

Le BCG en instillation intravésicale : complications et interactions

Bertrand Paradis, pharmacien, CHUM Hôpital St-Luc

en collaboration avec Barbara Vadnais, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Introduction

Lors de l'investigation des cancers de la vessie, la majorité des tumeurs se révèlent superficielles, c'est-à-dire limitées à la paroi interne de la vessie. On retrouve dans cette catégorie le carcinome *in situ* confiné à la muqueuse (Tis), le carcinome papillaire (Ta) et les tumeurs papillaires avec envahissement de la *lamina propria* (T1) (1).

Le traitement initial de ce type de cancer consiste en une résection transurétrale complète (RTU) des tumeurs et elle sera suivie, selon le grade des lésions et la présence de facteurs de risque, d'un traitement pharmacologique de première ligne : le bacille Calmette-Guérin (BCG) par voie intravésicale.

Le BCG est un vaccin vivant atténué de la bactérie *Mycobacterium bovis*. Il diminue la récurrence des tumeurs, l'évolution de la maladie et la mortalité reliée au cancer superficiel de la vessie, comparativement à la RTU seule (1,2). Il a permis d'éradiquer les tumeurs résiduelles chez plus de 60 % des patients atteints d'un carcinome papillaire et chez plus de 70 % des patients ayant un carcinome *in situ* (2). Il contribue à retarder et même éviter la cystectomie chez certains patients.

L'efficacité du BCG s'est avérée supérieure à celle de l'administration intravésicale de doxorubicine, d'épirubicine, du thiotépa et de la mitomycine C (2,3). La chimiothérapie ne diminue pas l'évolution de la maladie et n'est pas considérée comme une thérapie de maintien adéquate; en effet, des études cliniques sur des tumeurs papillaires démontrent qu'à long terme leur récurrence diminue d'environ 40 % avec le BCG comparativement à une réduction moyenne de 14 % avec la chimiothérapie intravésicale (1,2). Cette dernière aurait, d'autre part, un certain avantage lorsqu'une dose intravésicale (par exemple, la mitomycine C) est administrée immédiatement après la résection de la tumeur, car cela contribuerait à diminuer la récurrence des tumeurs superficielles à court terme (1).

Il est recommandé d'administrer le BCG à chaque semaine pendant 6 semaines (induction), suivi de 3 instillations hebdomadaires à 3 et 6 mois et aux 6 mois par la suite pendant 3 ans (1,4).

Mécanisme d'action

Bien que le BCG soit utilisé avec succès depuis une vingtaine d'années, les détails relatifs à son mécanisme d'action antinéoplasique demeurent inconnus. Par contre, deux processus semblent certains : 1) un contact direct

entre les cellules tumorales et le BCG est nécessaire et 2) les lymphocytes T sont requis pour l'activité antitumorale (5). La liaison entre le BCG et la fibrinolectine serait l'étape la plus importante pour déclencher la réponse immunitaire et l'activité antitumorale (6,7). La fibrinolectine est une glycoprotéine de la paroi extracellulaire de toute cellule et possède plusieurs sites de liaison; par exemple, elle se lie spécifiquement aux cellules eucaryotes, aux bactéries et aux protéines comme le collagène ou la fibrine (7).

Dans la vessie d'un sujet humain normal, la fibrinolectine est majoritairement présente dans la sous-muqueuse et la membrane basale de l'épithélium. Elle est donc peu disponible pour une liaison puisque cette grande proportion de fibrinolectine n'entre pas en contact avec le BCG. Par contre, lors d'un traumatisme à l'urothélium, il y a formation d'un caillot de fibrine constitué de 4 à 5 % de fibrinolectine. Cette dernière est alors disponible pour une liaison avec le BCG. En effet, le lien BCG-urothélium serait 200 fois plus important lorsque l'urothélium est endommagé (7). La modulation du lien existant entre le BCG et la fibrinolectine peut donc influencer la réponse de la thérapie au BCG.

Par un mécanisme moins connu, le BCG est transféré dans l'urothélium et subit par la suite une phagocytose par les macrophages. Il s'ensuit une activation des lymphocytes T (CD4+ et CD8+) et ainsi s'enchaîne une cascade d'évènements immunologiques spécifiques (anticorps) et non spécifiques (production de cytokines telles que IL-2, interféron gamma, facteur de nécrose tumorale, etc.) (5,8). L'étude de Jansson et collaborateurs nous révèle que l'oxyde nitrique peut aussi jouer un rôle dans l'activité antitumorale du BCG en exerçant un effet inhibiteur puissant sur la croissance des cellules cancéreuses (9).

Effets indésirables et complications

Plus de 95 % des patients semblent tolérer l'instillation intravésicale du BCG sans signe de morbidité significative (2). La cystite demeure l'effet indésirable le plus fréquent (jusqu'à environ 90 %) où 25 à 28 % des cas seraient associés à un syndrome grippal d'une durée d'environ 48 heures (5). Les symptômes de la cystite débutent habituellement 2 à 4 heures après l'instillation intravésicale et se résolvent généralement dans les 6 à 48 heures sans traitement spécifique (10).

Parmi les autres effets secondaires fréquemment observés on retrouve de l'hématurie légère (43 %), de la fièvre légère (28 %) et des nausées (8 %) (10).

Certains patients représentent une clientèle à risque de complications au BCG et son utilisation serait contre-indiquée dans les cas suivants (5,11) :

- immunosupprimés
- HIV
- tuberculose active
- leucémies
- maladie de Hodgkin

Les patientes enceintes ou qui allaitent ne devraient pas recevoir le BCG étant donné le manque d'études réalisées chez cette population.

Les patients suivants doivent retarder leur traitement de BCG jusqu'à ce que les symptômes soient disparus (11) :

- fièvre d'origine inconnue
- irritation urétrale ou vésicale sévère
- symptômes d'infections urinaires
- cystite interstitielle sévère
- cystoscopie ou cathétérisme urétral traumatique

Ainsi, à la suite d'une RTU, il est préférable d'attendre au moins 8 à 10 jours avant de débiter le traitement intravésical au BCG afin de minimiser le risque d'infections (5).

Les complications, à la suite du traitement intravésical du BCG (fièvre > 39,5 °C, prostatite granulomateuse, hématurie, vessie contractée, abcès rénal, tuberculose pulmonaire, hépatite, septicémie), sont relativement rares compte tenu de l'utilisation assez répandue du BCG.

Le tableau suivant illustre l'incidence des complications (effets indésirables sévères) selon différentes souches du BCG. Les différences observées dans la fréquence des complications peuvent résulter des facteurs suivants : variation dans les doses utilisées, variation dans les horaires d'administration du traitement, différences dans le jugement individuel des urologues en ce qui concerne la sévérité des effets indésirables (10).

Tableau I : Complications chez 2 602 patients selon différentes souches du BCG (10)

	Nombre total (%)	% Armand Frappier (718 patients)	% Tice (726 patients)	% Connaught (353 patients)	% Pasteur (325 patients)	% RIVM (129 patients)
Fièvre	75 (2,9)	3,8	4,7	4,7	0,6	2,1
Prostatite granulomateuse	23 (0,9)	1,8	1,0	0,2	0,6	-
Tuberculose pulmonaire/hépatite	18 (0,7)	0,4	0,8	0,6	1,2	0,8
Arthralgie	12 (0,5)	0,7	0,1	0,6	1,8	-
Hématurie	24 (1,0)	0,3	0,6	2,4	1,0	0,4
Rash	8 (0,3)	0,4	-	0,9	-	-
Obstruction urétrale	8 (0,3)	0,6	0,4	0,2	-	-
Épididymite	10 (0,4)	0,4	-	0,2	1,2	0,8
Vessie contractée	6 (0,2)	-	0,3	0,2	0,6	-
Abcès rénal	2 (0,1)	-	-	0,4	-	-
Septicémie	10 (0,4)	0,1	0,4	0,9	0,2	-
Cytopénie	2 (0,1)	-	0,3	-	-	-

Souches Armand Frappier (Canada); Tice (USA); Connaught (Canada); Pasteur (France); RIVM (Pays-Bas).

La complication la plus redoutée demeure la septicémie; elle a connu une augmentation passant de 0,1 % en 1986 à 0,4 % en début des années 1990, probablement à la suite d'une utilisation plus courante du vaccin du BCG (5). Toutefois, de nos jours, on estime qu'un patient sur 15 000 développera cette complication (2). Le Tableau II dresse la liste des complications et leurs traitements.

La pyridoxine (25 à 50 mg die) est généralement recommandée chez les patients recevant une thérapie à long terme d'isoniazide (INH) pour la prophylaxie de la neuropathie périphérique. D'autre part, la prophylaxie à l'INH (débutant le matin précédent l'instillation du BCG jusqu'à 3 jours postinstillation) n'est plus recommandée; aucune différence n'a été observée entre le placebo et l'isoniazide dans la réduction de l'incidence des effets secondaires locaux ou systémiques (14).

Bien que la transmission sexuelle du BCG ne soit pas rapportée dans la documentation, il est recommandé d'utiliser un condom pendant 1 semaine à la suite de l'instillation intravésicale (10).

Interactions médicamenteuses

Les infections urinaires bactériennes non spécifiques représentent souvent une complication à la suite des instillations répétées; des antibiotiques sont alors prescrits pour le traitement de ces infections. Van der Meijden et collaborateurs, et plus récemment Durek et collaborateurs ont évalué la concentration minimale inhibitrice (CMI) des agents antituberculeux, de certaines β -lactamases, des aminosides et d'autres antibiotiques susceptibles d'être administrés en concomitance avec le BCG (15,16). Les résultats plus récents de Durek et collaborateurs ont démontré que les antibiotiques étudiés présentaient un potentiel inhibiteur sur la croissance du BCG (voir Tableau III). Leur étude *in vitro* révèle que presque tous les antibiotiques étudiés (à l'exception du triméthoprime, du

Tableau II : Effets indésirables et complications du BCG et leurs traitements (2,5,10,11,12,13)

Effets indésirables/complications	Traitement	Thérapie intravésicale au BCG
Fièvre > 38,5 °C	Acétaminophène	Suspendre le traitement au BCG
Brûlement, irritation	Phénazopyridine	jusqu'à disparition
Fréquentes mictions	Oxybutynine	des symptômes.
Fièvre > 38,5 °C pendant plus de 48 heures Cystite > 48 heures	Isoniazide 300 mg die et rifampine 600 mg/jour, de 2 semaines à 6 mois de traitement selon la réponse du patient au traitement.	Suspendre le BCG jusqu'à disparition des symptômes. Reprise du traitement au BCG quand asymptomatique (doses de BCG doivent être diminuées de 30 à 50 %)
Réactions allergiques (rash, arthralgie, arthrite)	<ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminiques • Anti-inflammatoires • Si symptômes persistent plus de 10 à 15 jours : isoniazide 300 mg die et rifampine 600 mg/jour X 3 mois 	Ne pas redonner de traitement au BCG (à moins que bénéfices > risques donner la moitié ou le tiers la dose de BCG).
Prostatite granulomateuse (symptomatique), épидидymite/orchite, obstruction urétrale	Isoniazide 300 mg die avec rifampine 600 mg/jour pendant 3 à 6 mois.	Ne pas redonner de traitement au BCG.
Symptômes aigus et sévères d'infection au BCG (tuberculose pulmonaire, hépatite, abcès rénal)	Isoniazide 300 mg die avec rifampine 600 mg/jour X 6 mois. (l'éthambutol à 1 200 mg/jour peut être ajouté si pas d'amélioration des symptômes)	
Septicémie	Isoniazide 300 mg die avec rifampine 600 mg/jour pendant 6 mois. Ajouter corticostéroïdes en phase aiguë* (prednisolone 40 mg IV ou prednisone 40 mg die).	Ne pas redonner de traitement au BCG.

* L'addition du corticostéroïde est bénéfique car il est souvent difficile de distinguer une réaction sévère d'hypersensibilité et une septicémie au BCG. On a observé une survie optimale chez les patients ayant reçu un corticostéroïde associé au traitement antituberculeux. Le traitement aux stéroïdes est diminué graduellement après que les patients aient répondu.

triméthoprime-sulfaméthoxazole, de l'azithromycine, de la nitrofurantoïne, de la pyrazinamide et de la cyclosérine) pourraient inhiber dans l'urine l'activité du BCG, compromettant ainsi la réponse au traitement (16). Ainsi, dans le cas où on désirerait traiter une infection urinaire bactérienne où le *M. bovis* n'est pas l'agent causal, le triméthoprime-sulfaméthoxazole pourrait par exemple s'avérer un bon choix chez un patient recevant un traitement intravésical au BCG puisque le bacille est résistant à cet antibiotique.

Toutefois, dans le cas d'infections systémiques compliquées au BCG, uniquement les antituberculeux (sauf la pyrazinamide et la cyclosérine), l'amikacine, la streptomycine, la clarithromycine et les quinolones telles que la ciprofloxacine et l'ofloxacine avaient démontré une activité inhibitrice efficace contre le *M. bovis* dans l'échantillon sanguin. Se référer au Tableau II pour l'utilisation des agents recommandés dans le traitement des infections causées par le BCG.

Antiplaquettaires et anticoagulants

Une interaction semble possible entre le BCG et les médicaments inhibiteurs de la formation de caillots de fibrine (ICF). Hudson et collaborateurs ont comparé 2 groupes de patients lors d'une étude rétrospective (BCG de

souche Pasteur utilisée dans l'étude) (17). Le groupe 1 était composé de 29 patients utilisant, pendant 6 semaines ou plus de traitement au BCG, des médicaments inhibant la formation d'un caillot de fibrine. Ces médicaments devaient être indiqués pour la prophylaxie d'infarctus du myocarde, d'accidents cérébrovasculaires ou de douleurs (majoritairement contre l'arthrite). La warfarine, les salicylates (aspirine) seuls ou en association avec le dipyridole, l'indométhacine et l'ibuprofène étaient considérés comme des ICF. Le groupe 2 constitué de 120 patients ne recevait aucun ICF. Quatorze pour cent des patients du groupe 1 et 13 % du groupe 2 recevaient ou ont reçu des antibiotiques durant l'étude. À la suite du traitement de BCG, 48 % des patients du groupe 1 et 67 % du groupe 2 furent exempts de tumeurs ou avaient vu une régression de celle-ci ($p = 0,065$). De plus, 35 % des patients du groupe 1 et 8 % du groupe 2 eurent une récurrence de leurs tumeurs superficielles de la vessie à la suite du traitement; cette différence étant statistiquement significative ($p = 0,0005$). Cela dénote une activité antitumorale moindre dans le groupe 1 (avec les ICF) comparativement au groupe 2. Selon les auteurs de cette étude, 2 raisons peuvent expliquer ces résultats : l'administration d'ICF pourrait inhiber le lien BCG-fibrinolyse et aussi diminuer l'activité inflammatoire du BCG.

Rogerson arrive à la même conclusion que Hudson et collaborateurs. Dans son étude (souche Pasteur), il a in-

Tableau III : Interactions avec le BCG (7,15-20)

Médicaments en interaction avec le BCG	Description de l'interaction	Recommandations
Antibiotiques : 1. Antituberculeux p.o. : sauf pyrazinamide et cyclosérine (non efficaces sur BCG dans urine et sang car conc. < CMI) 2. Quinolones p.o. : ciprofloxacine, ofloxacine, norfloxacine (non efficace si inf. systémique car conc. sérique < CMI) 3. Aminosides IV : amikacine et streptomycine, gentamicine et tobramycine (non efficaces si inf. systémique car conc. sérique < CMI) 4. Bêta-lactames p.o. : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique et carbénicilline (non efficaces si infection systémique car conc. sérique < CMI) 5. Macrolides p.o. : clarithromycine, érythromycines (non efficace si inf. systémique car conc. sérique < CMI), azithromycine (non efficace sur BCG dans urine et sang car conc. < CMI) 6. Céphalosporines IV : céfclor, céfoxitine et ceftriaxone (non efficaces si infection systémique car conc. sérique < CMI) 7. Tétracyclines p.o. : tétracycline et doxycycline (non efficaces si infection systémique car conc. sérique < CMI) 8. Autres p.o. : triméthoprime-sulfaméthoxazole, triméthoprime et nitrofurantoïne (non efficaces sur BCG dans urine et sang car conc. < CMI)	Ils inhibent la multiplication ou éradiquent la bactérie <i>Mycobacterium bovis</i>	Voir texte
Inhibiteurs de la formation de caillots de fibrine (ICF) : aspirine, AINS, warfarine.	Inhibition possible du lien BCG-fibrinolyse et diminution de l'activité anti-inflammatoire	Éviter l'administration concomitante des 2 médicaments (arrêter le médicament inhibiteur de la formation de caillot de fibrine si possible)
Immunosuppresseurs	Ils diminuent la réponse au traitement avec le BCG et peuvent augmenter le risque d'infection disséminée au BCG	Éviter l'administration concomitante des 2 médicaments si possible.
PPD (injection-test pour la tuberculose)	Le BCG peut causer une réaction positive au PPD	Faire le test du PPD, si nécessaire, avant de débiter le traitement au BCG

clus 38 patients, dont 13 consommaient des médicaments de la classe des AINS (ICF) (18). De ces 13 patients, seulement 2 (15 %) ont répondu au traitement au BCG. En comparaison, 52 % des patients (13 patients sur 25) n'ayant consommé aucun médicament durant le traitement ont eu une réponse favorable au traitement du BCG. L'impact négatif des AINS sur l'efficacité du traitement au BCG est significatif selon l'auteur ($p < 0,05$). Ce dernier n'a cependant pas indiqué si d'autres médicaments étaient pris en concomitance dans l'étude.

D'autre part, Witjes et collaborateurs ont publié un article avec des résultats contradictoires à ceux obtenus précédemment (7). Ils ont réalisé une étude prospective,

avec répartition aléatoire, multicentrique comparant un groupe de 42 patients utilisant des ICF avec un groupe de 141 patients qui n'en recevaient pas; les deux groupes étaient en présence des souches *M. bovis*, Tice et RIVM (93 et 90 patients respectivement). Les médicaments utilisés étaient : aspirine (14), aspirine + dipyridamole (4), warfarine (15), diclofénac (4), ibuprofène (3), indométhacine (2), naproxène (1). Quarante-trois pourcent des patients du groupe 1 recevaient ou ont reçu des antibiotiques au moment de l'étude, comparativement à 18 % dans le groupe 2. Les résultats obtenus ont démontré que 31 % des patients du premier groupe (avec les ICF) et 40 % du deuxième groupe ont eu des récurrences de tumeurs après une période de 9,7 et 9,4 mois respectivement. La différen-

ce semble en faveur du groupe 1 mais n'est pas statistiquement significative ($p = 0,28$). Les auteurs mentionnent que les types de souches de BCG utilisées ainsi que les antibiotiques n'ont pas affecté les résultats.

Ils ne peuvent expliquer cette différence par rapport aux résultats obtenus par Hudson et collaborateurs, mais cela soulève des questions qui pourraient être reliées à la complexité du mécanisme d'action du BCG.

Immunosuppresseurs

Puisque les médicaments immunosuppresseurs peuvent diminuer la réponse immunitaire des patients, ils interagissent donc avec le traitement au BCG, ce dernier nécessite une réponse du système immunitaire pour démontrer une efficacité antitumorale. Également, un traitement au BCG n'est pas indiqué lorsqu'un patient reçoit des immunosuppresseurs puisqu'il y a un risque augmenté d'infection disséminée au BCG (19).

PPD

Le BCG peut affecter la réponse au PPD (test cutané détectant la présence dans le sang du patient des anticorps contre la tuberculose ou le *Mycobacterium tuberculosis*). Il est préférable d'effectuer ce test avant de débiter le traitement au BCG. Dans le cas où un PPD serait administré après, il peut en résulter un faux positif et la conversion a peu de valeur pronostique sur la réponse au traitement du BCG (20).

Vitamines

Lamm et collaborateurs ont observé une diminution significative de 40 % ($p = 0,0011$) des récurrences des tumeurs lorsque des multivitamines contenant de fortes doses en vitamines A (40 000 UI), B6 (100 mg), C (2 000 mg), E (400 UI) et zinc (90 mg), comparativement aux apports quotidiens recommandés, étaient utilisées chez des patients atteints d'un carcinome *in situ* de la vessie en traitement avec le BCG (21). Le suivi moyen s'étendait sur une période de 45 mois. Néanmoins, cela ne fait pas l'objet d'une recommandation; d'autres études seraient nécessaires afin de confirmer ces observations et par la suite définir l'activité de chaque vitamine ou ingrédient dans ce contexte.

Conclusion

Le BCG demeure l'agent de choix dans le traitement des tumeurs superficielles de la vessie. Il n'est cependant pas exempt d'effets indésirables. L'efficacité du BCG peut être influencée par la prise de certains médicaments. Il est important de porter attention à certaines interactions possibles car elles peuvent avoir un impact parfois significatif sur l'efficacité du traitement. Certaines complications peuvent être contrôlées avec l'aide de médicaments; la prévention demeure cependant le meilleur traitement. La

reconnaissance des facteurs de risque, particulièrement un cathétérisme traumatique ou une cystite concomitante, de même qu'un traitement rapide et approprié des effets indésirables devraient diminuer de façon significative l'incidence des complications associées au traitement intravésical de BCG. Il ne faut pas hésiter à informer le patient de sa thérapie et lui poser des questions en lui demandant s'il présente des symptômes (fièvre, toux, sang dans ses urines ou autres signes d'infections) et s'il prend des médicaments (aspirine, AINS, warfarine, antibiotiques ou autres) afin de maximiser son traitement et de faire un suivi de sa thérapie s'il y a lieu.

Références

1. Kamat AM, Lamm DL: Intravesical therapy for bladder cancer. *Urology* 2000; 55 (2) : 161-8.
2. Lamm DL: Efficacy and Safety of Bacille Calmette-Guérin Immunotherapy in Superficial Bladder Cancer. *Clin Infect Dis* 2000; 31: S86-90.
3. Lamm DL, Torti FM: Bladder Cancer 1996. *CA Canc J Clin* 1996; 46:93-112.
4. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al: Maintenance Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy for Recurrent Ta, T1 and Carcinoma In Situ Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000; 163: 1124-9.
5. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L: BCG Update: Intravesical Therapy. *Eur Urol* 1997; 31 (suppl 1): 31-41.
6. Ratliff TL: Mechanisms of action of intravesical BCG for bladder cancer; in Debruyne FMJ, Denis L, v.d. Meijden APM (eds) : EORTC Genito-Urinay Group Monograph 6 : BCG in superficial bladder cancer. New York, Liss, 1989, pp 107-122.
7. Witjes JA, van der Meijden AP, Doesburg W, et al: Influence of Fibrin Clot Inhibitors on the Efficacy of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin in the Treatment of Superficial Bladder Cancer. *Eur Urol* 1993; 23: 366-70.
8. Brandau S, Böhle A, Thanhäuser A, et al: In Vitro Generation of Bacillus Calmette-Guérin-Activated Killer Cells. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (suppl 3): S94-100.
9. Jansson OT, Morcos E, Brundlin L, et al: The Role of Nitric Oxide in Bacillus Calmette-Guérin Mediated Anti-tumours Effects in Human Bladder Cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 588-92.
10. Lamm DL, van der Meijden AP, Morales A, et al: Incidence and Treatment of Complications of Bacillus Calmette-Guérin Intravesical Therapy in Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1992; 147: 596-600.
11. Huang TC: Management of Complications of Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy in the Treatment of Bladder Cancer. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 529-32.
12. Witjes JA: Current Recommendations for the Management of Bladder Cancer. *Drugs* 1997; 53 (3):404-14.
13. Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B, Chopin DK: BCG Intravesical Instillations: Recommendations for Side-Effects Management. *Eur Urol* 2000; 37 (suppl 1): 33-6.
14. Vejt PD, van der Meijden AP, Sylvester R, et al: 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: 1246-9.
15. Van der Meijden AP, Klingeren BV, Steerenberg PA, et al: The Possible Influence of Antibiotics on Results of Bacillus Calmette-Guérin Intravesical Therapy for Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1991; 146: 444-6.
16. Durek C, Rüscher-Gerdes S, Jocham D, Böhle A: Interference of Modern Antibacterials With Bacillus Calmette-Guérin Viability. *J Urol* 1999; 162: 1959-62.
17. Hudson MA, Yuan JJ, Catalona WJ, Ratliff T: Adverse Impact of Fibrin Clot Inhibitors on Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy for Superficial Bladder Tumors. *J Urol* 1990; 144: 1362-4.
18. Rogerson JW: Intravesical Bacille Calmette-Guérin In The Treatment of Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Br J Urol* 1994; 73: 655-8
19. Association des Pharmaciens du Canada: Immucyst. dans Compendium des Produits et Spécialités Pharmaceutiques; 35e édition :Toronto.
20. Thalmann GN, Studer UE: Fever as a positive prognostic factor of BCG therapy. dans: www.immucyst.com/files/lubeck/119-124.pdf
21. Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, et al: Megadose Vitamins in Bladder Cancer: A Double-Blind Clinical Trial. *J Urol* 1994; 151: 21-6.