

## BCG-thérapie intravésicale : comparaison des effets secondaires des souches Connaught (Toronto) et Pasteur (Paris)

Denis CHAMPETIER, Christophe VALIGNAT, Jean-Gabriel LOPEZ, Alain RUFFION, Marian DEVONEC, Paul PERRIN

*Service d'Urologie, Hôpital de l'Antiquaille, Lyon, France*

### RESUME

**Buts:** Les effets secondaires de la BCG-thérapie intra-vésicale ont été ressentis par les Urologues comme plus graves et plus fréquents depuis l'utilisation de la souche Connaught. Le but de cette étude rétrospective est de comparer la toxicité de cette nouvelle souche à celle précédemment utilisée en France (souche Pasteur).

**Matériel et Méthodes:** Après résection endoscopique, 89 patients ayant présenté une tumeur vésicale de stade Ta grade 1-2 récidivante ou T1 grade 3 et/ou CIS ont été traités par 6 instillations de 150 mg de BCG Pasteur de 1992 à 1996 (50 patients : groupe 1) ou de 81 mg de BCG Connaught de janvier 1997 à décembre 1998 (39 patients : groupe 2). Les effets secondaires ont été classés en mineurs évoluant sur moins de 48 heures (syndrome irritatif vésical et/ou hématurie macroscopique et/ou fièvre inférieure à 38°C), moyens (nécessité d'un traitement symptomatique, d'une diminution de dose ou d'un espacement des instillations), majeurs (contre-indication à la poursuite du traitement).

**Résultats:** Dans le groupe 1, 74 % des patients ont présenté au moins un effet secondaire contre 77 % dans le groupe 2. Ont été des causes d'arrêt définitif de la BCG-thérapie dans les groupes 1 et 2 respectivement : malaise lors de l'instillation (1 vs 0), syndrome irritatif vésical non contrôlé par le traitement symptomatique (4 vs 5) et épididymite (0 vs 1). Chez une patiente du groupe 2 a été découverte, un an après la dernière instillation, une tuberculose pulmonaire. La fréquence et l'intensité des effets secondaires ne sont pas statistiquement différentes dans les deux groupes. De même, le nombre de patients ayant interrompu leur BCG-thérapie en raison de complications sévères n'est pas statistiquement différent dans les deux groupes.

**Conclusion:** Cette étude n'a pas montré de différence de toxicité entre les souches Connaught et Pasteur dans le traitement des tumeurs superficielles de vessie par BCG.

*Mots clés :* Tumeur vésicale superficielle, BCG-thérapie, effets secondaires.

Les risques de récurrence (60-66%) et de progression (47-77% à 10 ans) des tumeurs superficielles de vessie ont conduit ces dernières années à l'instauration d'un traitement conservateur complémentaire à la résection endoscopique [5, 10]. Dans cette optique, l'immunothérapie endovésicale s'est progressivement imposée face à la chimiothérapie dans le cadre des tumeurs à haut ou moyen risque de récurrence et de progression, ramenant respectivement leurs taux à 32% et 13% [9, 13]. Cependant, la morbidité de la BCG-thérapie n'est pas à négliger. Des effets secondaires locaux ou généraux fréquents ont été décrits (syndrome irritatif vésical, fébricule) nécessitant éventuellement un traitement symptomatique [9]. Des complications loco-régionales

ou générales graves (tuberculose viscérale, BCGite généralisée) impliquant une antibiothérapie antituberculeuse et un suivi médical strict ont été rapportées [9]. En France, à l'utilisation durant plusieurs années de la souche Pasteur (Paris), a succédé en 1996 la souche Connaught (Toronto). Il nous a paru intéressant d'étudier la toxicité de cette nouvelle souche par rapport à la précédente qui paraissait subjectivement mieux tolérée.

Manuscrit reçu : janvier 2000, accepté : mai 2000.

Adresse pour correspondance : Dr. D. Champetier, Service d'Urologie, Hôpital de l'Antiquaille, 1, rue de l'Antiquaille, 69321 Lyon Cedex 05.  
e-mail : paul.perrin@chu-lyon.fr

## MATERIEL ET METHODES

Les dossiers de 89 patients ayant eu une immunothérapie intra-vésicale de janvier 1992 à décembre 1998 ont été analysés.

L'indication de BCG-thérapie a été portée chez ces 89 patients qui présentaient une tumeur superficielle de vessie de stade Ta grade 1-2 récidivante ou T1 grade 3 et/ou CIS.

Cinquante patients (44 hommes et 6 femmes) dont la moyenne d'âge lors du traitement était de 63.3 ans, ont eu entre 1992 et 1996, une BCG-thérapie consistant en l'instillation hebdomadaire de 150 mg de BCG Pasteur sur six semaines (groupe 1). Trente-neuf patients (34 hommes et 5 femmes) dont la moyenne d'âge lors du traitement était de 65 ans ont eu entre janvier 1997 et décembre 1998, une BCG-thérapie consistant en l'instillation hebdomadaire de 81 mg de BCG Connaught sur 6 semaines (groupe 2).

Par souci d'homogénéité et d'interprétation des résultats, nous avons limité notre étude à la cure d'induction du traitement comportant 6 instillations hebdomadaires au cours desquelles sont survenus les effets secondaires répertoriés. Les patients ayant eu une deuxième série d'instillations ou un traitement d'entretien n'ont pas été inclus dans l'étude.

Les instillations endo-vésicales de BCG ont été débutées 6 semaines après la résection endoscopique de la tumeur. Les contre-indications de ce type d'immunothérapie ont été scrupuleusement respectées (tuberculose active, immuno-dépression). Avant chaque instillation, la stérilité des urines a été vérifiée par un examen cyto-bactériologique. L'absence de tout syndrome irritatif vésical a été recherchée à l'interrogatoire. Les sondages ont été réalisés de manière strictement atraumatique. La constatation d'une uréthrorragie ou d'une hématurie a fait reporter l'instillation d'une semaine. La vessie a été remplie de la solution de BCG diluée dans 40 cc de sérum physiologique, par gravité et non par pression manuelle sur le piston de la seringue. Enfin, le temps de contact BCG-muqueuse vésicale a été en moyenne d'une heure et demie.

Le recueil des informations a été établi après interrogatoire des patients à l'occasion de l'instillation suivante. Il leur a été demandé de noter à domicile les effets secondaires locaux, d'en préciser leur intensité et leur durée, et de surveiller leur température durant les 2 à 3 jours suivant l'instillation. Les patients ont été priés de contacter le service en cas de fièvre supérieure à 38.5°C ou inférieure à 38°C durant plus de 48 heures.

Les effets secondaires survenus ont été classés en :

- mineurs: constatation durant moins de 48 heures de pollakiurie, mictions impérieuses, brûlures miction-

nelles, hématurie macroscopique, fièvre inférieure à 38°C,

- moyens: symptomatologie irritative vésicale ressentie comme intense et gênante par le patient, nécessitant un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien ou anticholinergique. En cas de résolution retardée de la symptomatologie (3 à 6 jours), un tiers de la dose de BCG a été prescrite lors de l'instillation suivante. En cas de résolution plus tardive (7 jours ou plus), un espacement des instillations a été décidé au rythme d'une tous les quinze jours,

- majeurs : fièvre  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$  ne cédant pas sous quinolones, symptômes irritatifs vésicaux intenses et prolongés, prostatite et épидидymite, tuberculose viscérale et sepsis généralisé, tous imposant l'arrêt définitif du traitement.

Les analyses statistiques de cette étude ont été effectuées à l'aide du test  $\chi^2$ .

## RESULTATS

Aucun décès ni aucun sepsis n'a été constaté.

Dans le groupe 1, 74% des patients ont présenté un ou plusieurs effets secondaires contre 77% dans le groupe 2 (tableau 1). Les effets secondaires présentés par les patients ont été minimes, moyens et majeurs dans 48%, 16% et 10% des cas respectivement, contre 46%, 13% et 18% des cas dans le groupe 2 (Tableau 1).

Pour les 67 patients ayant eu des effets secondaires, la nécessité d'interrompre l'immunothérapie, selon les souches de BCG utilisées, est précisée dans le tableau 2.

Dans le groupe 1, l'arrêt du traitement a été motivé une fois par la survenue transitoire de malaise de type vagal (hypotension, sueurs, absence d'hyperthermie) au cours même de la troisième instillation, les deux précédentes ayant été mal tolérées sur un plan général, et quatre fois par la survenue d'un syndrome irritatif vésical non ou mal contrôlé par anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou anticholinergiques. Pour 3 de ces 4 derniers patients, un traitement de 6 à 20 jours d'INH a

**Tableau 1. Survenue et types d'effets secondaires selon les souches de BCG utilisées chez 89 patients.**

	Absence d'effets secondaires	Effets secondaires mineurs	Effets secondaires moyens	Effets secondaires majeurs
BCG Pasteur (groupe 1)	13	24	8	5
BCG Connaught (groupe 2)	9	18	5	7

**Tableau 2. Nécessité d'interruption de l'immunothérapie selon les souches de BCG utilisées chez les 67 patients ayant eu des effets secondaires.**

	Contre-indication poursuite BCG	Poursuite BCG
BCG Pasteur (groupe 1)	5	32
BCG Connaught (groupe 2)	6*	24

\* une patiente du groupe 2 a présenté une tuberculose pulmonaire une fois la BCG-thérapie achevée.

été nécessaire jusqu'à disparition complète des symptômes.

Dans le groupe 2, la survenue d'une épидидymite chez un patient a contre-indiqué la réalisation des trois dernières instillations de la série et a nécessité la prescription d'une association isoniazide – rifampicine pendant 3 mois ; la guérison a été obtenue au terme du traitement. Chez 5 patients, est survenu un syndrome irritatif vésical non ou mal contrôlé par le traitement symptomatique. Trois de ces 5 patients ont eu un traitement par INH ayant entraîné la disparition des symptômes en 10 à 35 jours. Enfin, une tuberculose pulmonaire a été découverte chez une patiente, un an après la dernière instillation de BCG. Une triple antibiothérapie anti-tuberculeuse a été instaurée après isolement dans les crachats de mycobacterium bovis. La guérison a été obtenue au terme des 6 mois de traitement.

Après analyse statistique par le test  $\chi^2$ , on ne note aucune différence significative entre les deux groupes concernant la fréquence des effets secondaires ( $\chi^2 = 0.09$  avec 1 degré de liberté) ou leur sévérité ( $\chi^2 = 1.12$  avec 2 degrés de liberté). Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant l'obligation d'arrêter définitivement le traitement ( $\chi^2 = 0.45$  avec 1 degré de liberté).

## DISCUSSION

C'est en 1976 que MORALES a proposé l'utilisation de BCG en instillations endo-vésicales pour le traitement des tumeurs superficielles de vessie [18]. L'efficacité de ce traitement a été depuis démontrée, ainsi que ses effets secondaires [6, 9].

Le BCG provient d'une souche de mycobacterium bovis utilisée par CALMETTE et GUÉRIN à l'Institut Pasteur de Lille. Cette souche, homogénéisée et atténuée progressivement, a été distribuée à travers le monde. Elle a subi des modifications au fil des passages sur différents milieux de culture. Seule la souche Pasteur Paris (souche 1173 P2) est issue directement de la souche lilloise initiale, la souche Connaught dérivant de celle utilisée à Montréal à l'Institut A. Frappier. En

1990, suite au rapprochement Pasteur-Merieux-Connaught, l'usage thérapeutique au Canada de la souche Connaught dans le cadre des tumeurs superficielles de vessie et sa conservation plus facile ont contribué à sa mise en place sur le marché en France en 1994, remplaçant la souche Pasteur Paris [22].

Les effets secondaires locaux de la BCG-thérapie intra-vésicale sont dus à une réaction inflammatoire locale dont le mécanisme exact reste obscur. Il a été démontré que mycobacterium bovis n'est pas directement responsable de cette inflammation puisque les symptômes ne sont pas modifiés par l'administration concomitante d'INH [24, 28]. L'inflammation locale vésicale se traduit par un syndrome de cystite. Celui-ci est habituel puisque : 60% à 80% des patients présentent des brûlures mictionnelles au décours des 6 premières instillations (4); la fréquence mictionnelle est évaluée à 3 mictions nocturnes et 10 diurnes (4); plus de 40% des patients présentent une hématurie macroscopique survenant essentiellement lors des 24 premières heures suivant l'instillation [3, 15]. La symptomatologie locale est habituellement temporaire, débute 2 à 4 heures après l'injection du produit et disparaît dans les 48 heures [29]. VAN DER MEIJDEN a souligné l'intérêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des anticholinergiques, permettant au patient de mieux tolérer ces symptômes, dont l'incidence sur la poursuite du traitement est loin d'être négligeable [26, 29]. En effet, dans notre étude, 9 fois sur 11 les patients ont dû abandonner l'immunothérapie en raison d'effets secondaires locaux non contrôlés.

Durant les six premières semaines de traitement, au moins 30% des patients présentent une fièvre inférieure à 38°C persistant moins de 48 heures [25]. Cette fièvre correspond à la réponse immune au BCG [26]. La fièvre a été considérée comme un témoin prédictif du bénéfice du traitement [25, 26]. Ceci n'a cependant pas été confirmé par d'autres études [8]. Cette fièvre, habituellement bien tolérée, ne nécessite le plus souvent aucun traitement [26].

En ce qui concerne les complications loco-régionales, parmi les 89 patients, aucun n'a présenté de prostatite granulomateuse symptomatique. Trois patients ayant eu une résection endo-urétrale de prostate secondaire en présentaient cependant les lésions histologiques. Ces prostatites granulomateuses sont fréquentes (75% des cas pour LAFONTAINE) [11]. OATES les estime pratiquement constantes après BCG-thérapie et uniquement symptomatiques dans 1 à 4% des cas [20]. Pour LAMM, les prostatites granulomateuses surviennent dans 0.2% à 1.8% des cas (0,2% pour la souche Connaught et 0,6 % pour la souche Pasteur) [16]. Elles apparaissent donc comme les témoins du traitement entrepris et les auteurs sont d'accord pour proposer une abstention thérapeutique si elles sont asymptomatiques

[11, 16]. Une épididymite a nécessité l'arrêt de la BCG-thérapie et un traitement durant 3 mois par isoniazide et rifampicine. Les réactions loco-régionales, en particulier les épididymites, sont dues à un passage de BCG à travers la paroi vésicale associé à une réaction d'hypersensibilité retardée [26]. Ces épididymites surviennent en moyenne dans 0,4% des cas (0,2% pour la souche Connaught et 1,2% pour la souche Pasteur) [16]. Aucune complication majeure rénale, urétérale ou vésicale n'a été constatée chez nos patients.

Concernant les complications générales, dans notre étude, aucun décès ni aucun sepsis n'est survenu. Un patient a présenté un malaise au cours de la troisième instillation, alors que les deux précédentes n'avaient pas été bien tolérées sur le plan général. Devant la réticence et l'anxiété du patient, l'immunothérapie a dû être arrêtée. Enfin, une tuberculose pulmonaire, s'étant manifestée par une altération de l'état général et un fébricule, a été diagnostiquée un an après la dernière instillation. Le germe incriminé était *Mycobacterium bovis*. Une triple antibiothérapie anti-tuberculeuse a été instaurée. On retrouve dans la littérature 0,4% de sepsis avec un taux de décès de 7 pour 2602 patients [26]. VAN DEN MEIJDEN rappelle que la dose massive de BCG délivrée en intravésical est potentiellement mortelle en IV. Les malaises, comme la fièvre, sont dus à la réponse immunitaire au BCG [26]. LAMM constate que 5% des patients ont des effets secondaires sévères bien connus, nécessitant un traitement approprié (antibiothérapie anti-tuberculeuse associée éventuellement à la cyclosérine qui inhibe le bacille tuberculeux en 24 h contre plusieurs jours pour l'INH) [14-16, 19, 26]. Il retrouve chez 25% des patients l'association malaise-fébricule-nausées [15]. Pneumopathies et hépatites surviennent dans 0,7% des cas [26].

La variation des effets secondaires selon les souches pourrait être expliquée par un nombre différent de bacilles vivants. On constate cependant, au sein d'une même souche, un nombre variable de bacilles selon les lots de distribution. Ainsi, il a été mis en évidence pour le BCG Pasteur à l'Institut A. Frappier (Canada) une variation de  $5.10^6$  à  $1.10^{12}$  unités formant colonies par ampoule. Les conditions de conservation des produits ainsi que l'utilisation de lubrifiants lors des sondages peuvent également modifier le nombre de bacilles vivants [19].

LAMM a démontré, après une étude portant sur plus de 2600 patients, qu'il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les différentes souches de BCG concernant la survenue d'effets secondaires locaux [16]. Il existerait même moins de cystites avec la souche Connaught qu'avec la souche Pasteur [7]. Les complications loco-régionales n'apparaissent pas plus fréquentes, quelle que soit la souche utilisée [16, 19, 27]. Pour sa part, WITJES ne rapporte pas de différence de toxicité concernant les complications loco-régionales entre les souches RIVM et TICE [29]. Concernant les

complications générales, il n'existe pas de différence significative suivant les différentes souches employées [15, 16, 27]. Toutes les souches de BCG sont très sensibles, dans les mêmes proportions, aux anti-tuberculeux hormis le pyrazinamide qui reste peu efficace [27].

A notre connaissance, peu d'auteurs indiquent précisément la proportion de patients ayant dû interrompre une BCG-thérapie. La plupart des études rapporte un taux de complications générales sévères de 5% [15, 16]. Ce chiffre pourrait correspondre au taux de patients devant interrompre la BCG-thérapie. Cependant, un flou persiste sur la proportion de patients devant interrompre le traitement en raison d'effets secondaires locaux sévères. SCHELLHAMMER signale que 3 des 28 patients de son étude ont interrompu le traitement avant la dernière des 6 instillations en raison d'effets secondaires locaux invalidants (23). Dans notre étude, 13,5% des patients ont dû interrompre de manière définitive le BCG (12% pour le Pasteur, 15,4% pour le Connaught). De nombreuses publications récentes, coïncidant avec la mise sur le marché de la souche Connaught, ont fait état des complications de ce traitement, sensibilisant ainsi plus les Urologues à ce problème. Ceci pourrait expliquer en partie l'impression de toxicité de la souche Connaught. Au fil des années, la diminution des effets secondaires locaux (90 à 60%) trouve son explication dans le fait que les précautions d'emploi du BCG ont été accrues [12, 26]. Ainsi, 95 % des patients ne présentent que des effets secondaires mineurs ne nécessitant, dans la plupart des cas, aucun traitement [26].

En effet, les instillations de BCG impliquent des précautions scrupuleuses et le respect de leurs contre-indications : tuberculose active, immunodéficiência congénitale ou acquise, grossesse, infection urinaire non traitée [2, 16]. A cet égard, il paraît nécessaire de traiter ces infections urinaires en évitant l'utilisation de triméthoprime, sulfaméthoxazole et de norfloxacine ayant une activité anti-tuberculeuse [26]. Représentent également une contre-indication, l'existence d'un sepsis, d'une rétraction vésicale, d'une obstruction urétérale, d'une cytopénie, d'une tuberculose viscérale ou osseuse survenue au décours d'une instillation précédente [2, 16, 19]. Il est prudent par ailleurs d'attendre que les symptômes de l'instillation précédente aient disparu avant de poursuivre le traitement. En cas de traumatisme lors du cathétérisme, l'instillation doit être différée. De même, 3 semaines semblent être un délai minimum après résection, avant de débiter une BCG-thérapie [2, 16, 19, 26].

La diminution des doses de BCG a été décrite comme réduisant ses effets secondaires sans altérer son efficacité. BASSI et PAGANO rapportent un taux de progression tumorale d'environ 9%, que les patients reçoivent une dose complète ou la moitié de la dose de BCG à chaque instillation. Ils notent, en revanche, une dimi-

nution significative du nombre de patients présentant un syndrome de cystite, une hématurie macroscopique ou un fébricule après instillation de 75 mg au lieu de 150 de BCG Pasteur [1, 21]. MARTINEZ-PINEIRO constate que la toxicité locale de 81 mg par rapport à celle de 27 mg de BCG Connaught passe de 22,6% à 4,2%. La toxicité systémique est également diminuée (26,9% de patients présentant une fièvre contre 12,9%). Les taux de récurrence et de progression sont, à 18 mois, respectivement de 18,1% et 2,4% pour une dose de 81 mg par instillation contre 19,5% et 4,8% pour une dose de 27 mg par instillation [17]. Une diminution des doses jusqu'au centième a même été proposée par LAMM (LAMM D.L. : Tumeurs superficielles de vessie et BCG-thérapie. Communication Lyon 98).

### CONCLUSION

Cette étude permet de conclure à l'absence de différence statistique de toxicité entre les souches de BCG Pasteur et Connaught. Seule une minorité de patient présente des complications sévères de l'immunothérapie intra-vésicale. La majorité des effets secondaires entraînant une contre-indication à la poursuite de l'immunothérapie est d'ordre local. Il faut souligner l'importance d'un respect scrupuleux des précautions d'emploi du BCG, ce qui permettra au patient de mieux tolérer son traitement et d'aller au bout de celui-ci.

### REFERENCES

- BASSI P., PAPPAGALLO G.L., PIAZZA N., SPINADIN R., CARANDO R., MAZZARIOL C., BALTA G., PAGANO F. Low dose vs standard dose BCG therapy of superficial bladder cancer : final results of a phase III randomized trial. *J. Urol.*, 1999, 161, 285.
- BOCCON-GIBOD L. : La prévention des accidents de la BCG thérapie endovésicale. *Prog. Urol.*, 1998, 8 (suppl.2), 22-23
- BÖHLE A., BALCK F., VON WIETERSHEIM J., JOCHAM D. The quality of life during intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy. *J. Urol.*, 1996, 155, 1221-1226.
- BÖHLE A., VON WIETERSHEIM J., JOCHAM D. : The balance between side-effects and success in intravesical therapy. Aspects of quality of life in BCG-treated patients. In a A. Böhle and D. Jocham Ed. : Optimal therapy for patients with high-risk superficial bladder cancer – controversy and consensus. Proceedings of the first Lübeck symposium on bladder cancer. The Medicine Publishing Foundation, 1997, 37, 109-117.
- BOSTWICK D.G. : Natural history of bladder cancer. *J. Cell. Biochem.*, 1991, 41, 31-38.
- BROSMAN S.A. : Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy : Techniques and results. *Urol. Clin. North Am.*, 1992, 19, 557-564
- COLOMB B., BALLEREAU C., MERIA P., LEGEAIS D., BISERTE J., MAZEMAN E. Etude retrospective comparant la tolérance et les complications du traitement par BCG endovésical dans les tumeurs superficielles de vessie entre les souches Immun Pasteur et Connaught. *Prog. Urol.*, 1999, 9 (sup.1), 2 A.
- DE BALINCOURT C.I., VAN DER MEIJDEN A.P.M., BRAUSI M., ZAMBON V., KIRKELS W., HOLTL W., BONO A., SYLVESTER R.J. et les membres de l'EORTC GU Group. Relationship between efficacy and side effects of BCG instillations in Ta-T1 bladder cancer : results of EORTC trial 30911. *J. Urol.*, 1999, 161, 284.
- DESGRANDCHAMPS F., LE DUC A. : Les risques cliniques liés à la BCG-thérapie endovésicale. *Diagnostic et traitement. Prog. Urol.*, 1998, 8 (sup.2), 5, 13-19.
- HERR H.W., SCHWALB D.M., ZHANG Z.F., SOGANI P.C., FAIR W.R., WHITEMORE W.F. Jr., OETTGEN H.F. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer : ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 1995 : 13, 1404-1408.
- LAFONTAINE P.D., MIDDLEMAN B.R., GRAHAM S.D. Jr., SANDERS W.H. : Incidence of granulomatous prostatitis and acid-fast bacilli after intravesical BCG therapy. *Urology*, 1997, 49, 363-366.
- LAMM D.L. : Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Urol. Clin. North Am.*, 1992, 19, 565-572.
- LAMM D.L. : BCG in perspective : Advances in the treatment of superficial bladder cancer. *Eur. Urol.*, 1995, 27 (sup.1), 2-8.
- LAMM D.L., STEG A., BOCCON-GIBOD L., MORALES A., HANNA M.G., PAGANO F., ALFTHAN O., BROSMAN S., FISHER H.A.J., JAKSE G., CHISOLM G.D., VAN DER MEIJDEN A.P.M., DEBRUYNE F.M.J. Complications of Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy : review of 2602 patients and comparaison of chemotherapy complications. EORTC Genitourinary Group Monograph 6 : BCG in superficial cancer : 1989. *Aan R. Liss, Inc.*, pp. 335-355.
- LAMM D.L., STOGDILL V.D., STOGDILL B.J., CRISPEN R.G. : Complications of Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J. Urol.*, 1986, 135, 272-274.
- LAMM D.L., VAN DER MEIJDEN A.P.M., MORALES A., BROSMAN S.A., CATALONA W.J., HERR H.W., SOLOWAY M.S., STEG A., DEBRUYNE F.M.J. Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 1992, 147, 596-600.
- MARTINEZ PINEIRO J.A., SOLSONA E., FLORETS N., ISORNA S. et le Cooperative Group CUETO : Improving the safety of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur. Urol.*, 1995, 27 (sup.1), 13-18.
- MORALES A., EIDINGER D. et BRUCE A.W. : Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 1976, 116, 180-183.
- MUNGAN N.A., WITJES J.A. : Bacille CALMETTE-GUERIN in superficial transitional cell carcinoma. *Br. J. Urol.*, 1998, 82, 213-223.
- OATES R.D., STILMANT M.M., FREEDLUND M.C., SIROKY M.B. : Granulomatous prostatitis following Calmette-Guérin immunotherapy of bladder cancer. *J. Urol.*, 1988, 140, 751-753.
- PAGANO F., BASSI P., PIAZZA N., ABATANGELO G., DRAGO FERRANTE G.L., MILANI C. : Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur. Urol.*, 1995, 27 (sup. 1), 19-22.
- SALIOU P. : De l'Immun BCG frais Pasteur à l'Immucyst™. Mise au point sur la BCG-thérapie endovésicale dans les tumeurs superficielles de vessie : risques et bénéfices. *Prog. Urol.*, 1998, (sup.2), 3-4.
- SHELLHAMMER P.F., LADAGA L.E. et FILLION M.B. : Bacillus Calmette-Guérin for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 1986, 135, 261-264.

24. STASSAR M.J.G., VEGT P.D.J., STEERENBERG P.A., VAN DER MEIJDEN A.P.M., MEIRING H.D., DESSENS-KROON M., GEERTZEN H.G.M., DEN OTTER W. Effects of Isoniazid (INH) on the BCG-induced local immune response after intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *Urol. Res.*, 1994, 22, 177-184.
25. THALMANN G.N., STUDER U.E. : Fever as positive prognostic factor of BCG therapy. In A Böhle and D. Jochem Ed. : Optimal therapy for patients with high-risk superficial bladder cancer – controversy and consensus. Proceedings of the first Lübeck symposium on bladder cancer. The Medicine Publishing Foundation, 1997, 37, 119-124.
26. VAN DER MEIJDEN A.P.M. : Practical approaches to the prevention and treatment of adverse reactions to BCG. *Eur. Urol.*, 1995, 27 (suppl. 1), 23-28.
27. VAN DER MEIJDEN A.P.M., VAN KLINGEREN B., STEERENBERG P.A., DE BOER L.C., DE JONG W.H., DEBRUYNE F.M.J. : The possible influence of antibiotics and tuberculostatics on result of Bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy for superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 1991, 146, 444-446.
28. VEGT P.D.J., VAN DER MEIJDEN A.P.M., SYLVESTER R., BRAUSI M., HOLTL W., DE BALINCOURT C. : Does isoniazid reduce side effects of intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy in superficial bladder cancer ? Interim results of European Organization for Research and Treatment of Cancer protocol 30911. *J. Urol.*, 1997, 157, 1246-1249.
29. WITJES J.A., VAN DER MEIJDEN A.P.M., WITJES W.P.J., DOEZBURG W., SCHAAFSMA H.E., DEBRUYNE F.M.J. et les membres du Dutch South-East Cooperative Urological Group : A randomised prospective study comparing intravesical instillations of mitomycin-C, BCG-Tice and BCG-RIVM in pTa-pT1 tumours and primary carcinoma in situ of the urinary bladder. *Eur. J. Cancer*, 1993, 29 A, 1672-1676.

---

### SUMMARY

#### **Intravesical BCG-therapy: comparison of the adverse effects of Connaught (Toronto) and Pasteur (Paris) strains.**

**Introduction:** Urologists have felt that the adverse effects of

*intravesical BCG-therapy have been more serious and more frequent since the use of the Connaught strain. The objective of this retrospective study was to compare the toxicity of this new strain with that previously used in France (Pasteur strain).*

**Material and Methods:** *After endoscopic resection, 89 patients with stage Ta grade 1-2 recurrent or T1 grade 3 and/or CIS bladder tumour were treated with 6 instillations of 150 mg of BCG Pasteur from 1992 to 1996 (50 patients: group 1) or 81 mg of BCG Connaught from January 1997 to December 1998 (39 patients: group 2). Adverse effects were classified as minor, lasting less than 48 hours (bladder irritation syndrome and/or macroscopic haematuria and/or fever less than 38°C), moderate (requiring symptomatic treatment, reduction of the dose or an increased interval between instillations), and major (contraindication to continuation of treatment).*

**Results:** *74% of patients in group 1 presented at least one adverse effect versus 77% in group 2. The reasons for permanent discontinuation of BCG-therapy in groups 1 and 2, respectively, were as follows: malaise during instillation (1 vs 0), bladder irritation syndrome not controlled by symptomatic treatment (4 vs 5) and epididymitis (0 vs 1). Pulmonary tuberculosis was diagnosed in one patient from group 2, one year after the last instillation. The frequency and severity of adverse effects were not statistically different between the two groups. The number of patients discontinuing BCG-therapy because of severe complications was also not statistically different between the two groups.*

**Conclusion:** *This study did not reveal any difference of toxicity between Connaught and Pasteur strain in intravesical BCG-therapy of superficial bladder tumours.*

**Key words :** *Superficial bladder tumour, BCG-therapy, side effects.*