

UN CAS COMPLEXE DE MILIAIRE PULMONAIRE POST-BCG THÉRAPIE POUR CARCINOME UROTHÉLIAL

CHANAL E (1), BOULEFTOUR W (1), DRIDI M (1), HÉRITIER P (2), GAGNEUX-BRUNON A (3), VASSAL C (1), GUILLOT A (1)

RÉSUMÉ : Les carcinomes urothéliaux superficiels de vessies représentent 70 à 80 % des tumeurs de la vessie. Leur traitement comprend, après résection transurétrale, une BCG (Bacille de Calmette et Guérin) thérapie par instillations endovésicales. Les complications sévères (granulomatose, pneumopathie d'hypersensibilité ou orchite) sont rares (0,5-2 %) mais nous rapportons ici un cas complexe de granulomatose pulmonaire secondaire à une BCG thérapie. Il s'agit d'un homme de 74 ans, traité pour un carcinome urothélial superficiel de vessie par résection endo-urétrale (pT1G3) puis instillations endovésicales de BCG thérapie. Deux années après, une nouvelle résection transurétrale objective un carcinome urothélial infiltrant pT2G3. Le bilan d'extension retrouve un infiltrat pulmonaire micronodulaire persistant. Un lavage bronchoalvéolaire ne retrouve pas de bacilles acido-alcool-résistants. La biopsie chirurgicale d'un nodule retrouve une réaction histiocyttaire sans élément néoplasique. La Polymerase Chain Reaction (PCR) à la recherche de mycobactérie du groupe tuberculosis revient finalement positive. En l'absence de lésion secondaire, le patient a bénéficié d'une cystoprostatectomie et a débuté dans les suites une trithérapie antituberculeuse. La granulomatose post-BCG thérapie est une complication rare, mais doit rester un diagnostic différentiel devant l'apparition de micronodules pulmonaires chez les patients ayant reçu des instillations de BCG post-résection transurétrale. La recherche par PCR d'ADN de mycobactéries reste l'examen le plus sensible.

MOTS-CLÉS : BCG thérapie - Carcinome non infiltrant de vessie granulomateuse - Miliaire pulmonaire

A COMPLEX CASE OF MILIARY PULMONARY TUBERCULOSIS FOLLOWING INTRAVESICAL BCG THERAPY

SUMMARY : Bladder cancer (urothelial carcinoma in 90 % of cases) is the most common neoplasia of the urinary tract. Superficial carcinoma represents 70-80 % of bladder cancers. The treatment of these tumours includes, after transurethral resection, intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) instillation therapy. This treatment constitutes, by its immune-mediated anti-tumoral action, the first step of immunotherapy in cancer. Severe complications (granulomatosis, hypersensitivity pneumonitis or orchitis) are rare (0.5-2 %). Here we report a complex case of pulmonary granulomatosis secondary to BCG therapy. This is a 74-year-old male, treated for superficial bladder carcinoma by transurethral resection (pT1G3) and then endovesical instillations of BCG therapy for two months. Two years later, a new transurethral resection shows an infiltrating urothelial carcinoma pT2G3. The extension balance finds a persistent micro-nodular pulmonary infiltrate. A broncho-alveolar lavage is then realised but no mycobacteria was found. A surgical biopsy of a nodule is performed and revealed a histiocytic reaction without any neoplastic element. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* by Polymerase Chain Reaction (PCR) was finally positive. In the absence of a secondary lesion, the patient had a cysto-prostatectomy and began a tritherapy against tuberculosis. Post-BCG therapy granulomatosis is a rare complication but should remain a differential diagnosis in front of the appearance of pulmonary nodes in patients who have received post-transurethral resection BCG instillations. Mycobacterial DNA PCR research remains the most sensitive examination.

KEYWORDS : BCG therapy - Urothelial carcinoma - Miliary pulmonary tuberculosis

INTRODUCTION

Le cancer de la vessie (type carcinome urothélial dans 90 % des cas) est la néoplasie la plus fréquente de l'appareil urinaire. Il s'agit, majoritairement, de tumeurs superficielles (70-80 %), n'infiltrant pas le muscle, mais qui, dans 70 % des cas, présenteront une rechute dans les 5 ans suivant la résection (1). Ces rechutes se font sous la forme de tumeurs infiltrant le muscle, voire métastatiques pour 10 à 20 % des patients. Dans cette situation, la survie globale à 5 ans est proche de 77 %, tous stades confondus (2). En situation métastatique, celle-

ci est inférieure à 15 % avec les chimiothérapies classiques (cisplatine, vinflunine, taxanes) (3). L'immunothérapie apparaît comme une nouvelle ère thérapeutique en cancérologie (4). Cependant, l'effet antitumoral des réactions immuno-médiées a été décrit il y a déjà plus de 40 ans dans le cancer de la vessie non infiltrant, sous la forme d'instillations intravésicales de BCG (Bacille de Calmette et Guérin). L'efficacité antitumorale de ce traitement repose, en effet, sur une réponse immune locale du produit en activant l'afflux de lymphocytes T CD4, macrophages, interleukines, et le facteur de nécrose tumorale (TNF) (5). En 1990, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé ce traitement en prévention des rechutes post-résection transurétrale de vessie pour les carcinomes urothéliaux *in situ* (6). Il s'agit d'un traitement peu toxique (cystite irritative, fébricule) et les complications sévères (orchite, granulomatose hépatique, pneumopathie d'hypersensibilité)

(1) Département d'Oncologie médicale, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez, France.

(2) Département de Chirurgie urologique, Clinique du Parc, Saint-Priest-en-Jarez, France.

(3) Service de Néphrologie, CHU Saint-Etienne, France.

sont rares (0,5-2 %) (7). Nous rapportons ici le cas d'un diagnostic complexe de granulomatose pulmonaire secondaire à la BCG thérapie.

OBSERVATION

Il s'agit d'un patient âgé de 74 ans, aux antécédents d'hypertension artérielle et de maladie de Basedow sous valsartan et thyroxine. Il a eu une exposition tabagique estimée à 25 paquets/année, sevrée en 2004.

Il est pris en charge initialement en septembre 2016 pour résection endo-urétrale d'un carcinome urothélial pT1G3, avec instillations vésicales de BCG thérapie de novembre à décembre 2016. Dans les suites de la dernière instillation, il a présenté un épisode avec fièvre, une altération de l'état général et des sueurs nocturnes. Le bilan biologique faisait état d'une cytolyse hépatique (transaminases à 2N), avec cholestase (GGT = 223 UI/l; PAL = 228 UI/l) et d'un syndrome inflammatoire (CRP = 42 mg/l). L'échographie hépatique montrait une stéatose, sans autre lésion visible. Aucune cause médicamenteuse ou virale n'a été retrouvée et le diagnostic de granulomatose à BCG a été évoqué. Finalement, la normalisation des paramètres biologiques, associée à l'amélioration de l'état général dès le mois de janvier 2017, n'a pas conduit à des explorations supplémentaires.

En octobre 2018, une nouvelle résection endo-urétrale de vessie retrouve un carcinome urothélial pT2G3. La tomодensitométrie thoracique retrouve une infiltration micronodulaire ubiquiste centrolobulaire et interstitielle sous-pleurale (Figure 1), sans comparaison possible avec une imagerie antérieure. Un scanner thoracique de contrôle réalisé le 16/11/2018 et le 18/12/2018 montrait l'aspect inchangé des lésions micronodulaires, non évolutives.

Cliniquement, le patient était apyrétique et asymptomatique sur le plan respiratoire. Une fibroscopie est réalisée le 22/10/2018 ne mettant pas en évidence de lésion endobronchique suspecte, hormis quelques plaques d'anthracose. La cytologie du lavage bronchoalvéolaire ne retrouvait pas à l'examen direct de bacilles acido-alcool-résistants.

L'hémogramme et le bilan hépatique étaient normaux, il n'existait pas de syndrome inflammatoire biologique. Après discussion pluridisciplinaire, une biopsie chirurgicale par résection atypique du Fowler G à visée diagnostique est retenue et a lieu le 6/12/2018. L'aspect anatomopathologique est celui de nodules nécrotiques avec, pour certains d'entre eux, une

Figure 1. Tomodensitométrie thoracique retrouvant une infiltration micronodulaire ubiquiste centrolobulaire et interstitielle sous-pleurale.



réaction histiocyttaire sans élément néoplasique, évoquant un possible miliaire post-BCG thérapie. La recherche de mycobactéries du groupe tuberculosis par Polymerase Chain Reaction (PCR) est revenue positive.

Il a donc, en l'absence de lésion secondaire, pu bénéficier d'une cystoprostatectomie le 17/01/2019 retrouvant un carcinome urothélial infiltrant classé pT3N0R1 et a débuté une trithérapie antituberculeuse ciblant le *mycobacterium bovis* par rifampicine, isoniazide et éthambutol pour une durée de 6 mois à partir du 26/02/2019.

DISCUSSION

La miliaire tuberculeuse pulmonaire est une complication rare de la BCG thérapie (6) et peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans une revue de la littérature (7), le délai moyen d'apparition était de 8,3 mois (Q1-Q3, 3-16 mois). Les symptômes (fièvre aspécifique, altération de l'état général) apparaissent souvent quelques jours, voire semaines, après la dernière injection, mais les formes asymptomatiques ne sont pas rares. Une série de cas d'hépatites granulomateuses post-BCG thérapie a montré ce polymorphisme clinique. Sur le plan radiologique, l'aspect est, classiquement, celui d'un infiltrat micronodulaire comparable à celui observé sur l'imagerie du patient. Dans la majorité des cas, l'analyse du liquide bronchoalvéolaire est négative et peut faire porter, à tort, le diagnostic de simple réaction d'hypersensibilité au BCG. En fait, cette réaction reflète le contrôle immunitaire de l'organisme atténué, ce qui peut expliquer la négativité des prélèvements microbiologiques. Plusieurs auteurs ont rap-

porté la négativité des cultures sur des prélèvements urinaires ou de lavage bronchoalvéolaire et dont le diagnostic a pu être porté grâce à la PCR (8-10). Sa sensibilité est proche de 70 % dans les formes paucibacillaires, avec une spécificité de 99 % (11). Bien qu'il s'agisse d'une complication bien identifiée au cours d'un traitement utilisé désormais depuis plus de 40 ans, la miliaire tuberculeuse secondaire à la BCG thérapie reste rare. Il est donc difficile pour le cancérologue d'évoquer ce diagnostic à titre systématique dans un contexte néoplasique sous-jacent parfois confondant. La difficulté d'obtention d'une preuve microbiologique de certitude et le polymorphisme clinique rendent aussi difficile son diagnostic. En cas de doute, la biopsie, avec recherche d'ADN de mycobactéries tuberculeuses par PCR, pour obtenir un diagnostic de certitude, doit être réalisée. En effet, elle permet de traiter à temps une complication dont la mortalité est non négligeable, d'une part, et d'orienter de façon radicalement différente la prise en charge oncologique, d'autre part.

CONCLUSION

La granulomatose post-BCG thérapie est une complication rare, mais doit rester un diagnostic différentiel devant l'apparition de micronodules pulmonaires chez les patients aux antécédents de carcinome urothélial superficiel ayant reçu des instillations de BCG post-résection transurétrale. La recherche par PCR d'ADN de mycobactéries dans les liquides biologiques ou dans le tissu biopsié est l'examen le plus sensible pour diagnostiquer une granulomatose post-BCG thérapie. Diagnostiquée et traitée précocement, la miliaire garde un bon pronostic avec l'obtention d'une guérison dans 90 % des cas.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bostwick DG. Natural history of early bladder cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1992;**161**:31-8.
2. Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors : 15-year outcome. *J Urol* 2000;**163**:60-1.
3. Dietrich B, Srinivas S. Urothelial carcinoma : the evolving landscape of immunotherapy for patients with advanced disease. *Res Rep Urol* 2018;**10**:7-16.
4. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, et al. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;**62**:309-35.
5. Böhle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 2003;**170**:964-9.
6. Leary WE. F.D.A. backs a treatment for cancer of bladder. *The New York Times* 1990;Section C:3.
7. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;**147**:596-600.
8. Colmenero JD, Sanjuan-Jimenez R, Ramos B, et al. Miliary pulmonary tuberculosis following intravesical BCG therapy: case report and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;**74**:70-2.
9. Hunt JS, Silverstein MJ, Sparks FC, et al. Granulomatous hepatitis : a complication of B.C.G. immunotherapy. *Lancet* 1973;**2**:820-1.
10. Cobas Paz A, García Tejedor JL, González Piñeiro A, et al. Miliary tuberculosis due to BCG in an asymptomatic patient: initial onset or a condition not yet described ? *Arch Bronconeumol* 2010;**46**:394-5.
11. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD009593.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr W. Boulefour, Département d'Oncologie médicale, Institut de cancérologie Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez, France.
Email : Wafa.boulefour@icloire.fr