

**BCGite post BCG-thérapie pour cancer de vessie :  
étude nationale multicentrique sur 10 ans  
BCGITE-FRANCE**

*Protocole de recherche n'entrant pas dans le cadre de l'Article L1121-1 du Code de la Santé Publique*

**VERSION n°1 du 18/10/2023**

CONFIDENTIEL

<b>RESPONSABLE DE TRAITEMENT</b>	APHP
<b>RESPONSABLE SCIENTIFIQUE</b>	Lafont Emmanuel HEGP service de medecine interne 20 rue leblanc 75015 Emmanuel.Lafont @aphp.fr Tel 01 56 09 29 46 Fax 0156093816
<b>Autres contacts</b>	ugo.boccadifuoco HEGP service de medecine interne 20 rue leblanc 75015 ugo.boccadifuoco@aphp.fr Tel 0156092946 Fax 0156093816  Caroline Charlier EMI Cochin 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris Caroline.charlier@aphp.fr Tel <a href="tel:0158414141">01 58 41 41 41</a>

***Classification Juridique selon l'article R1121-1 du Code de la Santé Publique***

*« Ne sont pas des recherches impliquant la personne humaine au sens du présent titre les recherches ayant une finalité d'intérêt public de recherche, d'étude ou d'évaluation dans le domaine de la santé conduites exclusivement à partir de l'exploitation de traitement de données à caractère personnel mentionnées au I de l'article 54 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et qui relèvent de la compétence du comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations prévu au 2° du II du même article. »*

## RESUMÉ

Intitulé de l'étude	<b>BCGite après BCG-thérapie pour cancer de vessie</b>
Organisme responsable de traitement*	HEGP
Responsable de traitement	APHP
Organisme responsable de mise en œuvre* (si différent)	
Responsable de la mise en œuvre (si différent)	Nom, Prénom : lafont emmanuel Fonction : ph E-mail : Emmanuel.Lafont @aphp.fr
Objectifs principal et secondaires	<p>Objectif principal</p> <p>Décrire les caractéristiques cliniques, radiologiques et microbiologiques au diagnostic des BCGite post BCG thérapie sur cancer de vessie.</p> <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer le pronostic de la BCGite post BCG thérapie sur cancer de vessie en particulier la mortalité à J30 M3 M6 M12 ;</li> <li>- Décrire leurs prises en charge ;</li> <li>- Préciser les facteurs associés à la mortalité ;</li> </ul>
MR utilisée	<input checked="" type="checkbox"/> MR-004 <input type="checkbox"/> MR-005 <input type="checkbox"/> MR-006 <input type="checkbox"/> Inscription au registre interne <input type="checkbox"/> Soumission au CEREES et à la CNIL
Sources de données utilisées (choix multiples)	<input checked="" type="checkbox"/> Dossiers médicaux <input type="checkbox"/> Enquête / Cohorte / Registre incluant des données du SNDS <input type="checkbox"/> Enquête / Cohorte / Registre n'incluant pas des données du SNDS <input type="checkbox"/> PMSI national : <input type="checkbox"/> MCO <input type="checkbox"/> SSR <input type="checkbox"/> HAD <input type="checkbox"/> Psy <input type="checkbox"/> RSA <input type="checkbox"/> Fichier ANO <input type="checkbox"/> FichComp <input type="checkbox"/> MED <input type="checkbox"/> Autres données
Population concernée	tous patients avec diagnostic de BCGite post BCGthérapie pour cancer de vessie diagnostiqués en France du 01/01/2013 au 31/12/2023.

## BCGite-FRANCE

Historique utilisé	Ex : Données médicales issues du dossier informatisé ou papier des patients pris en charge pour une BCGite post BCGthérapie pour cancer de vessie 1er janvier 2013 au 31 décembre 2023 en France
Contexte de l'étude	Le BCG, souche modifiée de <i>M. bovis</i> , est utilisé dans la prise en charge du carcinome urothélial de vessie non infiltrant la musculature, et peut se compliquer de BCGite. Les trois grandes séries récentes (Perez-Jacoiste et al. <i>Medicine</i> 2014 ; Larsen <i>BJU Int</i> 2019 ; Levi <i>MMI</i> 2019) nous apprennent que la BCGite touche principalement des hommes de 70 ans. On distingue schématiquement la forme précoce (<6mois) disséminée (miliaire, hépatite) et microbiologiquement négative, et la forme tardive (>6mois du dernier BCG), focale (aortite, spondylite) avec documentation microbiologique. La BCGite est rare (incidence 1%) grave (15-15% de mortalité ; 17% de passage en réanimation), et est traité par 6 mois d'antibiotiques et dans un cas sur 2 par une corticothérapie (3 mois en médiane). La souche actuellement utilisée (MEDAC) se complique plus souvent de BCGite.
Méthodologie	Etude de cohorte nationale, multicentrique, rétrospective et descriptive, entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2023.
Justification du caractère d'intérêt public de l'étude	La BCGite est rare, grave et peu décrite. Elle implique de nombreux intervenants (pneumologues infectiologues urologues réanimateurs, hépatologues, internistes), les recommandations sont imprécises (indication et durée d'antituberculeux et de corticoïdes), et de ce fait, les prises en charge sont très hétérogènes. L'objectif de cette étude serait de constituer une cohorte nationale rétrospective pour mieux comprendre et décrire la BCGite en France (physiopathologie, formes cliniques, gravité, prise en charge).
Calendrier de l'étude et planning prévisionnel de communication des résultats	Recueil des données : 01/01/2024 au 31/06/2024 Fin de rédaction de l'article : 31/12/2024 Soit une durée de la recherche totale de : 12 mois

*\* Responsable de traitement = la personne physique ou morale qui, seule ou conjointement avec d'autres, est responsable d'une recherche, étude ou évaluation n'impliquant pas la personne humaine, en assure la gestion, vérifie que son financement est prévu et qui détermine les finalités et les moyens des traitements nécessaires à celle-ci*

*\*\*Responsable de mise en œuvre = la personne désignée par le responsable de traitement, et agissant sous sa responsabilité, veillant à la sécurité des informations et de leur traitement, ainsi qu'au respect de la finalité de celle-ci*

## SOMMAIRE

<b>1. CONTEXTE SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>1</b>
<b>2. DESIGN DE L'ETUDE.....</b>	<b>3</b>
<b>3. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION.....</b>	<b>3</b>
3.1. Objectif principal.....	3
3.2. Objectifs secondaires .....	3
<b>4. ANALYSE DE DONNEES .....</b>	<b>3</b>
4.1. Sélection des patients .....	3
4.2. Analyse statistique .....	3
<b>5. DESCRIPTION DE LA POPULATION DE L'ETUDE.....</b>	<b>3</b>
5.1. Critères d'inclusion .....	3
5.2. Critères de non-inclusion.....	4
5.3. Modalités de sélection des patients.....	4
<b>6. INFORMATION / RECUEIL DE LA NON-OPPOSITION .....</b>	<b>5</b>
<b>7. CALENDRIER PREVISIONNEL.....</b>	<b>5</b>
7.1. Calendrier prévisionnel.....	5
7.2. Site(s) investigateur(s) participant au recueil des données.....	5
<b>8. RECUEIL ET TRAITEMENTS DES DONNEES.....</b>	<b>6</b>
8.1. Recueil de données.....	6
8.2. Définition des données sources.....	6
8.3. Confidentialité des données .....	6
8.4. Données collectées .....	7
8.5. Modalités de collecte des données et support utilisé : .....	7
8.6. Conservation des documents et des données relatives à la recherche.....	7
<b>9. JUSTIFICATION ETHIQUE ET DEMARCHES REGLEMENTAIRES.....</b>	<b>7</b>
9.1. Institutional Review Board (IRB).....	7
9.2. Conformité au RGPD .....	8
<b>10. ASSURANCE QUALITE .....</b>	<b>8</b>
<b>11. PUBLICATION DES RESULTATS.....</b>	<b>8</b>
<b>12. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>8</b>
<b>ANNEXE 1 : DONNEES COLLECTEES ET JUSTIFICATION AU REGARD DE LA RECHERCHE .....</b>	<b>10</b>

## 1. Contexte scientifique

Le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) est une souche modifiée de *M. bovis* initialement utilisé pour la vaccination contre la tuberculose maladie, il s'agit d'un vaccin vivant [1]. Depuis plusieurs 1976 et les travaux de Morales et al. [2], le BCG est également utilisé dans la prise en charge du carcinome urothélial de vessie non infiltrant la musculature (TVNIM). Malgré la diminution récente de l'incidence du carcinome vésical, sa prévalence reste importante se plaçant au 11<sup>e</sup> rang mondial du type de cancer le plus fréquent. Le patient atteint de ce type de cancer pourra recevoir une ou plusieurs instillations de BCG intra vésicales par voie endoscopique, appelé BCG thérapie. Cette thérapeutique a prouvé une réduction significative de la morbi mortalité liée au TVNIM [3].

Il a été décrit depuis plusieurs dizaines d'années des infections invasives au BCG, appelées BCGite, consécutives de l'utilisation de cette souche modifiée de *M. bovis*, que cela soit par la vaccination [4] ou par la BCG thérapie [5]. Les patients atteints de BCGite vont présenter des tableaux cliniques très variés allant de tableaux frustes à type de fièvre isolées jusqu'à des atteintes multi viscérales.

En 2014, Perez et Jacoïste et al. [6] ont décrit une incidence de BCGITE de 4%. Ils ont présenté une cohorte de 11 patients atteints de BCGite et a réalisé un revue de la littérature de 1975 à 2013 permettant d'analyser 282 patients. C'est à ce jour la plus grande revue publiée sur ce sujet. Avec l'analyse de cette revue, les auteurs ont mieux défini le cadre nosologique de la BCGite. La BCGite est défini par :

- >3 jours de fièvre
- +/- signes focaux ou systémique
- sans diagnostic alternatif
- survenant après des instillations vésicales de BCG.
- Pas de nécessité de critère microbiologique ni histologique

Les auteurs distinguent schématiquement :

- la forme précoce (<6mois du dernier BCG) qui est plus souvent disséminée (miliaire, hépatite) et microbiologiquement non documentée
- la forme tardive (>6mois du dernier BCG), majoritairement focale (aortite, ou spondylite) avec documentation microbiologique (cultures positives à *M. bovis*).

L'analyse nous montre également que le diagnostic microbiologique est absent dès plus de la moitié des cas tandis que l'histologie, quand elle est disponible, retrouve du granulome éipthélioïde et giganto cellulaire dans plus de 80% des cas.

Les auteurs proposent que la documentation microbiologique ne soit pas indispensable au diagnostic de BCGite si la suspicion clinique est forte et que l'évolution est bonne sous traitement anti tuberculeux. Le type de traitement n'est pas consuel mais l'utilisation de traitements antituberculeux est quasiment constant hormis pour les arthrites réactionnelles et les uvéites. L'association à une corticothérapie est fréquemment employée dans les formes disséminées tandis que la chirurgie est proposée dans certaines formes focales (localisées ou non disséminées) telles que

les atteintes vasculaires ou les abcès. La mortalité est relativement faible, autours de 5%, avec une guérison complète dans plus de 85% des cas. L'immunosuppression ne semble pas être un facteur de risque de développer une BCGite.

En 2019, Levi et al. [7, 8] ont décrit une incidence de BCGITE variant de 4,5 à 14,6% selon les centres. Ils ont montré dans une cohorte de 40 patients entre 2013 et 2016 que la fréquence de survenue et la gravité de la BCGite pouvait être influencées par le type de souche de BCG utilisée pour les instillations. Les auteurs ont étudiés les principales souches utilisées pour les instillations vésicales : « BCG Connaught », « TICE » et « Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene (RIVM)» La souche RIVM (BCG-MEDAC) est à ce jour la seule souche utilisée, et semble être pourvoyeuse de plus de BCGite se manifestant en majorité par des miliaires mais la gravité des BCGite à RIVM paraît moins importante qu'avec les autres types de souches étudiées avec notamment moins de recours aux soins intensifs.

Enfin, les danois ont publié en 2019, une étude nationale retrospective à partir des données nationales de santé. Ils ont rapporté 66 de BCGITE de 2002 à 2017, soit une incidence de 1%. Les patients étaient majoritairement des hommes (72 ans en médiane), dont 8% d'immunodéprimés. Le délai entre la première instillation de BCG et les premiers symptômes de BCGite était de 169 jours (extrêmes 38-585). La principale localisation était génito-urinaire (44%). L'atteinte pulmonaire concernait 30% des patients, et la moitié étaient des miliaires.

La grande diversité de ces tableaux cliniques, le délai parfois très long (plusieurs années) avec le dernier BCG, et l'absence fréquente de documentation microbiologique, rendent ce diagnostic difficile. La BCGite implique de nombreux intervenants (pneumologues infectiologues urologues réanimateurs, hépatologues, internistes), les recommandations sont imprécises (indication et durée d'antituberculeux et de corticoïdes), et de ce fait, les prises en charge sont très hétérogènes.

Dans ce contexte, il nous semble majeur de constituer une cohorte nationale Française sur 10 ans afin de mieux décrire et comprendre la BCGite : distinction des formes cliniques (précoce vs tardive, focale vs disséminée, documentée ou non), description des tableaux atypiques (aortite, forme tardive, forme associée à l'immunothérapie, forme des immunodéprimés, formes traités ou non par antituberculeux et/ou par corticostéroïdes), analyse des complications (hospitalisation, récurrence, passage en réanimation, décès).

## 2. Design de l'étude

Il s'agit d'une cohorte rétrospective, nationale, multicentrique, rentrant dans le cadre d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine.

## 3. Objectifs et critères d'évaluation

### 3.1. Objectif principal

Décrire les caractéristiques cliniques, radiologiques et microbiologiques au diagnostic des BCGite post BCG thérapie sur cancer de vessie.

### 3.2. Objectifs secondaires

- Evaluer le pronostic de la BCGite post BCG thérapie sur cancer de vessie en particulier la mortalité à J30 M3 M6 M12 ;
- Décrire leurs prises en charge ;
- Préciser les facteurs associés à la mortalité ;

## 4. Analyse de données

### 4.1. Sélection des patients

Tous les Patients âgés de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une BCG thérapie pour cancer de vessie, avec un Diagnostic de BCGite fait en France entre 01/01/2013 au 31/12/2023 seront inclus sous réserve de leur non opposition.

### 4.2. Analyse statistique

Les données cliniques et biologiques sont décrites avec des variables continues présentées sous forme de médianes et min/max et des variables catégorielles présentées sous forme de nombres et de pourcentages.

Pour l'étude comparative (patients vivants à M12 vs décédés à M12), les données qualitatives seront comparées à l'aide d'un test du chi<sup>2</sup>, et les données quantitatives à l'aide d'un test t de Student.

Une valeur P <0,05 sera considérée comme statistiquement significative.

## 5. Description de la population de l'étude

### 5.1. Critères d'inclusion

Patients âgés de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une BCG thérapie pour cancer de vessie.

Diagnostic de BCGite fait en France entre 01/01/2013 au 31/12/2023

Le diagnostic de BCGite était défini par Perez et al. [6] par un tableau post BCG thérapie pour cancer de vessie :

- BCGITE prouvée : isolement de *M. bovis* dans un prélèvement autre qu'urinaire (pcr ou culture)
- BCGite probable : symptômes systémique (une fièvre > 72h, AEG) et/ou des symptômes locaux urogénitaux (orchite, épидидymite, prostatite, etc..) ou systémiques (miliaire, hépatique, osteite, adénite etc...), avec ED sur liquide biologique montrant des BAAR, et/ou un examen histologique de tissu profond montrant une inflammation granulomateuse, et/ou une PCR *M. tuberculosis* positive sur tissu sans pour autant pouvoir confirmer qu'il s'agit d'un *M. bovis*, culture mycobactérienne négative, et sans diagnostic alternatif.
- BCGITE possible : symptômes systémique (une fièvre > 72h, AEG) et/ou des symptômes locaux urogénitaux (orchite, épидидymite, prostatite, etc..) ou systémiques (miliaire, hépatique, osteite, adénite etc...), sans critères microbiologique ni histologique, et sans diagnostic alternatif.

## 5.2. Critères de non-inclusion

- Opposition du patient
- Infection à *M. bovis* non liée à une BCG thérapie sur cancer de vessie
- Patients sous tutelle ou curatelle ;
- Patients mineurs ;
- Patients dans l'incapacité de donner un consentement libre et éclairé ;
- Patients sous sauvegarde de justice

## 5.3. Modalités de sélection des patients

:

### Méthode d'identification des cas

- 1- Appel à observation en passant par les sociétés savantes françaises impliquées dans la BCGite:
  - d'urologie (AFU, Morgan Roupret)
  - d'infectiologie (SPILF, réseau infectio-flash),
  - de microbiologie/mycobactérie (identification de toute les cultures positives à *M. bovis*, via la SFM et le groupe de travail mycobactérie, Philippe Lanotte)
  - de médecine interne (SNFMI, Pascal Sève),
  - de pneumologie (SFP, Claire Andrejak)
  - de pharmacovigilance (appel à tous les centres régionaux de pharmacovigilance via Agnès Lillo)
  - de réanimation (SRLF)
  - d'hépatologie (SFH)

2- Les patients seront identifiés sur les données du Département de l'Information Médicale (requête PMSI), par sélection des codes diagnostics suivants :

- associer tous les codes de cancer de vessie (C79x, tous diagnostics confondus)
- avec tous codes de tuberculoses (A15x-A19x, tous diagnostics confondus),
- Joindre les 2 fichiers, par année, sur le numéro de séjour (NAS) ; jonction stricte -> pour être retenu il faut que le RUM ou le séjour ait les 2 diagnostics en même temps

Les dossiers des patients ne possédant ne répondant pas aux autres critères évoqués précédemment, après consultation des informations via les logiciels informatiques seront exclus. La période sur laquelle les dossiers des patients sont vérifiés quant à leur éligibilité à l'étude s'étend du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2023.

## 6. Information / recueil de la non-opposition

L'éligibilité des patients sera établie par l'investigateur principal de chaque centre/du centre investigateur en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion, détaillés ci-dessus.

Sauf si leur décès est connu du professionnel de santé, les patients éligibles à l'étude seront informés par courrier de la conduite de l'étude.

Une note d'information leur sera adressé par courrier. Au terme d'un délai de 4 semaines après réception de la note d'information et en l'absence d'opposition exprimée, il sera considéré que la patiente ne s'est pas opposé à ce stade à la participation à l'étude.

Pour notifier leur opposition de participation à l'étude, les patients pourront contacter le responsable du centre investigateur auquel ils sont rattachés. En cas d'opposition à l'étude, leurs données ne seront pas recueillies et collectées.

La non-opposition sera tracée dans le dossier médical du patient.

Conformément à l'Article 86 de la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, les données des patients décédés dont le professionnel connaît le statut vital, et n'ayant pas exprimé d'opposition de leur vivant pourront être collectées dans le cadre de cette étude.

## 7. Calendrier prévisionnel

### 7.1. Calendrier prévisionnel

DUREE DE RECUEIL DES DONNEES	
Date prévisionnelle du début du recueil de données	01/01/2024
Date prévisionnelle de la fin du recueil de données	31/05/2024
ANALYSE DE LA BASE DE DONNEES	
Analyse statistiques	2 mois
Date de fin d'analyse	31/07/2023
DUREE TOTALE	
Durée totale de l'étude	12 mois
ARCHIVAGE DES DONNEES	
Durée de l'archivage des données	24 mois

### 7.2. Site(s) investigateur(s) participant au recueil des données

Les données seront collectées à partir des dossiers médicaux des patients par Ugo Boccadifuoco ou par les investigateurs de chaque centre français participant.

## 8. Recueil et traitements des données

### 8.1. Recueil de données

Les patients seront identifiés par les investigateur locaux (via PMSI, via laboratoire de mycobactérie = culture positive à M. bovis, via le dossier médical).

Les données seront collectées à partir des dossiers médicaux des patients par Ugo Boccadifuoco ou par les investigateurs de chaque centre et rapportées sur des CRF papiers anonymisés, puis envoyés par courrier à Ugo Boccadifuoco (HEGP service de médecine interne 20 rue Leblanc 75015), sous la responsabilité du Dr Lafont Emmanuel.

Les données seront ensuite retranscrites sur une base informatique REDCAP pseudonymisée centralisée au niveau de HEGP service de médecine interne 20 rue Leblanc 75015. Recueil et traitements des données

### 8.2. Définition des données sources

Le recueil des données se fera de manière rétrospective à partir de la lecture des dossiers médicaux d'hospitalisation électroniques ou papier, des informations disponibles sur les logiciels de prescription pour les services ayant recours à une prescription informatisée, des données iconographiques enregistrées dans les serveurs d'imagerie des établissements de santé participant, des données biologiques et microbiologiques rattachées aux patients.

### 8.3. Confidentialité des données

L'investigateur principal (Emmanuel Lafont) générera un code d'identification non nominatif à chaque patient éligible ne s'étant pas opposé au recueil de ses données de santé, au moment de la saisie des données patient dans le questionnaire (CRF). Le code d'identification comportera la première lettre du nom, la première lettre du prénom, et 3 chiffres correspondants au site (exemple : LE001 : Lafont Emmanuel issu du site Necker codé 001).

Ugo Boccadifuoco ou les investigateurs des centres respectifs rempliront les CRF papiers. Les investigateurs locaux conserveront une table de correspondance entre l'identifiant non nominatif et l'identité du patient.

Cela s'avère nécessaire à l'identification de cas communs rapportés par différentes sources. La table de correspondance contiendra nom, prénom, mois et année de naissance, et l'identifiant alphanumérique de chaque patient. Elle sera détruite à la fin de l'analyse statistique de l'étude.

Les données seront rapportées sur la base redcap, hébergé par le serveur sécurisé de HEGP, par Ugo Boccadifuoco ou Emmanuel Lafont. L'accès à cette base sera fait sur un seul ordinateur fixe au niveau de l'Hôpital Universitaire HEGP, dans le service de médecine interne (20 rue Leblanc 75015) sous clefs. Les CRF papiers seront ensuite détruits.

Les données seront conservées pendant deux ans en base active après la dernière publication.

#### 8.4. Données collectées

Le descriptif des données collectées pour répondre aux objectifs de l'étude est présenté en Annexe 1.

#### 8.5. Modalités de collecte des données et support utilisé :

Les données sont extraites par un médecin et colligées dans un cahier d'observation papier. Les CRF papiers anonymisés, seront envoyés par courrier à Ugo Boccadifuoco (HEGP service de médecine interne 20 rue leblanc 75015), et seront saisis secondairement et de façon centralisée sur la base redcap, hébergé par le serveur sécurisé de HEGP. L'accès à cette base sera fait sur un seul ordinateur fixe (ordinateur situé sous clefs au niveau du bureau d'Emmanuel Lafont) au niveau de l'Hôpital Universitaire HEGP, dans le service de médecine interne (20 rue Leblanc 75015) sous clefs. Les CRF papiers seront ensuite détruits.

Une liste de correspondance entre les numéros de l'étude et l'identité des patients sera disponible dans chaque centre, sous format papier, sous la responsabilité du médecin désigné. La saisie des données étant centralisée et sans accès aux listes de concordance, les données des patients seront pseudonymisées au niveau du centre investigateur et au niveau de la base de données centrale.

#### 8.6. Conservation des documents et des données relatives à la recherche

La base de données de l'étude sera archivée pendant 5 ans, dont 2 ans en base active. Tous ces documents sont sous la responsabilité du responsable de traitement pendant la durée réglementaire d'archivage.

### **9. Justification éthique et démarches réglementaires**

Les études cliniques permettent de développer et d'améliorer les connaissances médicales. Les informations obtenues grâce à cette étude pourront être scientifiquement utiles et aider d'autres personnes pour qui le même traitement serait nécessaire dans le futur. Les investigateurs s'engagent à mener la recherche conformément à ces dispositions éthiques et réglementaires et au protocole en tous points en particulier en ce qui concerne l'information des patients.

Cette étude porte sur des données de patients et n'implique pas la personne humaine au sens de l'article L1121-1 du Code de la Santé publique.

L'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à mener la recherche conformément à ces dispositions éthiques, réglementaires et au protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil et la traçabilité de la non-opposition.

#### 9.1. Institutional Review Board (IRB)

Cette étude portant sur le recueil de données n'impliquant pas la personne humaine, conformément au paragraphe 3 de l'article R1121-1 du Code de la Santé Publique, cette étude ne nécessite pas l'approbation d'un Comité de Protection des Personnes.

Cette étude a été soumise à l'approbation Comité d'éthique de la recherche en Maladies Infectieuses et Tropicales.

## 9.2. Conformité au RGPD

Seules les données pertinentes et strictement nécessaires à la réalisation des objectifs de l'étude sont collectées conformément à l'article 13 du Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données - RGPD).

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-004) relative au traitement des données à caractère personnel dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine (Délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018). Le responsable de traitement, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence » enregistré sous le n° 2211110 v 0. A ce titre, la recherche a fait l'objet d'un enregistrement au registre interne du responsable de traitement.

Le résumé de l'étude sera également enregistré sur dans le répertoire public de l'HDH (health data hub).

## 10. Assurance qualité

Le rôle de l'assurance qualité est d'assurer la crédibilité des données issues de ces recherches et leur reconnaissance par la communauté médicale et scientifique.

L'investigateur est le garant de la qualité du déroulement de l'étude.

## 11. Publication des résultats

Les résultats sont publiés après analyse finale sous la forme d'articles scientifiques dans des revues à comité de lecture, exposés lors de conférences nationales et internationales. Toute publication ou communication (orale ou écrite) est décidée d'un commun accord entre les investigateurs coordonnateurs et principaux, les responsables scientifiques, le responsable de traitement respecteront les recommandations internationales: "Uniforms Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (<http://www.cma.ca/publications/mwc/uniform.htm>).

## 12. Références bibliographiques

[1] Protection against tuberculosis by Bacillus Calmette-Gue´ rin (BCG) vaccination: A historical perspective. Todia P. Setiabudiawan and al. Med 2021

[2] Intracavity Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. Morales et al. The Journal of Urology 1976

[3] European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). Babjuk et al. Eur. Urology 2022

[4] Vaccination-related Mycobacterium bovis BCG Infection. Taha et al. Emerging Infectious Diseases 2006

[5] Incidence and Treatment of Complications of Bacillus Calmette-Guerin Intravesical Therapy in Superficial Bladder Cancer. Lamm et al. The J of Urology 1992

[6] Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Infection Following Intravesical BCG Administration as Adjunctive Therapy For Bladder Cancer. Perez-Jacoiste et al. Medicine 2014

[7] BCGites après immunothérapie pour cancer de vessie, une pathologie hétérogène: physiopathologie, description clinique, prise en charge diagnostique et thérapeutique BCG infection following intravesicular immunotherapy for bladder cancer. Levi et al. Revue des maladies respiratoires 2018

[8] Bacillus Calmette-Guerin infection following intravesical instillation: Does the strain matter? BCGites dans les suites d'instillations intravésicales : la souche de BCG importe-t-elle? L.I. Levi a,\*, F. Schlemmer b, N. de Castro c, O. Brun d, N. Veziris e,f , X. Argemi g, et al. , For the BCG infection study group. MMI 2019

[9] The epidemiology of bacille Calmette–Guerin infections after bladder instillation from 2002 through 2017: a nationwide retrospective cohort study Emilie S. Larsen, Anne C. Nordholm, Troels Lillebaek, Inge K. Holden and Isik S. Johansen. BJU Int 2019

**ANNEXE 1 : DONNEES COLLECTEES ET JUSTIFICATION AU REGARD DE LA RECHERCHE**

Entourer la mention correct (0/1/ND) ou remplir un texte libre (pointillés) ou écrire « ND » (non disponible)

**Données Démographiques**

Nom de l'Hôpital : .....

Nom du service : .....

Code d'identification du patient (4 premières lettres de l'hôpital puis le numéro du patient : HEGP-001) :  
.....

Date de naissance (MM/AAAA) : .....

Sexe masculin Non = 0, Oui =1, ND

**Données Epidémiologiques du patient :**

Immunosuppression Non = 0, Oui =1, ND

*Si oui,*

traitement immunosuppresseur Non = 0, Oui =1, ND

VIH, Non = 0, Oui =1, ND

Hémopathie maligne Non = 0, Oui =1, ND

Autre type : .....

HTA Non = 0, Oui =1, ND

Diabète Non = 0, Oui =1, ND

Insuffisance cardiaque chronique Non = 0, Oui =1, ND

Insuffisance rénale chronique Non = 0, Oui =1, ND

Maladie respiratoire chronique (BPCO, Emphysème, DDB) Non = 0, Oui =1, ND

Cirrhose hépatique Non = 0, Oui =1, ND

AVC Non = 0, Oui =1, ND

Antécédents de cancer solide (autre que vessie) Non = 0, Oui =1, ND

Vaccination antérieure par le BCG\_Non = 0, Oui =1, ND

**Données concernant la TVNIM :**

Classification de la TVNIM : Tis, Ta, T1a, T1, ND

Nombre d'instillations de BCG thérapie : .....

Date de la première instillation (JJ/MM/AAAA) : .....

Date de la dernière instillation (JJ/MM/AAAA) : .....

Instillation traumatique (objectivée par l'opérateur ET/OU hématurie au moment ou décours immédiat du geste ET/OU douleur au moment de l'instillation. Non = 0, Oui =1, ND

Type de souche de BCG :

BCG Connaught Non = 0, Oui =1, ND

TICE Non = 0, Oui =1, ND

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene (RIVM) Non = 0, Oui =1, ND

Autre souche : Non = 0, Oui =1, ND

Si oui, préciser laquelle : .....

Numéro de lot si connu (sinon = ND) : .....

**Données générales concernant la BCGite**

Date de début des symptômes (JJ/MM/AAAA) .....

Date du diagnostic de la maladie (J0 de l'initiation du traitement si traitement initié ou date du diagnostic retenu si pas de traitement initié)  
(JJ/MM/AAAA) .....

Age au diagnostic de BCGite (années) : .....

Admission en réanimation Non = 0, Oui =1, ND

Si oui,

Intubation oro trachéale Non = 0, Oui =1, ND

Traitements vasoactifs Non = 0, Oui =1, ND

Date début d'hospitalisation : .....

Date fin d'hospitalisation : .....

**Données cliniques concernant la BCGite**

Signes généraux Non = 0, Oui = 1, ND

Si oui,

Fièvre > 38,5°C Non = 0, Oui = 1, ND

date d'apyrexie après initiation des antituberculeux (JJ/MM/AA) .....

AEG (Perte de plus de 10% du poids asthénie anorexie) Non = 0, Oui =1, ND

Sueurs nocturnes Non = 0, Oui =1, ND

Atteinte Respiratoire Non = 0, Oui =1, ND ;

Si oui,

Dyspnée Non = 0, Oui =1, ND

Toux Non = 0, Oui =1, ND

Expectoration Non = 0, Oui =1, ND  
Oxygénorequérance Non = 0, Oui =1, ND

Atteinte Extra respiratoire Non = 0, Oui =1, ND \_:

Si oui,

Atteinte cutanée (ulcération, nodule, papule) Non = 0, Oui =1, ND

Splénomégalie Non = 0, Oui =1, ND

Hépatomégalie Non = 0, Oui =1, ND

Ictère Non = 0, Oui =1, ND

Douleurs osseuses Non = 0, Oui =1, ND

Arthrite (douleur articulaire, épanchement) Non = 0, Oui =1, ND

Atteinte ophtalmologique (uvéite) Non = 0, Oui =1, ND

Atteinte neurologique (déficit sensitivo moteur, atteinte des paires crâniennes, irritation pyramidale, neuropathie (paresthesies, déficit, abolitions des ROTs), syndrome méningé, atteinte des fonctions supérieures etc...) Non = 0, Oui =1, ND si oui détailler

Adénopathie/adénite Non = 0, Oui =1, ND

Atteinte vasculaire : aortite Non = 0, Oui =1, ND

Atteinte Uro génitale Non = 0, Oui =1, ND \_:

Si oui,

Symptômes du tractus urinaire (dysuries, brulures mictionnelles, urgenturies) Non = 0, Oui =1, ND

Atteinte génitale (orchite, ulcère génitale, écoulement urétrale ou leucorrhées) : Non = 0, Oui =1, ND

**Données biologiques concernant la BCGite au diagnostic :**

Taux de CRP (en mg/L) : .....

Taux de leucocytes (en G/L) : .....

Taux de lymphocytes (en G/L) : .....

Taux d'hémoglobine (en g/dL) : .....

Taux de plaquettes (G/L) : .....

Taux d'ALAT (UI/L) : .....

Taux d'ASAT (UI/L) : .....

Taux de bilirubine totale (mg/L) : .....

Taux de créatinine (µmol/L): .....

Taux d'albumine (en g/L) : .....

**Données microbiologiques concernant la BCGite :**

prélèvement réalisé

os=1, ECBC=2, aspiration bronchique=3, LBA=4, biopsie bronchique=5, sang=6, selles=7, adénopathie=8, urine=9, vasculaire=10, foie=11, LCR=12, peau=13, moelle=14, ascite=15, liquide pleural=16, autre=17

Examen direct réalisé Non = 0, Oui = 1, ND

Si oui,

date du prélèvement (JJ/MM/AAAA) .....

nature du prélèvement : .....

Examen direct positif Non = 0, Oui = 1, ND

Si oui,

date du premier contrôle négatif (JJ/MM/AAAA) .....

Culture BK réalisée Non = 0, Oui =1, ND

Si oui,

date du prélèvement (JJ/MM/AAAA) .....

nature du prélèvement : .....

Culture BK positive Non = 0, Oui =1, ND

Si oui,

date du prélèvement (JJ/MM/AAAA) .....

nature du prélèvement : .....

*M. bovis* multi-sensible Non = 0, Oui =1, ND

Si *M. bovis* non multi-sensible, précisions : .....

PCR BK réalisée Non = 0, Oui =1, ND

Si oui,

date du prélèvement (JJ/MM/AAAA) .....

nature du prélèvement : .....

PCR BK positive Non = 0, Oui =1, ND

Si oui,

date du prélèvement (JJ/MM/AAAA) .....

nature du prélèvement : .....

Quantiféron Non= 0, Oui = 1, ND

Si oui, date du prélèvement (JJ/MM/AAAA) .....

**Données histologiques concernant la BCGite :**

prélèvement réalisé

os=1, ECBC=2, aspiration bronchique=3, LBA=4, biopsie bronchique=5, sang=6, selles=7, adénopathie=8, urine=9, vasculaire=10, foie=11, LCR=12, peau=13, moelle=14, ascite=15, liquide pleural=16, autre=17

Preuve histologique : Non = 0, Oui =1, ND

Si oui,

date du prélèvement (JJ/MM/AAAA) .....

origine du prélèvement : .....

présence d'un granulome : Non = 0, Oui =1, ND

nécrose caséuse Non = 0, Oui =1, ND

coloration de Ziehl positive Non = 0, Oui =1, ND

Détailler le CR d'histologie : .....

**Données radiologiques concernant la BCGite :**

Scanner thoracique fait au diagnostic Non = 0, Oui =1, ND

Si oui,

scanner thoracique anormal Non = 0, Oui =1, ND

présence de miliaire Non = 0, Oui =1, ND

Nodules Non = 0, Oui =1, ND

Bronchiolite Non = 0, Oui =1, ND

Caverne Non = 0, Oui =1, ND

Epanchement pleural Non = 0, Oui =1, ND

Adénopathies médiastinale Non = 0, Oui =1, ND

atteinte multilobaire Non = 0, Oui =1, ND

atteinte bilatérale Non = 0, Oui =1, ND

Atteinte péricardique (épanchement, épaissement péricardique) Non = 0, Oui =1, ND

Scanner thoracique précisions : .....

Scanner AP réalisé au diagnostic : Non = 0, Oui =1, ND

Si oui,

Atteinte hépatique (Hépatomégalie, nodules, hypertension portale) Non = 0, Oui =1, ND

Atteinte prostatique (orchite, abcès) Non = 0, Oui =1, ND

Atteinte rénale (pyélite, néphrite, abcès) Non = 0, Oui =1, ND  
Atteinte vasculaire (anévrisme) Non = 0, Oui =1, ND  
Atteinte ostéo-articulaire (spondylodiscite, arthrite) Non = 0, Oui =1, ND  
Si anormale à détailler .....

Imagerie cérébrale réalisée au diagnostic Non = 0, Oui =1, ND

Si oui,  
Imagerie cérébrale normale Non = 0, Oui =1, ND  
abcès cérébral Non = 0, Oui =1, ND  
vascularite cérébrale Non = 0, Oui =1, ND  
Imagerie cérébrale précisions : .....

Réalisation d'un TEP-TDM au diagnostic Non = 0, Oui =1, ND

TEP-TDM utile au diagnostic Non = 0, Oui =1, ND  
TEP-TDM précisions : .....

**Conclusions diagnostiques :**

BCGite confirmée Non = 0, Oui =1, ND

*Cas confirmé : Maladie soit 1) avec une culture positive à BCG (M. bovis) en dehors des prélèvements urinaires, soit 2) avec une microscopie positive pour les bacilles acido-alcoolo résistants ET la détection d'acide nucléique de Mycobacterium bovis en dehors des prélèvements urinaires.*

BCGite probable Non = 0, Oui =1, ND

*Cas probable : 1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose de dissémination hématogène ou signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose uro-génitale, et 2) décision de traiter le patient avec un traitement anti-Mycobacterium bovis standard.*

BCGite systémique Non = 0, Oui =1, ND

Si oui,  
- BCGite disséminée (1) sepsis, défaillance multiviscérale... 2) milliaire tuberculeuse, 3) fièvre associée à atteinte médullaire et/ou hépatique et/ou à une dyspnée hypoxémiante sans aspect de miliaire) Non = 0, Oui =1  
- Fièvre prolongée (>72H, au moins 4H après instillation) : Non = 0, Oui =1, ND  
- Atteinte d'organe à l'exclusion du tractus urogénital Non = 0, Oui =1, ND

BCGite précoce (<3mois après la dernière instillation) Non = 0, Oui =1, ND

**Prise en charge de la BCGite :**

Traitement anti BK : Non = 0, Oui =1, ND

Si oui,

Date de début de traitement (JJ/MM/AAAA) .....

Date de fin de traitement (JJ/MM/AAAA) .....

Rifampicine prescrite Non = 0, Oui =1, ND

Isoniazide prescrit Non = 0, Oui =1, ND

Ethambutol prescrit Non = 0, Oui =1, ND

Autre antituberculeux prescrit Non = 0, Oui =1, ND

Si oui précisions : .....

Toxicité des antituberculeux Non = 0, Oui =1, ND

Si oui,

toxicité hépatique Non = 0, Oui =1, ND

toxicité rétinienne Non = 0, Oui =1, ND

toxicité hématologique Non = 0, Oui =1, ND

toxicité neurologique Non = 0, Oui =1, ND

toxicité autre Non = 0, Oui =1, ND

date de toxicité jj/mm/aa

toxicité imposant d'arreter la molécule Non = 0, Oui =1, ND

précisions : .....

Interaction médicamenteuse majeure avec la Rifampicine Non = 0, Oui =1, ND

Si oui quelle molécule a la place FQ=1 rifabutine =2 autre=3

Arrêt prématuré d'un ou plusieurs antituberculeux Non = 0, Oui =1, ND

Si oui,

arrêt pour toxicité Non = 0, Oui =1, ND

arrêt pour interaction médicamenteuse Non = 0, Oui =1, ND

arrêt de la Rifampicine Non = 0, Oui =1, ND

arrêt de l'Isoniazide Non = 0, Oui =1, ND

arrêt de l'Ethambutol Non = 0, Oui =1, ND

Date d'arrêt prématuré (JJ/MM/AAAA) .....

Corticothérapie à visée adjuvante Non = 0, Oui =1, ND

Si oui,  
date de début (JJ/MM/AAAA) .....  
date de fin (JJ/MM/AAAA) .....  
dose initiale mg/kg .....  
bolus ? Non = 0, Oui =1, ND  
molécule ? **DXM=1 prednisone=2 solumedrol=3**  
galénique ? **PO=1 IV=2**  
**Complications de la corticothérapie** Non = 0, Oui =1, ND  
Si oui,  
Diabète cortico-induite Non = 0, Oui =1, ND  
HTA Non = 0, Oui =1, ND  
Troubles ioniques Non = 0, Oui =1, ND  
Ostéoporose cortico induite Non = 0, Oui =1, ND  
Décompensation psychiatrique Non = 0, Oui =1, ND  
Autre, préciser : .....

Réaction paradoxale (IRIS) Non = 0, Oui =1

Si oui,  
date de début (JJ/MM/AAAA) .....  
traitement par corticothérapie Non = 0, Oui =1  
corticodépendance ? Non = 0, Oui =1 SI OUI à quelle dose .....  
Traitement adjuvant ? thalidomide=1 aTNF=2 autre =3

Chirurgie Non = 0, Oui =1, ND

Si oui, détailler la chirurgie : .....

**Suivi scanographique :**

Date du dernier contrôle : (JJ/MM/AAAA) :.....  
Stable Non = 0, Oui =1, ND  
Aggravation Non = 0, Oui =1, ND  
En amélioration Non = 0, Oui =1, ND  
Normalisé Non = 0, Oui =1, ND

**Evolution de la BCGite :**

date d'apyrexie (JJ/MM/AAAA)

date de reprise de poids (JJ/MM/AAAA)

Guérison sans séquelle Non = 0, Oui =1, ND

Si oui, Date de la guérison (JJ/MM/AAAA) : .....

Guérison avec séquelle Non = 0, Oui =1, ND

Si oui, Type de séquelle : : .....

Décès imputable à la BCGite Non = 0, Oui =1, ND

Si oui, date du décès (JJ/MM/AAAA) .....

**Evolution de la TVNIM :**

Rémission de la néoplasie vésicale Non = 0, Oui =1, ND

Si non,

Reprise des instillations Non = 0, Oui =1, ND

Cystectomie Non = 0, Oui =1, ND

Chimiothérapie Non = 0, Oui =1, ND

Immunothérapie Non = 0, Oui =1, ND

Soins palliatif Non = 0, Oui =1, ND

Décès lié à la néoplasie vésicale Non = 0, Oui =1, ND

Si oui, date du décès (JJ/MM/AAAA) .....