Altérations du sang chez les malades traités par les rayons X et par le radium*

par

Axel Westman

Médecin adjoint à Radiumhemmet, Stockholm

Depuis l'époque où l'on commença à faire des recherches plus approfondies concernant l'action des rayons X et du radium sur l'organisme vivant, on a clairement compris que l'appareil hémoplastique était, pour les rayons, l'un des plus sensibles systèmes des organes. Depuis les investigations radicales de Heinecke traitant de l'influence délétère des rayons X sur les globules du sang, l'intérêt au sujet de ces questions a toujours été en augmentant et de nombreuses recherches ont été faites de divers côtés. En éliminant les études expérimentales purement animales, on peut dire que la marche en avant s'est surtout portée sur trois lignes spéciales, d'abord, d'exercer au moyen des rayons X une action sur les altérations pathologiques dans l'appareil sanguin et de détruire ces altérations; comme résultat on eut la thérapie moderne des leucémies; ensuite, par le contrôle du sang, à veiller à ce qu'aucune altération grave ne se produise chez le personnel travaillant dans les laboratoires radiologiques enfin en suivant l'image sanguine chez les malades traités par l'irradiation et à examiner à quel degré des altérations secondaires surgissent dans le sang en connexion avec des irradiations locales. Il est certain que l'intérêt pour ce dernier groupe a considérablement augmenté, suivant en cela l'énorme développement qu'a parcouru la radiothérapie profonde ces dernières années. Par elle on a réussi, tout autrement qu'avant, à atteindre des organes pathologiquement altérés, placés très profondément, mais, en même temps, le risque a augmenté de provoquer, par l'irradiation, diverses altérations secondaires qui peuvent nuire plus ou moins au malade et qui se manifestent surtout dans la composition du sang. Les conceptions des investigations qui ont vu le jour ces derniers temps, ont beaucoup varié, et les inductions tirées des différentes variations des types cellulaires sont loin

* Communication au 2^e congrès de Nordisk förening för medicinsk radiologi à Copenhague, 1921.

d'être unanimes, c'est pourquoi le problème n'est pas près d'être considéré comme résolu.

Durant ces dernières années, j'ai eu l'occasion, à Radiumhemmet à Stockholm, de suivre chaque jour environ 70 cas avec contrôle du sang et j'exposerai ici quelques-uns des résultats auxquels je suis arrivé.

En ce qui concerne les globules rouge, ce domaine paraît être celui où les avis sont le moins en désaccord, mais celui aussi qui, au point de vue clinique, offre le moins d'intérêt, les altérations étant si indistinctes qu'une solution proprement dite, dans un sens ou dans un autre, peut à peine être trouvée. L'opinion générale que j'ai aussi pu vérifier dans mes cas est que, peu après le traitement il y a une légère augmentation d'hémoglobine, ainsi que du nombre des globules sanguins et de la valeur globulaire, augmentation qui persiste ensuite plus ou moins longtemps après le traitement et qui varie beaucoup chez les différents malades. Dans les observations émanant de la clinique d'Erlangen, on trouve une interprétation un peu divergente, en ce sens qu'après des traitements soit faibles, soit forts, on a obtenu une diminution du nombre des globules rouges. On a même essayé d'expliquer théoriquement ce fait, mais cela nous mènerait trop loin d'entrer dans ces détails. Il nous paraît en tous cas inadmissible de tirer des conséquences absolues ou d'être guidé dans notre pronostic par le degré des altérations.

L'image des globules blanches par contre offre un intérêt tout autre. Même après une dose assez minime, on peut, dans les cas non compliqués, constater dans cette image, une réaction accentuée avec une augmentation initiale du nombre des leucocytes, puis du 4^e au 6^e jour une diminution et ensuite un retour au taux original. Ces altérations proviennent surtout des leucocytes polynucléés, tandis que la courbe des lymphocytes reste constante. C'est cette réaction que, dans un grand ouvrage de 1920, Siegel appelle réaction du premier degré, observée après ce qu'on nomme doses de castration, appliquées soit par les rayons X, soit par le radium. Partout ce fait se reproduit que le type de la réaction sanguine est absolument identique, qu'il soit causé par la radium-thérapie ou la radiothérapie, même si le degré varie suivant l'intensité du traitement. Les altérations qui surviennent après un traitement radiologique des tumeurs se placent sur un autre niveau. Comme de juste, la réaction est ici beaucoup plus prononcée par suite de la dose beaucoup plus considérable employée, mais d'un autre côté l'image se complique encore de l'effet toxique, suite naturelle de la dissolution et de la résorption des amas tuméfiés. Ce dernier point de vue ne paraît pas avoir été pris en considération auparavant et les avis extrêmement partagés des divers auteurs, justement à cet égard, me semblent pouvoir parfaitement s'expliquer si l'on accorde plus d'importance à l'effet toxique secondaire

Fig. 1. Cancer de l'utérus avec pronostic favorable. Valeur absolues. — Leucocytes. . . . Neutrophilies polynucléaires. + + + Lymphocytes. Les chiffres suivant immédiatement les chiffres romains dénotent les jours; la série des chiffres venant après indique les mois après le traitement.

sans envisager le tout dans son ensemble comme une simple réaction du traitement.

Pour commencer, nous présentons ici une courbe (fig. 1) qui met typiquement en lumière les altérations du sang durant le traitement au radium du cancer de l'utérus. Sur l'abscisse sont placés les jours et les mois après le traitement, sur l'ordonnée le nombre des cellules blanches du sang. Les leucocytes sont indiqués par un trait droit, les neutrophilies nucléées par un trait pointillé et les lymphocytes par un trait de croix. Les chiffres romains désignent le 1^{er}, le 2^e et le 3^e traitement; le second traitement est donné le 7^e jour après le 1^{er} et le 3^e, un mois environ après le 1^{er}. Chaque traitement correspond en moyenne à 2,000 milligrammes-heures de radium-élément et l'irradiation du radium a été intra utérine et vaginale en combinaison. Le premier jour après le traitement l'on remarque une augmentation considérable des leucocytes, ce qui a pour conséquence une augmentation des neutrophilies polynuclées, tandis que la courbe des lymphocytes baisse. Le lendemain déjà une chute importante des leucocytes a lieu sous les chiffres du début et la leucopénie résultante persiste ensuite jusqu'au traitement suivant où se produit alors une réaction ressemblant en principe à celle survenant après le premier traitement, quoique plus faible. La courbe des lymphocytes qui, dès le début, baissa, est depuis restée stationnaire à un chiffre très bas, avec une nouvelle diminution après le second traitement. Le même procédé se répète au troisième traitement et la donnée

Fig. 2. Cancer de l'utérus avec pronostic favorable. Valeurs relatives. — Neutrophilies polynucléaires. - - Lymphocytes. Les chiffres sur l'abscisse ont la même signification que dans la courbe précédente.

Fig. 3. Cancer mammaire. Valeurs absolues. — Leucocytes. - - Neutrophilies polynucléaires. + + + Lymphocytes. Les chiffres sur l'abscisse indiquent les jours comptés à partir du début du traitement.

de la courbe est maintenant beaucoup plus élevée, l'organisme ayant recouvré la faculté de réagir plus fortement. Si l'on examine durant les mois subséquents l'image sanguine chez les malades où le traitement radiologique a eu un effet favorable, l'on constate que peu à peu elle prend le type observé généralement chez les individus normaux, donc avec un chiffre plus bas des leucocytes que les chiffres du début qui, lors d'un cas de cancer peu avancé, restent en général au-dessus de la normale. La même chose est démontrée par la courbe (fig. 2) qui indique les valeurs relatives des neutrophilies et des lymphocytes avec le pourcentage marqué sur l'ordonnée. Comme avant, l'on trouve une augmentation initiale des polynuclées et un abaissement des lymphocytes avec un retour relativement prompt aux chiffres originaux, plus précis après le 1^{er} et le 3^e traitement, moins prononcé après le second.

Fig. 4. Cancer mammaire. Valeurs relatives. — Neutrophiles polynucléaires. - - - Lymphocytes. Les chiffres sur l'abscisse ont la même signification que dans la courbe précédente.

Afin de vérifier si la réaction ci-dessus mentionnée provient simplement de l'action des rayons X ou si l'altération sanguine est causée en partie par les effets de résorption des tumeurs diminuant de jour en jour, j'ai examiné une série de cas post-opératoires d'irradiations de cancer mammaire qui furent données, en partie dans un but purement prophylactique, en partie lors de cas où de légères métastases glandulaires s'étaient produites, mais, par suite de leur extrêmement lente résorption, on ne put obtenir d'effet résorbant proprement dit. Pendant une période de 6—10 jours ces malades ont reçu une série de rayons X au cours desquels fut pratiquée une unité de dose cutanée en irradiations sur plusieurs champs de la région d'opération, des groupes sur- et sous-claviculaires se rapportant à l'aisselle et au creux postérieur de l'aisselle, correspondant d'après l'ancienne désignation, à une moyenne de 90—100 H. Ici la réaction a eu un cours différent. (Fig. 3) L'augmentation initiale absolue des leucocytes manque et dès le début a été remplacée par une leucopénie qui embrasse et les neutrophiles et les lymphocytes. Dans la courbe relative, (fig. 4) on rencontre cependant la même tendance que dans le cas précédent, c. a. d. une neutrophilie relative avec une lymphopénie relative fortement accentuée. Il est extrêmement

Fig. 5. Cellules éosinophiles. La courbe de gauche correspond aux valeurs absolues, la courbe de droite aux valeurs relatives. Les chiffres sur l'abscisse indiquent les jours après le traitement. — Cancer de l'utérus. - - - Cancer mammaire.

intéressant de suivre dans ces deux types différents les variations éosinophiles de l'image sanguine.

Dans la littérature, les opinions sont partagées quant à l'aspect des éosinophilies après le traitement. Un certain nombre d'auteurs ont trouvé une réduction notable de la courbe des éosinophilies, tandis que d'autres ont aperçu une augmentation considérable du nombre d'éosinophilies. Dans la courbe 5 (fig. 5), on rencontre une reproduction des valeurs éosinophiles de cancers de l'utérus et de cancers mammaires après l'irradiation. Dans les cas postopératoires irradiés, on ne trouve qu'une réaction très minime, plutôt sous forme d'une diminution des valeurs, tandis que lors de cancers de l'utérus se montre une augmentation importante qui est surtout évidente dans la courbe relative (fig. 5) où les valeurs peuvent atteindre à $6\frac{1}{2}\%$. J'ai observé que cette augmentation est en rapport avec une résorption plus ou moins rapide des tumeurs. Chez les malades avec de gros cancers ulcéreux où les conditions d'une résorption rapide sont des plus favorables, les valeurs éosinophiles dans certains cas extrêmes ont dépassé 25 %, tandis que dans les cas de petites tumeurs dures, l'augmentation fut peu considérable. Il semble donc que les altérations dans l'image sanguine éosinophile ne doivent pas être attribuées à une action irradiante primaire mais qu'elles sont une réaction de l'organisme contre l'albumine étrangère résorbée lors de la résorption des tumeurs, réaction analogue à la vieille observation que les malades atteints de tumeurs ont souvent des valeurs éosinophiles dépassant la normale.

Fig. 6. Cancer de l'utérus avec mauvais pronostic. Valeurs absolues. — — — Leucocytes. — — — Neutrophiles polynucléaires. + + + Lymphocytes. Les chiffres les plus rapprochés des chiffres romains indiquent les jours, la série des chiffres subséquents désigne les mois après le traitement.

Ce qui offre le plus grand intérêt au point de vue clinique, c'est de savoir comment les altérations sanguines, après le traitement des tumeurs, peuvent servir à poser le pronostic. En partant de ce point de vue, j'ai divisé mes observations du cancer de l'utérus en deux groupes principaux, d'abord les cas où le traitement radiologique a eu un résultat favorable, ensuite ceux où le traitement ne fut suivi que d'une

Fig. 7. Cancer de l'utérus. Valeurs relatives. — — — Cas avec bon pronostic. — — — Cas avec mauvais pronostic. Les chiffres sur l'abscisse ont la même signification que dans la courbe précédente.

amélioration temporaire ou même d'une progression du cancer et cela indépendamment de l'aspect plus ou moins grave du mal au début. La différence dans la réaction sanguine de ces groupes a été frappante. Si l'on compare la première courbe (fig. 1) qui comprend les cas avec un pronostic favorable et une courbe (fig. 6) composée des cas avec pronostic défavorable, on remarque une variation bien plus importante des valeurs sanguines dans le second groupe, ce qui ressort surtout de la courbe (fig. 7) où les valeurs du pourcentage des deux groupes sont inscrites. Il faut observer ici combien le trait pointillé désignant les cas avec un mauvais pronostic s'est déplacée, comparée avec le trait droit et ceci déjà immédiatement après le traitement, même un à deux mois après le dernier traitement, fait encore plus intéressant. Dans les cas favorables, au bout d'un mois déjà, on a constaté un retour des cellules sanguines à des chiffres normaux, tandis que dans les cas de mauvaise nature, cette restauration ne se produisait pas. Ceci dépend principalement d'une incapacité de l'organisme de reconstituer ses éléments lymphocytaires dont les valeurs absolues dans les pires cas varient entre 600 — 900 en contraste avec le groupe bénin aux valeurs correspondantes de 1 100—1 600, rapport qui devient intéressant à la lumière des nouveaux points de vue qui ont surgi ces dernières années, concernant l'importance des lymphocytes dans la lutte de l'organisme contre les cellules des tumeurs.

Il paraît donc qu'à l'avenir l'examen du sang chez les malades atteints de tumeurs, jouera un rôle transcendant dans les travaux des cliniques radiologiques. Par là, le médecin a trouvé un guide le mettant à même de juger des effets généraux du traitement aux rayons X. et, jusqu'à un certain point, il peut en tirer parti pour ses procédés thérapeutiques, vis à vis desquels il importe, lors des traitements locaux intenses, de ne pas provoquer un affaiblissement général d'où résulte une diminution trop prononcée des forces résistantes du corps. De même, en observant l'image sanguine chez ses malades, le radiologiste, bien des fois, est guidé par elle, lors de situations fréquemment douteuses, lorsqu'il s'agit avec plus ou moins de sûreté de juger des cas en se basant sur le pronostic.

Résumé

L'auteur a étudié les altérations sanguines chez des malades traités par les rayons X et le radium. Dans les deux cas, les altérations sont absolument identiques, variant seulement en force d'après l'intensité de l'irradiation. Les altérations des globules rouges se distinguent par une légère augmentation du nombre d'érythrocytes, dans la quantité

d'hémoglobine et de la valeur globulaire qui se traduisent très différemment chez les divers malades et qui persistent plus ou moins longtemps.

On ne peut tirer aucune déduction certaine de ces altérations; elles ne paraissent pas non plus pouvoir aider à former un pronostic quelconque. Les altérations des globules blanches sont beaucoup plus prononcées. Après de faibles doses, correspondant à peu près à un traitement pour castration, on obtient une augmentation initiale du chiffre de leucocytes causée par les neutrophilies polynucléaires et du 4^e au 6^e jour une chute des leucocytes, ensuite une rétrogradation lente vers les valeurs initiales. Le nombre des lymphocytes reste constant. Les altérations sanguines, après les irradiations de tumeurs, appartiennent à un autre type. Au moyen de courbes, on démontre comment, après des irradiations de radium du cancer utérin, on obtient d'abord une augmentation passagère des leucocytes et ensuite une chute des polynucléaires et des leucocytes. Au bout de plusieurs mois seulement, l'image sanguine est revenue à sa valeur normale. Lors d'irradiations de cancers mammaires après l'opération, là où il n'y a aucun effet toxique secondaire des tumeurs résorbées, l'augmentation initiale des leucocytes n'a pas lieu. Les altérations dans l'image sanguine éosinophile sont attribuées à une action toxique secondaire provenant de la résorption tumescente. Les cas influencés favorablement par le traitement radiologique montrent des altérations sanguines beaucoup moins marquées immédiatement après l'irradiation et une réparation bien plus rapide, surtout des lymphocytes, que pour les cas réfractaires. En conséquence, les examens du sang peuvent servir de guide quant au pronostic.