toutes les souches soient stabilisées par constitution de lots de semences lyophilisés, conservés à très basse température, afin d'éviter le risque de sélection de mutants moins immunogènes après passages successifs sur milieu de culture (102).

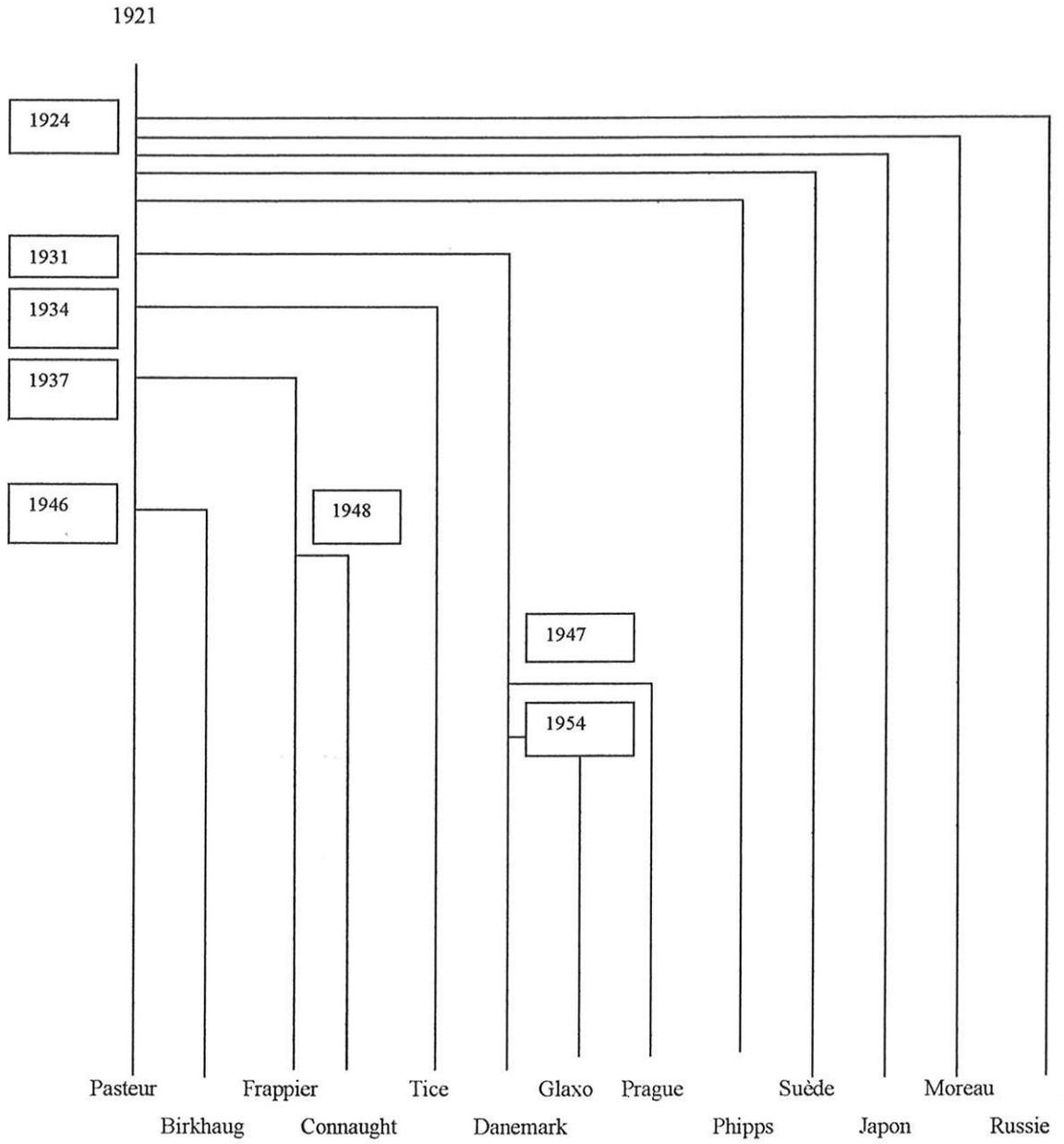


figure 2 : chronologie de la distribution et de la filiation des souches de BCG (8).

3. LES DIFFERENTES PREPARATIONS :

L'efficacité du BCG dépend de 2 facteurs : le nombre de bacilles et la viabilité (120).

L'activité de la préparation se mesure par le nombre d'unité formant colonie (UFC) (41).

Les différents types de BCG se caractérisent par la viabilité des bacilles injectés, c'est à dire la capacité de se multiplier in vivo, et le nombre de bacilles, par la dose (96).

Le tableau V détaille les caractéristiques des 5 souches les plus utilisées :

Tableau V : caractéristiques des principales souches utilisées (19).

Souche	Présentation	Viabilité par ampoule	Posologie en administration intravésicale
<u>Pasteur</u> Institut Armand Frappier Québec-Canada	Amp 120 mg	$1.2 \cdot 10^9$ (UFC)	120 mg dans 50 ml de sérum physiologique stérile.
<u>Immun BCG</u> <u>Pasteur</u> Institut Pasteur. Paris	Amp. 75 mg	$6 \pm 4 \cdot 10^8$ bacilles vivants.	120 à 150 mg dans 60 ml.
<u>Tice</u> Université de l'Illinois Chicago.	Amp. 50 mg	$2 \text{ à } 8 \cdot 10^8$ UFC	50 mg dans 60 ml.
<u>Connaught</u> Ontario-Canada.	Amp 40 mg	$8 \text{ à } 32 \cdot 10^8$ UFC	120 mg dans 50 ml
<u>BCG RIVM</u> Institut néerlandais de santé publique	Amp. 30 mg	10^9 UFC.	1 amp. dans 50 ml.

Jusqu'en 1994, l'Immun BCG Pasteur était utilisé dans le traitement des tumeurs vésicales. En 1990, le rapprochement Pasteur Mérieux Connaught demanda l'enregistrement de l'ImmuCyst® en Europe, et la France délivra l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1994 (102).

L'ImmuCyst® est un produit lyophilisé, donc stable alors que l'Immun BCG Pasteur est un produit frais et doit être utilisé dans les 4 mois suivant sa fabrication.

Aujourd'hui, l'ImmuCyst® est enregistré dans 42 pays à travers le monde.

4. DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE DES INFECTIONS A BCG :

Hormis l'utilisation de tests moléculaires spécifiques pour identifier les souches vaccinales, les techniques utilisées pour diagnostiquer une infection à BCG relèvent d'une méthodologie générale couramment utilisée dans un laboratoire de bactériologie (43, 75).

Quatre espèces de mycobactéries du complexe "tuberculosis" sont responsable d'infection chez l'homme :

- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Mycobacterium africanum*
- *Mycobacterium bovis*
- *Mycobacterium bovis* BCG

Ces bactéries ont été désigné en temps qu'espèce à une époque où la biologie moléculaire n'existait pas. Si la définition actuelle d'une espèce (génomique) était appliquée, ces quatre espèces historiques ne constitueraient plus qu'une seule espèce comprenant 4 "pathovars" ou "biovars".

4.1. Les prélèvements :

Devant des effets indésirables de la vaccination (BCGites), des prélèvements locaux de liquide de suppuration aux points de vaccination sont effectués. Lors de manifestations généralisées, des hémocultures doivent être pratiquées.

En fonction des localisations des complications de la BCGthérapie vésicale, il est nécessaire de rechercher la souche vaccinale dans les urines, les hémocultures, les ponctions ostéomédullaires, les prélèvements

pulmonaires (aspiration, biopsie), les biopsies hépatiques, les liquides articulaires et dans les abcès divers (épididymaire, osseux).

4.2. Etapes diagnostiques au laboratoire :

Au laboratoire, un examen direct après coloration de Ziehl-Neelsen est effectué et les prélèvements sont ensemencés. Une détection par une technique d'amplification génomique (PCR) peut être réalisée directement sur le prélèvement.

L'examen direct montre des bacilles de morphologie similaire à ceux observés lors d'infection à *M. tuberculosis* mais ne permet pas d'identifier une souche de BCG.

L'aspect macroscopique des colonies (colonie eugonique beige) et le délai d'obtention des cultures sur milieu solides (3 semaines) sont analogues à celui de *M. tuberculosis*.

Toute culture de mycobactéries appartenant au complexe "*tuberculosis*" (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis* et *M. bovis* BCG) est rapidement identifiée à l'aide d'une sonde génomique spécifique (AccuProbe[®], GenProbe, bioMérieux).

L'identification phénotypique repose sur la mise en évidence d'activités biochimiques (production de niacine et présence d'une nitrate réductase) et d'épreuves de croissance en présence de différentes substances (pyruvate, hydrazide de l'acide thiophène-2-carboxilique (TCH), thiosemicarbazone (Tb1), pyrazinamide et D-cyclosérine) (cf tableau VI). Le diagnostic différentiel des souches de BCG se pose surtout avec les souches sauvages de *M. bovis*. La résistance à la D-cyclosérine est le test phénotypique le plus discriminant permettant de différencier *M. bovis* des souches vaccinales.

Parmi les caractères génotypiques, la distinction entre *M. bovis* et les souches de BCG repose sur la présence d'une séquence unique MIRU de 53 bp (Mycobacterial Interspersed Repetitive Unit). La distinction des différentes souches vaccinales est réalisée essentiellement sur le nombre de séquences MIRU de 77pb (cf tableau VII). Ces MIRUs de 53 et de 77 pb sont des séquences répétitives spécifiques des mycobactéries de la tuberculose qui sont situées entre deux gènes de l'opéron *senX3regX3* dont la fonction n'est pas encore connue.

TABLEAU VI : Caractéristiques phénotypiques et génotypiques des différentes souches de BCG utilisées dans le monde

Souche BCG	Profil biochimique	Immunogénicité*	Nombre de MIRU 77 pb
Japonaise	A	faible	3
1173 P2 Pasteur	B	élevée	2
Glaxo	B	élevée	2
Russe	A	élevée	2
Moreau (Brésil)	A	ND	2
Danoise	B	ND	2
Montréal	A	ND	1
Prague	A	faible	1

A : sécrétion des protéines MPB 70 de 23 Kda et présence de 2 copies IS

B : absence de ces particularités

ND : non déterminé

* d'après Lagranderie et al.

TABLEAU VII : Caractéristiques phénotypiques et génotypiques des souches de *M. tuberculosis*, *M. bovis* et BCG

Caractères	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. bovis</i>	BCG
<u>Phénotypiques</u>			
Colonies	Eugonique	Eugonique	Eugonique
Niacine	+	-	-
Nitrate réductase	+	-	-
TCH	R	S	S
Pyrazinamide	S	R	R
Tb1	S	S	R
D-cyclosérine	S	S	R
<u>Génotypiques</u>			
<i>mpt</i> 40	+	-	ND
<i>pnc</i> A (nucléotide 169)	Cytosine	Guanine	ND
<i>oxy</i> R (nucléotide 285)	Guanine	Adénine	ND
Copies <i>IS6110</i>	Nombreuses	Quelques	Quelques
Séquences inter DR 39-43	-	+	+
MIRU 53 pb (nombre)	1	1	0
MIRU 77 pb (nombre)	2-5	1-3	1-3

+ : présence

- : absence

ND : non déterminé

S : sensible

R : résistant

mpt 40 : séquence du gène codant pour la phospholipase hémolytique

pnc A : gène codant pour la pyraninamidase

oxy R : pseudogène analogue au gène contrôlant la détoxification chez *E. coli*

IS6110 : séquence d'insertion *IS6110*

MIRU : mycobacterial interspersed repetitive unit

IMMUNOTHERAPIE ANTICANCEREUSE ET BCG

1. HISTORIQUE :

L'effet antitumoral lié à une mycobactérie a été observé pour la première fois par Pearl en 1929 qui, sur une série autopsique notait que les patients atteints de tuberculose développaient moins de tumeurs malignes que la population générale (96).

Les premières études s'intéressant au vaccin du BCG contre le cancer ont été réalisées par Holmgren en Suède en 1935 (1).

En 1965, Rosenthal démontra que le vaccin du BCG entraîne une stimulation non spécifique du système lymphoréticuloendothélial (41).

Coe, en 1966 a démontré que la vessie pouvait être le site de réactions d'hypersensibilité retardée au même titre que la peau (96).

En 1969, Mathé a utilisé en scarifications pour la première fois le BCG en thérapeutique humaine antitumorale dans le cadre des leucémies aiguës de l'enfant (102).

Dés les années 1970, le BCG a été utilisé dans le traitement des mélanomes métastatiques (102).

En 1972, Zbar a démontré l'effet antitumoral du BCG administré localement dans l'hépatocarcinome du cobaye (96). Il définissait alors les premières règles de l'immunothérapie locale :

- capacité de développement d'une réponse immune au BCG.
- nombre suffisant de bacilles vivants.
- contact entre le BCG et la tumeur.
- volume tumoral relativement restreint.

En 1975, Bloomberg a démontré la bonne tolérance des instillations endovésicales de BCG chez le chien (96).

La même année, Dekernion a rapporté le premier traitement d'une tumeur vésicale métastatique d'un mélanome malin par BCG-thérapie locale (96).

C'est l'ensemble de ces observations qui ont conduit Morales (84) d'une part et Martinez-Pineiro (77) d'autre part, à utiliser en 1976 le BCG en instillations locales dans le traitement prophylactique des tumeurs superficielles de vessie.

Le vaccin est maintenant considéré comme le traitement adjuvant de choix, des cancers superficiels de la vessie.

2. INDICATIONS DE LA BCG THERAPIE ENDOVESICALE.

Le BCG était initialement utilisé dans 3 indications (51):

- prophylaxie après complète résection transurétrale de la tumeur pour prévenir une récurrence.
- traitement d'un carcinome in-situ (CIS).
- traitement d'un carcinome papillaire résiduel à cellules transitionnelles en cas de résection incomplète.

Il n'est plus utilisé à l'heure actuelle que dans les 2 premières indications.

La prophylaxie comprend (96) :

- la prévention des récurrences et de la progression des Tumeurs Superficielles (Ta, T1).
- la prévention de la progression des tumeurs à risque : haut grade, multifocalité, association à un CIS.

En thérapeutique, il n'est utilisé que pour le traitement d'un CIS.

La décision de traiter une tumeur vésicale avec le BCG va dépendre du stade et du grade de la maladie (cf. tableau VIII) (42, 45, 66, 120).

Tableau VIII : indication de la BCG-thérapie en fonction du grade et du stade de la tumeur.

Type de tumeur	Risque de progression	Indication	Surveillance
TaG₁ et TaG₁₋₂ Non récidivantes à 3 mois	Faible	Résection endoscopique complète seule	Endoscopique tous les trois mois
Ta G₂ multifocales Ta multi- récidivantes TaG₃ T₁G₂	intermédiaire	Résection endoscopique suivie d'instillations endovésicales prophylactiques de mitomycine ou de BCG	Endoscopique tous les trois mois
T₁G₃ avec CIS T₁ multifocales T₁ récidivantes en moins de 3 mois	majeur	Résection endoscopique suivie d'instillations de BCG	Endoscopique tous les trois mois

Le choix de la BCG-thérapie repose également sur les bénéfices potentiels attendus.

On retient 4 objectifs (32, 51, 66, 85, 86) :

- Eradiquer une lésion résiduelle après chirurgie.
- Prévenir une récurrence locale.
- Prévenir la progression vers un grade de malignité plus élevé.
- Prolonger la survie.

Par ailleurs, il est essentiel de prendre en compte l'histoire clinique du patient (45).

3. LES CONTRE-INDICATIONS :

Toute circonstance pouvant favoriser la diffusion systémique du bacille est une contre indication formelle à pratiquer des instillations (60, 67, 96) :

- présence d'une hématurie.
- cystite sévère.
- infection urinaire active.
- radiothérapie pelvienne récente.
- sondage traumatique récent.
- résection transurétrale ou biopsies datant de moins de 15 jours.
- état immunodéprimé (SIDA, patients greffés, maladie de Hodgkin, leucémie).
- tuberculose active.
- grossesse et période d'allaitement.
- selon Patard et Chopin (96), une fièvre persistante, un dysfonctionnement hépatique ou l'apparition de complications graves doivent faire interrompre le traitement.

4. LE MODE D'ADMINISTRATION :

Les auteurs suggèrent que pour que le vaccin soit efficace dans le traitement d'une tumeur, il faut qu'il soit en contact direct avec le tissu cancéreux (41).

Les différentes voies d'administration décrites dans la littérature ont été : intradermiques, intradermiques et intravésicales, intravésicales, orales et intralésionnelles (120).

Lamm et Martinez-Pineiro (76) ont confirmé que seule la BCG thérapie intravésicale était efficace.

Beaucoup d'auteurs ont associé des scarifications cutanées aux instillations intravésicales (152) mais d'après Lamm (55, 59), l'efficacité de cette association n'a pas été prouvée.

Par ailleurs, une étude randomisée de Lamm et al. (61) n'a pas montrée d'activité antitumorale du BCG per os.

L'administration du BCG nécessite des mesures d'asepsie aussi rigoureuses que possibles (port de gants et masque pour le préparateur qui reconstitue la dose de BCG par adjonction de sérum physiologique). La dilution du vaccin vivant atténué est alors instillée dans la vessie au moyen d'un cathéter (32, 41). Le produit est laissé en place 1 à 2 heures (jusqu'à ce que le patient ait besoin d'uriner) et on demande au patient de s'allonger $\frac{1}{4}$ d'heure au moins sur le ventre.

L'instillation se fait par gravitation simple pour éviter tout phénomène d'hyperpression favorisant un passage vasculaire des bacilles.

5. MODALITES DE TRAITEMENT :

Il n'y a pas de protocole optimal établi et de nombreuses modalités d'instillations ont été pratiquées.

Le protocole qu'a utilisé Morales (84) initialement, comprenait une administration intravésicale de BCG (120 mg dans 50 ml de sérum physiologique), combiné à 5 mg de BCG par voie intradermique à raison de 1 instillation/semaine pendant 6 semaines. Une cystoscopie de contrôle était pratiquée 6 semaines après la dernière instillation (96, 120).

Il n'y a pas non plus de consensus établi quant à la dose optimale et la souche appropriée de BCG (118).

Les doses classiquement utilisées dans la littérature ont été de 120 à 150 mg suivant le type de BCG, cependant Pagano a montré dans le cadre d'une étude randomisée que de faibles doses (75mg) étaient efficaces dans la prophylaxie des tumeurs superficielles et le traitement du CIS (91, 92).

Les modalités du traitement d'attaque sont également controversées, 6 à 12 semaines. Dans le cadre d'études rétrospectives, Sarosdy (103) a rapporté 78% et 90%, Haaf (44) 69% et 90%, Kavoussi (53) 37,5% et 70% de réponses complètes respectivement pour une ou deux cures de 6 semaines.

D'après Patard et Chopin (96), il est difficile d'affirmer que ce bénéfice est dû à la seconde cure plutôt qu'à l'effet tardif de la 1^{ère}.

Bretton (16) a publié un taux de progression de 46% chez les patients n'ayant pas répondu à une première cure et ayant été traité une 2^{ème} fois. Il conclut que les patients qui peuvent bénéficier d'une seconde cure sont ceux qui ont eu une réponse durable à un premier cycle du BCG (>à 21 mois).

Morales (96) modifie son protocole et préconise des instillations de 120mg de BCG pendant 1 an.

Lamm (62) avec un protocole d'injection trimestriel pendant 2 ans, puis semestriel pendant 2 ans a rapporté un taux de récurrences de 20% dans le groupe sans traitement d'entretien contre 9% dans le groupe avec traitement d'entretien.

Dans une étude randomisée multicentrique concernant 550 patients (Ta, T1 et CIS), il a montré le bénéfice net d'un traitement d'entretien avec 3 instillations hebdomadaires à 3 mois et 6 mois puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans en termes de récurrence et de survie (96).

D'après Shekarsarai (106), l'activation de l'immunité après BCG-thérapie a une durée qui ne dépasse pas 6 mois ce qui expliquerait l'utilité d'un traitement d'entretien après 6 semaines d'instillations.

En pratique, le traitement est débuté 3 semaines après la résection transurétrale de la tumeur, de manière à obtenir une cicatrisation complète de la muqueuse vésicale (96).

Avant chaque instillation, un ECBU est effectué et le patient est interrogé sur la présence d'effets indésirables éventuels :

Si L'ECBU est positif, cystite sévère ou hématurie : pas d'instillation.

Un délai de 3 semaines est à nouveau respecté avant la cystoscopie d'évaluation au cours de laquelle des biopsies multiples sont réalisées.

Le patient répondeur sera ensuite surveillé tous les trois mois.

6. LES RESULTATS DE LA BCG-THERAPIE DANS LES TUMEURS VESICALES :

L'analyse des résultats porte sur les risques de récurrence et de progression en fonction du stade et du grade des tumeurs. La progression se définit comme une évolution de la tumeur vers un mode infiltrant avec ou sans localisations secondaires (42).

Les tableaux qui suivent recensent quelques résultats d'études que les auteurs n'ont pas toujours exprimés selon des termes identiques (cf. tab. IX, X et XI).

6.1. Résultats de quelques études d'après la littérature :

Tableau IX : résultats de la BCG-thérapie pour les tumeurs stade Ta/T1 confondues.

Auteur	Année	patients	Résultats
COOKSON SAROSDY (24)	1992	86	<u>Après BCG</u> : récidive : 22% progression : 7%
KAMAT (51)	1994	1995	<u>RTU seule</u> : récidive : 86% à 1 an progression : 22% /an <u>Après BCG</u> : récidive : 48% à 1 an progression : 6% /an
KREGE (54)	1996	337	<u>RTU seule</u> : récidive : 46% progression : 6,09% /an. <u>Après BCG</u> : récidive : 25,4% progression : 4,22%
ALI EL DEIN (2)	1999	124	<u>Après BCG</u> : récidive : 20,7% progression : 8,6%

Tableau X : résultats de la BCG-thérapie pour les tumeurs stade T1G3.

Auteur	Année	Nbre de patients	Résultats Après BCG	Durée moyenne
COOKSON SAROSDY (24)	1992	86	Progression : 7% Récidive : 22%	Non spécifiée
THANOS (115)	1994	17	Progression : 23,5% Récidive : 11,7%	3 ans
LEBRET (69)	1998	35	Progression : 29% Récidive : 22,8% 80% ont répondu positivement	45 mois
HURLE (47)	1999	51	Progression : 19,6% Récidive : 17,6%	85 mois

Ces tumeurs récidivent dans 80% des cas, et progressent dans 45% des cas sur 3 ans après RTU seule (42)

Tableau XI : résultats de la BCG-thérapie dans le carcinome in situ.

Etude	Année	patients	Résultats	Durée moyenne
LAMM (59)	1992	150	<u>RTU seule</u> : 70% de réponses complètes. <u>RTU + BCG</u> : 82% de réponses complètes :	Non spécifié
BARRETO (6)	1992	54	Réponses complètes : 74% après BCG.	48 mois
GEAVLETE (36)	1991	33	<u>Après 6 mois de ttt</u> : 12 cas de CIS persistants. <u>Après 21 mois de ttt</u> : 2 cas de CIS persistants. Progression : 18,18% sur 6 ans.	40 mois
CHENG C. (21)	1995	43	<u>Réponses totales</u> : 93% après 3 à 6 mois de BCG.	39 mois
HAAF (44)	1986	19	<u>Réponses complètes</u> : 42% au bout de 6 semaines de traitement et 56% au bout de 12 semaines.	13,5 mois
THANOS (115)	1994	12	16,6% ont progressé vers un T2GIII.	2,5 ans
TAKASHI (113)	1998	84	Réponses complètes : 74%, dont 33% de récives à 5 ans et 13% de progression.	56 mois

6.2. Commentaires :

Ces premiers résultats montrent que la BCG-thérapie prévient de façon significative la récurrence locale et la progression d'une tumeur superficielle quelque soit son stade et son grade.

On constate que les tumeurs T1 (à haut risque) sont bien contrôlées par la BCG-thérapie après RTU. Aussi, la cystectomie radicale autrefois pratiquée chez les patients atteints de tumeurs au stade T1 (de mauvais pronostic) paraît aujourd'hui excessive pour chacun, et la plupart des urologues proposent un traitement adjuvant conservateur après RTU complète de toutes lésions visibles (94).

On obtient également de bons résultats pour les CIS puisque plus de 70% des patients sont répondeurs (47).

La variabilité des résultats entre les différentes études peut s'expliquer par les raisons suivantes (51) :

- proportions variables des stades Ta et T1.
- différentes souches de BCG utilisées à des doses variables.
- critères d'inclusion différents des patients dans chaque étude.
- nombre d'instillations variables.
- durée moyenne différente suivant les études.

Selon Kamat et al. (51), le taux de réponse au BCG varie de 59 à 80%.

Friberg (32) rapporte que, globalement, la BCG-thérapie permet :

- l'éradication d'une lésion résiduelle dans 80% des cas.
- la prévention d'une récurrence dans 70% des cas.
- la prévention d'une progression dans 50% des cas.

Brosman (17) rapporte que le BCG permet d'éliminer un CIS dans 70% des cas.

Kamat (51), dans une étude de 95 patients évalue le risque relatif de récurrence en fonction du grade et du stade de la tumeur. Les résultats semblent en faveur du BCG pour les tumeurs Ta/T1, grade II et III et les tumeurs multiples (cf. tab. XII).

Tableau XII : risque relatif de récurrence avant et après BCG.

Tumeur	Risque relatif de récurrence après BCG	Groupe contrôle
Tumeur simple	0,42	2,25
Tumeurs multiples	0,65	1,57
Ta	0,73	1,36
T1	0,43	2,58
Grade I	1	1,01
II	0,57	1,78
III	0,55	1,44

Dans les années 80, quelques différences en terme d'efficacité auraient été notées entre différentes souches et entre des lots d'une même souche de BCG, mais à présent, tous les industriels sont capables de délivrer un produit avec une qualité, une viabilité et un nombre de microorganismes vivants relativement constant (57, 120).

6.3. Comparaison avec les autres traitements locaux :

Des études comparatives (cf. tab. XIII) avec d'autres drogues utilisées en instillations intravésicales dans le traitement des cancers de vessie rapportent les résultats suivants :

Tableau XIII : comparaison du BCG avec la chimiothérapie intravésicale.

AUTEUR	BCG	MITOMYCINE C	THIOTEPA	DOXO. *	EPI. **
KREGE (54)	Récur. : 26% Progr. : 2,01%	Récur. : 26,7% Progr. : 4,53%			
TONGAONKAR (116)	Récur. : 2,9% Progr. : 12%	Récur. : 2,6% Progr. : 20%	Récur. : 4,1% Progr. : 21,1%		
BARRETO (6)	Réponses complètes dans 74%			42%	
MELEKOS (80)	Réponses complètes dans 65%				54%

* DOXORUBICINE ** EPIRUBICINE

Le BCG apparaît être le seul agent pour lequel une diminution significative du taux de progression a été démontré (66, 120). Les résultats vis à vis de la Mitomycine C restent sujet à débat.

En terme de récurrence, il n'y a pas de différences significatives entre le BCG et la Mitomycine (54, 116). C'est en terme de progression que les avantages sont en faveur du BCG.

Kamat (51) confirme que la chimiothérapie intravésicale donne de moins bons résultats dans la prévention de la progression dans le muscle.

Comparé aux autres drogues, le BCG apporte une meilleure protection.

Lamm (57). affirme que la chimiothérapie donne de bons résultats pour les tumeurs de bas grade, et que l'immunothérapie est plus efficace dans les tumeurs de haut grade et les CIS.

L'immunothérapie dans le traitement des cancers vésicaux inclue actuellement d'autres agents dont les principaux sont : l'Interféron, et le Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (66). Ils semblent bien avoir une activité dans le cancer de la vessie et ont l'avantage d'être moins toxiques que le BCG mais leur supériorité en terme de protection n'a pas été démontrée (cf. tab. XIV).

Tableau XIV : comparaison du BCG avec l'Interféron et le KLH.

Auteur	Résultats		
	BCG	KLH	INTERFERON
KALBLE T. 1994 (50)	réurrence : 14%	réurrence : 41%	
	réurrence : 16%		réurrence : 60%
LAMM et al. (66)	réponses complètes : TaT1 : 61% CIS : 70%		réponses complètes : TaT1 : 25% CIS : 47%

Ces études illustrent la remarquable efficacité de la BCG-thérapie.

Une supériorité du BCG a été aussi démontrée contre l'utilisation de l'Adryamicine (77).

7. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le mécanisme par lequel le BCG exerce une action antitumorale n'est pas clairement élucidé (7).

D'après Morales et al. (84), un contact entre le BCG et les cellules endothéliales est nécessaire pour l'expression de l'effet antitumoral.

Friberg (32) a soulevé plusieurs hypothèses :

- Le vaccin vivant provoquerait une réaction inflammatoire immédiate, au cours de laquelle, les macrophages sont directement activés par le BCG.
- Réaction d'hypersensibilité retardée au cours de laquelle des macrophages phagocytent le BCG et stimulent les cellules T pour produire des lymphokines.
- Induction d'une réponse immunitaire spécifique où les cellules T entrent en interaction avec les macrophages ayant phagocytés le BCG et les débris cellulaires tumoraux.

D'après Rattliff (99), plusieurs mécanismes entrent en jeu : des mécanismes non immunologiques et des mécanismes immunologiques.

7.1. Mécanismes non immunologiques :

Ils incluent les effets toxiques directs du BCG sur les cellules tumorales et une réponse inflammatoire provoquée par certaines protéines du BCG (11).

Quelques études indiquent que l'immunocompétence de l'hôte est nécessaire pour que la BCG-thérapie soit efficace (32); les composants du BCG. en eux même ne seraient pas toxiques. De la même manière,

une inflammation aiguë seule, induite par le BCG sur la paroi vésicale ne produirait pas une activité antitumorale.

Le vaccin vivant provoque une réaction inflammatoire qui entraîne une desquamation de l'épithélium plus ou moins diffuse (11).

La réaction inflammatoire est décomposée en 4 stades (10) :

1. réaction peu intense, congestion, œdème, infiltrat à polynucléaires, plasmocytes, lymphocytes, mastocytes et nodules lymphoïdes.
2. même réaction que 1. à laquelle s'ajoutent quelques follicules tuberculoïdes.
3. réaction intense, œdème, congestion, nombreux polynucléaires, plasmocytes et îlots lymphoïdes dans le chorion et le muscle.
4. même réaction que 3. à laquelle s'ajoutent des follicules tuberculoïdes.

Cette réponse locale inflammatoire ferait intervenir surtout des lymphocytes T (12).

7.2. Mécanismes immunologiques :

Ils semblent faire intervenir une immunité à médiation cellulaire (11,23,32).

a) Phase d'adhésion :

Selon les auteurs (1, 7, 97, 121), la réponse antitumorale est initiée par une phase d'adhésion du BCG à la cellule endothéliale par le biais d'une glycoprotéine, la fibronectine (FN).

Cette glycoprotéine est normalement fixée au pôle basal de la cellule (81), et joue un rôle essentiel au fonctionnement normal du système réticulo-endothélial (46).

Pour que la fibronectine vienne se mettre au contact de la lumière vésicale, il faut qu'il y ait une altération de l'endothélium (46).

Le BCG possède des récepteurs pour la FN et ne se fixe sur la paroi vésicale qu'aux endroits où elle est altérée. Les contrôles expérimentaux n'ont montré qu'une petite affinité du BCG pour les Fibroblastes, les cellules du muscle lisse et les cellules endothéliales par rapport aux cellules tumorales (104).

Ce phénomène d'adhésion BCG-FN peut être modulé par diverses substances (46).

In vivo, des études ont démontré que des anticorps anti-FN venaient enrayer l'adhésion BCG-FN (99, 104).

L'héparine sulfate (25), qui a une action inhibitrice au niveau de la coagulation normale, inhibe la liaison BCG-FN.

Le fibrinogène favoriserait cette phase d'adhésion, ce qui augmenterait la réponse antitumorale et donc l'efficacité clinique de la BCG-thérapie (46).

b) Phase d'intériorisation :

La phase d'adhésion est suivie d'une phase d'intériorisation du BCG par la cellule endothéliale qui apparaît comme un processus de phagocytose.

Becich et al. (7) ont montré en microscopie électronique et par des études immunohistochimiques, réalisées in vitro et in vivo, que le BCG est intériorisé par les cellules de l'épithélium vésical et par les cellules tumorales.

Le BCG est alors transporté de la membrane vers des compartiments intracellulaires où il est dégradé dans un phagolysosome (7).

Ce processus d'intériorisation semble inhibé par la température et la rupture de microfilaments .

c) La réaction immunitaire :

Selon Ratlif (100), la reconnaissance directe des antigènes du BCG et des antigènes des cellules tumorales se fait par l'intermédiaire de la production d'anticorps ou de lymphokines .

Les antigènes du BCG sont reconnus par les cellules immunocompétentes mais aussi par les cellules urothéliales et tumorales (95).

L'antigène du BCG se présente à la surface de la cellule par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe II qui se fixent sur les récepteurs CD4 des cellules T (95,97).

L'effet cytotoxique peut résulter de l'action directe des cellules T(CD4) ou de l'activation par les cytokines d'autres cellules cytotoxiques (cytolitique T, lymphocytes CTLs, CD8) , les macrophages, les cellules natural-killer (NK) ou les cellules lymphokine activated killer (LAK) (32, 95, 97).

d) Sur le plan histologique :

Le BCG induit la formation de granulomes à la surface, qui sont le lieu privilégié de la réaction immunitaire induite, et correspondent à des agrégats de cellules mononucléées (11).

-.Les cellules effectrices :

Böhle et al. (14) montrent que la production locale de cytokines ainsi que la population de cellules mononucléées augmentent

significativement chez les patients ayant reçu une BCG-thérapie. Il note une prédominance des cellules T helper (Th).

Les cellules cytotoxiques vis à vis des cellules tumorales sont les lymphocytes Tc, NK, les macrophages et les granulocytes (4).

Selon Friberg (32), rien ne prouve que toutes les cellules que l'on retrouve sur la paroi urothéliale soient dirigées contre les cellules tumorales.

Dans les urines, des taux élevés de cytokines sont détectées dont les principales sont : l'interleukine 2, l'interféron gamma et le TNF (tumor necrosis factor) produites par les lymphocytes T activés (5, 49, 97).

L' interleukine 2 :

Elle représente un élément primordial de la cascade des cytokines produites au cours de la réponse immunitaire à médiation cellulaire (32).

Elle induit la prolifération des cellules T et leur fait synthétiser d'autres cytokines (des lymphokines) qui les rendent cytotoxiques (4). Elle augmente l'activité des cellules NK qui deviennent des LAK (lymphokine activated killer).

Les cellules NK sont des lymphocytes non T non B qui exercent de manière spontanée une activité cytotoxique vis à vis des cibles tumorales.

L interleukine 2 potentialise la prolifération des lymphocytes B (4).

L interféron gamma :

Il est produit par les lymphocytes T auxiliaires (4) (TH1). Il active les capacités cytotoxiques des macrophages ainsi que celles des lymphocytes T et des cellules NK.

Le Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha :

Il est produit par les macrophages et les monocytes (4). Comme son nom l'indique, son activité biologique majeure est celle de provoquer la lyse des cellules tumorales. Il induit aussi la production d'autres cytokines et c'est un activateur des cellules macrophagiques.

D'autres cytokines verraient leur taux augmenter dans les urines après BCG-thérapie, il s'agit de l'interleukine1bêta, IL4, IL6, IL8 et IL10 (30, 49).

In vitro, les observations font suggérer que quelques unes de ces cytokines produites après BCG-thérapie pourraient exercer un effet modéré antiprolifératif sur les cellules cancéreuses.

Une étude récente (23) s'est intéressée au récepteur CD40 et a montré son rôle central dans l'immunité à médiation cellulaire. Près de 80% des tumeurs vésicales à cellules transitionnelles seraient CD40+. Il activerait les lymphocytes cytotoxiques.

e) Les mécanismes d'action du BCG :

Les antigènes du BCG sont présentés aux cellules T helper par diverses cellules dont les macrophages (95).

L'interaction entre les cellules Th et les macrophages entraîneraient une activation des cellules Th et la production de lymphokines. Ces lymphokines activent les LAK qui ont une action tumoricide (97).

8. LES COMPLICATIONS DE LA BCG THERAPIE INTRAVESICALE :

Les effets indésirables de la BCG-thérapie intravésicale sont nombreux et leur gravité est très variable.

Pour Lamm et al. (57, 67), 95% des patients ne subissent pas d'effets indésirables importants. Ceux ci restent souvent bénins, mais de sérieuses complications mettant en jeu la vie du patient, peuvent survenir.

Nous pouvons distinguer les complications locales, locorégionales, c'est à dire limitées à l'appareil urinaire, et les complications générales, transitoires ou pas, avec atteinte d'un ou plusieurs organes, pouvant se généraliser.

8.1. Les complications locales :

Ce sont les plus fréquentes et sont représentées par des signes d'irritation vésicale, des cystites qui parfois s'accompagnent d'hématurie, une obstruction urétérale ou diminution de la capacité vésicale.

8.1.1. Les signes d'irritation vésicale :

D'après plusieurs études (34, 58, 89) (cf tableau XV), elles surviennent dans 90% des cas et peuvent se manifester par une dysurie, une pollakiurie, des brûlures mictionnelles, des douleurs pelviennes associées parfois à une fièvre modérée et une sensation de malaise.

Ces symptômes peuvent régresser en quelques heures, mais dans 90% des cas ils persistent 24 à 48 heures (108). Les instillations répétées augmentent la durée et la sévérité des symptômes d'irritation vésicale (58, 65).

Lorsque ces symptômes se prolongent au-delà de 48 heures, Lamm (58) préconise un traitement par Isoniazide à la dose de 300 mg/jour. Le traitement est arrêté dès la disparition des symptômes et il est réinstitué 1 jour avant la prochaine instillation et maintenu 3 jours après.

Une prévention est ainsi obtenue chez la plupart des patients avec L'Isoniazide.

Cependant, une prophylaxie chez tous les patients paraît excessive d'après Lamm (58), du fait de l'hépatotoxicité de L'Isoniazide.

De plus, De Boer et ses collaborateurs ont démontré que l'Isoniazide réduisait la réponse immune et l'action antitumorale du BCG chez l'animal (58).

8.1.2. Cystite :

Il s'agit de la complication la plus fréquente et apparaît en général après la 2^{ème} ou la 3^{ème} instillation.

D'après Steg et al. (108), il s'agit d'avantage d'un effet attendu que d'un effet indésirable. Les signes cèdent en 6 à 48 heures après une instillation. La fréquence des cystites diffère selon les urologues, car devant ces symptômes, certains arrêtent plus vite le traitement. Cette réaction est considérée comme normale et le plus souvent ne nécessite pas de traitement (63) ou un traitement symptomatique par AINS, oxobutynine (anticholinergique, antihistaminique, antispasmodiques antiseptiques urinaires et diphenhydramine) suffisent. Dans 39% des cas, les symptômes sont plus sévères et une interruption du traitement par BCG est nécessaire dans 3,6% des cas (108).

Paterson (98) rapporte 2 cas sur 200 nécessitant un arrêt du traitement.

En cas de signes majeurs, les auteurs (108) recommandent un traitement par Isoniazide 300 mg/jour pendant 2 jours, et lors d'instillations futures, un traitement de 3 jours sera prescrit.

Une cystite bactérienne peut survenir et un traitement adapté à l'antibiogramme sera institué jusqu'à négativation.

En cas de cystite bactérienne, il convient de suspendre les instillations.

De plus, les antibiotiques pourraient diminuer l'activité du BCG (119).

8.1.3. Hématurie :

Elle s'associe souvent à une cystite et son incidence varie entre 0,5 et 30% selon son importance chez les patients sous BCG-thérapie(cf. tab. XV). Elle est le plus souvent modérée et cède spontanément en 2 à 3 jours. Au-delà de 3 jours, un traitement par Isoniazide est institué (58).

Une hématurie profuse nécessitant une transfusion reste relativement rare (0,5%). Steg (108) rapporte 1 cas ayant nécessité une cystectomie d'hémostase. La présence d'une hématurie est toujours problématique car il y a un risque de passage systémique du BCG.

Aussi, Lamm (58) et Steg (108) recommandent d'interrompre les instillations de BCG jusqu'à complète résolution.

8.1.4. Toxicité locale :

Elle peut se manifester par une obstruction urétérale (0,3%) en relation avec une réaction granulomateuse autour du méat urétéral ou bien à une tumeur urétérale difficile à diagnostiquer (34, 58). En général elle est transitoire et de courte durée (64).

Le carcinome in situ de la vessie et un reflux vésico-urétéral apparaissent comme des facteurs prédisposants (15).

Parfois, il est difficile de distinguer une obstruction secondaire au BCG d'une obstruction attribuée à une tumeur de l'uretère. Pour les patients qui souffrent d'une douleur du flanc, Lamm (58) préconise une échographie rénale, une urographie ou un scanner rénal pour exclure une obstruction urétérale. Le plus souvent, elle cède spontanément. Dans le cas contraire, une néphrostomie percutanée peut être nécessaire et un traitement par association de Isoniazide 300 mg/jour et de Rifampicine 600 mg/jour pendant 3 à 6 mois est administré.

Le tableau suivant, rapporte d'après quelques auteurs, l'incidence des complications locales au cours d'une BCG-thérapie.

Tableau XV : incidence des complications locales au cours d'une BCG-thérapie.

auteur	contraction vésicale	obstruction urétérale	hématurie		Signes d'irritation vésicale			
			modérée	profuse	dysurie	pollaky urie	cystite	Dleurs du pelvis
Lamm et al (65)	Non mentionné		37%		91%	83%		
Orihuela (89)	0%	1%	33%		91%	75%	3%	24%
Lamm et al (58)	0,2%	0,3%	1%	1%	non mentionné			
Steg (108)	0,2%	0%	9%	0,9%	non mentionné			
Lamm (64)	0,2%	0,3%		0,5%	Non mentionné			

8.2. Les complications locorégionales :

Elles restent limitées aux organes de contact avec le BCG lors des instillations.

8.2.1. Orchiépididymite :

Elle est due à une dissémination locorégionale du BCG et est retrouvée dans un petit nombre de cas (0,4%).

Steg (108) rapporte 2 cas sur 220 patients, Orihuela et al. (89) ont observé 1 cas sur 170 patients.

Elle se manifeste par une masse scrotale plus ou moins douloureuse. D'après Truelson et al. (117), le BCG pourrait rejoindre l'épididyme par voie lymphatique ou intracanaliculaire par la prostate et les vésicules séminales.

Dans la plupart des cas, elle ne nécessite pas de traitement, sinon un traitement médical par Isoniazide 300 mg et Rifampicine 60 mg de 3 à 6 mois est préconisé (64) ou chirurgical dans le cas d'abcès ou d'infections sévères sans résultat après traitement médical (58, 105). A l'examen anatomopathologique, on retrouve une inflammation granulomateuse avec nécrose caséuse, alors que les orchiépididymites auto-immunes entraînent une destruction complète des tubes séminifères (38).

8.2.2. Prostatite granulomateuse :

Son incidence varie de 0,9% à 5% selon les auteurs (cf. tableau XVI). La plupart des patients sont asymptomatiques et c'est l'examen anatomopathologique de la pièce de biopsie prostatique qui fait le diagnostic(58).

Le toucher rectal retrouve une induration prostatique et les antigènes spécifiques de la prostate (PSA) sériques peuvent être élevés, d'où la nécessité de pratiquer une biopsie pour éliminer un carcinome. Une dysurie nécessitant une résection prostatique pendant un traitement par BCG peut révéler une prostatite granulomateuse. Parfois la prostatite peut se compliquer d'une rétention urinaire (33).

Le traitement antibiotique antituberculeux va permettre une résolution. Pour les patients symptomatiques, un traitement par Isoniazide et Rifampicine sera maintenu pendant 3 mois (58).

D'après Lamm et al. (64), les patients asymptomatiques, chez qui la biopsie a révélé une prostatite granulomateuse, ne nécessitent pas de traitement et la pratique de biopsies systématiques la ferait retrouver chez la plupart des patients.

A la biopsie, on retrouve des granulomes focalisés en certaines zones, avec ou sans nécrose caséuse, sans infiltration éosinophile.

Des BAAR sont retrouvés surtout à l'intérieur des granulomes caséux (87). Ces granulomes se différencient des granulomes post-opératoires qui ont un aspect pseudo-rhumatoïde, allongé ou tortueux avec des cellules histiocytaires périphériques en palissade, ainsi que des granulomes non spécifiques (d'origine auto-immune, allergique), qui ont un caractère diffus.

Incidence de survenue des prostatites après BCG-thérapie rapportée par quelques auteurs.

Tableau XVI : incidence des prostatites granulomateuses.

Auteur	Année	Nbre de patients	Prostatite granulomateuse (incidence en %)
LAMM (58)	1992	2602	0,9%
KREGE (54)	1996	337	5%
LAMM (64)	1985	1278	1,3%

8.2.3. Lymphadénite granulomateuse :

Son incidence est faible, Steg et al. (108) rapportent un taux d'incidence de 0,4% lors d'une étude sur 220 patients. Elle peut se manifester par une masse pelvienne et entraîner une obstruction urétérale par compression.

8.2.4. Abscès rénal (0.1%) :

Rapporté chez 2 patients, il était associé à un reflux vésico-urétéral. Bien que le reflux vésico-urétéral ne soit pas une contre-indication à la BCG-thérapie, il augmente le risque d'infection systémique, l'obstruction urétérale et l'abcès rénal (58). Les auteurs recommandent un traitement par Isoniazide et Rifampicine.

8.3. Les réactions allergiques :

8.3.1. Le RASH cutané (0,4%) :

Le rash est considéré comme une réaction d'hypersensibilité au BCG (58).

Un traitement par Isoniazide en prophylaxie associé à des antihistaminiques suffisent et il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement par BCG sauf en cas de réaction sévère.

8.4. Complications systémiques ou BCGites :

Elles sont dues à une dissémination systémique du BCG et s'accompagnent d'une altération de l'état général. Les signes cliniques sont pauvres et non spécifiques.

8.4.1. La fièvre :

La fièvre est une des réactions les plus souvent rencontrée au cours du traitement par BCG. Quand elle est supérieure à 39,5°C, son incidence varie de 3 à 5% selon les auteurs (cf. tableau XVII).

Tableau XVII : incidence de la fièvre au cours d'une BCG-thérapie.

Auteur	Année	Nbre de patients	Fièvre > à 39,5°C
LAMM (64)	1986	1278	3,9%
ORIHUELA (89)	1987	107	3%
STEG et al (108)	1990	220	5%
PATTERSON (98)	1998	200	3,5%

En général, elle survient dès le premier jour après l'instillation et cède spontanément ou avec les antipyrétiques. Pour Lamm (58), une température $>38,5^{\circ}\text{C}$, avec frissons, syndrome pseudogrippal, signes d'irritations vésicales témoignent de la réponse immunitaire au BCG.

Ces manifestations cèdent spontanément après 48 heures et il convient d'arrêter les instillations jusqu'à régression des symptômes.

Bien que la fièvre soit habituelle après un tel traitement, et souvent transitoire, ce peut être aussi le premier signe d'une infection systémique par le BCG, qui s'accompagne alors de manifestations générales graves : collapsus, insuffisance respiratoire aiguë, confusion mentale, coagulation intravasculaire disséminée.

Il semble donc impératif d'arrêter les instillations de BCG, lorsque la fièvre est $>$ à 39°C car il est difficile de différencier une simple fièvre transitoire en rapport avec une allergie au BCG, d'une infection systémique débutante (58, 64, 108).

Ces manifestations cèdent spontanément en 48 heures et il convient d'arrêter les instillations jusqu'à régression des symptômes.

Si la fièvre persiste plus d'un jour, les auteurs (58, 64, 108) préconisent une hospitalisation et un traitement court par Isoniazide 300 mg/jour.

Un traitement prophylactique est recommandé lors de la prochaine instillation un jour avant puis trois jours après.

8.4.2. Le syndrome pseudo grippal :

Il témoigne d'une réaction d'hypersensibilité au BCG (58). Typiquement, les symptômes apparaissent après la 3^{ème} instillation, 6 à 12 heures après l'administration de BCG et dure 24 à 48 heures.

La sévérité des symptômes semble refléter l'intensité de la réaction locale et la réduction des doses de BCG entraîne une diminution des symptômes (89).

Ce symptôme se manifeste par de la fièvre, en général inférieure à 38,5°C, et s'associe à une sensation de malaise général avec troubles digestifs

(nausées, vomissements, perte de l'appétit). Il peut s'accompagner d'un rash cutané et de manifestations articulaires(58).

Des symptômes identiques sont retrouvés chez les patients traités par Interféron ou autres cytokines, par conséquent ce tableau clinique ne doit pas faire suggérer une complication infectieuse.

Un traitement par antipyrétiques et anticholinergiques, est préconisé, ou bien des antihistaminiques et de l'Isoniazide ou Isoniazide seul 300 mg/jour pendant 3 mois.

8.4.3. L'atteinte pulmonaire et hépatique :

Après BCG thérapie, elle est retrouvée dans 0,7% des cas (58). Il est incertain que ces manifestations systémiques soient dues à une dissémination de l'infection plutôt qu'à une réaction d'hypersensibilité (70).

Cette distinction histologique a pourtant des implications thérapeutiques importantes, notamment sur le choix du traitement (antituberculeux ou corticoïdes) (78). Le risque d'atteinte pulmonaire ou hépatique varie en fonction du protocole utilisé (64).

Un cathétérisme traumatique est pour la plupart à l'origine de ces complications (42).

L'atteinte pulmonaire est rarement symptomatique (27), elle se manifeste souvent quelques semaines après le traitement et les patients se présentent généralement avec de la fièvre, qui parfois s'accompagne d'une sensation de malaise, une toux peu productive et d'une dyspnée plus ou moins importante (64, 78, 114).

A l'auscultation, on peut percevoir des râles crépitants des bases (108).

Du point de vue paraclinique, la radio pulmonaire montre une infiltration des bases à type de pneumopathie interstitielle (27), parfois véritable miliaire, plus rarement opacités alvéolaires ou atélectasies en bandes (108, 110).

Le scanner thoracique précise l'atteinte parenchymateuse. La fibroscopie bronchique révèle une fibrose interstitielle et le lavage bronchio-alvéolaire montre une hypercellularité à prédominance lymphocytaire (101, 107, 108).

Des cultures positives à *Mycobacterium bovis* peuvent être retrouvées (93).

L'atteinte hépatique se manifeste par une cholestase avec des signes d'insuffisance hépatocellulaire modérés (70, 107).

Pour Stone et al. (112), 25% des patients ont des fonctions hépatiques perturbées lors de la BCG thérapie. l'Isoniazide peut perturber les fonctions hépatiques.

La ponction biopsie hépatique va permettre de différencier une hépatite médicamenteuse d'une infection.

Elle peut montrer :

- des granulomes épithélioïdes non caséux (70).
- des granulomes épithélioïdes et giganto cellulaires avec nécrose (33, 37).

Ces atteintes pulmonaires ou hépatiques peuvent relever de manifestations d'hypersensibilité basées sur des examens bactériologiques négatifs (examen direct et culture) (70, 78).

Les arguments diagnostiques sont histologiques plus que bactériologiques, les prélèvements étant orientés par les anomalies cliniques, biologiques ou radiologiques (27).

Pour d'autres auteurs, elles peuvent faire partie d'une BCGite (58, 70, 108).

Le traitement de ces complications comporte une trithérapie : l'association d'Isoniazide (300 mg/jour) + Rifampicine (600 mg/jour) + Prednisone (40 mg/jour en I.V.) pendant 3 mois (58, 108).

Il est souvent difficile de distinguer une réaction d'hypersensibilité d'une infection systémique progressive, d'où l'intérêt d'associer les corticoïdes aux antibiotiques (73).

8.4.4. Arthrites et arthralgies :

Le faible nombre de cas d'arthrites souligne la rareté des manifestations articulaires compliquant la BCG-thérapie intravésicale. Son incidence varie de 0,5 à 3% (39).

Plusieurs arguments suggèrent que le BCG est probablement en cause dans le déterminisme de ces arthrites (9) :

- apparition des signes après les instillations.
- absence d'étiologie infectieuse inflammatoire à l'origine des arthrites.
- régression complète des signes à l'arrêt de la BCG-thérapie.

- aggravation des manifestations articulaires lors de nouvelles administrations de BCG intradermique.

La physiopathologie est mal connue.

Les cas de polyarthrites rapportés par Lamm (63), ont été initialement considérés comme des manifestations d'hypersensibilité. Il s'agit peut être d'arthrites réactionnelles en raison de la fréquence plus élevée de l'antigène HLAB27 et de l'absence de germe retrouvé (20).

Belmatoug (9) rapporte 4 cas de polyarthrites dont 2 des patients sont HLAB27.

La pénétration dans l'organisme de germes issus de la flore urétrale lors du cathétérisme de l'urètre effectué pour instiller le BCG, pourrait être responsable, sur un terrain génétique déterminé, de l'apparition d'arthrites réactionnelles.

Belmatoug (9) pense que dans les arthrites survenant après BCG-thérapie, il existe une réaction immunologique accrue vis à vis de certains composants de mycobactéries et plus particulièrement de la protéine du choc thermique HSP 65KD.

Les protéines du choc thermique sont synthétisées par certaines cellules en cas de stress et en particulier au cours d'une élévation de température. Les lymphocytes synoviaux de malades atteints de rhumatismes inflammatoires reconnaissent la HSP 65KD des mycobactéries.

Cliniquement, elles se caractérisent par une oligo ou polyarthrite et prédominent aux genoux, aux chevilles et aux petites articulations. Elles surviennent habituellement 1 à 5 mois après la 1ère injection de BCG et sont aggravées par la répétition des instillations (39).

Belmatoug (9) rapporte 4 cas de polyarthrite dont l'évolution est favorable dans tous les cas en quelques semaines sous Isoniazide, Rifampicine, Prednisolone (3/4) et sous AINS et Sulfasalazine dans 1 cas.

Le liquide articulaire (2/4) contenait une prédominance de polynucléaires neutrophiles. Des lésions articulaires ont été retrouvées dans un cas (métatarsophalangienne).

La biopsie synoviale pratiquée chez 2 patients montre une synovite non spécifique.

Des manifestations associées ont été présentes dans tous les cas : fièvre avec brûlures mictionnelles, conjonctivite, uvéites, péricardites ou pleuropéricardites.

Mycobacterium bovis a été isolé dans un abcès épидidymaire chez 1 malade.

Milas (82) rapporte 1 cas où l'atteinte articulaire n'a pas répondu aux AINS et gluco-corticoïdes. l'Isoniazide s'étant montrée efficace, ceci peut supposer qu'il s'agissait d'une infection par le BCG.

Chazerain (20) rapporte 1 cas d'infection de prothèse du genou à BCG au cours d'une BCG-thérapie intravésicale. L'évolution a été favorable après changement de la prothèse et antibiothérapie antituberculeuse.

Cette ostéoarthrite septique à BCG est différente des polyarthrites réactionnelles rencontrées après BCG-thérapie. Son mécanisme est vraisemblablement une diffusion du BCG par voie hématogène.

Les indications croissantes du traitement par le BCG, justifient l'attention croissante des rhumatologues.

Il est possible que la fréquence plus importante d'arthralgies et d'arthrites mentionnée par certains auteurs anglophones soit liée à l'association de la BCG-thérapie intravésicale au BCG intradermique.

Dans 75% des cas les AINS sont efficaces et les anti-tuberculeux seront réservés aux patients après échec des AINS (22).

Onur (88) dans un cas de polyarthrites, a obtenu des résultats satisfaisants en combinant les AINS à la Chloroquine.

8.4.5. L'atteinte osseuse :

Se manifeste par une ostéite vertébrale avec des douleurs dorsolombaires, une perte de poids et parfois des signes neurologiques (31, 52).

Les radios évoquent un mal de POTT (58) (lésions lacunaires avec réaction périostale). C'est la biopsie osseuse et les cultures qui affirment une BCGite (31).

Les lésions osseuses peuvent se voir le long de la crête tibiale, les mains, les pieds et le sternum (58).

Aljada et al. (3) rapportent un cas d'ostéomyélite vertébrale à *Mycobacterium Bovis* BCG après BCG-thérapie chez un patient aux antécédents de fracture-tassement ostéoporotique.

8.4.6. L'atteinte médullaire :

Elle entraîne une pancytopenie.(58) Elle reste rare (0,1%) et le myélogramme met en évidence des granulomes épithélioïdes non caséux (35).

Les auteurs recommandent un traitement de 6 mois avec des antituberculeux (31).

8.5. Les rares complications dont la responsabilité du BCG est incertaine :

➤ L'adénome néphrogénique (111) :

Deux cas ont été rapportés dans la littérature et décrits par Stilmant et Sykoky.

➤ Lamm a décrit des anévrismes mycotiques :

Situés sur l'aorte abdominale et les artères iliaques se manifestant par une fièvre, des frissons, une sensation de malaise et un amaigrissement. Une surveillance particulière de tous les patients développant des anévrismes après BCG thérapie est conseillée (58).

➤ Des lésions musculaires :

Des abcès intramusculaires peuvent apparaître (58).

➤ Glomérulonéphrite :

LAMM (58) rapporte 1 cas. Il s'associe à un œdème périphérique, une élévation de la créatinine, une protéinurie et une hématurie microscopique.

➤ Des cas d'angine de poitrine ont été décrits chez des patients aux antécédents d'artériosclérose (58).

8.6. La forme grave :

La BCGite généralisée est une complication très rare, survenant en règle général entre la 3^{ème} et la 8^{ème} séance et se présente comme une septicémie avec altération subaiguë de l'état général. Les atteintes isolées d'un organe (foie, poumon, os...) en sont probablement des formes incomplètes (27).

Les signes cliniques sont pauvres et non spécifiques mais l'existence d'une leuconeutropénie, d'une cholestase ou d'un infiltrat radiologique pulmonaire, constitue un élément d'orientation (109,67). Il convient néanmoins d'éliminer avant tout une infection à germes banals.

Ces malades ne possèdent guère de particularités par rapport à la population traitée. Le début de la symptomatologie qui apparaît qu'après la 3^{ème} instillation en général est relativement stéréotypée (27).

Il est généralement brutal avec fièvre supérieure à 39°C, frissons, et sueurs.

La réaction générale peut être sévère avec syndrome grippal (polyarthralgies, myalgies), voire collapsus.

Un fois sur deux, il existe une altération de l'état général avec amaigrissement dépassant 5kg et asthénie intense.

On retrouve des anomalies biologiques suggérant une cholestase associée parfois à une cytolyse hépatique, une neutropénie est souvent retrouvée associée plus ou moins à une anémie, rarement à une thrombopénie (26).

Une insuffisance rénale est rare.

Le syndrome inflammatoire est inconstant et la bactériologie est décevante (27).

Le diagnostic repose souvent sur l'existence de granulomes épithéliogiganto-cellulaires avec ou sans nécrose caséuse sur les pièces de biopsie.

La mise en évidence de bacilles alcool-acido résistants (BAAR) est exceptionnelle. Linn et al. (71) rapportent 1 cas où des BAAR ont été retrouvés 1 an après traitement par BCG dans la prostate et l'épididyme.

Les traitements proposés sont variables et doivent tenir compte de la physiopathologie probable de la BCGite.

L'existence d'une réaction générale immédiate sévère, le délai (jamais avant la 3^{ème} séance), l'efficacité de la corticothérapie seule, la négativité de

la recherche de BAAR sur les prélèvements et les modèles expérimentaux impliquent une participation immunologique probablement responsable de la négativité des cas.

Néanmoins, des observations bactériologiquement documentées rappellent que la multiplication du BCG *in vivo* est possible.

Dans ces conditions, l'association Isoniazide, 5 mg/kg/jour, et Rifampicine, 10 mg/kg/jour, pendant 3 mois, à une corticothérapie par Prednisolone 1 mg/kg/jour pendant 15 jours semble justifiée (58).

Avec ce traitement, le pronostic est en général excellent mais dépend de l'état immunitaire du malade. L'apparition précoce d'une coagulation intravasculaire disséminée paraît péjorative (27).

La durée du traitement est très variable, de quelques jours à 1 an. La guérison est la règle, souvent spectaculaire avec disparition de la symptomatologie clinique en moins de 15 jours même si les anomalies radiologiques ou biologiques persistent plus longtemps.

Quelques cas mortels ont été rapportés dans la littérature (27).

Il a été clairement démontré que l'immunocompétence des patients est un facteur important dans la survenue d'effets indésirables (71). Les complications sévères voire mortelles rapportées par ORIHUELLA et al. (89), avec la souche Pasteur sont survenues exclusivement chez des patients immunodéprimés (89).

Izes et al. (48) rapportent un cas d'infection systémique mortelle survenu 3 ans après instillations de BCG.

Le taux de mortalité (58, 67) est difficile à définir du fait de la rareté de ces complications, on l'estime à moins de 1/12500 patients traités.

Des doses massives de Méthyl-Prednisolone n'ont pas permis de réduire sensiblement le taux de mortalité chez les patients en état de choc septique (34).

Lamm (67) préconise de rajouter au traitement de la Cyclosérine.

Dans une étude de 5 patients présentant une infection disséminée, les 2 qui ont reçu de la Cyclosérine ont survécu, et les 3 qui n'en ont pas reçu sont décédés. Cependant d'autres auteurs (34) ont trouvés que le BCG était relativement résistant à la Cyclosérine et le taux de survie optimale lors d'une infection systémique à été observé en combinant l'Isoniazide et la Rifampicine à la Prednisolone (40 mg/jour).

9. PREVENTION DES COMPLICATIONS GRAVES :

La prophylaxie repose non pas tant sur une antibiothérapie systématique après l'instillation qui, si elle semble paradoxalement ne pas nuire au traitement anticancéreux, n'a pas fait la preuve de son efficacité que sur le respect des contres-indications (27).

Steg et al. (108) suggèrent 6 recommandations afin de diminuer les risques de complications sévères :

1. Pour diminuer le risque d'intravasation du BCG, les instillations doivent être reportées ultérieurement si :
 - le cathétérisme a été traumatique.
 - Le patient a développé une cystite sévère.Il ne doit pas être débuté à moins de 2 semaines après une biopsie ou une résection transurétrale.

2. La BCG-thérapie doit être arrêtée immédiatement chez les patients qui présentent une réaction sévère : fièvre $>$ à $39,5^{\circ}\text{C}$, hypotension ou lorsque les risques du traitement excèdent le risque de progression de la maladie.

3. La BCG-thérapie ne doit pas être envisagée chez les patients immunodéprimés.

4. Toute réaction systémique doit être traitée vigoureusement par antibiotiques et corticoïdes.

5. Le patient et son médecin traitant doivent être prévenu de la possibilité de survenue de réactions précoces ou tardives.

6. Le risque de complications doit être pris en compte avant de commencer une BCG thérapie.

Si ces règles sont correctement appliquées, le BCG peut être administré avec un minimum de risques.

CAS CLINIQUES

OBSERVATION N°1 :

M.S, 81 ans, est hospitalisé en juillet 1998, pour un bilan d'hyperthermie (38-39°C) qui évolue depuis 3 semaines.

Ce patient a de lourds antécédents personnels et on retient :

- une hémorragie méningée ayant motivée une hospitalisation dans le service de neurologie du CHU de Limoges.
- Un rétrécissement aortique, opéré en 1987 avec pose d'une bioprothèse.
- Une surdité bilatérale secondaire à la gentalline.
- Une septicémie à entérocoque en 1979.
- Une péritonite par perforation de diverticule sigmoïde en 1983.
- Une hématomèse en 1965 et en 1975 lors de la prise d'aspirine.
- Une hernie inguinale gauche opérée en mars 1998.
- Une hernie étranglée opérée en 1997 traitée chirurgicalement.

Il faut remonter à quelques mois avant cette hospitalisation, pour constater que M.S, porteur d'un carcinome urothélial grade I, multirécidivant, a reçu un traitement par ImmuCyst, 6 instillations, 2 ampoules par séance du mois de mars 1998 au mois de mai 1998.

C'est à peu près 4 semaines après la dernière injection de BCG, que M.S va présenter une fièvre avec des pics thermiques entre 38 et 39°C.

Le patient va alors bénéficier d'un 1^{er} bilan à la polyclinique les Fontaines à Tulle qui s'avère être négatif.

Ce bilan avait compris un bilan biologique standard, des radios pulmonaires, un cliché des sinus, une échographie abdominale, un lavement baryté, des ECBU, et surtout des hémocultures.

Tous ces examens n'ont pas permis de faire un diagnostic. Le patient est alors transféré au CHU de LIMOGES.

Il est admis le 06 juillet 1998 dans le service de médecine interne A. Il apparaît dénutri, fatigué, anorexique, a perdu 4 kgs en 2 mois, et toujours sans points d'appel cliniques infectieux pouvant expliquer cette fièvre.

Un bilan plus que complet est alors entrepris devant cette fièvre prolongée sans syndrome inflammatoire, sans hyperleucocytose et sans perturbations hépatiques ou rénales.

Les nombreuses hémocultures sur milieu standard anaérobie et aérobie, les recherches de mycobactéries et de levures sont toutes négatives.

La recherche d'une endocardite est négative, et la réalisation d'une échographie transoesophagienne est normale.

On ne retrouve pas de foyer profond sur l'échographie abdominale et le scanner thoraco-abdominal puis crânien sont normaux.

Les prélèvements pulmonaires au cours d'une fibro-lavage sont négatifs y compris la recherche de BK.

Les investigations sont poursuivies par les sérologies Hépatite A, B, C, HIV, CMV, EBV, Brucellose, fièvre Q, Lyme, Chlamidiae. Elles reviennent toutes négatives et les 2 premiers tubages gastriques sont négatifs. Devant la négativité de ce bilan, un traitement arbitraire orienté contre une éventuelle endocardite a été débuté par Vancomycine et Tiénamycine, il s'est révélé totalement inefficace sur la fièvre.

Devant la notion d'un contact avec des canards et l'apparition d'une toux sèche, malgré la négativité des sérologies, un traitement par Vibramycine a été institué. De plus, des prélèvements mycologiques

des plis inguinaux ou à été localisé un placard inflammatoire, de la gorge (glossite), des urines sont positifs à *Candida albicans* et la sérologie *Candida* est très positive. La fibroscopie gastrique est normale et ne montre pas de candidose oesophagienne. Un traitement antifongique par Triflucan à la dose de 200 mg est alors débuté en même temps que la Vibramycine. Le patient devient alors apyrétique

Il a donc été retenu une infection à *Candida* sans que l'on puisse éliminer une infection à germes intracellulaires. Le traitement par Vibramycine débuté le 15 juillet a été prescrit pour 3 semaines et le Triflucan (100 mg/jour) pendant 6 mois.

Dans le service, le patient reprend 4 kgs et est mis sous régime hyperprotidique. Il sort du service le 30 juillet 1998 et il est transféré à la clinique St. Damien à Tulle pour surveillance.

Le 4 Août, sont réalisés les résultats du troisième tubage gastrique ainsi que d'un prélèvement d'urine : Ils reviennent positifs et ramènent une mycobactérie du complexe "tuberculosis".

L'hypothèse d'une complication systémique de sa BCG thérapie est alors soulevée et le patient reçoit immédiatement une trithérapie antituberculeuse par Rifater 5 cps/jour (250 mg d'Isoniazide + 600 mg de Rifampicine + 1500 mg de Pyrazinamide).

Rapidement, il va présenter des problèmes de nausées , perte de l'appétit et surtout une hépatite médicamenteuse (au Pirilène). La trithérapie est alors remplacée par l'association Rifampicine-INH (Rifinah 2cps/jour).

L'évolution est favorable et le traitement est poursuivit pendant 6 mois avec une surveillance des transaminases tous les 15 jours au début puis tous les mois.

Au terme des 6 mois de traitement, M.S a bien récupéré, son poids est presque normalisé et il est apyrétique. Le seul problème que pose le patient est la persistance d'une sérologie à *Candida* très positive qui nécessitera un contrôle échocardiographique compte tenu de sa bioprothèse aortique.

Les cystoscopies de contrôle du mois de mars 1999 et du mois de juin 1999, retrouvent de nouvelles récurrences de son carcinome vésical, qui sont à traiter par RTU seule.

Au total :

Carcinome urothélial grade I survenue chez un homme de 81 ans ayant présenté une fièvre prolongée plus de 2 mois après l'arrêt des instillations d'Immucyst.

Diagnostic par isolement à partir des urines (hémocultures négatives)

Guérison de l'infection extensive par le BCG mais récurrence du carcinome vésical.

OBSERVATION N° 2 :

Mr V., 78 ans, est hospitalisé en juin 1995 à Brive, devant un tableau d'hyperthermie avec frissons, évoluant depuis plusieurs semaines accompagné d'une altération de l'état général.

Il s'agit d'un patient porteur d'un carcinome vésical in situ, identifié en 1993, à la suite d'infections urinaires à répétition. Il est traité chirurgicalement, puis subit un grattage vésical pour récurrence, suivi d'une BCG thérapie intravésicale, qui, mal tolérée est rapidement remplacée par une chimiothérapie endovésicale avec Amétycine. En 1994, il fait une récurrence, la tumeur est réséquée au mois de juin et il est retraité par Amétycine jusqu'au mois de mai 1995.

Comme autres antécédents, on retient :

- Une BPCO post tabagique.
- Une intervention chirurgicale pour péritonite et ulcère gastrique compliqué.
- Une HTA.
- Une artériopathie des membres inférieurs.

Depuis le mois de mai, Mr V. Présente des pics thermiques à 39-40°C avec frissons et une dégradation de l'état général ce qui justifie une hospitalisation à l'hôpital de BRIVE au mois de juin, successivement en urologie et en médecine.

Le bilan exhaustif suivant a été réalisé et s'est avéré normal :

- scanner abdomino-pelvien, radio pulmonaire avec fibroscopie bronchique et biopsies, radio des sinus, cytologies sur lavages de vessie.

Le patient bénéficie de soins sur des chicots dentaires, source possible d'infection.

Le bilan infectieux s'est avéré également négatif, hormis la mise en évidence sur une seule hémoculture, de *Staphylococcus epidermidis*, traité de façon adapté.

Trois cures d'antibiotiques ne permettront pas d'obtenir des résultats nets sur le plan clinique et le patient reste fébrile.

Sur le plan biologique, on retrouve une thrombopénie à 62000 plaquettes, non explorée (attribuée aux antibiotiques), un syndrome inflammatoire en cours de régression (VS=40/84, CRP=39), une hémoglobine à 11,8g avec un fer sérique un peu abaissé, une ferritine normale, une sérologie de Lyme positive à 1/80 et la présence d'un *Escherichia coli* associé à un entérocoque sur les cultures après ablation d'un cathéter jugulaire. La dernière cystoscopie confirme une récurrence tumorale vésicale, mais celle-ci n'inspire pas d'inquiétude particulière.

Après 48 heures d'apyrexie dans le service, Mr V. est autorisé à regagner son domicile et sa fièvre reste pour l'instant d'origine indéterminée.

Le patient va de nouveau présenter des pics thermiques, un traitement par Médrol est alors institué et il est adressé au service des maladies infectieuses à Limoges.

Il est admis dans le service le 6 septembre 1995. Il a perdu 5 kg en 4 mois, il est asthénique et anorexique. Son examen clinique fait évoquer une maladie de Horton et une PPR : Il se plaint de céphalées pariétales gauches, il a les 2 épaules bloquées et l'artère temporale est indurée.

Sur le plan biologique, les plaquettes sont remontées à 140000, un myélogramme montre une origine périphérique à sa thrombopénie et la myéloculture ramène un staphylocoque épidermidis.

Le syndrome inflammatoire est modéré (CRP=35) mais le patient est arrivé sous Médrol.

Le doppler et la biopsie des artères temporales reviennent normaux. A noter une thrombose carotidienne gauche à 80% sur le doppler des vaisseaux du cou.

Les hémocultures prélevées sur des milieux spécifiques pour la recherche de mycobactéries sont restées stériles dans le service, l'échographie cardiaque retrouve une végétation de 4mm de Ø sur la coronaire gauche, évocatrice d'endocardite.

Sur le plan thérapeutique, étant donné la forte suspicion clinique de maladie de Horton, une corticothérapie est débutée à 0,7 mg/Kg, avec une décroissance progressive des paramètres de l'inflammation.

En 24 heures, la symptomatologie a complètement disparu, ainsi que la température. Un traitement par Oflocet est associé étant donné les antécédents d'infections urinaires.

On retient le diagnostic d'une maladie de Horton à biopsie négative avec PPR, et sur le plan infectieux, on pense qu'il s'agit d'une endocardite à entérocoque avec présence d'une souche de *E. coli* sur le cathéter jugulaire. Le patient sort le 5 octobre avec Oflocet et Clamoxyl pendant 20 jours au bout desquels une réhospitalisation est prévue.

Le 20 octobre, le patient est réhospitalisé, plus tôt que prévu devant la découverte d'une mycobactérie du complexe « tuberculosis » en culture sur son myélogramme et dans une hémoculture. La souche isolée est en fait une souche de BCG.

A son admission, il présente un pic fébrile à 38°C, il a perdu encore 2 kg et l'examen clinique est sans particularité.

C'est alors que la responsabilité de la BCG thérapie est soulevée, d'autant plus que le patient est immunodéprimé sous corticothérapie, ce qui a pu réactiver l'infection tuberculeuse. Des tubages gastriques sont réalisés et reviennent tous négatifs. Le patient n'a pas eut de contacts avec des

tuberculeux, et on n'a pas retrouvé de notions de tuberculose évolutive dans ses antécédents.

L'échographie cardiaque de contrôle ne visualise pas la végétation retrouvée le mois dernier.

De plus, une sérologie de Lyme dont le titre a augmenté en 3 semaines (1/60 à 2,35) reste problématique et le patient est traité par Clamoxyl pendant 3 semaines.

Le 21 octobre, une trithérapie antituberculeuse est débutée par Rifater, 5cps/jour le matin, et le patient rentre à son domicile le 27 octobre.

Le 5 décembre, nouvelle hospitalisation pour faire le point sur ses différents problèmes.

A signaler que le patient a développé une tendinite sous Oflocet avec rupture du tendon d'achille qui a nécessité un plâtre.

Sur le plan clinique, il a repris 3 kg et l'examen semble normal.

Sur le plan biologique, on ne retrouve qu'une fonction rénale légèrement altérée (créatinine à 115).

Devant une douleur thoracique résolutive sous Natispray, une scintigraphie au thalium sera réalisée au mois de janvier avant qu'il ne subisse une intervention pour sténose carotidienne, celle ci est normale.

Une nouvelle échographie transoesophagienne montre la persistance de la végétation aortique mais semble stérilisée.

Au terme des 2 mois de la trithérapie, le patient a été mis sous Rifinah 2/jour pendant 7 mois.

Fin décembre, devant la résistance du BCG au Pirilène (résistance naturelle), le traitement est alors modifié avec institution de Myambutol pendant 2 mois. L'évolution a été favorable en dehors de sa récurrence tumorale qui sera réséquée en mars 1999 (Dr Suberville).

Au total :

Carcinome vésical in situ survenu chez un homme de 78 ans ayant présenté 2 ans après un traitement par BCG intravésical. Devant une fièvre avec tableau inflammatoire et amaigrissement, des hémocultures et une myéloculture ont permis l'isolement d'une souche du complexe « tuberculosis ». Sous traitement guérison de la complication par BCG mais récurrence tumorale.

OBSERVATION N°3 :

Mr M., 73 ans, est admis en novembre 1998, dans le service de réanimation au CHU de Limoges pour prise en charge d'une détresse respiratoire aiguë. Il a pour antécédents personnels, des facteurs de risques cardiovasculaires à type de tabagisme ancien à 50 années paquets, d'hypertension artérielle ainsi que des crises de goutte.

L'histoire de la maladie remonte à avril 1998, où l'on découvre un cancer de vessie stade PT1G1.

Son exérèse est réalisée par voie endoscopique et une BCG thérapie intravésicale est débutée 1 mois après la résection selon le protocole suivant : 1 instillation par semaine pendant 6 semaines puis une instillation par mois pendant 4 mois d'ImmuCyst, 3 ampoules par séance.

Le patient n'a présenté aucune symptomatologie depuis le début de ce traitement, en particulier aucun épisode fébrile. Les contrôles endoscopiques et cytologiques au mois d'octobre sont satisfaisants (quelques plaques inflammatoires banales).

Le 26 novembre 1998, Mr M. reçoit la dernière instillation de BCG comme prévu. Celle ci s'est déroulée sans aucun problème, le cathétérisme vésical a été non traumatique, et le patient regagne son domicile dans la matinée.

Dans l'après-midi même, vers 16 heures, le patient est pris de céphalées et d'une sensation de malaise, motivant l'appel de son médecin traitant qui l'hospitalise pour collapsus.

A son admission, vers 20 heures, le patient est obnubilé, frissonne, a 38,7°C et présente vraisemblablement un état de choc septique (TA=70/40mmHg ; FC=90mn ; PVC=7mmHg ; hypovolémie).

Malgré un remplissage et la perfusion successive d'Adrénaline et de Noradrénaline son état se complique d'une détresse respiratoire avec polypnée, tirage, crépitants bilatéraux (le PaO₂ est à 81mmHg sous O₂ au masque, le PaCO₂=29, Bicar=17mmol/l, BE=-7) justifiant une intubation et une ventilation.

L'évolution est marquée par la survenue de 2 épisodes de débâcle diarrhéique.

La radio pulmonaire objective un syndrome interstitiel bilatéral pouvant évoquer une miliaire.

La biologie révèle une insuffisance hépatocellulaire débutante (TGO=1355) et la bilirubine est élevée=50 µmol/l. La palpation de l'abdomen retrouve une hépatomégalie douloureuse. Le patient est en insuffisance rénale aiguë oligoanurique avec une créatinine à 179 µmol/l et présente des épisodes d'hypoglycémie.

Deux myélogrammes montrent un syndrome d'activation macrophagique responsable en partie d'une pancytopenie.

Trois hypothèses étiologiques sont soulevées :

- une BCGite disséminée est évoquée sur les arguments de chronologie.
- une pneumopathie.
- une salmonellose.

Mr M., bénéficie en urgence d'une trithérapie antituberculeuse par Isoniazide, Rifampicine, et Ethambutol, et d'une bithérapie par Claforan et Ciflox dans le doute d'une origine pulmonaire ou digestive.

Par ailleurs, l'association d'une déshydratation, d'un état de choc, d'une hyperkaliémie, d'une hyponatrémie a fait suspecter une insuffisance surénalienne justifiant une corticothérapie substitutive.

L'évolution a été marquée par une amélioration progressive :

- Le patient était apyrétique au bout de 24 heures.
- L'amélioration de l'état hémodynamique a permis l'arrêt des amines à J5.
- 5 séances d'hémodialyse ont été nécessaire.
- Un pic de cholestase à J3 (bilirubine=220 μ mol/l)
- Sur le plan respiratoire, l'évolution est rapidement favorable avec normalisation des GDS et l'extubation est autorisée à J12.

Sur le plan infectieux, tous les prélèvements standard sont négatifs.

Une culture et une recherche par PCR de mycobactérie donnant un résultat positif sur les urines, sur les urines, sur un tubage gastrique et deux hémocultures reviendront positives à *Mycobacterium* du complexe "*tuberculosis*".

Le 9 décembre, le patient est réadressé dans le service d'urologie et le diagnostic le plus vraisemblable est celui d'une BCGite disséminée dont le mécanisme est double, d'une part une dissémination par voie hématogène justifiant une antibiothérapie double pendant 3 à 6 mois et d'autre part, une réaction d'hypersensibilité de type 4 justifiant une corticothérapie pendant 1 mois avec décroissance progressive sur 3 mois.

La persistance de l'hépatomégalie peut faire discuter le diagnostic d'hépatite granulomateuse.

A noter également un bilan thyroïdien en faveur d'une hypothyroïdie d'origine centrale qui s'est corrigé sur les contrôles ultérieurs.

Le patient va bien depuis, et la tolérance du traitement a été correcte.

Au total :

Cancer de la vessie stade PT1GI plus ou moins soigné par résection et instillation de BCG qui a présenté, quelques heures après une instillation, un collapsus consécutif à une BCGite disséminée par voie hématogène. Après l'état de choc, des signes d'insuffisance hépatocellulaire ainsi qu'une insuffisance rénale et thyroïdienne ont été corrigés. Le patient va bien.

DISCUSSION

La BCG-thérapie reste aujourd'hui le traitement de référence dans la prophylaxie à long terme des tumeurs superficielles de la vessie. Les données de la littérature ont largement prouvé sa supériorité en terme de protection par rapport aux autres drogues. L'efficacité de ce traitement ne laisse aucun doute dans l'éradication du CIS ou dans la prévention des tumeurs à haut risque de récurrence et de progression (T1G3 avec CIS, T1 multifocales, T1 récidivantes en moins de 3 mois) après RTU, et les bénéfices attendus excèdent largement le risque de possibles effets secondaires et inconvénients à long terme. De ce fait, une cystectomie radicale systématique n'a plus son indication et laisse la place à un traitement plus conservateur.

Ainsi, la BCG-thérapie permet au patient de conserver une fonction urinaire de qualité et retarde une éventuelle cystectomie qui reste une chirurgie lourde et mutilante.

Des évaluations subjectives, avant, pendant et après BCG-thérapie, rapportent que la qualité de vie des patients n'est pas influencée et le traitement semble bien accepté et bien supporté (13).

Cependant, son utilisation est tempérée par sa toxicité potentielle et impose une surveillance stricte et régulière. L'incidence des complications infectieuses graves (mettant la vie des patients en danger) reste faible puisque 95% des patients ne subiront pas d'effets indésirables importants (58).

A ce propos, les observations que nous rapportons soulèvent plusieurs remarques :

- Les patients sont porteurs d'une tumeur à haut risque de récurrence :
 - TG1 multirécidivante dans le cas N°1.
 - CIS dans le cas N°2.
 - PT1G1 dans le cas N°3.

Par conséquent, le choix d'une BCG-thérapie pour chacun après RTU semblait justifié.

- Les patients sont âgés respectivement de 81, 78 et 73 ans. Les auteurs (113) rapportent qu'après 60 ans, la probabilité de récurrence après BCG est plus élevée du fait d'une diminution de l'immunocompétence de l'hôte, mais l'âge, en lui même, n'est pas une contre-indication à la BCG-thérapie.
- Chaque patient a reçu la même souche de BCG, il s'agit de la souche Connaught (ImmuCyst).

Les données statistiques (57, 116) ne montrent pas de variabilité entre les différentes souches de BCG concernant leur efficacité, à l'exception de la souche RIVM, qui, dans une étude prospective menée par Vegt et al. (120), se révèle d'une moindre efficacité que la mytomicine C, en terme de protection.

Les complications locales et systémiques induites par le BCG, ont été comparées entre les souches Tice, Armand Frappier, Connaught, Pasteur et Glaxo. (64) Le résultat de l'étude fait apparaître que c'est avec la souche Connaught qu'il y a eut le moins d'effets secondaires, les souches Tice et RIVM donnant des résultats comparables. Une étude plus récente fait apparaître un pourcentage plus élevé d'effets secondaires avec la souche Connaught (67) même si aucune différence significative n'est observée.

Cependant, d'autres études prospectives sont nécessaires sur un nombre suffisant de patients, pour permettre de définir la souche optimale (120). Des complications grave systémiques voire mortelles ont été observées avec l'ensemble des souches utilisées. La souche Connaught est utilisée en France pour des raisons de stabilité : 2 ans contre 4 mois pour la souche de BCG Pasteur frais (102).

Dans les trois cas rapportés, il s'agit d'infections systémiques dont une forme grave avec un début brutal, quelques heures après la dixième et dernière instillation. Le plus souvent, les manifestations n'apparaissent pas après la première instillation mais plutôt entre la troisième et la huitième (108). Les symptômes peuvent être aussi plus tardifs, quelques mois ou quelques années après le traitement (comme c'est le cas dans les deux premières observations) (34). Les bacilles peuvent en effet rester quiescents dans l'appareil urinaire pendant une durée indéterminée après BCG-thérapie et à l'occasion d'une cystectomie de contrôle ou d'une nouvelle cure chirurgicale par exemple, les bacilles peuvent disséminer (68, 79).

Toute altération de la muqueuse vésicale favorise la dissémination hématogène des bacilles et le cathétérisme traumatique est retrouvé dans plus des deux tiers des cas (26, 42, 58, 63, 64, 107, 108).

Un autre facteur à prendre en compte, est l'état immunitaire du patient à traiter, l'immunodépression est un facteur favorisant la dissémination hématogène du BCG (89). Dans les cas présents, hormis les lourds antécédents cardiovasculaires et chirurgicaux de chacun, nous n'avons pas d'informations précisant leur état immunitaire avant BCG-thérapie et plus particulièrement pour leur terrain HLA. Les génotypes HLA ont été bien étudiés chez les sujets bénéficiant d'une BCG-thérapie et qui ont présenté une arthrite réactionnelle. Ce type d'effets secondaires surviennent chez des sujets HLA B27, HLA DR1 et HLA DR4. Un mimétisme moléculaire entre

l'Ag HLA et des épitopes présents chez *M. bovis* BCG (antigène 65 kd, protéoglycane membranaire) est à l'origine de ces manifestations. Il serait intéressant d'effectuer un typage HLA chez les patients de notre étude et plus particulièrement chez le patient de l'observation N°3.

La survenue d'effets indésirables pendant la cure de BCG peut également favoriser une dissémination. Les auteurs recommandent de suspendre immédiatement le traitement et préconisent une prophylaxie antituberculeuse lors des instillations ultérieures. A ce propos, rien n'est mentionné dans le premier cas. Le second patient a dû arrêter le traitement définitivement dès les premières instillations pour intolérance au BCG dont le type n'a pas été précisé. Dans le troisième cas, la BCG-thérapie a été bien supportée et le dernier cathétérisme n'a pas posé de difficultés. La réponse au BCG est imprévisible et il n'y a pas de critères prédictifs fiables concernant son efficacité et surtout sa tolérance.

La symptomatologie décrite dans les deux formes progressives est relativement stéréotypée et survient dans un cas sur deux (27) :

- Fièvre > 38,5°C avec frissons.
- Altération de l'état général avec amaigrissement et grande asthénie.

Les signes cliniques sont pauvres et non spécifiques.

Beaucoup plus rarement, la réaction générale est plus sévère, immédiate (mais pas avant la troisième instillation) avec malaise, syndrome grippal, collapsus, voire détresse respiratoire comme en témoigne la forme grave que nous avons rapporté (27, 67, 109). Le patient présente un tableau de choc septique et il convient de rechercher aussi une infection à germes banals. Les signes de cholestase, l'infiltration radiopulmonaire, une leuconéutropénie sont des éléments d'orientation (26).

Les examens paracliniques à la recherche d'un foyer infectieux sont décevants comme le montre les deux premières observations, d'où la difficulté d'apporter un diagnostic et ce, d'autant plus quand les manifestations surviennent à distance de la BCG-thérapie. Dans la forme grave, l'hypothèse d'une BCGite généralisée a été soulevée très tôt sur des arguments de chronologie.

Les résultats bactériologiques en faveur d'une mycobactérie de la tuberculose sont revenus tardivement. Quels que soit les résultats bactériologiques, des prélèvements histologiques et en l'absence d'autre cause, De Saint Martin et al. (27) préconisent un traitement d'épreuve sans délai.

On peut remarquer l'amélioration clinique spectaculaire dans les trois cas dès l'institution du traitement anti tuberculeux : les patients redeviennent rapidement apyrétiques en quelques jours. En général, le pronostic est excellent mais dépend de l'état immunitaire du malade (27, 67).

Avec une prévention et le traitement de la septicémie à BCG, le taux de morbidité et de mortalité tendent à diminuer (58, 67) : on compte un décès pour 12500 patients qui reçoivent une BCG-thérapie anticancéreuse et un décès pour 50 millions de patients qui reçoivent une prophylaxie contre la tuberculose.

Dans les formes sévères, Lamm (58) préconise le traitement suivant :

- Isoniazide 300mg / jour
- Rifampicine 600mg / jour
- Ethambutol 1200mg / jour
- Prednisolone 40 mg / jour
- Cyclosérine 500 mg 2 fois / jour

Comme il est difficile de faire la part entre une BCGite qui pourrait n'être traitée que par des anti-tuberculeux et une manifestation d'hypersensibilité

nécessitant une corticothérapie, il convient d'appliquer les 2 traitements (119).

La cyclosérine stoppe la croissance du BCG en 24 heures et est à l'origine d'évolutions favorables (58, 67).

L'étude des CMI à l'isoniazide de la souche Connaught a montré une valeur élevée pour une souche vaccinale. Cette souche demeure néanmoins sensible à cet antibiotique.

Afin d'améliorer le pronostic de succès du traitement par BCG une étude récente a rapporté des résultats en faveur de l'association BCG-thérapie Epirubicine (74) : comparée à la BCG-thérapie seule, l'association rapporte de meilleurs résultats en terme de tolérance pour une efficacité comparable. La réduction de la dose de BCG ne diminue pas de façon significative la toxicité (92).

Luo et al. (72) ont démontré récemment in vitro un avantage en terme d'efficacité dans l'association BCG-interféron alpha.

L'utilisation de souches BCG chez laquelle des gènes de l'IL2, INF et TNF ont été insérés a été évalué chez des patients qui ne sécrétaient pas de cytokines.

L'utilisation de souches de mycobactéries atypiques non *pathogenes* (*M. smegmatis*) recombinante est au stade d'évaluation chez l'animal. L'intérêt de telles souches est la diminution du risque infectieux et l'utilisation chez des patients présentant un stade plus évolué de cancer (1).

En dehors de l'observation 3 où un collapsus est intervenu quelques heures après l'instillation vésicale du BCG évoquant une dissémination sanguine, les autres cas cliniques 1 et 2 survenant respectivement 2 mois et 6 ans après le traitement local par BCG montrent les hésitations quant au diagnostic et à la mise en place d'un traitement anti BCG. Il importe donc

que chez tout patient ayant des antécédents de traitement par le BCG, devant toute manifestation :

- locale (irritation vésicale, cystite, prostatite, hématurie, obstruction...),
- locorégionale (orchi-épididymite, prostatite, lymphadénite, abcès hépatique...)
- systémique (fièvre, syndrome pseudo-grippal, atteintes pulmonaires pseudo-miliaire, hépatiques ou médullaires voire arthrites...) parfois septicémiques plus ou moins à distance (en terme d'heures, de jours, de mois ou d'années... jusqu'à 3 ans) d'un traitement local.

Il faut évoquer en première intention une complication spécifique et utiliser les méthodes de diagnostic permettant l'isolement de souches de mycobactéries dont le BCG, et les appliquer aux prélèvements tels que hémoculture, médulloculture, uroculture, prélèvements respiratoires...

CONCLUSION

Il apparaissait nécessaire à la faveur de trois observations cliniques de complications graves consécutives à un traitement de tumeur de vessie par instillation de BCG, de faire un rappel :

- sur la place de ce traitement dans cette indication,
- sur le BCG lui-même et les préparations utilisées,
- sur les complications de ce traitement.

Afin de sensibiliser généralistes et spécialistes au problème posé sur le plan diagnostique et thérapeutique par ces complications liées au BCG et à les inciter à déclarer tout effet indésirable aux centres de pharmacovigilance pour que ceux-ci soient réunis par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Seules ces déclarations permettent d'adapter les précautions d'emploi en fonction des effets déclarés.

BIBLIOGRAPHIE

1. **ALEXANDROFF AB, JACKSON AM, O'DONNELL MA, JAMES K.** BCG immunotherapy of bladder cancer : 20 years on. *The lancet*, 1999, 353 : 1689-1693.

2. **ALI-EL-DEIN B, NABEEH A, ISMAIL E-H, GHONEIM MA.** Sequential Bacillus Calmette-Guerin and Epirubicin versus BCG alone for superficial bladder tumors : a randomized prospective study. *J. Urol*, 1999, 162 : 339-342.

3. **ALJADA I, CRANE J, CORRIERE N, WAGLE D, AMSTERDAM D.** *Mycobacterium bovis* BCG causing vertebral osteomyelitis (pott's disease) following intravesical BCG therapy. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37 : 2106-2108.

4. **BACH JF.** *Immunologie, Médecine science Flammarion*, 1999 : 116-120; 184-194.

5. **BALBAY D, OZEN H, OZKARDES H, BARUT et al.** Detection of urinary interleukin-2, interleukin-2 receptor, and tumor necrosis factor levels in patients with superficial bladder tumors after intravesical BCG immunotherapy. *Urology*, 1994, 43 (2) : 187-190.

6. **BARRETO L, CSIZER Z, SPARKES JD.** Evaluation of clinical data in bladder cancer immunotherapy with Connaught BCG (ImmuCyst). *Dev Biol Stand*, 1992, 77 : 229-231.

7. **BECICH MJ, CARROL S, RATLIFF TL.** Internalization of bacille Calmette-Guerin by bladder tumor cells. *J. Urol*, 1991, 145 : 1316-1324.
8. **BEHR MA, SMALL PM.** A historical and molecular phylogeny of BCG strains. *Vaccine*, 1999, 17 : 915-922.
9. **BELMATOUG N, LEVY-DJEBBOUR S, APPELBOOM TH, DE GENNES CH, PELTIER AP, MEYER O, KAHN MF, CARBON CL.** Polyarthrite chez quatre patients traités par BCG-thérapie intravésicale pour carcinome de la vessie. *Rev. Rhum.*, 1993, 60 : 162-166.
10. **BENOIT G, VIEILLEFOND A, ROTTMAN E, JARDIN A.** Valeur de la réaction inflammatoire après injection endovésicale de BCG dans la vessie. *Ann Urol*, 1988, 22 : 103-106.
11. **BHAN R, PISHARODI LR, GUDLAUGSSON E, BEDROSSIAN C.** Cytological, histological, and clinical correlations in intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Annals of Diagnostic Pathology*, 1998, 2 : 55-60.
12. **BOCCAFOSCHI C, MONTEFIORE F, PAVESI M, PASTORMERLO M, BETTA PG.** Late effects of intravesical Bacillus Calmette Guerin immunotherapy on bladder mucosa infiltrating lymphocytes : an immunohistochemical study. *Eur. Urol.*, 1995, 27 : 334-338.

13. **BÖHLE A, BALCK F, WIETERSHEIM J, JOCHAM D.** The quality of life during intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol*, 1996, 155 : 1221-1226.
14. **BÖHLE A, BUSEMANN E, GERDES J, ULMER AJ, FLAD HD, JOCHAM D.** Long-term immunobiological effects of intravesical Bacillus Calmette-Guerin against bladder carcinoma recurrences. *Dev. Biol. Stand.*, 1992, 77 : 199-209.
15. **BÖHLE A, SCHULLER J, KNIPPER A, HOFSTETTER A.** Bacillus Calmette-Guerin treatment and vesicorenal reflux. *Eur. Urol.*, 1990, 17 (2) : 125-128.
16. **BRETON PR, HERR HW, KIMMEL M, WITHMORE WF, L'AUDONE V, OETTGEN HF, FAIR WF.** The response of patients with superficial bladder cancer to a second course of intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *J. Urol.*, 1990, 143 : 710.
17. **BROSSMAN SA.** Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Techniques and results. *Urol Clin North Am*, 1992, 19 : 557-564.
18. **BROSMAN SA, LAMM DL.** The presentation, handling and use of intravesical Bacillus Calmette-Guerin for the management of stage Ta, T1, carcinoma in situ and transitional cell cancer. *J Urol*, 1990, 144 : 313-315.

19. **CASASOLA M.** Contribution à l'étude du traitement complémentaire par le BCG, des tumeurs superficielles de vessie (CIS, Ta, T1), après résection endoscopique. Thèse Med, Lyon, 1989.

20. **CHAZERAIN P, DESPLAGES N, ZIZA JM, PERROT S, CORDONNIER C, CHANZY M.** Ostéo-artrite à BCG sur prothèse de genou au cours d'une BCG-thérapie intra-vésicale. Rev. Rhum. Mal. Ostéoartic, 1992, 59 : 836-838.

21. **CHENG C, CONSIGLIERE D, FOO KT, TAN KH, TOCK EP.** Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of superficial bladder cancer. Ann Acad Med Singapore, 1995, 24 : 562-565.

22. **CLAVEL G, GRADOS F, GAYROLLE G, BELLONY R, LEDUC I, LAFONT B, DUCROIX JP, FARDELLONE P.** Polyarthrititis following intravesical BCG immunotherapy. Rev. Rhum, 1999, 66 : 115-118.

23. **COOKE PW, JAMES ND, GANESAN R, WALLACE M, BURTON A, YOUNG LS.** CD 40 expression in bladder cancer. J. Pathol, 1999, 188 : 38-43.

24. **COOKSON MS and SAROSDY MF.** Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravésical Bacillus Calmette-Guerin therapy. J. Urol, 1992, 148 : 797-801.

- 25. DE REIJKÉ TM, DE BOER LC, STEERENBERG PA, VOS PCN, KURTH KH, SCHAMHART DHJ.** The effects of intravesical pretreatment with pentosan polysulfate on the bacillus Calmette-Guerin induced immune reaction of the guinea pig. *J. Urol*, 1994, 151 : 746-749.
- 26. DERESIEWICZ R, STONE R, ASTER J.** Fatal disseminated mycobacterial following intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *J. Urol.*, 1990, 144 : 1331-1334.
- 27. DE SAINT MARTIN L, BOIRON C, POVEDA JD, HERREMAN G.** BCGite généralisée après instillations intravésicales de bacilles de Calmette-Guerin. *La Presse Médicale*, 1993, 22 : 1352-1355.
- 28. DESGRANDCHAMPS F.** Epidémiologie des tumeurs épithéliales de vessie. Editions techniques. *Encycl Med Chir. Néphrologie Urologie*, 18-243-A-10, 1995, 5p.
- 29. DESGRANDCHAMPS F.** Facteurs pronostiques des tumeurs de vessie. *Rev Prat* 1997, 47 : 374-378.
- 30. ESUVARANATHAN K, ALEXANDROFF AB, McINTYRE M, JACKSON AM, PRESCOTT S, CHISHOLM GD, JAMES K.** Interleukin-6 production by bladder tumors is upregulated by BCG immunotherapy. *J. Urol.*, 1995, 154 : 572-575.

- 31.FISHMAN JR, WALTON DT, FLYNN NM et al.** Tuberculous spondylitis as a complication of intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol*, 1993 149 : 584-587.
- 32.FRIBERG S.** BCG in the treatment of superficial cancer of the bladder : a review. *Med Oncol Tumor Pharmacother*, 1993, 10 : 31-36.
- 33.GARGOT D, ALEXANDRE L, SINICO M et al.** Hépatite granulomateuse au cours d'une immunothérapie intravésical pour cancer de la vessie : 3 observations. *Gastroenterol Clin Biol*, 1991, 15 : 662-663.
- 34.GARYFALLOS T, GARYFALLOU GT.** Mycobacterial sepsis following intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin. *Acad. Emerg. Med*, 1996, 3 : 157-160.
- 35.GATFOSSE M, VIGNAL T LEGRAVEREND JM.** « BCGite » systémique après BCG thérapie intra vésicale pour carcinome in situ de vessie. *Rev. Med. Int.*, 1990, 11 : 181-182.
- 36.GEAVLETE P, TASCA C.** Evolution of carcinoma in situ under intravesical Romanian Bacille Calmette-Guerintherapy. *Rom J Morphol Embryol*, 1991, 37 : 69-74.
- 37.GEFFRAY L, DUCHE A, CEVALLOS R et al.** BCGite généralisée après BCG thérapie intra vésicale. *Presse Méd*, 1994, 23 : 544.

- 38. GEORGE VK, RUSSEL GL, HARRISON BDW, GREEN NA.** Tuberculous epididymo-orchitis following intravesical BCG. *Br J Urol*, 1990, 66 : 101-102.
- 39. GOUPILLE P, POET JL, JATTIOT F, MATTEI JP, VEDERE V, TONOLLI-SERABIAN I, ROUX H, VALAT JP.** Three cases of arthritis after BCG therapy for bladder cancer. *Clinical and experimental rheumatology*, 1994, 12 : 195-197.
- 40. GRANGE J.M, GIBSON J, OSBORN T.W, COLLINS C.H, YATES M.D.** What is BCG ? *Tubercle* 1983, 64 : 129-139.
- 41. GROVES MJ.** Pharmaceutical characterization of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Vaccine Used for the Treatment of Superficial Bladder Cancer. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1993, 82 : 555-562.
- 42. GUILLONNEAU B, VALANCIEN G.** *Urologie*, Collection INTER MED, Doin éditeurs, 1999 : 143-157.
- 43. GUTIEREZ MC, GALAN JC, BLASQUEZ J, BOUVET E, VINCENT V.** Molecular markers demonstrate that the first described multi-drug resistant *Mycobacterium bovis* outbreak as due to *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37 : 971-975.
- 44. HAAF EO, DRESNER SM, RATLIFF TL, CATALONA WJ.** Two courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol*, 1986, 136 : 820-824.

45. HUBEN RP. Intravesical chemotherapy versus immunotherapy for superficial bladder cancer. *Semin Urol Oncol*, 1996, 14 : 17-22.
46. HUDSON M'LA, BROWN J, RITCHEY JK, RATLIFF TL. Modulation of fibronectin-mediated *Bacillus Calmette-Guerin* attachment to murine bladder mucosa by drugs influencing the coagulation pathways. *Cancer research*, 1991, 51 : 3726-3732.
47. HURLE R, LOSA A, MANZETTI A, LEMBO A. Intravesical *Bacille Calmette-Guerin* in stage T1 grade 3 bladder cancer therapy : A 7-year follow-up. *Urology*, 1999, 54 : 258-263.
48. IZES JK, BIHRLE III W, THOMAS CB. Corticosteroid-associated fatal mycobacterial sepsis occurring 3 years after instillation of intravesicular *Bacillus Calmette-Guerin*. *J. Urol.*, 1993, 150 : 1498-1500.
49. JACKSON AM, ALEXANDROFF AB, KELLY RW, SKIBINSKA A, ESUVARANATHAN K, PRESCOTT S, CHISHOLM GD, JAMES K. Changes in urinary cytokines and soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in bladder cancer patients after *Bacillus Calmette Guerin* (BCG) immunotherapy. *Clin Exp Immunol*, 1995, 99 : 369-375.
50. KALBLE T, BEER M, STAEHLER G. Intravesical prophylaxis with BCG versus interferon for superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 1994, 151 : 233.

- 51.KAMAT MR, KULKARNI JN, TONGAONKAR HB, DALAL AV.**
Intravesical Bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer :
experience with danish 1331 strain. J. Urol, 1994, 152 : 1424-1428.
- 52.KATZ DS, WOGALTER M, D'ESPOSITO RF, CUNHA BA.**
Mycobacterium bovis vertebral osteomyelitis and psoas absces after
intravesical BCG therapy for bladder carcinoma. Urology, 1992, 40 :
63-66.
- 53.KAVOUSSI LR, TORRENCE RJ, GILLEN DP, HUDSON MA,
HAAF EO, DRESNER SM, RATLIFF TL, CATALONA WJ.**
Results of 6 weekly intravesical Bacillus Calmette-Guerin instillations
on the treatment of superficial bladder tumors. J. Urol., 1988, 139 : 935.
- 54.KREGE S, GIANI G, MEYER R, OTTO T, RÜBBEN H and
PARTICIPATING CLINICS.** A randomized multicenter trial of
adjuvant therapy in superficial bladder cancer : transurethral resection
only versus transurethral resection plus Mitomycin C versus transuretral
resection plus Bacillus Calmette-Guerin. J. Urol, 1996, 156 : 962-966.
- 55.LAMM DL.** Bacillus Calmette-Guérin immunothérapie for bladder
cancer. J. Urol, 1985, 134 : 40-47 .
- 56.LAMM DL.** BCG immunotherapy for transitional-cell carcinoma in
situ of the bladder. Oncology, 1995, 9 : 947-952.
- 57.LAMM DL.** BCG in perspective : advances in the treatment of
superficial bladder cancer. Eur Urol, 1995, 27 : 2-8.

- 58.LAMM DL. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urologic Clinics of North America*, 1992, 19 : 565-572.
- 59.LAMM DL. Optimal BCG treatment of superficial bladder cancer as defined by american trials. *Eur Urol*, 1992, 21 : 12-16.
- 60.LAMM DL. Patients selection. *Eur. Urol.*, 1992, 21 : 41-42.
- 61.LAMM DL DEHAVEN JI, SHRIVER J et al. A randomized prospective comparison of oral versus intravesical and percutaneous bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer. *J Urol*, 1990, 144 : 65-67.
- 62.LAMM DL, THOR DE, STOGDILL VD, RADWIN HM. Bladder cancer immunotherapy. *J. Urol.*, 1982, 128 : 931-935.
- 63.LAMM DL, STEG A, BOCCON-GIBOD L et al. Complications of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy : review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. *Prog Clin Biol Res*, 1989, 310 : 335-355.
- 64.LAMM DL, STOGDILL VD, STOGDILL BJ, CRISPEN RG. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J. Urol*, 1986, 135 : 272-274.

65. LAMM DL, THOR DE, WINTERS WD, STOGDILL VD, RADWIN HM. BCG immunotherapy of bladder cancer : inhibition of tumor recurrence and associated immune responses. *Cancer*, 1981, 48 : 82-88.
66. LAMM DL, TORTI FM. Bladder cancer, 1996. *Ca Cancer J clin*, 1996, 46 : 93-112.
67. LAMM DL, VAN DER MEIJDEN A P M, MORALES A et al. Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*, 1992, 147 : 596-600.
68. LATTIME EC, GOMELLA LG, Mc CUE PA. Murine bladder carcinoma cells present antigen to BCG specific CD4+ T-Cells. *Cancer Res.*, 1992, 52 : 4286-4290.
69. LEBRET T, GAUDEZ F, HERVE JM, BARRE P, LUGAGNE PM, BOTTO H. Low-dose BCG instillations in the treatment of stages T1 grade 3 bladder tumours : recurrence, progression and success. *Eur Urol*, 1998, 34 : 67-72.
70. LEEBEEK FWG, OUWENDIJK RJTh, KOLK AHJ, DEES A, NIENHUIS JE, DINGEMANS-DUMAS AM. Granulomatous hepatitis caused by bacillus Calmette-Guerin (BCG) infection after BCG bladder instillation. *Gut*, 1996, 38 : 616-618.

71. LINN R, KLIMBERG W, WAJSMAN Z. Persistent acid-fast bacilli following intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *J. Urol.*, 1989, 141 : 1197-1198.
72. LUO Y, CHEN X, DOWNS TM, DEWOLF WC, O'DONNELL MA. IFN-alpha 2B enhances Th1 cytokine responses in bladder cancer patients receiving *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *J. Immunol.*, 1999, 162 : 2399-2405.
73. LYONS D, MILLER I, JEFFERS A. Systemic hypersensitivity reaction to intravesical BCG. *Scot Med J*, 1994, 39 : 49-50.
74. MACK D, FRICK J. Low dose bacille Calmette-Guerin (BCG) therapy in superficial high-risk bladder cancer : a phase II study with the BCG strain Connaught Canada. *J. Urol*, 1995, 75 : 185-187.
75. MAGDALENA J, SUPPLY P, LOCHT C. Specific differentiation between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent strains of the *Mycobacterium tuberculosis complex*. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36 : 2471-2476.
76. MARTINEZ PINEIRO JA, LAMM DL, MORALES A et al. Treatment techniques and controversies. *Eur Urol*, 1992, 21: 43-44.

- 77. MARTINEZ PINEIRO JA, LEON JJ, MARTINEZ PINEIRO LM, FITER L, MOSTEIRO JA, NAVARRO J, MATRES MJG, CARCAMO P.** Bacillus Calmette-Guerin versus doxorubicin versus thiotepa : randomised prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 1990, 143 : 502-506.
- 78. MCPARLAND C, COTTON DJ, GOWDA KS, HOEPPNER VH, MARTIN WT, WECKWORTH PF.** Miliary mycobacterium bovis induced by intravesical bacille Calmette-Guerin immunotherapy. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 146 : 1330-1333.
- 79. MELEKOS MD, CHIONIS M, PANTAZAKOS A et al.** Intravesical Bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer : results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. *J. Urol.*, 1993, 149 : 744-748.
- 80. MELEKOS MD, ZARAKOVITIS I, DANDINIS K, FOKAEFS E, CHIONIS H, DAUAHER H, BARBALIAS G.** BCG versus epirubicin in the prophylaxis of multiple superficial bladder tumours : results of a prospective randomized study using modified treatment schemes. *Int Urol Nephrol*, 1996, 28 : 499-509.
- 81. MIKKELSEN DJ, RATLIFF TL.** Mechanisms of action of intravesical Bacillus Calmette-Guerin for bladder cancer. *Cancer*, 1989, 46 : 195-211.

- 82. MILAS L, MAILLEFERT JF, MICHEL F, PIROTH C, WAUTOT A, TAVERNIER C.** Refractory arthropathy after intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *Rev. Rhum*, 1999, 66 : 106-108.
- 83. MORALES A.** Treatment of superficial bladder cancer. *CMA Journal*, 1980, 122 : 1133-1138.
- 84. MORALES A, EIDINGER D, BRUCE AW.** Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J.Urol*, 1976, 116 : 180-183.
- 85. MOSS JT, KADMON D.** BCG and the treatment of superficial bladder cancer. *DICP*, 1991, 25 : 1355-1367.
- 86. NSEYO UO, LAMM DL.** Therapy of superficial bladder cancer. *Semin Oncol*, 1996, 23 : 598-604.
- 87. OATES RD, STILMANT MM, FREEDLUND MC, SIROKY MB.** Granulomatous prostatitis following Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of bladder cancer. *J Urol*, 1988, 140 : 751-754.
- 88. ONUR O, CELIKER R.** Polyarthrititis as a complication of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *Clin. Rheumatol*, 1999, 18 : 74-76.
- 89. ORIHUELA E, HERR HW, PINSKY CM, WHITMORE AW.** Toxicity of intravesical BCG and its management in patients with superficial bladder tumors. *Cancer*, 1987, 60 : 326-333.

- 90.OSBORN T.W. Changes in BCG strains. *Tubercle* 64 (1983) : 1-13.
- 91.PAGANO F, BASSI P, MILAMI C, MENEGHINI A, MARUZZI D, GARBEGLIO A. A low dose Bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy : is it effective ? *J. Urol.*,1991, 146 : 32-35.
- 92.PAGANO F , BASSI P, PIAZZA N, ABATANGELO G, DRAGO FERRANTE GL, MILANI C. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol*, 1995, 27 : 19-22.
- 93.PALAYEW M, BRIEDIS D, LIBMAN et al. Disseminated infection after intravesical BCG immunotherapy. *Chest*, 1993, 104 : 307-309.
- 94.PANSADORO V, EMILIOZZI P, DEFIDIO L, DONADIO D, FLORIO A, MAURELLI S, LAURETTI S, STERNBERG CN. Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder : long term results. *Urol*, 1995, 154 : 2054-2058.
- 95.PATARD JJ, CHOPIN DK, BOCCON-GIBOD L. Mechanisms of action of Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder cancer. *World J. Urol.*,1993, 11 : 165-168.
- 96.PATARD JJ, CHOPIN DK. Traitement prophylactique des tumeurs superficielles de vessie par BCG endovésical. *Ann Urol*, 1993, 27 : 24-30.

- 97. PATARD JJ, SAINT F, VELOTTI F, ABBOU CC, CHOPIN DK.** Immune response following intravesical Bacillus Calmette-Guerin instillations in superficial bladder cancer : a review. *Urol. Res.*, 1998, 26 : 155-159.
- 98. PATERSON DL, PATEL A.** Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer : review of complications and their treatment. *Aust N Z J Surg*, 1998, 68 : 340-344.
- 99. RATLIFF T, KAVOUSSI LR, CATALONA WJ.** Role of fibronectin in intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *J. Urol*, 1988, 139 : 410-414.
- 100. RATLIFF TL.** Role of the Immune Response in BCG for bladder cancer. *Eur. Urol*, 1992, 21 : 17-21.
- 101. REINERT KU, SYBRECHT GW.** T helper cell alveolitis after Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder tumor. *J. Urol.*, 1994, 151 : 1634-1635.
- 102. SALIOU P.** De l'Immun BCG frais Pasteur à l'ImmuCyst®. *Progrès en urologie*, 1998, 8 : 3-4.
- 103. SAROSDY MF, LAMM DL.** Long terme results of intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 1989, 142 : 719-722.

104. SCHNEIDER B, THANHAUSER A, JOCHAM D, LOPPNOW et al. Specific binding of Bacillus Calmette-Guerin to urothelial tumor cells in vitro. *World J. Urol.*, 1994, 12 : 337-344.
105. SCHWALB DM, ADDONIZIO JC, CAMILLERI J et al. Maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin for superficial transitional cell carcinoma of bladder. *Urology*, 1990 36 : 222-225.
106. SHEKARSARAI H, ZLOTTA AR, DROWART A, VAN VOOREN JP, et al. The need of prolonged BCG treatment in superficial bladder cancer is suggested by the development of a peripheral immune response induced by BCG. *Acta Urol. Belg*, 1997, 65 : 1-4.
107. SICARD D, STEG A, LELEU C et al. « BCGite » une complication systémique de la thérapeutique par le BCG intravésical pour tumeur de la vessie. *Ann. Med. Interne*, 1987, 138 : 555-556.
108. STEG A, ADJIMAN S, DEBRE B. BCG therapy in superficial bladder tumours- complications and precautions. *Eur Urol*, 1992, 21 : 35-40.
109. STEG A, LELEU C, BOCCON-GIBOD L, DEBRE B. Traitement des tumeurs superficielles et des carcinomes in situ de vessie par BCG-thérapie intravésicale. *Ann Urol*, 1986, 20, : 26-32.
110. STEG A, SICARD D, LELEU C et al. Systemic complications of intravesical BCG therapy for bladder cancer. *Lancet*, 1985, 19 : 899.

111. **STILMANT MM, SIROKY MB.** Nephrogenic adenoma associated with intravesical Bacillus Calmette Guerin treatment : a report of 2 cases. *J. Urol.*, 1986, 135 : 359.
112. **STONE DR, MARK ESTES NA, KLEMPNER MS.** Mycobacterium bovis infection of an implantable defibrillator following intravesical therapy with Bacille Calmette Guerin. *Clin Infect Dis*, 1993, 16 : 825-826.
113. **TAKASHI M, KATSUNO S, YUBA H, OHSHIMA S, WAKAI K, OHNE Y.** Possible factors affecting response to intravesical bacillus Calmette-Guerin (Tokyo 172 strain) therapy for carcinoma in situ of the bladder : a multivariate analysis. *Int Urol Nephrol*, 1998, 30 : 713-722.
114. **TAN L, TESTA G, YUNG T.** Diffuse alveolar damage in BCGosis : a rare complication of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for transitional cell carcinoma. *Pathology*, 1999, 31 : 55-56.
115. **THANOS A, KARASSANTES T, DAVILLAS E, SOTIRIOU V, DAVILLAS N.** Bacillus Calmette-Guerin therapy for high-risk superficial bladder cancer. *Scand J. Urol Nephrol*, 1994, 28 : 365-368.
116. **TONGAONKAR HB, DALAL AV, KULKARNI JN, KAMAT MR.** Superficial bladder cancer : a 10 year experience. *Indian Journal of Cancer*, 1995, 32 : 141-148.

117. TRUELSON T, WHISHNOW KI JOHNSON DE. Epididymo-orchitis developing as a late manifestation of intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy and masquerading as a primary testicular malignancy : a report of 2 cases. *J Urol*, 1992, 148 : 1534-1535.
118. VAN DER MEIJDEN AP, STEERENBERG PA, DE JONG WH, DEBRUYNE FM. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin treatment for superficial bladder cancer : results after 15 years of experience. *Anticancer Res*, 1991, 11 : 1253-1258.
119. VAN DER MEIJDEN AP, VAN KLINGEREN B, STEERENBERG PA et al. The possible influence of antibiotics on results of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy for superficial bladder cancer. *J Urol*, 1991, 146 : 444-446.
120. VEGT PDJ, DEBRUYNE FMJ, VAN DER MEIJDEN APM. Bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer : concensus and controversies. *Eur. Urol*, 1995, 27 : 89-95.
121. ZLOTTA A, DROWART A, VAN VOOREN JP, SIMON J, SHULMAN CC, HUYGEN K. Evolution of cellular and humoral response against tuberculin and antigen 85 complex during intravesical treatment with BCG of superficial bladder cancer. *Acta Urol Belg*, 1994, 62 : 63-68.

TABLE DES MATIERES

I.	<u>INTRODUCTION</u>	19
II.	<u>LES CANCERS VESICAUX</u>	20
1.	QUELQUES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	20
2.	CLASSIFICATION.....	21
2.1.	tumeurs superficielles.....	21
2.2.	tumeurs infiltrantes.....	21
2.3.	classification histologique.....	23
2.4.	le carcinome in-situ.....	24
2.5.	classification TNM de l'extension.....	24
3.	LES FACTEURS PRONOSTIQUES DES TUMEURS DE VESSIE.....	26
3.1.	le stade.....	26
3.2.	le grade.....	27
3.3.	autres facteurs pronostiques.....	28
4.	TRAITEMENT DES TUMEURS DE VESSIE SUPERFICIELLES.....	30
4.1.	la résection endoscopique.....	30
4.2.	les instillations endovésicales.....	30
4.3.	la chirurgie.....	31

<u>III. LE BCG</u>	32
1. HISTORIQUE.....	32
2. LES SOUCHES UTILISEES.....	33
3. LES DIFFERENTES PREPARATIONS.....	35
4. DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE DES INFECTIONS A BCG.....	38
4.1. les prélèvements.....	38
4.2. Etapes diagnostiques au laboratoire.....	39
<u>IV. IMMUNOTHERAPIE ANTI-CANCEREUSE ET BCG</u>	42
1. HISTORIQUE.....	42
2. INDICATIONS DE LA BCG-THERAPIE ENDOVESICALE....	44
3. LES CONTRE-INDICATIONS.....	46
4. LE MODE D'ADMINISTRATION.....	47
5. MODALITES DE TRAITEMENT.....	48
6. LES RESULTATS DE LA BCG-THERAPIE DANS LES TUMEURS VESICALES.....	50
6.1 résultats de quelques études d'après la littérature.....	51

6.2	commentaires.....	54
6.3	comparaison avec les autres traitements locaux.....	56
7.	PHYSIOPATHOLOGIE.....	59
7.1.	mécanismes non immunologiques.....	59
7.2.	mécanismes immunologiques.....	60
	a) Phase d'adhésion.....	60
	b) Phase d'intériorisation.....	61
	c) La réaction immunitaire.....	62
	d) Sur le plan histologique.....	62
	e) Les mécanismes d'action du BCG.....	64
8.	LES COMPLICATIONS DE LA BCG-THERAPIE INTRAVESICALE.....	66
8.1.	les complications locales.....	66
	8.1.1. les signes d'irritation vésicale.....	66
	8.1.2. cystite.....	67
	8.1.3. Hématurie.....	68
	8.1.4. toxicité locale.....	68
8.2.	Les complications locorégionales.....	71
	8.2.1. orchépididymite.....	71
	8.2.2. prostatite granulomateuse.....	71
	8.2.3. lymphadénite granulomateuse.....	73
	8.2.4. abcès rénal.....	73
8.3.	Les réactions allergiques.....	74
	8.3.1 le RASH cutané.....	74

8.4.	Les complications systémiques ou BCGites.....	74
8.4.1.	la fièvre.....	74
8.4.2.	le syndrome pseudo grippal.....	75
8.4.3.	l'atteinte pulmonaire et hépatique.....	76
8.4.4.	arthrites et arthralgies.....	78
8.4.5.	l'atteinte osseuse.....	81
8.4.6.	l'atteinte médullaire.....	81
8.5.	les rares complications dont la responsabilité du BCG est incertaine.....	82
8.6.	la forme grave.....	82
9.	PREVENTATION DES COMPLICATIONS GRAVES.....	86
<u>V.</u>	<u>CAS CLINIQUES</u>	88
	OBSERVATION N°1.....	884
	OBSERVATION n°2.....	92
	OBSERVATION N°3.....	97
<u>VI</u>	<u>DISCUSSION</u>	101
<u>VII</u>	<u>CONCLUSION</u>	108

VIII REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 109

IX. TABLE DES MATIERES..... 128

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 101

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

L'immunothérapie utilisant le BCG en instillations intravésicales dans la prophylaxie à long terme des tumeurs superficielles de la vessie est le traitement de référence. Elle améliore la prévention et la récurrence des tumeurs stade Ta multi-récidivantes, Ta GII multifocales, TaGIII, T1 GII et les T1 GIII avec CIS. La survenue d'effets indésirables pouvant mettre en jeu la vie du patient a été décrite après BCG-thérapie.

A partir de trois cas cliniques relatant une dissémination systémique du BCG observés au CHU de Limoges, nous avons réalisé une revue de la littérature centrée sur l'utilisation et les complications observées lors des BCG-thérapie.

Ce travail souligne :

- la nécessité de rechercher l'existence d'éventuels facteurs favorisant la dissémination du BCG et plus particulièrement du terrain HLA.
- la difficulté, sur le plan bactériologique, d'identifier la souche mise en cause.

Mots clés :

- cancer vésical.
- Immunothérapie.
- BCG.
- infections systémiques