



**HAL**  
open science

# Gestion pratique de l'ECBU au cours des instillations endovésicales de Bacille de Calmette et Guérin (BCG) et de Mitomycine C (MMC)

Fabien Saint

► **To cite this version:**

Fabien Saint. Gestion pratique de l'ECBU au cours des instillations endovésicales de Bacille de Calmette et Guérin (BCG) et de Mitomycine C (MMC). Progrès en Urologie - FMC, 2021, 31 (4), pp.F121-F126. 10.1016/j.fpurol.2021.09.003. hal-03688435

**HAL Id: hal-03688435**

**<https://u-picardie.hal.science/hal-03688435>**

Submitted on 5 Jan 2024

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Gestion pratique de l'ECBU au cours des instillations endovésicales de Bacille de Calmette et Guérin (BCG) et de Mitomycine C (MMC)**

**Practical management of ECBU during endovesical instillations of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) and Mitomycin C (MMC)**

Fabien Saint <sup>(1,4)</sup>, Et les membres du Comité d'Infectiologie de l'Association Française d'Urologie (CIAFU)

Service d'Urologie-Transplantation<sup>(1)</sup>, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France. Laboratoire EPROAD EA 4669<sup>(4)</sup>, Université Picardie Jules Verne, Amiens, France.

Pr Fabien Saint

Service d'Urologie-Transplantation, CHU Amiens

EPROAD research laboratory (EA 4669)

Avenue R. Laennec

80054 Amiens Cedex 1

Téléphone : 33 (3) 22 45 57 91

Fax : 33 (3) 22 45 57 91

E-mail : [fabiensaint@hotmail.com](mailto:fabiensaint@hotmail.com)

## **Résumé**

Dans nos pratiques professionnelles, le problème de l'interprétation et de la gestion pratique de l'examen cyto bactériologique urinaire (ECBU), avant instillation de BCG ou de MMC, se pose fréquemment.

Confronté aux effets indésirables locaux (cystite chimique (MMC) ou cystite immunologique (BCG)), il peut être difficile pour le praticien de différencier les mécanismes d'action/effet secondaire +/- associé à la Colonisation Bactérienne (très fréquente) d'une réelle infection urinaire per-protocole.

Les objectifs de ce travail sont de donner les outils décisionnels utiles à la gestion pratique de l'ECBU au cours des instillations endovésicales de BCG et de MMC.

**Mots clefs : BCG, MMC, ECBU, infection urinaire, colonisation bactérienne**

## **Summary**

In our professional practices, the problem of the interpretation and practical management of the urinary cytobacteriological examination (ECBU), before instillation of BCG or MMC, arises frequently.

Confronted with local adverse effects (chemical cystitis (MMC) or immunological cystitis (BCG)), it may be difficult for the practitioner to differentiate the mechanisms of action / side effect +/- associated with Bacterial Colonization (very common) from a real per-protocol urinary tract infection.

The objectives of this work are to provide decision-making tools useful for the practical management of ECBU during endovesical instillations of BCG and MMC.

**Keywords: BCG, MMC, urine cultures, urinary tract infection, bacterial colonization**

## **Introduction-problématique**

Les tumeurs de la vessie sont divisées en deux groupes : les tumeurs de la vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) et les tumeurs de la vessie infiltrant le muscle (TVIM) [1,2]. Pour les TVNIM, depuis près de 50 ans l'urologue discute, après la résection endoscopique, de l'intérêt de l'utilisation d'instillations endovésicales de MMC ou de BCG [3,4]. L'objectif principal étant de diminuer le risque de récurrence et parfois le risque de progression tumorale [5-9].

Trois grands groupes de TVNIM ont été identifiés (les tumeurs de Faible Risque (FR), les tumeurs de Risque Intermédiaire (RI), les tumeurs de Haut Risque (HR)). Ces groupes ont été définis sur la base des éléments liés au stade, au grade, au caractère multifocal, à l'histoire naturelle de la tumeur (cas incident ; cas prévalent), et à la présence de Cis [4,10-13]. En complément plusieurs nomogrammes de calculs du risque évolutif peuvent être utilisés (CUETO, EORTC) [12,13]. Une 4<sup>e</sup> catégorie, les TVNIM de Très Haut Risque (THR) semble émerger, et pourrait relever d'une indication de cystectomie première [4]. Les instillations complémentaires par MMC ou par BCG doivent être systématiquement discutées en fonction du risque tumoral [3,4].

Dans nos pratiques professionnelles, le problème de l'interprétation et de la gestion pratique de l'examen cyto bactériologique urinaire (ECBU) pré-instillatoire se pose fréquemment. Dans un travail rétrospectif portant sur les effets indésirables des instillations endovésicales de BCG, nous avons rapporté que près de 40 % des patients allaient présenter au moins une Infection Urinaire (IU) au cours de leur protocole d'instillations (soit 6 % des ECBU effectués) [14]. Deux autres publications prospectives ont depuis confirmé la très grande fréquence des Colonisations Bactériennes (CB) (bactériurie asymptomatiques) chez 25 % à 53 % des patients traités par BCG [15,16], cette CB semblant même être associée à une meilleure survie sans récurrence [16].

Confronté aux effets indésirables locaux (cystite chimique (MMC) ou cystite immunologique (BCG)), il peut être difficile pour l'urologue de différencier les mécanismes d'action/effet secondaire +/- associé à la Colonisation Bactérienne (très fréquente) d'une réelle infection urinaire per-protocole. Les objectifs de ce travail sont de donner les outils décisionnels utiles à la gestion pratique de l'ECBU au cours des instillations endovésicales de BCG et de MMC.

### **Documenter la réalité de l'infection, choisir le traitement**

Afin de documenter la réalité d'une infection urinaire per-protocole et de choisir le traitement le plus approprié, il est important de connaître :

- Les résumés caractéristiques des produits (MMC, BCG).
- Les critères diagnostiques de l'infection Urinaire (IU) et de la Colonisation Bactérienne (CB).
- Le type de produit utilisé, ses effets indésirables (type, fréquence, moment où ils sont le plus souvent rencontrés au cours du protocole de soins (contextualisation)).
- Les antibiotiques pouvant interférer avec les produits utilisés (BCG), et pouvant potentiellement en diminuer l'efficacité.

Un algorithme décisionnel pourra alors être proposé (Figure 1.).

### **Les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP)**

Les fiches des résumés des caractéristiques du BCG et de la MMC sont sur le site de l'ANSM [17,18]. Elles précisent le mode d'administration et les précautions d'emploi des différents traitements. Pour la MMC il est recommandé d'avoir un ECBU ou une bandelette urinaire négative au moment de l'instillation [17]. Pour le BCG une infection urinaire doit être

exclue avant chaque instillation (sans préciser le moyen), traitée si elle existe, en différant la poursuite des instillations jusqu'à guérison [18].

La CB et la leucocyturie ne sont pas une contre-indication à l'instillation de BCG [18]. Plusieurs travaux prospectifs ont validé ce point particulier pour les instillations de BCG, et lors de la surveillance endoscopique des patients (avec des seuils de bactériurie > à 10.4 CFU/mL) [15,16]. La CB ne fait pas l'objet d'une recommandation particulière dans la fiche ANSM de la MMC, et n'a pas fait l'objet d'étude spécifique.

Selon les dernières recommandations de l'AFU, la réalisation d'un ECBU avant chaque instillation est un optionnel [4]. Cependant selon les recommandations de la SFAR, toute exploration ou intervention endoscopique impose de réaliser systématiquement un ECBU [19]. Pour les instillations, situées entre le sondage vésical simple (qui ne nécessite pas d'ECBU) et l'intervention endoscopique, c'est probablement la nécessité d'apprécier le risque d'infection urinaire associée aux soins [20] et l'impact des effets indésirables du produit instillé (essentiellement pour le BCG) qui peuvent justifier la réalisation systématique de l'ECBU.

#### Les critères diagnostiques de l'IU et de la CB

En 2020, le Comité d'Infectiologie de l'AFU (CIAFU) a repris et comparé les recommandations de la SPILF 2018 et de l'EAU 2018 [21-23]. Pour la SPILF et l'EAU, la colonisation bactérienne est une bactériurie asymptomatique +/- associée à une leucocyturie [21,22]. Pour la SPILF, il n'existe pas de seuil de bactériurie [21]. Pour l'EAU, le seuil de bactériurie doit être < 10.5 CFU/mL [22]. De la même façon le CIAFU a comparé les définitions de l'infection urinaire aigue. Cette fois les patients sont symptomatiques (signes locaux ou généraux). Des signes biologiques peuvent être associés. Cette définition était commune à la SPILF 2018 et à l'EAU 2018 [21,22]. Dans cette situation la leucocyturie était

prise en compte et devait être  $\geq$  à 10.4 leucocytes / mL. Le seuil de significativité bactérien était variable en fonction du sexe du patient et du type de bactérie individualisée. Pour l'homme  $\geq$  à 10.3 CFU/mL pour toutes les bactéries, pour la femme  $\geq$  à 10.3 CFU/mL pour *E. coli* et *S Saprophyticus* et  $\geq$  à 10.4 CFU/mL pour les autres germes [21]. S'il existait une discordance entre la clinique (en faveur d'une IU) et la bactériurie (non en faveur), la clinique devait primer pour le diagnostic [21]. On comprend alors aisément qu'en situation d'instillation endovésicale (notamment pour le BCG) cette situation puisse s'avérer compliquée à prendre en charge sans ECBU, les signes cliniques locaux pouvant être secondaire au traitement.

#### Les effets indésirables (EI) des traitements

Les effets indésirables sont liés à la molécule utilisée, et leur fréquence est habituellement majorée par l'utilisation de traitements d'entretien.

La Mitomycine C (MMC), commercialisée sous le nom d'Amétycine® est une chimiothérapie apparentée aux Alkylants. Les effets indésirables locaux de type cystite chimique sont assez peu fréquents et le plus souvent de gravité mineure à modérée (Grade 1 à 2 selon l'OMS). On rapporte classiquement la possibilité d'une pollakiurie, d'une dysurie, ou d'une hématurie en règle générale transitoire et de courte durée (moins de 48h). Ces symptômes de cystite « chimique » concernent 15 à 40 % des patients [24-27]. Très rarement des cystites chimiques de grade 3 à 4 ont été rapportées (près de 7 % des patients) [24]. Encore plus rarement des cas de cystite parfois calcifiante pouvant évoluer vers la fibrose ont été décrits ainsi que quelques cas exceptionnels mais graves de nécrose vésicale. De même, il a été observé de très rares cas de nécrose du gland et des corps érectiles, en règle après un



sondage traumatique de l'urètre. Enfin, des réactions cutanées sont possibles (érythèmes localisés palmo-plantaires et génitaux, et plus rarement rashes généralisés, eczémas).

Le BCG est une immunothérapie endovésicale. Si son mode d'action n'est pas complètement connu, la réponse immunitaire locale endovésicale est intimement liée à une cascade d'événements immunologiques, dont certains seront indispensables à l'action protectrice du BCG contre la récurrence et la progression tumorale. Ces événements immunologiques favorisent la libération rapide de cytokines (IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-10) [28] et l'activation/amplification de populations cytotoxiques capables de tuer les cellules tumorales (CD8, lymphocytes, macrophages, lymphocytes NK, LAK, BAK) [29]. C'est l'ensemble de ces mécanismes immunologiques locaux qui expliqueront l'essentiel des effets secondaires vésicaux ou systémiques (syndrome grippal), présent dès le traitement d'induction par BCG et amplifiés par les instillations d'entretien [14,29,30].

En effet depuis le début des années 2000 les traitements endovésicaux par BCG sont associés à un traitement d'entretien à 3, 6 mois puis tous les 6 mois pendant 36 mois [31]. Ce traitement d'entretien qui demeure encore actuellement la référence, semble favoriser de nombreux effets indésirables (le plus souvent locaux). Seuls 16 % à 19 % des patients semblent pouvoir compléter l'ensemble des instillations programmées dans ce protocole [14,31], et près de 40 % des malades stoppent le traitement du fait des effets secondaires [14].

Dans une cohorte traitée par BCG Immucyst® et évaluée prospectivement en utilisant une classification originale des effets indésirables, il a été rapporté lors du traitement d'induction (6 premières instillations) des effets indésirables de classe I (essentiellement locaux et de moins de 48h) pour près de 80 % des patients, et des effets indésirables de classe II (essentiellement locaux et de moins de 7 Jours) pour près de 40 % des patients [14]. Dans le même travail, à la phase d'entretien, près de 40 % des patients présentaient des effets

secondaires de classe III (effets secondaires locaux évoluant pendant plus de 7 jours et/ou systémique sévère), conduisant le plus souvent à stopper le traitement par BCG [14]. L'arrêt du traitement pour effets secondaires de classe III intervenant dans 70 % des cas au cours du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>e</sup> traitement d'entretien [14]. Ce sont ces effets de classe III non résolutifs qui peuvent en imposer pour une infection urinaire per-protocole. Les effets indésirables graves (EIG/Classe IV) du BCG sont eux très rares [14]. Une étude de pharmacovigilance publiée par le laboratoire Aventis Pasteur sur le BCG Immucyst® retrouvait 5 EIG pour 1000 patients instillés [32]. L'instillation associée à une infection urinaire en cours était exceptionnellement à l'origine de l'EIG (6,5 % des cas d'EIG), la cause la plus fréquente étant le cathétérisme traumatique et le schéma accéléré d'instillation [32].

En dehors du diagnostic d'infection urinaire associée au soin, le second intérêt de pratiquer un ECBU est l'analyse de la leucocyturie. En effet, si la leucocyturie n'est pas une contre-indication à l'instillation de MMC et de BCG, pour le BCG elle peut constituer une indication du niveau d'inflammation vésicale post-instillation. Dans une étude rétrospective utilisant le schéma d'entretien par BCG proposé par D. Lamm, une leucocyturie supérieure à 86000 leucocytes / mL était associée à près de 12 fois plus de risque de développer un effet indésirable de classe III [30]. C'est résultats n'ont cependant pas été confirmés dans une autre étude dont le protocole d'instillation utilisait toutefois des doses différentes [33].

### Les antibiotiques pouvant interférer avec les instillations

Peu de travaux ont étudié l'impact potentiel des traitements antibiotiques modernes au cours des instillations endovésicales de BCG, aucun pour la MMC [34,35]. Néanmoins de très nombreuses classes thérapeutiques ont, en usage courant, des concentrations minimales inhibitrices (CMI) sériques ou urinaires efficace in vitro contre le BCG (quelle que soit la souche de BCG ; Tice, RIVM, Pasteur, Connaught) [34,35].

Si aucune publication ne fait état d'un risque d'inefficacité, il est recommandé (avis professionnel) de favoriser l'utilisation de molécules inactive sur le BCG (Nitrofurantoin, Fosfomycine, Bactrim®) et d'éviter les antibiotiques suivants (Amoxicilline, Cephalosporine, Fluoroquinolones) [34,35]. Les fluoroquinolones par le passé, ont été proposés en usage systématique, pour diminuer le risque d'apparition des effets indésirables de classe III liés au BCG (- 20 %), ou le risque d'arrêt du traitement d'entretien (-15 %) [36]. Dans ce travail ce traitement antibiotique n'influénçait pas la récidence et la progression à 1 an [36]. Aujourd'hui l'apparition, de plus en plus fréquente, de résistance aux fluoroquinolones, doit faire écarter la pratique de l'usage systématique de cet antibiotique. Il peut cependant être réservé à des situations très particulières d'intolérance au BCG.

### **Conclusion**

La gestion pratique de l'ECBU au cours des instillations endovésicales de MMC et de BCG peut être complexe. La colonisation bactérienne n'est pas une contre-indication aux instillations. Il est toujours nécessaire en cas de symptômes urinaires persistants le jour d'une instillation, d'évaluer le risque d'avoir à faire à une IU. Cette évaluation sera réalisée en tenant compte des résultats de l'ECBU et en contextualisant le patient (type d'instillation, utilisation d'un traitement d'entretien, et leucocyturie pour le BCG).

### **Conflit d'intérêt**

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt

## **Quiz**

Testez- vous avec les différents cas pratiques proposés dans la figure 2.

### **Points essentiels à retenir**

1/ Exclure l'infection urinaire avant toute instillation endovésicale

2/ La CB et la leucocyturie ne sont pas une contre-indication aux instillations endovésicales.

3/ Les EI locaux (cystite chimique) de la MMC sont peu fréquents, de gravité mineure à modérée, et de durée inférieure à 48 heures.

4/ Les EI locaux (cystite immunologique) du BCG sont très fréquents et de durée inférieure à 48 heures. Les EI locaux persistant plus de 7 jours après une instillation de BCG sont rencontrés le plus fréquemment à la fin du cycle d'induction, du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> traitement d'entretien.

5/ En cas d'IU pendant un cycle de BCG, favoriser le traitement par les antibiotiques inactifs sur le BCG.

6/ Réserver l'utilisation préventive des fluoroquinolones aux cas particuliers d'intolérance au BCG.

## Références

- 1/ Brierkey GM, Witterkind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer, 8<sup>th</sup> ed. New York: Wiley Blackwell and UICC; 2017. p. 263.
- 2/ Compérat E, Varinot J, Moroch J, Eymerit-Morin C, Brimo F. A practical guide to bladder cancer pathology. *Nat Rev Urol.* 2018 Mar; 15(3):143-154.
- 3/ Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Rouprêt M, Shariat SF, Sylvester R, Zigeuner R, Capoun O, Cohen D, Escrig JLD, Hernández V, Peyronnet B, Seisen T, Soukup V. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol.* 2019 Nov; 76(5): 639-657.
- 4/ Rouprêt M, Pignot G, Masson-Lecomte A, Compérat E, Audenet F, Roumiguié M, Houédé N, Larré S, Brunelle S, Xylinas E, Neuzillet Y, Méjean A. French ccAFU guidelines - update 2020-2022: bladder cancer. *Prog Urol.* 2020 Nov; 30(12S): S78-S135.
- 5/ Morales A, Eideger D, Bruce A.W. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumor. *J. Urol.*, 1976; 116: 180.
- 6/ De Furia MD, Bracken RB, Johnson DE, Soloway MS, Merrin CE, Morgan LR, Miller HC, Crooke ST. Phase I-II study of mitomycin C topical therapy for low-grade, low stage transitional cell carcinoma of the bladder: an interim report. *Cancer Treat Rep.* Feb-Mar 1980; 64(2-3): 225-30.
- 7/ Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL. 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 Nov;168(5):1964-70.
- 8/ Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol.* 2003 Jan; 169(1): 90-5.

9/ Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004 Apr; 63(4): 682-6.

10/ Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. Histopathological typing of urinary bladder tumours. International histological classification of tumours No 19. Geneva: World Health Organization; 1973.

11/ Epstein I, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435-48.

12/ Sylvester R.J, van der Meijden A.P.M, Oosterlinck W, Witjes J.A, Bouffoux C, Denis L, Newling D.W, Kurth K. 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: 466–77.

13/ Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, Portillo J, Ojea A, Pertusa C, Rodriguez-Molina J, Camacho JE, Rabadan R, Astobieta A, Montesinos M, Isorna S, Muntañola P, Gimeno A, Blas, Martinez-Piñeiro JA. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*. 2009 Nov; 182(5):2195-203.

14/ Saint F, Irani J, Patard, JJ Salomon L, Hoznek A, Zammattio S, Debois H, Abbou CC, Chopin DK. Tolerability of bacille Calmette-Guérin maintenance therapy for superficial bladder cancer. *Urology*. 2001 May; 57(5): 883-8.

15/ Herr HW. Outpatient urological procedures in antibiotic-naive patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Int*. 2012 Dec; 110(11 Pt B): E658-60.

16/ Herr HW. Does asymptomatic bacteriuria affect the response to intravesical bacillus Calmette-Guérin? *Int J Urol*. 2020 Jan; 27(1): 72-74.

17/ **Résumé des Caractéristiques du Produit (Ametycine®)**. <http://agence-prd.ansm.sante.fr > php > ecodex > rcp>.

18/ **Résumé des Caractéristiques du Produit (BCG)**. <http://agence-prd.ansm.sante.fr > php > ecodex > rcp>.

19/ Molliex S, Pierre S, Bléry C, Marret E, H Beloeil. Routine preinterventional tests. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012 Sep;31(9):752-63.

20/ SPILF-AFU-SF2H – Révision 2015 des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte. <http://www.sf2h.net/publications/bonne-pratique-prise-charge-prevention-infections-urinaires-associees-aux-soins-iuas-de-ladulte>.

21/ Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyère F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect* 2018;48(5):327-58.

22/ Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE, et al. EAU guidelines on urological infections; 2018.

23/ Bruyere F, Le Goux C, Bey E, Cariou G, Cattoir V, Saint S, Sotto A, Vallée M. Urinary tract infections in adults: Comparison of the French and the European guidelines. *Prog Urol*. Jun-Jul 2020; 30(8-9): 472-481.

24/ Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Am*. 1992 Aug;19(3):529-39.



- 25/ Jeong CW, Jeon HG, Kwak C, Jeong H, Lee SE. Comparison of 30 mg and 40 mg of mitomycin C intravesical instillation in Korean superficial bladder cancer patients: prospective, randomized study. *Cancer Res Treat.* 2005 Feb; 37(1): 44-7.
- 26/ Bolenz C, Cao Y, Fernández Arancibia M, Trojan L, Alken P, Michel MS. Intravesical mitomycin C for superficial transitional cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006 Aug; 6(8): 1273-82.
- 27/ Addeo R, Caraglia M, Bellini S, Abbruzzese A, Vincenzi B, Montella L, Miragliuolo A, Guarrasi R, Lanna M, Cennamo G, Faiola V, Del Prete S. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 1; 28(4): 543-8.
- 28/ Saint F, Patard J.J, Maillé P, Soyeux P, Hoznek A, Salomon L, Abbou C.C, Chopin D.K. Prognostic value of a T helper 1 Urinary cytokine response following intravesical Bacillus Calmette-Guérin treatment for superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 2002; 167(1): 364-367.
- 29/ Saint F, Patard JJ, Groux Muscatelli B, Lefrere Belda MA, Gil Diez de Medina S, Abbou CC, Chopin DK. Evaluation of cellular tumour rejection mechanisms in the peritumoral bladder wall after bacillus Calmette-Guérin treatment. *BJU Int.* 2001 Oct; 88(6): 602-10.
- 30/ Saint F, Patard J.J, Irani J, Salomon L, Hoznek, Legrand P, Debois H, Abbou C.C, Chopin D.K. Leucocyturia as a predictor of tolerance and efficacy of intravesical BCG maintenance therapy for superficial bladder cancer. *Urology.* 2001; 57(4): 617-621.
- 31/ Lamm D.L, Blumenstein B.A, Crissman J.D, Montie J.E, Gottesman J.E, Lowe B.A, Sarosdy M.F, Bohl R.D, Grossman H.B, Beck T.M, Leimert J.T, Crawford E.D. 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: 1124-9.

32/ Debois H, Loupi E, Saliou P. 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 Sep;12(4):604-8.

33/ Nouhaud FX, Rigaud J, Saint F, Colombel M, Irani J, Soulie M, Pfister C. Final results of the phase III URO-BCG 4 multicenter study: efficacy and tolerance of one-third dose BCG maintenance in nonmuscle invasive bladder cancer. *Anticancer Drugs.* 2017 Mar;28(3):335-340.

34/ Van der Meijden PM, van Klingeren B, Steerenberg PA, de Boer LC, de Jong WH, Debruyne FM. The possible influence of antibiotics on results of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy for superficial bladder cancer. *J Urol.* 1991 Aug; 146(2): 444-6.

35/ Durek C, Rüsç-Gerdes S, Jocham D, Böhle A. Sensitivity of BCG to modern antibiotics. *Eur Urol.* 2000; 37 Suppl 1: 21-5.

36/ Colombel M, Saint F, Chopin DK, Malavaud B, Nicolas L, Rischmann P. 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 Sep; 176(3): 935-9.

## **Légende**

Figure 1 : Algorithme décisionnel avant une instillation. CB (Colonisation Bactérienne).

Figure 1

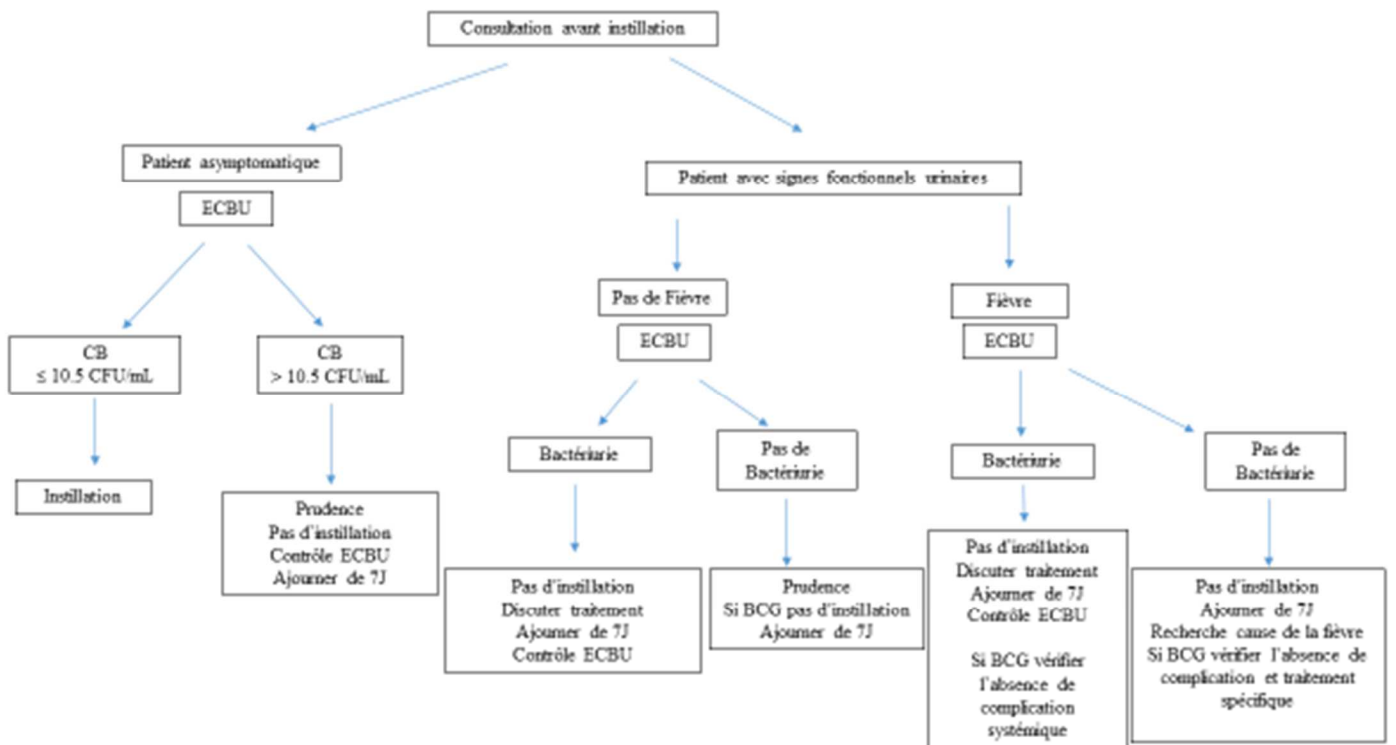


Figure 2 : Diagnostics – Prise en charge

<p><b>Situation 1 :</b> Femme 65ans, pas de signe fonctionnel urinaire, pas de fièvre. ECBU avant sa première instillation de MMC : Germes/ E Coli 10.4/ml, leucocytes 9000/ml.</p> <p><b>Situation 2 :</b> Homme 70 ans, signes fonctionnels urinaires, pas de fièvre. ECBU avant la 6<sup>ème</sup> instillation de MMC : Germes/ E Coli 10.6/ml, leucocytes 110000/ml.</p> <p><b>Situation 3 :</b> Femme 71 ans, signes fonctionnels urinaires, fièvre à 38,5°C. ECBU avant la 9<sup>ème</sup> instillation de BCG. Germes/0, leucocytes 1350000/ml.</p> <p><b>Situation 4 :</b> Homme 73 ans, signes fonctionnels urinaires, pas de fièvre. ECBU avant la 9<sup>ème</sup> instillation de BCG. Germes/Staphylocoque Aureus 10.2 UFC/ml, leucocytes 210000/ml.</p>	
<p><b>Diagnostics (une ou plusieurs réponses vraies):</b></p> <p>1/ ECBU Normal                  2/ CB                  3/ IU                  4/ IU débutante +/- effet indésirable post-instillation                  5/ CB +/- effet indésirable post-instillation                  6/ Effet indésirable post-instillation</p>	<p><b>Prise en charges (une ou plusieurs réponses vraies):</b></p> <p>7/ Instillation possible                  8/ Pas d'instillation et concession temporelle d'une semaine                  9/ Traitement de l'IU                  10/ Traitement de l'effet indésirable                  11/ Contrôle de l'ECBU</p>
<p><b>Réponse situation 1 : Diagnostic : 2 - Prise en charge : 7</b></p>	
<p><b>Réponse situation 2 : Diagnostic : 3 - Prise en charge : 8,9,11</b></p>	
<p><b>Réponse situation 3 : Diagnostic : 6 - Prise en charge : 8,10</b></p>	
<p><b>Réponse situation 4 : Diagnostic : 4,5 - Prise en charge : 8,11</b></p>	