

# La prise en charge des TVNIM

(tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle) en absence de BCG en Algérie

C. OUANEZAR, S. KERROUMI, A. MELLOUK, A. BAZZI,  
S. TALEB, A. DJILLALI LANSARI, M.J. YOUSFI,  
Service d'Urologie,  
Établissement Hospitalo-Universitaire 1<sup>er</sup> Novembre 1954, Oran

## Résumé

L'immunothérapie intravésicale au BCG est le traitement conservateur la plus efficace pour les patients présentant une tumeur de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM), à haut risque après RTUV complète (résection transurétrale de la vessie), où elle réduit considérablement le taux de récurrence et a un impact sur le taux de progression précoce. Selon les recommandations européennes sur les TVNIM, les instillations intravésicales de BCG sont indiquées chez les patients atteints de tumeurs de vessie à risque intermédiaire et élevé. Pour une efficacité optimale, le traitement d'induction (06 instillations hebdomadaires), doit être suivi d'au moins un an d'entretien. Plus récemment, la pénurie de BCG est devenue la principale cause d'absence de traitement. Objectifs : Le but de cette étude était d'étudier l'impact de cette pénurie sur le pronostic à moyen terme des patients atteints d'une TVNIM. Matériel et méthodes : Nous rapportons le résultat d'une étude monocentrique rétrospective de 62 dossiers de patients présentant une TVNIM traités par RTUV entre 2017 et 2019 nécessitant une BCG thérapie adjuvante. Le taux de guérison, en raison de l'interruption, et l'association entre l'arrêt du traitement par BCG, les caractéristiques de la tumeur, l'association avec un carcinome in situ, la récurrence et la progression tumorale ont été analysées. Résultats : Au total, 62 patients étaient éligibles pour l'analyse. Le suivi médian était de 18 mois. Cinquante-huit patients n'ont pas pu avoir le BCG, seulement 03 patients avaient terminé le traitement d'induction et 10 patients ont reçu la mitomycine C. Le BCG n'a pas été entamé en raison d'une pénurie d'usine pour la plupart des patients (93,5%). La principale raison de l'arrêt du traitement d'induction et d'entretien était également une pénurie de BCG chez les 04 patients. Le manque de BCG était la principale cause d'interruption du BCG. L'analyse a montré aussi que le grade, le stade de la tumeur, le CIS<sup>1</sup> et la taille d'une tumeur n'étaient pas significatifs pour prédire la récurrence ou la progression de la tumeur. Conclusions : Le manque et l'arrêt du traitement par BCG ont un effet significativement délétère sur la récurrence tumorale et le taux de progression. Bien que la toxicité du BCG soit une cause majeure d'abandon, la pénurie de BCG est devenue une cause de l'arrêt. Tous les efforts doivent être faits aujourd'hui pour rétablir la production normale de BCG dans le monde.

### >>> Mots-clés :

Instillation de Bacillus de Calmette-Guérin, pénurie de médicaments, pronostic, carcinome à cellules transitionnelles, arrêt du traitement.

## Abstract

Context: BCG intravesical immunotherapy is the most effective conservative management for patients with intermediate and high risk NMIBC after complete TURB (transurethral resection of the bladder), where it significantly reduces the recurrence rate and has an impact on the early progression rate. According to EAU guidelines on NMIBC, BCG intravesical instillations are indicated in patients with intermediate and high-risk tumours. For optimal efficacy, the induction course (6-weekly instillations) should be followed by at least one year of maintenance. More recently, BCG shortage became the major cause of no treatment. Aims: The aim of this study was to examine the impact of this shortage on middle-term prognosis of patients with NMIBC. Patients and methods: We report the results of a retrospective single-centre study of 62 patients with NMIBC treated with from 2017 to 2019 by transurethral resection requiring adjuvant BCG therapy. Rate of complete cure, the reason for the interruption, and the associations between discontinuance of BCG therapy, tumour characteristics, association with carcinoma in situ and tumour recurrence or progression were analysed. Results: Overall, 62 patients were eligible for analysis. Median follow-up was 18 months. 58 patients could not get BCG, only 03 patients had completed induction therapy and 10 patients received mitomycin C. BCG was not started due to a plant shortage for most patients (93.5%). The main cause of interrupting treatment of induction and maintenance therapy was also a shortage of BCG in the 04 patients. Interruption for BCG shortage was the main cause of interrupting BCG. the analysis showed that discontinuation of BCG induction therapy was an independent predictor for tumour recurrence and maintenance therapy for tumour progression. Conclusions: Lack of- and discontinuation of BCG therapy has a significantly deleterious effect on tumour recurrence and progression rates. Although BCG toxicity is a major cause of drop out, BCG shortage become a major cause of discontinuation. All efforts must be done today to restore normal production of BCG worldwide.

### >>> Key-words :

Bacillus Calmette-Guerin instillation, drug shortage, prognosis, transitional cell carcinoma, treatment discontinuance.

<sup>1</sup> CIS=Carcinome In Situ (NDLR)

## Introduction

Le BCG est le traitement de référence pour le traitement adjuvant des tumeurs de vessie de haut risque (pT1 et/ou haut grade et/ou présence de carcinome in situ). Il réduit considérablement le taux de récurrence et de progression de 27% [1]. Les sociétés savantes recommandent un traitement d'entretien jusqu'à 03 ans [2]. Plus récemment, depuis 2013 une pénurie de production du BCG a considérablement réduit notre capacité à suivre les recommandations actuelles dans le traitement par le BCG. La souche Medac (BCG Medac®), commercialisée en Europe par Medac SAS est la seule à avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) pérenne après le retrait du marché de l'Immucyst (commercialisé par Sanofi). Elle connaît également des tensions d'approvisionnement en raison de difficultés de production conduisant à une rupture de stocks [3].

Cette pénurie de BCG justifie une gradation de la sévérité des patients pour guider la décision thérapeutique. L'hypothèse suggérée est que l'arrêt du BCG à tout moment impacte le pronostic indépendamment de la cause (toxicité, choix personnels).

Notre étude représente une analyse rétrospective de l'impact de l'arrêt des instillations de BCG sur le pronostic des patients atteints de TVNIM.

## Matériels et méthodes

Une analyse rétrospective a été menée sur les dossiers de patients ayant subi une résection transurétrale d'une tumeur de la vessie (RTUV) et un premier traitement adjuvant par BCG pour les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle de 2017 à 2019. Les critères d'inclusion étaient : carcinome papillaire primitif de la vessie, réséqué totalement, et à haut risque de récurrence ou de progression (pTaG3 ; pTa multifocal, pT1, CIS). La BCG-thérapie était indiquée 6 semaines après la RTUV avec un suivi des patients dans les 24 mois suivant la résection par cytologie urinaire et cystoscopie (tous les 3 mois pendant les 2 premières années et tous les 6 mois par la suite).

## Traitement

La souche BCG a été administrée dans 50 ml de solution saline, instillée dans la vessie à l'aide d'un cathéter urétral et le patient tente de retenir le traitement pendant au moins 1 heure les patients sont traités par induction de 06 instillations hebdomadaires, suivie 6 semaines plus tard par un entretien de 3 instillations hebdomadaires, suivi de 3 instillations hebdomadaires tous les 3 mois. Les instillations de BCG ont été effectuées par un infirmier

spécialisé, qui suit les effets secondaires. Les patients étaient suivis : d'une cytologie urinaire et d'une cystoscopie tous les 3 mois pour la 1ère année puis tous les 6 mois.

## Analyse

Les facteurs suivants ont été enregistrés : âge, sexe, antécédents de RTUV du carcinome à cellules transitionnelles de la vessie, multifocalité, grade tumoral, stade pathologique, présence de CIS.

Le taux de récurrence et de progression du carcinome de la vessie a été analysé en ce qui concerne la morphologie, la pathologie, la disponibilité, le nombre et la toxicité d'instillations de BCG. La récurrence était définie par l'apparition d'une nouvelle tumeur dans la vessie sans progression. La progression a été définie par l'apparition d'une nouvelle tumeur avec progression de stade, ou la nécessité de cystectomie en cas de récurrence locale non contrôlable par traitement endoscopique.

## Résultats

Au total, 62 patients traités ont eu leur dossiers cliniques examinés.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.

Variable	N	(%)
<b>Sexe</b>		
Femme	05	(8,0)
Homme	57	(91,9)
<b>Age</b>		
Moyenne d'âge	65,09	
Age max.	92	
Age min.	38	
<b>Tranche d'âge</b>		
< 55	18	(29,0)
55 < Age < 75	25	(40,3)
> 75	19	(30,6)
<b>Antécédents</b>		
Tabagisme	14	(22,5)
Tabagisme + autre	09	(14,5)
Aucun	15	(24,1)
<b>Motif de découverte</b>		
Hématurie	51	(82,2)
Dysurie	01	(1,6)
Dysurie + Hématurie	01	(1,6)
Fortuite	09	(14,5)
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

Tableau 2 : Caractéristiques de la tumeur

Variable	N	(%)
<b>RTUV</b>		
1	43	(62,3)
2	07	(11,2)
3	05	(8,0)
4	01	(1,6)
5	02	(3,2)
6	01	(1,2)
Indéterminé	03	(4,8)
<b>Siège</b>		
Postérieur	33	(53,2)
Antérieur	01	(1,6)
Cervical	02	(3,2)
Trigonale	01	(1,6)
Multifocale	13	(20,9)
Indéterminé	12	(19,3)
<b>Taille tumorale</b>		
< 30mm	16	(25,8)
> 30 mm	21	(33,8)
Indéterminée	25	(40,3)
<b>Multifocalité</b>		
Unique	32	(51,6)
Double	08	(12,9)
Multiple	06	(9,6)
Indéterminé	16	(25,8)
<b>Stade T- grade G</b>		
pT1 G1	04	(6,4)
pT1 G2	07	(11,2)
pT1 G3	30	(48,3)
pTa G3	18	(29,0)
CIS isolé	03	(4,8)
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>(100)</b>

Tableau 3 : Évolution

Variable	N	(%)
<b>Évolution</b>		
Arrêt du suivi (Covid)	03	(4,8)
Stabilité	08	(12,9)
Récidive locale	30	(48,3)
Chirurgie	14	(22,5)
Progression	03	(4,8)
Décès	01	(1,6)
Perdus de vue	03	(4,8)
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>(100)</b>

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

La plupart des patients avaient une TVNIM de haut grade (82,1%), dont 03 patients (4,8%), avec CIS seulement. Environ 1/3 des patients avaient une tumeur unique et environ 33,8% avaient une tumeur > 3 cm. Le suivi médian était de 18 mois (Tableau 2).

La majorité des patients (58 : 83,8%) n'ont pas eu le BCG, seulement 03 patients (4,83%) avaient terminé le traitement d'induction. Dix patients ont reçu la mitomycine C.

Le BCG n'a pas été entamé en raison d'une pénurie d'usine pour la plupart patients (93,5%). La principale raison de l'arrêt du traitement d'induction et d'entretien était également une pénurie de BCG chez les 04 patients. Les taux de récurrence et de progression sans BCG sont indiqués dans le tableau 3.

Au moment de l'analyse, le taux de récurrence était 48,3% (limité aux patients sans progression, médiane du délai de récurrence : 18 mois), le taux de progression était 26,9%, le délai médian jusqu'à progression : 18 mois).

Une analyse multivariée a montré que l'absence et l'arrêt du BCG était prédicteurs de récurrence tumorale, et des facteurs de risque de progression tumorale.

Le grade et le stade de la tumeur, le CIS et la taille d'une tumeur n'étaient pas significatifs pour prédire la récurrence ou la progression de la tumeur sur l'analyse.

## Discussion

La méta-analyse a montré que les instillations vésicales de BCG fournissent une protection contre la récurrence des tumeurs de la vessie ainsi qu'un impact positif sur la progression de la maladie. Les sociétés savantes recommandent aux patients atteints de TVNIM à très haut risque un schéma d'induction de 6 instillations hebdomadaires, suivie d'un entretien biennuel de 3 instillations hebdomadaires de BCG pendant 3 ans [4]. Malgré ces recommandations, 30% des patients atteints d'une tumeur à haut risque ne sont pas traités par instillations de BCG ou chimiothérapie. De plus, les données d'après des études publiées, les taux d'abandon du BCG se situent entre 2% et 32%, en raison de la toxicité, le patient a peur des effets secondaires et des contraintes liées à traitement.

De plus, depuis 2013 avec la pénurie d'usine, le BCG est devenu une cause majeure d'arrêt du traitement. Dans cette étude, la majorité des patients abandonnaient leur traitement pour raison de pénurie de BCG. De même, en ce qui concerne la minorité des patients arrêtant le

traitement d'entretien, ils l'ont fait pour des raisons de pénurie de BCG, également noté que la toxicité au BCG soit une cause fréquente d'abandon précoce du traitement. Ces résultats suggèrent qu'indépendamment de la toxicité individuelle du BCG, la pénurie à l'instillation du BCG est un facteur déterminant dans l'évolution de ce type de tumeur et devrait être considéré comme facteur pronostic

Le BCG intravésical induit une réaction immunitaire non spécifique et par conséquent, la toxicité vésicale est inévitable. La BCG-thérapie repose sur l'interaction entre le bacille, les cellules immunocompétentes qui provoquent la sécrétion de facteurs toxiques (principalement cytokines : interleukine 1 [IL 2], IL 6 et interféron) [5].

Des études rétrospectives antérieures ont constaté que les patients développant des effets secondaires locaux et/ou systémiques du BCG peuvent avoir de meilleurs résultats cliniques. Dans ces études, les auteurs ont décrit une corrélation entre effets secondaires et les marqueurs urinaires inflammatoires (leucocytes) et efficacité en termes de diminution du taux de récurrence vésicale [6]. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par des études randomisées contrôlées EORTC plus importantes. En revanche, la toxicité vésicale et systémique sont les principales causes l'arrêt du BCG, ce qui peut avoir un impact sur prise en charge des TVNIM à haut risque. Les essais précédents ont montré que l'arrêt de du BCG est associé à un risque accru de récurrence et progression possible.

Dans une étude rétrospective multivariée sur une cohorte de 236 cancers de la vessie chez des patients traités par BCG, Andius et Holmång ont rapporté que l'arrêt de l'induction par le BCG était associé à progression (hazard ratio : 0,334 [0,169-0,659]). Plus récemment dans une cohorte de 106 patients, Takeda et al., a trouvé un risque accru de récurrence vésicale chez les patients qui avait <6 instillations de BCG. Des résultats similaires ont été notés dans l'étude actuelle, avec un taux de récurrence plus élevé et progression chez les patients n'ayant pas eu, ou ayant arrêté le BCG. Nous avons également remarqué que l'arrêt du traitement a eu un impact sur la récurrence. Les patients qui avaient terminé le schéma d'induction dans les années 2000, et d'entretien ont eu un meilleur taux de survie sans progression [7].

Dans la présente étude, nous montrons l'impact du facteur "pénurie du BCG". Cette pénurie s'est produite en 2013 en raison de l'arrêt de la production de la souche Connaught à Toronto, Canada. Pendant 3 ans, BCG Connaught n'était pas disponible, provoquant une restriction

de la quantité dans les pays dépendants <sup>[8,9]</sup>. Malgré la disponibilité d'autres souches de BCG, la production globale n'a pas été suffisante pour couvrir les besoins du patient. Les résultats de l'étude montrent clairement que la pénurie de BCG est devenue une cause d'arrêt et donc une cause de sous-traitement entraînant récurrence et progression.

D'autres études seront axées sur les études de rentabilité pour avoir une estimation de l'impact financier.

## Conclusion

Le BCG a prouvé son efficacité dans la prévention de la récurrence et la progression des tumeurs de vessie et a permis un traitement conservateur des TVNIM à haut risque <sup>[10,11]</sup>

L'efficacité des différentes souches de BCG semble comparable. Dans la situation actuelle de pénurie de BCG, les instillations peuvent être interrompues en toute sécurité lorsque le patient a terminé un an de BCG.

Chez les patients présentant des tumeurs à haut risque, en particulier les très hauts risques, une cystectomie radicale immédiate doit toujours être envisagée. Cela doit être souligné, en particulier dans la situation actuelle de pénurie de BCG.

D'une part, tous les efforts doivent être faits pour obtenir une souche de BCG disponible. Comme alternative, l'hyperthermie induite par micro-ondes avec chimiothérapie semble fournir des résultats prometteurs et pourrait être envisagée.

Il convient de souligner que la modalité la plus importante dans le traitement du cancer de la vessie non invasif musculaire reste une TURB<sup>2</sup> complète et réalisée avec précision, indépendamment de la disponibilité du BCG sur le marché <sup>[12]</sup>. D'autre part, les autorités sanitaires doivent être conscientes de l'impact de la pénurie de BCG en termes de récurrence de la maladie, de progression, et sur le coût <sup>[13]</sup>

Les sociétés savantes sollicitent le soutien des autorités et de l'industrie pour garantir que la production de BCG soit préservée à l'avenir, afin de pouvoir maintenir les résultats du traitement et la qualité de vie des patients atteints de TVNIM.

## Date de soumission

08 Décembre 2020.

## Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Fish RG, Mason M, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in ta and T1bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001986.
- Persad R, Lamm D, Brausi M, Soloway M, Palou J, Böhle A, et al. Current approaches to the management of non-muscle invasive bladder cancer: Comparison of current guidelines and recommendations. *Eur Urol Suppl* 2008; 7:637-50
- Takeda T, Kikuchi E, Yuge K, Matsumoto K, Miyajima A, Nakagawa K, et al. Discontinuance of bacilli Calmette-Guerin instillation therapy for non muscle-invasive bladder cancer has negative effect on tumor recurrence. *Urology* 2009; 73:1318-22
- Lamm D, Colombel M, Persad R, Soloway M, Böhle A, Palou J, et al. Clinical practice recommendations for management of non-muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2008; 7:651-66.
- Higuchi T, Shimizu M, Owaki A, Takahashi M, Shinya E, Nishimura T, et al. A possible mechanism of intravesical BCG therapy for human bladder carcinoma: Involvement of innate effect or cells for the inhibition of tumor growth. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58:1245-55.
- Saint F, Patard JJ, Irani J, Salomon L, Hoznek A, Legrand P, et al. Leukocyturia as a predictor of tolerance and efficacy of intravesical BCG maintenance therapy for superficial bladder cancer. *Urology* 2001; 57:617-21.
- Lamm DL, van der Meijden AP, Akaza H, Brendler C, Hedlund PO, Mizutani Y, et al. Intravesical chemotherapy and immunotherapy: How do we assess their effectiveness and what are their limitations and uses? *Int J Urol* 1995;2 Suppl2:23-35
- Krege S, Giani G, Meyer R, Otto T, Rübber H. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: Transurethral resection only versus transurethral resection plus Mitomycin C versus transurethral resection plus Bacillus Calmette-Guerin. *Participating clinics. J Urol* 1996; 156:962-6
- Van der Meijden AP, Brausi M, Zamboni V, Kirkels W, de Balmcourt C, Sylvester R, et al. Intravesical instillation of Epirubicin, Bacillus Calmette-Guerin and Bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid for intermediate and high risk ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: A European organization for research and treatment of cancer genito-urinary group randomized phase III trial. *J Urol* 2001; 166:476-81.
- Martinez-Pineiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastián JL, Pertusa C, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacilli Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int* 2002; 89:671-80
- de Reijke TM, Kurth KH, Sylvester RJ, Hall RR, Brausi M, van de Beek K, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus Epirubicin for primary, secondary or concurrent carcinoma in situ of the bladder: Results of a European organization for the research and treatment of cancer – Genito-urinary group phase III trial (30906). *J Urol* 2005; 173:405-9.
- Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, et al. Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: A randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:43-51.
- Saint F, Irani J, Patard JJ, Salomon L, Hoznek A, Zammattio S, et al. Leukocyturia as a predictor of tolerance and efficacy of intravesical BCG maintenance therapy for superficial bladder cancer. *Urology* 2001; 57:883-8.
- M. Mofarej Alhagbani, J. Aude Picard, M. Hakim Fassi-Fehri, J. Lionel Badet, C. Marc Colombel Prognostic impact of Bacillus Calmette-Guerin Interruption at the time of Induction and consolidation urology annals. August 27, 2020, IP: 105.235.139.67]

<sup>2</sup> TURB = transurethral resection of the bladder (résection transurétrale de vessie). (NDLR)