

# Recommandations du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CC-AFU) pour la bonne pratique des instillations endovésicales de BCG et de mitomycine C dans le traitement des tumeurs de la vessie n'envahissant pas le muscle (TVNIM)

M. Rouprêt<sup>a\*</sup>, Y. Neuzillet<sup>b</sup>, S. Larré<sup>c</sup>, G. Pignot<sup>d</sup>, P. Coloby<sup>e</sup>, X. Rébillard<sup>f</sup>, P. Mongiat-Artus<sup>g</sup>, E. Chartier-Kastler<sup>a</sup>, M. Soulié<sup>h</sup>, C. Pfister<sup>j</sup>

(a) Service d'urologie, faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, université Paris VI, hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

(b) Service d'urologie, faculté de médecine Paris-Ile-de-France-Ouest, université de Versailles-Saint-Quentin en Yvelines, hôpital Foch, 92150 Suresnes, France

(c) Service d'urologie, centre hospitalier régional universitaire d'Angers, 49000 Angers, France

(d) Service d'urologie, université Paris Sud, hôpital Bicêtre, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

(e) Service d'urologie, hôpital René-Dubos Pontoise, 95303 Cergy-Pontoise cedex, France

(f) Département d'urologie, clinique Beau-Soleil, 34000 Montpellier, France

(g) Service d'urologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, 75010 Paris, France

(h) Service d'urologie, université Paul-Sabatier, hôpital de Rangueil, 31000 Toulouse, France

(i) Service d'urologie, université de Rouen, hôpital Charles-Nicolle, 76000 Rouen, France

Recommandation

Prog Urol, 2012, 22, 15, 920-931

## Résumé

**Introduction :** Les instillations intravésicales de BCG ou de mitomycine C sont le traitement de référence des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM). Ces recommandations ont pour objectif d'optimiser la réalisation des instillations endovésicales de BCG ou de mitomycine C pour une meilleure efficacité carcinologique et une moindre morbidité.

**Matériels et méthodes :** Enquête de pratique, analyse des recommandations existantes et des textes réglementaires, complétées par une revue de la littérature avec affectation d'un niveau de preuve. Une recherche bibliographique en langue française et anglaise par Medline® et Embase® en utilisant les mots clés « BCG », « mitomycine C », « vessie », « complication », « toxicité », « effet indésirable », « prévention » et « traitement » a été effectuée.

**Résultats :** L'information du patient doit être préalable à la première instillation et délivrée en consultation par l'urologue. Une contre-indication formelle au BCG doit être systématiquement recherchée. Les instillations doivent être réalisées dans un établissement de santé disposant des conditions nécessaires à la réalisation des endoscopies pour en assurer la sécurité. Un ECBU récent doit être systématique ainsi que les éléments de la check-list avant toute instillation réalisée par l'urologue ou l'infirmière dédiée. Il convient de réaliser un sondage atraumatique lors de l'instillation du produit et veiller à surseoir à l'instillation en cas d'effets indésirables (EI) non contrôlés. Le produit instillé doit rester pendant au moins deux heures au contact de l'urothélium vésical. Après l'instillation, le patient doit uriner assis à chaque miction pendant six heures au moins et veiller à boire abondamment pendant 48 heures.

**Conclusion :** Pour obtenir une efficacité carcinologique optimale et diminuer les risques d'événements indésirables, la réalisation des instillations endovésicales de BCG ou de mitomycine C doit obéir à une procédure bien définie et strictement appliquée.

## Introduction

Une tumeur de la vessie est diagnostiquée ou traitée dans le monde chez 2,7 millions de personnes chaque année. Dans la majorité des cas en France, ce sont des tumeurs urothéliales qui apparaissent le plus souvent après 60 ans [1]. En France, cette maladie occupe la septième place en nombre de nouveaux cas annuels, tous cancers confondus, et constitue le deuxième cancer urologique après celui de la prostate [1,2]. Au moment du diagnostic, 75 à 85 % des tumeurs de la vessie sont des tumeurs n'infiltrant pas le muscle vésical (TVNIM). Au sein de cette entité, 60 à 70 % des lésions récidiveront la première année et 10 à 20 % progresseront vers des tumeurs invasives (TVIM) et/ou métastatiques [2,3]. La résection endoscopique exhaustive de la tumeur vésicale demeure la première étape tant pour établir le diagnostic anatomopathologique de la lésion que pour la traiter. Après résection des lésions vésicales, l'objectif est de diminuer la fréquence des récidives, de traiter une éventuelle lésion résiduelle et, en cas de récurrence, de limiter la progression tumorale [2,3]. Différents agents, comme le BCG (immunothérapie) et la mitomycine C (chimiothérapie) sont ainsi utilisés en France par voie endovésicale [2,4,5].

En 2008, une enquête de pratique sur les modalités de réalisation des instillations endovésicales de BCG et de mitomycine C par les urologues français a été réalisée par l'Association française d'urologie (AFU) [4]. Les principaux points d'analyse de cette enquête étaient les modalités de réalisation des instillations endovésicales et la prévention de leurs effets indésirables (EI). À la lecture des résultats, il apparaît une très grande hétérogénéité des pratiques pour la réalisation de ces instillations [4]. En fait, la réalisation du protocole optimal était souvent limitée par la survenue d'EI, notamment avec le BCG. Le diagnostic et la prise en charge des EI de la BCG thérapie, parfois méconnue des urologues [6], font l'objet d'un autre manuscrit du groupe vessie du comité de cancérologie de l'AFU (CC-AFU vessie) [7]. La meilleure façon d'éviter ces EI est intimement liée aux conditions de réalisation de ces instillations et à la connaissance des règles basiques de leur prévention.

Par conséquent, après cette enquête de pratique, une actualisation des recommandations par le CC-AFU vessie était souhaitable, vivement demandée par le comité de pratiques professionnelles (CPP). Le but de cet article était donc de proposer des recommandations actualisées pour la bonne pratique des instillations endovésicales de BCG et de mitomycine C.

## Méthodologie

### Groupe de travail

Les urologues réunis au sein du CC-AFU vessie ont été désignés pour effectuer ce travail avec l'aide méthodologique de la commission des recommandations de bonnes pratiques du CPP. Les membres de ce groupe étaient Morgan Rouprêt, Yann Neuzillet, Stéphane Larré, Géraldine Pignot et Christian Pfister (membres du CC-AFU vessie), Michel Soulié (représentant du CC-AFU), Pierre Mongiat-Artus (comité des pratiques professionnelles), Emmanuel Chartier-Kastler (conseil scientifique), Xavier Rebillard (commission risque urologie) et Patrick Coloby (président de l'AFU).

## 1.1. Sources

Les documents de référence sélectionnés par le groupe de travail ont été répertoriés dans le [Tableau 1](#).

**Tableau 1 : Documents de référence sélectionnés par le groupe de travail.**

Thème	Titre	Référence
Information des patients	Recommandations destinées aux médecins Recommandations pour la pratique clinique	HAS, mars 2000 ( <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a> )
Informations sur l'Immucyst® et l'Amétycine®	Document à l'usage des professionnels de santé Recommandations pour la pratique clinique	HAS, février 2006 ( <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a> )
Enquête de pratique	Réalisation des instillations intravésicales de BCG et de mitomycine par les urologues français	[4]
Recommandations	Recommandations du CC-AFU et de l'EAU pour le diagnostic et le traitement des TVNIM	[1] et [2]
Notice Afssaps Amétycine 40 mg, poudre pour solution pour irrigation vésicale		<a href="http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/notice/N0120504.htm">http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/notice/N0120504.htm</a>
Notice Afssaps BCG pour irrigation vésicale		
Résumé des caractéristiques du produit Immucyst Afssaps		
Notice patient Afssaps Immucyst 81 mg, poudre pour suspension intravésicale		

### Analyse de la littérature scientifique référencée et niveau de preuve

Les documents de référence sélectionnés ont été complétés par une revue de la littérature. Les données sur les conditions de réalisation des instillations endovésicales de BCG et de mitomycine ont été explorées dans Medline® (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) et Embase (<http://www.embase.com/>) en utilisant les mots clés MeSH suivants ou une combinaison de ces mots clés : « bladder », « NMIBC », « BCG », « mitomycin », « complication », « toxicity », « adverse events », « prevention » et « treatment ». Les articles obtenus ont ensuite été sélectionnés par le groupe de travail en fonction de la combinaison des critères suivants : pertinence de la méthodologie, objectifs des recommandations, langue de publication (anglais/français), pertinence par rapport au sujet traité et date de publication. Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique pour en apprécier la qualité méthodologique et affecter un niveau de preuve. Le barème utilisé pour attribuer des niveaux de preuve à chaque recommandation est celui adapté du score de Sackett et publié par l'HAS en 2000 dans « le guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » ([Annexe 1](#)).

### Cibles professionnelles

La cible essentielle est représentée par l'ensemble des chirurgiens urologues. Toutefois, ces recommandations s'adressent aussi à tout autre médecin susceptible de participer à la prise en charge des patients recevant des instillations endovésicales ainsi qu'à tous les intervenants (secrétaires, soignants, médecin généraliste, urgentiste) impliqués dans l'organisation et la continuité des soins de cet acte.

### Patients concernés

Tout patient pour qui la réalisation d'instillations endovésicales a été indiquée.

### Objectifs

Établir des recommandations pour l'urologue et les soignants afin d'optimiser la réalisation des instillations endovésicales de BCG ou de mitomycine C avec, à la fois, une meilleure efficacité thérapeutique et une moindre morbidité.

### Groupe de lecture

Un groupe de lecture a également été constitué, composé de tous les membres du CC-AFU et des membres du conseil scientifique de l'AFU et du CPP. Les membres du groupe ont formulé leur avis. L'ensemble des avis du groupe de lecture a été transmis au groupe de travail. Ces avis ont été discutés et pris en compte autant que possible dans la rédaction des recommandations.

### Financement–indépendance

Les présentes recommandations ont été financées par l'AFU. Le comité d'éthique et de déontologie de l'AFU a expressément demandé aux experts ayant participé à l'élaboration de ce manuscrit les déclarations des éventuels conflits d'intérêts.

### Diffusion et gestion des risques

Une version adaptée de ce texte est téléchargeable sur le site de l'AFU ([www.urofrance.org](http://www.urofrance.org)) et celui de l'Organisme agréé d'accréditation AFU (OA-Accr-AFU) (<https://www.accreditation-des-medecins.fr/>). Ces recommandations ont été présentées publiquement et discutées lors de la

journée Urorisq (gestion des risques et accréditation en chirurgie urologique) de mars 2012. La gestion inadaptée des effets secondaires des instillations endovésicales de BCG est l'une des situations à risque retenue dans le référentiel risque urologie par l'OA-Accr-AFU. L'accréditation des médecins est un engagement volontaire de gestion des risques médicaux en établissement de santé qui fait partie d'un dispositif global de qualité et de sécurité des soins et d'amélioration des pratiques. Le programme de réduction des risques de l'urologie comprend la déclaration d'événements porteurs de risque (EPR) avec leur analyse, la mise en œuvre de recommandations et les activités d'amélioration de la sécurité des pratiques. Participant ainsi à l'amélioration des pratiques, l'accréditation a valeur d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) pour l'urologue engagé dans ce processus, et s'intègre au sein du dispositif de développement professionnel continu (DPC) à venir.

## Recommandations

### Schéma posologique, indication et contre-indications

En utilisant six principaux paramètres clinicopathologiques (grade, stade, taille de la tumeur, taux antérieur de récurrence, présence de carcinome in situ concomitant et nombre de tumeurs), il est possible de calculer la probabilité de récurrence et de progression d'une TVNIM selon les tableaux de risque élaborés par l'EORTC [3,8,9]. Ainsi, il est classique de différencier les TVNIM en fonction du risque de récurrence et de progression : faible, intermédiaire et élevé [Tableau 2](#)[2]. Les indications des instillations en fonction des groupes à risque TVNIM sont rappelées dans le [\(Tableau 3\)](#)(niveau de preuve 2). La prévention des EI passe par le respect et la connaissance des indications et des contre-indications de chacun des produits.

**Tableau 2 : Groupe à risque de récurrence et progression des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle selon le comité de cancérologie de l'Association française d'urologie.**

Risque faible	Ta unique, bas grade ou LMP (grade 1) et diamètre < 3 cm et absence de récurrence tumorale
Risque intermédiaire	Ta bas grade ou LMP (OMS 73) multifocal et/ou récurrente T1 bas grade (grade 1–2)
Risque élevé	Ta haut grade (grade 2/3 et 3) T1 haut grade (grade 2/3 et 3) ou T1 récurrente CIS (carcinome in situ)

LMP : *low malignancy potential* (tumeur à faible potentiel de malignité).

**Tableau 3 : Schéma thérapeutique pour les instillations intravésicales des tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle selon le comité de cancérologie de l'Association française d'urologie.**

Risque faible	Surveillance simple
Risque intermédiaire	Instillations hebdomadaires de mitomycine (MMC) sur 8 semaines consécutives après cicatrisation vésicale (4 semaines au moins) Le BCG peut être discuté en alternative aux instillations de MMC de première intention ou en cas d'échec du traitement par la mitomycine
Risque élevé	Le BCG est la seule option possible Traitement d'induction : 6 instillations intravésicales de BCG pendant 6 semaines consécutives puis 1 à 3 instillations après trois mois d'arrêt (sauf contre-indications) après cicatrisation vésicale (4 semaines au moins) Le traitement d'entretien, en cas de bonne tolérance, est recommandé pour une durée de trois ans : 1 à 3 instillations tous les 6 mois pendant 36 mois

#### **Instillation postopératoire précoce (IPOP) de mitomycine C**

##### **Indication**

Après la résection trans urétrale de la vessie (RTUV), une instillation postopératoire précoce (IPOP) de mitomycine C est recommandée, en respectant systématiquement ses contre-indications (l'hématurie et la perforation vésicale). Elle est réalisée si possible dans les six premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la RTUV. L'IPOP après RTUV diminuerait le risque de récurrence tumorale de 12 à 39 %, que la lésion soit uni- ou multifocale (niveau de preuve 2) [3,10]. Elle est réalisée si possible dans les six premières heures ou, au plus tard, dans les 24 heures qui suivent la résection. L'IPOP après RTUV diminuerait le risque de récurrence tumorale de 12 à 39 %, que la lésion soit uni- ou multifocale [3].

##### **Contre-indication**

L'IPOP doit être proscrite en cas d'hématurie macroscopique et/ou de perforation vésicale (niveau de preuve 2).

#### **Instillations de mitomycine C hors instillation postopératoire précoce**

##### **Indications**

Le traitement actuellement classique est de six à huit instillations hebdomadaires de 40 mg d'Améticine<sup>®</sup>, suivies ou non d'instillations mensuelles [2,3] (niveau de preuve 2).

##### **Contre-indication**

Il n'existe pas de contre-indication formelle à la mitomycine C si ce n'est de respecter le délai de cicatrisation vésicale de quatre semaines en cas de résection profonde ou de perforation pendant l'acte endoscopique [2,3]. Des manifestations systémiques peuvent survenir après

instillation de cet antibiotique cytotoxique antitumoral (notamment éruption de la peau, des mains et des organes génitaux externes, prurit) pouvant conduire à une contre-indication temporaire ou définitive de l'utilisation du produit.

### Instillations de BCG

#### Indications

Le traitement d'induction par le BCG est débuté dans un délai de quatre semaines au moins après la dernière résection tumorale [11,12]. Le traitement d'attaque est de six instillations hebdomadaires de 81 mg d'Immucyst<sup>®</sup>, complété par une à trois instillations hebdomadaires après six semaines d'arrêt [2,3,13] (niveau de preuve 2). Un traitement d'entretien doit être proposé sur une durée totale de trois années selon la tolérance au traitement [3,14,15]. L'action du BCG contre le risque de progression tumorale a été plus importante lorsque les patients avaient bénéficié d'un traitement d'entretien après l'induction. Néanmoins, les mêmes patients sont susceptibles de présenter davantage d'effets indésirables sévères.

#### Contre-indication

Il existe quatre contre-indications définitives à l'utilisation du BCG [5,16] :

- déficit immunitaire inné ou acquis ;
- tuberculose active ;
- antécédent de réaction systémique au BCG ;
- antécédent de radiothérapie de l'aire vésicale.

Elles doivent être scrupuleusement respectées et systématiquement identifiées avant de débiter un schéma d'instillation.

Les contre-indications du BCG sont liées soit à la prise d'un traitement antagoniste de ses mécanismes d'action (antibiotiques, immunosuppresseurs) qui diminuerait l'efficacité du BCG, soit à l'altération de la barrière urine/sang (traumatismes, résection supérieure à 15 jours, cystites) et/ou à la dysfonction de la réponse immunitaire (déficits de l'immunité cellulaire, déficits combinés, défauts de la phagocytose, hypersensibilité) qui augmenterait le risque d'EI grave [5,16]. Des EPR liés à un non-respect de ces contre-indications ont été rapportés chez des patients recevant un traitement immunosuppresseur en raison de transplantation d'organes ou de maladies inflammatoires chroniques et chez des patients ayant des antécédents d'irradiation de l'aire vésicale sans cystite radique sans qu'aucun EI grave ne se soit pourtant déclaré [17,18]. Néanmoins, ces situations rares ont été insuffisamment étudiées à ce jour pour faire évoluer les contre-indications au BCG.

Des manifestations locales ou systémiques peuvent survenir au cours des instillations de BCG pouvant conduire à une contre-indication temporaire ou définitive à l'utilisation du produit [7,19–22]. Il faut donc impérativement savoir reconnaître ces EI pour en évaluer la gravité et prendre ainsi la décision adaptée pour la poursuite ou non de ces instillations et pour la prise en charge des EI. Les classifications des EI de la BCG thérapie qui ont été rapportées sont fondées sur la clinique. Saint et al. [23] ont classé les EI de la BCG thérapie selon trois critères : son type, sa sévérité et sa durée. Cette classification a ainsi défini quatre groupes (I, II, III, IV) et deux sous-groupes en fonction du caractère général (A) ou locorégional (B) de l'EI observé (Tableau 4). La gestion des EI du BCG a été détaillée spécifiquement dans un autre article du CC-AFU [7].

**Tableau 4 : Classification des effets indésirables des instillations intravésicales de BCG.**

CLASSE IA	CLASSE IIA	CLASSE IIIA	CLASSE IV
<i>Signes généraux</i>	<i>Signes généraux</i>	<i>Signes généraux</i>	Collapsus cardio vasculaire
Syndrome grippal > 2 h et < 48 h	Syndrome grippal ≥ 48 h et < 7 jours	Syndrome grippal ≥ 7 jours	Détresse respiratoire aiguë
			CIVD
T°C	T°C	T°C	Hépatite
≥ 38 °C et < 38,5 °C	≥ 38,5 °C et < 48 h	≥ 38,5° et > 48 h	Grade 1 : Transaminases 1,2–2,5 × Normale
Douleurs musculaires	≥ 39,5 °C et < 12 h	≥ 39,5° et > 12 h	Grade 2 : Transaminases 2,6–5 × Normale
< Grade 3	Douleurs musculaires	Réactions allergiques	Grade 3 : Transaminases 5–10 × Normale
	= Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	Grade 1 : œdème	Grade 4 : Transaminases > 10 × Normale
Asthénie	Asthénie	Grade 2 : bronchospasme régressif sous traitement per-os	Septicémie
< Grade 3	= Grade 3 (affectant les activités de la vie quotidienne)	Grade 3 : bronchospasme régressif sous traitement parentéral	Miliaire
	Arthralgie	Grade 4 : choc anaphylactique	Infection vasculaire
	< Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	Rash cutané	Infection de prothèse
		Grade 1 : Érythème	
		Grade 2 : Desquamation sèche prurit ou vésicule	
		Grade 3 : Desquamation	

CLASSE IA	CLASSE IIA	suintante ou ulcération CLASSE IIIA	CLASSE IV
		Grade 4 : Dermite exfoliatrice avec nécrose cutanée	
		Arthrites	
		Uvéite iridocyclite	

CLASSE IB	CLASSE IIB	CLASSE IIIB
<i>Signes locaux</i>	<i>Signes locaux</i>	<i>Signes locaux</i>
> 2 h et < 48 h	≥ 48 h et < 7 jours	≥ 7 jours
Cystite	Cystite	Cystite
Pollakiurie nocturne	Pollakiurie nocturne	
> 2 et < 5 mictions/nuit	≥ 5 mictions/nuit	
Pollakiurie diurne	Pollakiurie diurne	
> 6 et < 20 mictions/jour	≥ 20 mictions/jour	
Impériosités mictionnelles	Impériosités mictionnelles	
< Grade 3	= Grade 3 (nécessitant des narcotiques)	
Hématurie	Hématurie	
< Grade 3	= Grade 3 (nécessitant une transfusion/chirurgie)	
Brûlures mictionnelles	Brûlures mictionnelles	
< Grade 3	= Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	
Fuites fin de miction	Fuites fin de miction	
< Grade 3	= Grade 3 (affectant la vie quotidienne malgré le port de protections)	
Dysurie	Dysurie	
< Grade 3	= Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux/cathéterisme)	
<i>Signes régionaux</i>	<i>Signes régionaux</i>	<i>Signes régionaux</i>
Douleurs sus-pubiennes isolées	Douleurs sus-pubiennes	Prostatite
Grade 3	Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	Épididymite
Douleurs rénales isolées	Douleurs rénales isolées	Orchite
< Grade 3	Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	Abcès rénal
Douleur péri-anale	Douleur péri-anale	Sténose urétrale
< Grade 3	Grade 3 (nécessitant des antalgiques intraveineux)	
Constipation	Constipation	
Grade 3	Grade 3 (fécalome nécessitant une évacuation manuelle)	

## Réalisation pratique des instillations endovésicales

### Information du patient et mise en condition

#### Consultation médicale

Une information préalable aux instillations doit être délivrée en consultation par l'urologue qui les réalise. Elle doit préciser l'objectif, les modalités de réalisation, les complications éventuelles des instillations. Elle précisera le délai et le calendrier choisi pour le rythme, la fréquence et la durée de ces instillations ainsi que l'agent pharmacologique qui aura été choisi entre le BCG et la mitomycine C. Cette information orale est complétée par la remise de supports écrits au patient (fiche d'information AFU, livret d'information pour protocole personnalisé de soins) en fin de consultation pour lui permettre de s'y reporter, de suivre le bon déroulement du traitement et d'en discuter éventuellement avec son entourage. Cette information doit permettre au patient de recevoir le traitement en toute connaissance de cause (c'est-à-dire d'accepter ou de refuser cette proposition de recevoir des instillations endovésicales). Le patient doit être prévenu par son urologue qu'il faudra peut-être déroger au calendrier d'instillation initialement prévu et l'adapter continuellement en fonction des EI du traitement, dans l'unique but d'arriver au terme des instillations prévues afin d'éviter une perte de chance en termes de contrôle carcinologique [12,24,25].

Par ailleurs, il est souhaitable de communiquer au patient des numéros de téléphone d'urgence de l'établissement afin qu'il puisse, pendant toute la durée de son traitement, joindre un urologue ou un médecin compétent et ce 24h/24.

## **Anamnèse et examen clinique**

Avant de débuter des instillations endovésicales, il faut systématiquement interroger et examiner le patient et notamment sur le plan urologique pour s'assurer de l'absence de symptômes et de signes contre-indiquant temporairement une instillation (exemple : orchite, prostatite...) (niveau de preuve 3).

## **Bilan paraclinique**

Avant de débuter l'administration de BCG, les examens biologiques suivants pourraient s'avérer utiles : numération formule sanguine, ionogramme sanguin, bilan hépatique, radiographie de thorax de face datant de moins de six mois (niveau de preuve 4).

## **Information du médecin traitant référent**

Le médecin référent du patient doit être spécifiquement alerté par l'urologue du début des instillations et doit être prévenu des principaux signes d'alertes (EI les plus fréquents et signes cliniques spécifiques) qui pourraient conduire le médecin à ré-adresser le patient à l'urologue en urgence.

## **Conditions de réalisation**

### **BCG**

#### **Avant l'instillation**

Avant de débuter la première instillation de BCG, il est recommandé de respecter un délai de quatre semaines après la résection de tumeur de la vessie mais également après tout autre geste invasif urologique (biopsie de prostate par exemple) (niveau de preuve 4).

Il est conseillé au patient de réduire sa consommation de boisson dans les huit heures précédant l'instillation (niveau de preuve 3).

Avant chaque instillation, il est fortement recommandé de s'informer sur la tolérance de l'instillation précédente par un interrogatoire oral du patient (niveau de preuve 4) et de valider systématiquement une « check-list » simple, permettant d'éliminer les principaux EI rencontrés avec le BCG : fièvre, hématurie, troubles mictionnels et signes de cystite, douleur génitale, arthralgie, allergie, dermatite. Dans la très grande majorité des cas, les EI rencontrés au cours des instillations par BCG correspondent à des effets secondaires mineurs ne nécessitant pas une interruption définitive du traitement [3,11,20]. Cette check-list correspond donc aux principaux EI rencontrés au cours des instillations, contre-indiquant temporairement le BCG et nécessitant d'adapter le schéma posologique : il ne faut pas hésiter à reporter d'une semaine au moins l'instillation en cas de contre-indication temporaire et à surseoir aux instillations jusqu'à résolution complète en cas d'infection urinaire.

Il faut systématiquement vérifier que l'ECBU réalisé, dans l'idéal, moins de 36 heures avant l'instillation de BCG, n'objective pas d'infection urinaire (niveau de preuve 2). Il faut surseoir aux instillations jusqu'à la résolution complète de ladite infection en cas d'infection urinaire.

L'administration du BCG par voie endovésicale doit être effectuée dans un établissement de santé public ou privé présentant les conditions requises pour la mise en œuvre d'endoscopie des voies urinaires. Il est donc difficilement envisageable de réaliser des instillations endovésicales dans un cabinet médical qui serait seulement dédié à la consultation (niveau de preuve 4).

D'un point de vue organisationnel, l'instillation endovésicale est un acte médical qui pourrait être délégué. D'après l'enquête de pratique, les instillations sont réalisées dans la majorité des cas par l'urologue lui-même mais parfois aussi par une infirmière [4]. Cela est envisageable à condition que le personnel infirmier qui s'y consacre soit un personnel paramédical dédié et formé spécifiquement à la gestion des instillations (niveau de preuve 4).

Un protocole de « coopération interprofessionnelle » pour la réalisation des instillations endovésicales est d'ailleurs sur le point de se concrétiser. Il doit permettre d'encadrer la pratique des infirmier(e)s qui réalisent ces instillations. Une grande attention doit être portée aux remplacements (congés, absence) des personnels attachés à l'organisation et la réalisation de ces pratiques d'instillations pour limiter les risques de méconnaissance des règles d'usage.

Une dose d'Immucyst® consiste en l'instillation vésicale de 81 mg de bactéries BCG lyophilisées (poids sec). Chaque dose (un flacon reconstitué) est diluée dans 50 mL de soluté physiologique stérile sans conservateur. La reconstitution du produit nécessite de porter un masque, des gants et des lunettes. Il faut préparer le produit dans un lieu distant de celui où sont préparées ou pratiquées les chimiothérapies injectables. Il faut interdire la préparation aux personnels immunodéprimés et aux femmes enceintes. Les règles d'asepsie doivent être strictement suivies. Il faudra éliminer les déchets dans le circuit infectieux dédié.

#### **Pendant l'instillation**

Les patients recevant le BCG ne doivent pas être traités à proximité des patients présentant un déficit immunitaire connu. Une sonde urétrale est mise en place dans la vessie dans des conditions d'asepsie stricte.

On procède au drainage de la vessie, puis on instille lentement la suspension de 50 mL d'Immucyst®, au mieux par gravité, puis on retire la sonde. Le patient doit retenir cette suspension aussi longtemps que possible, au minimum deux heures. Lors des 15 premières minutes suivant l'instillation, il est conseillé que le patient reste allongé. Il lui est ensuite permis de se lever.

En cas de traumatisme au moment du passage de la sonde, il faut surseoir à l'instillation et la reprogrammer.

En cas de traumatisme mis en évidence après la réalisation de l'instillation, il faut faire uriner le patient puis rincer la vessie au sérum physiologique. Il faut systématiquement instaurer un traitement actif par fluoroquinolones (sauf contre-indications) à la posologie de 200 mg deux fois par jour pour huit jours (niveau de preuve 3).

#### **Après l'instillation**

Au terme de la période de deux heures, tous les patients doivent uriner en position assise pour éviter la dispersion des urines, pour des raisons de sécurité de l'environnement. La neutralisation des urines par 200 mL d'eau de Javel dans les toilettes n'est pas nécessaire.

Il est souhaitable que le patient urine assis, à chaque miction, pendant les six heures qui suivent l'instillation. En l'absence de contre-indication médicale spécifique, on recommandera aux patients d'assurer une hyperhydratation commencée deux heures après chaque instillation et poursuivie pendant 48 heures (niveau de preuve 4).

Il faut que le patient recense et note tous les événements survenant pendant le traitement.

Il faut rappeler au patient le numéro de téléphone à composer en cas d'urgence, tout en programmant la prochaine instillation et remettre l'ordonnance pour le prochain ECBU.

Toutes les règles de bonne pratique pour les instillations du BCG sont résumées dans le poster de l'AFU qui a été envoyé à chaque membre de l'association et est présenté en [Annexe 2](#).

### Mitomycine C

Outre les éléments déjà mentionnés pour le BCG, et notamment la réalisation dans un établissement de santé public ou privé présentant les conditions requises pour la mise en œuvre d'endoscopie des voies urinaires et la vérification systématique de la stérilité des urines à l'ECBU, il existe quelques spécificités propres à la mitomycine C listées ci-après, valables tant pour l'IPOP que pour le traitement d'attaque.

#### Avant l'instillation

Les conditions dans lesquelles sont réalisées ces instillations sont essentielles car la mitomycine C peut être facilement inactivée. Son efficacité dépend de son mode d'utilisation. Il est recommandé de prévoir :

- une réduction de la diurèse huit heures avant l'instillation ;
- une alcalinisation des urines par du bicarbonate de sodium.

La préparation doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné, ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui les manipule [4,26]. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Les principales précautions d'usage liées à la préparation de la mitomycine C sont rapportées dans le [Tableau 5](#). Si le respect du système clos est assuré pendant la préparation du produit, il n'y a nul besoin de hotte aspirante.

**Tableau 5 : Précautions d'usage à l'attention du personnel soignant réalisant les instillations de mitomycine C.**

Comme pour tout cytotoxique, la préparation et la manipulation de ce produit nécessitent un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement, dans les conditions de sécurité requises du patient
<i>En plus des précautions usuelles pour préserver la stérilité des préparations injectables, il faut :</i>
mettre une blouse à manches longues et poignets serrés, afin d'éviter toute projection de solution sur la peau
porter également un masque chirurgical à usage unique et des lunettes enveloppantes
mettre des gants à usage unique en PVC, et non en latex, après lavage aseptique des mains
préparer la solution sur un champ de travail
détruire les déchets toxiques
manipuler les excréta (les urines) avec précaution
les femmes enceintes ou susceptibles de l'être doivent éviter la manipulation des cytotoxiques

Concernant l'IPOP, les conditions de réalisation sont hétérogènes d'un établissement à l'autre (bloc opératoire, salle de réveil, hospitalisation, ...) [4]. Elles nécessitent idéalement d'obéir au moins à un protocole local d'administration établi par les praticiens (niveau de preuve 4).

#### Pendant l'instillation

Malgré la rapidité avec laquelle la mitomycine C s'inactive, il est toutefois recommandé de garder le produit dans la vessie pendant deux heures (niveau de preuve 3).

#### Après l'instillation

Pour chaque miction survenant dans les six heures, il est nécessaire de neutraliser les urines par 200 mL d'eau de Javel prête à l'emploi (9 °chl, soit 2,6 % de chlore actif), avant chaque miction, dans des toilettes dédiées. Les patients doivent également uriner en position assise. La chasse d'eau est actionnée après avoir attendu quelques instants (environ 30 secondes). Cette manipulation sera effectuée pour chacune des mictions survenant durant les six heures qui suivent l'instillation. Cette adjonction devra respecter les règles d'utilisation de l'eau de Javel et en particulier ne pas faire de mélange avec un produit acide (production de chlore).

Les principales recommandations communes aux instillations de BCG et de mitomycine C sont rapportées dans le [Tableau 6](#).

**Tableau 6 : Recommandations de bonne pratique pour les instillations intravésicales de BCG et de mitomycine C.**

Communiquer des documents écrits au patient pour le PPS
Diminuer les apports liquidiens au moins huit heures avant (alcalinisation des urines pour la mitomycine)
ECBU négatif
Interroger le patient sur les effets constatés après l'instillation précédente et vérifier la check-list des effets indésirables fréquents
Cathétérisme urétral atraumatique par urologue (ou personnel infirmier dédié)
Instillation réalisée par urologue (ou personnel infirmier dédié)
Chaque miction survenant durant les 6 heures doit être effectuée assise (neutralisation par eau de Javel pour la mitomycine)
Boire abondamment (au moins 2 litres par jour) de 2 heures à 48 heures après l'instillation
Prescrire ECBU et programmer la date en vue de la prochaine instillation
Éliminer tout matériel ayant servi à la préparation de la solution (seringues, compresses, champs, flacon) dans un conteneur réservé à cet effet

### Prophylaxie systématique des effets indésirables du BCG

## Traitement antibiotique

L'utilisation systématique d'un traitement antibiotique prophylactique lors de chaque instillation pour diminuer la fréquence et l'intensité des effets indésirables, et par conséquent pour améliorer l'observance au traitement, a été largement étudiée.

L'administration orale d'un comprimé d'ofloxacine 200 mg, six heures après la première miction post-instillation puis une seconde prise dix à 12 heures plus tard, permet de diminuer significativement les effets indésirables de classe 2 (modérés) et classe 3 (sévères) sans impact sur la survie sans récurrence à 12 mois [27] (niveau de preuve 2). Elle n'est pas recommandée systématiquement mais doit faire partie de l'arsenal thérapeutique de l'urologue [2,3,11].

Un traitement antituberculeux prophylactique aurait l'inconvénient de limiter la stimulation de la réaction immunitaire lors de l'instillation et donc de rendre l'action antitumorale inefficace [11,19,20,28,29].

## Réduction de dose

La réduction de dose semble possible pour réduire la toxicité du BCG au moment du traitement d'entretien (demi ou tiers de dose) [30]. Cela étant, la dose standard doit être maintenue dans la mesure du possible pour les patients à haut risque ou ayant une tumeur multifocale (niveau de preuve 2).

## Conclusion

Les instillations endovésicales de BCG ou de mitomycine C correspondent à un traitement fréquemment administré dans la prise en charge des TVNIM. Si ce geste fait partie de la pratique quotidienne, il ne doit nullement être banalisé et doit répondre à des protocoles d'administration et de délivrance rigoureuse dans l'établissement de soin où le patient est traité. Le protocole du patient doit être personnalisé, planifié et la nature de l'acte urologique (instillation endovésicale) expliquée. L'urologue doit interroger le patient avant chaque instillation pour détecter les EI et ne pas hésiter à surseoir au traitement le cas échéant. En respectant ces principes essentiels de précaution, il est légitime de penser que le protocole de traitement ira à son terme, condition *sine qua non* pour garantir la meilleure sécurité carcinologique possible.

## Déclaration d'intérêts

C. Pfister, M. Rouprêt, S. Larré et Y. Neuzillet sont membres du board scientifique du laboratoire Sanofi-Pasteur.

Xavier Rébillard a été orateur pour des symposiums organisés par les laboratoires Janssen, Sanofi, IPSEN, GSK, Ferring ; prise en charge pour participation à un congrès national ou international par Janssen, IPSEN, Sanofi, Recordati et a eu une activité ponctuelle de consultant pour Janssen et Sanofi.

Patrick Coloby a été orateur pour un symposium organisé par le laboratoire Sanofi au congrès japonais d'urologie à Nagoya et a été pris en charge pour ce congrès.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Annexe 1. Score de Sackett pour l'analyse de la littérature et la gradation des recommandations adaptées et publiées par l'HAS en 2000.

CORRESPONDANCE ENTRE L'ÉVALUATION DE LA LITTÉRATURE ET LE GRADE DES RECOMMANDATIONS	
Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Force des recommandations
Texte : Argumentaire	Recommandation
<b>Niveau 1</b>	
Essais comparatifs randomisés de forte puissance	<b>Grade A</b>
Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	Preuve scientifique établie
Analyse de décision basée sur des études bien menées	
<b>Niveau 2</b>	
Essais comparatifs randomisés de faible puissance	<b>Grade B</b>
Études comparatives non randomisées bien menées	Présomption scientifique
Études de cohorte	
<b>Niveau 3</b>	
Études cas-témoins	<b>Grade C</b>
Essais comparatifs avec série historique	
<b>Niveau 4</b>	Faible niveau de preuve scientifique
Études comparatives comportant des biais importants	
Études rétrospectives	
Séries de cas	

<sup>a</sup> En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondront à un accord professionnel.



CORRESPONDANCE ENTRE L'EVALUATION DE LA LITTÉRATURE ET LE GRADE DES RECOMMANDATIONS	
Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Force des recommandations
Texte : Argumentaire	Recommandation
Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	
Toute autre publication (case report, avis d'experts etc.)	<b>Accord professionnel<sup>a</sup></b>
Aucune publication	

<sup>a</sup> En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondront à un accord professionnel.

Cette classification a pour but d'explicitier les bases des recommandations. L'absence de niveau de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible. Cependant, l'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles (exemple de l'efficacité de la mastectomie dans le cancer du sein, des antibiotiques dans l'angine...).

## Annexe 2. Poster de l'Association française d'urologie résumant les bonnes pratiques des instillations endovésicales de BCG disponible sur [www.urofrance.org](http://www.urofrance.org)



## Références

- [1] Ploeg M., Aben K.K., Kiemeny L.A. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009;27:289-293.
- [2] Pfister C., Roupret M., Wallerand H., et al. Recommandations en onco-urologie 2010 : tumeurs urothéliales. *Prog Urol* 2010;20:S255-S274.
- [3] Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R., et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59:997-1008.
- [4] Descazeaud A., Mignard J.P., Davin J.L., Irani J. Traitement par instillations vésicales de BCG et mitomycine C dans les tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle : enquête de pratique de l'AFU auprès des urologues français. *Prog Urol* 2009;19:624-631.
- [5] Chopin D., Saint F., Gattegno B. Immunothérapie endovésicale : le bacille de Calmette-Guerin. *Prog Urol* 2001;11:1067-1115.
- [6] Chamie K., Saigal C.S., Lai J., et al. Compliance with guidelines for patients with bladder cancer: variation in the delivery of care. *Cancer* 2011;117:5392-5401.
- [7] Neuzillet Y., Roupret M., Wallerand H., et al. Diagnostic et prise en charge des événements indésirables survenant au décours des instillations endovésicales de BCG pour le traitement des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) : revue du comité de cancérologie de l'Association française d'urologie. *Prog Urol* 2012;22.
- [8] Sylvester R.J., van der M.A., Lamm D.L. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964-1970.
- [9] Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W., et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-475 [discussion 475-77].
- [10] Oosterlinck W., Sylvester R., Babjuk M., et al. Should all patients receive an immediate chemotherapeutic drug instillation after resection of papillary bladder tumors?. *Eur Urol* 2011;59:374-376.
- [11] Brausi M., Witjes J.A., Lamm D., et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 2011;186:2158-2167.
- [12] Witjes F., Palou J., Soloway M., et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy-associated adverse events. *Eur Urol Suppl* 2008;667.

- [13] Gontero P., Bohle A., Malmstrom P.U., et al. The role of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2010;57:410-429.
- [14] Herr H.W., Dalbagni G., Donat S.M. Bacillus Calmette-Guerin without maintenance therapy for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011;60:32-36.
- [15] Lamm D.L., Blumenstein B.A., Crissman J.D., et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-1129.
- [16] Neuzillet Y., Leuret T. Les vraies contre-indications du BCG dans le traitement des tumeurs de vessie. *Prog Urol* 2010;20:S41-S45.
- [17] Van Outryve S.M., Francque S.M., Gentens P.A., et al. Bacillus Calmette-Guerin-induced granulomatous hepatitis in a patient with a superficial bladder carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1027-1032.
- [18] Pisters L.L., Tykochinsky G., Wajzman Z. Intravesical bacillus Calmette-Guerin or mitomycin C in the treatment of carcinoma in situ of the bladder following prior pelvic radiation therapy. *J Urol* 1991;146:1514-1517.
- [19] Falkensammer C., Gozzi C., Hager M., et al. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymo-orchitis after intravesical bacille Calmette-Guerin therapy for superficial bladder carcinoma. *Urology* 2005;65:175.
- [20] Lamm D.L., Steg A., Boccon-Gibod L., et al. Complications of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. *Prog Clin Biol Res* 1989;310:335-355.
- [21] Leibovici D., Zisman A., Chen-Levy Z., et al. Elevated prostate specific antigen serum levels after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2000;164:1546-1549.
- [22] Tinazzi E., Ficarra V., Simeoni S., Peterlana D., Lunardi C. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for bladder carcinoma. *Clin Rheumatol* 2005;24:425-427.
- [23] Saint F., Irani J., Patard J.J., et al. Tolerability of bacille Calmette-Guerin maintenance therapy for superficial bladder cancer. *Urology* 2001;57:883-888.
- [24] Catto J.W. Thirty-five years of intravesical bacillus Calmette-Guerin for bladder cancer: where now?. *Eur Urol* 2011;60:37-38.
- [25] Yates D.R., Roupret M. Contemporary management of patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer who fail intravesical BCG therapy. *World J Urol* 2011;29:415-422.
- [26] Shelley M.D., Wilt T.J., Court J., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 2004;93:485-490.
- [27] Colombel M., Saint F., Chopin D., et al. The effect of ofloxacin on bacillus Calmette-Guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 2006;176:935-939.
- [28] Ritz N., Tebruegge M., Connell T.G., et al. Susceptibility of *Mycobacterium bovis* BCG vaccine strains to antituberculous antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:316-318.
- [29] Zuiverloon T.C., Nieuweboer A.J., Vekony H., et al. Markers predicting response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in high-risk bladder cancer patients: a systematic review. *Eur Urol* 2012;61:128-145.
- [30] Andius P., Fehrling M., Holmang S. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy: experience with a reduced dwell-time in patients with pronounced side-effects. *BJU Int* 2005;96:1290-1293.

\* Auteur correspondant. Adresse e-mail : [morgan.roupret@psl.aphp.fr](mailto:morgan.roupret@psl.aphp.fr)

---

**Mots clés :** Carcinome urothélial, TVNIM, Vessie, Complications, Instillations endovésicales, BCG thérapie, Mitomycine, Pronostic, Récidive, Survie

---

 [Télécharger le document au format PDF](#)

[<< Retour](#)

Rédacteur : [Urofrance](#)