



HAL
open science

Polyarthrites, hépatites granulomateuses et miliaires pulmonaires : complications dysimmunitaires ou septiques de l'immunothérapie endovésicale par BCG dans les cancers superficiels de la vessie: à propos de deux observations revue de la littérature

Charles-Benoît Ghiringhelli

► **To cite this version:**

Charles-Benoît Ghiringhelli. Polyarthrites, hépatites granulomateuses et miliaires pulmonaires : complications dysimmunitaires ou septiques de l'immunothérapie endovésicale par BCG dans les cancers superficiels de la vessie: à propos de deux observations revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2003. hal-01733313

HAL Id: hal-01733313

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733313>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

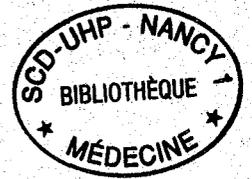
DOUBLE

168 660 ✓

Université Henri Poincaré Nancy 1
2003

Faculté de Médecine de Nancy
N° 158

Thèse pour obtenir le grade de
DE DOCTEUR EN MEDECINE



Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée
le 23 octobre 2003

Par Charles-Benoît GHIRINGHELLI

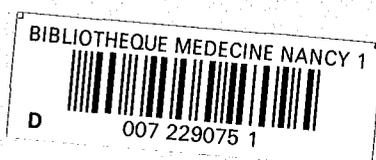
Né le 26 Janvier 1973

à Libourne (Gironde)

**POLYARTHrites, HEPATITES GRANULOMATEUSES ET
MILIAIRES PULMONAIRES : COMPLICATIONS
DYSIMMUNITAIRES OU SEPTIQUES DE L'IMMUNOTHERAPIE
ENDOVESICALE PAR BCG DANS LES CANCERS
SUPERFICIELS DE LA VESSIE ?
A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS – REVUE DE LA
LITTERATURE**

Examineurs de la thèse :

M. POUREL J., Professeur	Président
M. MAY T., Professeur	} Juge
M. HUBERT J., Professeur	} Juge
M. GILLET P., Professeur	} Juge
Mme. CHARY-VALCKENAERE I., Professeur	} Juge
Mle. DAILLOUX M., Docteur	} Juge



Thèse pour obtenir le grade de
DE DOCTEUR EN MEDECINE



Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée
le 23 octobre 2003

Par Charles-Benoît GHIRINGHELLI
Né le 26 Janvier 1973
à Libourne (Gironde)

**POLYARTHRISES, HEPATITES GRANULOMATEUSES ET
MILIAIRES PULMONAIRES : COMPLICATIONS
DYSIMMUNITAIRES OU SEPTIQUES DE L' IMMUNOTHERAPIE
ENDOVESICALE PAR BCG DANS LES CANCERS
SUPERFICIELS DE LA VESSIE ?
A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS – REVUE DE LA
LITTERATURE**

Examineurs de la thèse :

M. POUREL J., Professeur		Président
M. MAY T., Professeur	}	Juge
M. HUBERT J., Professeur	}	Juge
M. GILLET P., Professeur	}	Juge
Mme. CHARY-VALCKENAERE I., Professeur	}	Juge
Mle. DAILLOUX M., Docteur	}	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Henri HEPNER – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Maric-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Henri HEPNER – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIENSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

LISTE DES PROFESSEURS

POUREL J. : Professeur de Rhumatologie

MAY T. : Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

HUBERT J. : Professeur d' Urologie

**GILLET P. : Professeur de Pharmacologie Fondamentale –
Pharmacologie Clinique**

CHARY- VALCKENAERE I. : Professeur de Rhumatologie

DAILLOUX M. : Docteur en Bactériologie

DEDICACES

MEMBRES DU JURY

**A NOTRE PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur
POUREL J., Professeur de Rhumatologie**

Vous m'avez persuadé de tirer la quintessence de ce sujet historique qui pose le problème de l'immunothérapie et de sa tolérance. Son application à la Rhumatologie est une source d'engouement et d'espoir pour tous les praticiens, les malades et s'applique à l'ensemble des connectivites. Vous m'avez témoigné votre soutien à maintes reprises pendant ma formation de rhumatologue et j'ai apprécié votre ouverture d'esprit pour les autres disciplines cliniques en particulier la Médecine Interne qui garde un lien solide avec la Rhumatologie. Soyez assuré de notre immense gratitude et de notre reconnaissance pour présider ce jury

**DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur GILLET P.,
Professeur de Pharmacologie Fondamentale – Pharmacologie Clinique**

En me confiant ce sujet passionnant, vous m'avez conduit à un travail de recherche bibliographique et de recherche fondamentale dont les applications concernent de multiples disciplines. Votre dynamisme a marqué mon cursus clinique. Soyez assuré de notre respect et de notre reconnaissance pour avoir supervisé ce travail

A NOS JUGES :

**Monsieur le Professeur MAY T. : Professeur de Maladies Infectieuses
et Tropicales**

Vous êtes l'un des premiers à m'avoir témoigné votre confiance ainsi que votre soutien. Veuillez accepter mon admiration et soyez assuré de mon dévouement ainsi que de mon attachement à l'ensemble de votre équipe médicale

**Monsieur le Professeur HUBERT J. :
Professeur d'Urologie**

Vous avez accepté de participer à la critique de ce travail dont le sujet concerne directement votre discipline. L'amélioration de la tolérance de la BCG-thérapie est un enjeu pour le développement et l'extension de l'immunothérapie antitumorale. Recevez l'assurance de notre sincère gratitude

**Madame le Professeur CHARY-VALCKENAERE I. :
Professeur de Rhumatologie**

En faisant partie de ce jury, vous m'assurez l'apport de votre jugement rigoureux dont la renommée force la conduite de travaux irréprochables. Veuillez accepter notre respect partagé

**Mademoiselle le Docteur DAILLOUX M. :
Docteur en Bactériologie**

Votre compétence dans l'enseignement des mycobactéries est la raison de votre précieuse participation au jugement de ce travail. Soyez assuré de notre attachement à votre discipline et de la nécessité d'une collaboration multidisciplinaire dans l'intérêt des malades.

DEDICACES

**A mes parents, Anne, Sophie, Patrick, Charlotte, Perle et à l' ensemble
de ma famille**

A Bernard, Laurent, Hughes et Xavier

A Mathilde

A Laurent, Sebastien et Nicolas

A mon grand-père et à mon parrain.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES



1. INTRODUCTION	12
2. BACTERIOLOGIE CLINIQUE : IDENTIFICATION DU BCG.....	15
3. HISTORIQUE DU BCG	20
3.1. HISTORIQUE DE LA SOUCHE CONNAUGHT	20
3.2. HISTORIQUE DE L' IMMUNOTHERAPIE ANTITUMORALE PAR BCG..	23
4. PLACE DE L' IMMUNOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS SUPERFICIELS DE LA VESSIE	24
4.1. RAPPEL SUR LES TUMEURS DE VESSIE	24
4.1.1. EPIDEMIOLOGIE	24
4.1.2. ANATOMOPATHOLOGIE.....	25
4.1.3. HISTOIRE NATURELLE DES TUMEURS SUPERFICIELLES DE VESSIE	27
4.2. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	29
4.2.1. GENERALITES.....	29
4.2.2. LA CHIMIOOTHERAPIE INTRAVESICALE	30
4.3. L' IMMUNOTHERAPIE ENDOVESICALE PAR BCG.....	33
4.3.1. PRESENTATION DU SCHEMA THERAPEUTIQUE ACTUEL.....	33
4.3.2. DONNEES SUR L' EFFICACITE ACTUELLE DU BCG.....	35
4.3.3. COMPARAISON ENTRE IMMUNOTHERAPIE ENDOVESICALE ET CHIMIOOTHERAPIE INTRAVESICALE	36
4.3.4. INDICATIONS, CONTRE-INDICATIONS ET MODALITES DE PRESCRIPTION DU BCG.....	37
4.3.4.1. Indications et modalités de prescription	37
4.3.4.2. Contre-indications	38
4.3.5. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE AVANT IMMUNOTHERAPIE	39
5. PHYSIOPATHOLOGIE DE L' IMMUNOTHERAPIE ENDOVESICALE PAR BCG.....	40
5.1. BASES THEORIQUES	40
5.1.1. Tableau N°6 : Molécules d' adhésion impliquées dans le contact « intime » entre CPA et lymphocytes TCD4+-auxiliaires selon Chopin et al. [7].....	47
5.1.2. Tableau N°7 : Physiopathologie générale de l' immunothérapie endovésicale par BCG selon Chopin et al. [7]	48
5.2. INTERET CLINIQUE	49
6. OBSERVATIONS	51
6.1. OBSERVATION N°1	53
6.2. OBSERVATION N°2	56
6.3. ICONOGRAPHIE CAS CLINIQUE N°2	60
6.3.1. RADIOGRAPHIE PULMONAIRE	60
6.3.2. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE.....	61
7. TOLERANCE ET TOXICITE DE DE L' IMMUNOTHERAPIE ENDOVESICALE PAR BCG	63
7.1. HEPATITES GRANULOMATEUSES ET MILIAIRES PULMONAIRES LIEES AU BCG	71

7.1.1. CARACTERISTIQUES DE L' OBSERVATION NANCEENNE D' HEPATITE GRANULOMATEUSE ET DE MILIAIRE PULMONAIRE ; PLACE PAR RAPPORT AUX OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE.....	71
7.1.1.1. Caractéristiques des patients : âge, sexe et facteurs de risque de complications systémiques	73
7.1.1.1.1 Caractéristiques d' âge.....	74
7.1.1.1.2. Caractéristiques de sexe.....	74
7.1.1.1.3. Facteurs de risque de complications systémiques	74
7.1.1.2. Caractéristiques du nombre des instillations et des intervalles libres ...	75
7.1.1.3. Caractéristiques sémiologiques	77
7.1.1.4. Caractéristiques histologiques des tissus prélevés.....	80
7.1.1.4.1. Hépatites granulomateuses, miliaires pulmonaires biopsie de moelle osseuse et autres organes : fréquence des granulomes inflammatoires	81
7.1.1.4.2. Biopsie de moelle osseuse	84
7.1.1.4.3. Autres organes	85
7.1.1.5. Caractéristiques microbiologiques	86
7.1.1.6. Caractéristiques radiologiques.....	94
7.1.1.7. Caractéristiques thérapeutiques et évolutives des EIG hépatiques et pulmonaires liés au BCG	100
7.2. LES COMPLICATIONS ARTICULAIRES LIEES AU BCG	112
7.2.1. CARACTERISTIQUES DE L' OBSERVATION NANCEENNE DE POLYARTHRITE LIEE AU BCG ; PLACE PAR RAPPORT AUX OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE.....	113
7.2.1.1. Caractéristiques d' âge, de sexe et facteurs de risque des patients.....	114
7.2.1.1.1. Caractéristiques d' âge.....	114
7.2.1.1.2. Caractéristiques de sexe.....	114
7.2.1.1.3. Caractéristiques des facteurs de risque.....	115
7.2.1.2. Caractéristiques du nombre d' instillations et intervalles libres.....	116
7.2.1.3. Caractéristiques cliniques et concept des arthropathies liées au BCG	118
7.2.1.3.1. Les signes généraux	119
7.2.1.3.2. Manifestations rhumatologiques.....	119
7.2.1.4. Caractéristiques cytologiques et histologiques des tissus prélevés	127
7.2.1.5. Caractéristiques microbiologiques	131
7.2.1.6. Caractéristiques radiologiques.....	134
7.2.1.7. Caractéristiques thérapeutiques et évolutives des EIG rhumatologiques liés au BCG.....	137
8. TRAITEMENT DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES LIES AU BCG... 144	
8.1. TRAITEMENT CURATIF DES EFFETS INDESIRABLES	145
8.1.1. TRAITEMENT DES EFFETS INDESIRABLES LOCAUX-REGIONAUX.	145
8.1.2. TRAITEMENT DES EIG SYSTEMIQUES.....	148
8.2. TRAITEMENT PREVENTIF DES EIG SYSTEMIQUES	150
9. DISCUSSION..... 152	
9.1. PHYSIOPATHOLOGIE DES POLYARTHRIRES, HEPATITES ET MILIAIRES PULMONAIRES - GENERALITES	152
9.2. PHYSIOPATHOLOGIE DES HEPATITES GRANULOMATEUSES ET DES MILIAIRES PULMONAIRES.....	156
9.3. PHYSIOPATHOLOGIE DES POLYARTHRIRES LIEES AU BCG.....	165
9.4. SYNTHESE ET PERSPECTIVES D' AVENIR	178

10. CONCLUSION	182
11. BIBLIOGRAPHIE	185
12. ANNEXE (TABLEAUX)	216
12.1. LEXIQUE DES LEGENDES.....	216
12.2. TABLEAUX.....	218



INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

L'immunothérapie endovésicale par l'utilisation du bacille de Calmette et Guérin (BCG) (En France, souche Connaught - IMMUCYST® - Laboratoire PASTEUR MERIEUX) constitue une des plus importantes avancées dans le domaine de la cancérologie et plus particulièrement en oncologie urologique, dans le traitement des tumeurs superficielles de vessie (TSV) à haut risque de progression constitué par le groupe 3 (tumeurs pT1 multifocale, récidivante à moins de 6 mois, pTis diffus et pT1G3).

Son efficacité, en particulier dans le carcinome urothélial in situ (Cis ou pTis), est démontrée par sa capacité à modifier l'histoire naturelle de ce cancer en diminuant la fréquence des récurrences et surtout en étant le seul traitement à l'heure actuelle capable de diminuer la progression par rapport à la chimiothérapie intra-vésicale [1]. Le schéma thérapeutique empirique proposé par Lamm *et al.* est basé sur la capacité du BCG de provoquer une réponse immunologique à médiation cellulaire cytotoxique de type Th1 anti-tumorale. L'étude des profils de sécrétion des cytokines urinaires par le dosage de l'INF- γ et surtout de l'IL-2, a permis de proposer un traitement d'induction de 6 instillations endovésicales hebdomadaires suivi à 3 mois de 3 instillations hebdomadaires assurant la meilleure réponse IL-2 anti-tumorale en vue d'une approche thérapeutique individualisée idéale (ATI) [2]. Complété d'un traitement d'entretien, il constitue le « gold-standard » permettant d'améliorer la survie à long terme en diminuant le taux de mortalité à 10 ans de près de 50 % malgré un épuisement de son effet antitumoral sur 15 ans [1]. Il s'impose dès lors comme le traitement de référence de ce groupe de tumeurs à haut risque avec un taux de réponse complète variant de 83 à

87% et selon une efficacité remarquable dans le sous-groupe des tumeurs pTa etpT1 [1, 2].

Cette efficacité est cependant contrariée dans 5% des cas par l' apparition d'effets indésirables loco-régionaux et systémiques dont certains, rares mais potentiellement graves, nécessitent l' arrêt définitif du traitement.

Parmi ces effets indésirables systémiques graves (EIG), les services d' urologie, de rhumatologie et de maladies infectieuses ont rapporté dans 0,5 à 1% des cas selon les auteurs [3, 4], des manifestations articulaires diverses (arthralgies, monoarthrites, oligoarthrites, polyarthrites) et dans moins de 1% des cas[4] des manifestations hépatiques (hépatites, cholestases) et pulmonaires (miliaires) survenant en cours de traitement, la plupart du temps pendant la phase d' induction et après les premières injections. L' enquête IMMUCYST® menée en collaboration avec les laboratoires PASTEUR-MERIEUX et le Centre Régional de Pharmacovigilance de NANCY-LORRAINE (CRPV) a permis de recenser ces effets indésirables, de définir les facteurs de risques et de codifier leur prise en charge thérapeutique [5]. Nous rapportons deux observations à propos d' un cas de polyarthrite aiguë sur terrain génétique prédisposant et un cas de miliaire pulmonaire s' accompagnant d' une hépatite granulomateuse afin d' illustrer les EIG systémiques pouvant compliquer l' immunothérapie endovésicale par BCG. En outre, nous rapportons 100 observations tirées de la littérature et nous les comparons à l' expérience nancéenne. Dans la discussion, nous essayons d' une part de dégager les mécanismes physiopathologiques de ces complications hépatiques, pulmonaires et articulaires d' autre part, de dégager les similitudes qui aident à comprendre la physiopathologie des EIG systémiques liés au BCG. L' apport des techniques de biologie moléculaire permet d' affirmer que ces complications systémiques sont la conséquence d' un « passage sanguin » du BCG ce qui justifie dans certaines

circonstances le recours au traitement antituberculeux. Elles situent le BCG comme une bactérie responsable d'arthrites réactionnelles de type arthrites infectieuses chroniques (*slow infectious arthritis* ou *infection reactive arthritis*) [6]. Enfin, nous insisterons sur deux points essentiels :

1. L'efficacité de l'immunothérapie endovésicale par BCG ne répond pas à un effet dose classique ce qui laisse espérer des schémas thérapeutiques simplifiés et une réduction de sa toxicité pour prendre définitivement le pas sur la chimiothérapie intravésicale

2. Le respect des contre-indications, des facteurs de risque et la codification de la prise en charge des effets indésirables de l'immunothérapie endovésicale par le BCG dans le but d'améliorer sa tolérance et son efficacité.

2. BACTERIOLOGIE IDENTIFICATION DU BCG

CLINIQUE :

Le BCG appartient à la famille des *Mycobacteriaceae* qui ne contient que le genre *Mycobacterium* lui-même subdivisé en 50 espèces. Etymologiquement, *Mycobacterium* signifie « bâtonnet-champignon » car ces bactéries peuvent produire des extensions filamenteuses ramifiées rares et une faible perturbation suffit à les fragmenter en formes bacillaires ou cocoïdes. Leur caractéristiques communes sont les suivantes :

1. Ce sont des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR). Leur coloration par la fuchsine ou par un fluorochrome (auramine ou rhodamine) n'est pas suivie par une décoloration par les acides ou l'alcool. Cette propriété, à la base de la coloration de Ziehl-Neelsen, explique que les BAAR apparaissent en rose sur fond bleu au microscope optique

2. Ces bactéries sont immobiles, non sporulées, non encapsulées, aérobies strictes, à croissance lente ou très lente (2 jours à 8 semaines) et à température de croissance variable selon les espèces

3. Elles sont riches en lipides et notamment en acides gras appelés acides mycoliques [8].

Après recueil des prélèvements biologiques stériles ou non (crachats, tubages gastriques, urines, sang, liquide et biopsies synoviaux, liquide céphalo-rachidien [LCR], liquide pleural et toutes biopsies tissulaires susceptibles de contenir des BAAR au niveau des granulomes non caséifiés [GNC] ou caséifiés [GC]) ainsi que leur préparation, ceux-ci sontensemencés sur des milieux solides à l'œuf coagulé (Löwenstein-Jensen et/ou Coletsos), milieux solides gélosés (milieux de Middlebrook et

de Cohn : milieux 7 H10 et 7 H11) ou liquides (milieux de Sauton, Dubos, Youmans ou 7 H9, milieu Bactec 460TB). Le milieu Bactec 460TB consiste en un milieu liquide 7 H12 additionné d'acide palmitique marqué au carbone 14. Ce milieu assure une culture rapide dès la première semaine des mycobactéries du complexe tuberculeux dont la croissance est détectée par un index (GI) qui est la traduction de la quantité de CO₂¹⁴ dégagée dans l'atmosphère de culture. Elle assure ensuite la possibilité d'une identification rapide par technique de biologie moléculaire ainsi que la réalisation d'un antibiogramme. Son inconvénient est d'être une technique radioactive.

Les milieux de culture sont ensuite placés à l'étuve à différentes températures (30, 37 et 42°C) pour distinguer les bacilles de la tuberculose des mycobactéries atypiques. Les cultures sont examinées dès la première semaine afin de dépister les espèces à croissance rapide [8]

Le BCG forme des colonies eugoniques et rugueuses (*rough-R*) semblables à *Mycobacterium tuberculosis* mais qui s'en distinguent par les caractères biochimiques suivants :

- 1.** Absence de production d'acide nicotinique (niacin-test) ou niacine (-)
- 2.** Absence de réduction des nitrates en nitrite (technique de Virtanen) ou nitrates (-)
- 3.** Sensibilité à l'hydrazide de l'acide thiophène 2-carboxylique (TCH à 2 µg/ml) : absence de croissance bactérienne
- 4.** Catalase à 68°C (-)
- 5.** Résistance naturelle à la D-cyclosérine et au pyrazynamide (PZA) mais sensibilité au reste des antituberculeux : isoniazide (INH), rifampicine (RMP), éthambutol (ETM), streptomycine (STM) et fluoroquinolones.

Le diagnostic direct passe par :

- 1.** L'examen microscopique d' une lame de prélèvement biologique colorée par la coloration de Ziehl-Neelsen (examen de 20 mn) ou à l' auramine O (teinte vert-jaune des bacilles en microscopie à fluorescence après excitation à 434 nm)
- 2.** La vitesse de croissance à 37°C et température de croissance. Le BCG pousse à partir de 3 semaines ou plus et ne pousse pas à la température de 25 et 42°C à la différence des mycobactéries atypiques
- 3.** La pigmentation et l' aspect rugueux (rough-R) ou lisse (smooth-S) des colonies
- 4.** Les réactions biochimiques et la résistance à des agents anti-bactériens qui sont résumées dans suivant (Tableau N°1) :
- 5.** La sensibilité à différents bactériophages ou lysotypie [9]
- 6.** La chromatographie liquide à haute pression (high-pressure liquid chromatography – HPLC) [10]
- 7.** La détection rapide des colonies par la technique d' amplification génique par polymérase chain reaction (PCR) d' une séquence d' ADN codant pour les ARN16S. Cette technique autorise à l' heure actuelle un gain de temps considérable du fait de son application directe sur les prélèvements biologiques [11]
- 8.** L' étude du polymorphisme de la séquence des nucléotides de l' ADN chromosomique du BCG au moyen d' une enzyme de restriction du génome couplée à une sonde d' hybridation spécifique telle la sonde IS6110 spécifique de *Mycobacterium tuberculosis* [8] ou la sonde IS1081 spécifique du BCG [12]

9. La détermination de l' antibiogramme en milieux solides (méthode classique des proportions) ou en milieux liquides (méthode radiométrique en milieu Bactec 460 TB). Considérant les travaux récents de Durek *et al.* sur la détermination des phénotypes de résistance aux antibiotiques du BCG, ce dernier est considéré comme sensible à l' isoniazide (INH), à la rifampicine (RMP), à l' éthambutol (EMB), à l' amikacine (AMK), à la kanamicine, à la streptomycine (STM), à la clarithromycine, à la ciprofloxacine, à l' ofloxacine (Ofx) mais résistant au pyrazinamide (PZA), à la cyclosérine (Cse), à la gentamicine, à la tobramycine, aux tétracyclines, à la norfloxacine selon les concentrations systémiques de chacun de ces antibiotiques et quelque soit l' origine des souches (Connaught, Tice et RVIM) [13, 14]

Tableau 1 : Caractères d' identification des mycobactéries du complexe tuberculosis [8]

<i>Mycobactéries</i>	<i>Aspect des colonies</i>	<i>TCH</i>	<i>PZA</i>	<i>CS</i>	<i>Niacine</i>	<i>Nitrate</i>
<i>M. tuberculosis</i>	Eugonique, rugueux	R	S	S	+	+
<i>M. africanum</i>	Dysgonique, rugueux	V	S	S	V	V
<i>M. bovis</i>	Dysgonique, rugueux	S	R	S	-	-
BCG	Eugonique, rugueux	S	R	R	-	-

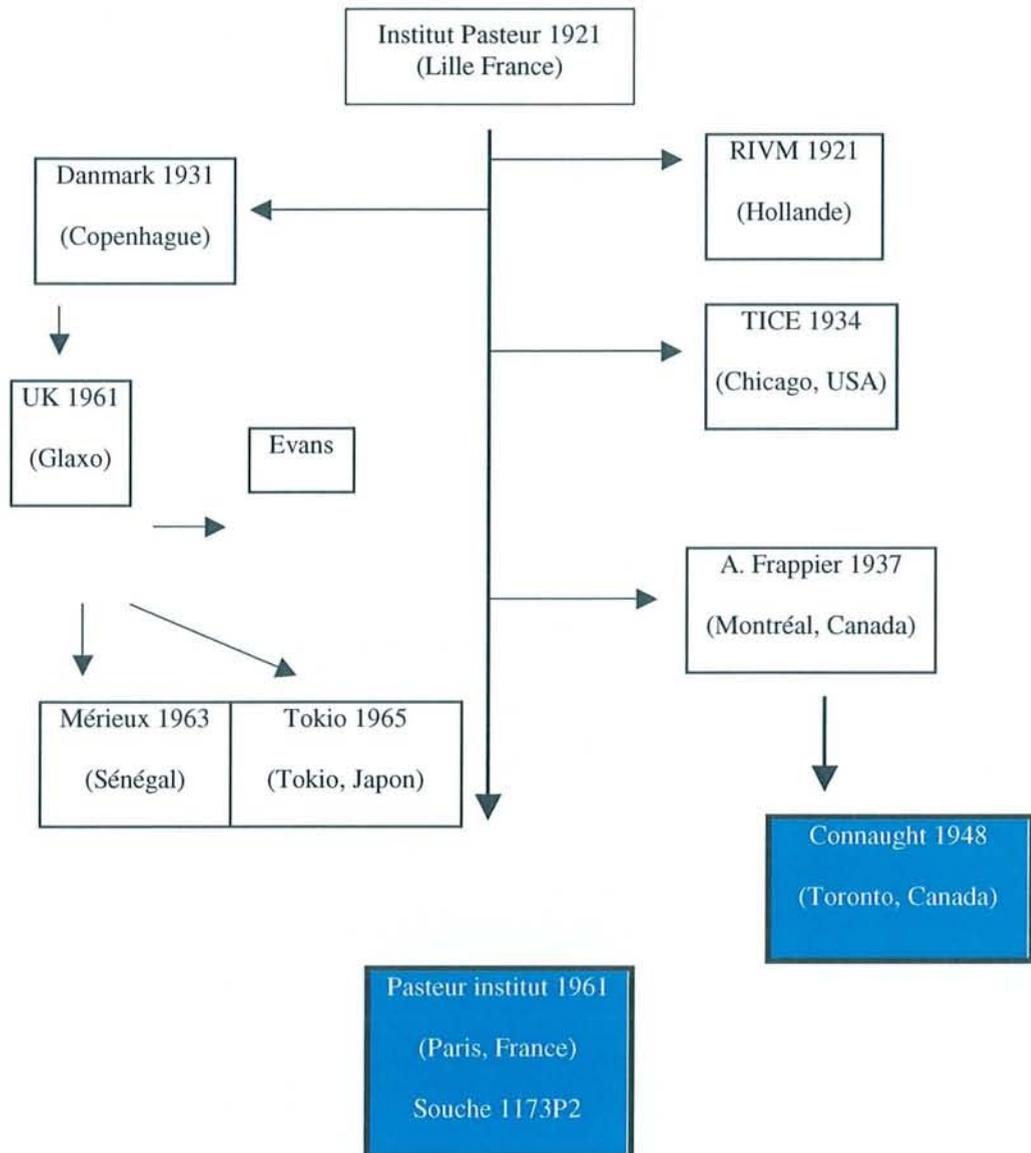
3. HISTORIQUE DU BCG

3.1. HISTORIQUE DE LA SOUCHE CONNAUGHT

En 1904, Nocard *et al.* identifient chez une vache atteinte de tuberculose mammaire, *Mycobacterium bovis*. Calmette, Guérin *et al.* l'isolent sur culture en 1908 à l'Institut Pasteur de Lille et après 13 ans de sub-culture d'une souche virulente de *Mycobacterium bovis* sur milieux pomme de terre biliée glycéinée, le bacille du même nom est obtenu en 1918. La première vaccination d'un enfant a lieu en 1921 [7].

Selon Ratlif *et al.*, la nécessité de posséder du bacille vivant pour produire une réponse antitumorale [15] explique l'expansion de la souche originelle et la multiplication des souches dans le monde (cf. tableau N°2) :

Tableau N2 : Origine, développement et évolution des différentes souches de BCG vivant à travers le monde selon Chopin *et al.* [7]



L'utilisation préférentielle du BCG souche Connaught, commercialisée en France dès le 01 septembre 1996 par le laboratoire Pasteur-Mérieux (IMMUCYST®) par rapport à la souche Pasteur (BCG frais immun Pasteur®), constitue un choix dont l'orientation est dictée par :

- 1.** La durée de vie de la préparation qui est de 2 ans (contre 4 mois)
- 2.** La variabilité inférieure en nombre de BCG vivant de la souche Connaught : 1 à 4 (contre 1 à 20)

En effet, ce choix de l'Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) est basé sur le fait que le risque d'apparition de complications, en particulier systémiques, serait plus grand avec la souche dont la préparation est la moins homogène (variabilité en nombre de bacilles vivants) comme l'avait montré la grande étude internationale, multicentrique (Etats-Unis, Canada, Europe) du SWOG (South-West Oncology Group) coordonnée par Lamm *et al.* [4]. Depuis, des résultats contradictoires sont apparus notamment avec les travaux de Champetier *et al.* qui ont démontré que la fréquence et la sévérité des effets secondaires de l'immunothérapie endovésicale par BCG ne sont pas différentes selon la souche Connaught ou la souche Pasteur institut [16]. En effet, il semblerait que l'immunogénicité du BCG et sa capacité à provoquer une réponse anti-tumorale ne soient pas dose-dépendants comme le prouvent les travaux récents sur l'emploi de doses réduites afin d'améliorer la tolérance du BCG tout en conservant son immunogénicité [2, 171, 172].

3.2. HISTORIQUE DE L' IMMUNOTHERAPIE ANTITUMORALE PAR BCG

Le fondement de l' utilisation du BCG à visée antitumorale provient de la constatation nécropsique de Pearl *et al.* en 1929, de la moindre fréquence de tumeurs malignes chez les patients atteints de maladie tuberculeuse [17].

En 1953, Coley-Nauts *et al.* montrent qu' un extrait bactérien à base de *Streptococcus pyogenes* peut avoir un effet anti-tumoral en constatant la régression partielle d' un lymphosarcome chez un patient atteint également d' un érysipèle [18].

En 1969, Mathé *et al.* utilisent pour la première fois le BCG dans les leucémies aiguës [19].

En 1974, Zbar *et al.* définissent les premières règles de l' immunothérapie locale anti-tumorale en montrant l' effet du BCG sur l' hépatocarcinome de cobaye :

1. Capacité de développement d' une réponse anti-tumorale
2. Nombre suffisant de bacilles vivants
3. Contact entre le BCG et la tumeur
4. Volume tumoral faible (20).

Dès lors en 1976, Morales *et al.* signalent l' efficacité du BCG dans l' indication des TSV ,dans une étude ouverte sur 9 malades, et définissent pour la première fois le traitement d' induction de 6 instillations endovésicales [21]. Cependant, Lamm *et al.* prouvent en 2000, dans la grande étude sur 2 ans (1985-1987) du SWOG regroupant 660 patients atteints de tumeurs pTa, pT1 et de Cis, que le traitement optimal doit s' accompagner d' un traitement d' entretien de 3 instillations à 3 mois et 6 mois puis tous les 6 mois pendant 36 mois [1, 2]. Ce traitement semble validé par Chopin *et al.* qui

rapportent, dans leur méta-analyse de 24 articles publiés entre 1985 et 2001 regroupant 1638 patients, un pourcentage moyen de 69% de patients vivants sans récurrence, un pourcentage de progression de 8% et une survie spécifique de 90% sur un suivi moyen de 39 mois et qui correspondent aux données les plus efficaces par rapport aux schémas de 6 instillations seules, de plus de six instillations consécutives, de six instillations suivies d' une deuxième cure en cas d'échec et à des données équivalentes pour les nouveaux schémas prometteurs comprenant des doses réduites [2, 7, 172].

4. PLACE DE L' IMMUNOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS SUPERFICIELS DE LA VESSIE

4.1. RAPPEL SUR LES TUMEURS DE VESSIE

4.1.1. EPIDEMIOLOGIE

Les tumeurs de vessie occupent le 11^o rang mondial et représentent 3% de tous les cancers. En France, elles occupent le 5^o rang après le cancer du sein, du poumon, de la prostate, du colon-rectum et les cancers ORL [22]. Elles touchent l' homme et la femme après 60 ans (Sex Ratio de 5) ; la probabilité de développer un cancer est de 3%/an chez l' homme et de 0,8%/an chez la femme et une augmentation de cette incidence de près de 25% chez l' homme et de 9 % chez la femme est constatée sur la période de 1975-1995. L' incidence augmente régulièrement de 1%/an et en particulier chez la femme compte-tenu de l' augmentation du tabagisme actif.

En France, la prévalence des tumeurs de vessie est de 11,2/100000/an pour l'homme et de 3.6/100000/an pour la femme. Elles sont responsables de 3097 décès/an

chez l'homme et de 1060 décès/an chez la femme [22]. Aux Etats-Unis, le cancer de la vessie touche 54000 personnes et tue 13000 patients par an. Son incidence est de 18 à 30/100000/an pour les hommes et constitue l' un des 5 principaux cancers de ce pays [23].

Le principal facteur de risque est le tabagisme (RR = 5) par le relargage urinaire de α -naphtalene et de β -naphtalène qui constitue la cause de plus de la moitié des cancers chez l' homme et près de 30% chez la femme aux Etats-Unis [24].

Les autres facteurs sont :

- 1.** Environnementaux (Chlore-RR =1,7 à 3,1)
- 2.** Nutritionnels (graisse-RR =1,3 à 1,8)
- 3.** Infectieux (shistosomiase à *Shistosoma haematobium* - 75% de carcinome épidermoïde ; les infections urinaires chroniques-RR =4,8)
- 4.** Iatrogène (cyclophosphamide – production d'acroléine ; radiothérapie – RR = 2 à 4 uniquement chez la femme) (22).

4.1.2. ANATOMOPATHOLOGIE

En France, les tumeurs sont de nature adénocarcinomeuse dans 95% des cas et la vessie est constituée de 4 couches tissulaires comprenant :

- 1.** L' urothélium qui comprend (1) une couche de cellules superficielles, avec une membrane apicale plasmique tri-laminaire qui comprend des inclusions cytoplasmiques formées de membrane unitaire et qui assure l' expansion et la plasticité de la muqueuse urothéliale (2) une couche de cellules intermédiaires avec

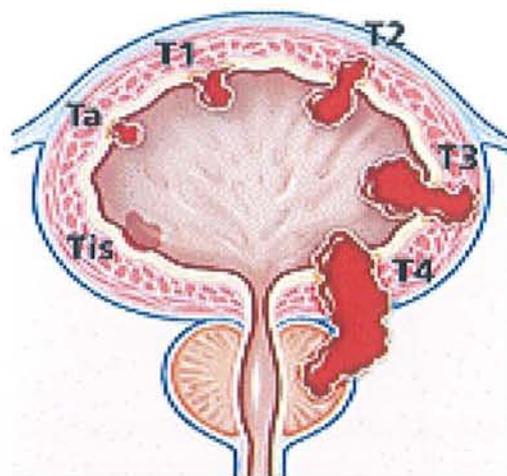
inclusions de membrane unitaire constituant un réservoir de membrane unitaire (3) une couche de cellules basales peu différenciées et une membrane basale. Toute atteinte tumorale limitée à la couche de cellules superficielles définit le Cis, au delà il s'agit d'une tumeur pTa

2. Le chorion sous-muqueux, ou lamina propria, pouvant comporter une muscularis mucosae dans 33% ces cas selon Platz *et al.* (25) et qui nécessite d'être reconnue dans les tumeurs pT1 compte-tenu d'un risque de récurrence et de progression nettement accru en cas d'envahissement [26]

3. Le détrusor dont l'envahissement définit les tumeurs infiltrantes ou pT2 à haut risque de métastases

4. L'adventice .

Tableau N 3 : Anatomie des cancers superficiels de la vessie : stadification



4.1.3. HISTOIRE NATURELLE DES TUMEURS SUPERFICIELLES DE VESSIE

Les TSV comprennent les tumeurs Pta (40%), pT1 (30%) et les Cis (1,5%), représentant près de 70 à 80% des tumeurs de vessie [22].

Leur diagnostic repose sur l' examen endoscopique et en particulier sur une resection transurétrale de vessie (RTUV) la plus complète possible afin de réaliser :

1. Un diagnostic positif anatomopathologique
2. La détermination du stade et du grade précis selon la classification OMS 1973 et 1998 qui conditionne la stratégie thérapeutique

Après RTU, les TSV vont évoluer selon deux possibilités :

1. Récidiver sans progression (même stade et stage)
2. Progresser naturellement dans 15% des cas, c' est-à-dire évoluer vers l' infiltration du detrusor (pT2) (cf. tableau N°3) ou passer à un grade supérieur synonyme d' infiltration et de métastases.

Ainsi 60 à 80% des tumeurs pTa sont de grade 1 (G1), 50% des pT1 sont de grade 2 (G2) et 15 à 30% des pTa, 60% des pT1 sont de grade 3 (G3) souvent associées à un Cis [22]. On peut définir en fonction de leur capacité à progresser 3 groupes de tumeurs :

1. Groupe 1 (risque faible) : tumeurs pTa G1 uniques, pTa G1-G2 non récidivantes à 3 mois
2. Groupe 2 (risque intermédiaire) : tumeurs pTa G2 multifocales, pTa multi-récidivantes, pTa G3, pT1 G2 uniques

3. Groupe 3 à haut risque de progression de 41,6% à 5 ans et un risque de mortalité de 36,1% à 10 ans : tumeurs de stade pTis diffus, pT1 multi-focales, pT1 récidivantes à moins de 6 mois et tumeurs pT1 G3.

4.2. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

4.2.1. GENERALITES

Le traitement des tumeurs de vessie comprend systématiquement 2 parties : une RTUV (plus ou moins suivie d' une seconde résection en cas de tumeur volumineuse ou en cas de détermination incomplète du stade) associée à un traitement adjuvant afin de limiter le risque de récurrence et la progression. Le traitement complémentaire s' applique à tous les groupes de tumeurs de vessie, cependant l' immunothérapie endovésicale par le BCG est utilisée en première intention dans le groupe 3 depuis qu' elle a prouvé sa supériorité sur la RTU seule et la chimiothérapie endovésicale [1, 2].

La logique et l' intérêt du traitement complémentaire par instillations endovésicales des tumeurs superficielles de vessie s' expliquent par :

1. La théorie carcinomateuse du « field defect » qui considère (1) que l' ensemble de l' urothélium est envahi par des clones cellulaires pouvant être intéressés à des temps distincts par le processus d' initiation-promotion-progression de carcinogénèse ou (2) que le processus de carcinogénèse envahit inexorablement et longitudinalement l' urothélium vésical [7]

2. Le processus d' implantation et de dissémination des cellules tumorales faisant suite à la RTU, illustré par le modèle animal de Soloway *et al.* [27]. En effet, 90% des lignées cellulaires tumorales et transplantables MBT2 et MBT-683 présentent une greffe tumorale précoce après cautérisation. Cette expérimentation a permis de développer le concept d' implantation des cellules tumorales après RTU de

vessie chez l' homme et de proposer l' indication de chimioprophylaxie immédiate par instillations post-opératoires précoces (IPOP) [8].

Ces théories expliquent la capacité de récidiver et de progresser des TSV de sorte qu' un traitement adjuvant constitué par la chimiothérapie ou l' immunothérapie endovésicale doit être systématiquement proposé.

4.2.2. LA CHIMIOThERAPIE INTRAVESICALE

L' utilisation de la chimiothérapie intra-vésicale s' imposa tout naturellement compte-tenu du mécanisme d' action de la chimiothérapie. La cytotoxicité directe de contact est dose-dépendante par phénomène de gradient de concentration. Initialement, elle fût utilisée en intra-tumoral, définissant le concept de chimiorésection, par Semple *et al.* en 1948 [28] jusqu' à Mishina *et al.* en 1967 pour la Mitomycine C [29].

Actuellement, seule la Mitomycine C est utilisée en France dans 3 indications :

1. Les tumeurs du groupe 1 (risque faible) après 1^o récurrence sous la forme d' une IPOP ou bien selon un schéma thérapeutique d' induction post-RTUV de 8 instillations hebdomadaires (40 mg dans 20 cc)
2. Les tumeurs de groupe 2 (risque intermédiaire), au stade des tumeurs pTa
3. Les tumeurs du groupe 3 (haut risque) en cas de contre-indication du BCG (30).

La chimiorésection fût rapidement abandonnée compte-tenu de sa toxicité locale et générale non négligeable qui limite son indication. Les instillations de Mitomycine C,

dans l'indication des IPOP, doivent être réalisées dans les 24h suivant la RTUV puisqu'elles permettent de réduire de 34 à 50% le risque de récurrence précoce durant la première année [31]. Cette molécule, de 344 kd de poids moléculaire (PM), inhibe la synthèse de l'ADN grâce à un processus d'alkylation, effectif après double réduction de son noyau par la cytochrome P450 réductase (P450R) puis la DT-diaphorase (DTD). Son utilisation est délicate car elle est inactive à pH urinaire trop basique ou trop acide (zone d'activité à pH compris entre 6,5 et 7,8).

Cette molécule est relativement bien tolérée du fait de son poids moléculaire élevé qui limite son passage systémique, avec seulement 0,7% de cytopénies, et est responsable d'une toxicité essentiellement locale avec des cas de cystites chimiques et d'allergies cutanées [31]. Mais cette faible toxicité est contre-balançée par sa maniabilité délicate à l'origine de résultats inégaux concernant son efficacité. *Vegt et al.* [32], *De Bruyne et al* [33] montrent que ni la souche RIVM ni la souche Tice de BCG ne sont supérieures à la Mitomycine C alors que *Alfthan et al.* [34] rapportent que la souche Pasteur de BCG est supérieure à la Mitomycine C. *Rübber et al.* [35] signalent que ni la Mitomycine C ni le BCG ne sont supérieures à la RTUV seule avec seulement une réduction de 7% du risque de récurrence. Ces résultats hétérogènes trouvent certainement leur explication dans la difficulté d'établir un protocole standardisé d'utilisation de cet agent chimiothérapeutique. Ainsi, *Wientjes et al.* ont montré en 1993 dans une série de 230 patients que l'encadrement des instillations de Mitomycine C par une alcalinisation des urines, une réduction de la diurèse 8 heures avant et pendant l'instillation, une durée d'instillation de 2 heures et l'absence de résidu post-mictionnel, permettait d'obtenir un gain de 17,3 mois sur la médiane de récurrence et de 17% sur le nombre de patients sans récurrence par rapport aux sujets contrôles ne bénéficiant que d'une RTUV seule [36].

L'activité de la Mitomycine C est conditionnée par l'activité de la DTD qui est inversement proportionnelle au stade et au grade tumoral [31]. Cette particularité donne l'explication de la limitation de son efficacité et de son indication dans les TSV de risque faible et intermédiaire. En effet, la cytotoxicité ne s'observe que lorsqu'il existe un contact étroit et suffisamment durable entre la drogue et les cellules tumorales. Les tumeurs les plus agressives (groupe 3-haut risque), dont le temps de contact est plus limité compte-tenu de leur index mitotique élevé, constituent un groupe à risque de récurrence et de progression [1]. Ainsi, l'augmentation des posologies de l'agent chimiothérapeutique expose à une efficacité limitée, à une majoration de sa toxicité et au risque mutagène [1].

L'utilisation d'un schéma de chimiothérapie standardisé, le dosage de l'activité tumorale de la DTD et l'apport synergique de la radiothérapie doivent permettre une réévaluation de son efficacité comparée au BCG.

Lamm *et al.*, dans leur méta-analyse regroupant 23 études contrôlées et près de 4013 patients, retrouvent 10 études pour lesquelles aucune différence statistiquement significative entre les différentes drogues (thiotépa, doxorubicine, mitomycine C et l'éthoglucid) n'est observée en terme de récurrence. Parmi les 13 autres, il existe une réduction de 14% sur le taux moyen de récurrence en sachant qu'à long terme (au delà de 5 ans) ce gain est épuisé. Les auteurs démontrent dans 10 études regroupant près de 2011 patients qu'il n'existe aucune réduction statistiquement significative de la progression par la chimiothérapie endovésicale par rapport à la RTUV seule avec une réduction moyenne de 7,8% du taux de progression [2].

4.3. L' IMMUNOTHERAPIE ENDOVESICALE PAR BCG

4.3.1. PRESENTATION DU SCHEMA THERAPEUTIQUE ACTUEL

Actuellement en France, conformément aux travaux de Moralès *et al.*, de Lamm *et al.*, et avec l' autorisation de mise sur le marché (AMM) par le Laboratoire Pasteur-Mérieux de la souche Connaught de BCG (IMMUCYST®), le « gold-standard » de la prise en charge thérapeutique des TSV du groupe 3 comprend en première intention un traitement complémentaire par BCG-thérapie débuté 15 jours à 3 semaines après la RTUV depuis le 01 septembre 1996. Ce traitement repose sur :

1. Une induction comprenant 6 instillations hebdomadaires de 81 mg de BCG (1 dose = 27mg de BCG) suivies de 3 instillations après un intervalle de 6 semaines permettant à 10 semaines une évaluation thérapeutique de la réponse par la réalisation d' une cytologie urinaire et d' une cystoscopie

2. Un traitement d' entretien, en l'absence de récurrence et de progression, comprenant 3 instillations hebdomadaires (3 doses chacune) à 3 mois et 6 mois puis tous les 6 mois pendant 36 mois au total. Une évaluation thérapeutique tous les 3 mois (cytologie et cystoscopie) avant chaque nouvelle instillation est nécessaire (cf. tableau N°4).

Avec au total 27 instillations endovésicales, ce schéma demeure empirique et est issu de la capacité du BCG à fournir la meilleure réponse cytotoxique anti-tumorale de type Th-1. La formidable immunogénicité du BCG associée à une longue durée de vie est capable de produire de grandes quantités d' IL-2, d' INF- γ et de TNF- α favorables à une réponse immunitaire à médiation cellulaire de type cytotoxique anti-tumorale.

Tableau N°4 : Schéma de prescription d'immunothérapie par BCG pour les TSV à haut risque (groupe 3)

TRAITEMENT D'INDUCTION : 6 +3														
6 instillations						Fenête thérapeutique						3 instillations		
1	2	3	4	5	6							7	8	9
3 doses de BCG à chaque instillation												3 doses de BCG à chaque instillation		
1° mois			2° mois			3° mois *								

TRAITEMENT D'ENTRETIEN :																	
27 instillations au total																	
10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
6° mois *			12°mois			18° mois			24° mois			30° mois			36° mois		
15° mois *				21° mois *				27°mois *				33° mois *					

Légende : * = Evaluation thérapeutique par cytologie urinaire et cystoscopie avant instillation

4.3.2. DONNEES SUR L' EFFICACITE ACTUELLE DU BCG

Les résultats du traitement par BCG-thérapie dans les TSV sont actuellement les meilleurs obtenus depuis les constatations de Moralès *et al.* L' étude prospective de Lamm *et al.* du SWOG (660 patients) a permis d' élargir les résultats obtenus à la phase du schéma d' induction entraînant une nette augmentation du taux de réponse complète pour les Cis. Le taux de réponse complète à 6 mois passe de 73% pour un schéma d' induction à 6 instillations endovésicales seules, à 87% lorsque ce schéma d' induction est optimisé par 3 instillations supplémentaires à 3 mois associées au schéma d' entretien [2]. Le nombre de malades sans récurrence passe de 65% à 83% sur une période de suivi de 5 ans [1, 2].

Si l' on considère les tumeurs pTa et pT1, les résultats sont encore plus éloquentes avec un taux de réponse complète à 6 mois de 83% par rapport au taux de 53% du groupe des malades ne bénéficiant que d' un schéma d' induction à 6 instillations endovésicales seules. Ce dernier est donc à considérer comme insuffisant [1, 2].

Le taux de survie globale à 4 ans passe de 86 à 92% grâce au traitement d' entretien [1, 2]. Il faut rester prudent et considérer l' épuisement de l' effet anti-tumoral du BCG au delà de 15 ans avec un taux de mortalité de 34% ce qui est superposable au taux de mortalité naturelle des TSV à haut risque du groupe 3 [2, 22].

4.3.3. COMPARAISON ENTRE IMMUNOTHERAPIE ENDOVESICALE ET CHIMIOOTHERAPIE INTRAVESICALE

Depuis la méta-analyse récente effectuée par le Cochrane Urological Cancer Subgroup (CUCS), sur 26 études, seules 6 études furent retenues car randomisées. La comparaison entre RTU seule et RTU + BCG met en évidence un taux de récurrence à 12 mois de 28,7% pour le bras RTU + BCG contre 56% dans le bras RTU seule. Le risque relatif (RR) de récurrence est de 0,30 ce qui est en faveur d'une protection contre la récurrence de l'association RTU+BCG [7, 37]. L'American Urological Association (UAU) a clairement démontré une diminution du risque de récurrence de près de 30% et a depuis longtemps intégré l'immunothérapie endovésicale comme traitement complémentaire des RTU [7].

D'après Lamm *et al.*, l'immunothérapie endovésicale est le seul traitement complémentaire qui ralentit la progression naturelle des TSV. En effet, le taux de progression est réduit à 14% contre un taux moyen de progression de 28% dans les groupes contrôles des études de Herr *et al.* [28, 39] et Pagano *et al.* [40] en employant la chimiothérapie intravésicale. Au total, le taux moyen de réduction de récurrence par BCG thérapie est de 40% et le taux moyen de progression de 14% ce qui constitue des résultats bien supérieurs à ceux obtenus avec les différents agents chimiothérapeutiques comme le thiotépa, la doxorubicine, l'éthoglucide en maintenant quelques réserves en ce qui concerne la Mitomycine C, compte-tenu du manque d'homogénéité des études et de l'épuisement de l'efficacité de l'immunothérapie endovésicale sur une période de suivi supérieure à 15 ans [2].

4.3.4. INDICATIONS, CONTRE-INDICATIONS ET MODALITES DE PRESCRIPTION DU BCG

4.3.4.1. Indications et modalités de prescription

IMMUCYST® est un immunostimulant qui se présente sous la forme d'un lyophilisat et d'une solution pour instillations endovésicales à conserver entre +2 et +8°C à l'abri de la lumière. Le vaccin BCG contient 27 mg de principes actifs et non-actifs, soit 60 à 640 millions d'unités formant des colonies. Il favorise une réaction inflammatoire et immunologique locale aiguë de type granulomateuse subaiguë avec infiltration histiocytaire et leucocytaire au niveau de l'urothélium et de la lamina propria ce qui est propice à l'élimination des cellules tumorales. Les indications de la BCG-thérapie après RTUV sont :

1. Le traitement et la prévention du Cis primitif ou récidivant
2. La prévention des tumeurs papillaires primitives ou récidivantes de stade pTa et/ou pT1.

Les personnes qui manipulent IMMUCYST® doivent porter des gants et un masque et ne pas être immunodéprimés. La reconstitution et la dilution du produit doivent être effectuées dans une zone bien ventilée, à faible trafic et à distance de préparation de chimiothérapie. En cas de renversement ou de fuite, il faut traiter avec une solution d'hypochlorite à 5% puis à l'eau. Chaque déchet et tout produit de nettoyage doivent être éliminés comme produit à risque biologique.

Chaque dose (3 flacons reconstitués) est de nouveau diluée dans un volume supplémentaire de 50 ml de solution physiologique stérile sans conservateur ce qui donne un volume total de 53 ml. Une sonde urétrale est mise en place dans la vessie

dans des conditions strictes d'asepsie. On procède à un drainage de la vessie puis on instille par gravité la solution de 53 ml après quoi la sonde est retirée. Le patient doit retenir la suspension au minimum 2 heures en sachant que pendant les 15 premières minutes le patient est allongé en décubitus dorsal. Le recueil des urines est réalisé en position assise et une bonne hydratation est nécessaire durant les 2 jours qui suivent chaque instillation avec un minimum de 3 litres par jour. Les urines sont recueillies pendant 6 heures, traitées avec une solution d'hypochlorite de à 5% et conservées pendant 15 minutes avant d'être éliminées sous la forme de produit à risque biologique [40].

4.3.4.2. Contre-indications

Les contre-indications de la BCG-thérapie sont :

- 1.** Un traitement immunosuppresseur (chimiothérapie et radiothérapie)
- 2.** Une tuberculose évolutive
- 3.** La grossesse et l'allaitement
- 4.** Une fièvre d'étiologie inderterminée
- 5.** Une infection urinaire aiguë
- 6.** Une RTUV traumatisante et un cathétérisme traumatique nécessitant

de débiter les instillations endovésicales après 15 à 21 jours [41].

4.3.5. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE AVANT IMMUNOTHERAPIE

La prise en charge des patients par BCG-thérapie nécessite de réaliser :

1. Un examen clinique avec toucher rectal et débimétrie
2. Des examens biologiques comprenant : une numération formule sanguine avec plaquettes (NFS-plaquettes), un temps de thrombine (TT), un temps de céphaline activé (TCA), un ionogramme avec une urée et une créatinémie, les antigènes spécifiques de prostate (PSA total et libre), les aspartates aminotransférases (ASAT) et les alanines aminotransférases (ALAT), les gamma GT (γ GT), les phosphatases alcalines (PAL), la bilirubinémie totale et indirecte (Bil)
3. Un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) et une cytologie urinaire
4. Une radiographie pulmonaire et une intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine (10 UI) [42].

Entre chaque instillation, un ECBU est réalisé et un questionnaire sur les effets indésirables de l'immunothérapie établis par Saint *et al.* est remis aux patients. Entre chaque traitement d'entretien, un examen clinique, des examens biologiques et des examens urinaires sont effectués selon les modalités établies pour le bilan pré-BCG [42].

5. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'IMMUNOTHERAPIE ENDOVESICALE PAR BCG

5.1. BASES THEORIQUES

Les mécanismes d' action du BCG ne sont pas à l' heure actuelle totalement élucidés et font l' objet de nombreuses études de façon à :

1. Déterminer la plus petite dose capable de produire l' effet anti-tumoral
2. Améliorer sa tolérance.

La théorie d' une réponse immunitaire anti-tumorale spécifique et non spécifique de type Th-1 provient essentiellement de la mise en évidence *in vivo* de cytokines urinaires à activité pro-inflammatoire par l' équipe de chercheurs de l' Université d' Edinburg constituée de Prescott *et al.*, Bohle *et al.*, De Boer *et al.* et Jackson *et al.* [43, 44, 45, 46]. Trois résultats importants ont été mis en évidence :

1. La sécrétion d' Il-1, Il-2, Il-6, Il-8, Il-12, INF- γ et de TNF- α
2. L' absence de sécrétion de cytokine anti-inflammatoire comme l' Il-4
3. La sécrétion de molécules d' adhésion inter-cellulaires comme ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule de type 1) durant les 12 premières heures suivant l' instillation de BCG.

Par ailleurs, Jackson *et al.* furent les seuls auteurs à démontrer l' activité biologique indirecte de l' INF- γ urinaire en instillant cette même cytokine dans des vessies tumorales après la 6^o instillation et purification obtenant une sur-expression de

la molécule ICAM-1 par les lignées de cellules tumorales. Cette sur-expression est supprimée par l' addition d' un anticorps anti- $\text{INF-}\gamma$ [47]. Cependant, les résultats encourageant prodigués par ces études n' ont pas permis d' apporter de lien statistique significatif entre les concentrations urinaires d' $\text{INF-}\gamma$ et le risque de récurrence ou de progression.

La précision est apportée par l' étude des profils de sécrétion urinaire d' une autre cytokine pro-inflammatoire importante dans l' orientation d' une réponse immunitaire de type Th-1 : l' IL-2. Fleischmann *et al.* [48], De Reijke *et al* [49] et en ce qui concerne l' expérience française, Saint *et al* [50] ont démontré la sécrétion d' IL-2 dans les urines de patients traités par immunothérapie endovésicale dès la troisième et la quatrième instillation de BCG, c' est à dire durant le schéma d' induction proposé par Lamm *et al.* En outre, seuls Saint *et al.* ont démontré un lien statistiquement significatif entre les concentrations urinaires d' IL-2 et le risque de récurrence sans retentissement sur le risque de progression quelque soient les études [50].

Ainsi, sur les constatations des profils de sécrétions urinaires des cytokines pro-inflammatoires, la voie de l' immunité à médiation cellulaire est privilégiée pour expliquer le mécanisme d' action du BCG et de la même façon son efficacité chez les sujets répondeurs à l' immunothérapie. Cette réponse immunitaire est à rapprocher de celle observée avec *Mycobacterium leprae* au cours de la lèpre tuberculoïde dont le mécanisme physiopathologique est celui d' une réponse immunitaire de type Th-1 cytotoxique (sécrétions d' $\text{INF-}\gamma$ et d' IL-2 chez les sujets qui développent une forme localisée) ou bien de la lèpre lépromateuse dont le mécanisme est celui d' une réponse de type Th-2 (sécrétion d' IL-4 et d' IL-10 chez les sujets développant une forme généralisée de la maladie) [51]. A la vue des constatations de Prescott *et al.* [52] et Alexandroff *et*

al. [53], la réponse immunitaire est clairement de type cellulaire Th-1 cytotoxique et met en jeu 3 participants :

- 1.** L' hôte
- 2.** Le BCG
- 3.** La tumeur.

Ce trépied est indispensable et est au centre de la réponse immunitaire comme l' avait proposé Zbar *et al.* qui insistaient sur un contact intime entre une quantité suffisante de BCG et les cellules tumorales. De plus, l' absence de lymphocyte TCD4+ et TCD8+ est corrélée à l' absence de réponse immunitaire ce qui souligne la coopération de ces deux sous-populations lymphocytaires dans la production d' une réponse antitumorale [54].

Chronologiquement, la réponse immunitaire se déroule en 3 parties :

- 1.** la phase d' adhésion-internalisation du BCG par les cellules présentatrices d' antigènes (CPA)
- 2.** la phase de présentation-reconnaissance de l' exopeptide mycobactérien assurée par les CPA et les lymphocytes TCD4+-auxiliaires
- 3.** la phase d' activation des cellules cytotoxiques jouée par les lymphocytes TCD8+, les lymphocytes T de type Lymphokine-activated killer cells (LAK), les lymphocytes de type B Lymphokine-activated killer cells (BAK), les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), lymphocytes $\gamma\delta$, les lymphocytes Natural-Killer (NK) et les macrophages [7].

La première phase fait intervenir les CPA représentées par les macrophages, les histiocytes, les cellules dendritiques [55], les lymphocytes B et les cellules tumorales elle-même qui semblent constituer un rôle majeur dans la genèse de la réponse Th-1 comme l'ont démontré Lattime *et al.* [56] qui les assimilent dans leur comportement à des macrophages. Prescott *et al.* ont prouvé leur capacité de sécrétion de cytokines pro et anti-inflammatoires comme l'IL-1 α , et/ou IL-6, IL-8, IL-8 et l'IL-10 [52].

L'adhésion du BCG aux CPA se fait par l'intermédiaire de protéines de surface comme la fibronectine et les glycosaminoglycanes [54]. Après son adhésion, le BCG est internalisé et dégradé par un phagosome puis un phagolysosome. La dégradation du BCG est sous la dépendance d'un gène de régulation, le gène Nramp-1 (Natural resistance associated macrophage protein 1) qui conditionne l'expression membranaire des molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de classe II et de la production de NO (Acide Nitrique) au niveau du locus 2q35 [7].

Dans un premier temps, des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 et le TNF- α sont sécrétées ainsi que des molécules chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes T [53]. Ces cytokines ont une action autocrine et paracrine et participent à l'activation des CPA et des lymphocytes T CD4-auxiliaires qui constituent le pilier de la seconde phase de la réponse anti-tumorale : la phase de présentation de l'antigène mycobactérien par les CPA aux lymphocytes TCD4+.

L'activation des lymphocytes TCD4+ auxiliaires en lymphocytes TCD4+ helper nécessite plusieurs signaux dont l'IL-1 mais aussi des molécules d'adhésion qui favorisent le « contact intime » entre le BCG, les CPA et les lymphocytes TCD4+ auxiliaires comme ICAM-1, LFA-1 (Lymphocyte Factor Adhesion), B7 [7]. Ce contact étroit est sous la dépendance des molécules du complexe majeur d'

histocompatibilité (CMH) de type I et II exprimées par les cellules immunocompétentes et qui d'une part sont les vecteurs de la présentation de l' endopeptide (antigène mycobactérien modifié) reconnu par le TCR-CD3 (T-Cell Receptor) des lymphocytes TCD4+-auxiliaires d' autre part, assurent la reconnaissance de l' exopeptide (antigène mycobactérien non modifié) par les lymphocytes TCD8+ cytotoxiques [7].

Durant cette seconde étape, Prescott *et al.*, démontrant l' implication active des cellules tumorales dans la présentation de l' antigène mycobactérien, soulignent la « transformation » phénotypique de ces cellules en présence de BCG parce qu' elles accroissent l' expression des molécules du CMH de classe I, II et démontrent l'expression *de novo* des molécules d' adhésion ICAM-1 [52]. Saint *et al.*, dans leur étude comparant des biopsies vésicales de 13 patients porteurs de TSV à haut risque par rapport à celles issues de vessies non-tumorales avant BCG, 3 semaines après instillation et 3 mois après la fin des instillations ont également rapporté des modifications phénotypiques des cellules immunocompétentes du micro-environnement péri-tumoral dans le sens d' une sur-expression des molécules d' adhésion ICAM-1 et B7-BB1 après l' exposition au BCG [57]. En outre, Saint *et al.* soulignent la plus faible proportion de macrophages, de cellules dendritiques, de lymphocytes $\gamma\delta$ et de molécules d' adhésion comme ICAM-1 et B7-BB1 dans les vessies tumorales par rapport aux sujets sains. Ces anomalies sont cependant réversibles après instillation de BCG ce qui témoigne d' une « immunodépression relative » dans le micro-environnement péri-tumoral mais aussi de l' efficacité de l' immunothérapie capable de restaurer cette immunocompétence qui reste transitoire et implique la poursuite des instillations dans le cadre du schéma d' entretien défini par Lamm *et al.*

La relation intime entre CPA et lymphocytes TCD4+ auxiliaires entraîne l'activation des lymphocytes TCD4+-helpers capables de produire de l' Il-2, de l' INF- γ et du TNF- α qui vont assurer d' une part l' expansion des clones de lymphocytes TCD4+ d' autre part, l' activation des cellules cytotoxiques procédant ainsi à l' élimination des cellules tumorales. Cette dernière phase effectrice de la réponse immunitaire au BCG conditionne la réponse anti-tumorale et parmi l'ensemble des populations de cellules cytotoxiques, les lymphocytes T $\gamma\delta$ semblent jouer un rôle privilégié. Selon Hoft *et al.* [58], ces cellules sont capables d'orienter la réponse immunitaire vers une réponse de type Th-1 ou une réponse de type Th-2 dans laquelle le rôle de l' Il-10 semble prépondérer sur celui de l' Il-4 et Il-5 pour expliquer l' absence de réponse anti-tumorale chez 20 à 30% des patients dont le seul traitement efficace consiste en une sanction chirurgicale par cystectomie précoce dans les 2 ans suivant la première RTU de vessie. Saint *et al.* démontrent également l' infiltration restaurée par les lymphocytes $\gamma\delta$ du micro-environnement péri-tumoral lors des instillations de BCG ainsi que la persistance de cette infiltration lors du contrôle biopsique à 3 mois, soulignant une fonction de mémorisation de ces cellules effectrices [57].

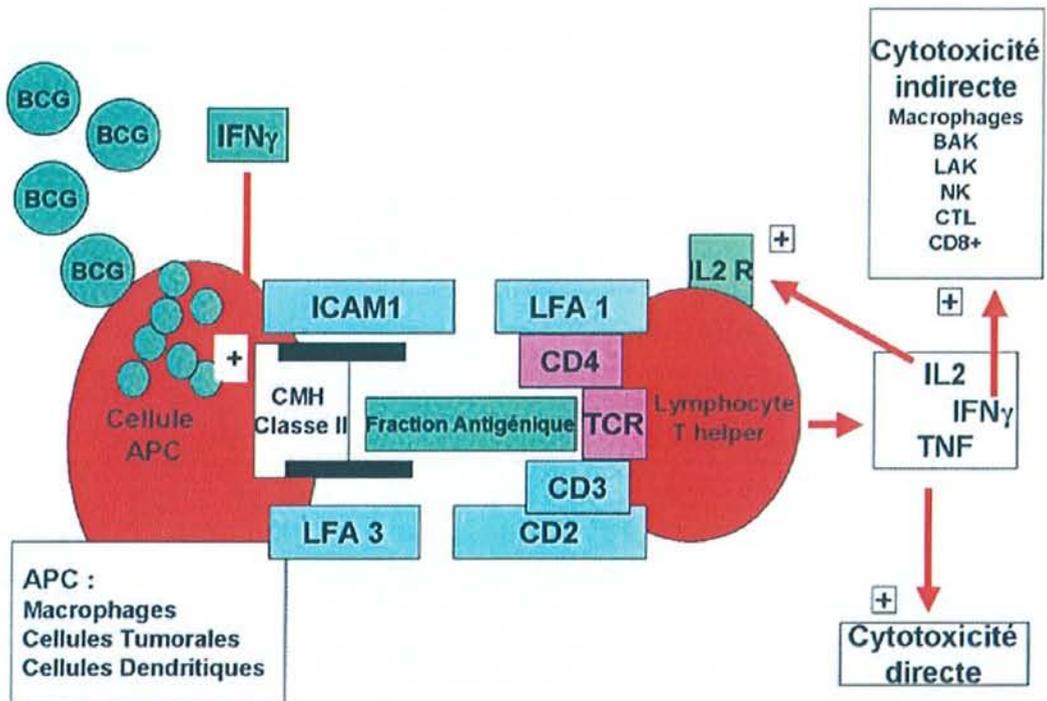
Les mécanismes exacts qui permettent l' élimination des cellules tumorales ne sont pas totalement compris notamment en ce qui concerne le mode d' action du TNF- α . Les cellules effectrices provoquent l' apoptose par l' action des systèmes d' encocytose inverse, de Perforines/Granzyme A et B ou par le système Fas-L/Fas [7, 58]. Cette apoptose implique également un contact étroit entre les CPA et les cellules tumorales dans lequel la molécule d'adhésion CD 40 et son ligand joue un rôle primordial selon Nadler *et al.* [60]. Au total, Alexanfroff *et al.* [53] et Nadler *et al.* [60] considèrent la réponse anti-tumorale liée au BCG comme le résultat :

1. D' une immunité spécifique par l' action des lymphocytes TCD8+ cytotoxiques qui reconnaissent l' exopeptide (antigène mycobactérien inconnu) présenté par le CMH de classe I associée à celle des lymphocytes $\gamma\delta$, des LAK, des BAK et des CTL auxquels s' ajoute l' action probable d' anticorps issus de la réponse de type Th-2 mais plutôt dans le sens d' un rétro-contrôle négatif du risque d' emballement de la réponse Th-1. En effet, même si aucune étude clinique n' a démontré de lien statistique entre l' Il-10 et le risque de récurrence ou de progression, Nadler *et al.* démontrent dans leur étude chez l' animal que la suppression de son action par des anticorps anti-Il-10 est statistiquement corrélée d' une part à l' expansion de l' hypersensibilité retardée d' autre part, à une efficacité anti-tumorale optimisée [60]

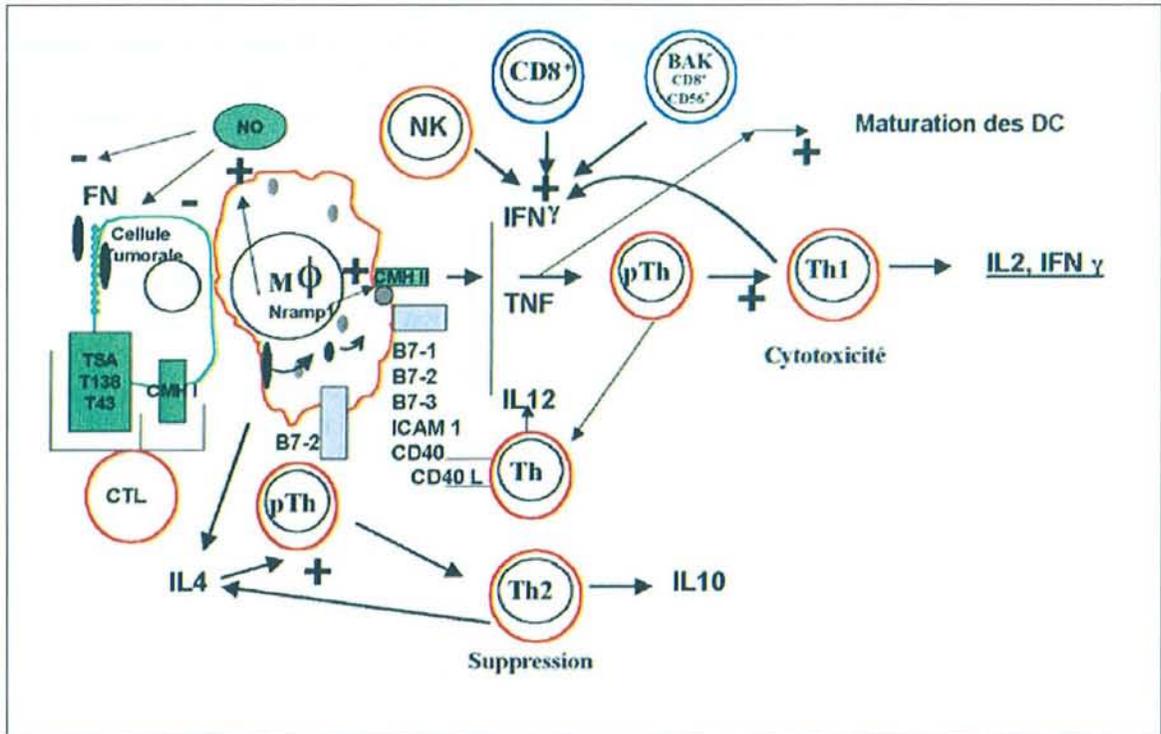
2. D' une immunité non spécifique qui implique les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, l' INF- γ et le TNF- α ..

Ainsi , nous pouvons résumer la physiopathologie complexe du BCG par le schéma emprunté à Chopin *et al.* (cf. tableaux N°6 et N°7) [7] :

5.1.1. Tableau N°6 : Molécules d'adhésion impliquées dans le contact « intime » entre CPA et lymphocytes TCD4+-auxiliaires selon Chopin *et al.* [7]



5.1.2. Tableau N°7 : Physiopathologie générale de l'immunothérapie endovésicale par BCG selon Chopin *et al.* [7]



5.2. INTERET CLINIQUE

Les études menées sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques du BCG ont pour but d' optimiser son efficacité et sa tolérance. De Reijke *et al.* [49] et Saint *et al.* [50] ont montré une différence significative de concentrations urinaires d' Il-2 pouvant constituer un marqueur immunologique fiable pour apprécier la réponse immunitaire, et donc le risque de récurrence. Ainsi, Saint *et al.* rapportent un taux d' Il-2 de 27 pg/ μ mol comme valeur associée à un risque de récurrence plus faible permettant de définir les sujets répondeurs ou non-répondeurs (50). Cependant, ils insistent sur les limites de leur étude en précisant l' absence d' influence sur le risque de progression des TSV de même que la taille restreinte de leur population. De plus, les effets sur la prévention statistiquement significative du risque de progression et la survie spécifique à long terme ne sont rapportés par aucune étude dans la littérature internationale (62).

La réponse immunitaire de type Th-1 donne des sécrétions importantes de cytokines pro-inflammatoires, l' Il-8, Il-12, Il-2 et INF- γ dont l' une des sources principales sont les lymphocytes NK et les macrophages [63]. L' activation des macrophages entraîne un chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles. Les polynucléaires sont la population cellulaire la plus importante dans les vessies tumorales après instillations vésicales de BCG [7]. Saint *et al.* proposent une évaluation indirecte de la réponse anti-tumorale par immunothérapie, en quantifiant la leucocyturie, qui est statistiquement plus importante chez les sujets répondeurs à l' immunothérapie par BCG que chez les sujets non-répondeurs [64]. Une leucocyturie supérieure au seuil de $1,65 \times 10^5$ /ml d' urine est corrélée à l' absence de récurrence avec une sensibilité de 63,6% et une spécificité de 86,2%. Saint *et al.* proposent alors la mesure de la leucocyturie comme marqueur cytologique simple et fiable de la réponse immunitaire.

Les effets secondaires de l'immunothérapie sont liés à l'intensité de la leucocyturie : 90 et 84% des patients qui ont une leucocyturie $\geq 165,000/\text{ml}$ rapportent d'une part une diminution ou un arrêt du schéma instillatoire d'autre part, une augmentation de l'incidence des infections urinaires. Les auteurs mentionnent que l'arrêt de l'immunothérapie se produit pour une leucocyturie atteignant la valeur seuil de $86,000/\text{ml}$ (64). Ainsi, la survenue d'effets secondaires semble inéluctable dès lors qu'une leucocyturie est élevée. Selon Lüftenegger *et al.*, l'adage « no pain-no gain » prend tout son sens depuis que ces auteurs ont démontré une réponse moins élevée à la BCG-thérapie chez les sujets rapportant des effets indésirables mineurs. Suzuki *et al.* rapportent qu'avec un schéma d'induction de 8 instillations, le risque de progression est moins important en cas d'effets indésirables majeurs et que les sujets ayant suspendu momentanément leur immunothérapie suite à l'apparition EIG n'ont pas développé de progression à sa reprise [65]. Même si ces derniers auteurs n'apportent pas de lien statistiquement significatif, il semble exister une solide relation entre inflammation locale et réponse à l'immunothérapie endovésicale par BCG. Par ailleurs, la méta-analyse récente de Saint *et al.* montre que les taux de réponse antitumorale les plus élevés sont observés chez les patients qui développent des EIG systémiques [61]. Les EIG systémiques sont donc des marqueurs indirects de l'efficacité de la BCG-thérapie et traduisent l'absence du caractère profond de l'immunosuppression cellulaire chez ces patients immunodéprimés.

6. OBSERVATIONS

Au moyen de deux observations d' EIG systémiques rapportées respectivement dans les services de rhumatologie et des maladies infectieuses du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy (CHU de Nancy), nous proposons de rappeler la toxicité systémique de l' immunothérapie endovésicale par BCG, et en particulier :

1. Les complications articulaires ainsi que leur évolution de leur concept physiopathologique qui permet d'assimiler le BCG comme un agent microbiologique intra-cellulaire pourvoyeur d'arthrites réactionnelles de type *slow infectious arthritis* définies par Sabilia *et al.* [6]

2. Les complications hépatiques et pulmonaires dont le mécanisme physiopathologique semble superposable à celui des tuberculoses miliaires.

Ces deux observations nancéennes seront ensuite comparées à celles de la littérature internationale dont la revue permet de rapporter 100 observations depuis 1987 et qui constitue une source de données cliniques exploitables comme l' ont initié d' une part Clavel *et al.* pour les complications articulaires d' autre part, Gonzalez *et al.* concernant les complications hépatiques et pulmonaires. Notre travail comporte 55 observations d' hépatites et de miliaires pulmonaires confondues associées à 49 observations de complications articulaires. L' exposition des complications systémiques permet de discuter de leurs mécanismes physiopathologiques en montrant les difficultés de l' isolement et de l' identification du BCG dont le passage systémique constitue probablement une nécessité pour le déclenchement de ces complications. Nous insistons également sur l' intérêt d' une collaboration multi-disciplinaire entre les cliniciens, les radiologues, les pharmacologistes, les laboratoires de microbiologie et les industriels du

médicament au sein d'une vaste structure aux plateaux techniques incomparables représenté par le CHU a fin de mener une étude de pharmacovigilance pour notifier ces EIG, leurs circonstances favorisantes et de codifier une prise en charge thérapeutique curative et prophylactique rigoureuse. L'un des meilleurs exemples est sans contestation assurée par l'étude IMMUCYST®, témoin de l'expérience nancéenne, qui s'est intégrée dans celle menée par le fabricant et le distributeur de la souche Connaught de BCG entre le mois de septembre 1996 et celui du mois de novembre 2001 : l'étude de Debois *et al.* menée par le laboratoire Aventis-Pasteur et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAAPS) [65].

6.1. OBSERVATION N°1

Mme B., assistante maternelle âgée de 46 ans, est hospitalisée dans le service de rhumatologie pour le prise en charge de polyarthralgies inflammatoires associées à une altération de l' état général compliquant une immunothérapie endovésicale par BCG (Souche Connaught) indiquée pour un Cis vésical.

Antécédents et facteurs de risque

Ses antécédents sont marqués par un bronchopneumopathie chronique obstructive post-tabagique (BPCO), un goître diffus homogène euthyroïdien, des kystes synoviaux opérés au poignet gauche, et une conisation du col utérin suivie d' une colpo-hystérectomie totale avec lymphadénectomie ilio-obturatrice pour un adénocarcinome endométrial en 1984.

Ses facteurs de risque sont marqués par un tabagisme actif à 25 paquets/année (p/a).

Histoire de la maladie

L' histoire de la maladie débute en octobre 1996 par une RTU de vessie permettant de diagnostiquer un Cis devant une hématurie macroscopique. Mme bénéficie d' un traitement d' induction selon le schéma classique proposé par Lamm *et al.* à raison de 6 instillations endovésicales débutées en octobre 1996. Le 18 novembre 1996, elle bénéficie de sa 6^o instillation qui est suivie dans la journée de brûlures mictionnelles et d' arthralgies inflammatoires du poignet droit. Son médecin traitant diagnostique une mono-arthrite aiguë du poignet droit. La symptomatologie rhumatologique est rapide et favorable sous anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) oral et local. Dix jours après cet épisode rhumatologique, Mme B. consulte son médecin

traitant pour des polyarthralgies inflammatoires touchant les articulations des genoux, des épaules, des hanches et les articulations temporo-mandibulaires (ATM) associées à une polyarthrite relativement symétrique touchant les articulations métacarpophalangiennes (MCP) des II, III et IV doigts, les poignets et les articulations métarsophalangiennes (MSP) des second et troisième rayons des pieds. L'inspection retrouve la déformation en « saucisse » du second orteil droit. Devant cette symptomatologie inquiétante faisant suspecter un EIG de l'immunothérapie endovésicale par BCG, la patiente est hospitalisée avec un examen clinique qui montre un poids de 62 kilogrammes pour une taille de 162 centimètres, une absence de fièvre, une TA normale et le reste de l'examen physique est superposable à celui de son médecin traitant sans altération de l'état général.

Examens complémentaires

L'hémogramme est normal. La vitesse de sédimentation (VS) est à 23 mm à la première heure, la protéine C réactive (CRP) est dosée à 16 mg/l. L'immunoélectrophorèse et le dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) sont normaux. Les fonctions hépatique et rénales sont normales. La recherche d'anticorps anti-nucléaires (ACAN), anti-DNA natif (DNAn), anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA) est négative, celle du facteur rhumatoïde est positive à 29,4 UI/l (méthode en néphélométrie). Les sérologies infectieuses des virus hépatotropes A (HAV), B (HBV) et C (HCV), du virus du SIDA (HIV) et de la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) sont négatives.

Les radiographies standards osseuses et la radiographie pulmonaire (RP) sont normales et la scintigraphie osseuse montre une hyperfixation des articulations des poignets, des MSP, des MCP et des ATM.

La patiente est porteuse du groupe HLA B-27, DR7, DRW 52-53 mais pas du groupe HLA DR-4.

Au total, le diagnostic de spondylarthropathie indifférenciée compliquant précocement une immunothérapie endovésicale par BCG chez une personne génétiquement prédisposée est rapidement porté. Mme B. bénéficie d'un nouveau traitement par AINS (naproxène) qui entraîne une amélioration rapide de sa symptomatologie.

Evolution

Après une évolution favorable pendant 2 mois, la symptomatologie rhumatologique réapparaît selon un mode de présentation clinique identique. En conséquence, son médecin associe mais sans efficacité de l'isoniazide (150 mg/j) au propionique et décide d'hospitaliser Mme B. compte-tenu de l'apparition d'une part de troubles cognitifs à type de ralentissement psycho-moteur et de difficultés de concentration, d'autre part d'une altération de l'état général constituée d'une asthénie et d'un amaigrissement (< 10% du poids corporel). Cette nouvelle hospitalisation est rassurante parce qu'aucun argument n'est retenu pour une reprise du rhumatisme de même qu'une méningo-encéphalite infectieuse est éliminée au moyen d'une ponction lombaire (PL) normale. Les troubles cognitifs de Mme B. sont rapportés à un effet secondaire de l'isoniazide qui est arrêté et le naproxène est remplacé par du méloxicam. Par la suite, l'évolution de l'état clinique de Mme est marquée par la reprise des polyarthralgies inflammatoires sans épanchement articulaire qui vont entraîner la prescription de phénylbutazone (non tolérée) et un traitement de fond par sulfasalazine puis par methotrexate à la dose de 7,5 mg/j qui seront arrêtés en raison d'une inefficacité.

Actuellement, Mme B. est en rémission complète de sa TSV et ne prend plus aucun traitement puisque sa spondylarthropathie n' est pas évolutive.

6.2. OBSERVATION N°2

Mr M. âgé de 69 ans, est hospitalisé dans le service des maladies infectieuses et tropicales pour une asthénie, une anorexie, un amaigrissement de 2 kilogrammes avec une fébricule et une dyspnée d' effort de stade II compliquant la deuxième instillation endovésicale de BCG (souche Connaught) indiquée pour une TSV du groupe III.

Antécédents et facteurs de risque

Les antécédents de Mr M. sont marqués par un accident ischémique transitoire (AIT) sylvien superficiel droit en février 1998, une amputation post-traumatique de deux phalanges à la main droite. Ses facteurs de risque sont représentés par un tabagisme actif à 10 p/a.

Histoire de la maladie

L' histoire de la maladie de Mr M. débute en janvier 1997 par un diagnostic de papillomes urothéliaux pT1 - grade 0 suite à une RTU pour une hématurie macroscopique. En juillet 1997, le contrôle cystoscopique montre une récurrence tumorale selon un stade pT1 - grade I. Une nouvelle RTUV est réalisée mais se complique d'une brèche vésicale nécessitant un drainage. L' indication d'un traitement adjuvant par immunothérapie endovésicale est portée et la 1^o instillation est réalisée le 4 septembre. Mr M. rapporte une fièvre à 39° C pendant 48 heures (classe IIIA). Le 11 septembre, la seconde instillation est réalisée et la fièvre réapparaît au bout de 24 heures, persistante,

accompagnée de brûlures mictionnelles et d' une altération de l'état général nécessitant l' hospitalisation dans le service des maladies infectieuses et tropicales.

Examen clinique

A l'interrogatoire, Mr M. nous signale des douleurs de l'hypocondre droit ainsi que des perturbations de son bilan hépatique à type de cytolysé que son médecin traitant interprète comme le résultat d'une migration lithiasique. Dans le service, le patient est apyrétique (36,8°C) mais il bénéficie d'une antibiothérapie par norfloxacine compte-tenu d'une cystite aiguë documentée à *Escherichia coli* (phénotype sauvage de sensibilité aux antibiotiques) traitée pendant 7 jours. Mr M. signale des douleurs de hanches sans diminution des mobilités active ou passive. L' examen clinique montre un poids de 49 kilogrammes, la TA est normale. Nous ne mettons pas en évidence d' adénopathie ni de syndrome tumoral. L' auscultation pulmonaire est normale.

Examens complémentaires

L' hémogramme est normal. La VS est à 14 mm à la première heure et la CRP à 10,3 mg/l. L' électrophorèse des protéides sanguins montre une hyper- α_2 macroglobulinémie. La fonction rénale est normale. La fonction hépatique est perturbée avec une cholestase anictérique : les phosphatases alcalines (PAL) sont dosées à 347 UI/l (N : 70 à 260 UI/l) et les γ GT à 111 UI/l (N : 5 à 70 UI/l). L' ECBU est normal (absence de leucocyturie) et la recherche de BAAR dans les urines, les crachats et le lavage broncho-alvéolaire (LBA) reste stérile. L' intra-dermoréaction à la tuberculine est positive à 12 mm. Les sérologies infectieuses des virus hépatotropes (HIV, HBV, HCV) et de la leptospirose (*Leptospira interrogans*) sont négatives.

La radiographie pulmonaire met en évidence un syndrome interstitiel micronodulaire bilatéral discret faisant évoquer une miliaire pulmonaire (Image N°1). Le scanner thoraco-abdomino-pelvien confirme le diagnostic de syndrome interstitiel à type de micronodules diffus, uniformes bien limités et répartis de façon hétérogène dans les deux champs pulmonaires associé à un petit nodule de 20 x 18 mm qui est individualisé dans la partie supérieure lobe inférieur droit (Image N°2). Des adénopathies infra-centimétriques sous-carénales sont également visualisées.

La fibroscopie bronchique met en évidence une muqueuse congestive « en rail » sans anomalie microscopique. La biopsie pulmonaire transbronchique n' a pas été réalisée. Le myélogramme avec myéloculture montre une moelle riche sans anomalie de maturation des différentes lignées, l' absence de cellule anormale et de BAAR. L' exploration échographique du foie et des voies biliaires est normale.

La ponction-biopsie hépatique est réalisée en raison du caractère inexplicable de la cytolysé hépatique et de la cholestase. Elle met en évidence de multiples granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse. L'examen direct, la coloration de Ziehl-Neelsen et les cultures de Löwenstein-Jensen sont négatives pour la recherche de BAAR. Les techniques de biologie moléculaire pour la recherche de BAAR n' ont pas été réalisées.

Au total, le diagnostic de tuberculose miliaire liée au BCG associant une atteinte pulmonaire et une hépatite granulomateuse est porté. Ainsi, Mr M. bénéficie d' une part d' un traitement antituberculeux associant l' isoniazide et la rifampicine (RIFINAH® - 2 cp le matin à jeun) pour une durée totale de 3 mois d' autre part, d' une corticothérapie générale à 1 mg/kg/j d' équivalent prednisolone (Cortancyl® - 50 mg/j) selon une décroissance progressive de 15 jours.

Evolution

Elle est marquée par une amélioration spectaculaire avec une normalisation rapide des anomalies hépatiques (absence d' effet secondaire de l' association INH - RMP) et du syndrome interstitiel. Mr M. est revu en consultation à deux reprises respectivement 1 mois après en novembre 1997 et 5 mois après en février 1998 avec un examen clinique, un bilan biologique qui n' ont révélé aucune anomalie. L' évolution scannographique est plus lente avec respectivement une diminution du syndrome interstitiel et de la lésion nodulaire lobaire inférieure droite en novembre 1997 (Image N°2) et une normalisation de ces anomalies en février 1998 (Image N°3). Mr M. est actuellement en rémission complète de sa TSV.

6.3. ICONOGRAPHIE CAS CLINIQUE N°2

6.3.1. RADIOGRAPHIE PULMONAIRE

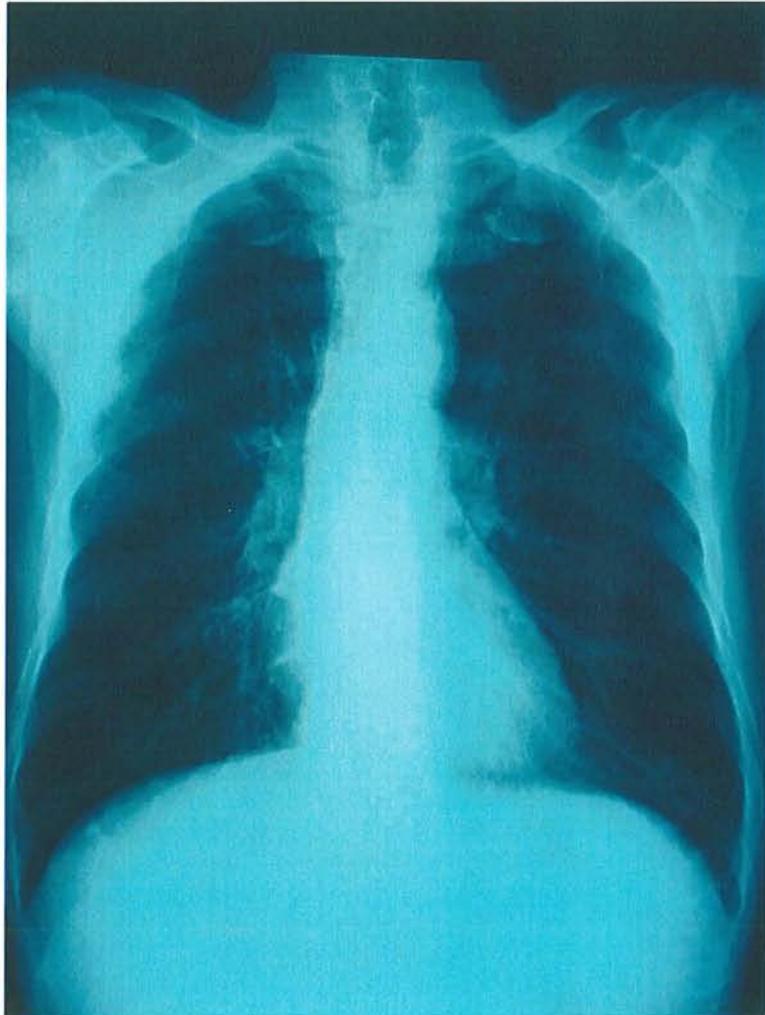


Image N°1 : Cliché radiographique standart – Face, debout

Syndrome interstitiel bilatéral micronodulaire diffus et discret en faveur d'une miliaire pulmonaire.

6.3.2. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE

A.TOMODENSITOMETRIE

THORACIQUE : OCTOBRE 1997



Image N°2 : Coupe transversale – Fenêtre parenchymateuse

Aspect de syndrome interstitiel micro-nodulaire diffus bilatéral avec nodule spiculé mesurant 20 mm x 18 mm dans la partie supérieure du lobe inférieur droit en faveur d' une miliaire pulmonaire (Flèche blanche). Les nodules sont fins, uniformes, bien définis et ont une distribution bilatérale hazardeuse dans les lobules secondaires. Le scanner apparaît beaucoup plus sensible dans l'authentification de la miliaire par rapport à la radiographie standard.

B.TOMODENSITOMETRIE

THORACIQUE : NOVEMBRE 1997

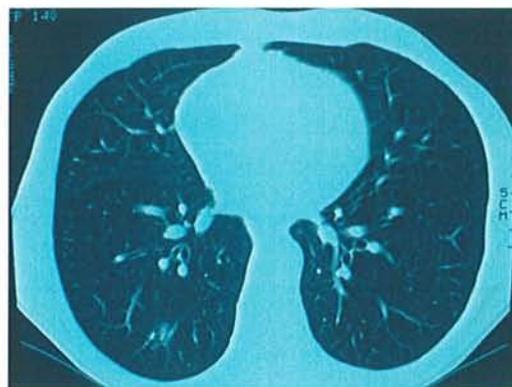


Image N°3 : Coupe transversale – Fenêtre parenchymateuse

Le syndrome interstitiel et le nodule lobaire inférieur ont nettement régressé après un mois de traitement par l' association du traitement antituberculeux (INH-RMP) et d' une corticothérapie générale.

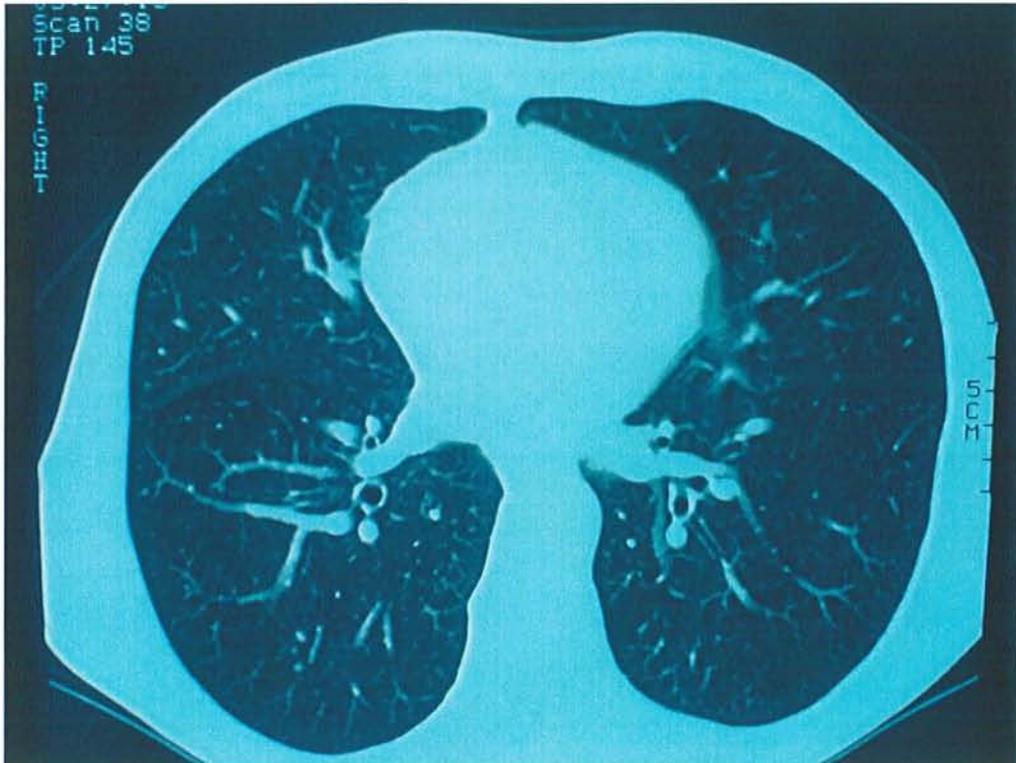


Image N°4 : Coupe transversale – Fenêtre parenchymateuse

L' association d' un traitement antituberculeux (INH – RMP) et d' une corticothérapie générale permet une résolution complète des anomalies scannographiques assurant une guérison de la miliaire pulmonaire.

7. TOLERANCE ET TOXICITE DE DE L' IMMUNOTHERAPIE ENDOVESICALE PAR BCG

Le rapport de ces deux observations d' EIG systémiques définis par Lamm *et al.* [4] et Debois *et al.* [5, 65] souligne plusieurs problèmes liés à l' immunothérapie endovésicale et en particulier celui de la tolérance du BCG. Ces EIG entraînent :

1. Une prolongation d' hospitalisation
2. Une incapacité permanente ou significative
3. La mise en jeu du pronostic vital
4. Le décès.

Parmi les effets indésirables bien connus provoqués par le BCG, la cystite, définie par l' association pollakiurie, dysurie, brûlures mictionnelles, hématurie, et la contracture vésicale représentent les complications locales. Les effets secondaires loco-régionaux sont l' atteinte de la sphère uro-génitale et comprennent les cas de prostatite granulomateuse, d' orchio-épididymite, d' obstruction urétérale et d' abcès du rein. Enfin, les complications systémiques, illustrées par nos deux observations, comprennent :

1. Une fièvre < 38,5°C (bas grade)
2. Une fièvre >39,5°C (haut grade)
3. Une pneumonie
4. Une miliaire à BCG
5. Une hépatite granulomateuse
6. Une perturbation du bilan biologique hépatique
7. D' autres localisations granulomateuses organiques

8. Une métastase septique sur matériel prothétique (vasculaire, valvulaire, articulaire, ou sur matériel de stimulation cardiaque)

9. Un choc septique

10. Une éruption cutanée

11. Des arthralgies

12. Une spondylarthropathie qui si elle s'accompagne d'une conjonctivite et d'une urétrite constitue le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter.

Pour mieux apprécier la fréquence et la sévérité de ces effets indésirables, Saint *et al.* ont proposé une classification pour chaque patient bénéficiant de l'immunothérapie endovésicale et leur codification (cf. tableau N°7) [66].

Le recueil de ces deux observations permet de rappeler que l'immunothérapie endovésicale par BCG est un traitement qui s'accompagne parfois d'effets secondaires particulièrement graves pouvant compromettre sa poursuite et mettre en jeu le pronostic vital. Lamm *et al.* [4] et Vegt *et al.* [67] estiment que 95% des patients tolèrent l'immunothérapie par BCG endovésical malgré l'apparition d'effets indésirables locaux ou systémiques dans 30 à 80% [67]. Selon l'étude de Saint *et al.* menée sur une période de 5 ans (avril 1996 à avril 2000), regroupant 72 patients avec un total de 512 instillations effectuées selon le schéma thérapeutique d'induction et d'entretien défini par Lamm *et al.*, 19% des patients peuvent bénéficier d'un schéma thérapeutique complet, 100% des patients signalent un effet secondaire, 39% arrêtent le traitement et 57% sont obligés de diminuer la posologie [66]. Le traitement est stoppé après les 2° et 6° instillations chez les patients N°2 et N°1. Saint *et al.* montrent que 35% des arrêts se produisent avant la 13° instillation ce qui correspond au schéma d'entretien (cf.

présentation du schéma thérapeutique actuel). Ils rapportent que la poursuite des instillations augmente le risque d'effets indésirables sévères et plus précisément qu'un nombre d'effets indésirables $\geq 1,5$ au cours du schéma thérapeutique d'induction conditionne le risque de survenue d'effets indésirables durant le schéma d'entretien de même qu'il compromet sa poursuite en étant le seul facteur prédictif de son arrêt [66].

Or, les effets indésirables sont attendus parce qu'ils sont associés à un témoin de stimulation de l'immunité locale mais aussi générale médiée par le relargage des cytokines pro-inflammatoires [63]. Selon l'expérience américaine, Lamm *et al.* [4] dans leur série de 2602 patients rapportent des cas de cystites dans 91% des cas, d'hématurie cataclysmique dans 1% des cas, de fièvre (bas grade, grade modérée et haut grade) dans 2,9%, de prostatite granulomateuse dans 0,9%, d'orchi-épididymite dans 0,4%, d'obstruction urétérale dans 0,3%, de contracture vésicale dans 0,2%, d'abcès rénal dans 0,1% des cas.

Les auteurs démontrent par cette étude que ces effets secondaires surviennent quelque soit l'origine des souches et que les différences observées dans leur fréquence de survenue sont dues au manque de clarté de leur définition et de leur codification plutôt qu'à des variations de doses ou de schémas thérapeutiques (cf. tableau N°8).

Tableau N°7 : Classification des effets indésirables liés au BCG selon Saint *et al.*

[66]

<i>CLASSE I</i>	<i>CLASSE II</i>	<i>CLASSE III</i>	<i>CLASSE IV</i>
CLASSE IA	CLASSE IIA	CLASSE IIIA	CLASSE IV
Fièvre < 38,5°C	Fièvre ≥ 38,5°C et < 48h ≥ 39,5°C et < 12h	Fièvre ≥ 39°C et > 12h ≥ 38,5°C et > 48h Syndrome pseudo-grippal > ou = 7 js	Collapsus Détresse respiratoire CIVD Hépatite granulomateuse Sepsis
Syndrome pseudo-grippal > 2h et < 48h	Syndrome pseudo-grippal > 48h ou < 7 js	Arthralgies Uvéite Conjonctivite	
CLASSE IB	CLASSE IIB	CLASSE IIIB	
Cystite > 2 h et < 48h Hématurie Contracture vésicale Douleur rénale Douleur périnéale Instabilité vésicale	Cystite > 48h ou < 7 js Hématurie Contracture vésicale Douleur rénale Instabilité vésicale	Cystite > 7 js Réactions allergiques Prostatite granulomateuse Epididymite Orchite Absès rénal Sténose urétérale	

Tableau N°8: Effets indésirables chez 2602 patients en fonction des souches de BCG – Série de Lamm *et al.* [4]

<i>Complications</i>	<i>Total des patients (2602) - %</i>	<i>Armand Frappier %</i>	<i>Tice %</i>	<i>Connaught %</i>	<i>Pasteur %</i>	<i>RIVM %</i>
Fièvre	75 (2,9)	3,8	4,7	4,7	0,6	2,1
Prostatite	23 (0,9)	1,8	1,0	0,2	0,6	0,0
Pneumonie/Hépatite	18 (0,7)	0,4	0,8	0,6	1,2	0,8
Arthralgies	12 (0,5)	0,7	0,1	0,6	1,8	0,0
Hématurie	24 (1,0)	0,3	0,6	2,4	1,0	0,4
Rash	8 (0,3)	0,4	0,0	0,9	0,0	0,0
Obstruction urétérale	24 (1,0)	0,6	0,4	0,2	0,0	0,0
Orchi-épididymite	10 (0,4)	0,4	0,0	0,2	1,2	0,8
Contracture vésicale	6 (0,2)	0,0	0,3	0,2	0,6	0,0
Abcès rénal	2 (0,1)	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0
Sepsis	10 (0,4)	0,1	0,4	0,9	0,2	0,0
Cytopénie	2 (0,1)	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0

Dans l' enquête IMMUCYST®, Debois *et al.* rapportent d' une part un épisode de cystite dans respectivement 40% des cas au cours du schéma d'induction et 80% des cas au cours de celui d' entretien d' autre part, une hématurie macroscopique dans 11 à 19% des cas [5, 65].

Dans l' observation N°2, une fièvre de classe IIA apparaît dès la première instillation et évolue vers une fièvre de classe IIIA. Par ailleurs, la seconde instillation endovésicale de BCG est marquée par une cystite de classe IIIB. La fièvre constitue l' effet indésirable systémique le plus fréquent depuis la première expérience de Moralès *et al.* qui rapportent une fièvre de bas grade (classe IA) dans 70% des cas [21]. Debois *et al.* notent une fièvre de bas grade dans 17% des cas au cours du traitement d' induction et dans 31% des cas au cours de celui d'entretien [5, 65]. Saint *et al.* rapportent une fièvre de bas grade dans 11% des 512 instillations réalisées et de haut grade ($> 39,5^{\circ}\text{C}$ – classe IIIA) dans 2% des cas, respectivement au cours des 4° et 5° instillations [67]. La fièvre constitue un symptôme important dans cette stratégie de quantification et de prédiction du risque d' intolérance d' après Saint *et al.* [66]. La surveillance de la tolérance du schéma thérapeutique d' induction est donc une nécessité comme le prouvent nos deux observations d' EIG systémiques.

Parmi les effets indésirables rapportés par Lamm *et al.*, les effets systémiques sont rares. L' enquête IMMUCYST® est la seule à ce jour qui expose la fréquence des EIG : Debois *et al.* rapportent un taux d'EIG de 0,35% parmi leur 158 cas comptabilisés sur une période de 5 ans dont 121 EIG systémiques. Il s' agit de la première étude qui détermine les facteurs de risque de survenue des EIG et démontre que 92% d' entre eux surviennent au cours des 9 premières instillations et même 75% au cours des 6

premières instillations endovésicales, soit pendant la phase d' induction du schéma thérapeutique.

Debois *et al.* signalent, à l' analyse intermédiaire de l' étude par le CRPV de Nancy-Lorraine, que ces EIG systémiques ont une origine infectieuse dans 64% des cas (77 EIG). Le BCG est impliqué dans 30% des cas par la mise en évidence de lésions granulomateuses dans 50% des cas et surtout par son isolement dans 50% des cas restants [65]. Plus récemment en 2003, Gonzalez *et al.* [68], illustrant l' expérience américaine et canadienne dans le domaine de l' immunothérapie endovésicale, ont repris toutes les observations d' EIG systémiques liés au BCG de janvier 1966 à mai 2002 en comptabilisant les cas de miliaires pulmonaires, d' hépatites, de sepsis, de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), d' anévrysmes mycotiques, d' abcès du psoas, et de spondylodiscites. Les auteurs rapportent que les cas d' hépatites et de miliaires pulmonaires surviennent précocément c' est-à-dire durant les 6 premiers mois de traitement et mêmes les 3 premiers mois. Le temps moyen de survenue des premiers symptômes est de 9,4 semaines \pm 5,8 semaines après la première instillation. Nous proposons donc de reprendre ces cas de complications systémiques et de discuter simultanément de la physiopathologie des miliaires pulmonaires, des hépatites granulomateuses et des complications articulaires.

L' enquête IMMUCYST® est la seule enquête à ce jour à avoir déterminé les facteurs de risque d' EIG. Ainsi, sur les 22600 instillations effectuées, le cathétérisme traumatique, un schéma accéléré d' administration des instillations, une prise en charge thérapeutique de l' EIG défectueuse ou retardée, une infection urinaire concomitante, une vessie radique et une 1^o instillation dans la semaine suivant la RTUV constituent des causes authentifiées pour expliquer la survenue d' un EIG (cf tableau N°9). Parmi

ces facteurs de risque, l' instillation traumatique est certainement celui qui est associé aux complications septiques les plus graves comme les hépatites granulomateuses et les miliaires pulmonaires.

Tableau N° 9 : Facteurs de risque de survenue d' un EIG selon Debois *et al.* – Enquête IMMUCYST® (01/09/96 – 27/11/99) [5]

<i>Cause suspectée</i>	<i>Nombre de cas</i>
Cathétérisme traumatique	9
Schéma d' administration des instillations	7
Prise en charge thérapeutique de l' EIG défectueuse ou retardée	6
Infection urinaire concomitante	3
Vessie radique	1
1 ^{ère} instillation dans la semaine de la résection transurétrale	1

7.1. HEPATITES GRANULOMATEUSES ET MILIAIRES PULMONAIRES LIEES AU BCG

Selon Lamm *et al.*, elles sont rares et ne sont rapportées que dans 0,7% des cas, toutes souches confondues et dans 0,6% des cas avec la souche Connaught sur la série des 2602 patients (cf. tableau N°8) [4]. Selon Debois *et al.* dans l' enquête IMMUCYST®, seulement 14 observations ont été rapportées et n' apparaissent que dans moins de 1% des cas [5]. Les hépatites granulomateuses constituent des complications de classe IV dans la classification de Saint *et al.* (cf. tableau N°7) mais les miliaires pulmonaires ne sont pas mentionnées. Cependant, il semble que l' hépatite granulomateuse et la miliaire pulmonaire sont des complications souvent associées comme l' illustre notre observation.

7.1.1. CARACTERISTIQUES DE L' OBSERVATION NANCEENNE D' HEPATITE GRANULOMATEUSE ET DE MILIAIRE PULMONAIRE ; PLACE PAR RAPPORT AUX OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Les données cliniques sont rapportées en annexe selon 4 tableaux (annexes I à V) qui font état des 55 observations de la littérature internationale dont celle nancéenne comprenant les cas d' hépatite granulomateuses et de miliaires pulmonaires. Chaque patient est référencé selon le nom de l' auteur, deux numéros qui correspondent au rang (1° numéro) et à la référence bibliographique (2° numéro entre crochets), son âge, son sexe et l' existence de facteurs de risque de complications systémiques. La colonne clinique mentionne le motif d' hospitalisation, les signes fonctionnels et cliniques mis en évidence lors de l' hospitalisation. Le nombre d' instillations définit le nombre total d' instillations administrées au patient, l' intervalle libre celui du délai d' apparition

entre la première instillation endovésicale de BCG (1^o nombre), la dernière instillation (nombre entre parenthèse) et le début des manifestations cliniques motivant l' hospitalisation.

Les 4 colonnes suivantes font état des examens complémentaires réalisés dans le service d' hospitalisation :

1. La fonction hépatique avec la valeur des transaminases : ASAT (N : 7-40 UI/l), ALAT (N : 5-50 UI/l), PAL (N : 70-260 UI/l) et le taux de bilirubine totale plasmatique (N : 2-11 mg/l)

2. Le tissu prélevé qui comprend soit un prélèvement biopsique à l' aiguille fine du foie écho ou scanno-guidé, du poumon par voie transbronchique lors de l' endoscopie, chirurgical pour ces mêmes organes lorsqu' il est mentionné entre parenthèse, des hémocultures (flacons aérobie, anaérobie ou sur milieu spécifique ISOLATOR® pour les BAAR), une biopsie de moelle osseuse (MO) et de tout organe susceptible d' être infecté par le BCG

3. L' histologie consiste en l' étude anatomopathologique des organes prélevés afin de rechercher un granulome épithélioïde giganto-cellulaire avec/ou sans nécrose caséuse et présence/ou non de BAAR à l' examen direct (ED) qui témoigne de la réaction inflammatoire de type Th-1 à médiation cellulaire dirigée contre les BAAR et en particulier le BCG. La présence de granulome ne peut préjuger de celle de BAAR mais est un témoin de la dissémination hématogène de BAAR comme l' atteste la physiopathologie de la tuberculose miliaire

4. L' isolement microbiologique consiste dans l' utilisation des différentes techniques biologiques pour documenter la présence de BCG : examen direct (ED) avec colorations sensibles (auramine) et spécifiques (Ziehl-Neelsen), mise en culture sur milieux solides (Lowenstein-Jensen et Coletsos) ou liquides (Bactec), étude des

caractères biochimiques, phénotypage (antibiogramme), biologie moléculaire non spécifique par « PCR DNA *Mycobacterium tuberculosis* complex » (PCR DNA MTC) et spécifique permettant un génotypage avec séquençage de génome du BCG par enzyme de restriction et migration électrophorétique sur gel d' agarose, lisotypie, chromatographie liquide à haute pression (HPLC) [cf. chapitre 2]

5. La radiographie pulmonaire recherche la présence d' un syndrome interstitiel de type réticulo-micronodulaire bilatéral sous la forme d' un semi de grains opaques de 1 à 2 mm de diamètre correspondant à la définition de la miliaire pulmonaire et qui signe le diagnostic de tuberculose miliaire.

Enfin, la dernière colonne fait référence au traitement appliqué à ces EIG systémiques hépatites et pulmonaires qui comprend régulièrement l' association INH + RMP à une corticothérapie générale. En cas de décès, l' évolution ultime est indiquée par le signe suivant : †.

7.1.1.1. Caractéristiques des patients : âge, sexe et facteurs de risque de complications systémiques

L' observation de Mr M concerne un homme de 67 ans qui bénéficie de l' indication d' une immunothérapie endovésicale par BCG pour une TSV du groupe 3. L' ensemble des observations rapportées dans cette thèse concerne également des TSV du groupe III d' indication formelle pour une immunothérapie endovésicale par BCG de sortes que nous n' avons pas détaillé les types histologiques de ces TSV.

7.1.1.1.1 Caractéristiques d' âge

La moyenne d' âge est de 63,4 ans \pm 11,7 ans (maximum : 90 ans ; minimum : 38 ans).

7.1.1.1.2. Caractéristiques de sexe

Les hommes sont représentés dans 54 observations et seule une femme est rapportée par Viillard *et al.* [104].

7.1.1.1.3. Facteurs de risque de complications systémiques

Près de 30% des observations de la littérature présentent des facteurs de risque (16/55 - 4, 5, 18, 24, 28, 29, 30, 36, 37, 40, 46, 49, 52, 55) dont 20% seulement d' instillations traumatisantes (11/55 - 4, 5, 24, 28, 30, 38, 40, 42, 43, 49, 55). Un cas de cystite chronique est mentionnée par Scully *et al.* (91), des instillations trop rapprochées par Iantorno *et al.* (92) ou débutées précocement après la RTU par Gargot *et al.* (103). Une récurrence tumorale urétérale a nécessité une néphrostomie avec 1 instillation endourétérale de BCG rapportée par Kristjansson *et al.* (82). Deux cas d' immunosuppression surajoutée sont notifiés, soit 3,6% des cas, par Andres *et al.* (106) pour un patient diabétique non insulino-dépendant (DNID) et par Kristjansson *et al.* (82) pour un patient infecté par le virus du syndrome d' immunodéficience acquise (SIDA).

En outre, près de 35% des observations dans lesquelles le BCG est mis en évidence sous la forme d' une trace génomique ou d' une culture possèdent des

conditions à risque d' EIG systémiques (6/17 – 4, 8, 17, 24, 28, 36) et près de 42% si nous comptabilisons l' observation du patient porteur du virus du SIDA de Kristjansson *et al.* (18). Le caractère traumatisant de l' instillation est retrouvé dans près de 30% des cas dans ces cas précis (5/17 – 4, 8, 17, 24, 28). Parmi les observations d' hépatites granulomateuses, 56% des observations rapportent un facteur de risque (14/25 - 5, 8, 24, 28, 36, 38, 40, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 55) et seulement près de 23% des cas de miliaires pulmonaires (6/26 – 29, 30, 36, 38, 49, 55). Les instillations traumatisantes sont rapportées d' une part dans 40% des observations d' hépatites granulomateuses (10/25 - 5, 8, 24, 28, 38, 40, 42, 43, 49, 55) d' autre part dans 15% des cas de miliaires pulmonaires (30, 38, 49, 50).

7.1.1.2. Caractéristiques du nombre des instillations et des intervalles libres

Les signes fonctionnels motivant l' hospitalisation de Mr M surviennent après 2 instillations, moins de 2 semaines après la première instillation et 24 heures après la réalisation de la seconde instillation. L' étude des cas de la littérature montre que les signes cliniques apparaissent en moyenne après 8 instillations ± 6 instillations (maximum : 37 instillations, minimum : 1 instillation). Le délai d' apparition par rapport à la première instillation est en moyenne de près de 22 semaines (maximum : 102 semaines ; minimum : 1 semaine) et de près de 113 jours (soient près de 16 semaines - maximum : 1036 jours ou 148 semaines ; minimum : 1 semaine) par rapport à la dernière instillation (nombre entre parenthèse). Cependant, les données manquent dans 21 observations (5, 7, 16, 18, 19, 20-23, 26, 29, 31, 32, 35, 42, 43, 44, 46, 47, 50, 53).

L' intervalle de temps entre la dernière instillation et le début des manifestations cliniques est :

- 1.** De 1 mois dans près de 50% des cas (28/55 - 3, 4, 6, 8-13, 15, 24, 25, 27, 28, 30, 33, 34, 36, 37-40, 45, 48, 49, 52, 54, 55)
- 2.** De 15 jours dans près de 45% des cas (25/55 - 3, 4, 8-13, 15, 24, 25, 27, 28, 30, 33, 36, 38, 39, 40, 45, 48, 49, 52, 54,55)
- 3.** De 24 heures suivant la dernière instillation dans près de 35% des cas (19/55 - 11, 13, 15, 24, 25, 27, 36, 38, 39, 40, 45, 48, 49, 55)
- 4.** De quelques heures seulement dans près de 11% des cas (10/55 - 3, 8-11, 13, 25, 38, 39, 49)
- 5.** Au delà de 6 mois dans peu plus de 5% des cas (3/55 - 1, 41, 51) rapportées par Marans *et al.* (70), Steg *et al.* (101) et Viallard *et al.* (105).

Considérant la fréquence importante des instillations du schémas d' induction 6 + 3 instillations, les EIG systémiques hépatiques et pulmonaires apparaissent de la façon suivante :

- 1.** Près de 65% des EIG surviennent au cours des 9 premières instillations (36/55 – 3, 4, 6-9, 12-15, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 27, 29, 34, 35, 38, 39, 40, 42-47, 49, 51, 52, 53, 55)
- 2.** Près de 53% des complications surviennent au cours des 6 premières instillations (29/55 – 3, 4, 6, 7, 9, 11-15, 17, 19, 20, 23, 25, 26, 27, 35, 38, 42, 43, 44, 46, 47, 49, 51, 52, 53).

Au cours du traitement d'entretien, près de 35% des EIG se produisent à partir de la 10^e instillation (19/55 – 1, 2, 5, 10, 16, 18, 21, 24, 28, 30-33, 36, 37, 41, 48, 50, 54).

Ces données sont différentes de celles de Debois *et al.*, dans l'enquête IMMUCYST®, qui rapportent que 92% des EIG systémiques se produisent au cours des 9^e instillations dont 75% au cours des 6^e instillations [5, 65].

7.1.1.3. Caractéristiques sémiologiques

La symptomatologie clinique nécessitant l'hospitalisation de Mr M consiste en une fièvre persistante dans les suites de la seconde instillation accompagnée d'une altération de l'état général et d'une dyspnée d'effort stade II. Les résultats de la revue de la littérature sont les suivants :

1. La fièvre constitue le symptôme général le plus fréquent puisqu'elle est rapportée dans près de 78% des cas 43 observations de la littérature internationale (44/55 - 4, 6-13, 15, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 26-34, 36-41, 45-54). A l'inverse, l'absence de fièvre est rapportée dans près de 22% des cas (12/55 - 2, 3, 5, 14, 16, 20, 21, 25, 35, 42, 43, 44). Cependant, une réserve doit être émise compte-tenu de l'absence de données cliniques détaillées dans 7 observations (2, 3, 20, 21, 42, 43, 44) en sachant que Steg *et al.* ne détaillent pas 3 de leur 5 observations (42, 43, 44) associant une hépatite granulomateuse et un syndrome interstitiel qui sont superposables à celles détaillées des patients de 66 et 71 ans. En effet, ces 2 patients rapportent une fièvre persistante comme principal motif d'hospitalisation et de révélation de l'hépatite granulomateuse (40, 41). Ces données sont différentes de celles de Debois *et al.* qui rapportent une fièvre dans 17 et 31% des cas (5).

2. L' altération de l' état général est retrouvée dans près de 27% des observations (15/55 - 6, 7, 16, 18, 22, 25, 29, 32, 33, 35, 36, 37, 39, 46, 51)

3. La toux avec expectorations apparaissent dans près de 11% des cas (6/55 - 13, 18, 19, 22, 29, 50) de même qu' une toux sèche (6/55 - 7, 16, 25, 31, 32, 54)

4. La dyspnée n' est rapportée que dans près de 18% des observations (10/55 - 7, 16, 17, 19, 20, 29, 32, 33, 49, 50)

5. L' auscultation pulmonaire à la recherche de râles crépitants n' est contributive que dans près de 15% des cas (8/55 - 6, 7, 14, 16, 32, 33, 40, 49)

6. L' hépatomégalie n' est retrouvée que dans près de 11% des cas (6/55 - 15, 24, 36, 38, 39, 49).

Thompson *et al.* rapportent des pelvi-algies et une dysurie (5), Kesten *et al.* un rash cutané étiqueté vasculite leucocytoclasique (7), Kamphuis *et al.* un anévrisme mycotique de l' aorte abdominal (35), Schattner *et al.* le seul cas de végétation sur la valve aortique qui disparaît au bout de 6 mois sous l' association INH, RMP (36). L' hématurie, rapportée dans moins de 1% des 2602 patients, dans 2,4% des cas avec la souche Connaught par Lamm *et al.* et entre 11 et 19% par Debois *et al.* (5), n' est présente que chez 2 patients (5, 30). Enfin, Gafosse *et al.* signalent le seul cas d' uvéite rapporté dans la littérature sans argument pour un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter associé (45).

Sur le plan biologique, la cytolysé hépatique est présente dans près de 70% des observations (38/55 - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-11, 12, 13, 15, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 33-36, 38, 40, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 54, 55). Steg *et al.* ne fournissent pas les

données biologiques pour 4 de leurs patients qui ont un diagnostic d' hépatite granulomateuse alors qu' il est raisonnable d' imaginer que la fonction hépatique est perturbée chez ces patients (41-44). Une pancytopénie est notée dans près de 11% des cas (6/55 - 3, 4, 6, 41, 50, 51), une bicytopenie (leucopénie et thrombopénie) est rapportée par Schattner *et al.* (36) et par Andres *et al.* (52) et une thrombopénie isolée est mentionnée par Mooren *et al.* (34), une leucopénie isolée par Gatfosse *et al.* (45). Une CIVD n' apparaît que dans 2 observations rapportées par Rawls *et al.* (8). Schattner *et al.* rapportent le seul cas d' hypercalcémie dans la littérature (36).

Par ailleurs, l' association cytolyse hépatique et anomalies radiologiques semble plus large parce que pour 23 observations, cette association est présente dans près de 42% des cas (23/55 - 2, 4, 6, 7, 11, 13, 21, 22, 25, 29, 30, 33, 34, 36, 38, 40-44, 45, 49, 54). Les cas d' hépatites biologiques et d' atteintes pulmonaires isolées sont notées respectivement dans près de 33% des cas (18/55 - 1, 5, 8-12, 15, 20, 24, 26, 27, 28, 35, 46, 47, 48, 52) et dans 20% des observations (11/55 - 14, 16, 17, 18, 19, 23, 31, 32, 37, 50, 53). Cependant, parmi ces cas d' hépatites biologiques, les données de la radiographie pulmonaire ne sont pas disponibles dans près de 83% des observations (15/18 - 1, 5, 8-12, 15, 20, 24, 26, 27, 46, 47, 48) et parmi les cas d' atteinte pulmonaire isolée, les données biologiques hépatiques sont absentes dans près de 82% des cas (9/11 - 14, 16, 17, 18, 19, 23, 31, 32, 50). La fonction hépatique est normale dans 2 observations (37, 53).

Considérant les cas de syndrome interstitiel micronodulaire à grains fins de 1 à 3 mm de diamètre, diffus et répartis au hasard dans les deux champs pulmonaires définissant la miliaire pulmonaire, 25 observations sont tirées de la revue de la littérature ce qui porte au total à 26 le nombre de miliaires pulmonaires et représente près de 47% des observations (26/55 - 2, 6, 7, 13, 14, 16, 19, 21, 22, 23, 25, 29-34, 36,

37, 38, 45, 49, 50, 53, 54, 55). L'association avec une cytolysé hépatique se voit dans plus de 65% des cas de miliaire (17/26 – 2, 6, 7, 13, 21, 22, 25, 29, 30, 33, 34, 36, 38, 45, 49, 54, 55). La biologie hépatique est manquante dans 35% des cas (8/35 – 14, 16, 18, 19, 23, 31, 32, 50) et la fonction hépatique est normale dans 2 observations rapportées par Israel-Biet *et al.* et Audigier *et al.* (37, 53). Au total, l'association pneumopathie et hépatopathie semble donc relativement fréquente et à fortiori en cas de miliaire pulmonaire ce qui contribue à entretenir la thèse d'une dissémination hématogène du BCG pour expliquer ces complications systémiques avec une certaine réserve compte-tenu des observations d'Israel-Biet *et al.* et Audigier *et al.*

7.1.1.4. Caractéristiques histologiques des tissus prélevés

Dans notre observation de Mr M, la biopsie hépatique est réalisée devant une simple cholestase anictérique et la notion d'une cytolysé à l'interrogatoire du patient. La MO est prélevée sous la forme d'un myélogramme sans rendement histologique mais avec l'indication de rechercher un BAAR en myéloculture selon l'indication d'une fièvre persistante. La biopsie hépatique assure le diagnostic positif en mettant en évidence de multiples granulomes non caséifiés (GNC). Par conséquent, le diagnostic d'hépatite granulomateuse est prouvée à la biopsie hépatique, celui de miliaire pulmonaire évoquée devant l'aspect typique du syndrome interstitiel réticulo-micronodulaire bilatéral. L'association miliaire pulmonaire et hépatite granulomateuse est suffisante pour porter le diagnostic de tuberculose miliaire à BCG.

Cette association *strico sensus* est rare parce qu'elle n'apparaît que dans près de 7 % des cas. Elle est rapportée par Gupta *et al.* (2), Mooren *et al.* (34), Schattner *et al.* (36) et Israel-Biet *et al.* (38). Elle pourrait être étendue à près de 16% des observations

en rajoutant les 5 patients de Steg *et al.* (40-44) cependant l'absence de critères radiologiques formels en faveur d'une miliaire (simple infiltrat pulmonaire lobaire et absence de tomodensitométrie haute résolution) modère ce regroupement.

7.1.1.4.1. Hépatites granulomateuses, miliaries pulmonaires biopsie de moelle osseuse et autres organes : fréquence des granulomes inflammatoires

La présence de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires non caséifiés est un critère histologique indispensable pour le diagnostic de tuberculose miliaire parce que la mise en évidence de BAAR à l'examen direct ou en culture fait souvent défaut (109). Les granulomes caséifiés ou non sont présents dans près de 71% des cas (39/55 - 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 12-15, 20, 21, 22, 24, 28-31, 34, 35, 36, 38-44, 46-53). Ils concernent différents organes comme le foie, les poumons, la MO, la rate, les reins, le cœur et nous proposons de rappeler les observations les concernant afin d'expliquer la physiopathologie de ces EIG systémiques.

7.1.1.4.1.1. Hépatites granulomateuses

La revue de la littérature nationale et internationale permet de distinguer près de 45% des cas 25 observations d'hépatites granulomateuses vraies documentées sur le plan histologique (25/55 - 1, 2, 3, 5, 9, 12, 15, 20, 24, 28, 34, 35, 36, 38, 39, 40-44, 46-49, 55). Sur le plan technique, 26 biopsies hépatiques sont réalisées dans l'absolue (1, 2, 3, 5, 8, 9, 12, 15, 20, 24, 28, 34, 35, 36, 38-44, 46-49, 55) dont 23 sur l'indication d'une cytolysé hépatique (1, 2, 3, 5, 8, 9, 12, 15, 20, 24, 28, 34, 35, 36, 38, 40-44, 46-49,

55), 2 sont pratiquées en post-mortem par Rawls *et al.* chez 2 (8, 9) des 4 patients décédés de sepsis sévère et/ou de choc septique, 1 devant une hépatomégalie clinique dans un contexte fébrile rapportée par Israel-Biet *et al.* chez un patient de 70 ans (38). Steg *et al.* rapportent 5 patients qui ont une authentique hépatite granulomateuse (40-44), seulement la biologie hépatique est manquante pour 4 patients (41-44) de même que pour le patient de 63 ans de Rawls *et al.* qui décède d' un choc septique (9).

Nous ne pouvons pas intégrer, dans ces cas d' hépatites granulomateuses, les patients de 65 (10) et 63 ans (11) dont le diagnostic d' hépatite est biologique et dont l' histologie est manquante en sachant qu' une cytolyse hépatique n' est pas systématiquement synonyme d' hépatite granulomateuse comme le démontre l' observation du patient de 66 ans de Rawls *et al.* sur des prélèvements histologiques multiples post-mortem (foie, poumon, rein) qui ne parviennent pas à mettre en évidence de granulomes.

Sur les 4 patients de Steg *et al.*, 3 (42, 43, 44) sont superposables au patient de 66 ans en terme de délai d' apparition des complications au cours du traitement d' induction (6+3 instillations) dont l' indication biopsique est portée sur une cytolyse hépatique minime portant sur les ALAT (40). La pensée d' une cytolyse hépatique présente chez ces patients ou du moins une simple cholestase est légitime en sachant que la cholestase n' est mentionnée que dans près de 24% des cas (13/55 - 4, 5, 10, 13, 21, 26, 28, 33, 34, 36, 46, 49, 55), absente au moment du diagnostic de l' hépatite granulomateuse dans près de 25% (14/55 - 1, 3, 12, 15, 20, 22, 24, 38, 39, 40, 45, 47, 48, 53) et que les données biologiques hépatiques confondues concernant spécifiquement les dosages des PAL et/ou de la bilirubine sont manquantes dans près de 70% des cas (38/55 - 2, 4, 6-9, 11, 14, 16-19, 20, 21, 23, 26, 29-36, 38, 40-44, 46, 47, 48, 50, 51, 52).

L'ensemble des biopsies hépatiques ont été réalisées chez des patients vivants à l'exception des patients de Rawls *et al.* (76) et de celui de Kamphuis *et al.* En effet, dans ces observations, les examens histologiques ont été pratiqué une seconde fois pour une nécropsie (98).

Parmi les 38 patients ayant une cytolysé hépatique (ou 41 en considérant les cas de Steg *et al.*), près de 37% des cas n'ont pu bénéficier de l'apport diagnostique de la biopsie hépatique dans l'indication d'une recherche de la dissémination hématogène du BCG (14/38 - 6, 7, 13, 21, 22, 25, 26, 27, 29, 30, 33, 45, 52, 54).

L'analyse histologique proprement dite des prélèvements histologiques du foie met en évidence des GNC dans 87,5% des cas (21/24 - 1, 2, 3, 5, 9, 12, 20, 24, 28, 34, 35, 36, 38-44, 47, 49) et des granulomes avec caséum (GC) dans 12,5% des cas au sein d'après Proctor *et al.* (15), Kamphuis *et al.* (35) et Gargot *et al.* (46, 48). Les observations de Proctor *et al.* et de Kamphuis *et al.* sont importantes sur le plan physiopathologique en soutenant hardamment la thèse de la dissémination hématogène du BCG. Kamphuis *et al.* sont citées à deux reprises compte-tenu de la mise en évidence de GNC et GC dans la biopsie hépatique.

L'histologie des biopsies hépatiques, détaillée dans les observations de Proctor *et al.* (80) et de Scully *et al.* (91), montre d'une part de multiples GC pour le patient âgé de 72 ans (15) et de nombreux GNC pour celui âgé de 57 ans d'autre part, de nombreux polynucléaires éosinophiles dans les 2 observations.

7.1.1.4.1.2. Miliaries pulmonaires

En ce qui concerne les miliaries pulmonaires au nombre de 26, les prélèvements biopsiques ne sont pas systématiquement réalisés au niveau pulmonaire. En effet, près de 46% des observations mentionnent des biopsies pulmonaires réalisées la plupart du temps au cours d' un lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) par voie trans-bronchique ou comme dans l' observation d' Audigier *et al.*, de façon chirurgicale chez le patient de 69 ans (107). Les résultats anatomopathologiques sont en faveur de GNC dans 8 observations de patients vivants, soit près de 67% des cas (7, 13, 16, 21, 22, 29, 30, 53), dans l' observation du patient décédé de choc septique après un acte de cure chirurgicale d' anévrysme mycotique de l' aorte abdominale rapportée par Khamphuis *et al.* (35) et de GC pour 3 observations (14, 19, 31).

L' histologie des biopsies pulmonaires est détaillée dans l' observation de Audigier *et al.* (107) du patient âgé de 69 ans et est en faveur d' une pneumopathie granulomateuse allergique avec nombreux GNC (53).

7.1.1.4.2. Biopsie de moelle osseuse

La biopsie de MO constitue un examen essentiel dans la prise en charge diagnostique des infections à mycobactéries pour le diagnostic d' une tuberculose miliaire. Nous référençons 16 observations dans lesquelles cet examen est réalisé (1, 3, 4, 6, 9, 12, 24, 34, 35, 36, 41, 45, 50, 51, 52, 55). L' indication est un trouble de la crase sanguine dans plus de 83% cas : 7 observations de pancytopenie (3, 4, 6, 36, 41, 50, 51, 52), 1 observation d' anémie (24), 1 observation de thrombopénie (34), 1 observation de leucopénie (45), 1 observation de bicytopenie (52), 3 observations de fièvre persistante

(1, 12, 55) et 2 nécropsies pour des décès liés à un choc septique (9, 35). Dans plus de 62% des cas, le rendement biopsique est en faveur de GNC définissant une granulomatose médullaire (9/16 - 3, 6, 9, 34, 35, 36, 41, 50, 51, 52) et dans plus de 43% des cas la biopsie n'est pas contributive pour les observations de Graziano *et al.* et Marans *et al.* concernant l'indication de la fièvre persistante (1, 12), celle de Leebeek *et al.* concernant celle de l'anémie inflammatoire (24), l'observation de Gafosse *et al.* rapportant la leucopénie fébrile (45) et celle de Sakamoto *et al.* (4) qui réalisent l'exploration d'une pancytopénie fébrile.

7.1.1.4.3. Autres organes

Devant une fièvre persistante ou un décès brutal à la suite d'un sepsis sévère ou d'un choc septique, les hémocultures et la nécropsie constituent des outils diagnostiques essentiels. Rawls *et al.* et Kamphuis *et al.* rapportent respectivement 3 observations de nécropsie à la suite de décès pour choc septique survenus tardivement (moyenne : 61 semaines ; 6 instillations). Elles concernent d'une part le foie, les poumons, les reins, la rate et la moelle osseuse pour les patients de Rawls *et al.* avec mise en évidence de GNC dans 50% des cas (9) d'autre part, les mêmes organes et un examen nécropsique du cœur pour le patient de Kamphuis *et al.* dont de multiples GNC sont retrouvés dans tous les organes (35). Ces derniers auteurs ne mentionnent pas l'existence de granulomes sur l'anévrisme mycotique aortique alors que la culture tissulaire identifie le BCG.

7.1.1.5. Caractéristiques microbiologiques

Les efforts consentis pour tenter de documenter et d' isoler le BCG dans ces complications systémiques trouvent leur explication dans le besoin de fournir un mécanisme physiopathologique précis de ces effets secondaires dont la gravité peut entraîner le décès comme l' ont rapporté Rawls *et al.* (76), Smith *et al.* (79) et Kamphuis *et al.* (35) dans leurs observations (8-11, 14, 35). En effet, la démonstration de la présence de BAAR et/ou du BCG par les cultures spécifiques en milieux solides et liquides constituent le diagnostic positif formel d'une tuberculose miliaire quelque soient l' agent microbiologique responsable du complexe tuberculeux, l' aspect évocateur de la radiographie pulmonaire et de la biologie.

Les difficultés classiquement rencontrées pour la mise en évidence des mycobactéries du complexe tuberculeux ont amené à développer de nouvelles techniques précises et surtout plus rapides comme les techniques d' amplication génomique par PCR associées à l' hybridation par une sonde d' appariement spécifique de la région à amplifier pouvant correspondre à une séquence génomique du BCG lui-même. Plus récemment, des techniques très spécifiques assurent l' isolement du BCG : lisotypie, étude en chromatographie haute pression en milieux liquides (Bactec) et surtout la technique du génotypage des souches de mycobactéries isolées par séquençage de leur génome au moyen des enzymes de restriction, migration des fragments génomiques sur gel d' agarose et révélation par sondes d' appariement spécifiques (cf. chapitre 2). En effet, cette dernière technique a l' avantage de comparer un profil génomique à un autre comme une véritable « carte d' identité » et par conséquent de faire le lien direct entre la souche pathogène isolée en pratique clinique et celle utilisée dans le traitement des TSV par immunothérapie endovésicale. Cette avancée technologique permet de lever totalement le doute quant à une possible

infection par *Mycobacterium tuberculosis* ou à *Mycobacterium bovis* parce que le terrain sur lequel apparaissent les complications systémiques liées au BCG constitue aussi celui des infections à bacille de Koch. Son inconvénient consiste essentiellement en sa longue préparation et son coût qui limitent son utilisation en pratique clinique. En outre, l' utilisation de la technique de l' antibiogramme permet de fournir des résultats tout aussi fiables sous la forme d' un phénotype de sensibilité aux anti-tuberculeux régulièrement actifs sur les souches du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Cette technique pâtit aussi du facteur temps limitant. Ainsi, les techniques utilisées dans l' isolement et l' identification du BCG des observations de la littérature sont essentiellement représentées par :

1. L' utilisation des colorations usuelles de Ziehl-Neelsen à la recherche de BAAR dans les urines, dans les crachats, le LBA et sur les prélèvements organiques en particulier au niveau de la mise en évidence de granulomes inflammatoires caséifiés ou non. Cette technique est utilisée dans pratiquement toutes les observations de même que celle de l' isolement du BCG après mise en culture sur milieux spécifiques de Lowenstein-Jensen ou Lowenstein-Coletsos et application de la technique d' identification par les caractères biochimiques et du phénotypage selon l' antibiogramme

2. La technique de fluorescence à l' auramine est utilisée une seule fois et avec succès dans l' observation d' hépatite granulomateuse de Leebeek *et al.* alors que la coloration de Ziehl-Neelsen est non contributive (24)

3. L' apport des techniques de biologie moléculaire par l' utilisation de la technique PCR DNA MTC couplée à l' hybridation par sonde spécifique du genre *Mycobacterium tuberculosis complex* comme la sonde IS6110 est beaucoup plus rare et s' explique par son développement tardif au début des années quatre-vingt dix

(12). En outre, l'application de la technique du polymorphisme de restriction génomique fait son apparition avec Kristjansson *et al.* [81] sur leurs 2 patients (17, 18) ayant une fièvre persistante avec anomalies radiologiques. Ces auteurs sont les premiers à avoir appliqué la technique de PCR et du génotypage pour l'identification finale du BCG comme l'agent responsable des complications justifiant l'utilisation du traitement antituberculeux.

Dans la colonne « isolement microbiologique », la mention « non » signifie que les techniques usuelles appliquées aux prélèvements microbiologiques pour l'isolement d'une mycobactérie sont restées non contributives : elles comprennent au minimum un ECBU, un examen cytobactériologique des crachats (ECBC), des hémocultures en cas de fièvre sur milieux usuels aérobie - anaérobie et plus spécifique des mycobactéries (Isolator®) et la mise en cultures sur milieux usuels et spécifiques (Lowenstein-Jensen, Lowenstein-Coletsos). L'application de techniques particulières comme celles utilisant la biologie moléculaire est spécifiée indépendamment de leur résultat.

L'analyse des observations de la littérature assure la mise en évidence de BAAR, de génome mycobactérien voire l'isolement et l'identification de *Mycobacterium bovis* et surtout du BCG dans moins de 35% des cas (17/49 - 4, 8, 12, 13, 15-18, 24, 26, 27, 28, 34, 35, 36, 50, 51). Plus précisément, l'isolement et l'identification de *Mycobacterium bovis* et/ou de *Mycobacterium bovis* BCG sont réalisés dans près de 18% des observations pour l'indication des hépatites granulomateuses et des miliaires pulmonaires (10/55 - 4, 13, 15, 17, 18, 28, 34, 35, 50, 51). En sachant que les données relatives à l'isolement du BCG manquent dans 6 observations (9, 11, 23, 25, 32, 54),

Mycobacterium bovis et *Mycobacterium bovis* BCG sont donc identifiés dans près de 20% des observations (10/49).

La présence d' une mycobactérie est signalée dans près de 70% des cas au cours du schéma instillatoire d' induction 6 + 3 instillations (7/10 - 4, 8, 12, 13, 26, 27, 34, 35, 51) et pour 70% d' entre-eux au cours des 6 premières instillations (5/7 - 4, 12, 17, 26, 27, 35, 51). L' isolement et l' identification de *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium bovis* BCG sont réalisés pour près de 67% des cas au cours du schémas instillatoire 6 + 3 et pour près de 86% d' entre-eux au cours des 6 premières instillations (6/7 - 4, 13, 15, 17, 35, 51). Par opposition, près de 32% des observations rapportent la trace d' une mycobactérie au cours du schémas instillatoire d' entretien (> ou = instillations) (6/19 - 16, 18, 24, 28, 36, 50) et seulement 30% des isolements et identification de *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium bovis* BCG sont réalisés au cours du traitement d' entretien (18, 28, 50).

Sur les 24 cas d' hépatite granulomateuses, seules 12,5% des observations démontrent la présence d' une mycobactérie (3/24 - 15, 24, 35). Chronologiquement et historiquement, Proctor *et al.* [79] démontrent en 1993 la présence de *Mycobacterium bovis* sur une hémoculture selon ses caractères biochimiques alors que parallèlement, la biopsie hépatique permet de retrouver des BAAR dans les GC malgré une culture non contributive (15). En 1996, Leebeek *et al.* [87] retrouvent des BAAR par une coloration à l' auramine sur la biopsie hépatique alors que la coloration de Ziehl-Neelsen est négative. La technique de PCR DNA MTC est aussi positive sur le foie et dans l' urine mais la culture reste une nouvelle fois stérile (24). Plus récemment, Kamphuis *et al.* identifient, en 2001, le BCG par la technique de l' étude du polymorphisme de

restriction génomique appliquée à de multiples cultures de nécropsie de foie, de rate et d' anévrysme mycotique alors que l' examen direct de la nécropsie de l' anévrysme aortique abdominal retrouve de nombreux BAAR (35).

Sur les 25 observations de miliaires pulmonaires, le BCG est identifié dans près de 17% des cas (2/12 – 13, 16). En effet, sur le plan chronologique et historique, Mac Parland *et al.* [77] rapportent en 1992 la seule observation de miliaire pulmonaire qui a permis d' isoler le BCG sur ses caractères biochimiques dans une culture de biopsie pulmonaire qui montre de nombreux GNC (13). Par la suite, en 1993 Palayew *et al.* [80] retrouvent de nombreux BAAR à l' examen direct des GNC et des ECBC réalisés après LBA (16). En outre, la même année, Kristjansson *et al.* [81] identifient le BCG comme agent microbiologique responsable des pneumopathies interstitielles de leurs patients après une graduation irréprochable de leurs examens complémentaires : mise en évidence de BAAR à l' examen direct du LBA pour le patient de 59 ans séropositif pour le VIH puis, pour les 2 patients application des techniques de biologie moléculaire d' une part non spécifiques par PCR DNA MTC sur le LBA et le liquide pleural de la pleurésie sérofibrineuse du patient de 49 ans d' autre part, spécifiques par l' utilisation des polymorphismes de restriction génomique sur les cultures isolant *Mycobacterium bovis* sur ses caractères biochimiques (17, 18).

Par ailleurs, Rawls *et al.* identifient le BCG dans le prélèvement nécropsique pulmonaire de leur patient décédé d' un choc septique avec hépatite granulomateuse. Les auteurs ne parviennent pas à identifier le BCG dans le foie (9).

Enfin, parmi les 4 observations associant *stricto sensu* une miliaire pulmonaire et une hépatite granulomateuse, seuls Schattner *et al.* parviennent à démontrer la présence d' une mycobactérie dans la biopsie hépatique par l' utilisation de la technique PCR

DNA MTC alors que les rendements des examens directs et des cultures demeurent nuls (36).

En prenant en compte l'isolement d'une mycobactérie dans les urines, 5 observations peuvent être distinguées. Chronologiquement, Sakamoto *et al.* [72] isolent, en 1989, *Mycobacterium bovis* sur l'antibiogramme d'une culture d'urine alors que le tableau clinique initial consiste en une pancytopénie fébrile avec une hépatite biologique, un infiltrat pulmonaire du lobe inférieur droit et que la biopsie de MO ne parvient pas à mettre en évidence de granulome ni la présence de BCG (4). Leebeek *et al.* [87] signalent une technique PCR DNA MTC positive dans l'urine de leur hépatite granulomateuse (24). Mooren *et al.* [96] identifient *Mycobacterium bovis* selon ses caractères biochimiques sur la culture d'urine de leur patient porteur de l'association miliaire pulmonaire et hépatite granulomateuse (34).

Près de 19% des observations de BMO mettent en évidence la présence d'une mycobactérie (3/16 – 12, 50, 51). Graziano *et al.* [76] démontrent, en 1991, l'implication du BCG dans le cadre de la fièvre persistante accompagnant le diagnostic d'hépatite granulomateuse de leur patient de 61 ans par la technique de la PCR DNA MTC (12). Cependant, seuls Viillard *et al.* [104] prouvent, en 1999, la responsabilité directe du BCG dans la physiopathologie de la pancytopénie de leur 2 patients en utilisant la technique de l'antibiogramme en sachant que la PCR DNA MTC est aussi positive pour la MO osseuse chez ces 2 patients (50, 51).

Les cultures du sang sur milieux spécifiques fournissent l' argument formel d' une mycobactériémie signant le passage du BCG dans la circulation sanguine et témoignent du risque de localisation métastatique septique. Leur positivité constitue le diagnostic positif par excellence de tuberculose miliaire. La revue de la littérature est décevante parce que seules 2 observations démontrent des hémocultures positives pour l' isolement de *Mycobacterium bovis*. sur un ensemble de 42 observations de fièvre persistante soit dans moins de 5% des cas. Une réserve doit être à nouveau formulée parce que les données sur les hémocultures sont manquantes dans 14 observations pour lesquelles les hémocultures n' ont pas été réalisés ou que leurs résultats n' apparaissent pas dans les observations (10, 11, 17, 18, 19, 23, 32, 37, 38, 41, 46, 47, 48, 107). Les hémocultures sont négatives dans 24 observations (1, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 22, 24, 29, 30, 31, 33, 34, 36, 39, 40, 45, 49-52, 54). Les résultats des hémocultures négatives ou pour lesquelles les données sont manquantes sont rapportés dans les tableaux en annexes sous la mention « Non ».

Les observations d' hémocultures positives concernent 2 hépatites granulomateuses pour lesquelles les auteurs mettent en évidence la mycobactérie de la façon suivante :

1. Proctor *et al.* en 1993 [79] et Scully *et al.* [90] (28), en 1998, sur les caractères biochimiques de la souche isolée (15, 28)
2. Scully *et al.* [90] seuls sur les données de l' antibiogramme (28).

En outre, Tuncer *et al.* [89] retrouvent une trace de passage de la mycobactérie dans la circulation sanguine par la technique de la PCR DNA MTC positive dans le sang chez leur 2 patients souffrant d' une hépatite biologique (26, 27). Par opposition, Elkabani *et al.* [95] ne parviennent pas à mettre en évidence par cette même technique le

génomique mycobactérienne dans le sang de leur patient de 67 ans souffrant également d' une hépatite biologique. Celui-ci possède un antécédant de tuberculose pulmonaire survenu 40 ans auparavant et une antibiothérapie probabiliste par lévofloxacine est instituée dès son admission dans le service hospitalier avant la réalisation de la technique de biologie moléculaire (33).

Au total, sur les 48 observations pour lesquelles les données relatives à la mise en évidence d' une mycobactérie sont disponibles (données absentes dans 6 observations : 9, 11, 23, 25, 32, 54) nous observons que :

1. L' examen direct met en évidence des BARR dans près de 15% des cas (7/48 - 15, 16, 18, 24, 35, 50, 51) et en particulier d' une part dans près de 8% des observations d' hépatites granulomateuses d' autre part, dans près de 11% de celles de miliaires pulmonaires

2. La technique de la PCR DNA MTC est appliquée dans 9 observations (12, 17, 18, 24, 26, 27, 33, 36, 50). Sa sensibilité globale exagérément élevée de près de 90% se partage de façon hétérogène suivant le type de prélèvement biologique : elle est positive dans près de 60% des cas dans le sang périphérique (26, 27, 33), dans 100% des cas pour les urines (24), le liquide pleural (17), le LBA (17), les biopsies hépatiques (24, 36) et les BMO (12, 50). L' absence d' application aux prélèvements biopsiques pulmonaires est remarquable

3. Les hémocultures sont contributives dans près de 5% des cas dans l' indication d' une fièvre persistante (4/42 - 15, 28) et les myélocultures le sont dans près de 13% des observations (2/16 - 50, 51)

4. L' isolement et l' identification du BCG n' est possible que dans 20% des cas d' hépatites granulomateuses et de miliaires pulmonaires (11/55 - 4, 9, 13, 15, 17, 18, 28, 34, 35, 50, 51).

Par conséquent, pour les observations dont les données sont disponibles ces constatations prouvent la difficulté et l'irrégularité de la mise en évidence du BCG dans les prélèvements biologiques.

7.1.1.6. Caractéristiques radiologiques

Notre observation nancéenne se caractérise par le diagnostic radiologique de miliaire pulmonaire évoqué sur les clichés radiographiques standards et confirmé par l'utilisation de la tomodensitométrie haute résolution avec images en coupes fines. L'apport de la radiographie standard est précieux et fait partie des critères formels exigés pour le diagnostic de tuberculose miliaire puisque la preuve microbiologique fait régulièrement défaut.

L'aspect fin et uniforme des nodules dont la taille est comprise entre 1 et 3 mm de diamètre, leur distribution homogène bilatérale et hétérogène dans les lobules secondaires signent le diagnostic de tuberculose miliaire (86, 93, 94, 107, 110, 108, 111, 114). Le macronodule aux limites mal définies, mesurant 20 mm x 18 mm dans la partie postérieure du lobe inférieur droit, résulte de la coalescence de plusieurs granulomes ou de nodules des espaces ventilés comme l'ont définis Andreu *et al.* [111]. Notre observation souligne la nécessité de l'apport de la tomodensitométrie pour le diagnostic de cette atteinte pulmonaire particulière qui justifie à elle seule le traitement par antituberculeux. En effet, le syndrome interstitiel est subtil sur la radiographie standard et impose de l'observer avec minutie.

La contribution de la tomodensitométrie dans le diagnostic d'une anomalie pulmonaire dépistée à la radiographie standard sont rares dans la revue de la littérature et apparaissent surtout dans 9 observations récentes de miliaire pulmonaire rapportées

par Mac Parland *et al.* (13), Jasmer *et al.* (22), Barankiewicz *et al.* (23), Rabe *et al.*, Page *et al.* (31), Elkabani *et al.* (33), Mooren *et al.* (34), Schattner *et al.* (36), Audigier *et al.* (53), et Mignon *et al.* (54) [données non rapportées]. La revue de la littérature montre que sur les 25 observations de miliaire pulmonaire, 60% mentionnent exclusivement le diagnostic sur la radiographie pulmonaire qui est suffisamment évocatrice pour une épargne de la tomodensitométrie (15/28 - 2, 6, 7, 14, 16, 19, 21, 25, 29, 32, 37, 38, 45, 49, 50). L'aspect évocateur est celui fournit par la tomodensitométrie et que nous avons rappelé dans notre observation nancéenne. En outre, le syndrome interstitiel quasi-pathognomonique de notre patient n' en demeure pas moins délicat et risque d' être négligé. En ce sens, les observations de syndrome interstitiel discret de Barankiewicz *et al.* (23), Page *et al.* (31) et de Mignon *et al.* (54) sont superposables à la notre et bénéficient de la sensibilité du scanner haute résolution pour confirmer la miliaire (87, 108). En outre, Barankiewicz *et al.* (87), Rabe *et al.* (93), Page *et al.* (94) et Mignon *et al.* (108) insistent sur cette nécessité de confirmation du syndrome interstitiel par le scanner pulmonaire. Leur démarche diagnostique est fondée sur plusieurs arguments :

- 1.** La radiographie standard peut-être prise en défaut et ne pas révéler le syndrome interstitiel typique lorsque sa réalisation est trop précoce. En effet, le retard radiologique est compris entre 3 semaines selon Rabe *et al.* (93) et 6 à 8 semaines comme le rappellent Hauser *et al.* [111], Fraser *et al.* [112], Oh *et al.* [113], et Barankiewicz *et al.* [86]. Par ailleurs, certaines observations de la littérature attestent de véritables tuberculoses miliaires en rapport avec des hépatites granulomateuses (3, 12, 15, 28, 35, 39) ou des granulomatoses médullaires (51, 52) à radiographie pulmonaire normale. Ces constatations sont également rapportées par Munt *et al.* [114] chez 3 de leur 69 patients et par Proudfoot *et al.* [115] parmi 15 de leurs 40

patients souffrant de tuberculose miliaire. Ainsi, la sensibilité de la radiographie standard varie entre 53% selon Mert *et al.* [108] et 69% des cas selon Kwong *et al.* [116]

2. Les progrès actuels dont bénéficie la radiologie permettent l'acquisition hélicoïdale de coupes fines millimétriques avec reconstruction en intensité de projection maximale pour une définition optimale des micronodules [107]. Cette technique qui porte le nom anglo-saxon du « STS – MIP » pour Sliding Thin Slabs with Maximum Intensity Projection est signalée par Rabe *et al.* [92] dans leur observation du patient de 60 ans (50) et par Mignon *et al.* (108) chez leur patient de 76 ans. En effet, ces auteurs soulignent l'intérêt de cette technique pour une meilleure sensibilité diagnostique de la tuberculose miliaire dont l'aspect sur la radiographie standard est subtil et ils considèrent que cet examen doit être systématique devant toute symptomatologie évocatrice de tuberculose miliaire. Cette considération est importante parce que la tomодensitométrie classique sans coupes fines millimétriques haute résolution risque de révéler qu'une discrète miliaire micronodulaire dont l'aspect échappe au radiologue non averti. Cet exemple est représenté dans l'observation de Page *et al.* du patient de 75 ans (31) dont l'examen radiologique standard révèle une opacité alvéolaire basale droite de 3 cm x 5 cm de diamètre confirmée au scanner avec injection en coupes de 10 mm mais surtout un discret syndrome interstitiel micronodulaire fait de nodules de 2 à 3 mm de diamètre totalement négligé compte-tenu des facteurs de risque à type de tabagisme actif, d'hypertrophie prostatique et de TSV. L'association avec des adénopathies péricarinaires de 5 à 8 mm de diamètre fait évoquer une tumeur maligne secondaire disséminée par voie hématogène et/ou lymphatique et provoque la réalisation de la biopsie pulmonaire trans-thoracique. Son résultat est non contributif et elle se

complique d' un pneumothorax entraînant la réalisation d' une mini-thoracotomie avec thoracoscopie et médiastinoscopie. Cette technique assure le diagnostic de GC et élimine un processus métastatique carcinomateux. Ainsi, l' application d' un examen tomodensitométrique en coupes fines millimétriques haute résolution et de la technique du « STS – MIP » aurait certainement permis d' une part l' épargne de ces examens complémentaires invasifs au potentiel iatrogène d' autre part, une sensibilisation et une rapidité du diagnostic

3. Enfin, Mignon *et al.* [107] vont jusqu' à discuter le mécanisme physiopathologique de la miliaire pulmonaire en affirmant que l' aspect bien défini des micronodules ainsi que leur distribution diffuse et hazardeuse dans les lobules secondaires est très évocateur d' une dissémination hématogène du BCG. Le débat principal, qui est au centre de la discussion, porte sur le mécanisme de ces EIG systémiques : une hypersensibilité retardée de type IV est discutée depuis l' apparition de ces complications de sorte que la difficulté pour documenter l' agent microbiologique mycobactérien retrouvé en culture dans moins de 5% des cas justifie l' indication de la corticothérapie générale. Mignon *et al.* signalent qu' une hypersensibilité retardée de type IV se traduirait par des nodules centrolobulaires à contours flous, des plages en verre dépoli ou des phénomènes de perfusion en mosaïque qui signifient un processus inflammatoire local important. Cet aspect en verre dépoli est rapporté également par Mooren *et al.* [96] dans leur observation du patient de 75 ans (34). Cependant, Oh *et al.* [113], Hong *et al.* [109] et plus récemment Andreu *et al.* [110] décrivent dans leurs observations respectives de tuberculose miliaire des aspects en verre dépoli qui traduisent une inflammation intense qui est la traduction d' une multiplication active de l' agent microbiologique au sein des granulomes inflammatoires. Le résultat positif de la biopsie, pour la mise

en évidence de GC et surtout de BAAR à l' examen direct du patient de Oh *et al.*, atteste cet hypothèse [113]. Selon Hong *et al.* [109], cet aspect en verre dépoli s' accompagne cliniquement d' une dyspnée d' intensité variable et d' un syndrome ventilatoire obstructif comme dans l' observation de Audigier *et al.* (53). Notre observation nancéenne rapporte une dyspnée d' effort mais sans aspect en verre dépoli qu' il est logique de rapporter à la miliaire pulmonaire.

Sur le plan de la démarche intellectuelle, l' interprétation sémiologique des anomalies du scanner du patient de 75 ans de Page *et al.* (31) est pertinente. Les terrains sur lesquels apparaissent les TSV sont propices également au développement d' autres cancers lymphophiles ou au potentiel métastatique par voie hématogène comme le cancer du rein, du sein, le mélanome, de la thyroïde et du poumon. L' existence d' une lésion nodulaire voire macronodulaire associée à des adénopathies médiastinales fait discuter naturellement un processus tumoral malin.

La miliaire pulmonaire ne constitue pas une lésion spécifique : elle témoigne d' un mécanisme de dissémination hématogène certe mais dont l' origine peut être infectieuse (tuberculose miliaire, virale à cytomégalovirus et virus varicelle-zona, parasitaire à *Blastomyces dermatitidis*) ou tumorale en rapport avec des tumeurs hypervascularisées (cancer de la thyroïde, du rein, du sein et mélanome). Oh *et al.* [113] et Andreu *et al.* [110] décrivent l' aspect particulier de la miliaire tumorale en rapportant d' une part une taille nodulaire souvent supérieure à 5 mm de diamètre d' autre part, que la lésion macronodulaire correspondante à la tumeur primitive possède volontiers un modèle linéaire ou réticulé lié à l' envahissement par contiguité des structures bronchovasculaires de voisinage [110]. Par ailleurs, Oh *et al.* [113], Mert *et al.* [108] et Andreu *et al.* [110] signalent que des adénopathies hilaires et médiastinales sont

rencontrées en cas de tuberculose miliaire avec une fréquence variant de 5 [108] à plus de 60% [113].

Même si le bénéfice de la tomodensitométrie semble important en terme de sensibilité, la radiographie ne doit jamais être négligée pour autant parce que Smith *et al.* [78] insistent sur le risque de découverte fortuite d' anomalies radiologiques à type de syndrome interstitiel micronodulaire évocateur de miliaire pulmonaire et sur la nécessité de réaliser un suivi radiologique par des clichés réguliers compte-tenu de l' absence de signes généraux chez leur patient de 69 ans. En effet, l' examen clinique de ce patient clinique met en évidence des râles crépitants isolés (79).

L' ensemble de ces remarques souffre d' une certaine ambiguïté quant à l' identification précise de l' agent microbiologique responsable de ces EIG systémiques hépatiques et pulmonaires. Les observations cliniques, dont sont issus les aspects évocateurs radiologiques de tuberculose miliaire, concernent *Mycobacterium tuberculosis* qui possède une virulence plus importante que le BCG mais une présentation clinique quasi similaire. Sur le plan de la sémiologie radiologique, la différence semble tout aussi délicate et l' aspect de la lésion de consolidation correspondante au complexe primaire d' inoculation de tuberculose maladie n' est pas suffisant pour assurer un diagnostic différentiel positif pour *Mycobacterium tuberculosis*. Cette absence de spécificité justifie donc le recensement des différentes observations de miliaries pulmonaires liées au BCG pour tenter d' établir un modèle pathologique caractéristique d' espèce, assez reproductible, pouvant participer au diagnostic rapide et au traitement de cette complication dont les conséquences sont importantes : elle signifie l' arrêt de l' immunothérapie endovésicale et fait réserver le pronostic de la TSV.

7.1.1.7. Caractéristiques thérapeutiques et évolutives des EIG hépatiques et pulmonaires liés au BCG

Le cas clinique de Mr M se caractérise par une antibiothérapie associant 2 antituberculeux l' INH et la RMP à la posologie respective de 3 mg/kg/j et de 10 mg/kg/j pendant une durée de 3 mois ainsi qu' une corticothérapie générale à la posologie de 1 mg/kg/j d' équivalent prednisolone. L' évolution des manifestations cliniques est ainsi rapidement favorable et actuellement Mr M est en bonne santé, la TSV n' ayant pas récidivé. La prise en charge thérapeutique des complications hépatiques et pulmonaires de l' immunothérapie endovésicale souffre d' un manque de codification lorsque nous reprenons les observations de la littérature. Plus précisément :

1. Près de 87% des observations se caractérisent par la combinaison de plusieurs antituberculeux seuls ou associés à une corticothérapie générale (48/55 - 1-18, 20-25, 27-30, 32, 33, 34, 36, 38, 40-51, 53, 54, 55)

2. Près de 49% de combinaison d' antituberculeux sans corticothérapie générale sont rapportées (27/55 - 1, 2, 4, 6, 8-11, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 22, 25, 27, 29, 34, 46, 47, 48, 50, 51, 54, 55)

3. Près de 36% des observations associent un traitement antituberculeux et une corticothérapie générale (20/55 - 3, 5, 7, 12, 16, 24, 28, 30, 32, 35, 36, 38, 40-45, 53, 55)

4. Un peu plus de 5 % des patients sont traités par une corticothérapie générale seule (3/55 - 19, 39, 49)

5. Une observation de mycobactériémie est traitée par INH seul (26)

6. Deux observations sont d' évolution spontanément favorables (37, 52)

7. Quatre observations n' ont pas de données thérapeutiques détaillées (21, 23, 31, 35).

Les combinaisons d' antituberculeux associées ou non à une corticothérapie générale comprennent :

- 2 antituberculeux bactéricides (majeurs) : près de 42% des observations rapportent l' association INH + RMP (20/48 - 1, 2, 3, 5, 6, 8, 12, 17, 20, 34, 38, 40-44, 50, 51, 54, 55)
- 3 antituberculeux bactéricides (majeurs) : près de 8% des observations rapportent l' association INH + RMP + PZA (4/48 - 14, 18, 25, 30)
- 2 antituberculeux bactéricides et un antituberculeux bactériostatique : plus de 10% des observations rapportent l' association INH + RMP + EMB (5/48 - 15, 32, 45, 54)
- 4 antituberculeux : plus de 6% des observations soulignent l' association INH + RMP + PZA + EMB (3/48 - 11, 16, 22)
- 5 antituberculeux : l' observation de Mac Parland *et al.* prouve l' efficacité de l' association isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol et streptomycine (13)
- 1 antituberculeux majeur et un aminoside : 1 observation de Rawls *et al.* rapporte l' échec d' un traitement associant isoniazide, streptomycine remplaçant probablement trop rapidement l' association isoniazide, rifampicine (9)
- 3 antituberculeux et ciclosérine : dans plus de 6% des observations, l' efficacité de l' association INH + RMP + ciclosérine est notée par Sakamoto *et al.* (4) et Rawls *et al.* (10, 11) dans la prise en charge d' une part d' une pancytopénie fébrile et d' une hépatite biologique (4) d' autre part, de 2 sepsis sévère (10, 11).

D'autres associations plus originales sont représentées par :

- RMP + EMB + lévofloxacine dans l'observation de miliaire pulmonaire et d'hépatite biologique rapportée par Jasmer *et al.* (22)
- INH + EMB + PZA dans l'observation d'hépatite biologique avec présence de génome mycobactérien dans le sang pour l'observation de Tuncer *et al.* (27)
- INH + rifabutine + EMB + PZA dans l'observation de miliaire pulmonaire avec hépatite biologique de Iantorno *et al.* (29).

Dans 3 observations rapportées par Gargot *et al.* d'hépatites granulomateuses, le traitement comprend l'association non détaillée de 3 antituberculeux (46, 47, 48).

Les données disponibles concernant la durée de prescription de l'antibiothérapie sont rapportées dans près de 75% des observations (37/49 – 1, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 36, 38, 40-46, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 55) et elles sont manquantes dans 25% des cas (12/49 – 2, 3, 8, 9, 10, 11, 18, 20, 21, 23, 26, 47). Les résultats sont les suivants :

1. Dans près de 75% des observations (37/49 - 1, 4-7, 12-17, 22, 24, 25, 27-30, 32, 33, 34, 36, 38, 40-46, 48-51, 53, 54, 55), la durée moyenne de prescription de l'antibiothérapie avec ou sans corticothérapie générale est de 18 semaines \pm 13 semaines (maximum : 48 semaines, minimum : 1 semaine)

2. Pour près de 20% des observations, la durée moyenne est de 24 semaines (10/49 - 4, 16, 22, 24, 25, 28, 32, 34, 36, 54)

3. Pour près de 20% des cas, cette durée est de 12 semaines (10/55 - 27, 30, 40-45, 53, 55)

4. Pour près de 12% des cas, elle est de 4 semaines (6/49 - 5, 7, 38, 48, 49, 53)

5. Pour seulement près de 6% des observations, cette durée est de 48 semaines (3/49 - 13, 15, 33).

L' évolution clinique des observations, pour lesquelles la proposition d' une antibiothérapie antituberculeuse avec ou sans corticothérapie générale est faite, apparaît efficace à l' exception de 3 patients. Rawls *et al.* rapportent 2 observations de patients décédés d' un choc septique : l' observation du sujet âgé de 66 ans malgré une prophylaxie secondaire par INH pour les 2 dernières instillations parce qu' une fièvre (classe IIIA – cf. tableau N° 7) est apparue au court de l' instillation N°5 ainsi que l' observation du patient âgé de 63 ans (8, 9). La troisième observation est rapportée par Smith *et al.* (14) concernant le patient de 69 ans souffrant d' une miliaire pulmonaire avec granulomes caséifiés dont le décès survient après 2 semaines d' une association comportant 3 antituberculeux bactéricides (INH, RMP, PZA). Quatre précisions importantes sont à formuler :

1. Le patient de 70 ans voit son traitement par INH et RMP arrêté précocement compte-tenu de l' hépatite

2. Chez le second patient, l' association INH + RMP est préférée à INH + streptomycine compte-tenu d' une détresse respiratoire aiguë rattachée au syndrome de défaillance multiviscérale

3. Aucun des 3 patients n' a reçu de corticothérapie générale (8, 9)

4. Le BCG est résistant naturellement au PZA (8, 13, 14).

Sur le plan de la corticothérapie générale, l'association d'une corticothérapie générale au traitement antituberculeux est donc retrouvée dans près de 36% des cas, parmi lesquels le trio INH + RMP + corticoïdes apparaît dans 100% des cas. Pour les données disponibles de 16 observations (5, 7, 12, 16, 19, 30, 33, 36, 38-45, 53), la durée de prescription est en moyenne de près de 9 semaines \pm 5,4 semaines (maximum : 20 semaines ; minimum : 3 jours).

Sur le plan de l'évolution clinique, le taux de succès thérapeutique fondé sur les antituberculeux associés ou non à une corticothérapie générale est supérieur à 90%. Celui du traitement par antituberculeux seuls est proche de 90% et son taux de mortalité avoisine les 11%. En effet, 4 décès sont rapportés par Rawls *et al.* (8, 9), Smith *et al.* (14) et Kamphuis *et al.* (35) alors que leur patient reçoivent un traitement antituberculeux d'une part selon l'association INH + RMP pour Rawls *et al.* d'autre part, selon l'association INH + RMP + PZA pour Smith *et al.* Le décès du patient de l'observation de Kamphuis *et al.* n'est pas comptabilisé compte-tenu d'un choc septique confinant à une défaillance multiviscérale sur-aiguë et d'un simple traitement symptomatique du choc. La combinaison de la corticothérapie ne semble donc pas modifier l'évolution thérapeutique cependant lorsque la corticothérapie générale est utilisée seule ou associée au traitement antituberculeux, aucun décès n'est à déplorer. Son absence peut donc aggraver le pronostic dans les situations cliniques à risques : patient âgé, facteurs d'immunosuppression (diabète sucré, chimiothérapie intravésicale antérieure, sérologie du virus du SIDA) et surtout persistance de la fièvre comme dans l'observation de Smith *et al.* (14).

Notre observation comporte donc l'association de 2 antituberculeux majeurs et d'une corticothérapie générale comme l'avaient préconisés auparavant Israel-Biet *et al.* [99], Steg *et al.* [100], Audigier *et al.* [106], Thompson *et al.* [73] et Graziano *et al.*

[76]. Cette combinaison semble la plus efficace et la plus rationnelle comme l' ont démontré récemment Durek *et al.* dans leur étude sur la sensibilité du BCG aux antibiotiques en testant les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antituberculeux classiques (INH, RMP, rifabutine, ETM, PZA), des β -lactamines, des macrolides, des tétracyclines, des quinolones (norfloxacine, ciprofloxacine, ofloxacine), des sulfamides (cotrimoxazole), des nitrofuranes (nitrofurantoïne) et de la fosfomycine-trométamol [13, 14]. Les auteurs ont testé ces antibiotiques sur la sensibilité locale vésicale et générale systémique du BCG. Leurs résultats font ressortir que les antibiotiques les plus actifs sur le BCG, par ordre de CMI décroissantes (plus petite concentration d' antibiotique ne laissant que 99% de bactéries vivantes), sont au sein des antituberculeux :

1. La rifampicine ($< 0,031 \mu\text{g/ml}$), la rifabutine ($0,063 \mu\text{g/ml}$), l' isoniazide ($0,125 \mu\text{g/ml}$) et l' éthambutol ($2 \mu\text{g/ml}$)
2. L' ofloxacine ($< 0,031 \mu\text{g/ml}$) et la ciprofloxacine ($0,125 \mu\text{g/ml}$)
3. L' amikacine ($0,125 \mu\text{g/ml}$) et la streptomycine ($0,25 \mu\text{g/ml}$)
4. La clarythromycine ($0,25 \mu\text{g/ml}$).

En outre, les CMI élevées de la PZA ($> 800 \mu\text{g/ml}$) et de la ciclosérine ($> 16 \mu\text{g/ml}$) pour le BCG définissent une résistance naturelle. Par conséquent, la logique voudrait que la triple association classique d' antituberculeux INH, RMP, PZA, bactéricide ayant une action sur les bacilles intra et extra-cellulaires ne soit pas prescrite et que la ciclosérine ne le soit plus également compte-tenu d' une part de leur inefficacité théorique d' autre part, de leur toxicité réciproque rénale pour la PZA et neurologique pour la ciclosérine qui limite sa durée de prescription à 3 jours pour [72, 75].

L'histoire des EIG systémiques est remarquable par la fréquence de l'association à la PZA exclusivement rapportée par les auteurs anglo-saxons : Rawls *et al.* [75], Smith *et al.* [78], Palayew *et al.* [81], Kristjansson *et al.* [81], Jasmer *et al.* [85], Foster *et al.* [88], Tuncer *et al.* [89], Iantorno *et al.* [91], Rabe *et al.* [92], Elkabani *et al.* [95]. L'expérience française ne mentionne pas l'utilisation de la PZA.

Quatre explications peuvent être avancées :

1. Les travaux testant la sensibilité du BCG datent de 1999 avec les études de Durek *et al.* [13, 14]

2. La fréquence des hépatites (biologiques et granulomateuses) limite la prescription de l'INH et nécessite de combiner un autre antituberculeux majeur pour conserver une association bactéricide comme dans les observations de Rawls *et al.*, Jasmer *et al.*, Foster *et al.*, Tuncer *et al.*, Iantorno *et al.*, Rabe *et al.* et Elkabani *et al.* (11, 22, 25, 27, 29, 30, 33)

3. Les difficultés pour documenter le BCG dans ces observations d'EIG systémiques laissent planer un doute quant à une véritable tuberculose miliaire liée à *Mycobacterium tuberculosis* dont la sensibilité à la PZA est classique

4. Inversement, la présence de BAAR à l'examen direct d'un ECBC ou d'un LBA en faveur d'une tuberculose bacillifère impose logiquement la prescription d'une association bactéricide d'antituberculeux comme le prouvent les observations de Palayew *et al.* et de Kristjansson *et al.* (16, 18). L'absence de disponibilité d'examens de biologie moléculaire sensibles et rapides condamne la réadaptation secondaire de l'antibiothérapie probabiliste d'une mycobactérie puisque la technique PCR utilisée dans les observations de ces EIG hépatiques et pulmonaires est uniquement spécifique de genre par la sonde IS6110 et ne permet pas de lever le

doute quant à une infection à *Mycobacterium tuberculosis* (12, 17, 18, 24, 26, 27, 50).

L' utilisation de la ciclosérine était justifiée par sa capacité à inhiber la croissance du BCG au bout de 24 heures dans le modèle *in vitro* édifié par Lee *et al.* [117] alors que l' INH et la RMP nécessitent 2 à 7 jours pour exercer leur pouvoir bactéricide [118]. En outre, l' efficacité clinique de la ciclosérine prescrite sur 3 jours est rapportée premièrement par Sakamoto *et al.*, en 1989, dans l' indication d' une fièvre persistante avec pancytopénie et pneumopathie interstitielle (4) deuxièmement par Rawls *et al.*, en 1990, pour celle de 2 sepsis sévères survenus précocement 8 heures après l' instillation N°11 pour le patient de 65 ans et 12 heures après l' instillation N°3 pour le patient de 63 ans (10, 11).

L' efficacité de l' antibiothérapie seule n' est pas constante comme l' attestent les observations de Rawls *et al.* (8, 9) ainsi que celle de Smith *et al.* (14). En effet, le patient de Rawls *et al.* décède malgré une antibioprophylaxie par INH instaurée depuis la 3° instillation (8 – Données non rapportées). Dans l' observation de Smith *et al.* d' une miliaire pulmonaire avec GC sans documentation microbiologique particulière, le décès survient par infarctus du myocarde massif après 3 semaines d' une antibiothérapie associant 3 antituberculeux majeurs soient INH + RMP + PZA qui n' a pas permis de faire disparaître la fièvre ni le syndrome interstitiel pulmonaire (14). Ces complications systémiques léthales d' immunothérapie liée au BCG sont des arguments indirects pour la prise en compte d' un mécanisme d' hypersensibilité dans la physiopathologie des EIG systémiques liés au BCG.

Les observations respectives rapportées par Le Mense *et al.* (19) et Israel-Biet *et al.* (39) démontrent qu' hépatites granulomateuses et miliaires pulmonaires peuvent être

traitées par corticothérapie générale seule. De plus, les observations décrites par Smith *et al.* et de Le Mense *et al.* sont très superposables puisqu' il s' agit de 2 patients ayant 69 ans qui souffrent d' une miliaire pulmonaire mais traitée de façon radicalement différente. Certes, le décès du patient de Smith *et al.* n' est pas provoqué directement par l' EIG systémique mais la persistance d' un syndrome inflammatoire a pu dégradé une coronaropathie latente.

L' efficacité thérapeutique des corticoïdes résulte historiquement des observations d' Israel-Biet *et al.* (39) et de Le Mense *et al.* (19) qui démontrent que les manifestations hépatiques et pulmonaires résultent d' une hypersensibilité retardée de type IV pour plusieurs raisons :

1. L' absence de documentation d' agent infectieux dans les multiples prélèvements périphériques (ECBU, ECBC, ECBC post-LBA, examen histologique des biopsies hépatiques et pulmonaires, cultures sur milieux spécifiques des différents prélèvements anatomopathologiques)

2. La mise en évidence d' une alvéolite lymphocytaire (19, 37, 38, 39) avec respectivement un rapport lymphocytes T CD4/CD8 égal à 3 pour le patient âgé de 42 ans, égal à 7,5 pour celui âgé de 38 ans et à 7 pour le patient âgé de 70 ans selon Israel-Biet *et al.*

3. Des index accrus de prolifération des lymphocytes alvéolaires pour les patients âgés de 39 et 70 ans, pour les lymphocytes alvéolaires et sanguins du patient âgé de 70 ans et une sécrétion d' IL-2 augmentée en présence de protéines purifiées dérivées (PPD) du BCG qui correspondent à de la tuberculine et qui témoignent d' une réponse immunitaire à médiation cellulaire de type Th-1 (38, 39)

4. L'efficacité constante et rapide des corticoïdes sur ces manifestations hépatiques et pulmonaires (19, 37, 38, 39).

En outre, cette justification s'appuie sur les résultats anatomopathologiques des biopsies d'hépatites granulomateuses et de miliaires pulmonaires. Proctor *et al.* [79] et Scully *et al.* [90] montrent la présence de nombreux éosinophiles dans leurs cas d'hépatites granulomateuses (cf. chapitre 7.1.1.4) Audigier *et al.* [106] signalent un résultat histologique de pneumopathie granulomateuse allergique après biopsie chirurgicale de la miliaire pulmonaire. Cette efficacité est véritablement à prendre en compte lorsque les manifestations cliniques, persistantes sous antituberculeux, disparaissent dès l'administration de la corticothérapie générale. Cette évolution caractéristique d'une inefficacité relative des antituberculeux est remarquable dans les observations rapportées par Graziano *et al.* (12), Leebeek *et al.* (24), Scully *et al.* (28), Rabe *et al.* (30), Page *et al.* (31), Habscheid *et al.* (32), Elkabani *et al.* (33), Schattner *et al.* (36) et Audigier *et al.* (53).

L'observation d'hépatite granulomateuse de Molina *et al.* démontre que la fièvre qui persiste malgré l'association INH + RMP est en rapport avec un phénomène d'hypersensibilité retardée lorsque la corticothérapie générale, débutée après l'arrêt des antituberculeux, provoque une amélioration spectaculaire en 24 heures des signes généraux (49). Le terrain sur lequel est observée cette réponse thérapeutique est semblable à celui des patients de Israel-Biet *et al.* (38, 39) parce qu'il se caractérise par une prolifération des lymphocytes T CD4⁺ du sang circulant en présence de protéines tuberculiques. Le rapport initial lymphocytes T CD4/CD8 de 0,54 (normal : rapport lymphocytes T CD4/CD8 > 1) augmente à 1,21 plus de 3 mois après l'arrêt de la corticothérapie et de l'antibiothérapie ce qui rend compte d'une immunodépression

relative capable d' être inversée après stimulation du système immunitaire cellulaire par les superantigènes mycobactériens qui semblent véritablement responsables des manifestations clinique générales précoces à type d' hypersensibilité.

La démarche clinique et thérapeutique doit rester logique : devant une fièvre persistante, la priorité est donnée aux moyens mis en œuvre pour rechercher une étiologie infectieuse accessible à une antibiothérapie probabiliste à large spectre comprenant d' une part l' association d' une β -lactamine (uréidopénicilline) associée à un inhibiteur des β -lactamases (acide clavulanique) type ticarcilline + acide clavulanique (active sur *Pseudomonas aeruginosa* sécréteur de pénicillinase) ou d' une céphalosporine de troisième génération type ceftriaxone ou céfotaxime (active sur *Escherichia coli* sécrétrice de pénicillinases ou de TRI [pénicillinase de type TEM Résistante aux Inhibiteurs de β -lactamases]). Cette attitude thérapeutique empirique se justifie par la fréquence des cystites compte-tenu qu' elle est > 90 % selon Lamm *et al.* [4], Saint *et al.* [61] et entre 14 et 46% selon Debois *et al.* [5], et que le risque d' infections urinaires nosocomiales sur ces terrains immunodéprimés est majeur. Ainsi, l' indication d' une fluoroquinolone type ofloxacin est privilégiée depuis la démonstration de l' absence de perturbation de l' efficacité antitumorale du BCG dans l' étude récente *in vivo*, chez l' animal, de Durek *et al.* [119].

L' attitude déductive et rationnelle de débiter ou d' associer une corticothérapie générale à un traitement antituberculeux dépend de l' élimination d' une infection à mycobactérie du complexe tuberculeux et de l' évolution clinique du patient. Combiner d' emblée une corticothérapie générale et un traitement antituberculeux majeur par INH, RMP comme dans notre observation nancéenne est justifié depuis les observations de

Steg *et al.* d' hépatites granulomateuses traitées de façon spectaculaire en 3 mois par INH (5 mg/kg/j), RMP (10 mg/kg/j) et prednisolone (40 mg/j) [40-44]. Il s' agit donc d' une attitude empirique qui s' est ensuite généralisée, reprise par Gatfosse *et al.* (45), Thompson *et al.* (5), Palayew *et al.* (16) avec un taux de succès de 100%. Ces derniers auteurs rapportent l' observation d' une miliaire pulmonaire avec présence de BAAR dans les GNC et aux ECBC post-LBA ce qui renforce la justification de cette combinaison thérapeutique dont les antituberculeux constituent la base incontournable. De plus, les études *in vivo* menées chez l' animal par Lamm *et al.* et Koukol *et al.* [120] appuient cette attitude thérapeutique par la démonstration d' un taux de survie de 53% en cas de la triple association, de 25% avec INH et RMP et seulement de 10% en cas de prednisolone [118, 120]. En outre, De Haven *et al.* ont rapporté que la combinaison INH + RMP et prednisolone prolongeait la survie de leur souris par rapport à :

1. Une monothérapie par INH
2. Une bithérapie par INH + RMP
3. Une trithérapie par INH + RMP + éthambutol ou associant INH + RMP + ciclosérine
4. Une quadrithérapie par INH + RMP + ciclosérine + prednisolone ou INH + RMP + éthambutol + prednisolone [121].

La posologie moyenne de la corticothérapie générale (données non rapportées) est d' environ 60 mg/j et pour près de 50% des autres cas cas, la posologie est de 40 mg/j (5, 7, 12, 16, 19, 24, 28, 30, 32, 33, 36, 38-45, 49, 53). Cette posologie de 40 mg/j ($\approx 0,7$ mg/jg/j) est donc celle préconisée par Lamm *et al.* [3, 4] depuis les observations de Graziano *et al.* [76] et de Steg *et al.* [100].

7.2. LES COMPLICATIONS ARTICULAIRES LIEES AU BCG

Les complications articulaires liées à l'immunothérapie endovésicale par BCG sont rares et ne sont retrouvées que dans 0,5% des cas dans l'étude de Lamm *et al.* [4]. Pour les manifestations rhumatologiques de type polyarthrites, oligoarthrites et monoarthrites, seuls 29 EIG sur 42750 patients ont été recensés dans l'enquête IMMUCYST® ce qui correspond à près de 0,07% des observations. Cette fréquence est très inférieure à celles estimées par Belmatoug *et al.* [149], Allouc *et al.* [160], et Clavel *et al.* [156] qui estimaient la fréquence entre 0,5 – 5%.

La revue de la littérature internationale et nationale permet de référencer 48 observations de complications articulaires liées au BCG situées dans l'annexe (N°12 à 17). Nous proposons de reprendre dans ce chapitre l'ensemble des manifestations rhumatologiques qui nous permettrons de les classer en spondylarthropathies indifférenciées pour la plupart voire en arthropathies réactionnelles pour certaines et nous essaierons de comprendre le rôle du BCG dans le déclenchement de ce type d'EIG systémique. L'enjeu de ce chapitre est de tenter de tisser un lien physiopathologique direct entre les manifestations rhumatologiques et les EIG hépatiques et pulmonaires en démontrant que le BCG joue un rôle fondamental dans leur déclenchement.

7.2.1. CARACTERISTIQUES DE L' OBSERVATION NANCEENNE DE POLYARTHRITE LIEE AU BCG ; PLACE PAR RAPPORT AUX OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Nous proposons de détailler ces observations qui sont référencées selon chaque patient par un numéro d' observation et un numéro de bibliographie qui correspond aux auteurs (entre crochets). Chaque patient est caractérisé par son âge, son sexe et l' existence de facteurs de risque de complications systémiques comme cela est détaillé dans le chapitre des complications hépatiques et pulmonaires (cf. chapitre 7.1). Nous y précisons l' existence de facteur d' immunodépression comme la présence d' un diabète sucré et des antécédents rhumatologiques de type spondylarthropathie familiale conformément à la définition de l' European Study for Spondylarthropathy Group de 1991 (ESSG - cf. annexe N°13), de tuberculose pulmonaire à *Mycobacterium tuberculosis* et de corps étrangers à type de prothèse articulaire chirurgicale. La colonne clinique comporte le motif d' hospitalisation dans les services de rhumatologie, celles mentionnant « nombre d' instillations » et « intervalles libres » sont identiques au chapitre traitant des complications hépatiques et pulmonaires et concernent le nombre total d' instillations qu' ont reçu les patients et l' intervalle de temps avant le début de la symptomatologie entre la première instillation de BCG (1°nombre) et la dernière instillation (nombre entre parenthèses). Le tissu prélevé concerne des éléments de l' articulation comme le liquide articulaire, la membrane synoviale et l' os spongieux ou la sphère urogénitale comme l' épididyme. L' isolement microbiologique concerne les techniques habituelles pour rechercher une preuve directe du BCG comme nous l' avons définis dans le chapitre précédant. Les colonnes « liquide articulaire » et « membrane synoviale » précisent les caractéristiques cytologiques (liquide articulaire) et histologiques (membrane synoviale) de l' articulation prélevée. Les radiographies standards signalent l' existence de pincements et/ou d' érosions de l' articulation

périphérique ou axiale au niveau du rachis. La colonne « HLA » précise si les groupes HLA B27, DR1, DR2, DR3 ou DR4 sont rapportés compte-tenu de leur fréquence respective dans les arthrites réactionnelles (HLAB27), le lupus érythémateux aigu disséminé (HLA DR1 et DR2) et dans la maladie rhumatoïde (HLA DR3 et DR4). La colonne « traitement » signale l'efficacité des AINS, de la corticothérapie générale ou des antituberculeux. Enfin, la colonne « évolution » mentionne l'efficacité du traitement instauré ainsi que la durée permettant la restitution *ad integrum* des signes cliniques.

7.2.1.1. Caractéristiques d'âge, de sexe et facteurs de risque des patients

7.2.1.1.1. Caractéristiques d'âge

L'observation de Mme B concerne une jeune femme âgée de 46 ans, l'âge moyen des patients est de 63 ans \pm 12 ans (maximum : 90 ans, minimum : 38 ans).

7.2.1.1.2. Caractéristiques de sexe

Sur les 48 observations recueillies dans la littérature, 43 concernent des hommes (1-7, 9-12, 14, 15, 16, 19, 20, 22-48) et 5 des femmes (8, 13, 17, 18, 21) selon un sexe ratio homme/femme de 8,6/1.

7.2.1.1.3. Caractéristiques des facteurs de risque

Notre observation nancéenne se distingue par l'absence de circonstance à risque d'EIG. Cette donnée n'apparaît pas dans les observations de complications articulaires parce que dans près de 44% des cas, aucun facteur de risque urogénital n'est retrouvé (21/48 - 1, 8-14, 23, 26-32, 38, 45-48) et que dans près de 56% des cas cette caractéristique n'est pas précisée (27/48 - 2-7, 15-22, 24, 25, 33-37, 39-44). Van Thiel *et al.* rapportent un antécédent de tuberculose pulmonaire commune et pleurale, 20 ans avant de débiter les instillations endovésicales, chez un patient âgé de 48 ans (4).

Sur le plan rhumatologique des antécédents de spondylarthrite ankylosante (SPA) sont signalés par Price *et al.*, Belmatoug *et al.* et Thépot *et al.* pour leurs patients respectifs (10, 34, 43) et Queiro *et al.*, Shoenfeld *et al.* et Schmidt *et al.* signalent respectivement un antécédent de psoriasis dans leurs observations respectives (12, 19, 40). Shoenfeld *et al.* notent une polyarthrite rhumatoïde séropositive (positivité du test de Waaler-Rose et au latex) chez leur patient âgé de 51 ans (20). Guerra *et al.* et Clavel *et al.* rapportent respectivement un antécédent de diabète sucré non insulino-dépendant chez leur patient (14, 45). Enfin, l'existence de corps étrangers est notée chez Guerra *et al.* à type de prothèse de hanche gauche (15) et chez Chazerain *et al.*, à type de prothèse totale du genou gauche (38).

7.2.1.2. Caractéristiques du nombre d' instillations et intervalles libres

La symptomatologie clinique de Mme B débute après la 6^o instillation avec un intervalle libre de 5 semaines entre la première instillation et de quelques heures suivant la dernière instillation. La revue de la littérature démontre que les premières manifestations cliniques sont rapportées en moyenne au bout de 8 instillations ± 7 instillations pour les données disponibles puisque pour les patients de Missioux *et al.* (43) et de Miossec *et al.* (45), cette information manque.

Le délai d' apparition des premiers signes cliniques est de 20 semaines (maximum de 106 semaines ; minimum de 2 semaines) par rapport à la première instillation de BCG et de près de 52 jours (soient 7,5 semaines – maximum : 448 jours ou 64 semaines ; minimum : 1 jour) par rapport à la dernière instillation (nombre entre parenthèses). Cependant, ces données sont absentes dans 7 observations (2, 6, 13, 21, 37, 43, 44).

Le détail du début des symptômes par rapport au schéma instillatoire est le suivant :

1. Pour près de 77% des observations, les manifestations cliniques débutent au cours du schéma d' induction instillatoire 6 + 3 (36/47 - 1, 2, 3, 5-12, 14-17, 20, 22-25, 27, 31-34, 36-40, 42, 44-47)

2. Pour près 60% des observations, elles sont rapportées au cours des 6 premières instillations (28/47 - 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14-17, 20, 22, 25, 27, 32, 33, 34, 36, 38, 42, 44-47) ce qui correspond à la phase d' induction du schéma thérapeutique défini par Lamm *et al.* (1, 2).

3. Près de 21% des EIG systémiques articulaires apparaissent au cours du traitement d' entretien (10/47 – 4, 13, 18, 19, 21, 26, 28, 29, 30, 35).

L' intervalle de temps entre la dernière instillation et le début des manifestations cliniques est :

- 1.** De 1 mois dans près de 71% des observations (35/49 – 1, 3, 4, 5, 7-12, 16-20, 22-27, 30, 33-36, 38-42, 45-49)
- 2.** De 15 jours dans près de 60% des cas (29/49 - 1, 3, 5, 7-12, 16, 17, 20, 23, 25, 26, 27, 33-36, 38-42, 46-49)
- 3.** De 48 heures dans près de 40% des cas (20/49 - 1, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 16, 17, 25, 34, 38-42, 46-49)
- 4.** De moins de 24 heures dans près de 20% des cas (10/49 - 1, 5, 11, 12, 16, 34, 38, 42, 46, 48)
- 5.** De quelques heures dans près de 10% des cas (5/49 - 7, 17, 39, 41, 49).

Enfin, Pancaldi *et al.* et Schmidt *et al.* rapportent un délai d' apparition des symptômes cliniques respectivement de quelques minutes et de quelques jours (8, 40).

Nous rapportons 8 observations historiques d' ostéoarthrites septiques qui se distinguent des autres manifestations rhumatologiques. Ces 8 observations sont les seules observations de complications articulaires liées au BCG. Une observation attentive de leurs caractéristiques d' apparition mérite donc d' être réalisée parce qu' elles possèdent des similitudes.

L' âge moyen de survenue est de 73 ans \pm 13 ans , elles se manifestent en moyenne après plus de 11 instillations (maximum 20 ; minimum 6). Leur intervalle libre est respectivement en moyenne de près de 37 semaines \pm 22 semaines par rapport à la première instillation de BCG et de près de 191 jours \pm 166 jours soient près de 27

semaines ± 24 semaines par rapport à la dernière instillation de BCG. Pour les spondylodiscites, les intervalles sont encore plus importants avec une moyenne de près de 52 semaines ± 24 semaines par rapport à la première instillation et de près de 235 jours ± 173 jours soient près de 33 semaines ± 25 semaines par rapport à la dernière.

7.2.1.3. Caractéristiques cliniques et concept des arthropathies liées au BCG

Notre observation nancéenne décrit un tableau de polyarthrite aiguë relativement symétrique sans fièvre ni altération de l'état général. L'inflammation touche les petites articulations des mains au niveau des ATM, des poignets, des MCP des 2°, 3° et 4° doigts et des MSP des 2° et 3° rayons des pieds. Il s'y associe une déformation « en saucisse » du 2° orteil droit nommée dactylite. Cette atteinte rhumatologique se singularise par (1) l'absence de pincement des interlignes articulaires et d'érosion des surfaces articulaires (2) son développement sur un terrain génétique particulier par la présence du groupage HLA B27. Son évolution est marquée dans un premier temps par une réponse thérapeutique rapidement favorable en 48 heures sous AINS et dans un second temps par une reprise des manifestations rhumatologiques au bout de 2 mois de traitement par AINS qui ne répondent pas à une monothérapie par INH. Par ailleurs, l'INH est responsable de troubles cognitifs réversibles à son arrêt. Finalement, la récurrence inflammatoire est traitée efficacement par la prescription d'un nouvel AINS.

7.2.1.3.1. Les signes généraux

La fièvre accompagne régulièrement les manifestations rhumatologiques. Elle est présente dans près de 52% des observations (25/48 – 1-5, 7, 8, 9, 11, 12, 16, 17, 19, 23-26, 32, 34, 35-38, 45, 46, 47). L'altération de l'état général est plus rare parce que elle n'est rencontrée que dans moins 5% des observations (2/48 – 8, 30). L'association fièvre et altération de l'état général ne sont rapportées que dans moins de 5% des observations par Pancaldi *et al.* et Onur *et al.* (2/48 - 8, 16). D'une part l'absence de fièvre est observée dans 12 observations (10, 13, 14, 21, 22, 27-31, 48) d'autre part, l'absence d'altération de l'état général est signalée dans près de 67% des cas (32/48 - 1, 2, 3, 5, 6, 7, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 17-29, 31, 32, 37, 38, 45-48). Le binôme fièvre-altération de l'état général n'apparaît pas dans près de 19% des cas (9/48 – 13, 20, 21, 22, 27, 28, 29, 31, 48). Cependant, les données cliniques ne sont pas disponibles (ND) en ce qui concerne la fièvre dans près de 20% des cas (10/48 – 6, 18, 20, 33, 39-44) et concernant l'altération de l'état général dans près de 30% des cas (14/48 – 4, 6, 10, 20, 33-36, 39-44).

7.2.1.3.2. Manifestations rhumatologiques

Quarante sept observations de manifestations articulaires liées au BCG sont extraites de la revue de la littérature nationale et internationale en incluant également le cas de Mme B. Le recueil des données cliniques consiste à noter les manifestations articulaires qui ont motivé les hospitalisations dans les services de rhumatologie. Nous avons tenu compte des atteintes monoarticulaires, oligoarticulaires (< ou = à 3 articulations) ou polyarticulaires (> ou = 4 articulations) pour classer les observations.

Nous avons intégré l'existence de signes d'entésopathie (atteinte inflammatoire des moyens d'union passifs de l'articulation : ligaments, capsules et synoviale) selon les critères de classification des spondylarthropathies de Amor *et al.* (cf. annexe XIII) [161] et de Dougados *et al.* pour le « The European Spondylarthropathy Study Group » de 1991 (ESSG – cf. annexe XIV) [162]. Nous rapportons 3 patients aux antécédents personnels et/ou familiaux de psoriasis vulgaire dont la spondylarthropathie peut être rattachée à un rhumatisme psoriasique selon les critères de Fournier *et al.* (cf. annexe XV - 11, 18, 39) [165]. En outre, 2 patients possèdent une spondylarthrite ankylosante connue depuis plusieurs années avant l'apparition de manifestations rhumatologiques périphériques (9, 42). Dans la rubrique « clinique », nous mentionnons également la présence d'une hépatite biologique parce que la co-morbidité d'une hépatite granulomateuse vraie et/ou d'une miliaire pulmonaire (cf. chapitre 7.1) n'est nullement rapportée. Par la suite, dans le chapitre suivant nous établissons la classification des manifestations rhumatologiques liées au BCG selon des rhumatismes inflammatoires reconnus dans la spécialité et qui sont les suivants :

1. Les spondylarthropathies indifférenciées définies selon les critères de Amor *et al.* [162] et de Dougados *et al.* Elles comprennent également les cas de spondylarthrites ankylosantes, de rhumatismes psoriasiques et d'arthrites réactionnelles [163]. L'arthrite réactionnelle est définie par l'existence d'une monoarthrite ou d'une oligoarthrite touchant volontiers les membres inférieurs et par l'apparition dans le mois qui précède l'arthropathie d'un épisode de diarrhée aiguë fébrile ou d'infection des voies urogénitales en rapport avec les bactéries arthritogènes classiques de tropisme digestif (*Salmonella typhi murium, enteritidis* ; *Shigella flexneri* ; *Yersinia enterocolitica, pseudo-tuberculosis* ; *Campylobacter*

jejuni) et de tropisme uro-génital (*Chlamydiae trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*) selon Amor *et al.* et Dougados *et al.*

2. Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ou syndrome uréthro-conjonctivo-synovial défini par Reiter *et al.* durant la première guerre mondiale [164]

3. Les rhumatismes inflammatoires qui comportent un atteinte articulaire relativement symétrique de type polyarthrite rhumatoïde avec fréquente positivité du test de Waaler-Rose et/ou au latex mais qui ne comportent pas de lien avec le groupe HLA B27

4. Les rhumatismes inflammatoires qui s' apparentent à la polyarthrite aiguë oedémateuse bénigne du sujet âgé ou « Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema » (RS3PE syndrome) définis par Mac Carty *et al.* en 1985 [167]

5. Les ostéoarthrites septiques qui correspondent aux atteintes articulaires infectieuses périphériques ou axiales (spondylodiscites) pour lesquelles la culture du prélèvement biologique identifie *Mycobacterium bovis* ou *Mycobacterium bovis* BCG

6. Les rhumatismes inflammatoires non classés (RINC) pour lesquelles l' atteinte rhumatologique ne rassemble ni les critères des spondylarthropathies indifférenciées ni ceux de la polyarthrite rhumatoïde ou d' une ostéoarthrite septique.

7.2.1.3.2.1. Caractéristiques articulaires et cliniques des complications rhumatologiques liées au BCG

Les complications articulaires de l'immunothérapie endovésicale liée au BCG se répartissent de la façon suivante :

- 1.** Les monoarthrites sont présentes dans près de 6% des observations (3/47 - 4, 13, 37)
- 2.** Les oligoarthrites sont observées dans près de 23% des observations (11/47 - 3, 5, 6, 10, 16, 21, 31, 32, 38, 41, 45)
- 3.** Les polyarthrites dans près de 56% des cas (26/47) dont près de 34% de polyarthrites symétriques (16/47 - 2, 11, 12, 15, 17, 19, 20, 22, 24, 33, 34, 35, 42, 44, 46, 47) et près de 21% de polyarthrites asymétriques (10/47 - 1, 7, 8, 9, 14, 18, 23, 25, 36, 43).

Les observations de Schmidt *et al.* [152] et de Missioux *et al.* [153] se caractérisent par un tableau de rachialgies et de lombalgies inflammatoires (39, 40) typique d'une spondylarthropathie indifférenciée définie par Amor *et al.* [161] et Dougados *et al.* [162]. Trois observations de spondylarthropathies peuvent être rattachées à un rhumatisme psoriasique selon les critères de Fournier *et al.* : elles sont rapportées par Queiro *et al.* (somme des critères = 11 - 11), Shoenfeld *et al.* (somme des critères = 13) et par Schmidt *et al.* (somme des critères = 13).

Deux observations correspondent à des manifestations rhumatologiques périphériques d'une spondylarthrite ankylosante connue : elles sont décrites par Price *et al.* (9) et par Thépot *et al.* (42).

Par ailleurs, 4 observations sont en faveur d' une spondylodiscite L4-L5 (26), D11-D12 (27), D12-L1 (28) et L2-L3 (30) et 1 observation décrit une spondylite D12 (29).

Les articulations touchées par ces complications sont :

- 1.** L' épaule dans plus de 10% des observations (4/47 - 1, 2, 15, 24, 44)
- 2.** Le coude dans plus de 8% des cas (4/47 - 4, 7, 15, 21)
- 3.** Le poignet dans près de 26% des cas (12/47 - 2, 7, 11, 15, 20, 22, 23, 36, 42, 44, 46, 47)
- 4.** Les MCP dans près de 15% des cas (7/47 - 7, 11, 15, 20, 24, 46, 47)
- 5.** Les IPP dans près de 20% des cas (9/47 - 7, 8, 9, 15, 16, 18, 20, 21)
- 6.** Les hanches dans près de 13% des cas (6/47 - 2, 3, 9, 13, 15, 24)
- 7.** Le genoux dans plus de 55% des cas (26/47 - 2, 5, 7-12, 14, 16, 18, 20, 22-25, 31-34, 36, 37, 42, 44-46)
- 8.** Les chevilles dans près de 34% des cas (16/47 - 5, 7, 8, 12, 15, 21, 23, 25, 32, 33, 34, 36, 42, 43, 44, 46)
- 9.** Les MSP dans près de 13% des cas (6/47 - 11, 20, 36, 43, 46, 47)
- 10.** Les ATM dans près de 13% des cas (6/47 - 10, 14, 22, 23, 24, 45)
- 11.** Enfin, les déformations des « orteils en saucisse » ou dactylites se rencontrent dans près de 9% des cas (4/47 - 3, 14, 25, 47).

Les IPD ne sont jamais touchées. Les entésiopathies sont signalées dans près de 15% des cas (5/47 - 5, 7, 18, 25, 45) : l' atteinte achilléenne l' est dans 3 observations (5, 18, 45). Les pygalgies (douleurs des articulations sacro-iliaques) sont notées dans 2

observations (3, 40). Les lombalgies inflammatoires se retrouvent dans près de 13% des cas (6/47 – 9, 36, 39, 40, 42, 45).

La pleurésie et la péricardite ne sont rapportées que dans 1 observation (35). La conjonctivite est présente dans près de 23% des observations (11/47 – 5-8, 12, 16, 32, 36, 44, 45, 46,) et l'uvéïte dans moins de 9% des cas (4/47 – 9, 12, 39, 40). L'urétrite est présente dans près de 6% des cas (3/47 – 7, 16, 32), la prostatite dans 1 observation (21) et l'épidydimite dans 2 observations (34, 35). La balanite circinée est notée dans près de 6% de cas (3/47 – 5, 6, 21). La kératodermie palmo-plantaire qui constitue la forme tardive et cutanée du syndrome de Fiessinger-Leroy Reiter [167] est rapportée dans l'observation de Torres *et al.* (5). La pustulose palmo-plantaire multiloculaire spongiforme décrite par Barber est aussi une kératodermie rencontrée dans le psoriasis et sa distinction avec le syndrome de Fiessinger-Leroy Reiter est difficile [167]. Elle est signalée dans l'observation de Faus *et al.* (6). Un psoriasis vulgaire n'est observé que dans 1 cas clinique (39).

Les recherches d'ACAN, d'anti-DNAn, d'anti-ENA et de facteur rhumatoïde sont négatives dans toute les observations (données non rapportées) sauf pour le facteur rhumatoïde dans l'observation de PA symétrique de Shoefeld *et al.* (20). le groupe HLA B27 est signalé dans près de 42% des cas (20/47 – 3, 4, 7, 9, 10, 12, 14, 16, 22, 25, 32, 33, 36, 38-43, 47) ce qui est nettement moins important que les estimations de Clavel *et al.* [156] et de Buchs *et al.* [166] qui évaluent respectivement la fréquence de l'association entre 56 et 61% des cas. Cette fréquence se rapprochent donc plutôt de celle déterminée par Debois *et al.* qui l'évaluent entre 30 et 50% (5). Le groupe HLA DR1 est rapporté dans 2 observations (3, 12), DR3 dans 1 observation (33), DR4 dans 2 observations (2, 9), DR7 dans 1 observation (23) et B7 également (22). Par ailleurs, le

groupe HLA B27 est absent dans près de 19% des observations et non disponible dans près de 28% des cas dont près de 90% des observations d'ostéoarthrite septiques (13/47 – 4, 11, 13, 15, 17, 18, 19, 20, 26-30) et dans près de 18% des rhumatismes inflammatoires non classés (2/11 – 8, 12).

Sur le plan biologique, la cytolysé hépatique apparaît seulement dans 5 observations (4, 7, 25, 38, 44) mais la fonction hépatique n'est pas mentionnée dans les autres observations à l'exception de celle de Bartolome Pacheco *et al.* qui rapportent une fonction hépatique normale (25).

7.2.1.3.2.2. Regroupement syndromique des manifestations articulaires liées au BCG

Le tableau clinique de notre observation nancéenne correspond à celui d'une spondylarthropathie indifférenciée selon les critères de Amor *et al.* avec un total de points égal à 6 (cf. annexe XIII). En accord avec les définitions préalablement établies, nous pouvons distinguer :

1. Près de 53% de spondylarthropathies selon les définitions de Amor *et al.* [161] et de Dougados *et al.* [162] (25/47 - 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 16, 18, 21, 25, 32, 33, 34, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 47). En outre, le syndrome de Fiessinger-Leroy Reiter n'est présent que dans près de 6% des cas (6/47 – 5, 6, 7, 16, 21, 32) mais 24% des observations correspondent à des spondylarthropathies indifférenciées. Quatre spondylarthropathies sont classées selon les critères de Dougados *et al.* (14, 40, 41, 47)

2. Près de 23% de rhumatismes inflammatoires non classés (11/47 - 1, 8, 12, 15, 17, 22, 23, 24, 31, 35, 44)

3. Près de 6% de polyarthrites symétriques type polyarthrite rhumatoïde (3/47 – 15, 19, 20)

4. Une observation de polyarthrite sub-aiguë oedémateuse bénigne du sujet âgé décrite par Mouly *et al.* [158] chez un patient âgé de 65 ans. Il s'agit de la seule observation à ce jour qui rapporte ce type de rhumatisme inflammatoire compliquant l'immunothérapie endovésicale par BCG sur un terrain à priori non disposant parce que le groupe HLA est de type B27 et non B7 comme la plupart des syndromes RS3PE [158]

5. Enfin, nous dénombrons près de 17% d'infections ostéoarticulaires prouvées à *Mycobacterium bovis* ou *Mycobacterium bovis* BCG (8/47 – 4, 13, 26-30, 37). Trois observations d'ostéoarthrites septiques périphériques touchant d'une part le coude (3) d'autre part, une prothèse de hanche (13) et de genoux (37) qui sont rapportées respectivement par Van Thiel *et al.* [125], Guerra *et al.* [134] et Chazerain *et al.* [151]. Cinq observations comportent une atteinte du rachis axial avec d'une part 4 spondylodiscites L4-L5 (26), D11-D12 (27), D12-L1 (28) et L2-L3 (30) rapportées respectivement par Katz *et al.* [143], Fishman *et al.* [144], Civen *et al.* [145] et Aljada *et al.* [147] d'autre part une spondylite D12 (29) décrite par Morgan *et al.* [146].

Sur le versant immunologique, le groupe HLA B27 est noté de la façon suivante :

1. Près de 67% des syndromes de Fiessinger-Leroy Reiter sont HLA B27+ (4/6 – 7, 13, 21, 32)
2. Les spondylarthropathies sont B27 + dans 87,5% des cas (14/16 – 2, 3, 10, 14, 25, 33, 34, 36, 38-43, 47), les spondylarthrites dans 100% des cas (2/2 – 9, 42), les rhumatismes psoriasiques dans près de 30% des cas cependant le groupage HLA n' est pas spécifié dans les 2 autres observations (1/3 – 39)
3. Près de 18% des RINC possèdent le groupage HLA B27 (2/11 – 8, 12)
4. Dans 1 observation d' ostéoarthrite septique rapportée par Chazerain *et al.* (37).

7.2.1.4. Caractéristiques cytologiques et histologiques des tissus prélevés

Notre patiente n' a pas bénéficié de prélèvement articulaire ce qui est le cas dans près de 55% des cas (26/47). A l' opposé, un prélèvement articulaire est rapporté dans près de 42% des observations (20/47 – 1, 4, 5, 7, 10, 12, 14, 16, 18, 22, 23, 24, 25, 31, 33, 36, 38, 42, 44, 45, 46) et concerne l' articulation du genoux dans 100% des cas, la cheville dans l' observation de Pardalidis *et al.* à propos du patient âgé de 50 ans (23), la hanche dans celle de Guerra *et al.* concernant le cas de la surinfection de prothèse totale (13).

L' analyse cytologique du liquide articulaire est disponible dans 85% des observations (17/47 – 1, 4, 5, 7, 10, 12, 14, 16, 22, 23, 24, 25, 33, 36, 42, 45, 46) et non mentionnée dans 4 observations (18, 31, 38, 45). Il s' agit d' un liquide inflammatoire dont la cellularité moyenne est de 23 giga/l (maximum 64 giga/l ; minimum 1,2 giga/l) à

prédominance de polynucléaires (PNN) avec un taux moyen de 83% ±7%. Pour près de 35% des observations, la cellularité liquidienne n' est pas connue (6/17 – 10, 16, 23, 24, 25, 33), sa composition qualitative est absente dans l' observation de Torres *et al.* (5) et est de nature lymphocytaire dans celle de Faus *et al.* (6). Enfin, Clavel *et al.* rapportent l' observation d' une polyarthrite symétrique HLA B27 (-) non classée dont la cellularité du liquide synovial (articulation ponctionnée non précisée) est de type mécanique (< 1 giga/l).

L' os spongieux est choisi comme cible biopsique dans 7 des 8 observations d' ostéoarthrites septiques à l' exception de celle de Van Thiel *et al.* (4). Des granulomes caséifiés (13, 26, 28, 29) et non caséifiés (13, 26) sont observés dans près de 86% des cas et sont absents dans l' observation de spondylodiscite de Aljada *et al.* (30). L' analyse histologique n' est pas disponible dans l' observation de prothèse de genoux surinfectée de Chazerain *et al.* (37).

La membrane synoviale est prélevée seulement dans 5 observations rapportées par Torres *et al.* (5), Pancaldi *et al.* (7), Smith *et al.* (12), Goupille *et al.* (31) et Thépot *et al.* (42). L' analyse histologique est en faveur d' une synovite aiguë (5, 7, 31, 42) et chronique (12) non spécifique dont l' étude des profils de sécrétion des cytokines membranaires montre des similitudes avec la polyarthrite rhumatoïde (12). Sur le plan historique, seuls Smith *et al.* ont étudié ces profils de sécrétions des cytokines au niveau de la membrane synoviale par des biopsies successives planifiées le jour de l' hospitalisation de la patiente de 70 ans puis à 3 mois et à 8 mois. Les résultats sont les suivants :

1. Au moment de l' hospitalisation : un abondant infiltrat de PNN est noté prédominant sur celui des lymphocytes avec une sécrétion en rapport d' IL-1 β et d' IL-1ra qui correspond à une cytokine pro-inflammatoire et au récepteur antagoniste de l' IL-1 (autre puissante cytokine pro-inflammatoire)

2. A 3 mois : un infiltrat nettement moins inflammatoire, appauvri en PNN et plus riche en lymphoplasmocytes. Un important taux de TNF- α est mesuré

3. A 8 mois : un important contingent de fibrose synoviale peu-cellulaire et des fragments cartilagineux sont mis en évidence. L' absence de sécrétion cytokinique est observée (12).

L' analyse immunohistochimique du liquide articulaire et de la membrane synoviale des arthropathies liées au BCG est rapportée dans 3 observations par Hughes *et al.* (1), Smith *et al.* (12) et Bartolome Pacheco *et al.* (25). Sur le plan historique, Hughes *et al.* font la description, en 1988, d' une synovite aiguë non spécifique riche en lymphocytes T CD4+ et T CD8+ mais dépourvue de lymphocytes B [122]. Smith *et al.* sont les seuls auteurs à avoir étudié à ce jour les profils de sécrétion cytokiniques au niveau de la membrane synoviale d' une arthropathie liée au BCG. Leurs conclusions sont semblables à celles de Hughes *et al.* : ils constatent un important contingent de cellules inflammatoires où prédominent les PNN à la première biopsie de membrane synoviale qui correspond à la découverte de l' arthropathie liée au BCG [133]. Cet élément n' est pas spécifié par Hughes *et al.*

L' analyse la plus aboutie sur les profils immunophénotypiques est apportée par Bartolome Pacheco *et al.* Les auteurs ont étudié les phénotypes des récepteurs (cytométrie de flux) des lymphocytes T CD4+ et T CD8+ de l' articulation du genou et

du sang périphérique au moment de la constitution de la spondylarthropathie et après 4 mois de rémission. Leurs résultats sont les suivants :

1. La composition du liquide synovial est riche en granulocytes (PNN) et en lymphocytes T CD4+ et T CD8+ avec un rapport lymphocytes T CD4/CD8 de 2,95 alors que ce rapport est inférieur à 1 dans le sang périphérique

2. La population de lymphocytes T CD4+ de phénotype CD45 Ro est significativement plus importante dans le liquide synovial que dans le sang périphérique

3. La différence majeure se situe au niveau des lymphocytes T CD8+ dont les phénotypes sont significativement différents entre ceux des lymphocytes T CD8+ synoviaux et sanguins

4. Cette différence phénotypique se confirme au niveau de leur régions hypervariables avec de nombreuses variations qui traduisent des profils de reconnaissance antigénique radicalement différents

5. Les index de prolifération entre lymphocytes T CD4+ et CD8+ sanguins, étudiés chez le patient et le sujet sain en présence de BCG, de tuberculine, de la protéine hsp-60 (protéine du choc thermique 60 ou « heat shock protein »), de l'anatoxine tétanique, montrent que les lymphocytes T CD4+ sanguins ne sont stimulés qu'en présence de la protéine hsp-60 alors que ni le BCG sous sa forme native ni la tuberculine ou l'anatoxine tétanique ne peuvent stimuler les lymphocytes T CD4+. Aucun de ces différents antigènes ne peut stimuler les lymphocytes T CD8+ sanguins du patient alors que ces derniers sont stimulables chez le sujet contrôle en présence du BCG et de la protéine hsp-60

6. L' apparente anergie des lymphocytes T CD8+ sanguins du patient est réversible en présence de l' IL-2 et des différentes protéines antigéniques, en particulier hsp-60 à l' exception de l' anatoxine tétanique.

Au total, à l' exception des cas d' ostéoarthrites septiques, la plupart des ponctions-drainages à l' aiguille fine et les biopsies synoviales se caractérisent par la stérilité des ED et des cultures sur milieux spécifiques solides (Löwenstein-Jensen, Löwenstein-Coletsos et Middlebrock) et par l' absence de granulome épithélioïde et giganto-cellulaire au niveau de la membrane synoviale.

Sur les 5 observations d' hépatites biologique (4, 7, 25, 38, 44), la ponction-biopsie hépatique est réalisée dans l' observation de Pancaldi *et al.* (7) qui ne retrouvent pas d' hépatite granulomateuse et dans celle de Smith *et al.* (38) qui prouvent l' association entre manifestations articulaires et granulomatose hépatique. Par conséquent, cette association entre anomalies hépatiques et articulaires semblent rares sous réserve de données non disponibles dans près de 87% des observations.

7.2.1.5. Caractéristiques microbiologiques

Depuis la première observation de Hughes *et al.* [123], les tentatives d' isolement et d' identification du BCG sont vaines jusqu' à ce que historiquement, Van Thiel *et al.* [125] rapportent, en 1992, le premier cas d' ostéoarthrite septique périphérique touchant le coude lié au BCG qui est identifié sur ses caractères biochimiques (4). Chazerain *et al.* [151] signalent, en 1993, le premier cas d' ostéomyélite à type de surinfection de prothèse chirurgicale au niveau du genou lié au BCG identifié en culture sur ses

caractères biochimiques et sur l'antibiogramme (37). Le second cas de surinfection de prothèse survient en 1994 lorsque Guerra *et al.* [134] utilisent la technique de fluorescence à l'auramine pour mettre en évidence la présence de BAAR et identifient le BCG sur ses caractères biochimiques en culture de la première biopsie osseuse chirurgicale (13).

Sur le plan des complications rachidiennes, la première observation de spondylodiscite septique liée au BCG est rapportée en 1992 par Katz *et al.* [143]. Les autres observations historiques de spondylites et/ou spondylodiscites surviennent en 1993, 1998, 1999 et Abu-Nader *et al.* [168] signalent, en 2002, le 6^o cas mondial de spondylodiscite de niveau T6-T7 liée au BCG qui est identifié sur ses caractères biochimiques (non rapporté). Les examens directs avec la coloration de Ziehl-Neelsen ne sont positifs que chez Katz *et al.* (26) et Civen *et al.* (28). L'utilisation de la technique PCR associée à une hybridation spécifique par sonde DNA MTC est utilisée par Fishman *et al.* (27), Civen *et al.* (28) et Aljada *et al.* (30) sur l'os spongieux et le sang périphérique (28) par Civen *et al.* L'agent microbiologique identifié est *Mycobacterium bovis* par Katz *et al.* sur ses caractères biochimiques non détaillés et *Mycobacterium bovis* BCG sur ses caractères biochimiques (28, 30) grâce à l'antibiogramme (28, 30) ou à la chromatographie haute pression (27, 28, 29).

Nous remarquons que le détail des techniques d'identification manque d'homogénéité pouvant prêter à confusion. Seuls Civen *et al.* et Aljada *et al.* détaillent le caractère niacin (-), nitrates (-) et la sensibilité au TCH cependant, Aljada *et al.* nous séduisent par la rigueur de leur démarche clinique et scientifique pour identifier le BCG : la spécification faite du caractère niacin et nitrates (-) et la sensibilité au TCH précisée, ils ajoutent le caractère résistant au PZA. La remarque principale à formuler pour l'ensemble des auteurs de spondylodiscites est qu'aucun des auteurs ne précise la

sensibilité à la ciclosérine alors qu'elle est le seul caractère discriminant sur le plan de l'identification biochimique du BCG par rapport à *Mycobacterium bovis*. Seuls Civen *et al.* [145] rapportent l'observation d'une mycobactériémie avec 3 hémocultures qui permettent l'isolement et l'identification du BCG (28). La mise en évidence de BAAR et l'identification du BCG sur ses caractères biochimiques sont réalisées par Belmatoug *et al.* [149] sur un nodule épидидymaire dans le cadre d'un tableau de spondylarthropathie B27+ (34).

L'écueil de la difficulté d'identification du BCG est toutefois contourné par la technique HPLC dans les observations respectives de Fishman *et al.* (27), Civen *et al.* (28), Morgan *et al.* (29) et de Aljada *et al.* (30).

Sur le plan des techniques de biologie moléculaire, Pardalidis *et al.* (24), Bartolome Pacheco *et al.* (25) et Clavel *et al.* (44) utilisent la PCR DNA MTC sur le liquide articulaire. Ces derniers l'utilisent aussi sur le sang périphérique et l'urine mais sans succès.

En résumé, les constatations relatives à l'isolement et l'identification d'une mycobactérie dans les complications rhumatologiques sont les suivantes :

1. La recherche de BAAR est positive dans près de 13% des observations d'arthropathies dans lesquelles liquide articulaire et de la membrane synoviale sont prélevés (4/30) mais dans 50% des observations d'ostéoarthrites septiques (4/47 – 13, 26, 28, 34)

2. La technique de la PCR DNA MTC est réalisée dans 6 observations : 2 observations de RINC (23, 44), 1 observation de spondylarthropathie indifférenciée (25) et 3 observations de spondylodiscites (27, 28, 30). Elle est toujours négative lorsqu'elle est appliquée au liquide articulaire pour les rares observations dans lesquelles cette technique est appliquée (23, 25, 44), aux hémocultures dans la seule

observation de la revue de la littérature (44). Ainsi, sa sensibilité globale est de 50% mais atteint 100% des cas lorsqu' elle est utilisée dans les observations de spondylodiscites (27, 28, 30)

3. *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium bovis* BCG sont identifiés dans près de 19% de toutes les observations d' arthropathies liées au BCG (9/47 – 4, 13, 26-30, 34, 37) et plus spécifiquement, dans près de 17% des cas au sein des arhrites septiques (8/47 – 4, 13, 26-30, 37).

L' isolement et l' identification de *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium bovis* BCG s' effectuent dans 25% des observations au cours des 9 premières instillations (2/8 – 27, 37) et en particulier entre la 6^o et la 8^o instillation mais jamais au cours des 6 premières instillations. Au cours du traitement d' entretien, cette identification se produit pour 75% des ostéoarthrites septiques (4, 13, 26, 28, 29, 30). En outre, 80% des observations de spondylites et/ou de spondylodiscites se produisent au cours du traitement d' entretien (4/5 - 26, 28, 29, 30).

7.2.1.6. Caractéristiques radiologiques

Les constatations radiologiques standards des articulations touchées par l' inflammation de notre patiente sont strictement superposables à celles des observations de la littérature et ce caractérisent par l' absence de pincement des interlignes articulaires et l' absence d' érosion des surfaces articulaires.

Ces constatations sont vraies pour les articulations périphériques à 2 exceptions près :

1. L' observation de Price *et al.* à propos d' une spondylarthropathie indifférenciée avec des érosions au niveau des surfaces articulaires des IPP sur un terrain génétiquement prédisposé par la présence du groupe HLA B27 et surtout DR4 (9)

2. L' observation de Belamatoug *et al.* d' un tableau clinique de pondylarthropathie B27 + marquée par des polyarthralgies des 2° et 3° MSP dont les clichés radiographiques prouvent l' érosion des surfaces articulaires (32).

Les modifications discrètes des atteintes articulaires périphériques contrastent avec :

1. les lésions ostéolytiques des ostéoarthrites septiques périphériques et axiales

2. Les lésions radiologiques des cas de spondylarthropathies.

Dans un premier temps, Van thiel *et al.* décrivent le pincement de l' interligne huméro-radial et huméro-ulnaire 9 mois après le début du traitement antituberculeux par INH + RMP (4). Guerra *et al.* et Chazerain *et al.* décrivent les aspects radiologiques d' ostéomyélite dans leurs observations de prothèses surinfectées (13, 37).

Les modifications radiologiques rachidiennes sont rapportées dans les observations de spondylites et/ou de spondylodiscites septiques liées au BCG. Le pincement discal et l' érosion des plateaux vertébraux adjacents sont notés dans toutes les observations de spondylodiscites (26, 27, 28, 30). L' IRM confirme le diagnostic dans toutes les observations en montrant l' œdème osseux non spécifique ainsi que la discite en séquences SE pondérées T2 et SE pondérées T1 + C (gadolinium) (26, 27, 28) et affirme celui de spondylite dans l' observation de Morgan *et al.* alors que la

radiographie standard retenait le diagnostic de tassement vertébral post-traumatique (29). La sensibilité de la tomodensitométrie en coupes osseuses et de l'IRM assurent le diagnostic associé d'épidurite (26, 28, 29, 30) et d'abcès du psoas (100% à gauche – 28, 30) grâce à leur coupes axiales.

Dans un second temps, la description est faite d'une sacroiliite stade I bilatérale par Puett *et al.* (9) et Miossec *et al.* (43) et d'une sacroiliite stade III bilatérale par Price *et al.* selon la classification de Forestier [169]. Pour mémoire, cette classification comprend 4 stades :

- 1.** Stade 0 : articulations sacro-iliaques normales
- 2.** Stade I : érosion et pseudo-élargissement des berges sacro-iliaques (traduction du processus inflammatoire qui touche l'enthèse)
- 3.** Stade II : pincement de l'interligne articulaire et condensation (= ostéosclérose des berges sacro-iliaques)
- 4.** Stade III : ankylose ou synostose des articulations sacro-iliaques (= fusion des berges qui traduit le stade cicatriciel d'ossification de l'enthèse).

7.2.1.7. Caractéristiques thérapeutiques et évolutives des EIG rhumatologiques liés au BCG

Notre observation nancéenne se caractérise par une réponse thérapeutique rapidement favorable sous AINS en moins de 48 heures ce qui constitue un critère diagnostique majeur de spondylarthropathie selon Amor *et al.* [161]. Cependant, la revue de la littérature nationale et internationale fait état d' une certaine hétérogénéité en ce qui concerne précisément cette prise en charge thérapeutique. En effet, concernant les observations de spondylarthropathies définies selon les critères de Amor *et al.* [161] et de Dougados *et al.* [162] (cf. chapitre 7.2.1.3.2), l' attitude thérapeutique de proposition d' un AINS apparaît dans près de 67% des cas (20/30 - 1, 3, 5-12, 25, 31, 32, 38-43, 47). Les principes généraux de prise en charge des spondylarthropathies sont rappelés en annexes XVI et XVII. En outre, selon le type de spondylarthropathies considéré les propositions thérapeutiques sont les suivantes :

1. Les syndromes de Fiessinger-Leroy Reiter sont traitées par AINS seuls dans près de 67% des cas (4/6 – 5, 6, 7, 32). Les observations de Hogarth *et al.* (16) et de Shoenfeld *et al.* (21) sont traitées respectivement par INH + corticothérapie générale et corticothérapie générale seule

2. Les observations de spondylarthropathies sont traitées par AINS dans près de 80% des cas (12/15 – 3, 9, 10, 11, 25, 38-43, 47). Puett *et al.* associent l' INH + RMP (3). Pour le reste, le méthotrexate est utilisée par Shoenfeld *et al.* (18), l' INH + RMP + corticoïdes par Belmatoug *et al.* (33), la corticothérapie générale seule par Neshier *et al.* (36), l' INH seule par Milas *et al.* (45) et la chirurgie (orchidectomie) par Belmatoug *et al.* (34). Les modalités thérapeutiques ne sont pas détaillées dans l' observation de Oschsenkühn *et al.* (2). Hammadeh *et al.* associent une corticothérapie générale aux AINS (10)

3. Les RINC sont traités par AINS dans près de 72% des cas (8/11 – 1, 8, 12, 15, 17, 22, 23, 24, 31, 35, 44). L'ensemble des spondylarthropathies indifférenciées est traité par AINS (6/7 – 1, 8, 10, 12, 31, 38). Neumayr *et al.* utilisent l'association INH + corticoïdes (17) et Belmatoug *et al.* emploient celle par INH + RMP + corticoïdes (35)

4. Le groupe des rhumatismes inflammatoires apparentés à la polyarthrite rhumatoïde est traité par AINS + chloroquine par Onur *et al.* (15), méthotrexate et hydroxychloroquine par Shoenfeld *et al.* (19, 20).

Par ailleurs, l'ensemble des ostéoarthrites septiques documentées se distingue par l'indication d'un traitement antituberculeux dont le binôme INH + RMP constitue le « gold-standard ». La durée moyenne de prescription est de 11 mois pour les observations d'ostéoarthrites périphériques (maximum : 24 mois, minimum : 4 mois) et de 12 mois pour les observations de spondylodiscites en sachant que Katz *et al.* (26) et Fishman *et al.* (27) ne fournissent pas la durée de leur traitement.

En résumé, les AINS sont utilisés dans plus de 55% des observations (26/47 – 1, 3, 5-12, 14, 22-25, 31, 32, 38-44, 46, 47). Ils sont seuls dans près de 96% des cas (22/23 – 1, 5-9, 11, 12, 22-25, 31, 32, 38-44, 47) et en association avec :

- 1.** Une corticothérapie générale dans 4 observation (10, 11, 14, 46)
- 2.** L'INH et RMP dans une observation (3)
- 3.** La chloroquine dans une observation (15)
- 4.** La sulfasalazine dans une observation (32).

La durée moyenne de prescription d' un AINS est de 13 semaines (maximum : 48 semaines ; minimum : 2 semaines) avant l' obtention d' une réponse thérapeutique favorable.

La corticothérapie générale est prescrite dans près de 23% des cas (11/47 – 10, 11, 14, 16, 17, 20, 21, 33, 35, 36, 46). Elle est seule dans près de 18% des observations (2/11 - 21, 36) ou en association avec :

- 1.** les AINS (cf. ci-dessus) (2)
- 2.** L' INH dans 2 observations (16, 17)
- 3.** L' INH et la RMP dans 2 observations (33, 35)
- 4.** L' hydroxychloroquine dans une observation (20).

La durée moyenne de prescription des corticoïdes est de 23 semaines (maximum : 48 semaines, minimum : 2 semaines).

Les antituberculeux sont prescrits dans près de 30% des observations (14/47 – 3, 4, 13, 16, 17, 26-30, 33, 35, 37, 45). Leurs combinaisons sont les suivantes :

- 1.** INH + RMP dans près de 57% des cas (8/14 - 4, 13, 26-30, 37)
- 2.** INH + RMP + corticoïdes dans moins de 5% des cas (2/47 - 33, 35)
- 3.** INH + RMP + AINS dans une observation (3)
- 4.** INH + corticoïdes dans moins de 5% des observations (2/47 - 16, 17).

L' INH est utilisée seule dans 1 observation de spondylarthropathie rapportée par Milas *et al.* (45).

La durée moyenne de prescription des antituberculeux seuls ou en association est de 30 semaines \pm 29 semaines (maximum : 96 semaines, minimum : quelques jours). Elle est de 24 semaines dans 17% des cas (13, 35), de 48 semaines dans 17% des cas (28, 30), supérieure à 48 semaines dans 17% des cas (29, 37) et elle est de 12 semaines dans 17% des observations (17, 45).

L' évolution est marquée par une rechute des symptômes rhumatologiques 2 mois après le début des premières manifestations cliniques en ce qui concerne notre observation nancéenne. Cette reprise évolutive répond rapidement à une nouvelle prescription d' AINS en sachant que Mme n' a pas bénéficié du traitement par méthotrexate ni sulfasalazine. La revue de la littérature permet de distinguer 2 autres observations pour lesquelles l' évolution clinique se fait également en 2 temps. Ces 2 observations remarquables sont rapportées par Pancaldi *et al.* (7) et Milas *et al.* (45). En effet, Pancaldi *et al.* décrivent un syndrome de Fiessinger-Leroy Reiter dont le traitement comprend initialement l' association INH + RMP + corticoïdes dont l' efficacité partielle n' est observée qu' au niveau de la conjonctivite et de la dysurie. L' ensemble des manifestations articulaires répond aux AINS sur une période de 6 mois. Milas *et al.* signalent le cas d' une spondylarthropathie qui répond partiellement à la corticothérapie générale et complètement à une monothérapie antituberculeuse par INH pendant 3 mois. Considérant le dogme clinique que le traitement de référence des spondylarthropathies est constitué par les AINS selon Sabilia *et al.* [169], nous pouvons dégager quelques remarques issues des prescriptions thérapeutiques des observations de la revue de la littérature :

1. Dans le groupe des syndromes de Fiessinger-Leroy Reiter, nous remarquons que seules 3 observations rapportent les AINS en première intention de traitement (5, 6, 32). Pancaldi *et al.* remarquent l'inefficacité de l'association INH + RMP + corticoïdes (100 mg/j d' équivalent prednisolone) suivie d' une réponse rapidement favorable aux AINS indiqués pour une hépatite biologique. A l' inverse, Hogarth *et al.* (16) et Shoenfeld *et al.* (21) signalent l'inefficacité des AINS en première intention de traitement avec une efficacité de la corticothérapie générale seule (30 mg/j d' équivalent prednisolone – 21) ou en association à l' INH (20 mg/j d' équivalent prednisolone)

2. Dans le groupe des spondylarthropathies, l' utilisation des AINS en première intention n' est rapportée que dans 6 observations (9, 25, 38, 39, 43, 47). Ils manquent d' efficacité dans 4 observations (18, 33, 36, 45) dans lesquelles ils sont remplacés respectivement par le méthotrexate (18), l' association INH + RMP + corticoïdes (1 mg/kg/j d' équivalent prednisolone - 33) et une corticothérapie générale (30 puis 60 mg/kg/j d' équivalent prednisolone - 36). L' observation de Milas *et al.* (45) se distinguent des autres par l' utilisation associée de la corticothérapie générale en première intention (dosage non disponible) suivie d' une combinaison entre l' INH + corticoïdes (30 mg/j d' équivalent prednisolone). Belmatoug *et al.* (34) rapportent l' inefficacité de l' association INH + RMP et la remarquable évolution clinique de leur patient après orchidectomie sur orchépididymite liée au BCG. Par ailleurs, les AINS sont associés dans 5 observations d' une part à l' INH + RMP (3) d' autre part, aux corticoïdes (9, 10, 11, 14)

3. Au sein des RINC, l' efficacité des AINS en première intention de traiter et employés seuls est notée que dans 4 observations (22, 23, 24, 31) et en seconde

intention pour 3 observations (1, 8, 12) alors que pour ces dernières, l' échec thérapeutique a consisté respectivement dans l' emploi des corticoïdes seuls (10 mg/j d' équivalent prednisolone - 1) ou en association avec l' INH (30 mg/j d' équivalent prednisolone - 8) ou à faible doses avec les corticoïdes (12). Les AINS sont employés seuls dans 4 observations (22, 23, 24, 31) ou en association avec les corticoïdes dans 2 observations (9, 10). L' utilisation des AINS à forte posologie est rapportée par Smith *et al.* (12) avec 150 mg d' indométacine alors que ces auteurs constatent l' absence d' efficacité des corticoïdes par voie orale (30 mg/j d' équivalent prednisolone) et parentérale intraveineuse (1 g/j de méthylprednisolone). L' échec des AINS est noté dans 2 observations avec la nécessité par l' association INH + RMP (44) et par l' INH en monothérapie pendant 3 mois compte-tenu d' une association inefficace avec les corticoïdes (17).

L' absence de décès lié à l' atteinte rhumatologique en elle même est importante à signaler dans toutes les observations d' arthropathie liées au BCG. Seuls Guerra *et al.* font remarquer le décès par carcinome pulmonaire à petites cellules de leur patient diabétique non insulino-dépendant ayant reçu un cycle de 12 séances de chimiothérapie hebdomadaire à la Mitomycine C et qui attestent de la seule prothèse de hanche surinfectée à BCG connue à ce jour. Les auteurs soulignent, au passage, l' extrême immunodépression cellulaire du terrain sur lequel se sont développées ces complications.

Enfin, l' évolution sur le plan rhumatologique de ces EIG est caractérisée par une bonne réponse au traitement et surtout par la rareté de leur potentiel destructeur. En effet, les érosions des surfaces articulaires s' observent dans 1 cas de spondylarthropathie HLA B27+ mais aussi DR4+ (9) qui est rapporté dans 60% des

polyarthrites rhumatoïdes [170] et dans 1 cas de syndrome de Fiessinger-Leroy Reiter HLA B27+ (31). Pour le reste des observations, aucune destruction articulaire n' est rapportée ce qui est en accord avec les définitions de Amor *et al.* et de Dougados *et al.* [161, 162].

8. TRAITEMENT DES EFFETS INDESIRABLES GRAVES LIÉS AU BCG

L'histoire de la maladie de nos deux observations nancéennes prouvent les difficultés de la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Cela est dû à l'absence de marqueurs biologiques, microbiologiques sensibles et surtout spécifiques qui affirmeraient ou infirmeraient précisément le diagnostic microbiologique. Le manque de clarté concernant le cadre nosologique des arthropathies liées au BCG et en particulier le concept d'arthrite réactionnelle entretient l'ambiguïté dans le choix entre des thérapeutiques anti-inflammatoires (AINS et corticoïdes) et les antituberculeux. La revue de la littérature focalise notre attention sur cette hétérogénéité de prise en charge thérapeutique des EIG systémiques touchant le foie, les poumons et le squelette osseux. Les difficultés de traitement de ces EIG sont également liées à la méconnaissance précisément de ces complications compte-tenu de leur rareté. En effet, Debois *et al.* rapportent ces EIG systémiques dans moins de 1% des cas [5, 65]. Cependant, l'histoire de ces hépatites granulomateuses, des miliaries pulmonaires et autres arthropathies liées au BCG doit nous faire garder à l'esprit leur potentiel létal (cf. observations : 8, 9, 13, 34). A l'inverse, elles ont un lien direct avec la fièvre qui est unanimement rencontrée dans les essais cliniques par Lamm *et al.* [4] dans 2,9% des cas, Saint *et al.* [66] dans 2% (fièvre de classe IIIA) à 11% (fièvre de classe IA) des cas et par Debois *et al.* [5, 65] dans moins de 1% (fièvre de classe IIIA) à 31% (fièvre de classe IA). Les observations issues de la revue de la littérature rapportent une fièvre dans 78% des cas au cours des hépatites granulomateuses et des miliaries pulmonaires, et dans plus de 50% des arthropathies liées au BCG (cf. chapitres : 7.1.1.3 et 7.2.1.3.1).

La rareté de ces EIG ne doit pas faire oublier aux cliniciens la nécessité de dépister avec rigueur tout épisode fébrile au décours du schéma instillatoire d'induction

compte-tenue que la déclaration des EIG systémiques se produit au cours de la phase d'induction du schémas instillatoire (6 + 3) d' une part dans 65% des cas d' hépatites granulomateuses et de miliaires pulmonaires d' autre part, dans 77% des observations d' arthropathies liées au BCG (cf. chapitres 7.1.1.2 et 7.2.1.2). Depuis l' enquête IMMUCYST®, la prise en charge thérapeutique et surtout prophylactique des effets indésirables liés au BCG constitue une avancée considérable dans l' observance et l' acceptation du traitement en caractérisant les circonstances favorisantes, en particulier les instillations traumatisantes, qui prédisposent au risque d' EIG systémiques. La codification de leur prise en charge apparaît nettement dans le rapport de cette enquête et doit être parfaitement connue de tous les cliniciens (urologues, internistes, infectiologues, rhumatologues, oncologues et pharmaciens). Nous proposons de détailler le traitement de ces effets indésirables dans ce chapitre et en annexe XVI et XVII.

8.1. TRAITEMENT CURATIF DES EFFETS INDESIRABLES

8.1.1. TRAITEMENT DES EFFETS INDESIRABLES LOCAUX-REGIONAUX

Deux situations sont importantes à connaître selon l' intensité et la durée des symptômes cliniques. Leur gravité s' accroît avec la poursuite du traitement comme l' ont démonté les observations de la littérature de sorte qu' un traitement symptomatique associant parasymphicolytiques, antispasmodiques, antalgiques et ±AINS est suffisant dans la plupart des cas [7]. Cette attitude thérapeutique est plausible pour les effets indésirables de classe I et II définis selon Saint *et al.* (cf. tableau N°7).

La prise en charge diagnostique doit être limitée et rationnelle de sorte que l'ECBU est systématiquement réalisé et interprété dans les 24 heures afin de ne pas sous-estimer la cystite bactérienne et ne pas attribuer trop facilement les symptômes urologiques de la cystite à l'étiologie chimique. Il n'est pas nécessaire non plus de suspendre les instillations de BCG.

La persistance des symptômes cliniques et en particulier une fièvre qui dure au-delà de 48 heures doit être surveillée sur le plan de sa tolérance tensionnelle, neurologique (risque de syndrome confusionnel et de crise convulsive) et rénale (risque d'insuffisance rénale aiguë), et doit faire l'objet d'hémocultures sur milieu usuels aérobie et anaérobie mais aussi spécifiques des mycobactéries (Isolator®). Une crase sanguine, une radiographie pulmonaire et un bilan hépatique seront réalisés.

Le rapport de l'enquête IMMUCYST® préconise de ne pas attendre les résultats de l'ECBU et de débiter une monothérapie par INH (5 mg/kg/j) jusqu'à résolution complète de la symptomatologie. Les constatations de Durek *et al.* [13, 14] doivent encourager les cliniciens dans la prescription d'une antibiothérapie par ofloxacine en cas de fièvre de haut grade (classe III : > 39°C pendant au moins 12 heures ou > 38,5°C pendant au moins 48 heures). Cette attitude est préconisée également par Chopin *et al.* depuis le congrès annuel d'urologie tenu en novembre 2001 [7]. La BCG-thérapie est suspendue jusqu'à résolution complète des symptômes. La reprise des instillations est réalisée en diminuant les posologies de moitié ou au 1/3 selon les résultats encourageant de Pagano *et al.* [171] et surtout de Martinez-Pineiro *et al.* [172]. En effet, ces derniers auteurs démontrent une efficacité comparable de la posologie diminuée au 1/3 du BCG (27 mg *versus* 81 mg) en terme de récurrence et surtout de progression et une absence d'effets indésirables mineurs ou modérés avec une fréquence diminuée des suspensions ou

arrêt des instillations. Cependant, la fréquence des EIG ne diminue pas et ne semble pas répondre à un effet dose classique du BCG [172].

La suspension de l'immunothérapie est indiquée systématiquement en cas de symptômes se prolongeant au delà d'une semaine ce qui correspond à la définition d'un effet indésirable de classe III selon Saint *et al.* (cf. tableau N°7). Cette mesure s'accompagnera également de la recherche d'une complication septique de type granulomateuse par la réalisation d'un examen clinique complet : prise de température, prise de TA, examen du tégument à la recherche d'une vasculite leucocytoclasique comme dans l'observation de Schattner *et al.* (36), hépatomégalie, râles crépitants, arthropathies devant des polyarthralgies. Une NFS-plaquettes, un temps de Quick (TQ), un temps de céphaline activée (TCA), un dosage du fibrinogène, une fonction rénale (urée, créatinine plasmatique), une fonction hépatique (ASAT, ALAT, PAL, bilirubine et γ -GT), des hémocultures (milieux usuels et spécifiques) et une radiographie pulmonaire complèteront systématiquement la prise en charge diagnostique. L'introduction d'un traitement antituberculeux bactéricide au moyen de 2 antituberculeux majeur est licite et recommandée selon l'association INH (5 mg/kg/j) + RMP (10 mg/kg/j). L'addition de l'EMB (20 mg/kg/j) est justifiée en cas d'abcès caséux et masses granulomateuses du rein. Les fluoroquinolones (ofloxacin - 400 mg/j) seront privilégiées pour leur pouvoir bactéricide équivalent à celui des antituberculeux majeurs de façon à diminuer rapidement l'inoculum initial et éviter un passage systémique du BCG. La durée des antibiotiques est de 3 mois pour les orchio-épididymites et les prostatites et de 6 mois pour les abcès du rein d'après Lamm *et al.* [4] et Debois *et al.* [5, 65].

8.1.2. TRAITEMENT DES EIG SYSTEMIQUES

La stratégie thérapeutique est ici de taille et pose le problème d'emblée de l'intérêt d'associer des corticoïdes aux antituberculeux. La revue de la littérature montre les antituberculeux sont incontournables compte-tenu que le BCG est d'une part identifié dans près de 18% des cas d'hépatites granulomateuses et de miliaires pulmonaires d'autre part, qu'il est responsable d'ostéoarthrites septiques dans près de 17% des observations d'arthropathies (cf. chapitres 7.1.1.5 et 7.2.1.5). Ainsi, les antituberculeux sont justifiés d'emblée :

1. Seuls dans près de 49% des cas d'EIG hépatiques et pulmonaires selon la combinaison INH + RMP dans 42% des cas ou en association avec les corticoïdes dans près de 36% des cas et selon une durée moyenne de 18 semaines \pm 13 semaines

2. Seuls dans près de 30% des cas d'arthropathies liées au BCG selon la combinaison INH + RMP dans près de 57% des observations ou en association avec les corticoïdes dans seulement moins de 5% et selon une durée moyenne de 30 semaines \pm 29 semaines.

Les corticoïdes sont justifiés seulement en cas d'évolution clinique défavorable et/ou de phénomènes dysimmunitaires ne répondant pas à un traitement antituberculeux à bonnes posologies ayant une activité reconnue contre le BCG. La revue de la littérature illustre cette démarche depuis les décès survenus pendant un traitement antituberculeux même le plus bactéricide qu'il soit d'après Rawls *et al.* [75] et Smith *et al.* [78]. De plus, Molina *et al.* parviennent à démontrer l'inefficacité du traitement antituberculeux selon une bonne association (INH + RMP), à bonnes posologies et pendant une durée en théorie suffisante (1 mois). Ils signalent l'évolution rapidement

favorable après l' introduction des corticoïdes et l' arrêt des antituberculeux [103]. L' apport bénéfique secondaire des corticoïdes au traitement antituberculeux jugé insuffisant est défendu par Graziano *et al.*, Leebeek *et al.*, Scully *et al.*, Rabe *et al.*, Habscheid *et al.*, Elkabani *et al.*, Schattner *et al.*, Molina *et al.* et Audigier *et al.* [76, 87, 90, 92, 94, 95, 98, 103, 106]. L' absence de décès au cours de la combinaison antituberculeux + corticoïdes relayée par l' apport des études in vivo chez l' animal de Koukol *et al.* [120] et de De Haven *et al.* [121] nous influence dans le choix de cette combinaison. Dès lors, comme nous l' avons vu précédemment les corticoïdes sont associés aux antituberculeux dans près de 36% des observations d' hépatite granulomateuses et de miliaires pulmonaires pour une durée moyenne de 9 semaines $\pm 5,4$ semaines selon une posologie moyenne de 40 ou 60 mg/j d' équivalent prednisolone. Au cours des arthropathies, la corticothérapie est utilisée seule dans près de 23% des cas pendant une durée moyenne de 23 semaines ou en association avec les antituberculeux dans seulement moins de 5% des observations.

La prise en charge thérapeutique des phénomènes dysimmunitaires immuno-allergiques dépend de la démarche diagnostique entreprise pour éliminer une infection de type granulomateuse et de toutes les techniques biologiques dont nous disposons pour confirmer ou infirmer la présence d' une mycobactérie du complexe tuberculeux. Les cultures stériles de prélèvements biologiques suspects constituent le « gold-standard » de l' absence de complication granulomateuse de type tuberculose miliaire et autorise l' emploi en seconde intention des AINS ou des corticoïdes. Cette démarche diagnostique doit rester à l' esprit de tous les cliniciens prescrivant le BCG ou ayant en charge la surveillance d' une immunothérapie endovésicale par BCG. Les recommandations de l' enquête IMMUCYST® sont les suivantes :

1. Traitement antihistaminique \pm AINS en première intention devant un rash cutané, des arthralgies, une polyarthrite associée ou non à une conjonctivite et/ou une uvéite

2. La combinaison INH + RMP pendant 3 mois si les symptômes persistent

3. La reprise des instillations est évaluée en fonction du rapport bénéfice/risque et selon une réduction des doses définie selon Martinez-Pineiro *et al.* [172].

8.2. TRAITEMENT PREVENTIF DES EIG SYSTEMIQUES

La prévention des EIG systémiques est capitale parce qu'elle conditionne la poursuite de l'immunothérapie endovésicale. Cependant, Saint *et al.* sensibilisent les cliniciens à un certain degré d'effets indésirables locaux-régionaux. Une leucocyturie $>$ ou $=$ à $1,65 \times 10^5/\text{ml}$ est corrélée à un statut libre de récurrence mais implique nécessairement des effets indésirables de classe II (cf. chapitre 5.2). Par ailleurs, la méta-analyse de Saint *et al.* montre que l'apparition d'EIG systémiques serait corrélée à une meilleure réponse antitumorale ce qui ne doit pas pour autant négliger les précautions standards d'utilisation du BCG dans l'indication des TSV [63]. L'intérêt de ce chapitre consiste dans l'indication d'une antibioprophylaxie primaire par INH. La revue de la littérature assure l'individualisation de 5 observations rapportées d'EIG systémiques survenues malgré une prophylaxie primaire par INH :

1. Des observations de complications hépatiques et pulmonaires rapportées par Thomson *et al.* (5), Rawls *et al.* (8) et Gatifosse *et al.* (45)

2. Des observations d'ostéoarthrites septiques décrites par Van Thiel *et al.* (4) et Fishman *et al.* (27).

Parmi ces observations, 3 concernent des EIG systémiques de nature septique granulomateuse soient un choc septique avec décès (8), une ostéoarthrite du coude (4) et une spondylodiscite (27). La prophylaxie primaire par INH doit être abandonnée compte-tenu :

1. Du risque d'effets secondaires : hépatite biologique, crise convulsive, neuropathie sensitivo-motrice, algoneurodystrophie

2. Du risque d'émergence de souches résistantes du BCG.

Enfin, la méta-analyse de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer protocol condamne l'utilisation de l'INH avant (EORTC) [7, 67]. La règle est de respecter les précautions d'emploi avant et après chaque instillation selon les recommandations de Debois *et al.* (cf. annexe XVIII et XIX) [5, 65].

9. DISCUSSION

9.1. PHYSIOPATHOLOGIE DES POLYARTHrites, HEPATITES ET MILIAIRES PULMONAIRES - GENERALITES

L'histoire de l'immunothérapie endovésicale par le BCG et surtout de ses complications systémiques est marquée par le besoin voire la quasi-obligation pour le clinicien de prouver la responsabilité directe du BCG dans la provocation de l'EIG dont il suspecte le développement. La revue des observations de la littérature nationale et internationale depuis 1987, à laquelle s'ajoute notre expérience nancéenne, est forte de 102 observations qui traitent spécifiquement des polyarthrites, des hépatites granulomateuses et des miliaires pulmonaires. Dans chacune de ces complications, la mise en évidence d'une infection par le BCG est rare et difficile puisque l'isolement et l'identification du BCG ne sont possibles que dans moins de 20% des cas. Ainsi, un mécanisme dysimmunitaire prépondérant est évoqué pour la compréhension de l'effet indésirable plutôt qu'une origine septique granulomateuse (cf. chapitre 7.1.1.5). Cependant, l'isolement et l'identification du BCG, d'une part dans près de 18% des observations d'EIG systémiques hépatiques et pulmonaires, d'autre part dans près de 17% des arthropathies, rendent incontournables la combinaison d'antituberculeux majeurs. Par conséquent, la prise en charge thérapeutique justifiée semble basée plutôt sur l'association à une corticothérapie générale. Ainsi, nous observons 2 courants de pensée en opposition dans l'histoire de ces EIG systémiques.

Les principaux auteurs de ces courants de pensée sont donc :

1. D' une part Sakamoto *et al.*, Mac Parland *et al.*, Proctor *et al.*, Palayew *et al.*, Kristjansson *et al.*, Leebeek *et al.*, Tuncer *et al.*, Scully *et al.*, Mooren *et al.*, Kamphuis *et al.*, Schattner *et al.* et Viillard *et al.* [72, 76, 77, 79, 80, 81, 87, 89, 90, 96, 978, 98, 104] d' autre part, Van Thiel *et al.*, Chazerain *et al.*, Guerra *et al.*, Katz *et al.*, Fishman *et al.*, Civen *et al.*, Morgan *et al.* et Aljada *et al.* [125, 151, 134, 143, 144, 145, 146, 147] pour la théorie de la dissémination hématogène

2. D' une part Graziano *et al.*, Smith *et al.*, Le Mense *et al.*, Rabe *et al.*, Elkabani *et al.*, Israel-Biet *et al.*, Molina *et al.* et Audigier *et al.* [76, 78, 82, 92, 95, 99, 103, 106] d' autre part, le groupe des arthropathies liées au BCG dont la difficulté provient de leur mécanisme physiopathologique qui reste mal connu. Leur traitement basé sur les AINS pour plus de 50% des observations est un argument indirect pour expliquer leur survenue selon un mécanisme immunoallergique d' hypersensibilité.

Pour rappel, les partisans de la théorie de la dissémination hématogène sont représentés par les cliniciens qui sont parvenus :

1. A mettre en évidence des GNC et/ou des GC hépatiques et pulmonaires qui traduisent le passage du BCG dans la circulation sanguine

2. A identifier le BCG en culture sur milieux solides et/ou liquides ce qui constitue une preuve irréfutable de l' implication du BCG dans ces EIG. Concernant les techniques de culture sur milieu liquide Bactec 12B, seuls Aljada *et al.* [147] rapportent le cas d' une spondylodiscite septique à BCG

identifié et soulignent la rapidité de la méthode (gain de près d' une semaine de culture par rapport aux milieux solides usuels).

Nous proposons de donner une explication du mécanisme physiopathologique pour chacun de ces EIG et tenterons de distinguer leurs points communs.

Nous démontrerons que le passage du BCG dans le sang circulant est le point de départ de ces complications systémiques dont le profil clinique est intimement lié au degré d' immunosuppression de l' hôte « bénéficiant » de la BCG thérapie.

Par ailleurs, nous insisterons sur les complications articulaires liées au BCG, en particulier sur le développement des ostéoarthrites et notamment des spondylodiscites, qui font considérer la période de fin du schéma instillatoire d' entretien comme une période à risque compte-tenu de la persistance intravésicale du BCG, persistance évaluée à plus de 2 ans après la fin de l' immunothérapie selon les travaux récents de Durek *et al.* [173]. Avant de comprendre les mécanismes physiopathologiques, nous devons rappeler la chronologie d' apparition de ces EIG systémiques pour comprendre l' importance du rôle direct du BCG dans leur déclenchement :

1. Chacune des complications hépatiques, pulmonaires et articulaires se produit en moyenne au cours de la 8° instillation

2. 65% des EIG systémiques se produisent au cours des 9° instillations et 53% encore au cours des 6° instillations dans le cadre des hépatites granulomateuses et des miliaires pulmonaires

3. 77% apparaissent au cours des 9° instillations et 60% pendant les 6°instillations dans le cadre des complications articulaires (cf. chapitres 7.1.1.2 et 7.2.1.2)

4. 67% des isollements et des identifications du BCG s' effectuent au cours des 9^o instillations dont 86% au cours des 6^o instillations alors que 32% sont réalisés au cours du schémas instillatoire d' entretien dans le cadre des hépatites granulomateuses et des miliaires pulmonaires

5. 25% des isollements et des identifications concernent les 9^o instillations dont 0% au cours des 6^o instillations alors que 75% sont effectués au cours du schémas d' entretien dans le cadre des arthropathies liées au BCG.

Ces résultats montrent de façon irréfutable que l' inoculum bactérien ainsi que l' exposition d' antigènes arthritogènes sont à prendre en considération dans l' explication de ces EIG systémiques.

9.2. PHYSIOPATHOLOGIE DES HEPATITES GRANULOMATEUSES ET DES MILIAIRES PULMONAIRES

Pour comprendre ces deux complications assez semblables, il est nécessaire de rappeler les EIG survenus au cours des différentes modalités d'administration du BCG.

Premièrement, la voie intradermique est actuellement la plus utilisée dans le cadre de la prophylaxie antituberculeuse. Récemment, Talbot *et al.* [174] ont mené une enquête sur la fréquence des infections disséminées liées au BCG entre 1980 et 1996. La définition d'une infection disséminée est considérée comme certaine lorsque :

1. Le BCG est isolé et identifié par la culture dans le sang et/ou la MO
2. Une infection évidente à BCG est identifiée. Elle se définit à la fois par des lésions histologiques à type de granulomes inflammatoires épithélioïdes et giganto-cellulaires contenant des cellules de Langhans et par l'identification par la culture du BCG dans au moins 2 sites anatomiques à distance de la région de vaccination (nœuds lymphatiques, poumons et plèvres, reins et urines, estomac et sucs gastriques, foie, rate, selles, LCR et parenchyme cérébral, os spongieux)
3. Les signes cliniques suivants sont présents : fièvre, perte de poids, anémie et décès.

Le diagnostic est considéré comme certain si les 3 critères sont réunis. Plus de 5000 enfants ont été vaccinés et le taux d'infection disséminée est inférieur à 0,6% ce qui est assez comparable à la série de plus de 1000 patients de Lotte *et al.* [175]. Dans la série de Talbot *et al.*, le taux de mortalité global est de 71%, 86% des enfants sont porteurs d'une immunosuppression sévère dont 32% sont infectés par le virus du SIDA.

Enfin, ces derniers auteurs mesurent à 5,5 millions le nombre d' enfants en âge de bénéficier de la vaccination. L' incidence des infections disséminées est de 2 cas/million d' enfants et un taux de décès de 80%. Depuis 1974, près de 1,5 billion de vaccinations ont été réalisées et seulement 35 décès furent enregistrés en sachant que la majeure partie de ces décès sont survenus chez des patients immunodéprimés [176]. Par conséquent, la voie intradermique provoque moins de complications systémiques, celles-ci surviennent essentiellement chez des patients dont l' immunosuppression cellulaire est profonde comme chez les patients infectés par le virus du SIDA. Malgré cette illustration, un seul patient de notre série est porteur du virus du SIDA, patient rapporté par Kristjansson *et al.* [81] en 1993 expliquant le caractère bacillifère de sa pneumonie interstitielle (18). Une immunosuppression liée à une origine virale seule n' est donc pas suffisante pour expliquer l' origine septique des EIG systémiques hépatiques et pulmonaires.

Par ailleurs, Gormsen *et al.* démontrent en 1956 que 65 % des patients décédés pour des causes n' impliquant pourtant pas directement le BCG mais ayant bénéficié d' une vaccination par BCG dans les 6 semaines à 40 mois précédant le décès possèdent des GNC dans le foie, les poumons et les nœuds lymphatiques lors de l' examen nécropsique [177]. Blattner *et al.* rapportent en 1964 des observations d' ostéomyélites et de pancytopenie d' origine granulomateuse chez des enfants vaccinés par des doses trop importantes de BCG [178]. L' effet dose-dépendant des complications systémiques fût évoqué dans la grande série de Lamm *et al.* [4] en 1992 mais réfuté par la suite par les mêmes auteurs et surtout plus récemment par Champetier *et al.* en 2000 par comparaison de la souche Connaught (81 mg/institution) et Pasteur (150 mg/institution) sur une série de 89 patients. Ces auteurs prouvent que la différence n' était pas statistiquement significative entre d' une part la fréquence et la sévérité des

effets secondaires, d' autre part le nombre de suspension de traitements pour effets indésirables [16]. En outre, Martinez-Pineiro *et al.* signalent à la fois que le schéma instillatoire au 1/3 de la dose habituelle de BCG provoque moins d' effets indésirables locaux-régionaux et moins d' interruption de traitement, et que les EIG systémiques surviennent dans des proportions équivalentes quelque soit le schéma instillatoire [172]. Par conséquent, les complications systémiques granulomateuses et dysimmunitaires semblent répondre à 2 mécanismes différents.

Deuxièmement, l' ère de l' immunothérapie antitumorale intradermique est riche d' enseignement avec un taux de décès beaucoup plus élevé qu' au cours de la vaccination intradermique : 1/12500 [4]. Ce taux catastrophique de décès en rapport avec des infections disséminées fût à l' origine de l' abandon du BCG dans cette indication précise de l' immunothérapie antitumorale. Cependant, quelques observations de la littérature sont remarquables. Durek *et al.* [173] en 2001 sur 23 patients consacrent la formule selon laquelle « pas de passage systémique du BCG pas de complications systémiques ». Pinsky *et al.* sont les premiers à prouver la mycobactériémie à BCG en 1972, une trentaine de minutes après l' instillation intratumorale d' un mélanome [179]. L' éfraction de la barrière vasculaire endothéliale entraîne le passage systémique du BCG. Dans le traitement des mélanomes, cette éfraction se comprend par l' injection directe du BCG dans la tumeur, tumeur dont la néovascularisation est importante. La compréhension dans le cadre des TSV est plus aléatoire [184]. Certes, 30% des observations dans lesquelles le BCG est identifié correspondent à des patients victimes d' une instillation traumatisante (40% des hépatites granulomateuses et seulement 15% des miliaries pulmonaires) [cf. chapitre 7.1.1.1.3]. L' éfraction vasculaire est donc un authentique facteur de risque et doit être pris en considération.

L' autre corollaire est représenté par le caractère bactériémique du BCG dans l' implication de l' EIG systémique. Nous avons recueilli 7 observations qui prouvent la trace du BCG dans le sang, dont 3 sous la forme de génome bactérien (19% des cas) par une PCR DNA MTC + chez Graziano *et al.*, Tuncer *et al.* et Viillard *et al.* (12, 26, 27, 50), 2 sous la forme d' hémocultures positives (< 5% des cas) par Proctor *et al.*, Scully *et al.* (15, 28) et 2 observations de myélocultures positives (13% des cas) par Viillard *et al.* (50, 51). En outre, notre série rapporte 62% de granulomatose médullaire lorsqu' un trouble de l' hémogramme existe (cf. chapitre 7.1.1.4.2). De Saint Martin *et al.* en 1993 ont rapporté l' observation d' une granulomatose médullaire isolée avec identification du BCG sur milieu Bactec [180]. De Prete *et al.* signalent un choc septique dans les suites d' une cystectomie pour récurrence d' une TSV à haut risque. Une PCR DNA MTC revient positive avec la sonde IS6110 qui traduit l' origine probable du BCG dans la persistance du sepsis sévère sous antibiothérapie à large spectre [181].

La thèse de la dissémination hématogène et la justification d' un traitement antituberculeux sont appuyées par l' observation de Kamphuis *et al.* qui rapportent le cas d' un anévrisme aortique abdominal mycotique avec granulomatose et identification du BCG (35). Wada *et al.* réalisent la synthèse des 12 autres observations tirées de la littérature concernant les anévrysmes mycotiques liés au BCG : la présentation clinique est encore une fièvre de haut grade (classe IIIA) dans plus de 90% des cas au décours d' une instillation de BCG avec un temps moyen d' apparition de 11 mois (maximum : 24 mois ; minimum : 1,5 mois) [182]. Par conséquent, cette complication est à craindre au cours d' une fièvre persistante et témoigne de la dissémination hématogène du BCG.

Troisièmement, la première observation d' hépatite granulomateuse avec présence de granulomes caséifiés et identification du BCG (selon ses caractères biochimiques) en culture du prélèvement biopsique est rapportée par Flippin *et al.* dans le cas d' un mélanome. Les auteurs décrivent les caractéristiques d' un patient fortement immunodéprimé représentées par (1) une IDR à la tuberculine négative (2) 5 cycles de chimiothérapie intravésicale responsables de la mycobactériémie et de la greffe septique hépatique [183]. Nous abordons dans ce troisième paragraphe une question fondamentale : les EIG systémiques se développent-ils chez les sujets les plus immunodéprimés ?

Les patients qui développent une TSV sont des sujets immunodéprimés par définition. Dans leur étude histologique et immunophénotypique, Saint *et al.* mettent en évidence la déplétion importante en CPA (macrophages et cellules dendritiques) des patients porteurs de TSV (cf. chapitre 5.1) [56]. La réponse immunitaire à médiation cellulaire est donc « amputée » de ses principales cellules initiatrices de la réponse Th-1 et présentatrices de l' antigène mycobactérien internalisé.

Il est important de déterminer le degré d' immunosuppression de ces sujets en appréciant la capacité de stimulation des lymphocytes sanguins. Flippin *et al.* nous orientent vers l' intérêt de l' IDR à la tuberculine pour évaluer la réponse d' hypersensibilité retardée efficace [183]. L' étude de Rosenberg *et al.* en 1978 intéressent 13 patients qui bénéficient de la BCG-thérapie pour mélanomes dont 8 développent un EIG systémique, leurs résultats sont les suivants :

- 1.** Les index de prolifération sont nuls ou très faibles chez 5 des 6 patients qui ont pu être testés et n' augmentent qu' à distance de la cure chirurgicale du mélanome

2. Sur 11 des 13 patients, 7 ont développé une réaction d' hypersensibilité à la tuberculine en cours d' étude, 2 conservent une IDR négative dont l' un développe un EIG systémique et 2 autres patients qui n' ont pas développé d' EIG possèdent une IDR positive avant le début de l' étude

Les conclusions de cette série de malades montrent que :

1. Les sujets qui sont victimes d' EIG systémiques sont des sujets qui ont des index de prolifération faibles voir nuls en présence de BCG et de tuberculine

2. Les sujets qui développent ces EIG sont plus volontiers des sujets dont l' IDR est négative

3. Par opposition, les sujets qui ont une IDR positive ne font pas d' EIG [184].

Cependant, Aungst *et al.* tempèrent ces conclusions en démontrant sur une série de 6 malades que des complications septiques granulomateuses peuvent apparaître chez des sujets dont l' IDR est positive et ils focalisent l' attention des cliniciens sur d' autres facteurs de co-morbidité comme l' existence d' une radiothérapie et/ou d' une chimiothérapie intraveineuse adjuvante. Nous retrouvons clairement ces facteurs de risque dans l' enquête IMMUCYST ® (cf. chapitre 7) [185]. Notre travail apporte des conclusions similaires.

Le patient de Proctor *et al.* se caractérise par une IDR négative à la tuberculine dans un contexte d' hépatite granulomateuse septique avec mycobactériémie et présence de BAAR à la coloration de Ziehl-Neelsen du prélèvement biopsique hépatique (14). A l' opposé, Mac Parland *et al.* signalent une IDR + (> 10 mm) chez leur patient souffrant

d' une miliaire pulmonaire et la culture du prélèvement biopsique pulmonaire transbronchique met en évidence le BCG (13). A un degré supplémentaire, notre patient possède une IDR + (15 mm) de même que respectivement le patient âgé de 42 ans d' Isrel-Biet *et al.* et celui de Iantorno *et al.* (> 5mm) (55) [99, 91]. Les 2 autres observations d' Israel-Biet *et al.* ajoutées à celle de Molina *et al.* se singularisent par l' étude des index de prolifération des lymphocytes sanguins en présence de tuberculine. Leurs constatations sont identiques : les index sont élevés et chez Molina *et al.* de façon prolongée (3 mois) [103]. En outre, ces derniers signalent que le taux de lymphocytes CD8+ est plus important que celui des lymphocytes TCD4+ au début de la stimulation avec un rapport CD4/CD8 = 0,54 (N : ≥ 1) ce qui témoigne d' une réponse immunitaire cellulaire spécifique [103]. Par extrapolation, nous pouvons penser que le fait d' avoir été en contact avec *Mycobacterium tuberculosis* plusieurs années avant le début de l' immunothérapie peut constituer une défense immunitaire par le développement de lymphocytes T CD4+ mémoire. Cette hypothèse est illustrée par l' observation de Le Mense *et al.* [82] à propos d' une miliaire pulmonaire. Ils décrivent un antécédent de virage de l' IDR, 8 ans avant l' immunothérapie endovésicale par BCG, traité par INH pendant 12 mois (19 -donnée non rapportée).

La caractéristique commune de ces 6 observations consiste dans la description de miliaries pulmonaires dont la recherche du BCG est systématiquement stérile. Pour les autres observations, les données de l' IDR ne sont pas disponibles ce qui doit faire relativiser ces conclusions. De plus, si nous considérons que la chimiothérapie intravésicale peut favoriser les complications granulomateuses septiques, de Saint Martin *et al.* et Del Prete *et al.* décrivent respectivement une mycobactériémie par PCR DNA MTC positive dans le sang [180] et une myéloculture à BCG en milieu Bactec [181] chez 2 patients ayant bénéficié dans leurs antécédents d' une chimiothérapie par

épirubicine et mitomycine C. Par conséquent, les orientations suivantes peuvent être avancées :

1. Par définition, le développement d' une TSV suggère une immunodépression cellulaire relative sous-jacente

2. *Mycobacterium bovis* BCG est une mycobactérie à la virulence certes atténuée, mais qui garde un potentiel de dissémination hémotogène

3. Les patients porteurs de TSV possèdent des profils variables d' immunodépression cellulaire qui provoquent l' apparition d' une part d' EIG systémiques granulomateux septiques d' autre part, de complications dysimmunitaires

4. Les complications granulomateuses septiques sont volontiers l' apanage de sujets dont l' immunodépression cellulaire, et en particulier lymphocytaire est majeure, et qu' il faut rechercher : épidémiologie et circonstances favorisant de la transmission du virus du SIDA, antécédents de chimiothérapie intravésicale

5. Les complications dysimmunitaires sont probablement le témoin d' une réponse immunitaire cellulaire favorable à l' élimination ou la clairance de la mycobactérie (par opsonisation non spécifique et/ou cytotoxicité spécifique)

6. Ces EIG systémiques hépatiques et pulmonaires constituent les témoins d' une immunité cellulaire certes déprimée (cf. Saint *et al.* [56] et chapitre 5.2) mais fonctionnelle comme l' ont démontré récemment Suzuki *et al.* En effet, sur une série de 33 patients, ceux qui développent des EIG majeurs (classe III et/ou IV) ont un risque de progression des TSV 3 fois plus faible que

les patients qui n' en développent pas. De plus, leur taux de survie est plus important [64].

9.3. PHYSIOPATHOLOGIE DES POLYARTHrites LIÉES AU BCG

L' apparition des EIG systémiques hépatiques et pulmonaires semble donc étroitement liée au statut immunitaire des patients et peut préjuger du pronostic de la TSV comme l' ont illustré Saint *et al.* dans leur multi-analyse des facteurs pronostiques des TSV (61). Pouvons-nous proposer un mécanisme physiopathologique similaire pour les polyarthrites liées au BCG ?

Les mécanismes physiopathologiques de ces arthropathies liées au BCG ne sont pas parfaitement connus étant donné la rareté (0,07%) de ce type de complication. Nous devons donc nous contenter de petites séries comme celles de Clavel *et al.* (englobée dans notre revue de la littérature) et celle de Gonzalez *et al.* [68, 156]. Quarante-sept observations de manifestations rhumatologiques liées au BCG sont répertoriées. Deux entités physiopathologiques peuvent être distinguées : les spondylarthropathies indifférenciées qui représentent près de 53% des observations (28/47 – 1, 2, 3, 5-8, 10-14, 18, 21, 25, 31-34, 36, 38-43, 45, 47) et les ostéoarthrites septiques près de 17% des cas (cf. chapitre 7.2.1.3.2.2). L' expérience historique d' une part de l' immunothérapie antitumorale d' autre part de la vaccination par BCG intradermique sont riches d' enseignement.

Premièrement, Foucard *et al.* rapportent 5 observations en 1971 d' ostéomyélites granulomateuses destructrices survenant en moyenne 40 mois après la vaccination par BCG. Elles touchent les articulations des hanches, des genoux et des chevilles et un cas prouve seulement l' identification du BCG en culture sur ses caractères biochimiques [186]. Torisu *et al.* rapportent en 1974 les premières complications articulaires de l' immunothérapie intratumorale par BCG intradermique dans l' indication des cancers

digestifs. Dans leur série de 159 patients, les auteurs rapportent près de 14% d'arthropathies dont les caractéristiques cliniques sont les suivantes :

- 1.** Le sexe-ratio est de 6 femmes pour 4 hommes
- 2.** Elles surviennent entre 1 et 5 mois suivant la dernière instillation et selon une moyenne de 32 semaines. Pour 70% des patients, les symptômes débutent après la première instillation
- 3.** Le tableau est celui d' une polyarthrite aiguë bilatérale et symétrique touchant les articulations MCP, IPP et les poignets dans 90% des cas et dans 1 cas, une oligoarthrite aiguë des genoux est rapportée
- 4.** Leur caractère est non érosif dans 90% des cas sauf dans une observation pour laquelle des érosions des genoux sont aperçues à la radiographie standard
- 5.** Leur durée d' évolution est de 1 à 3 mois
- 6.** La recherche d' anticorps antinucléaires, d' anticorps DNAn, d' anti-ENA et du facteur rhumatoïde est négative
- 7.** Le groupage HLA B27 est toujours absent
- 8.** Les biopsies synoviales pratiquées chez 30% des patients montrent une synovite chronique non spécifique sans granulome inflammatoire
- 9.** Les recherches microbiologiques (examens directs, cultures usuelles et milieux spécifiques des mycobactéries) sont négatives
- 10.** L' évolution est partiellement favorable sous AINS

11. Ces manifestations rhumatologiques apparaissent chez près de 14% des malades qui ont une survie prolongée et jamais chez ceux dont la survie est inférieure à 6 mois [187].

Deuxièmement, Böttinger *et al.* signalent près de 3% de spondylodiscites septiques dans leur série de 190 patients traités pour des mélanomes [188] et Sandström *et al.* rapportent le cas d' une spondylodiscite compliquant une vaccination par BCG chez une jeune fille âgée de 13 ans [189]. La fréquence des ostéomyélites granulomateuses est alors de 1/80000 enfants et le rendement des cultures pour la recherche du BCG est proche de 52% [190]. Les spondylodiscites compliquant la vaccination par BCG sont rares. Strausser *et al.* [191] décrivent en 1981 le seul cas rapporté dans la littérature de spondylodiscite liée à la BCG-thérapie dans le traitement des mélanomes jusqu' à l' observation de Katz *et al.* de 1992 dans celui des TSV [143]. L' implication directe du BCG dans le développement de l' arthropathie est difficile à prouver et déjà la perspective de 2 mécanismes physiopathologiques différents semble se profiler pour expliquer ces complications articulaires.

La série de 4 patients de Belmatoug *et al.* évoque 2 mécanismes :

- 1.** Dysimmunitaire de type immunoallergique et/ou auto-immun
- 2.** Celui des arthrites réactionnelles [150].

Le premier mécanisme est apparenté au modèle de l' arthrite expérimentale à adjuvant de Freund décrite par Pearson *et al.* en 1956 et analysée par Meyer *et al.* dans leur mise au point sur les rhumatismes inflammatoires chroniques et précisément dans la polyarthrite rhumatoïde [192]. Le principe consiste à tuer *Mycobacterium tuberculosis*, à prélever de l' acide muramique qui est le plus petit déterminant antigénique et

arthritogène ubiquitaire connu (constituant principal de la paroi bactérienne) et de le rendre immunogène par sa liaison avec un vecteur huileux de haut poids moléculaire. La liaison de l' haptène et de son vecteur constitue ainsi un superantigène qui est injecté par voie intradermique au niveau du coussinet plantaire du rat. Quelques heures après, une arthrite primaire de la cheville et des orteils voisins apparaît suivie d' une arthrite du genou homolatéral. Quinze jours plus tard, la réaction s'emballe et une polyarthrite asymétrique prédominante aux membres inférieurs, séronégative, sans groupage HLA B27 et à caractère destructeur est constatée. Le phénomène se poursuit pendant environ 25 jours s' accompagnant d' adénopathies généralisées, d' ulcérations cutanées et muqueuses, d' une péritonite et d' un amaigrissement du rat. Ensuite, la réaction inflammatoire disparaît et toute réinjection de l' adjuvant de Freund provoque un « état » réfractaire. L' analyse histologique des liquides articulaires et des membranes synoviales sont en faveur d' une synovite aiguë non spécifique et stérile dont la richesse en lymphocytes est remarquable. L' analyse cytologique est en faveur de 2 populations lymphocytaires T (A2b et A2c) capables d' une part d' induire le rhumatisme inflammatoire par les lymphocytes A2b d' autre part, de le prévenir par les lymphocytes A2c. Ces lymphocytes ont été caractérisés et correspondent à des lymphocytes T-helpers arthritogènes (A2b) et à des lymphocytes B anti-idiotypes tolérogènes (A2c). Le modèle d' une réaction immunitaire à médiation cellulaire de type Th-1 (lymphocytes A2b) et de type Th-2 (lymphocytes A2c) est donc posé.

Les lymphocytes synoviaux et sanguins des rats développant une arthrite à adjuvant possèdent des index de prolifération élevés en présence de la protéine hsp65 (protéine du choc thermique de 65 Kd) et plus particulièrement en présence de 9 acides aminés de la séquence 180-188. La protéine de liaison du peptidoglycane à l' acide hyaluronique possède 4 des 9 acides aminés.

L' hypothèse d' un mimétisme moléculaire entre hsp65 et un constituant essentiel du cartilage est née et pose le principe d' une maladie auto-immune pour expliquer la maladie rhumatoïde. Les lymphocytes synoviaux issus de rhumatisme psoriasique et de spondylarthrite ankylosante sont également fortement stimulables par hsp-65 [192]. Près de 30% des arthropathies liées au BCG correspondent aux RINC (26%) et aux PR (6%). Leur relation avec le groupage HLA B27, de près de 18% pour les RINC et absente pour les PR ne permet pas de retenir l' explication d' une arthrite réactionnelle. La théorie du rhumatisme inflammatoire auto-immun reste tout de même une explication plausible pour ces arthropathies malgré la non-détermination d' un véritable autoantigène [193].

La théorie d' une arthrite réactionnelle s' affirme au sein des spondylarthropathies pour plusieurs raisons.

Premièrement, Buchs *et al.* installent en 1998 le concept d' arthrite réactionnelle en réalisant la première analyse de 23 observations d' arthropathies liées au BCG [166]. Les auteurs définissent un modèle clinique sous la forme d' une oligoarthrite asymétrique touchant surtout le sujet de sexe masculin, aux membres inférieurs, les genoux dans 80% des cas et les articulations sacro-iliaques dans 18% des cas. La dysurie et l' hématurie sont présentes dans 25% des cas et les symptômes oculaires (conjonctivite et uvéite) sont retrouvés dans 25% des observations. La comparaison est faite avec l' étude de Torisu *et al.* de sorte que Buchs *et al.* évoquent le mécanisme de l' immunité à médiation cellulaire de type Th-2 dans lequel le profil de sécrétion des cytokines au niveau de la membrane synoviale est plutôt en faveur d' un rapport $IL-4/INF-\gamma > 1$. Le mécanisme physiopathologique serait différent chez Torisu *et al.* avec un profil de sécrétion cytokinique de type Th-1 dans lequel la quantité d' $INF-\gamma$ est

supérieure à celle d' IL-4 et où la présentation clinique est semblable à celle de la PR [187]. Le site d' instillation est évoqué pour expliquer les profils cytokiniques différents : la voie intradermique conduit à une réponse Th-1 alors que la voie muqueuse à celle d' une réponse plutôt de type Th-2.

Deuxièmement, un an après, Clavel *et al.* augmentent la série en analysant 28 observations issues de la littérature nationale et internationale. Leur analyse est la suivante :

- 1.** L' âge des sujets se situe entre 20 et 40 ans
- 2.** Le début des manifestations se situe entre 2 et 4 semaines après la dernière instillation
- 3.** L' atteinte est polyarticulaire dans 10% des cas, oligoarticulaire dans 80% et monoarticulaire dans 10% des cas
- 4.** Le genoux est affecté dans 70 à 90% des cas, les chevilles dans 20 à 50% et les MSP dans 10 à 45% des observations
- 5.** L' atteinte rachidienne dans 38,5% des cas
- 6.** La conjonctivite dans 58% des cas et l' uvrite dans 12% des cas
- 7.** Le groupage HLA B27 est noté dans 60 à 85% des observations
- 8.** Les AINS sont efficaces dans 75% des cas [156].

Cette thèse expose l' ensemble des manifestations articulaires liées au BCG. Notre analyse montre des résultats assez semblables aux séries de Buchs *et al.* et de Clavel *et al.* et permet de classer ces manifestations dans les spondylarthropathies. Une infection des voies urogénitales ou des du tractus digestif, dans le mois qui précède le début de la symptomatologie rhumatologique, est un critère diagnostique d' arthrite réactionnelle

[161, 162]. L'analyse de notre revue de la littérature montre que plus de 70% des arthropathies apparaissent dans le mois et encore 60% dans les 15 jours qui suivent la dernière instillation endovésicale de BCG. Par conséquent, en l'absence d'autre foyer infectieux patent, l'imputabilité du BCG dans le déclenchement de l'arthropathie est indéniable.

Les techniques de biologie moléculaire et d'immunofluorescence ont aidé la compréhension des arthrites réactionnelles. Les travaux de Sieper *et al.* [193] regroupent les faits suivants :

1. La mise en évidence de bactéries au potentiel arthritogène par techniques de la PCR est admise pour l'ADN de *Chlamydiae trachomatis* (sérovary D-K), de *Yersinia*, de *Salmonella* et de *Campylobacter* et pour l'ARN de *Chlamydiae trachomatis* dont on connaît la demi-vie courte et qui traduit l'anabolisme bactérien [193, 194]

2. Des antigènes membranaires agissant comme des superantigènes au pouvoir arthritogène sont reconnus pour déclencher des arthrites chez *Yersinia* et *Shigella*

3. La molécule HLA B27 est retrouvée dans seulement 50% des arthrites liées à *Salmonella*, *Campylobacter* et *Chlamydia* et dans près de 80% des arthrites à *Yersinia*. Cette molécule agirait comme une molécule du CMH de classe II et assurerait la présentation du peptide arthritogène

4. La cytométrie de flux identifie les phénotypes cellulaires des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ au niveau des liquides et membranes synoviaux. Les index de prolifération des lymphocytes synoviaux et sanguins sont augmentés en présence de protéines majeures de la membrane de *Chlamydiae* (Major Outlet Membrane Protein ou MOMP) et en présence de protéine hsp-60

(*Chlamydiae trachomatis* et *Yersinia*) [195]. Aucune réactivité croisée n' est vérifiée avec la protéine hsp-60 [193]. La proportion de lymphocytes spécifiques varie entre 1/50 et 1/200 du pool des lymphocytes totaux avec une implication probable des lymphocytes T CD8+ [193, 196]

5. L' étude comparative des profils de sécrétion des cytokines issues du liquide articulaire et de la membrane synoviale entre les arthrites réactionnelles et les arthrites rhumatoïdes montre (1) des quantités d' INF- γ moins importantes au niveau des arthrites réactionnelles (2) lorsque celles-ci durent plus de 6 mois par rapport à celles dont la durée d' évolution est inférieure à 6 mois (3) particulièrement chez les sujets dont le groupage HLA est B27 (4) [193, 195, 196]. Le rapport INF- γ /IL-4 est de 1/1 à 1/1,5 pour les arthrites réactionnelles contre 4,5/1 pour les arthrites rhumatoïdes et la quantité d' IL-10 est supérieure à celle d' INF- γ et de TNF- α dans les arthrites réactionnelles [193, 197].

6. L' analyse des régions hypervariables des lymphocytes T montre des similitudes entre les lymphocytes T issus de biopsies d' entérocolopathies chroniques inflammatoire et ceux issus d' arthrite réactionnelles ce qui signifie la présence de « cibles » antigéniques identiques entre les différents organes impliqués dans les spondylarthropathies

7. L' antibiothérapie n' a pas d' indication parce que l' agent microbiologique est déjà tué lorsqu' il atteint la membrane synoviale. La présence seule de certains épitopes antigéniques est suffisante pour déclencher l' arthrite [6, 193]

Notre série fait état d' une relation avec le groupe HLA B27 dans 87,5% des cas ce qui est superposable aux résultats de la série de Clavel *et al.* [156]. La fonction exacte de la molécule HLA B27 est inconnue mais celle-ci pourrait favoriser la persistance d' agents microbiologiques intracellulaires et la présentation d' un épitope arthritogène exogène. Les données récentes sont opposées et font état d' une appartenance au CMH de classe I qui favoriserait d' une part une réponse de type Th-1 cytotoxique en stimulant les lymphocytes T $\gamma\delta$ par présentation d' un peptide proche du soi équivalent à une maladie auto-immune [198] d' autre part, une réponse Th-2 en sélectionnant et en inhibant les cellules effectrices de façon à orienter vers une réponse Th-1 inefficace favorable à la persistance intracellulaire de l' agent microbiologique [193, 199].

Cette mise au point sur les arthrites réactionnelles peut-elle nous aider dans la compréhension des arthropathies liées au BCG ?

L' extrême rareté de cet EIG justifie le recueil des 47 observations pour une analyse comparative avec les données actuelles sur les arthrites réactionnelles. L' explication du mécanisme physiopathologique tient peut-être dans ces 4 observations capitales.

Les observations de Hughes *et al.* (1), de Smith *et al.* (12) et de Bartolome Pacheco *et al.* (25) concluent à une synovite aiguë, riche en lymphocytes T CD4 + et T CD8+ correspondant à une réponse de type Th-1, en cytokines pro-inflammatoires Il-1 β et en TNF- α , dans laquelle le rôle joué par les lymphocytes T CD8+ semble important et en faveur d' une réponse immunitaire spécifique. L' analyse de ces conclusions évoque une réponse immunitaire semblable à celle rencontrée dans la maladie rhumatoïde, comme l' ont évoqué Torisu *et al.* [187]. De plus, les manifestations rhumatologiques

touchent les poignets dans 26% des observations, les MCP dans 15% et les IPP dans 20%. Shoenfeld *et al.* rapportent une authentique PA séropositive dont la durée s'échelonne sur 24 mois malgré une corticothérapie générale et un traitement par hydroxychloroquine (cf. chapitre 7.2.1.3.2.1). Les mêmes auteurs décrivent une poussée de PR après 12 instillations de BCG (19). Des érosions articulaires touchant les petites articulations sont rapportées par Price *et al.* et par Belmatoug *et al.* (9, 32). Enfin, la corticothérapie générale, utilisée dans 52% des polyarthrites rhumatoïdes suivies en milieu libéral, est employée dans près de 23% des arthropathies liées au BCG (cf. chapitre 7.2.1.7) [200]. Ces données montrent le caractère polymorphe de la présentation clinique des arthropathies liées au BCG.

La démonstration du BCG dans l'articulation des spondylarthropathies (indépendamment du caractère septique de la complication) n'est faite que dans une seule étude à ce jour et fournit peut-être le « chaînon manquant » à la compréhension finale du mécanisme physiopathologique de cet EIG particulier lié au BCG. Schaeverbeke *et al.* réussissent à démontrer en 1999 la présence de génome mycobactérien assimilable au BCG par la technique de la PCR DNA MTC (sonde la région codante de l'ARN 16S – cf. chapitre 2) chez 3 patients et en particulier au niveau de 2 prélèvements biopsiques différents pratiqués chez 2 malades ayant développé une oligo et une polyarthrite après la 5^o et 6^o instillation [201]. Le résultat est capital et prouve :

- 1.** Que le BCG ou du moins son génome sont présents dans l'articulation, sans préjuger de son caractère viable

- 2.** Que le BCG peut être assimilé véritablement aux bactéries arthritogènes connues dont la présence de génome a déjà été démontrée comme *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia* et *Salmonella* [193].

Le dernier point pour expliquer un mécanisme physiopathologique identique à celui des arthrites réactionnelles est de démontrer que le profil de sécrétion des cytokines est de type Th-2 prépondérant. Cependant, aucune étude n'a étudié cet aspect de l'arthropathie liée au BCG à l'heure actuelle. A l'exception de l'étude de Bartolome Pacheco *et al.* qui apporte un élément de réponse parce qu'une des caractéristiques phénotypiques de leur sous-population lymphocytaire attire plus particulièrement l'attention : le phénotype CD45 Ro des lymphocytes T CD4 + synoviaux est statistiquement plus important que celui des lymphocytes T CD4 + sanguins [142]. En outre, Miossec *et al.* rapportent que le phénotype CD45 R est capable d'orienter la réponse immunitaire vers le type Th-2 en produisant de l'IL-4 qui est impliquée dans une réponse anti-inflammatoire de type tolérogène de l'épitope arthritogène mycobactérien [202].

Au total, nous pouvons rattacher les spondylarthropathies liées au BCG au tableau spécifique des arthrites réactionnelles.

Les ostéoarthrites septiques liées au BCG ont d'un mécanisme différent mis sur le compte d'une immunité cellulaire défectueuse. La démonstration pour les hépatites granulomateuses et les miliaires pulmonaires de ce déficit s'est faite sur :

1. L'interprétation des IDR qui témoigne de l'hypersensibilité retardée
2. L'existence d'une sérologie VIH positive
3. L'existence de facteurs de comorbidité de l'immunodépression cellulaire avec des antécédents de chimiothérapie intravésicale.

En ce qui concerne le virus du SIDA, aucune sérologie n' est positive dans nos observations de la littérature (donnée non rapportée) ce qui témoigne d' une part de la sensibilisation des praticiens au dépistage de l' infection d' autre part, au respect des contre-indications du BCG, héritage des complications antérieures de la vaccination selon Talbot *et al.* [174].

L' étude de l' hypersensibilité retardée montre que 4 observations seulement d' ostéoarthrites septiques possèdent les données de l' IDR : elle est négative dans l' observation de Van Thiel *et al.* (4), Guerra *et al.* (13), de Fishman *et al.* (27) et de Civen *et al.* (28). Par opposition, 4 IDR sont disponibles pour les spondylarthropathies et leurs résultats sont les suivants : 3 sont positives dans les observations de Shoenfeld *et al.* (21), de Missioux *et al.* (40) et dans celle de notre patiente (47) mais 1 est négative dans l' observation de RINC de Juan Mas *et al.* (22).

De plus, la notion de chimiothérapie intravésicale est notée dans 3 observations d' ostéoarthrites septiques selon Van Thiel *et al.* [125], Guerra *et al.* [134] et Katz *et al.* [143]. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte-tenu du caractère rétrospectif de l' étude mais nous proposons une réflexion. Dans le cadre des ostéoarthrites septiques, l' immunosuppression cellulaire est à son paroxysme et le patient de Guerra *et al.* stigmatise la définition du patient à risque d' EIG granulomateux septiques en cumulant les facteurs de risque : TSV récidivante, 12 cycles de chimiothérapie intravésicale par mitomycine C, IDR négative, carcinome à petites cellules pulmonaire et cystectomie [134]. Le corollaire de cette interprétation est que le schéma instillatoire d' entretien doit être murement réfléchi chez des sujets dont l' immunodépression cellulaire est maximale. Le BCG est retrouvé entre 4,2 et 37,5% des biopsies vésicales étudiées par PCR DNA MTC au delà de 24 mois suivant la dernière instillation [173]. Le risque de développer un EIG systémique granulomateux est alors

majeur et sa réalité est démontrée par l' étude rétrospective récente de Gonzalez *et al.* Les auteurs affirment que les EIG systémiques développés au delà de 6 mois–1 an correspondent à une réactivation du BCG « latent » au niveau de la vessie et expose au risque de spondylodiscite et d' infection du rétropéritoine [68].

Cependant, sous réserve de la valeur rétrospective et du biais relatif aux manques de données, comme la plupart des observations d' EIG systémiques ne relatent pas de facteurs de risque de dissémination hématogène ni de facteurs d' immunodépression cellulaire surajoutée, la principale explication serait dans l' incapacité de développer une réponse immunitaire efficace de type Th-1 au niveau de l' urothélium vésical. Nous avons étudié les mécanismes d' action du BCG et le troisième temps est représenté par la capacité des CPA à dégrader le BCG pour présenter l' endopeptide mycobactérien aux lymphocytes TCD4⁺-helpers. La dégradation des mycobactéries et en particulier du BCG est sous la dépendance du gène Nramp-1. Bellamy *et al.* ont démontré que 4 variants alléliques existent et sont capables d' expliquer la forte endémie de tuberculose pulmonaire en Afrique de l' Ouest [203]. Une susceptibilité individuelle génétiquement déterminée au BCG pourrait expliquer l' absence de réponse immunitaire cellulaire effective chez la plupart des patients qui développent un EIG systémique : l' absence de « barrière immunologique » au niveau de la porte d' entrée muqueuse favoriserait la dissémination hématogène rapide d' une mycobactérie dont la virulence n' est seulement qu' atténuée.

9.4. SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES D'AVENIR

Les EIG systémiques sont devenus rares mais exposent le clinicien à un véritable dilemme et également à un challenge : s'agit-il d'une complication dysimmunitaire ou d'une complication septique granulomateuse ?

Les propositions thérapeutiques sont différentes et exposent à des effets indésirables que nous devons garder à l'esprit. L'enjeu est microbiologique et force l'emploi de tous les « outils » diagnostiques dont nous disposons pour d'une part affirmer la dissémination hémotogène du BCG grâce aux techniques biologiques (PCR DNA MTC + hybridation avec sonde spécifique du BCG, identification rapide en milieu Bactec, tomodensitométrie haute résolution avec technique « STS-MIP ») d'autre part, isoler et identifier la souche mycobactérienne à traiter. La mycobactériémie est indéniable mais notre échec fréquent pour l'isolement du BCG provient de plusieurs facteurs liés à l'hôte, au BCG et à notre pratique quotidienne :

- 1.** La qualité du prélèvement biopsique de l'organe « cible » (foie, poumons, MO, membranes synoviales, nécropsies multiples) est opérateur-dépendant
- 2.** Le manque de systématisation dans l'application des techniques biologiques
- 3.** L'inoculum bactérien doit comprendre un minimum de 10^4 /ml bactéries [208]
- 4.** La sensibilité de la coloration de Ziehl-Neelsen varie de 40 à 60% pour les tuberculoses pulmonaires et est de 25% pour toutes les localisations extra-pulmonaires [208]

5. La sensibilité de la technique d' amplification d' ADN mycobactérien et d' hybridation par sonde spécifique doit être améliorée. Tuncer *et al.* calculent une sensibilité de 7,1% de la PCR DNA MTC dans le sang de patients porteurs d' EIG systémiques [90]. Garg *et al.* sensibilisent les cliniciens sur la nécessité d' obtenir un échantillon de qualité : inoculum bactérien suffisant pour un quantité d' ADN exploitable, l' existence de facteurs inhibiteurs comme le sang et la répétition de la méthode dont la rapidité est indéniable [208]

6. Le délai des cultures sur milieux solides (6 à 8 semaines) qui oblige parfois à des traitements probabilistes aux inconvénients multiples : iatrogénicité des antituberculeux et « décapitation » de la mycobactériémie. Sakamoto *et al.* [72], Graziano *et al.* [76], Elkabani *et al.* [95] et Andres *et al.* [105] débutent une antibiothérapie d' une part associant β -lactamines et fluoroquinolones devant la fièvre persistante [72, 95] et une cystite compliquée à *Klebsiella pneumoniae* [105], d' autre part au moyen d' une céphalosporine de 3^o génération devant une cystite compliquée à *Klebsiella pneumoniae* [76]. Une antibiothérapie de première ligne doit être rationalisée après la réalisation des prélèvements microbiologiques car les β -lactamines, les aminosides et les fluoroquinolones, prescrites régulièrement dans les infections urogénitales, sont bactéricides sur le BCG selon Durek *et al.* [13, 14]. Ces dérives thérapeutiques seront prévenues par la bonne connaissance et la conscience du pouvoir pathogène du BCG et par l' acquisition quasi-obligatoire de milieu Bactec permettant une adaptation rapide de l' antibiothérapie (cf. chapitre 2).

L'avenir de l'immunothérapie endovésicale passe nécessairement par l'amélioration de sa tolérance comme le souhaitent plus de 60% des praticiens [210] tout en conservant le pouvoir immunogène du BCG. Les possibilités sont :

- 1.** L'emploi de doses réduites [2, 7, 172]
- 2.** L'association à des régimes multivitaminés [2]
- 3.** La combinaison du TNF- α , de l'INF- α 2b ou de l'IL-12 [204, 205, 206]
- 4.** L'utilisation de fragments membranaires fortement immunogènes [207]
- 5.** Des molécules capables d'inhiber de façon réversible la sécrétion d'IL-2, INF- γ et de TNF- α . en agissant sur la diminution de l'inflammation locale et donc sur la maîtrise des effets indésirables locaux-régionaux [209].

CONCLUSION

10. CONCLUSION

L'immunothérapie endovésicale par BCG des TSV à haut risque de récurrence et de progression (groupe III) reste la seule indication actuelle du BCG dans l'immunothérapie depuis son abandon dans le traitement des mélanomes. Les schémas instillatoires d'induction et d'entretien assurent un taux de succès prolongé (4 ans) de plus de 80%, une capacité exclusive d'empêcher la progression (taux abaissé à 14%) et un taux de survie globale de 92% (4 ans) ce qui constitue un outil thérapeutique privilégié dans ce type de tumeur. Cependant, sa grande efficacité est atténuée par l'apparition d'effets indésirables locaux fréquents à type de cystite inflammatoire accompagnée de fièvre de bas grade. La persistance de la fièvre et surtout son augmentation exposent le patient à des EIG systémiques de type septiques granulomateux ou dysimmunitaires conditionnés par le statut immunitaire du sujet. Nous rapportons à notre connaissance la seule étude rétrospective des observations d'hépatites granulomateuses, de miliaires pulmonaires, de spondylarthropathies et d'ostéoartrites septiques qui comprennent les spondylodiscites liées au BCG. Ces EIG systémiques ont en commun de se produire d'une part au cours des 8 premières instillations qui correspondent au schéma instillatoire d'induction défini par Lamm *et al.* d'autre part, dans le mois qui précède la dernière instillation dans la plupart du temps. Plus précisément, plus de 50% des complications articulaires sont de type spondylarthropathies indifférenciées. En outre, (1) la présence du groupage HLA B27 dans près de 90% des cas (2) l'absence d'agent microbiologique identifiable mais la présence d'ADN mycobactérien (3) une réponse immunitaire Th-2 prépondérante par réponse Th-1 insuffisante et tolérogène pour un haptène arthritogène pouvant appartenir aux protéines du choc thermique (4) leur sensibilité aux AINS placent le BCG comme nouvel agent microbiologique arthritogène à tropisme urogénital au même titre que

Chlamydiae trachomatis et *Ureaplasma urealyticum*. Malgré l'atténuation de la virulence de cette mycobactérie, elle conserve un pouvoir pathogène réel et parfois mortel qui semble intimement lié au statut immunitaire des patients dont la dépression cellulaire originelle doit être gardée à l'esprit par tous les cliniciens. L'expérience douloureuse encore récente de l'immunothérapie antitumorale par voie intradermique, le respect des contre-indications et des situations à risque d'EIG doivent conditionner la pérennité du BCG dans l'indication du traitement des TSV à haut risque.



BIBLIOGRAPHIE

11. BIBLIOGRAPHIE



Remarques : Abréviations

CT = Computed tomography

BCG = bacille de Calmette-Guérin

1. **LAMM DL. et AL.** - Preventing progression and improving survival with BCG maintenance – *Eur. Urol.*, 2000 ; 37 : 9-15

2. **LAMM DL. et AL.** – Efficacy and safety of BCG immunotherapy in superficial bladder cancer – *Clin. Infect. Dis.*, 2000 ; 31 : S86-90

3. **LAMM DL. et AL.** – Complication of BCG immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer – *J. Urol.*, 1986 ; 135 : 272-4

4. **LAMM DL., Van der MEIJDEN PM., MORALES A. et AL.** – Incidence and treatment of complications of BCG intravesical therapy in superficial bladder cancer – *J. Urol.*, 1992 ; 147 : 596-600

5. **DEBOIS H., LOUPI E., SALIOU P. et AL.** - Evaluation de la tolérance de la BCG thérapie endovésicale en France : analyse des évènements indésirables graves notifiés sur une période de trois ans - *Prog. Urol.*, 2001 ; 11 : 458-465

6. **SIBILIA J. et AL.** - Arthrites réactionnelles ou arthrites infectieuses chroniques ? - *La lettre du rhumatologue*, Octobre 2001 ; N°275 : 22-30

7. **CHOPIN D., SAINT F., GATTEGNO B. et AL.** – Immunothérapie endovésicale :
Le BCG – *Prog. Urol.*, 2001 ; 11 : 1065-1115
8. **AVRIL JL., DABERNAT H., DENIS F.** – *Bactériologie clinique, 3^eédition* - Paris :
Ellipses Edition Marketing; 2000 : 470-490
9. **JONES WD Jr. et AL.** – Differentiation of know strains of BCG from isolates of
Mycobacterium bovis and *Mycobacterium tuberculosis* by using mycobacteriophage
33D – *J. Clin. Microbiol.*, 1975 ; 1 : 391-392
10. **FLOYD MM., SILCOX VA., JONES WD. et AL.** – Separation of *Mycobacterium*
bovis BCG from *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis* by using high-
performance liquid chromatography of mycolic acids – *J. Clin. Microbiol.*, 1992 ; 30 :
1327-1330
11. **FROTHINGHAM R. et AL.** – Differentiation of strains in *Mycobacterium*
tuberculosis complex by DNA sequence polymorphisms, including rapid identification
of *M. bovis* BCG – *J. Clin. Micobiol.*, 1995 ; 33 : 1327-1330
12. **VAN SOOLINGEN D., PWM. HERMANS ., PEW de HANS et AL.** – Insertion
element IS1081-associated restriction fragment lenght polymorphism in *Mycobacterium*
tuberculosis complex species : a reliable tool for recognizing *Mycobacterium bovis*
BCG – *J. Clin. Microbiol.*, 1992 ; 30 : 1772-1777

13. DUREK C., RÜSCH-GERDES S., BÖHLE A. et AL. – Interference of modern antibacterials with BCG viability – *J. Urol.*, 1999 ; 1959-1962
14. DUREK C., RÜSCH-GERDES S., BÖHLE A. et AL. – Sensitivity of BCG to modern antibiotics – *Eur. Urol.*, 2000 ; 37 Suppl. 1 : 21-25
15. RATLIF TL., PALMER JO., Mc GARR JA. et AL. – Intravesical BCG therapy for murine bladder tumors : Initiation of the response by fibronectin-mediated attachment of BCG – *Cancer Res.*, 1987 ; 47 : 1762
16. CHAMPETIER D., VALIGNAT C., LOPEZ JG. Et AL. – Intravesical BCG-therapy : comparison of side effects of Connaught (Toronto) and Pasteur – *Prog. Urol.*, 2000 ; 10 : 542-547
17. PEARL et AL. – Cancer and tuberculosis – *Am. J. Hyg.*, 1929 ; 9 : 97
18. COLEY-NAUTS H., FOWLER GA., BOGATKO FH. et AL. – A review of the influence of bacterial infection and of bacterial products (Coley toxins) on malignant tumors in man – *Acta. Med. Scand.*, 1953 ; 276 : 5-14
19. MATHE G., AMIEL J., SCHWARZENBERG L. et AL. – Acute immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia – *Lancet*, 1969 ; 1 : 679-699
20. ZBAR B. et AL. – Immunotherapy of guinea pig cancer with BCG – *Cancer*, 1974 ; 1532-1540

21. **MORALES A., EIDENGER D., BRUCE AW et AL.** - Intracavitary BCG in the treatment of the superficial bladder tumors – *J. Urol.*, 1976 ; 116 : 180-183
22. **CHOPIN D. et AL.** - Epidémiologie descriptive - Tumeurs superficielles de vessie - Rapport du Congrès 2001 de l'Association Française d' Urologie (AFU) – *Prog. Urol.*, 2001 ; 11, N°5 : 963-990
23. **PARKER SL., TONG T., BOLDEN S. et AL.** – Cancer statistics, 1998 – *CA Cancer J. Clin.*, 1998 ; 48 : 6-29
24. **WYNDER EL. et AL.** – The epidemiology of bladder cancer : a second look – *Cancer*, 1977 ; 40 : 1246-1268
25. **PLATZ CE., COHEN MB., JONES MP. et AL.** - Is microstaging of early invasive cancer of the urinary bladder possible or useful? – *Mod. Pathol.*, 1996 ; 9 : 1035-1039
26. **HASUI Y., OSADA Y., KITADA S. et AL.** - Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer - *Urology*, 1994 ; 43 : 782-786
27. **SOLOWAY MS. et AL.** - Intravesical and systemic chemotherapy of murine bladder cancer - *Cancer Res.*, 1977 ; 37 : 2918-2929
28. **SEMPLE JJ. et AL** - Papillomata of the bladder treated with podophyllin : preliminary report – *Brit. Med. J.*, 1948 ; 1 : 1235
29. **MISHINA T., ODA K., MURATA S., et AL.** - Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors – *J. Urol.*, 1975 ; 114, 2 : 217-219

30. **GATTEGNO B. et AL.** - Prise en charge des tumeurs superficielles de vessie : rapport du Congrès 2001 de l'Association Française d'Urologie (AFU) – *Prog. Urol.*, 2001 ; 11 : 1159-1174
31. **CHOPIN D. et AL.** – Chimiothérapie endovésicale – *Prog. Urol.*, 2001 ; 11 : 1045-1063
32. **VEGT PD., WITJES JA., WITJES WP. et AL** – A randomized study of intravesical mitomycin C, BCG TICE and BCG RIVM treatment in Pta-Pt1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder – *J. Urol.*, 1995 ; 153 : 929-933
33. **De BRUYNE FM., VAN DER MEIJDEN AP., GEBOERS AD. et AL.** – BCG (RIVM) versus mitomycin intravesical therapy in superficial bladder cancer : first results of randomized prospective trial – *Urology*, 1988 ; 31 (Suppl.) : 20-5
34. **ALFTAN O., TARKKANEN J., GROHAN P. et AL.** – Tigason (etretinate) in prevention of recurrence of superficial bladder tumors : a double-blind clinical trial – *Eur. Urol.*, 1983 ; 9 : 6
35. **KREGE S., GIANI G., MEYER R. et AL.** – A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer : transurethral resection plus BCG – *J. Urol.*, 1996 . 156 : 962-966
36. **WIENTJES MG. et AL.** – Use of pharmacologic data and computer simulations to design an efficacy trial of intravesical mitomycin C therapy for superficial bladder cancer – *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1993 ; 32 : 255-262

37. **SHELLEY MD., KYNASTON H., COURT J. et AL.** – A systemic review of intravesical BCG plus transurethral resection versus transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer – *B. J. U. International*, 2001 ; 88 : 209-216
38. **HERR HW., LAUDONE VP., BADALAMENT RA et AL.** – BCG therapy alters the progression of superficial bladder cancer – *J. Clin. Oncol.*, 1988 ; 6 : 1450
39. **HERR HW., BLUMENSTEIN BA., CRAWFORD ED. et AL.** – Transurethral resection and intravesical therapy of superficial bladder tumors – *Urol. Clin. North Am.*, 1991 ; 18 : 525-528
40. **PAGANO F., BASSI P., MILANI C. et AL.** – A low-dose BCG regimen in superficial bladder cancer therapy : is effective ? – *J. Urol.*, 1991 ; 146 : 32
41. Site WEB officiel sur les RCP du BCG PASTEUR MERIEUX-MSD souche Connaught : [http : //biam2.org/](http://biam2.org/) - Dernière mise à jour du 08/12/99 : 1-6
42. **PRESCOTT S., JAMES K., HARGREAVE TB. et AL.** – Radioimmunoassay detection of interferon- γ in urine after intravesical Evans BCG therapy – *J. Urol.*, 1990 ; 144 : 1248-1251
43. **BOHLE A., NOWE C., ULMER AJ. et AL.** – Elevations of cytokines interleukin-1, interleukin-2, and tumor necrosis factor in the urine of patients after intravesical BCG immunotherapy – *J. Urol.*, 1990 ; 144 : 59-64

44. DE BOER EC., DE JONG WH., STEERENBERGER PA. et AL. – Induction of interleukin-1 (Il-1), Il-2, Il-6 and tumor necrosis factor during intravesical immunotherapy with BCG in superficial bladder cancer – *Cancer Immunol. Immunother.*, 1992 ; 34 : 306-312
45. JACKSON AM., ALEXANDROV AB., GRIBBEN SC. et AL. – Expression and shedding of ICAM-1 in bladder cancer and its immunotherapy – *Int. J. Cancer*, 1993 ; 55 : 921-925
46. JACKSON AM., ALEXANDROFF AB., KELLY RW. et AL. – Changes in urinary cytokines and soluble intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in bladder cancer patients after BCG immunotherapy – *Clin. Exp. Immunol.*, 1995 ; 99 : 369-375
47. FLEISCHMANN JD. WENTWORTH DB., THOMAS KM. et AL. – Urinary interleukin-2 inhibition in patients with cystitis – *Immuno. Invest.*, 1989 ; 18 : 825-831
48. DE REIJKE M., DE BOER EC., KURT KH. et AL. – Urinary cytokines during intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer : processing, stability and prognostic value – *J. Urol.*, 1996 ; 155 : 477-482
49. SAINT F., PATARD JJ., MAILLE P. et AL. – Prognostic value of a T helper urinary cytokin response after intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer – *J. Urol.*, 2002 ; 167 : 364-367

50. SOUSA AO., LEE FK., FREJI R. et AL. - Human immunodeficiency virus infection alters antigen-induced cytokine response with active mycobacterial diseases - *J. Infect. Dis.*, 1998 ; 177 : 1554-1562
51. PRESCOTT S., JACKSON A., HAWKYARD SJ. et AL. – Mechanism of action of intravesical BCG : local immune mechanisms – *Clin. Infect. Dis.*, 2000 ; 31 (Suppl. 3) : S91-93
52. ALEXANDROFF AB., JACKSON AM., O'DONNELL MA. et AL. – BCG immunotherapy of bladder cancer : 20 years on – *Lancet*, 1999 ; 353 : 1689-1694
53. RATLIFF TL. et AL. – Role of animal models in understanding intravesical therapy with BCG – *Clin. Infect. Dis.*, 2000 ; 31 (Suppl.) : S106-108
54. THURNER M., ZELLE-RIESER C., RAMONER R. et AL. – The disabled dendritic cell – *Fased J.*, 2001 . 15 / 105461061
55. LATTIME EC., GOMELLA LG., Mc CUE PA. et AL. – Murine bladder carcinoma cells present antigen to BCG-specific CD4⁺ T cells – *Cancer Res.*, 1992 ; 52 : 4286-4290
56. SAINT F., PATARD JJ., GROUX MUSCATELLI B. et AL. – Evaluation of cellular tumor rejection mechanism in the peritumoral bladder wall after BCG – *BJU Int.*, 2001 ; 88 : 602-610

57. HOFT DF., BROWN R., ROODMAN ST. et AL. – BCG vaccination enhances human $\gamma\delta$ T cell responsiveness to mycobacteria suggestive of a memory-like phenotype – *J. Immunol.*, 1998 ; 161 : 1045-1054
58. LEE SH., LEE JY., PARK WS et AL. – Transitional cell carcinoma expresses high levels of Fas ligand in vivo – *BJU International*, 1999 ; 83 : 698-702
59. NADLER R., LUO Y., ZHAO W. et AL – Interleukin 10 induced augmentation of delayed-type hypersensitivity (DTH) enhances Mycobacterium bovis BCG mediated antitumor activity – *Clin. Exp. Immunol.*, 2003 ; 131 : 206-216
60. GATTEGNO B., CIOFU C., CHOPIN D. et AL. - Enquête sur les tumeurs superficielles de la vessie auprès des membres de l'Association Française d'Urologie (AFU) - *Prog. Urol.*, 2001 ; 11 : 1175-1190
61. SAINT F., SALOMON L., QUINTELA R. et AL. – DO prognostic parameters of remission versus relapse after BCG immunotherapy exist ? Analysis of a quarter century of literature – *Eur. Urol.*, 2003 ; 43 : 351-361
62. O' DONNELL MA., LUO Y., CHEN X. et AL. – Role of Il-12 in the induction of INF- γ in response to BCG – *J. Immunol.*, 1999 ; 163 : 4246-4252
63. SAINT F., PATARD JJ., IRANI J. et AL. – Leukocyturia as a predictor of tolerance and efficacy of intravesical BCG maintenance therapy for superficial bladder cancer – *Urol.*, 2001 ; 57 : 617-622

64. SUZUKI S., SHINOHARA N., HARABAYASHI T. et AL. – Complications of BCG therapy in superficial urothelial cancer – *Int. J. Clin. Oncol.*, 2002 ; 7 : 289-293
65. DEBOIS H., LOUPI E., SALIOU P. et AL. – Surveillance of the safety of intravesical BCG therapy in France : quantitative analysis of serious adverse events notified over a period of five years – *Prog. Urol.*, 2002 ; 12 : 604-608
66. SAINT F., IRANI J., PATARD JJ. et AL. – Tolerability of BCG maintenance therapy for superficial bladder cancer – *Urol.*, 2001 ; 57 : 883-888
67. VEGT PDJ ., VAN DER MEIJDEN APM., SYLVESTER R. et AL. – Does isoniazid reduce side effects of intravesical BCG therapy in superficial bladder cancer ? Interim results of European Organization for Research and Treatment of Cancer protocol 30911 – *J. Urol.*, 1997 ; 157 : 1246-1249
68. GONZALEZ OY., MUSER DM., BRAR I. et AL. – Spectrum of BCG infection after intravesical BCG immunotherapy – *Clin. Infect. Dis.*, 2003 ; 36 : 140-148
69. MARANS HY. et AL. – Granulomatous hepatitis following intravesical BCG therapy for bladder carcinoma – *J. Urol.*, 1987 ; 137 : 111-112
70. GUPTA RC., LAVENGOOD R. Jr., SMITH JP. et AL. – Miliary tuberculosis due to intravesical BCG – *Chest*, 1988 ; 94 : 1296-1298

71. **DE HERTOOG D., FIERER E., ORELL JA. et AL.** – Hypersensitivity reaction to BCG treated with plasmapheresis – *Am. J. Med.*, 1989 ; 86 : 343-344
72. **SAKAMOTO GD., BURDEN J., FISHER D. et AL.** – Systemic BCG infection after transurethral administration for superficial bladder carcinoma – *J. Urol.*, 1989 ; 4 : 1073-1075
73. **THOMPSON D. et AL.** – Granulomatous hepatitis following intravesical BCG therapy – *Br. J. Urol.*, 1990 ; 66 : 432-433
74. **KESTEN S., TITLE L., MULLEN B. et AL.** – Pulmonary disease following intravesical BCG treatment – *Thorax*, 1990 ; 45 : 709-710
75. **RAWLS WH., LAMM DL., LOWE BA. et AL.** – Fatal sepsis following intravesical BCG administration for bladder cancer – *J. Urol.*, 1990 ; 144 : 1328-1330
76. **GRAZIANO DA., JACOBS D., LOZANO RG. et AL.** – A case of granulomatous hepatitis after intravesical BCG administration – *J. Urol.*, 1991 ; 146 : 1118-1119
77. **Mc PARLAND C., COTTON DJ., GOWDA KS. et AL.** – Miliary Mycobacterium bovis induced by intravesical BCG in immunotherapy - *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992 ; 146 : 1330-1333

78. SMITH RL., ALEXANDER RF., ARANDA CP. et AL. – Pulmonary granulomata : a complication of intravesical administration of BCG for superficial bladder carcinoma – *Cancer*, 1993 ; 71 : 1846-1847
79. PROCTOR DD., CHOPRA S., RUBENSTEIN SC. et AL. – Mycobacteremia and granulomatous hepatitis following initial intravesical BCG instillation for bladder carcinoma – *Am. J. Gastroenterol.*, 1993 ; 88 : 1112-1115
80. PALAYEW M., BRIEDIS D., LIBMAN M. et AL. – Disseminated infection after intravesical BCG immunotherapy. Detection of organisms in pulmonary tissue – *Chest*, 1993 ; 104 : 307-309
81. KRISTJANSSON M., GREEN P., MANNING HL. et AL. – Molecular confirmation of BCG as the cause of pulmonary infection following urinary tract instillation – *Clin. Infect. Dis.*, 1993 ; 2 : 228-230
82. LE MENSE GP et AL. – Granulomatous pneumonitis following intravesical BCG. What therapy is needed ? – *Chest*, 1994 ; 106 : 1624-1626
83. ARTZ MR. et AL. – Granulomatous hepatitis as a complication of intravesical BCG therapy for bladder carcinoma – *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 1995 ; 25 : 409-413
84. GARYFALLOU GT. et AL. – Mycobacterial sepsis following intravesical instillation of BCG – *Acad. Emerg. Med.*, 1996 ; 3 : 157-160

85. JASMER RM., Mc COWIN MJ., WEBB WR. et AL. – Miliary lung disease after intravesical BCG immunotherapy – *Radiology*, 1996 ; 20 : 43-44
86. BARANKIEWITZ I., MANOR H., STRAUSS S. et AL. – Miliary lung disease induced by intravesical BCG treatment – *Eur. Radiol.*, 1996 ; 9 : 1933
87. LEEBEEK FWG., OUWENDIJK RJT., KOLK AHJ. et AL. – Granulomatous hepatitis caused by BCG infection after BCG bladder instillation – *Gut*, 1996 ; 38 : 616-618
88. FOSTER DR. et AL. – Miliary tuberculosis following intravesical BCG treatment – *Br. J. Radiol.*, 1997 ; 70 : 429-431
89. TUNCER S., TEKIN MI., ÖZEN H. et AL. – Detection of bacillus Calmette-Guerin in the blood by the polymerase chain reaction method of treated bladder cancer patients – *J. Urol.*, 1997 ; 158 : 2109-2112
90. SCULLY RE., MARK EJ., Mc NEELY. WF. et AL. – Case records of the Massachusetts General Hospital – *N. Engl. J. Med.*, 1998 ; 339 : 831-837
91. IANTORNO R., NICOLAI M., STORTO ML. et AL. – Miliary tuberculosis of the lung in a patient treated with BCG for superficial bladder cancer – *J. Urol.*, 1998 ; 159 : 1639-1640

92. RABE J., NEFF KW., LEHMANN KJ. et AL. – Miliary tuberculosis after intravesical BCG immunotherapy for carcinoma of the bladder – *Am. J. Roentgenol.*, 1999 ; 172 : 748-750

93. PAGE J., HAWES-DAVIS D., MITHEM R. et AL. – Case of the season – *Semin. Roentgenol.*, 1999 ; 34 : 165-168

94. HABSCHEID W. et AL. – Miliary pneumonia after the intravesical BCG therapy of a superficial urothelial carcinoma of the bladder – *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1999 ; 124 : 993-997

95. ELKABANI M., GREENE JN., VINCENT AL. et AL. – Disseminated *Mycobacterium bovis* after intravesicular BCG treatments for bladder cancer – *Infect. Oncol.*, 2000 ; 7 : 476-481

96. MOOREN FC., LERCH MM., ULLERICH H. et AL. – Systemic granulomatous disease after intravesical BCG instillation – *Br. Med. J.*, 2000 ; 320 : 219

97. KAMPHUIS JT., BUITING AGM., MISERE FFMM. et AL. – BCG immunotherapy : be cautious of granulomas disseminated BCG infection and mycotic aneurysm as late complications of intravesical BCG instillations – *Neth. J. Med.*, 2001 ; 58 : 71-75

98. SCHATTNER A., GILAD A., COHEN J. et AL. – Systemic granulomatosis and hypercalcemia following intravesical BCG – *J. Intern. Med.*, 2002 ; 251 : 272-277

- 99. ISRAEL-BIET D., VENET A., SANDRON D. et AL.** – Pulmonary complications of the intravesical BCG immunotherapy – *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987 ; 135 : 763-765
- 100. STEG A., LELEU C., DEBRE B. et AL.** – Systemic BCG infection, « BCGitis », in patients treated by intravesical BCG therapy for bladder cancer – *Eur. Urol.*, 1989 ; 16 : 161
- 101. GATFOSSE M., VIGNAL T., LEGRAVEREND JM. et AL** – “B.C. Gite” systémique après BCG-thérapie intra-vésicale pour carcinome in-situ de vessie - *Rev. Med. Interne*, 1990 ; 11 : 181-182
- 102. GARGOT D., ALEXANDRE L., SINICO M. et AL.** – Granulomatous hepatitis following intravesical BCG immunotherapy for cancer of the bladder - *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1991 ; 15 : 662-663
- 103. MOLINA JM., RABIAN C., D’AGAY MF. et AL.** – Hypersensitivity systemic reaction following intravesical BCG : successful treatment with steroid - *J. Urol.*, 1992 ; 147 : 695-697
- 104. VIALARD JF., DENIS D., TEXIER-MAUGEIN J. et AL.** – Disseminated infection after BCG instillation for treatment of bladder carcinoma – *Clin. Infect. Dis.*, 1999 ; 29 : 451-452

- 105. ANDRES E., KUHNERT C., PERRIN AE. et AL.** – Sepsis syndrome and bone marrow granulomatosis after intravesical instillation of BCG – *Presse Med.*, 1999 ; 28 : 1753-1754
- 106. AUDIGIER C., NESME P., PEROL M. et AL.** – Complication pulmonaire rare d'un traitement par BCG intravical – *Rev. Mal. Respir.*, 2000 . 17 : 679-681
- 107. MIGNON F., CHEVRIERE A., MESUROLLE B. et AL.** – Miliary induced by intravesical BCG immunotherapy for carcinoma of the bladder : findings – *J. Radiol.*, 2002 ; 83 : 368-371
- 108. MERT A., BILIR M., TABAK F. et AL.** – Miliary tuberculosis : clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults – *Respirology*, 2001 ; 6 : 271-274
- 109. HONG SH., IM JG., LEE JS. et AL.** – High resolution CT findings of miliary tuberculosis – *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1998 ; 22 : 220-224
- 110. ANDREU J., MAULEON S., PALLISA E. et AL.** – Miliary lung disease revisited – *Curr. Probl. Diagn. Radiol.*, 2002 ; 31 : 189-197
- 111. HAUSER H. et AL.** – Miliary tuberculosis associated with adrenal enlargement : CT findings – *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1986 ; 10 : 254-256
- 112. FRASER RG., PARE JAP., FRASER RS. et AL.** – *Diagnosis of diseases of the chest* – Philadelphia : Saunders, 1989 : 882-932

113. OH YW., KIM YH., LEE NJ. et AL. – High-resolution CT appearance of miliary tuberculosis – *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1994 ; 18 : 862-866
114. MUNT PW. et AL. – Miliary tuberculosis in the chemotherapy era : with a clinical review in 69 american adults – *Medecine*, 1971 ; 51 : 139-155
115. PROUDFOOT AT., AKHTAR AI., DOUGLAS AC. et AL. – Miliary tuberculosis in adults – *Br. Med. J.*, 1969 ; 2 : 273- 276
116. KWONG JS., CARIGNAN S., KANG EY. et AL. – Miliary tuberculosis : diagnostic accuracy of chest radiography – *Chest*, 1996 ; 110 : 339-342
117. LEE TS et AL. – *Rapid quantitative measurement of drug susceptibility of mycobacteria* - Chicago : Illinois institute for tuberculosis research, 1973
118. LAMM DL., RIGGS DR., De HAVEN JI. et AL. – Reduction of BCG fatal toxicity in mice – *J. Urol.*, 1991 ; 145 : 858
119. DUREK C., JURCZOK A., WERNER H. et AL. – Optimal treatment of systemic BCG infection : investigation in animal model – *J. Urol.*, 2002 ; 168 : 826-831
120. KOUKOL SC., De HAVEN JI., RIGGS DR. et AL. – Drug therapy of BCG – *Urol. Res.*, 1995 ; 22 : 373-376

121. De HAVEN JI., TRAYNELLS C., RIGGS DR. et AL. – Antibiotic and steroid therapy of massive systemic BCG toxicity – *J. Urol.*, 1992 ; 147 : 738-742
122. HUGHES RA., ALLARD SA., MAINI RN. et AL. - Arthritis associated with adjuvant mycobacterial treatment for carcinoma of the bladder - *Ann. Rheum. Dis.*, 1989, 48 :432-434
123. OCHSENKÜHN T., WEBER MM., CASELMANN WH. et AL. – Arthritis after *Mycobacterium bovis* immunotherapy for bladder cancer – *Ann. Intern. Med.*, 1990 ; 112 : 882
124. PUETT DW. et AL. – Arthritis after BCG therapy – *Ann. Intern. Med.*, 1992 ; 117 : 537
125. VAN THIEL RJ., NOSSENT GD., TJON PIAN NP. et AL – Articular complications of intravesical BCG treatment for bladder carcinoma – *Br. J. Urol.*, 1992 ; 70 : 446-447
126. TORRES E., ALBA D., FRANCK A. et AL. – Reiter's syndrome after administration of intravesical BCG – *Clin. Infect. Dis.*, 1993 ; 17 : 526-527
127. FAUS S., MARTINEZ MONTAUTI JM., PUIG L. et AL. – Reiter's syndrome after administration of intravesical BCG – *Clin. Infect. Dis.*, 1993 ; 17 : 526-527

128. PANCALDI P., VAN LINTHOUDT D., ALBORINO D. et AL. – Reiter's syndrome after intravesical BCG treatment for superficial bladder carcinoma – *Br. J. Rheumatol.*, 1993 ; 32 : 1096-1098
129. DEVLIN M., DEODHAR A., DAVIS M. et AL. – Arthritis as a complication of intravesical BCGF vaccine – *Br. Med. J.*, 1994 ; 308 : 1638
130. PRICE GE. et AL. – Arthritis and iritis after BCG therapy for bladder cancer – *J. Rheumatol.*, 1994 ; 21 : 564-565
131. HAMMADEH MY., DUTTA SN., WORRALL JG. et AL – Acute reactive polyarthritis after intravesical BCG instillation – *Br. J. Urol.*, 1995 ; 76 : 811-812
132. QUEIRO R. et AL. – Polyarthritis in a patient with psoriasis - *B. J. Rheumatol.*, 1995 ; 34 : 1097
133. SMITH MD., CHANDRAN G., PARKER A. et AL. - Synovial membrane cytokine profiles in reactive arthritis secondary to intravesical BCG therapy - *J. Rheumatol.*, 1997 ; 24 : 752-758
134. GUERRA CE., BETTS RF., O' KEEFE RJ. et AL. – *M. bovis* osteomyelitis involving a hip arthroplasty after intravesicular BCG for bladder cancer – *Clin. Infec. Dis.*, 1998 ; 27 : 639-640

135. SCHWARTZENBERG JM., SMITH DD., LINDSLEY HB. et AL. – BCG associated arthropathy mimicking undifferentiated spondylarthropathy – *J. Rheumatol.*, 1999 ; 26 : 933-935
136. ONUR Ö. et AL. – Polyarthritits as a complication of intravesical BCG immunotherapy – *Clin. Rheumatol.*, 1999 ; 18 : 74-76
137. HOGARTH MB., THOMAS S., SEIFERT M. et AL – Reiter's syndrome following intravesical BCG immunotherapy – *Postgrad. Med. J.*, 2000 . 76 / 7916793
138. NEUMAYR C., KIRCHGATTERER A., KNOFLACH P. et AL. – Chronic reactive arthritis associated with BCG – *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2002 ; 127 : 1886-1888
139. SHOENFELD Y., ARON-MAOR A., TANAI A. et AL. – BCG and autoimmunity : another two-edged sword – *J. Autoimmun.*, 2001 ; 16 : 235-240
140. JUAN MAS A., ROMERA M., VALVERDE GARCIA JM. et AL. – Manifestations articulaires après BCG-thérapie intravésicale – *Rev. Rhum. Ed. Fr.*, 2002 ; 69 : 102-103
141. PARDALIDIS NP., PAPATSORIS AG., KOSMAOGLU EV. et AL. – Two cases of acute polyarthritits secondary to intravesical BCG adjuvant therapy for superficial bladder cancer – *Clin. Rheumatol.*, 2002 ; 21 : 536-537

142. BARTOLOME PACHECO MJ., MARTINEZ-TABOADA VM., BLANCO R. et AL. – Reactive rthritis after BCG immunotherapy : T cells analysis in peripheral blood and synovial fluid – *Rheumatol.*, 2002 ; 41 : 1119-1125
143. KATZ DS., WOGALTER H., D' ESPOSITO RF. et AL. – *Mycobacterium bovis* vertebral osteomyelitis and psoas abscess after intravesical BCG therapy for bladder carcinoma - *Urology*, 1992 ; 40 : 63-66
144. 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
145. CIVEN R., BERLIN G., PANOSIAN C. et AL. – Vertebral osteomyelitis after intravesical administration of BCG – *Clin. Infect. Dis.*, 1994 ; 18 : 1013-1014
146. MORGAN B. et AL. – *Mycobacterium bovis* vertebral osteomyelitis as a complication of intravesical administration of BCG – *Am. J. Med.*, 1996 ; 100 : 372-373
147. ALJADA IS., CRANE JK., CORRIERE N. et A. – *Mycobacterium bovis* BCG causing vertebral osteomyelitis (Pott's disease) following intravesical BCG therapy – *J. Clin. Microbiol.*, 1999 ; 37 : 2106-2108
148. GOUPILLE P. et AL – Arthritis after BCG immunotherapy for bladder cancer – *J. Rheumatol.*, 1992 ; 19 : 1825-1826

149. BELMATOUG N., LEVY-DJEBBOUR S., APPELBOOM T. et AL. – Polyarthrititis in 4 patients treated with intraveical BCG-therapy for carcinoma of the bladder – *Rev. Rhum. Ed. Fr.*, 1993 ; 60 : 162-166
150. NESHER G. et AL. – Syndrome de Reiter après BCG thérapie intravésicale – *Rev. Rhum. Ed. Fr.*, 1993 ; 60 : 937-943
151. CHAZERAIN P., DESPLACES N., NAMOUDY P. et AL. - Prosthetic total knee infection with a BCG strain after BCG therapy for bladder cancer - *J. Rheumatol.*, 1993 ; 20 : 2171-2172
152. SCHMIDT J., DUBOST JL., BALLARIN D. et AL. – Arthrite et uvéite B27 après BCG intravesical – *Rev. Rhum. Ed. Fr.*, 1994 : 750-V83
153. MISSIOUX D. et AL. – Arthritis and iritis after bacillus Calmette-Guerin therapy – *J. Rheumatol.*, 1995 ; 22: 2010
154. THEPOT C., MARTIGNY J., SIMON L; et AL. – Acute polyarthrititis after BCG-therapy for bladder carcinoma in a patient with ankylosing spondylitis – *Rev. Rhum. Engl. Ed.*, 1995 ; 62 : 459-461
155. MIOSSEC P. et AL. – Reactive arthritis associated with BCG immunotherapy for carcinoma of the bladder : immune reactivity against mycobacterial antigens – *J. Rheumatol.*, 1996 ; 23 : 1485

- 156. CLAVEL G., GRADOS F., CAYROLLE G. et AL.** – Polyarthrititis following intravesical BCG immunotherapy . Report of a case and review of the literature – *Rev. Rhum. Engl. Ed.*, 1999 ; 66 : 115-118
- 157. MILAS L., MAILLEFERT JF., MICHEL F. et AL.** – Refractory arthropathy after intravesical BCG therapy. Usefulness of isoniazide – *Rev. Rhum. Engl. Ed.*, 1999 ; 66 : 106-108
- 158. MOULY S., BERENBAUM F., KAPLAN G. et AL.** – Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema following intravesical BCG instillation – *J. Rheumatol.*, 2001 ; 28 : 1699-1701
- 159. BELMATOUG N. et AL.** - Rhumatismes et BCG - *L' actualité rhumatologique*, 1995 ; 2: 31-41
- 160. ALLOUC H., BENOIT G., PARADIS V. et AL.** – Le risque de complications au cours du traitement endovésical par le BCG pour tumeurs superficielles de vessie – *Presse Méd.*, 1997 ; 26 : 1284-1288
- 161. AMOR B., DOUGADOS M., MIJIYAMA M. et AL.** – Critères de classification des spondylarthropathies – *Rev. Rhum. Mal. Ostéoartic.*, 1990 ; 57 : 85-89

162. DOUGADOS M., Van der LINDEN., JUHLIN R. et AL. – The European Spondylarthropathy Study Group. The European Spondylarthropathy Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy – *Arthritis Rheum.*, 1991 ; 34 : 1218-1227

163. REITER H. et AL – Ueber einer bisher unerkannte spirochäteninfektion (spirochaetosis arthritica) - *Deutsch Med. Wochenschrift*, 1916 ; 42 : 1535-1536

164. PALAZZO E., ROUIDI SA., VIGNERON AM. et AL. – Prise en charge du rhumatisme psoriasique en 2001 – Paris : Editions scientifiques et médicales Elsevier, *L'actualité rhumatologique*, 2001 : 11-24

165. Mc CARTY DJ., O'DUFFY JD., PEARSON L. et AL. – Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema – RS3PE syndrome – *JAMA*, 1985 ; 254 : 2763-2767

166. BUCHS N., CHEVREL G., MIOSSEC P. et AL. – BCG aseptic arthritis : an experimental model of reactive arthritis – *J. Rheumatol.*, 1998 ; 25 : 1662-1665

167. BELAÏCH S. et AL. – *Le livre de l'interne, dermatologie et maladies sexuellement transmissibles* – Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1994 ; chapitre 4 : 29-34

168. ABU-NADER et AL. – Mycobacterium bovis vertebral osteomyelitis as a complication of intravesical BCG use – *Mayo Clin. Proc.*, 2002 ; 77 : 393-397

169. SIBILIA J., LIMBAH F., CLAUDEPIERRE P. et AL. – *Spondylarthrite ankylosante et autres spondylarthropathies* - Encycl. Med. Chir., Elsevier Paris, 1998 ; 7-0510 : 12 pages
170. SANY J. et AL. – *La polyarthrite rhumatoïde de l' adulte* - Paris : John Libbey Eurotext, 1999 ; chapitre pathogénie : 7-12
171. PAGANO F., BASSI P., PIAZZA N. et AL. – Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction – *Eur. Urol.*, 1995 ; 27 : 19-22
172. MARTINEZ-PINEIRO JA., FLORES N., ISORNA S. et AL. – Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical BCG with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer – *BJU International*, 2002 ; 89 : 671
173. DUREK C., RICHTER E., BASTECK A. et AL. – The fate of BCG after intravesical instillation – *J. Urol.*, 2001 ; 165 : 1765-1768
174. TALBOT EA., PERKINS MD, FAGUNDES S et AL. – Disseminated BCG disease after vaccination case report and review – *Clin. Infect. Dis.*, 1997 ; 24 :1139-1146
175. LOTTE A., WASZ-HOCKERT O, POISSON N. et AL – Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination – *Bull. Int. Union Tuberc.*, 1988, 63 : 47-59

176. LAMM DL. et AL. – Complications of BCG immunotherapy – *Urol. Clin. North Am.*, 1992 ; 19 : 565-572

177. GORMSEN H. et AL. – On the occurrence of epithelioid cell granuloma in the organs of BCG vaccinated humans beings – *Acta. Path. Microbiol. Scand.*, 1956 ; suppl. 111 : 117-120

178. BLATTNER et AL. – Generalized BCG infection – *J. Pediatr.*, 1964 ; 65 : 311-314

179. PINSKY C. et AL. – Treatment of malignant melanoma by intratumoral injection – *Proc. Am. Ass. Cancer Res.*, 1972 ; 13 : 21

180. De SAINT-MARTIN L., BOIRON C., POVEDA JD. et AL. – BCGite généralisée après instillations intravésicales de BCG – *Presse Méd.*, 1993 ; 22 : 1352-1356

181. DEL PRETE R., DITONNO P., MOSCA A. et AL. – BCG septicemia after radical cystectomy : a rare postoperative complication following BCG therapy – *J. Infect.*, 2002 ; 45 : 112-114

182. WADA S., WATANABE Y., SHIONO N. et AL. – Tuberculous abdominal aortic pseudoaneurysm penetrating the left psoas muscle after BCG therapy for bladder cancer – *Cardio. Surg.*, 2003 ; 11 : 231-235

- 183. FLIPPIN T., MUKHERJI B., DAYAL Y. et AL.** – Granulomatous hepatitis as a late complication of BCG immunotherapy – *Cancer*, 1980 ; 46 : 1759-1762
- 184. ROSENBERG SA., SEIPP C., SEARS HF. et AL.** – Clinical and immunologic studies of disseminated BCG infection – *Cancer*, 1978 ; 41 : 1771-1780
- 185. AUNGST CW., SOKAL J., JAGER BV. et AL.** – Complications of BCG vaccination in neoplastic disease – *Ann. Intern. Med.*, 1975 ; 82 : 666-669
- 186. FOUCARD T. et AL.** – BCG-osteomyelitis and osteoarthritis as a complication following BCG-vaccination – *Acta Orthop. Scand.*, 1971 ; 42 : 142-151
- 187. TORISU M., MIYAHARA T., SHINOHARA N. et AL.** – A new side effect of BCG therapy for bladder cancer – BCG induced arthritis in man – *Cancer Immunol. Immunotherap.*, 1978 ; 5 : 77-83
- 188. BÖTTIGER M., ROMANUS V., De VERDIER C. et AL.** – Osteitis and other complications caused by generalised BCG-infection – *Acta. Paediatr. Scand.*, 1982 ; 71 : 471
- 189. SANDSTRÖM S. et AL.** – Multifocal sclerotic BCG spondylitis in a 13-year-old girl – *Pediatr. Radiol.*, 1983 ; 13 : 239
- 190. SCHOPFER K. et AL.** – BCG osteomyelitis : case report and review – *Helv. Paediatr. Scand. Acta.*, 37 ; 73 : 1982

191. STRAUSSER JL. et AL. – Pott' s disease following BCG therapy of melanoma – *Cancer*, 1981 ; 48 : 1154

192. MEYER O. ET AL. - Mycobactéries et rhumatismes inflammatoires – Paris : Editions scientifiques et médicales, Elsevier, *L'actualité rhumatologique* ; 1991 : 267-277

193. SIEPER J., BRAUN J., KINGSLEY G. et AL – Report on the fourth international workshop on reactive arthritis – *Arthritis Rheum.*, 2000 ; 73 : 720-734

194. SIBILIA J. et AL – Arthrites réactionnelles ou arthrites infectieuses chroniques - *Rev. Med. Interne*, 1999 ; 20 : 35-38

195. BRAUN J., YIN Z., SPILLER I. et AL. – Low secretion of tumor necrosis alpha, but no other Th1 or Th2 cytokines by peripheral bloods mononuclear cells correlates with chronicity in reactive arthritis – *Arthritis Rheum.*, 199 ; 42 : 2039-2044

196. THIEL A., LAUSTER A., BRAUN J. et AL. – Analysis of the antigen-specific T cell response in reactive arthritis by flow cytometry – *Arthritis Rheum.*, 2000 ; 43 : 2834-2842

197. YIN Z., BRAUN J., NEURE L. et AL. – Crucial role of interleukin-10/interleukin-12 balance in the regulation of the type 2 T helper cytokine response in reactive arthritis – *Arthritis Rheum.*, 1997 ; 40 : 1788-1797

198. LOPEZ de CASTRO JA. et AL – The pathogenic role of HLA-B27 in chronic arthritis – *Cur. Opin. Immunol.*, 1998 ; 10 : 59-66
199. SIEPER J. et AL – Pathogenesis of spondylarthropathies – *Arthritis Rheum.*, 1995 ; 11 : 1547-1554
200. SANY J. et AL. – *La polyarthrite rhumatoïde* – Paris : John Libbey Eurotext, 1999 : 175-268
201. SCHAEVERBEKE T., SIBILIA J., MARAZANOFF V. et AL – Molecular detection of BCG DNA in synovial fluid and urine specimens in patients with arthritis after BCG therapy for bladder carcinoma – *Arthritis Rheum.*, 1999 ; 42 (Suppl) : S339-1610
202. MIOSSEC P. et AL – Th1/Th2 cytokine balance in arthritis – *Arthritis Rheum.*, 1997 ; 40 : 2105-2115
203. BELLAMY R., RUWENDE C., CORRAH T. et AL. – Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in west africans – *N. Engl. J. Med.*, 1998 ; 338 : 640-4
204. HALEY JL., YOUNG DG., ALEXANDROFF A. et AL. – Enhancing the immunotherapeutic potential of mycobacteria by transfection with tumour necrosis factor- α – *Immunol.*, 1999 ; 96 : 114-121

205. LUO Y., CHEN X., HAN R. et AL. – Recombinant BCG expressing human interferon-alpha 2B demonstrates enhanced immunogenicity – *Clin. Exp. Immunol.*, 2001 ; 123 : 264-270



206. CLINTON SK., CANTO E., O' DONNELL MA. et AL – Interleukin-12 : opportunities for the treatment of bladder cancer – *Urol. Clin. North Am.*, 2000 ; 27 : 147-155

207. ZLOTTA AR., Van VOOREN JP., DENIS P. et AL. – What are the immunologically active components of BCG in therapy of superficial bladder cancer – *Int. J. Cancer*, 2000 ; 87 : 844-852

208. GARG SK., TIWARI RP., TIWARI D. et AL – Diagnosis of tuberculosis : available technologies, limitations and possibilities - *J. Clin. Lab. Anal.*, 2003 ; 17 : 155-163

209. BÖHLE A., THANHÄUSER A., ERNST M. et AL – Reduction of sides effects of intravesical yherapy with BCG by pentoxifyfilline – *Clin. Infect. Dis.*, 2000 ; 31 (Suppl. 3) : S101-105

210. GATTEGNO B., CIOFU C., CHOPIN D. et AL – Enquête sur les TSV auprès des membres de l' Association Française d' Urologie – *Prog. Urol.*, 2001 ; 11 : 1175-1190.

ANNEXE

12. ANNEXE (TABLEAUX)



12.1. LEXIQUE DES LEGENDES

12.1.1. LEGENDES DES COMPLICATIONS HEPATIQUES ET PULMONAIRES DE L' IMMUNOTHERAPIE ENDOVESICALE PAR BGC :

- Colonne « Patients (Age/Sexe/Fdr) » : Fdr = facteur(s) de risque ; ND = non disponible ; Trauma = traumatisme ; Néphros = néphrostomie ; inst = instillations ; Tuberculose pulm = tuberculose pulmonaire
- Colonne « Clinique »: H = hépatite ; P = pneumopathie ; pancy = pancytopenie ; AEG = altération de l' état général ; CIVD = coagulation intravasculaire disséminée ; HMG = hépatomégalie ; Pa = polyarthralgie ; anévrysme myco = anévrysme mycotique ; hypercal = hypercalcémie
- Colonne « Int. libres » (intervalles libres) : Qq = quelques
- Colonne « Tissu prélevé »: MO = moelle osseuse ; Hémoc = hémoculture(s) ; Biopsie chir = biopsie chirurgicale
- Colonne « Histologie »: GNC = granulomes non caséifiés ; GC = granulomes caséifiés
- Colonne « Isolement microbiologique »: Caract bioch = caractères biochimiques ; Antibiog = antibiogramme ; PRG = polymorphisme de restriction génomique ; Nle = normale ; SI = syndrome interstitiel
- Colonne « Traitement »: 4 M = 4 mois ; INH = isoniazide ; RMP = rifampicine ; rifa = rifabutine ; EMB = éthambutol ; PZA = pyrazinamide ; cortico = corticoïdes ; Cse = cyclosérine ; AMK =

amikacine Ofx = ofloxacine ; Lev = lévofloxacine ; plasmap =
plasmaphérèse ; TTT = traitement ; nsp = non spécifique ; † = décès

12.1.2. LEGENDE DES COMPLICATIONS ARTICULAIRES DE L' IMMUNOTHERAPIE ENDOVESICALE

- Colonne « Patient Age/Sexe/Fdr » : tuberculose pulm = tuberculose pulmonaire ; SPA = spondylarthrite ; Dnid = diabète non insulino-dépendant ; ATCD = antécédent ; PTH = prothèse totale de hanche ; PTG = prothèse totale de genoux ; PA rhum séro + = polyarthrite rhumatoïde séropositive (Waleer-Rose, Latex)
- Colonne « Clinique » : Pa = polyarthralgies ; MA = monoarthrite ; OA = oligoarthrite ; PA = polyarthrite ; TS = ténosynovite ; d = droit ; g = gauche ; ATM = articulations temporomandibulaires ; E = épaule(s) ; C = coude(s) ; P = poignet(s) ; MCP = métacarpophalangiennes ; IPP = interphalangiennes ; H = hanche(s) ; Genoux ; Ch = chevilles ; MSP = métatarsophalangiennes ; asym = asymétrique ; sym = symétrique ; conjonctiv = conjonctivite ; kératoconj = kératoconjunctivite ; pustulose PP multiloc spong = pustulose palmoplantaire multiloculaire spongiforme ; mal system = mal systématisée
- Colonne « tissu prélevé » : Liq art = liquide articulaire ; Mem syn = membrane synoviale ; os = osseux ; chir = chirurgicale
- Colonne « Traitement » : inj = injectable ; MTX = méthotrexate ; HCH = hydroxychloroquine ; rep part = réponse partielle ; sulfas = sulfasalazine

12.2. TABLEAUX

ANNEXE I^o: Complications hépatiques et pulmonaires de l'immunothérapie endovésicale par BCG – Expérience internationale (I)

Patients (réf)	Patients Age/Sexe/Fdr	Sémiologie	Nb instillations	Int libres	Bilan Hépatique (ASAT/ALAT/PAL/Bil)	Tissu prélevé	Histologie	Isolement microbiologique	Radio pulmonaire	Traitement
1 Marans <i>et al.</i> [69]	62 / h / Ø fdr	Fièvre persistante, H	12	88 S (68 S)	97 / 79 / 146 / Nle	Foie / MO	GNC (Foie)	Non	ND	INH, RMP (4 M)
2 Gupta <i>et al.</i> [70]	78 / h / ND	H, P	10	22 S (17 S)	↑ / ↑ / ND / ND	Foie	GNC	Non	Miliaire	INH, RMP (ND)
3 De Hertog <i>et al.</i> [71]	49 / h / ND	H, P, pancy	1	< 1 H	125 / 84 / 133 / 5,7	Foie / MO	GNC (Foie, MO)	Non	Nle	INH, RMP + cortico + plasmap (ND)
4 Sakamoto <i>et al.</i> [72]	54 / h / Trauma	Fièvre persistante, H, P, pancy	4	16 S (24 H)	66 / 120 / 702 / ND	MO	Ø G	<i>M. bovis</i> (Culture U) [Antibiog]	Infiltat lobe < droit	INH, RMP (6 M). Cse
5 Thompson <i>et al.</i> [73]	76 / h / Trauma	Pelvi-algies, dysurie, hématurie, H (Ø fièvre)	10	< 15 S (ND)	174 / ND / 1460 / 37	Foie	GNC	Non	ND	INH, RMP + cortico (1 M)
6 Kesten <i>et al.</i> [74]	67 / h / Ø fdr	AEG, fièvre, râles crépit, H, P, pancy	4	8 S (4 S)	↑ (2, 3 N) / ND / ND / ND	MO	GNC	Non	Miliaire (SI RMN bilatéral)	INH, RMP (1 M)
7 Kesten <i>et al.</i> [74]	75 / h / Ø fdr	Fièvre, toux sèche, dyspnée, râles crépit, P, rash, H	3	12 S (ND)	ND / ↑ / ND / ND	Poumon	GNC	Non	Miliaire SI bilatéral nsp	INH, RMP, EMB + cortico (< 5 M)
8 Rawls <i>et al.</i> [75]	66 / h / Trauma	Sepsis, H, CIVD	7	5 S (8 H)	↑ / ND / ND / ND	Nécropsie foie, poumon, rein	GNC	BCG (Culture poumon) [Caract bioch]	ND	INH (< 3 S), RMP (3 js) (†)
9 Rawls <i>et al.</i> [75]	63 / h / Ø fdr	Choc septique, H	6	6 S (4 js)	ND	Nécropsie foie MO, rate, rein	GNC	ND	ND	INH, RMP, STM (ND) (†)
10 Rawls <i>et al.</i> [75]	65 / h / Inst 6 H ap cystos + biopsie	Sepsis, H, CIVD	11	11 S (8 H)	ND / ND / ND / ↑	ND	ND	Non	ND	INH, RMP, Cse (ND)
11 Rawls <i>et al.</i> [75]	63 / h / Ø fdr	Sepsis, H, P	3	3 S (12 H)	ND	ND	ND	ND	ND	INH, RMP, EMB, PZA, Cse (ND)
12 Graziano <i>et al.</i> [76]	61 / h / Ø fdr	Fièvre persistante, H	6	< 6 S (> 4 js)	ND / 76 / 157 / 2,1	Foie / MO	GNC (Foie)	PCR DNA MTC + (MO)	Nle	INH, RMP (< 1 S) + cortico (> 8 S)

ANNEXE II^o: Complications hépatiques et pulmonaires de l'immunothérapie endovésicale par BCG – Expérience internationale (II)

Patients (réf)	Patients Age/Sexe/Fdr	Sémiologie	Nb instillations	Int libres	Fonction hépatique (ASAT/ALAT/PAL/Bil)	Tissu prélevé	Histologie	Isolement microbiologique	Radio pulmonaire	Traitement
13 Mc Parland <i>et al.</i> [77]	69 / h / Ø fdr	Fièvre, toux, crachats, P, H	6	5 S (4 H)	61 / 113 / 333 / 2,4	Poumon	GNC	ED (ECBC, LBA, biopsie pulm) : - / BCG (Culture biopsie pulm) [Caract bioch]	Miliaire	INH, RMP (12 M), PZA, EMB (12 M), STM / Cystectomie (TSV persistante) / Chimio (M1 lymph)
14 Smith <i>et al.</i> [78]	69 / h / Ø fdr	Asymp, râles crépitants, P	6	12 S (6 S)	ND	Poumon	GC	Non	Miliaire	INH, RMP, PZA (Ø améliora ap)
15 Proctor <i>et al.</i> [79]	72 / h / Ø fdr	Fièvre persistante, HMG, H	1	5 H	694 / 534 / 136 / 2,4	Foie / Hémoc	GC (Foie)	BAAR (ED biopsie foie) / <i>M. bovis</i> (Hémoc) [Caract bioch] / Cultures –	Nle	INH, RMP (12 M), EMB
16 Palayew <i>et al.</i> [80]	57 / h / Ø fdr	AEG, toux sèche, dyspnée, râles crépitants, P (Ø fièvre)	9-10	13 S (ND)	ND	Poumon	GNC	BAAR (ED GNC, ECBC post-LBA/ Cultures -	Miliaire	INH, RMP (6 M), PZA, EMB + cortico (3 js)
17 Kristjansson <i>et al.</i> [81]	49 / h / Néphros	Fièvre, dyspnée, P	1	6 js (< 5 S)	ND	Poumon (Lp)	ND	PCR DNA MTC + (Lp) / <i>M. bovis</i> (Culture Lp) [Caract bioch] / BGC (PRG)	Infiltrat (Lobe < droit) / Pleurésie	INH, RMP (10 M)
18 Kristjansson <i>et al.</i> [81]	59 / h / HIV +	AEG, fièvre, toux, crachats, dyspnée, P	> 12	> 28 S (ND)	ND	Non	ND	BAAR (ED LBA) / PCR DNA MTC + (LBA) / <i>M. bovis</i> (Culture LBA) [Caract bioch] / BCG (PRG)	SI nsp	INH, RMP, PZA (ND)
19 Le Mense <i>et al.</i> [82]	68 / h / Ø fdr	Fièvre, toux, crachats, dyspnée, P	6	4 S (ND)	ND	Poumon	GC	Non	Miliaire	Cortico (3 S)
20 Artz <i>et al.</i> [83]	74 / h / ND	H	5	4 S (ND)	350 / 360 / 142 / ND	Foie	GNC	Non	ND	INH, RMP (ND)
21 Garyfallou <i>et al.</i> [84]	67 / h / ND	H / P	16	14 - 16 S (ND)	55 / 50 / 339 / ND	Poumon	GNC	Non	Miliaire	RMP, EMB, Lev (ND)
22 Jasmer <i>et al.</i> [85]	73 / h / Ø fdr	AEG, fièvre, toux, crachats, P, H	9	36 S (ND)	95 / 122 / 125 / 1,2	Poumon	GNC	Non	Miliaire (opacités nodul fines bilatérales)	INH, RMP (6 M), EMB, PZA
23 Barankiewitz <i>et al.</i> [86]	ND / h / ND	Fièvre persistante, P	5	> 4 S (ND)	ND	Non	ND	ND	Miliaire (opacités nodul de 2 mm bilatérales)	TTT anti-tuberculeux nsp (ND)

ANNEXE III^o: Complications hépatiques et pulmonaires de l'immunothérapie endovésicale par BCG – Expérience internationale (III)

Patients (réf)	Patients Age/Sexe/Fdr	Sémiologie	Nb instillations	Int libres	Fontion hépatique (ASAT/ALAT/PAL/Bil)	Tissu prélevé	Histologie	Isolement microbiologique	Radio pulmonaire	Traitement
24 Leebeck <i>et al.</i> [87]	69 / h / Trauma	Fièvre, HMG, H	12	< 12 S (6 H)	43 / 65 / 143 / Nle	Foie / Hémoc / MO	GNC (Foie)	BAAR (ED foie) [Auram +, Ziehl-Neelsen -] / PCR DNA MTC + (Foie / U), - (Hémoc, MO) / Cultures -	ND	INH, RMP (6 M), STM + cortico (ND)
25 Foster <i>et al.</i> [88]	64 / h / ND	AEG, toux sèche, P, H (Ø fièvre)	7	7 S (Qq H)	↑	Non	ND	ND	Miliaire	INH, RMP (6 M), PZA
26 Tuncer <i>et al.</i> [89]	72 / h / Ø fdr	Fièvre, rash, H	4	3 S (ND)	77 / 69 / ND / ND	Hémoc	Non	PCR DNA MTC + (Hémoc) / Culture -	ND	INH (ND)
27 Tuncer <i>et al.</i> [89]	54 / h / Ø fdr	Fièvre, ictère, H	2	1 S (24 H)	304 / 262 / 594 / 3,2	Hémoc	Non	PCR DNA MTC + (Hémoc) / Culture -	ND	INH, EMB, PZA (3 M)
28 Scully <i>et al.</i> [90]	57 / h / Trauma / Cystite chronique	Fièvre, ictère, H (Récidive)	13	52 S (8 js)	203 / 311 / 635 / 12,2	Foie / Hémoc	GNC	<i>M. bovis</i> (Hémoc) [Caract bioch, antibiog]	Nle	Ofx, (6 M), AMK, EMB, INH, RMP (6 M), + cortico (3M)
29 Iantorno <i>et al.</i> [91]	79 / h / 2 inst	AEG, fièvre, toux, crachats, dyspnée, P, H	8	< 7 S (ND)	239 / 137 / ND	Poumon	GNC	Non	Miliaire (opacités nodul bilatérales)	INH, RifA, EMB, PZA (4 M)
30 Rabe <i>et al.</i> [92]	60 / h / Trauma	Fièvre, hématurie, H	16	< 60 S (48 H)	↑ / ↑ / ND / ND	Poumon	GNC	Non	Miliaire	INH, RMP, PZA (3 M) + cortico (3 js)
31 Page <i>et al.</i> [93]	75 / h / Ø fdr	Fièvre, toux sèche, P	12	< 48 S (ND)	ND	Poumon	GC	Non	Miliaire (Discreète)	ND
32 Habscheid <i>et al.</i> [94]	ND / h / ND	AEG, fièvre, toux sèche, dyspnée, râles crépitants, P	>9	> 9 S (ND)	ND	Non	ND	ND	Miliaire	INH, RMP (6 M), EMB + cortico (ND)
33 Elkabani <i>et al.</i> [95]	67 / h / Tuberculose pulm (1954)	AEG, fièvre, dyspnée, râles crépitants, P, H	16	102 S (7 js)	55 / 50 / 339 / ND	Non	Hémoc	PCR DNA MTC - (Sang) / Cultures -	Miliaire	INH, Lev (12 M), PZA, RMP (12 M), EMB (12 M), + cortico (1 M)
34 Mooren <i>et al.</i> [96]	75 / h / Ø fdr	Fièvre persistante, P, H, thrombopénie	8	32 S (4 S)	40 / ND / 566 / ND	Foie / MO	GNC	<i>M. bovis</i> (Culture U) [Caract bioch]	Miliaire (micronodules bilatéraux)	INH, RMP (6 M), EMB
35 Kamphuis <i>et al.</i> [97]	65 / h / Ø fdr	AEG, douleurs abdo, anévrisme myco aorte abdo, H / (Ø fièvre)	6	64 S (ND)	↑ / ND / ND / ND	Foie / Nécropsie foie, poumons, rate, reins, MO, cœur, anévrisme myco	GC et GNC (Bopsie foie) / GNC (Nécropsie foie, poumon, rate, reins, MO, cœur)	BAAR (ED nécropsie anévrisme myco) / <i>M. bovis</i> (Cultures nécropsie anévrisme myco, foie, rate) / BCG (PRG)	Nle	TTT symptomatique choc septique (†)
36 Schattner <i>et al.</i> [98]	74 / h / 1 ^o inst 1 sem ap RTUV	AEG, fièvre, HMG, rash, H, hypercal, végétation valve aortique, bicytopenie	10	9 S (24 H)	105 / PAL : 325 / ND	Foie / MO	GNC	PCR DNA MTC + (Foie) / ED, cultures : -	Miliaire (micronodules bilatéraux)	INH (3 M), RMP (4 js), EMB (4 js), Ofx (3 M) + cortico (1 M)

ANNEXE IV^o: Complications hépatiques et pulmonaires de l'immunothérapie endovésicale par BCG – Expérience française (IV)

Patients (réf)	Patients Age/Sexe/Fdr	Sémiologie	NB instillations	Int libres	Fonction hépatique (ASAT/ALAT/PAL/Bil)	Tissu prélevé	Histologie	Isolement microbiologique	Radio pulmonaire	Traitement
37 Israel-Biet <i>et al.</i> [99]	42 / h / Ø fdr	AEG, fièvre, P	11 à 12	< 48 S (4 S)	Nle	Poumon	Ø G	Non	Miliaire	Ø TTT (Améliora spont 3 M)
38 Israel-Biet <i>et al.</i> [99]	39 / h / Trauma	Sepsis sévère, HMG, P, H	3	2 S (Qq H)	> 500 / > 500 / 245 / ND	Foie / Poumon	GNC (Foie)	Non	Miliaire	INH, RMP + cortico (1 M)
39 Israel-Biet <i>et al.</i> [99]	70 / h / Ø fdr	AEG, fièvre persistante, HMG	8	< 8 S (Qq H)	Nle	Foie / Poumon	GNC (Foie)	Non	Nle	Cortico (3 S)
40 Steg <i>et al.</i> [100]	66 / h / Trauma	Fièvre persistante, râles crépitants, P, H	8	7 S (24 H)	34 / 51 / 124 / ND	Foie / Poumon	GNC (Foie)	Non	Infiltrat (lobe < droit)	INH, RMP + cortico (3 M)
41 Steg <i>et al.</i> [100]	71 / h / ND	Fièvre, P, H, pancy	37	95 S (24 S)	ND	Foie / MO	GNC	Non	Infiltrat (lobe < droit)	INH, RMP + cortico (3 M)
42 Steg <i>et al.</i> [100]	64 / h / Trauma	P, H	6	5 S (ND)	ND	Foie	GNC	Non	Infiltrat nsp	INH, RMP + cortico (3 M)
43 Steg <i>et al.</i> [100]	39 / h / Trauma	P, H	3	2 S (ND)	ND	Foie	GNC	Non	Infiltrat nsp	INH, RMP + cortico (3 M)
44 Steg <i>et al.</i> [100]	ND	P, H	6	5 S (ND)	ND	Foie	GNC	Non	Infiltrat nsp	INH, RMP + cortico (3 M)
45 Gatfosse <i>et al.</i> [101]	73 / h / Ø fdr	Fièvre, uvéite, P, H	8	9 S (24 H)	33 / 55 / 170 / 1,6	MO	Ø G	Non	Miliaire	INH, RMP (3 M), EMB + cortico (3 M)

ANNEXE V^o: Complications hépatiques et pulmonaires de l'immunothérapie endovésicale par BCG – Expérience française (V)

Parients (réf)	Patients Age/Sexe/Fdr	Sémiologie	Nb instillations	Int libres	Fonction hépatique (ASAT/ALAT/PAL/BIL)	Tissu prélevé	Histologie	Isolement microbiologie	Radio pulmonaire	Traitement
46 Gargot <i>et al.</i> [102]	60 / h / 48 H ap RTU (1° inst)	AEG, fièvre, H	6	< 6 S (ND)	94 / 148 / 820 / ND	Foie	GC	Non	ND	3 anti-tuberculeux nsp (4 M)
47 Gargot <i>et al.</i> [102]	55 / h / 24 H ap RTU (1° inst)	Fièvre, H	6	< 6 S (ND)	26 / 56 / 138 / ND	Foie	GNC	Non	ND	3 anti-tuberculeux nsp (ND)
48 Gargot V[102]	50 / h / 48 H ap RTU (1° inst)	Fièvre, H	20	< 21 S (24 H)	112 / 322 / 167 / ND	Foie	GC	Non	ND	3 anti-tuberculeux nsp (1 M)
49 Molina <i>et al.</i> [103]	57 / h / Trauma	Fièvre persistante sous INH, dyspnée, râles crépitants, HMG, H, P	3	< 3 S (Qq H)	269 / 186 / 1200 / 48,9	Foie	GNC	Non	Miliaire (Infiltrat nodul péri-hilaire bilatéral nsp)	INH, RMP – (1 M) / Cortico (1 M)
50 Viallard <i>et al.</i> [104]	70 / h / Ø fdr	AEG, fièvre persistante, toux, crachats, dyspnée, P, pancy	14	> 48 S (ND)	ND	Poumon / MO	GNC (MO)	BAAR (ED U) / PCR DNA MTC + (MO) / BCG (Cultures U, MO) [Caract bioch]	Miliaire (opacités nodul fines)	INH, RMP (9 M), EMB
51 Viallard <i>et al.</i> [104]	80 / f / Ø fdr	AEG, fièvre, pancy	1	8 S	ND	MO	GNC	BAAR (ED U) / BCG (Cultures U, MO) [Caract bioch]	Nle	INH, RMP (2 M), EMB
52 Andres <i>et al.</i> [105]	70 / h / Dnid	Fièvre, H, bicytopenie	2	< 3 S (5 js)	4 – 6 N / 4 – 6 N / ND / Nle	MO	GNC	Non	Nle	Ø TTT sp (Cfx + Ofx : 3 S / Evol fav : 6 M)
53 Audigier <i>et al.</i> [106]	69 / h / Ø fdr	Fièvre persistante, P	5	4 S (ND)	Nle	Poumon (Biopsie chir)	GNC	Non	Miliaire (+ nodule 1 cm lobe < g)	INH, RMP (1 M) + cortico (3 M)
54 Mignon <i>et al.</i> [107]	76 / h / Ø fdr	Fièvre, toux sèche, P, H	10	11 S (15 js)	↑ / ↑ / ↑ / Nle	Non	ND	ND	Miliaire (Discrète et persistance à 6M)	INH, RMP (6 M), EMB
55 Mr M.	67 / h / Brèche vésicale	AEG, fièvre persistante, dyspnée, P, H	2	< 2 S (24 H)	38 / 43 / 347 / Nle	Foie / MO	GNC (Foie)	Non	Miliaire	INH, RMP (3 M) + cortico (15 js)

ANNEXE VI : Complications articulaires de l'immunothérapie endovésicale par BCG – Expérience internationale (I)

Patients (réf)	Patients Age/Sexe/Fdr	Nb instillations	Int libres	Clinique	Tissu prélevé	Isolement microbiologique	Liquide articulaire	Membrane synoviale	Radio standards	HLA	Traitement	Evolution
1 Hughes <i>et al.</i> [122]	80 / h / Ø fdr	6	5 S (24 H)	Fièvre / AEG : Ø / Pa (G, E, C, MCP) / PA asym (E d, MCP, G)	Liq art, mem syn (G g)	Non	ND	Synovite nsp / L T-Helper, T CD8 + / L B - / Ø G	Nles	DR3 -	Cortico : - / AINS	F (14 js)
2 Oschenkñhn <i>et al.</i> [123]	62 / h / ND	6	< 12 S (ND)	Fièvre / AEG : Ø / MA (G d) / OA (G) / PA sym (E, P, H, G)	Non	Non	Non	Non	Nles	B27 + / DR2, 4 +	ND	ND
3 Puett <i>et al.</i> [124]	49 / h / ND	12	7 S (2 S)	Fièvre, AEG : Ø / Pygalgies / OA (H d, 4° orteil g en « saucisse »)	Non	Non	Non	Non	Sacroiliite stade I bilatérale	B27 + / DR1 +	INH, RMP + AINS	F (4 S)
4 Van Thiel <i>et al.</i> [125]	48 / h / ATCD tuberculose pulm (> 20 ans) / ND	11	27 S (4 S)	Fièvre / AEG : ND / MA (C g) / H	Liq art (C g)	Ø BAAR (ED liq art) / BCG (Culture liq art) [Caract bioch]	ND	Non	Pincement huméro-radial et huméro-ulnaire à M9	Non	INH, RMP (9M), EMB	F (9 M)
5 Torres <i>et al.</i> [126]	74 / h / ND	6	ND	Fièvre, AEG : ND / OA asym (G g, Ch) / Conjonctiv bilatérale, balanite circonée, kératodermie poriasique	Liq art, mem syn (G)	Non	2 giga/l	Ø G	Nles	B27 -	AINS	F (1 M)
6 Faus <i>et al.</i> [127]	74 / h / ND	6	5 S (Qq H)	Fièvre / AEG : Ø / OA asym (G, Ch d) / Balanite circonée, conjonctiv bilatérale, Pustulose PP multiloc spong	Non	Non	2 giga/l (L)	Non	Nles	B27 -	AINS	F (ND)
7 Pancaldi <i>et al.</i> [128]	64 / f / Ø fdr	4	> 3 S (Qq js)	Fièvre, AEG / I- PA asym (C g, P g, 4 et 5° MCP g, 4° IPP d, G d, Ch, TS 4° doigt et des TP) / Conjonctiv bilatérale / Dysurie / H II- 6 M ap : récurrence PA asym (P g, 4 et 5° MCP g, G, TS 4°doigt)	Liq art, mem syn / Foie (Ø G)	Non	60 giga/l (75% PNN)	Ø G	Nles	B27 +	I - INH, RMP + cortico :- / I et II- AINS	F (> 6 M)

ANNEXE VII : Complications articulaires de l'immunothérapie endovésicale par BCG – Expérience internationale (II)

Patients (réf)	Patients Age/Sexe/Fdr	Nb instillations	Int libres	Clinique	Tissu prélevé	Isolement microbiologique	Liquide articulaire	Membrane synoviale	Radio standards	HLA	Traitement	Evolution
8 Devlin <i>et al.</i> [129]	40 / h / Ø fdr	4	3 S (> 48 H)	Fièvre / AEG : Ø / PA asym (IPP 4° doigt d, G d, Ch, IPP 4° orteil d) / Conjonctiv bilatérale	Non	Non	Non	Non	Nles	B27 +	INH + cortico - / AINS	F (1 M)
9 Price <i>et al.</i> [130]	71 / h / ATCD de SPA axiale en 1951 / Ø fdr	6	7 à 8 S (> 2 S)	Fièvre / AEG : ND / PA asym (C droit, IPP 5° doigt g, H d, G d) / Lombalgie / Uvéite	Non	Non	Qq cellules	Non	Erosions IPP / Sacroiliite stade III bilatérale	B27 + / DR4 +	AINS	F (2 S)
10 Hammadeh <i>et al.</i> [131]	58 / h / Ø fdr	4	3 S (24 H)	Fièvre / AEG : Ø / OA asym (ATM d, G d)	Liq art (G d)	Non	80% PNN	Non	Nles	B27 +	AINS + cortico inj (G d)	F (ND)
11 Queiro <i>et al.</i> [132]	52 / h / ATCD psoriasis vulgaire connu / Ø fdr	7	6 S (24 H)	Fièvre / AEG : Ø / PA sym (P, MCP, G d, MSP)	Non	Non	Non	Non	ND	ND	AINS + cortico	F (6 M)
12 Smith <i>et al.</i> [133]	70 / f / Ø fdr	3	> 5 S (ND)	Fièvre, AEG : Ø / PA sym (MCP, G, Ch) / Conjonctiv bilatérale, uvéite	Liq art, mem syn (G) [Ø G]	Non	60 giga/l (PNN)	Synovite aiguë et chronique nsp	Nles	B27 + / DR1 +	AINS, cortico - / AINS (HD)	F (12 M)
13 Guerra <i>et al.</i> [134]	66 / h / Dnid / PTH g / Ø fdr	12	55 S (42 S)	Fièvre, AEG : Ø / MA (H g) [PTH]	Liq art (H g x2) / Ponction-biopsie os / 2 biopsies os chir (2° à M9) [GNC et GC]	BAAR (Auramine + sur biopsie os à M9) / <i>M. bovis</i> (Cultures 1° biopsie os chir) [Caract bioch] / Cultures liq art, biopsie os, 2° biopsie os chir : -	ND	Non	Ostéomyélite H g (TDM) / Descellement PTH	Non	INH, RMP (6 M) / Dépose PTH	† (Carcinome petites cellules pulm)
14 Schwartzberg <i>et al.</i> [135]	62 / h / ND	8	15 S (24 H)	Fièvre : ND / AEG : Ø / Après 7° inst : MA (G g) / Après 8° inst : Pa (ATM, Ch, G g, SI, MSP) ; PA asym (ATM g, G g, 3 et 4° orteil d en « saucisse »)	Liq art (G g)	Non	18 giga/l (85% PNN)	Non	Nles	B27 +	AINS + cortico inj (IM),	F (4 M)
15 Onur <i>et al.</i> [136]	69 / f / ND / Dnid	6	5 S (Qq h)	Fièvre, AEG / PA sym (E d, C d, P, MCP, IPP, H d)	Non	Non	Non	Non	Nles	ND	AINS : - / AINS + chloroquine	F (5 S)

ANNEXE VIII : Complications articulaires de l'immunothérapie endovésicale par BCG – Expérience internationale (III)

Patients (réf)	Patients Age/Sexe/Fdr	Nb instillations	Intervalles libres	Clinique	Tissu prélevé	Isolement microbiologique	Liquide articulaire	Membrane synoviale	Radio standards	HLA	Traitement	Evolution
16 Hogarth <i>et al.</i> [137]	71 / f / ND	6	9 S (4 S)	Fièvre / AEG : Ø / OA (IPP 3° doigt d, MCP pouce g, G g) / Conjonctiv bilatérale / Urétrite	Liq art (G g)	Non	2 giga/l	Non	Nles	B27 + / DR4 +	AINS :- / INH + cortico	F (14 js)
17 Neumayr <i>et al.</i> [138]	59 / h / ND	6	9 S (4 S)	Fièvre : ND / AEG : Ø / PA sym nsp	ND	Non	ND	ND	Nles	ND	AINS :- / Cortico (rép part) / INH + cortico	F (3 M)
18 Shoenfeld <i>et al.</i> [139]	63 / h / ATCD psoriasis vulgaire / ND	12	82 S (3 js)	Fièvre / AEG : Ø / PA asym (IPP 2° doigt g, G, Ch g) / Entésopathie achilléenne g	Liq art (G)	Non	ND	Non	ND	ND	AINS (rép part) / MTX	F (5 M)
19 Shoenfeld <i>et al.</i> [139]	51 / f / ATCD PR séro + / ND	12	ND	Fièvre, AEG : ND / PA sym nsp	Non	ND	ND	ND	ND	ND	AINS :- / MTX	F (ND)
20 Shoenfeld [139]	65 / h / ND	6	9 S (4 S)	Fièvre, AEG : ND / PA sym, séro +(P, MCP, IPP, G d, MSP)	Non	Non	Non	Non	ND	ND	Cortico + HCH	F (24 M)
21 Shoenfeld <i>et al.</i> [139]	65 / h / ND	11	106 S (1 S)	Fièvre, AEG : ND / OA asym (C d, IPP 2° doigt d, Ch g) / Balanite circonécée / Prostatite	Non	Non	Non	Non	ND	B27 +	AINS :- / Cortico (rép part)	F (rép part à 12 M)
22 Juan Mas <i>et al.</i> [140]	67 / h / Ø fdr	6	9 S (4 S)	Fièvre / AEG : Ø / Pa (ATM d, P d, G), PA asym (ATM d, P g, G)	Liq art (G)	Non	15 giga/l (90% PNN)	Non	Nles	B7 +	AINS	F (6 S)
23 Pardalidis <i>et al.</i> [141]	50 / h / ND	9	14 S (48 H)	Fièvre / AEG : Ø / PA asym (ATM, P d, G g, Ch)	Liq art (G g, Ch g)	PCR DNA MTC - (liq art G g)	76% PNN	Non	ND	DR7 +	AINS	F (6 S)
24 Pardalidis <i>et al.</i> [141]	67 / h / ND	8	14 S (1 S)	Fièvre / AEG : Ø / PA sym (ATM, E d, MCP, G, H)	Liq art (G g)	Non	71% PNN	Non	ND	DR4 +	AINS	F (8 S)
25 Bartolome Pacheco <i>et al.</i> [142]	61 / h / Ø fdr	6	6 S (1 S)	Fièvre / AEG : Ø / PA asym (IPP 3° doigt d, G, Ch d, 3° orteil d « en saucisse ») / Entésopathie achilléenne d	Liq art (G g)	Ø BAAR (ED) / PCR DNA MTC - / Cultures	64 giga/l (L T CD4, CD8)	Non	ND	B27 +	AINS	F (7 M)

ANNEXE IX : Complications articulaires de l'immunothérapie endovésicale par BCG – Expérience internationale (IV)

Patients (réf)	Patients Age/Sexe/Fdr	Nb instillations	Int libres	Clinique	Tissu prélevé	Isolement microbiologique	Liquide articulaire	Membrane synoviale	Radio standards	HLA	Traitement	Evolution
26 Katz <i>et al.</i> [143]	66 / h / Ø fdr	12	60 S (16 S)	Fièvre, AEG : Ø / Syndrome rachidien L4-L5, lomboradiculal tronquées g mal system, compression « queue de cheval »	Ponction-biopsies (disque L4-L5, psoas g) / laminectomie L4-L5, L5-S1 (GNC et GC) / Drainage abcès psoas	BAAR (ED lames, abcès psoas) / <i>M. bovis</i> (Cultures disque L4-L5, lames, abcès) [Caract bioch]	Non	Non	Spondylodiscite + épiderite L4-L5, abcès psoas g (TDM et IRM)	ND	INH, RMP + laminectomie L4-L5, L5-S1	F (ND)
27 Fishman <i>et al.</i> [144]	90 / h / Ø fdr	6	69 S (64 S)	Fièvre, AEG : Ø / Syndrome rachidien incomplet	Biopsie os chir D11-D12 (GNC)	Ø BAAR (ED biopsie os) / PCR et hybridation sonde DNA MTC + (Biopsie os) / BCG (Culture os) [HPLC]	Non	Non	Spondylodiscite D11-D12 / Ostéite 7° côte droite (TDM et IRM)	ND	INH, RMP, EMB	F (ND)
28 Civen <i>et al.</i> [145]	81 / h / Ø fdr	11	24 S (4 S)	AEG / Fièvre : Ø / Syndrome rachidien D12-L1	Hémoc (3) / Ponction-biopsie disque D12-L1 - / Biopsie osseuse chir D12-L1 (GC)	BAAR (ED biopsie os, hémoc) / PCR et hybridation sonde DNA MTC + (Hémoc, biopsie os) / BCG (Cultures os, hémoc) [Caract bioch, antibiog, HPLC]	Non	Non	Spondylite D12, L1 / Spondylodiscite + épiderite D12-L1 (TDM et IRM)	ND	INH, RMP	F (12 M)
29 Morgan <i>et al.</i> [146]	77 / h / Ø fdr / TVT D12	12	36 S (32 S)	AEG / Fièvre : Ø / Cyphose acquise aggravative	Ponction-biopsie os spongieux de D12 (GNC) / Laminectomie D11-D12, D12-L1 (GC)	Ø BAAR (ED ponction-biopsie os, laminectomie) / BCG (Culture os spongieux D-12) [HPLC]	Non	Non	I - Spondylite + épiderite D12 / II - Spondylite + épiderite D11, D12, D12-L1 (IRM)	Non	I - INH, RMP (8M) / II - INH, RMP, Ofx, ETM, STM (15js) puis laminectomie D11-D12, D12-L1 / III - INH, RMP, EMB (9 M)	F (24 M)
30 Aljada <i>et al.</i> [147]	79 / h / Ø fdr	20	72 S (52 S)	Fièvre, AEG : Ø / Syndrome rachidien complet, compression « queue de cheval »	Ponction-biopsies os spongieux L3, abcès psoas g) / Laminectomie L3-L4 (Ø G)	Ø BAAR (ED ponction-biopsie os, laminectomie) / PCR et hybridation sonde DNA MTC + (Os) / BCG (Cultures os Bactec 12B, Lowenstein-Coletsos) [Caractères bioch, antibiog, HPLC]	Non	Non	Spondylodiscite + épiderite L2-L3 + abcès psoas g (IRM)	ND	INH, RMP, EMB, PZA (Arrêt)	F (12 M)

ANNEXE X : Complications articulaires de l' immunothérapie endovésicale par BCG – Expérience française (I)

Patients (réf)	Patients Age/Sexe/Fdr	Nb instillations	Int libres	Clinique	Tissu prélevé	Isolement microbiologique	Liquide articulaire	Membrane synoviale	Radio standards	HLA	Traitement	Evolution
31 Goupille <i>et al.</i> [148]	38 / h / Ø fdr	8	> 7 S (14 js)	Fièvre / AEG : Ø / MA (G g), 15 js ap 7° inst / OA (G), 14 js ap 8° inst	Liq art, mem syn (G g)	Non	Liq art stérile	Synovite nsp	Nles	B27 -	AINS	F (3 S)
32 Belmatoug <i>et al.</i> [149]	61 / h / ND	6	> 5 S (24 H)	Fièvre, AEG : ND / Pa (2 et 3° MSP d orteils, G, Ch) / OA asym (G, Ch g) / Kératoconj bilatérale / Urétrite	Non	Non	Non	Non	Nles / Erosions 2, 3° MSP d	B27 +	AINS + sulfas	F (ND)
33 Belmatoug <i>et al.</i> [149]	64 / h / ND / SPA B27 + (fils)	5	< 5 S (5 js)	Fièvre / AEG : ND / PA sym (G, Ch)	Liq art, mem syn (G g)	Non	88% PNN	Synovite nsp	Nles	B27 + / DR3, 4 +	AINS (rép part) / INH, RMP + cortico	F (Qq js)
34 Belmatoug <i>et al.</i> [149]	62 / h / ND	2	> 2 S (10 js)	Fièvre / AEG : ND / PA sym (G, Ch) / Epididymite bilatérale	Liq art, mem syn (G g) / Nodule épидидymaire (GC) / Orchidectomie (GNC)	BAAR (ED nodule épидидym) / <i>M. bovis</i> (Culture nodule épидидymaire) [Caract bioch]	Liq art stérile	Synovite nsp	Nles	B27 -	INH, RMP (-) / Orchidectomie	F (1 M)
35 Belmatoug <i>et al.</i> [149]	76 / h / ND	48	97 S (ND)	Fièvre / AEG : ND / PA sym (MCP, IPP) / Pleurésie, péricardite / Orchiépидидymite	Orchidectomie (GNC)	Non	Non	Non	ND	B27 -	INH, RMP (6 M) + cortico	F (6 M)
36 Nesher <i>et al.</i> [150]	46 / h / ND	6	5 S (24 H)	Fièvre / AEG : Ø / PA asym (P d, G D, Ch d, MSP 1° orteil d) / Lombalgies / Entésopathie achilléenne / Conjonctiv bilatérale	Liq art (G d)	Non	9 giga/l (80% PNN)	Non	Nles	B27 +	AINS :- / Cortico	F (6 M)

ANNEXE XI : Complications articulaires de l' immunothérapie endovésicale par BCG – Expérience française (II)

Patients (réf)	Patients Age/Sexe/Fdr	Nb instillations	Int libres	Clinique	Tissu prélevé	Isolement microbiologique	Liquide articulaire	Membrane synoviale	Radio standards	HLA	Traitement	Evolution
37 Chazerain <i>et al.</i> [151]	77 / h / PTG / Ø fdr	8	13 S (Qq H)	Fièvre / AEG : Ø / MA (G g) [PTG]	Liq art, mem syn (G g) [GNC] / Os spongieux (ND)	Ø BAAR (ED liq art, mem syn, os) / BCG (Cultures liq art, mem syn, os) [Caract bioch, antibiog]	Non	GC	ND	B27 -	INH, RMP (24 M), EMB, PZA / Dépose - repose PTG	F (24 M)
38 Schmidt <i>et al.</i> [152]	73 / h / ND	6	5 S (Qq mn)	Fièvre, AEG : ND / OA (membre inf g nsp) / H	Liq art / Foie (GNC) / MO (Ø G)	Non	ND	Non	Nles	B27 +	AINS	F (48 H)
39 Schmidt <i>et al.</i> [152]	50 / h / ND / Psoriasis (famille)	7	11 S (Qq H)	Fièvre, AEG : ND / Rachialgies / Uvéite / Psoriasis vulgaire	Non	Non	Non	Non	Nles	B27 +	AINS	F (ND)
40 Missioux <i>et al.</i> [154]	50 / h / ND	7	27 S (24 H)	Fièvre, AEG : ND / Pa, lombalgies, pyalgies / Uvéite bilatérale	Non	Non	Non	Non	Nles	B27 +	AINS	F (< 48 H)
41 Missioux <i>et al.</i> [153]	73 / h / ND	ND	ND	Fièvre, AEG : ND / OA memb inf nsp	Non	Non	Non	Non	ND	B27 +	AINS	F (< 48 H)
42 Thépot <i>et al.</i> [154]	72 / h / ATCD SPA (> 50 ans) / ND	4	3 S (ND)	Fièvre, AEG : ND / PA sym (P, G, Ch) / Rachialgies	Liq art, mem syn (G)	Non	38 giga/l (91% PNN)	Ø G	Nles	B27 +	AINS	F (15 js)

ANNEXE XII : Complications articulaires de l' immunothérapie endovésicale par BCG – Expérience française (III)

Patients (réf)	Patients Age/Sexe/Fdr	Nb instillations	Int libres	Clinique	Tissu prélevé	Isolement microbiologique	Liquide articulaire	Membrane synoviale	Radio standards	HLA	Traitement	Evolution
43 Miossec <i>et al.</i> [155]	70 / h / ND	ND	ND (1 M)	Fièvre, AEG : ND / PA asym (Ch, Pieds)	Non	Non	Non	Non	Sacroiliite stade I bilatérale	B27 +	AINS	F (ND)
44 Clavel <i>et al.</i> [156]	66 / h / Ø fdr / Dnid	6	5 S (24 H)	Fièvre / AEG : Ø / PA sym (E, P, G, Ch) / Conjonctiv bilatérale / H	Liq art (nsp)	PCR DNA MTC - (liq art, sang, U)	0,5 giga/l (60% PNN)	Non	Nles	B27 -	AINS - / INH, RMP	F (48 H)
45 Milas <i>et al.</i> [157]	73 / h / Ø fdr	6	5 S (48 H)	Fièvre / AEG : Ø / I- 3 js ap 5° inst Pa (ATM d, rachis cerv, G, H d) ; OA asym (ATM d, G) / Enthésopathie achilléenne g / Conjonctiv bilatérale / II- A 10 mg de cortico : Pa (G), entésopathie achilléenne	Liq art (G g)	Non	ND	Non	Nles	DR4 +	I – AINS : - / Cortico : rép part / II – INH + cortico puis INH seule	F (3 M)
46 Mouly <i>et al.</i> [158]	65 / h / Ø fdr	6	5 S (24 H)	Fièvre / AEG / ND / PA sym (P, MCP avec oedème en "gants de boxe" G, Ch, MSP g) / Kératoconjonctiv bilatérale	Liq art (G d)	Non	1,2 giga/l (86% PNN)	Non	Nles	B27 + / DR B1, DRB3	AINS + cortico inj (G d)	F (ND)
47 Mme B	46 / f / Ø fdr	6	5 S (Qq H)	I - Fièvre, AEG : Ø / MA P d / Pa sym (ATM, E, G, H) / PA sym (ATM, P, 2, 3, 4° MCP, 2, 3° MSP, 2° orteil d « en saucisse » / II Rechute à 2M (même mode)	Non	Non	Non	Non	Nles	B27 +	I - AINS / II INH (-), AINS, sulfa, MTX	F (< 48 H)

ANNEXE XIII : Critères de classification de spondylarthropathie d' après Bernard Amor (161)

A. Signes cliniques ou histoire clinique		Points
1	douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale	1
2	oligoarthrite asymétrique	2
3	douleurs fessières sans précision	1
	ou douleurs fessières à bascule	2
4	doigt ou orteil en saucisse	2
5	talalgie ou tout autre entésiopathie	2
6	iritis	1
7	urétrite non gonococcique ou cervicite moins d' un mois avant le début de l' arthrite	1
8	diarrhée moins d' un mois avant l' arthrite	1
9	présence ou antécédent de psoriasis et/ou d' une entérocolopathie chronique	2
B. Signes radiologiques		
10	sacroiliite (stade > ou = 2 bilatérale ou stade > ou = 3 si unilatérale)	
C. Terrain génétique		
11	présence de l' antigène B27 et/ou antécédents familiaux de pelvispondylite et/ou de syndrome de Reiter et/ou de d' uvéite et/ou d entérocolopathie chronique	2
D. Sensibilité au traitement		
12	amélioration en 48 heures des douleurs par les AINS et/ou rechute rapide (48 heures) des douleurs à leur arrêt	2

Le malade sera déclaré comme ayant une spondylarthropathie si la somme des points des 12 critères est ou supérieure à 6

ANNEXE XIV : Critères de classification de spondylarthropathie proposés par le groupe d' étude européen des spondylarthropathies (ESSG) (162)

A. Critères majeurs

- 1 rachialgies inflammatoires
- 2 ou synovite : asymétrique ou prédominante aux membres inférieurs

B. Critères mineurs : et au moins un qui suivent

- 1 histoire familiale de spondylarthropathie ou d' uvéite ou d' entérocolopathie
 - 2 psoriasis
 - 3 entérocolopathie inflammatoire
 - 4 entésiopathie

 - 5 sacroiliite radiologique
-

ANNEXE XV : Critères de classification du rhumatisme psoriasique (165)

Critères	Points
1 Psoriasis antérieur ou concomitant au début du rhumatisme	6
2 Antécédents familiaux de psoriasis (en l'absence du premier critère) ou psoriasis postérieur au rhumatisme	3
3 arthrite d'une interphalangienne distale	3
4 Atteinte cervico-dorsale inflammatoire	3
5 Mono ou oligoarthrite asymétrique	1
6 Pyalgies, talalgies, douleurs spontanées du plastron sterno-costo-claviculaire ou enthésalgies diffuses de type inflammatoire	2
7 CRDO	5
8 HLA B16 (38, 39) ou B17	6
9 Waaler-Rose négatif	4

Le diagnostic de rhumatisme psoriasique peut être retenu à partir d'un seuil de 11 points avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 98%

ANNEXE XVI: Stratégies thérapeutiques dans les spondylarthropathies (I) (169)

A. Principes généraux

I. AINS

Traitement de première intention prolongé aux doses minimales efficaces

Contre-indications : ulcère gastroduodénal évolutif , grossesse (premier et troisième trimestre), sujets âgés, (insuffisance rénale) et entéropathie évolutive (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique)

II. Antalgiques

En complément des AINS

III. Rééducation, physiothérapie et hygiène de vie

IV. Corticothérapie locale

Pour les arthrites sacro-iliaques et périphériques et certaines entésiopathies rebelles (calcanéite inférieure, bursite préachilléenne et sous-acromiale)

V. Synoviorthèses

Pour les arthrites périphériques rebelles

VI. Chirurgie

Remplacement prothétique (hanches, genoux)

VII. Traitement précoce des complications oculaires

Uvéites

ANNEXE XVII : Stratégies thérapeutiques dans les spondylarthropathies (II) (169)

B. Cas particuliers

I. Phénylbutazone

AMM dans les spondylarthropathies (1997)

Efficace mais risque d' agranulocytose

Indication réservée aux formes rebelles aux AINS classiques

II. Traitement de fond (sulfasalazine, méthotrexate, azathioprine)

Pas d' AMM dans les spondylarthropathies (1997)

Pas d' efficacité démontrée dans les formes axiales pures

Indication dans certains cas particuliers (formes rebelles, intolérance aux AINS) après avis du spécialiste

III. Corticothérapie générale

Efficacité pour des doses habituellement supérieures à 0,5 mg/kg/j de prednisone

Indication : si contre-indication des AINS et dans les formes généralisées rebelles

Contre-indications : psoriasis cutané sévère et foyer infectieux évolutif

IV. Antibiothérapie : cycline ou macrolide pendant 3 mois

Indication dans les arthrites réactionnelles et les spondylarthropathies indifférenciées

Si documentation microbiologique d' un foyer urogénital ou digestif

Si arthrite réactionnelle post-vénérienne (*Chlamydiae trachomatis* , *Ureaplasma urealyticum*)

ANNEXE XVIII : Précautions d' emploi du BCG immunothérapeutique (5)

- 1 Avant la première instillation, information du patient sur ce qu' est le BCG-IT, sur sa nature, sa tolérance et son efficacité observées en général
 - 2 Avant chaque instillation, interrogatoire du patient sur le profil de tolérance de l' instillation précédente et adaptation de son traitement
 - 3 ECBU 36 heures avant chaque instillation (report de l' instillation en cas d' infection urinaire)
 - 4 Délais de 12 jours à 3 semaines après tout geste invasif sur la paroi vésicale (y compris cathétérisme traumatique)
 - 5 ne pas manipuler le BCG-IT dans le même local et par les mêmes personnes préparant des médicaments cytotoxiques pour administration par voie générale. Ne pas traiter des patients par le BCG-IT à proximité de patients présentant un déficit immunitaire connu
-

PAS D' INSTILLATION SI CATHETERISME TRAUMATIQUE

ANNEXE XIX : Précautions d' emploi APRES instillation

- 1 Surveillance +++ si possible en milieu hospitalier en cas de traumatisme post-instillation
 - 2 Hyperhydratation du patient post-instillation
 - 3 Auto-surveillance du patient
 - 4 Surveillance particulière si anévrisme ou matériel
 - 5 Le patient doit signaler son antécédent de traitement par BCG-IT lors de toute consultation ultérieure quel que soit le motif de consultation
-



VU

NANCY, le 7 **OCTOBRE 2003**
Le Président de Thèse

Professeur **J. POUREL**

NANCY, le 8 **OCTOBRE 2003**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Mme le Professeur **M.C. BENE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 13 **OCTOBRE 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

**POLYARTHRISES, HEPATITES GRANULOMATEUSES ET MILIAIRES PULMONAIRES :
COMPLICATIONS DYSIMMUNITAIRES OU SEPTIQUES DE L' IMMUNOTHERAPIE
ENDOVESICALE – A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS NANCEENNES – REVUE DE LA
LITTERATURE**

RESUME DE LA THESE :

L' immunothérapie endovésicale des TSV du groupe III constitue la seule indication du BCG à visée antitumorale. Des EIG systémiques apparaissent dans moins de 5% : < 1% d' hépatites granulomateuses et de miliaires pulmonaires, 0,07% d' arthropathies. Ce travail de thèse assure le recueil de 102 observations de complications hépatiques (1), pulmonaires (1) et rhumatologiques (2) afin de comprendre leur mécanismes physiopathologiques. Leurs caractéristiques sont les suivantes : âge moyen de 63 ans ; S/R = 54 :1 (1), 8,6/1 (2); facteurs de risque : 30% dont 15% d' instil traumatisantes (1), absents (2) ; apparition en moyenne après 8° instillation ±6 (1); ±7 (2) ; ≤ 9° instillation 65% (1), 71% (2) ; ≤ 6° instil 53% (1), 60% (2) ; ≤ 1 mois 50% (1), 71% (2) ; ≤ 15 jours 45% (1), 60% (2) ≤ 24 heures 35% (1), 20% (2) ; apparition par rapport dernière instillation : 113 jours (1), 52 jours (2). Motif d' hospitalisation : fièvre 78% (1), 52%(2) ; AEG 27% (1), <5% (2). Clinique : hépatites granulomateuses 45%, miliaires pulmonaires 47% ; spondylarthropathies 53%, RINC 23%, PR 6%, ostéoarthrites septiques 17%. Biologie : myéloculture + 13% (1), hémocultures + < 5% (1). Histologie : GNC 71% (1), 0% spondylarthropathies, 86% ostéoarthrites septiques. Microbiologie : BAAR 15% (1), 13% (2) ; identification BCG 12,5% et 17% (1), 17% (2) ; ≤ 9 instil 67% (1), 25% (2) ; ≤ 6 instil 86% (1), 0 % (2) ; ≥ 10 instil 32% (1), 75% (2). Traitement : antituberculeux 49% (1), 30% (2) ; INH+RMP 42% (1), 57% (2) ; antituberculeux+corticoïdes 36% (1), <5% (2) ; AINS 80% sp, 37% SFLR, 72% RINC ; durée antituberculeux 18 semaines (max : 48 semaines ; min : 1 semaine) (1), AINS 30 semaines (max : 96 semaines ; min : qq jours). La physiopathologie de ces EIG comprend (1) un passage sanguin obligatoire du BCG (2) une réaction immunitaire inadaptée de l' hôte. Le BCG est responsable d' arthrite réactionnelle au même titre que *Chlamydiae trachomatis* et *Ureaplasma urealyticum*. Les complications septiques granulomateuses apparaissent sur les terrains dont l' immunosuppression cellulaire est la plus prononcée partiellement expliquée par les facteurs de comorbidité classique (diabète sucré, IDR négative, chimiothérapie intravésicale). Une susceptibilité individuelle est suspectée au niveau du gène Nramp-1. L' enjeu est d' améliorer la tolérance du BCG et de dépister rapidement les EIG systémiques (hémocultures, RP, TDM « STS-MIP », PCR DNA spécifique de *Mycobacterium bovis* BCG, identification rapide Bactec) pour conserver son efficacité

TITRE EN ANGLAIS :

Polyarthritis, granulomatous hepatitis and miliary lung : hypersensitivity type IV or septic complications of the endovesical immunotherapy by bacillus Calmette-Guerin for bladder cancer – About two cases from Nancy Hospital - Review of the litterature

THESE : MEDECINE SPECIALISEE en RHUMATOLOGIE

MOTS CLEFS :

BCG, immunothérapie antitumorale, TSV, hépatites granulomateuses, miliaires pulmonaires, arthrites réactionnelles, mycobactériémie, réponses Th-1 et Th-2, immunosuppression cellulaire

INTITULE ET ADRESSE DE L' U.F.R : FACULTE de NANCY, 9, avenue de la Forêt de Haye - 54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex.