

Suivi de la tolérance de la BCG thérapie endovésicale en France : analyse quantitative des événements indésirables graves notifiés sur cinq ans

Henri DEBOIS ⁽¹⁾, Elisabeth LOUPI ⁽²⁾, Pierre SALIOU ⁽³⁾

(1) Aventis Pasteur, Département des Affaires Médicales Globales, (2) Aventis Pasteur, Département Central de Pharmacovigilance, (3) Aventis Pasteur, Département Affaires Médicales Globales, Lyon, France

RESUME

But : La BCG thérapie endovésicale reste le traitement prophylactique de première intention des récidives de tumeurs superficielles de la vessie. La tolérance de ce médicament nécessite toutefois une surveillance étroite et rigoureuse du fait de complications rares, mais parfois graves, rapportées au décours du traitement.

Matériel et Méthodes : Une analyse quantitative des événements indésirables graves (EIG) notifiés en France depuis le début de la distribution du BCG à usage endovésical (souche Connaught) et sur une période de cinq ans (septembre 1996 – septembre 2001).

Résultats : Au cours de cette période, 158 EIG ont été rapportés spontanément au Département Central de Pharmacovigilance d'Aventis Pasteur. Parmi ces 158 EIG, 17 sont locaux, 20 sont régionaux et 121 sont systémiques. Parmi les 121 EIG systémiques, 64% ont une origine infectieuse à BCG suspectée, 24% ont une origine dys-immunitaire et pour 12% d'entre eux, l'origine reste inconnue. L'estimation du taux d'EIG notifiés au cours de cette période de 5 ans est de 0,37 EIG pour 100 patients traités. Une tendance à la diminution des EIG rapportés depuis deux ans est observée. On note que cette tendance est concomitante à la campagne d'information sur ce médicament.

Conclusion : L'effort poursuivi de notification des événements indésirables du BCG-IT par les médecins utilisateurs et le respect strict des précautions d'emploi devraient permettre de soutenir l'amélioration du profil de tolérance de ce médicament.

Mots clés : BCG, immunothérapie, cancer de vessie, sécurité.

En juin 2001, une évaluation de la tolérance de la BCG thérapie endovésicale en France était publiée dans ce journal. Cette analyse portait sur les événements indésirables graves (EIG) notifiés sur trois ans, entre le début de la commercialisation en France en septembre 1996 du BCG à usage immunothérapeutique (BCG-IT) souche Connaught (ImmuCyst®) et la fin de l'enquête de pharmacovigilance en septembre 1999, menée conjointement par le fabricant et distributeur de ce médicament, le laboratoire Aventis Pasteur et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) [4]. En novembre 2001, au cours du congrès de l'Association Française d'Urologie, nous présentons les résultats de la quatrième année de surveillance portant sur la période septembre 1999-sep-

tembre 2000 ainsi qu'une première évaluation des actions de prophylaxie des EIG menées au cours de l'année 2000 pour renforcer l'information des médecins prescripteurs et utilisateurs de ce médicament sur la tolérance et les précautions d'emploi du BCG-IT (souche Connaught). Nous présentons dans cet article les résultats du suivi sur cinq ans de la pharmacovigilance du BCG-IT (souche Connaught) en France assor-

Manuscrit reçu : mai 2002, accepté : juillet 2002.

Adresse pour correspondance : Dr. H. Debois, Aventis Pasteur, Département des Affaires Médicales Globales, 2, avenue Pont Pasteur, 69367 Lyon Cedex 07.
e-mail : henri.debois@fond-merieux.org

Ref : DEBOIS H., LOUPI E., SALIOU P., Prog. Urol., 2002, 12, 604-608.

Tableau I. Répartition des événements indésirables graves (EIG) notifiés après utilisation du BCG à usage immunothérapeutique en France sur 5 ans.

	1996-1997	1997-1998	1998-1999	1999-2000	2000-2001	Total d'EIG
Nombre d'EIG locaux	3	6	3	3	2	17
Nombre d'EIG régionaux	3	4	5	3	5	20
Nombre d'EIG systémiques	9	27	37	29	19	121
Total par année	15	37	45	35	26	158

tis d'un bref commentaire sur les actions de prophylaxie conduites au cours de l'année 2000.

MATERIEL ET METHODES

Ce travail s'appuie, tout comme les précédents, sur les notifications spontanées des EIG reçus par le Département Central de Pharmacovigilance d'Aventis Pasteur (directement ou via l'AFSSAPS) au cours de la cinquième année d'utilisation d'ImmuCyst® en France et permet ainsi de présenter une synthèse des EIG sur cinq ans (septembre 1996-septembre 2001). Un événement ou une réaction indésirable est qualifié de grave (EIG) s'il remplit une des conditions suivantes : entraîne ou prolonge une hospitalisation, entraîne une incapacité permanente ou significative, met en jeu le pronostic vital ou entraîne le décès. Une communication réciproque et régulière des EIG entre l'AFSSAPS et le fabricant permet à ce dernier de connaître l'ensemble des cas graves rapportés dans un pays et donc d'en tirer une synthèse pour d'éventuelles actions de prophylaxie à mettre en place avec les médecins utilisateurs du médicament. Toutefois, la sous-notification est un phénomène inhérent à la pharmacovigilance dont l'ampleur est difficile à estimer en dehors de certaines méthodes épidémiologiques [5]. Les chiffres présentés dans ce travail ne doivent donc pas être considérés comme exhaustifs, mais plutôt comme le reflet d'une tendance. Cette appréciation quantitative en pharmacovigilance devient particulièrement pertinente dans une comparaison entre deux périodes de notifications (avant et après action auprès des médecins utilisateurs par exemple) alors que les méthodes de recueil ne changent pas pendant le même temps.

RESULTATS

Au cours de cette période de cinq ans, 158 événements indésirables graves ont été notifiés au Département Central de Pharmacovigilance d'Aventis Pasteur. La répartition de ces EIG par année de surveillance est présentée dans le Tableau I. Le nombre de patients ayant reçu du BCG-IT (souche Connaught) pendant

cette période de 5 ans, a été évalué à 42.750 patients sur l'hypothèse d'une moyenne générale de 6 instillations administrées par patient. Le taux d'EIG par patient en France selon les données du Département Central de Pharmacovigilance d'Aventis Pasteur peut donc être estimé à 0,37 EIG pour 100 patients. Ces EIG ont été répartis en fonction de la localisation de l'événement indésirable, en EIG locaux (intéressant la sphère vésicale) ; régionaux (intéressant la sphère génito-urinaire) ou systémiques. Lorsqu'un EIG présentait des symptômes intéressant plusieurs localisations, il était classé dans la localisation responsable de la gravité de l'événement. Par exemple un patient présentant une fièvre, des myalgies et une rétraction vésicale ayant motivé l'hospitalisation permettait un classement de l'EIG en événement local, malgré la fièvre et les myalgies. A l'inverse, un patient présentant une réaction locale au BCG-IT associée à des signes biologiques d'hépatite cholestatique voyait son événement indésirable classé en EIG systémique. En cas de deux EIG chez le même patient au même moment (épididymite et miliaire), un seul EIG était comptabilisé (classé en EIG systémique pour cet exemple). Mais deux EIG chez le même patient à deux moments différents étaient comptabilisés deux fois et classés dans leur localisation respective.

EIG locaux : Les 17 EIG locaux notifiés au cours de cette période de 5 ans (Tableau I), concernent les cas de pathologie inflammatoire attendue après la BCG thérapie (dysurie, pollakiurie, hématurie...), ainsi que les cas de cystite chronique pouvant aller jusqu'à la rétraction vésicale.

EIG régionaux : Les 20 EIG régionaux (Tableau I) correspondent à des réactions de nature infectieuse par probable dissémination régionale du BCG à partir de la vessie. Epididymites, orchites, prostatites, abcès du rein ont ainsi été rapportés avec parfois deux localisations concomitantes.

EIG systémiques : Les 121 EIG systémiques sont présentés selon leur répartition par année de notification dans le Tableau I. Soixante-dix-sept EIG (64% des EIG systémiques) correspondent à une réaction indésirable pour laquelle un mécanisme infectieux est forte-

ment suspecté. La preuve d'une infection dont l'origine est le BCG-IT n'est pas toujours apportée dans l'observation ; il peut s'agir parfois d'une présomption indirecte par la présence de lésions granulomateuses à la biopsie (hépatique, médullaire ou pulmonaire) ; plus rarement, une culture positive à BCG est mentionnée dans l'observation. Vingt-neuf EIG (24% des EIG systémiques) correspondent à une réaction de type rhumatologique. Il s'agit de patients présentant des polyarthralgies, voire des polyarthrites associées plus ou moins à des symptômes oculaires : iritis, iridocyclites, uvéites ou conjonctivites. Ces symptômes correspondent au syndrome de Fiessinger Leroy Reiter, pour lequel les patients porteurs de l'antigène tissulaire HLA B27 sont particulièrement à risque. Pour quinze EIG (12% des EIG systémiques) il n'a pas été possible de déterminer si l'événement était de nature infectieuse ou dysimmunitaire. La physiopathologie des EIG rapportés après BCG-IT est parfois plus complexe dans la mesure où un phénomène mixte à la fois infectieux et dysimmunitaire peut intervenir. Un cas de polyarthralgie avec symptômes oculaires survenant 6 jours après une sixième instillation qualifiée de traumatique nous a ainsi été notifié. Le liquide synovial est resté stérile. Il est possible dans ce cas qu'un passage systémique de BCG ait entraîné une réponse dysimmunitaire. Un autre cas d'inflammation articulaire avec signes oculaires, associés à des signes biologiques d'hépatite cholestatique a été diagnostiqué comme BCGite généralisée, c'est à dire dissémination infectieuse du BCG. C'est la raison pour laquelle pour les syndromes de Fiessinger Leroy Reiter rapportés dans les suites d'un traitement par BCG-IT, en cas de non-réponse au traitement symptomatique et anti-inflammatoire, nous recommandons un traitement spécifique antituberculeux. Le mécanisme suspecté dans ce cas est celui de la niche bactérienne venant continuellement stimuler le système immunitaire, celui-ci produisant une réponse inadaptée par un mécanisme dysimmunitaire [3].

COMMENTAIRES

Analyse des résultats

Le taux global de 0,37 EIG pour 100 patients, reste compatible à la fois avec les données du développement clinique du BCG-IT (souche Connaught) et ce qui est observé dans la littérature [6]. En examinant le taux annuel d'EIG par patient, c'est à dire le nombre annuel d'EIG rapporté à l'estimation annuelle de patients traités, il est intéressant de noter une augmentation de ce taux au cours des trois premières années d'utilisation du BCG-IT (souche Connaught) en France, puis une diminution lors des deux dernières années (Figure 1). En examinant les chiffres d'EIG

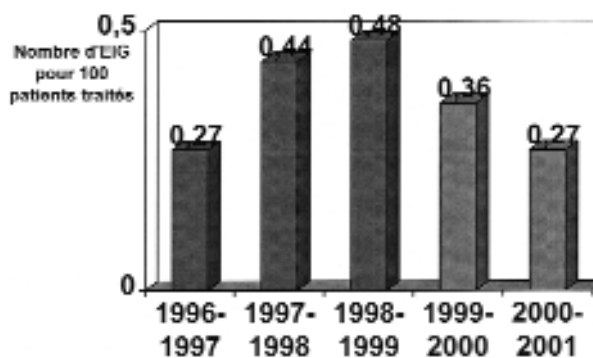


Figure 1. Estimation du nombre d'EIG notifiés pour 100 patients traités (sur l'hypothèse d'une moyenne nationale de 6 instillations par patient).

(Tableau I), ce phénomène s'observe pour le nombre total d'EIG, pour celui des EIG locaux et pour celui des EIG systémiques. On ne le retrouve pas pour les EIG régionaux. Aucun test ne démontrant un lien statistique entre ces valeurs annuelles, il faut rester prudent sur l'interprétation de cette tendance. Il est néanmoins rassurant de constater que le nombre total d'EIG rapportés diminue depuis deux ans, après une augmentation lors des trois premières années. Cette inversion de tendance coïncide avec la période de communication d'Aventis Pasteur en collaboration avec l'AFSSAPS sur les résultats de l'enquête de pharmacovigilance au cours de l'an 2000 [4]. Cette communication a porté essentiellement sur la mise à jour du profil de tolérance du BCG-IT (souche Connaught), ainsi que sur la mise à jour des précautions d'emploi de ce médicament [1, 7]. Une synthèse des complications possibles du BCG-IT (souche Connaught) et de ses précautions d'emploi sont proposées respectivement dans les Tableaux II et III.

Poursuivre l'effort de pharmacovigilance

Comme le montre le rapport 2001 du Congrès de l'Association Française d'Urologie, les progrès récents sur la compréhension de la BCG thérapie endovésicale sont considérables [2]. Des efforts permanents sont conduits pour disposer d'un témoin de l'efficacité et de la tolérance du BCG permettant d'adapter la dose de chaque patient. Parmi les tests proposés, citons la leucocyturie qui dans une étude récente s'est montrée un facteur prédictif simple et pratique pour la tolérance des instillations d'entretien [9]. Une grille standardisée de classement des événements indésirables du BCG afin de mieux les répertorier permettra de conduire des études cliniques multicentriques pour mieux connaître la tolérance de la BCG thérapie de façon prospective et proposer des manœuvres prophylactiques [8]. Il est cependant indispensable de continuer l'effort quotidien de prise

Tableau II. Complications possibles du BCG immunothérapeutique (BCG-IT) au cours de la thérapie endovésicale.

Complications locales (vessie)	Fréquence*
• Pollakiurie	• 14% à 46%
• Dysurie	• 14% à 46%
• Brûlures mictionnelles	• non déterminé
• Hématurie	• 11% à 19%
• Contracture vésicale	• < 0,5%
Complications régionales (sphère urogénitale)	
• Prostatite granulomateuse	• < 0,5%
• Epididymo-orchite	• < 0,5%
• Obstruction urétérale	• < 0,5%
• Abscès rénal	• < 0,5%
Complications systémiques	
• Fièvre < 38°5 C	• 17% à 31%
• Fièvre > 39°5 C	• < 1%
• Pneumonie	• < 1%
• Miliare à BCG	• < 1%
• Hépatite granulomateuse	• < 1%
• Perturbation du bilan biologique hépatique	• < 1%
• Autres localisations avec manifestations granulomateuses à la biopsie	• < 1%
• Greffes septiques sur du matériel prothétique (vasculaire, valvulaire, articulaire, ou matériel de stimulation cardiaque)	• < 1%
• Choc septique	• < 1%
• Eruption cutanée	• < 1%
• Arthralgie	• < 1%
• Arthrite réactionnelle (syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter avec urétrite et conjonctivite)	• < 1%

* Les données de fréquence sont tirées du développement clinique du BCG-IT (souche Connaught).

Tableau III. Précautions d'emploi du BCG immunothérapeutique (BCG-IT) au cours de la thérapie endovésicale.

Précautions d'emploi AVANT instillation
- Avant la première instillation, information du patient sur ce qu'est le BCG-IT, sur sa nature, sa tolérance et son efficacité observées en général.
- Avant chaque instillation, interrogatoire du patient sur le profil de tolérance de l'instillation précédente et adaptation du traitement (report de l'instillation, adaptation du schéma d'instillation...).
- E.C.B.U. 36 heures avant chaque instillation (report de l'instillation en cas d'infection urinaire).
- Délai de 15 jours à 3 semaines après tout geste invasif sur la paroi vésicale (y compris cathétérisme traumatique).
- Ne pas manipuler le BCG-IT dans le même local et par les mêmes personnes préparant des médicaments cytotoxiques pour administration par voie générale - ne pas traiter des patients par le BCG-IT à proximité de patients présentant un déficit immunitaire connu.
PAS D'INSTILLATION SI CATHETERISME TRAUMATIQUE
Précautions d'emploi APRES instillation
- Surveillance +++ si possible en milieu hospitalier en cas de traumatisme post-instillation (en retrait de sonde).
- Hyperhydratation du patient post-instillation.
- Auto-surveillance par le patient.
- Surveillance particulière si anévrisme ou matériel prothétique.
- Le patient doit signaler son antécédent de traitement par BCG-IT lors de toute consultation ultérieure quel que soit le motif de la consultation.

de conscience de ce qu'est le BCG à usage endovésical : un produit bactérien, c'est à dire une matière première vivante (et atténuée), dont la posologie a été établie de façon empirique, dont la remarquable efficacité, démontrée depuis, ne cesse de susciter l'enthousiasme et fait progresser la connaissance immunologique du cancer, mais dont le maniement doit se faire de façon rigoureuse. Chaque acteur de la BCG thérapie doit s'en sentir responsable : le patient doit être informé du bénéfice attendu, des risques potentiels, de sa participation indispensable pour un suivi adapté ; le médecin prescripteur et chaque membre de l'équipe soignante participant à l'instillation doivent connaître ce rapport bénéfices/risques (on ne devrait plus voir aujourd'hui, par exemple, d'instillation malgré un cathétérisme traumatique); le fabricant et les Autorités de Santé ont le devoir d'analyser les informations qu'ils reçoivent et de communiquer la mise à jour de cette information.

CONCLUSION

L'estimation du taux d'événements indésirables graves par patient traité sur 5 ans en France après utilisation de BCG-IT (souche Connaught) est compatible avec les données du développement clinique de ce médicament, ainsi qu'avec les données de la littérature. Après une augmentation de ce taux sur les trois premières années, on observe sa diminution depuis deux ans. L'enquête de pharmacovigilance portant sur les trois premières années et dont les résultats ont été publiés a permis de renforcer la communication sur la tolérance de ce médicament. L'effort de notification, pour une amélioration toujours possible des recommandations à suivre pour l'emploi de ce médicament, est à poursuivre.

Remerciements

Nous remercions le Dr Minerva Perrin et le Dr Pascale Cottin pour leur précieuse contribution dans le cadre de la Pharmacovigilance de l'ImmuCyst®

REFERENCES

- BOCCON-GIBOD L. : La prévention des accidents de la BCG thérapie endovésicale. Prog. Urol., 1998, 5 Supp. 2, 22-25.
- CHOPIN D., SAINT F., GATTEGNO B. Immunothérapie Endovésicale : Bacille de Calmette-Guérin. In : Les tumeurs de vessie superficielles. Rapport du congrès de l'Association Française d'Urologie, Paris, Prog. Urol., 2001, pp. 1065-1116.
- CLAVEL G., GRADOS F., CAYROLLE G., BELLONY R., LEDUC I., LAFONT B., DUCROIX J.P., FARDELLONE P. : Polyarthritides following Intravesical BCG immunotherapy. Report of a case and review of 26 cases in the literature. Rev. Rhum. Engl., 1999, 66, 115-118.
- DEBOIS H., LOUPI E., SALIOU P., BLANGY H., LOEUILLE D., GILLET P. Evaluation de la tolérance de la BCG thérapie endovésicale en France : analyse des événements indésirables graves notifiés sur une période de trois ans. Prog. Urol., 2001, 11, 458-465.
- JONVILLE-BERA A.P., AUTRET E. : Est-il possible d'évaluer la sous-notification des effets indésirables médicamenteux par la méthode capture/recapture? Therapie, 1996, 51, 169-175.
- LAMM D.L., STEG A., BOCCON-GIBOD L., MORALES A., HANNA M.G.Jr, PAGANO F., ALFHAN O., BROSMAN S., FISHER H.A., JAKSE G. : Complications of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. Prog. Clin. Biol. Res., 1989, 310, 335-355.
- RISCHMANN P., DESGRANCHAMPS F., MALAUD B., CHOPIN D.K. : BCG intravesical instillations : recommendations for side-effects management. Eur. Urol., 2000, 37 Supp. 1, 33-36.
- SAINT F., IRANI J., PATARD J.J., SALOMON L., HOZNEK A., ZAMMATTIO S., DEBOIS, H., ABBOU, C.C., CHOPIN, D.K. : Tolerability of bacille Calmette-Guerin maintenance therapy for superficial bladder cancer. Urology, 2001, 57, 883-888.
- SAINT F., PATARD J.J., IRANI J., SALOMON L., HOZNEK A., LEGRAND P. DEBOIS, H., ABBOU, C.C., CHOPIN, D.K. : Leukocyturia as a predictor of tolerance and efficacy of intravesical BCG maintenance therapy for superficial bladder cancer. Urology, 2001, 57, 617-22.

SUMMARY

Surveillance of the safety of intravesical BCG therapy in France: quantitative analysis of serious adverse events notified over a period of five years.

Intravesical BCG therapy remains the first-line prophylactic treatment for recurrent superficial bladder tumours. However, the safety of this drug requires close and rigorous surveillance due to rare, but sometimes serious complications reported after treatment. A quantitative analysis of serious adverse events (SAE) notified in France since marketing of BCG for intravesical immunotherapy (Connaught strain) and over a five-year period (September 1996 – September 2001) revealed the following results:

During this period, 158 SAEs were spontaneously reported to the Aventis Pasteur Central Pharmacovigilance Department. Of these 158 SAEs, 17 were local, 20 were regional and 121 were systemic. 64% of the 121 systemic SAEs were attributed to suspected BCG infection, 24% consisted of immune disorders and 12% were of unknown origin. Estimation of the SAE notification rate over this 5-year period was 0.37 SAE per 100 treated patients. A tendency towards a lower SAE notification rate has been observed over the last two years. This tendency is concomitant with an information campaign on this drug. A continuing effort by prescribers to report adverse events of BCG-IT and strict compliance with precautions should continue to improve the safety profile of this drug.

Key-Words: BCG, immunotherapy, bladder cancer, safety.