



HAL
open science

Mécanismes de la lymphopénie radio-induite et implications thérapeutiques

Mathieu Cesaire, Brigitte Le Mauff, Audrey Rambeau, Olivier Toutirais,
Juliette Thariat

► **To cite this version:**

Mathieu Cesaire, Brigitte Le Mauff, Audrey Rambeau, Olivier Toutirais, Juliette Thariat. Mécanismes de la lymphopénie radio-induite et implications thérapeutiques. *Bulletin du Cancer*, 2020, 107 (7-8), pp.813-822. 10.1016/j.bulcan.2020.04.009 . hal-02933935

HAL Id: hal-02933935

<https://hal.science/hal-02933935>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Mécanismes de la lymphopénie radioinduite et implications thérapeutiques

Mechanisms of radiation-induced lymphopenia and therapeutic impact

Titre court : Lymphopénie radique

**Mathieu Cesaire ¹, Brigitte Le Mauff ^{2,3}, Audrey Rambeau ⁴,
Olivier Toutirais ^{2,3}, Juliette Thariat ^{1,5,6*}**

1 Département de Radiothérapie. Centre François Baclesse / ARCHADE. 3 Av General Harris. 14000 Caen France

2 Normandie University, UNICAEN, INSERM U919, Sérine Protéases et Physiopathologie de l'unité Neurovasculaire, Caen, France.

3 Department of Immunology, University Hospital of Caen, Caen, France

4 Département de Radiothérapie. Centre François Baclesse / ARCHADE. 3 Av General Harris. 14000 Caen France

5 Laboratoire de physique corpusculaire IN2P3/ENSICAEN - UMR6534

6 Normandie University, UNICAEN

*** Auteur correspondant** : Juliette Thariat

Département de Radiothérapie. Centre François Baclesse / ARCHADE. 3 Av General Harris. 14000 Caen, France

Laboratoire de physique corpusculaire IN2P3/ENSICAEN - UMR6534 - Unicaen - Normandie Université

e-mail : jthariat@gmail.com

Pas de conflit d'intérêt

Résumé

La lymphopénie radioinduite est fréquente et peut être profonde et durable. Bien que les lymphocytes soient connus depuis longtemps comme des cellules très radiosensibles, la lymphopénie radiative est mal caractérisée. La lymphopénie radioinduite semble affecter différemment les sous-populations de lymphocytes et semble être influencée par les modalités de radiation. La profondeur et la durée de la lymphopénie sont variables selon la localisation de l'irradiation et les volumes de traitement. La lymphopénie radioinduite a été associée à un pronostic plus défavorable dans plusieurs types de tumeurs. Une connaissance plus approfondie de la lymphopénie radioinduite pourrait amener à repenser les modalités de la radiothérapie et à des approches pour restaurer le taux de lymphocytes. **Mots clés** : radiothérapie, lymphopénie, radiosensibilité, immunothérapie, pronostic

Abstract

Radiation induced lymphopenia is frequent and can be severe and durable. Although lymphocytes have long been known as highly radiosensitive cells, it is little characterized. Radiation-induced lymphopenia seems to affect lymphocyte subpopulations differently and seem to be influenced by radiation modalities. The depth and duration of lymphopenia depends on the location of the irradiation and the volumes of treatment. Importantly, radiation-induced lymphopenia has been associated with poorer prognosis in several tumor types. The knowledge about radiation-induced lymphopenia might lead to a rethinking of the modalities of radiotherapy and approaches to restore lymphocytes counts.

Keywords: radiation therapy, lymphopenia, immunotherapy, prognosis

Introduction

La radiothérapie est un des piliers des traitements contre le cancer. En marge de son activité antitumorale, elle induit également des effets sur les tissus sains présents dans la zone d'irradiation. De plus, bien que la radiothérapie ait été présentée historiquement comme n'ayant des effets que localement dans une région anatomique correspondant aux champs d'irradiation, des effets systémiques ont aussi été rapportés. La radiothérapie peut avoir des effets immunogéniques ou immunosuppresseurs. Il a, par exemple, été observé que les lymphocytes du sang périphérique sont déplétés de façon durable et profonde après radiothérapie entraînant potentiellement une immunodépression. Les modalités de la radiothérapie (choix des particules et de leur énergie contribuant à la sélectivité spatiale du

dépôt de dose, fractionnement de la dose, etc) peuvent influencer les mécanismes pro ou anti-immunogènes induits par la radiothérapie.

Cette revue aborde les mécanismes de la lymphopénie radique, en particulier T, et ses implications thérapeutiques, notamment pour le champ d'application des associations entre radiothérapie et immunothérapie.

Physiologie des lymphocytes T dans le contexte de la réponse immunitaire antitumorale.

Les lymphocytes T sont des acteurs majeurs de la réponse immunitaire antitumorale. Ils proviennent de progéniteurs médullaires qui se différencient dans le thymus. En périphérie, les lymphocytes T naïfs migrent depuis les organes lymphoïdes secondaires (ganglions et rate) vers la circulation générale via le système lymphatique. Grâce à leur récepteur spécifique (*T cell receptor*, TCR), les lymphocytes T sont capables de reconnaître des antigènes provenant de tumeurs et présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des cellules présentatrices d'Ag dans les organes lymphoïdes secondaires. Il existe deux principaux types de lymphocytes T, les lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires ou *helper* sont impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire via la sécrétion de cytokines spécifiques et reconnaissent des antigènes présentés par les molécules du CMH de classe II exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes professionnelles telles que les cellules dendritiques. L'autre population lymphocytaire est constituée des lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui reconnaissent des antigènes présentés par les molécules du CMH de classe I. Une fois activés par l'antigène et en présence de signaux de costimulation, les lymphocytes T se différencient en effecteurs et migrent au site tumoral. Une sous-population de ces cellules persiste et acquiert des propriétés de cellules mémoires. Les lymphocytes T CD8 cytotoxiques ont un rôle prépondérant en détruisant les cellules tumorales. Leur activité est soutenue et amplifiée par les lymphocytes T CD4 au travers de la production des cytokines

IL-2 et IL-21. À l'inverse, une autre population de lymphocytes T CD4, celle des lymphocytes T régulateurs (Treg), est impliquée dans le maintien de la tolérance immunitaire, joue un rôle de frein dans la réponse antitumorale via des mécanismes d'immunosuppression.

La durée de vie des lymphocytes T est encore mal documentée mais certaines études suggèrent que les lymphocytes T naïfs persistent plusieurs années et les lymphocytes T mémoires quelques mois (1,2). La survie des lymphocytes T naïfs dépend à la fois d'interactions avec les molécules du CMH et de l'interleukine 7 (IL-7) produite par les cellules stromales des organes lymphoïdes. L'homéostasie des lymphocytes T mémoires est régulée par l' IL-7 et IL-15 qui est produite par les cellules dendritiques (3).

Sensibilité des lymphocytes aux rayonnements ionisants

Radiosensibilité des lymphocytes

La lymphopénie radique est fréquente (> 50% des patients) alors que les nombres absolus de monocytes et polynucléaires neutrophiles sont généralement non modifiés par la radiothérapie (4,5). Les lymphocytes sont plus sensibles à l'apoptose radioinduite que les cellules souches hématopoïétiques (6). Après irradiation en photons *in vitro* de lymphocytes quiescents provenant du sang de sujets sains, des changements dans le potentiel membranaire mitochondrial sont détectés dès 24 heures et augmentent avec le temps et la dose (7). Après irradiation *in vitro* de prélèvements sanguins de lymphocytes humains à 0,5 Gy, la population lymphocytaire est réduite de 10 %, la dose létale 50 (DL50, dose pour réduire la population de lymphocytes de 50 %) est de 2 Gy et la dose létale 90 (DL90, dose pour réduire la population de lymphocytes de 90 %) est de 3 Gy pour les populations de lymphocytes T CD4+ et CD8+ (8). Cependant, la DL90 est similaire pour les lymphocytes T et les fibroblastes (principaux modèles cellulaires utilisés pour les études de radiosensibilité interindividuelle des patients) avec une DL90 de 3,58 Gy +/- 0,21 Gy pour les lymphocytes T et de 3,19 Gy +/- 0,37 Gy pour les fibroblastes (9). D'après une revue de la radiosensibilité de 694 lignées cellulaires

humaines irradiées *in vitro*, les lymphocytes présentent une fraction survivante à 2 Gy (SF2) de 43 % et une DL50 à 1,95 Gy (10). En comparaison, la SF2 de lignées cellulaires en culture est de 38 % pour les cellules épithéliales, 40 % pour les cellules épithéliales glandulaires de la prostate, 42 % pour les hépatocytes, 53 % pour les cellules épithéliales glandulaires mammaires et 67 % pour des cellules du rein. La DL50 est de 1,82 Gy pour les cellules épithéliales, 2,60 Gy pour les cellules épithéliales glandulaires mammaires, 1,97 Gy pour les hépatocytes, 2,13 Gy et 3,29 Gy pour les cellules épithéliales glandulaires de la prostate ou du rein (10). Les lymphocytes ont une radiosensibilité comparable aux principaux types cellulaires et notamment aux fibroblastes (11). Ainsi, les données de cellules irradiées *ex vivo* contrastent avec les observations cliniques de patients irradiés suggérant une radiosensibilité particulière des lymphocytes par rapport aux autres types cellulaires. En clinique, cette radiosensibilité lymphocytaire semble dépendante de paramètres liés au patient ou à la tumeur et varier selon les sous types de lymphocytes.

Réaction des sous-populations lymphocytaires à l'irradiation.

Des cinétiques différentes de lymphopénie sont rapportées parmi les sous-types de lymphocytes lors de la radiothérapie et au décours (12) en fonction de l'âge des patients, de la localisation de l'irradiation, de la dose et du fractionnement. Certains lymphocytes T CD4+ de sous type TH17 sont plus résistants à l'apoptose radio-induite que d'autres lymphocytes T CD4+ et présentent une mort cellulaire par sénescence (13). La lymphopénie observée dans l'irradiation adjuvante postopératoire des cancers du sein est plus profonde et plus durable pour les lymphocytes T que pour les lymphocytes B (14). Une irradiation parasternale, impliquant le thymus, pourrait expliquer un recouvrement retardé (>1 an) des lymphocytes T. À 4 mois du début de la radiothérapie, la lymphopénie demeure que ce soit pour les lymphocytes B et les lymphocytes T après irradiation en barre lomboaortique pour des patients atteints de séminome (4). Dans les cancers ORL et du col de l'utérus, la lymphopénie

s'installe dans les premières semaines post-irradiation et concerne à la fois les lymphocytes B et les lymphocytes T. La lymphopénie T est, par contre, plus durable et se normalise partiellement à 60 mois contre 12 mois pour la lymphopénie B (12). Que ce soit après un traitement par irradiation ou chimiothérapie, la cinétique de récupération est plus rapide pour les lymphocytes T CD8+ que pour des lymphocytes T CD4+ (4,12). D'autre part, le retour à des taux antérieurs à l'irradiation est plus tardive pour les lymphocytes T mémoires que les lymphocytes T naïfs et ce d'autant que les sujets sont jeunes (avec un seuil autour de 50 ans) (12). L'âge avancé des patients influence négativement la reconstitution des lymphocytes T du fait d'une thymopoïèse diminuée (15).

Mécanismes possibles de la lymphopénie radioinduite

[L'irradiation des lymphocytes circulant dans le sang.](#)

Une des hypothèses expliquant la lymphopénie radioinduite est l'irradiation répétée des lymphocytes circulants dans le sang. Comme cela a été suggéré dans un modèle un animal de circulation extracorporelle (16). Le volume tumoral traité, le volume d'irradiation et l'étalement (durée totale du premier au dernier jour de l'irradiation) pourraient alors avoir un impact sur le taux de lymphocytes circulants irradiés. Ainsi, d'après le modèle *in silico* de pool circulant de Yovino, un traitement de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy dans un volume irradié délivre une dose de 0,5 Gy à 5 % du total des lymphocytes circulants de l'organisme et, après 30 fractions, 99 % des lymphocytes sont exposés à une dose de 0,5 Gy (17). Le volume d'irradiation et le fractionnement sont alors corrélés au taux et à la profondeur de la lymphopénie. Des traitements à dose totale élevée (> 65 Gy) mais à fractionnement faible dans un temps court (< 25 jours) induisent des lymphopénies moins profondes que des traitements à dose totale plus faible (entre 50 et 65 Gy) mais très fractionnés et plus étendus (entre 25 et 45 jours) (18). Dans les études portant sur les patients atteints de diverses tumeurs solides (glioblastome, cancer du poumon, etc), on constate qu'une réduction du volume

irradié induit une diminution moindre du taux de lymphocytes (19) et l'on retrouve une corrélation entre certains volumes d'isodoses et la survenue d'une lymphopénie (20,21). La diminution du volume cérébral irradié dans le traitement des glioblastomes est associée à la survenue moins fréquente d'une lymphopénie de grade 3 ou 4 (21). Ce modèle du pool lymphocytaire circulant qui passe dans le volume irradié explique que les irradiations normofractionnées, étalées sur plusieurs semaines, entraînent plus de lymphopénies que des irradiations hypofractionnées, étalées sur quelques jours (22). S'agissant d'un modèle, il serait important de pouvoir le vérifier *in vivo*.

L'irradiation des sites riches en lymphocytes.

Seuls 2 à 5 % des lymphocytes circulent dans le sang à un instant donné. Certains lymphocytes, comme ceux qui sont dans le centre germinatif des ganglions lymphatiques, ne circulent pas dans le sang et 50 à 60 % de l'ensemble des lymphocytes sont localisés dans les ganglions lymphatiques (23). Le taux de lymphocytes diminue davantage dans des irradiations comprenant de la moelle osseuse ou des ganglions lymphatiques pelviens dans le cancer du col de l'utérus ou cervicaux dans les cancers ORL que dans les irradiations de localisations dépourvues d'organes lymphoïdes (tumeurs cérébrales) (12). Chez les patients ORL traités par irradiation cervicale bilatérale, la lymphopénie est plus fréquente comparée à l'irradiation cervicale unilatérale (respectivement 79 % contre 58 %), et plus profonde (respectivement 15 % de grade 4 contre aucun) (24). Chez les patients traités par radiothérapie pour un cancer de la prostate, la lymphopénie est plus fréquente lorsque l'irradiation est étendue aux aires ganglionnaires pelviennes (25) avec un taux de 61,1 % de lymphopénie induite par la radiothérapie contre seulement 26,3 % en l'absence d'irradiation pelvienne. Dans le cancer du sein, une lymphopénie est observée après irradiation parasternale post-opératoire lorsque le thymus est dans la zone irradiée (26). Chez les patients traités par radiothérapie pour un cancer du pancréas, des plus grands volumes de rate irradiés sont

associés à une lymphopénie plus profonde (27). Le volume d'irradiation de sites contenant un contingent important de lymphocytes semble avoir un effet sur la survenue de lymphopénies. Ce paramètre (le « volume lymphoïde », pourrait expliquer les lymphopénies profondes, qui peuvent durer plusieurs mois à plusieurs années (1,2). Ce phénomène est particulièrement observé dans les irradiations prophylactiques ganglionnaires des cancers ORL (12,24,28,29). De plus il pourrait y avoir un défaut de lymphostimulation en réaction à ces lymphopénies chez certains patients, comme le suggère une étude sur les taux d'IL-7 qui n'augmentent pas de façon significative en réaction à la lymphopénie radioinduite chez des patients traités pour des glioblastomes (30).

[L'infiltration lymphocytaire intratumorale](#)

L'infiltrat lymphocytaire qui est présent dans de nombreux types de tumeurs pourrait correspondre à un lieu de *homing* et séquestration des lymphocytes (31,32). Dans certaines tumeurs, il peut être organisé sous forme d'« organe lymphoïde tertiaire ». Il peut constituer un biomarqueur pour la réponse aux traitements antitumoraux, et notamment à l'immunothérapie (31). Il a été montré dans un modèle murin de tumeur pulmonaire induit par mutation génétique que la radiothérapie induit une déplétion transitoire des lymphocytes au sein des organes lymphoïdes tertiaires que sont les tumeurs irradiées (32).

Description de la lymphopénie radioinduite

[Durée et profondeur de la lymphopénie radioinduite](#)

La lymphopénie est classée en 4 stades d'après l'échelle de toxicité CTCAE selon le taux de lymphocytes dans le sang : Grade 1: <1 000–800/mm³, Grade 2: <800–500/mm³, Grade 3: <500–200/mm³, Grade 4: <200/mm³.

Une lymphopénie est décrite après radiothérapie, que celle-ci soit associée ou non à une chimiothérapie. En radiothérapie, la prise de sang n'est pas systématique, expliquant que ce phénomène soit moins documenté qu'en chimiothérapie mais on dispose de certaines études

montrant l'impact d'une radiothérapie seule sur la survenue d'une lymphopénie (4,25,26). Il est cependant intéressant de noter que certaines chimiothérapies, comme le cisplatine, n'auraient, seules, pas d'effet lymphopénique significatif alors qu'elles en ont un en concomitant (33), entraînant une lymphopénie plus profonde que la radiothérapie seule (18). La chimiothérapie pourrait avoir un effet additif ou synergique, par un mécanisme qui reste inconnu. La radiosensibilité des lymphocytes associée à la chimiothérapie est observée à tout âge, y compris chez les enfants (34). La lymphopénie post-radiothérapie est maximale entre un et deux mois après le début de l'irradiation (12,19,28,29) (**Figure 2 et Tableau**).

La lymphopénie radique peut être profonde, de grade 3 ou 4 (19). Chez des patients ORL en radiochimiothérapie, le taux médian de lymphocytes sanguins diminue jusqu'à 445 cellules/mm³ à deux mois du début de traitement. Des lymphopénies de grade 4 sont observées chez 61 % de ces patients avec une durée d'un an après l'irradiation (28). Dans les cancers pulmonaires traités par radiochimiothérapie, le taux de lymphocytes chute de 60 % avec un taux médian post irradiation également d'environ 500 cellules/mm³ chez environ 50 % des patients (33). La chute du taux de lymphocytes totaux à un taux médian ou moyen inférieur à 500/mm³ est fréquente quel que soit le site traité par radiothérapie (ORL, col de l'utérus, œsophage, glioblastome, pulmonaire, pancréas) (19) (**Tableau**). La lymphopénie peut se prolonger plusieurs mois à plusieurs années (28,29).

Type d'irradiation et lymphopénie induite.

Les modalités d'irradiation varient par leur distribution de dose (et ainsi les volumes irradiés à doses faibles ou intermédiaires) et par leur fractionnement (nombre de séances et leur répartition temporelle) et influencent la lymphopénie par plusieurs mécanismes.

La radiothérapie par photons X en radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI)

La RCMI utilise des faisceaux d'irradiation (le plus souvent rotationnels) dont la fluence en photons est modulée pour réaliser des gradients de dose abrupte et préserver les organes à

risque adjacents à la tumeur des doses fortes et intermédiaires (> 40 Gy). La contrepartie de la RCMI est la délivrance des doses certes faibles à des organes sains mais dans de grands volumes (**Figure 1**). L'irradiation de grands volumes peut impacter les lymphocytes circulants ou, selon la localisation (prostate, col, endomètre, œsophage, ORL, peau, poumon, tumeurs cérébrales primitives) ceux contenus dans les organes lymphoïdes primaires (la moelle osseuse ou le thymus) ou secondaires. Les volumes pulmonaires sains irradiés à faibles doses totales sont corrélés à la survenue de lymphopénies (20).

La radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (SBRT)

La SBRT permet de délivrer des hautes doses d'irradiation par fraction avec très peu de fractions et est adaptée à l'irradiation de tumeurs de relative petite taille. Une diminution du taux de lymphocytes T est constatée après SBRT hépatique (35). Dans le cas des tumeurs du pancréas, la lymphopénie induite par SBRT est moindre que celle d'une irradiation par RCMI (36).

La protonthérapie

La protonthérapie comparée à l'irradiation en photons (RCMI/SBRT) permet de diminuer les volumes irradiés de tissus sains. Chez des patients atteints de carcinome œsophagien traités par radiochimiothérapie, la protonthérapie est associée à une survenue deux fois moins fréquente de lymphopénies sévères (>50% de lymphopénie grade 4 en RCMI contre <25% en protons) (37–40). On connaît peu les différences d'effet entre l'irradiation par photons X et par protons en dehors du fait que les mécanismes de mort lymphocytaire semblent différents avec davantage de nécrose observée que d'apoptose lors de l'irradiation par protons (41) Ces résultats sont cependant à confirmer et peuvent dépendre des conditions expérimentales (notamment de l'énergie du faisceau utilisé et de l'interaction des cellules avec le pic de Bragg des protons). Les protons ont une efficacité biologique relative (EBR) de 1,1 celle des photons X et peuvent entraîner une mort cellulaire plus importante dans des modèles

cellulaires (42). Des études d'irradiation de lymphocytes relèvent une EBR en protons (à des énergies de 4,9 et 8,7 MeV) entre 1,1 et 1,2, par rapport à l'irradiation en photons X (à une énergie de 220 et 250 KeV) (43). Ces énergies d'irradiation par protons et par photons utilisées sont cependant assez éloignées des énergies utilisées habituellement en thérapeutique (de l'ordre de 65 à 250 MeV pour les protons et 6 à 18 MeV pour les photons). On retrouve une EBR (évaluée sur le taux d'apoptose) de l'irradiation par protons à une énergie de 185 MeV (énergie potentiellement utilisée en thérapeutique) située entre 0,7 et 0,9 pour les lymphocytes T CD8+ et entre 0,9 et 1,4 pour les lymphocytes T CD4+ comparée à une irradiation par photons X à une énergie de 300 KeV (44). Ces comparaisons doivent être interprétées avec précaution en fonction de l'énergie (300 KeV à 6-18 MeV).

D'un point de vue physique dosimétrique, l'irradiation par protons permettrait une épargne du système immunitaire par ses propriétés balistiques en irradiant moins de tissus sains contenant des lymphocytes, favorisant la synergie avec l'immunothérapie (45). Un modèle de simulation physique 4D de la circulation sanguine et notamment des lymphocytes au niveau cérébral montre que la délivrance de dose en irradiation par protons est moindre que l'irradiation en X et permettrait de mieux épargner les lymphocytes circulants au niveau cérébral (46).

Impact pronostique de la lymphopénie

[Lymphopénie radioinduite et survie des patients.](#)

La lymphopénie radioinduite est associée avec une moins bonne survie globale chez des patients atteints de cancers solides tels que les glioblastomes, les cancers ORL, les cancers broncho-pulmonaires, les cancers du pancréas et les cancers de l'œsophage (47). La lymphopénie radioinduite est également associée à une moins bonne survie sans progression dans différents cancers et notamment dans les cancers de la sphère ORL (28).

[Lymphopénie radioinduite et immunothérapie.](#)

Les taux de réponses des immunothérapies par inhibiteurs de *check points* (ICI) sont de l'ordre de 50 % dans les mélanomes et cancers spinocellulaires, 20 % dans les cancers pulmonaires, cancers du rein, 13 % dans les cancers ORL. Une étude de Dielh et al décrit que la réponse à l'immunothérapie anti PD-1 est moins efficace chez des patients atteints de cancers solides présentant une lymphopénie persistante induite par de précédents traitements (48). Un taux de lymphocytes inférieur à 600/mm³ est significativement associé à une moins bonne survie sans progression chez les patients atteints de cancer ORL traités par immunothérapie anti PD-1 (49). La lymphopénie induite par la radiothérapie chez des patients atteints de cancer solide métastatique traités par immunothérapie anti PD-1 est associée à une moins bonne survie sans progression et une moins bonne survie globale (50). Cependant, cette relation entre lymphopénie et réponse à l'immunothérapie est encore débattue et des études tendent à ne pas montrer, au contraire, d'association, entre la lymphopénie, même profonde, et l'efficacité de l'immunothérapie (51). La lymphopénie radique n'est donc pas une contre-indication à l'immunothérapie chez un patient atteint d'un cancer solide. Des études complémentaires seront nécessaires.

Modulation de la lymphopénie radique

[Adaptations de la radiothérapie](#)

Certaines techniques de radiothérapie diminuent les volumes sains irradiés et notamment les sites riches en lymphocytes tels que la moelle osseuse, le thymus, ou les ganglions lymphatiques. La SBRT par ses gradients de dose abrupts et, plus encore, la protonthérapie (37) par ses propriétés balistiques permettent ainsi une épargne lymphocytaire relative par rapport à laa RCMI. La diminution de l'étalement avec un hypofractionnement des traitements permet également d'atténuer la survenue d'une lymphopénie (22).

Des traitements radioamplificateurs par des nanoparticules, qui n'augmentent l'effet de l'irradiation qu'au sein de la tumeur, sans toxicité en dehors de la zone irradiée (52) peuvent être intéressants en permettant de diminuer la dose délivrée dans les tissus sains.

Restauration médicamenteuse des taux de lymphocytes

Les cytokines IL-2, IL-7 et IL-15 jouent un rôle important dans le développement, la prolifération et la survie des lymphocytes T. L'IL-2 sont associées à la radiothérapie dans un essai clinique chez les patients atteints de mélanome ou de cancer rénal (NCT01884961). L'administration d'IL-7 chez des patients augmente le taux de lymphocytes T CD8+ et T CD4+ et diminue le taux de lymphocytes T reg CD4+ (Rosenberg et al., 2006). L'administration d'IL-7 et d'IL-15 lors de la radiothérapie pourrait s'avérer une option afin de restaurer une lymphopénie radioinduite. L'injection d'IL-15 pouvant stimuler la prolifération lymphocytaire est actuellement administrée dans un essai clinique de phase I afin de déterminer la toxicité chez des patients atteints de cancer rénal ou de mélanome (53). A notre connaissance, il n'y a pour l'heure pas d'essais d'administration d'IL-15 ou d'IL-7 en concomitant d'une radiothérapie.

Conclusion

La radiothérapie induit des variations significatives et durables des populations lymphocytaires, avec des spécificités selon les types lymphocytaires et les modalités d'irradiation. Elle peut avoir des effets délétères sur la réponse immunitaire en réduisant le nombre de lymphocytes T CD4+ helper et T CD8+ cytotoxiques dans la tumeur et dans la circulation générale. Le rôle des lymphocytes étant crucial dans le contrôle tumoral, et une lymphopénie ayant été montrée délétère dans plusieurs modèles tumoraux, il apparaît important de contrôler cette lymphopénie radioinduite. Le choix d'une modalité d'irradiation peut permettre de réduire le risque de lymphopénie dans le cadre des traitements oncologiques

conventionnels ou d'immunothérapie afin de favoriser de meilleures réponses antitumorales chez les patients. D'autre part, il pourrait être intéressant de développer de nouvelles approches pharmacologiques efficaces pour améliorer la reconstitution lymphocytaire.

Bibliographie

1. Vrisekoop N, den Braber I, de Boer AB, Ruiters AFC, Ackermans MT, van der Crabben SN, et al. Sparse production but preferential incorporation of recently produced naive T cells in the human peripheral pool. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22 avr 2008;105(16):6115-20.
2. Westera L, Drylewicz J, den Braber I, Mugwagwa T, van der Maas I, Kwast L, et al. Closing the gap between T-cell life span estimates from stable isotope-labeling studies in mice and humans. *Blood*. 26 sept 2013;122(13):2205-12.
3. Boyman O, Létourneau S, Krieg C, Sprent J. Homeostatic proliferation and survival of naïve and memory T cells. *Eur J Immunol*. août 2009;39(8):2088-94.
4. Belka C, Ottinger H, Kreuzfelder E, Weinmann M, Lindemann M, Lepple-Wienhues A, et al. Impact of localized radiotherapy on blood immune cells counts and function in humans. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. févr 1999;50(2):199-204.
5. Davuluri R, Jiang W, Fang P, Xu C, Komaki R, Gomez DR, et al. Lymphocyte Nadir and Esophageal Cancer Survival Outcomes After Chemoradiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 2017;99(1):128-35.
6. Durdik M, Kosik P, Kruzliakova J, Jakl L, Markova E, Belyaev I. Hematopoietic stem/progenitor cells are less prone to undergo apoptosis than lymphocytes despite similar DNA damage response. *Oncotarget*. 25 juill 2017;8(30):48846-53.
7. Belloni P, Meschini R, Czene S, Harms-Ringdahl M, Palitti F. Studies on radiation-induced apoptosis in G0 human lymphocytes. *Int J Radiat Biol*. août 2005;81(8):587-99.
8. Nakamura N, Kusunoki Y, Akiyama M. Radiosensitivity of CD4 or CD8 Positive Human T-Lymphocytes by an in Vitro Colony Formation Assay. *Radiat Res*. 1 août 1990;123(2):224-7.
9. Kushiro J, Nakamura N, Kyoizumi S, Nishiki M, Dohi K, Akiyama M. Absence of correlations between radiosensitivities of human T-lymphocytes in G0 and skin fibroblasts in log phase. *Radiat Res*. juin 1990;122(3):326-32.
10. Deschavanne PJ, Fertl B. A review of human cell radiosensitivity in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 1996;34(1):251-66.
11. Green MH, Arlett CF, Cole J, Harcourt SA, Priestley A, Waugh AP, et al. Comparative human cellular radiosensitivity: III. Gamma-radiation survival of cultured skin fibroblasts and resting T-lymphocytes from the peripheral blood of the same individual. *Int J Radiat Biol*. mars 1991;59(3):749-65.

12. Verastegui EL, Morales RB, Barrera-Franco JL, Poitevin AC, Hadden J. Long-term immune dysfunction after radiotherapy to the head and neck area. *Int Immunopharmacol.* août 2003;3(8):1093-104.
13. Nguyen HQ, Belkacemi Y, Mann C, Hoffschir F, Kerbrat S, Surenaud M, et al. Human CCR6+ Th17 Lymphocytes Are Highly Sensitive to Radiation-Induced Senescence and Are a Potential Target for Prevention of Radiation-Induced Toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2 nov 2019;
14. Rotstein S, Blomgren H, von Stedingk LV, Petrini B, Wasserman J, Baral E. Long-term effects on the immune system following local irradiation for breast cancer. Pokeweed mitogen induced immunoglobulin secretion by blood lymphocytes and serum immunoglobulin levels. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* juin 1985;11(2):137-41.
15. Sfikakis PP, Gourgoulis GM, Mouloupoulos LA, Kouvatseas G, Theofilopoulos AN, Dimopoulos MA. Age-related thymic activity in adults following chemotherapy-induced lymphopenia. *Eur J Clin Invest.* juin 2005;35(6):380-7.
16. Cottier H, Cronkite EP, Jansen CR, Rai KR, Singer S, Sipe CR. Studies on Lymphocytes. III. Effects of Extracorporeal Irradiation of the Circulating Blood upon the Lymphoreticular Organs in the Calf. *Blood.* 1 sept 1964;24(3):241-53.
17. Yovino S, Kleinberg L, Grossman SA, Narayanan M, Ford E. The etiology of treatment-related lymphopenia in patients with malignant gliomas: modeling radiation dose to circulating lymphocytes explains clinical observations and suggests methods of modifying the impact of radiation on immune cells. *Cancer Invest.* févr 2013;31(2):140-4.
18. Terrones-Campos C, Ledergerber B, Vogelius IR, Specht L, Helleberg M, Lundgren J. Lymphocyte Count Kinetics, Factors Associated with the End-of-Radiation-Therapy Lymphocyte Count, and Risk of Infection in Patients with Solid Malignant Tumors Treated with Curative-Intent Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2019;105(4):812-23.
19. Ellsworth SG. Field size effects on the risk and severity of treatment-induced lymphopenia in patients undergoing radiation therapy for solid tumors. *Adv Radiat Oncol.* déc 2018;3(4):512-9.
20. Tang C, Liao Z, Gomez D, Levy L, Zhuang Y, Gebremichael RA, et al. Lymphopenia association with gross tumor volume and lung V5 and its effects on non-small cell lung cancer patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2014;89(5):1084-91.
21. Rudra S, Hui C, Rao YJ, Samson P, Lin AJ, Chang X, et al. Effect of Radiation Treatment Volume Reduction on Lymphopenia in Patients Receiving Chemoradiotherapy for Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 2018;101(1):217-25.
22. Crocenzi T, Cottam B, Newell P, Wolf RF, Hansen PD, Hammill C, et al. A hypofractionated radiation regimen avoids the lymphopenia associated with neoadjuvant chemoradiation therapy of borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Immunother Cancer.* 2016;4:45.
23. Blum KS, Pabst R. Lymphocyte numbers and subsets in the human blood. Do they mirror the situation in all organs? *Immunol Lett.* 15 janv 2007;108(1):45-51.
24. Lin AJ, Rao YJ, Chin R-I, Campian J, Mullen D, Thotala D, et al. Post-operative radiation effects on lymphopenia, neutrophil to lymphocyte ratio, and clinical outcomes in palatine tonsil cancers. *Oral Oncol.* nov 2018;86:1-7.

25. Schad MD, Dutta SW, Muller DM, Wijesooriya K, Showalter TN. Radiation-related Lymphopenia after Pelvic Nodal Irradiation for Prostate Cancer. *Adv Radiat Oncol.* juin 2019;4(2):323-30.
26. Stjernswärd J, Jondal M, Vánky F, Wigzell H, Sealy R. Lymphopenia and change in distribution of human B and T lymphocytes in peripheral blood induced by irradiation for mammary carcinoma. *Lancet Lond Engl.* 24 juin 1972;1(7765):1352-6.
27. Chadha AS, Liu G, Chen H-C, Das P, Minsky BD, Mahmood U, et al. Does Unintentional Splenic Radiation Predict Outcomes After Pancreatic Cancer Radiation Therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 2017;97(2):323-32.
28. Campian JL, Sarai G, Ye X, Marur S, Grossman SA. Association between severe treatment-related lymphopenia and progression-free survival in patients with newly diagnosed squamous cell head and neck cancer. *Head Neck.* déc 2014;36(12):1747-53.
29. Cho O, Oh Y-T, Chun M, Noh O-K, Hoe J-S, Kim H. Minimum absolute lymphocyte count during radiotherapy as a new prognostic factor for nasopharyngeal cancer. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E1061-1067.
30. Ellsworth S, Balmanoukian A, Kos F, Nirschl CJ, Nirschl TR, Grossman SA, et al. Sustained CD4+ T cell-driven lymphopenia without a compensatory IL-7/IL-15 response among high-grade glioma patients treated with radiation and temozolomide. *Oncoimmunology.* 1 janv 2014;3(1):e27357.
31. Badalamenti G, Fanale D, Incorvaia L, Barraco N, Listì A, Maragliano R, et al. Role of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with solid tumors: Can a drop dig a stone? *Cell Immunol.* 30 janv 2018;
32. Boivin G, Kalambaden P, Faget J, Rusakiewicz S, Montay-Gruel P, Meylan E, et al. Cellular Composition and Contribution of Tertiary Lymphoid Structures to Tumor Immune Infiltration and Modulation by Radiation Therapy. *Front Oncol.* 2018;8:256.
33. Campian JL, Ye X, Brock M, Grossman SA. Treatment-related lymphopenia in patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Cancer Invest.* mars 2013;31(3):183-8.
34. Miljković MD, Grossman SA, Ye X, Ellsworth S, Terezakis S. Patterns of Radiation-Associated Lymphopenia in Children with Cancer. *Cancer Invest.* 2016;34(1):32-8.
35. Gustafson MP, Bornschlegl S, Park SS, Gastineau DA, Roberts LR, Dietz AB, et al. Comprehensive assessment of circulating immune cell populations in response to stereotactic body radiation therapy in patients with liver cancer. *Adv Radiat Oncol.* déc 2017;2(4):540-7.
36. Wild AT, Herman JM, Dholakia AS, Moningi S, Lu Y, Rosati LM, et al. Lymphocyte-Sparing Effect of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2016;94(3):571-9.
37. Fang P, Shiraishi Y, Verma V, Jiang W, Song J, Hobbs BP, et al. Lymphocyte-Sparing Effect of Proton Therapy in Patients with Esophageal Cancer Treated with Definitive Chemoradiation. *Int J Part Ther.* 2018;4(3):23-32.
38. Routman DM, Whitaker TJ, Day CN, Harmsen WS, Neben-Wittich MA, Haddock MG, et al. Predictors of lymphopenia in esophageal cancer patients receiving photon or proton radiation therapy: A dosimetric analysis. *J Clin Oncol.* 29 janv 2019;37(4_suppl):147-147.

39. Routman DM, Garant A, Lester SC, Day CN, Harmsen WS, Sanheuzza CT, et al. A Comparison of Grade 4 Lymphopenia With Proton Versus Photon Radiation Therapy for Esophageal Cancer. *Adv Radiat Oncol.* mars 2019;4(1):63-9.
40. Shiraishi Y, Fang P, Xu C, Song J, Krishnan S, Koay EJ, et al. Severe lymphopenia during neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer: A propensity matched analysis of the relative risk of proton versus photon-based radiation therapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2018;128(1):154-60.
41. Miszczyk J, Rawojć K, Panek A, Borkowska A, Prasanna PGS, Ahmed MM, et al. Do protons and X-rays induce cell-killing in human peripheral blood lymphocytes by different mechanisms? *Clin Transl Radiat Oncol.* févr 2018;9:23-9.
42. Gueulette J, Slabbert JP, Böhm L, De Coster BM, Rosier JF, Octave-Prignot M, et al. Proton RBE for early intestinal tolerance in mice after fractionated irradiation. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* nov 2001;61(2):177-84.
43. Rimpl GR, Schmid E, Braselmann H, Bauchinger M. Chromosome aberrations induced in human lymphocytes by 16.5 MeV protons. *Int J Radiat Biol.* déc 1990;58(6):999-1007.
44. Radojcic M, Crompton NE. Age dependence of T-lymphocyte apoptosis induced by high-energy proton exposure. *Radiat Environ Biophys.* juin 2001;40(2):131-5.
45. Lee HJ, Zeng J, Rengan R. Proton beam therapy and immunotherapy: an emerging partnership for immune activation in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* avr 2018;7(2):180-8.
46. Hammi A, Paganetti H, Grassberger C. 4D blood flow model for dose calculation to circulating blood and lymphocytes. *Phys Med Biol.* 2 mars 2020;65(5):055008.
47. Venkatesulu BP, Mallick S, Lin SH, Krishnan S. A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 mars 2018;123:42-51.
48. Diehl A, Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee E, Grossman SA. Relationships between lymphocyte counts and treatment-related toxicities and clinical responses in patients with solid tumors treated with PD-1 checkpoint inhibitors. *Oncotarget.* 26 déc 2017;8(69):114268-80.
49. Ho WJ, Yarchoan M, Hopkins A, Mehra R, Grossman S, Kang H. Association between pretreatment lymphocyte count and response to PD1 inhibitors in head and neck squamous cell carcinomas. *J Immunother Can cer.* 31 août 2018;6(1):84.
50. Pike LRG, Bang A, Mahal BA, Taylor A, Krishnan M, Spektor A, et al. The Impact of Radiation Therapy on Lymphocyte Count and Survival in Metastatic Cancer Patients Receiving PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 janv 2019;103(1):142-51.
51. Sun R, Champiat S, Dercle L, Aspeslagh S, Castanon E, Limkin EJ, et al. Baseline lymphopenia should not be used as exclusion criteria in early clinical trials investigating immune checkpoint blockers (PD-1/PD-L1 inhibitors). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;84:202-11.
52. Calugaru V, Magné N, Hérault J, Bonvalot S, Le Tourneau C, Thariat J. [Nanoparticles and radiation therapy]. *Bull Cancer (Paris).* janv 2015;102(1):83-91.

53. Conlon KC, Lugli E, Welles HC, Rosenberg SA, Fojo AT, Morris JC, et al. Redistribution, Hyperproliferation, Activation of Natural Killer Cells and CD8 T Cells, and Cytokine Production During First-in-Human Clinical Trial of Recombinant Human Interleukin-15 in Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 1 janv 2015;33(1):74-82.

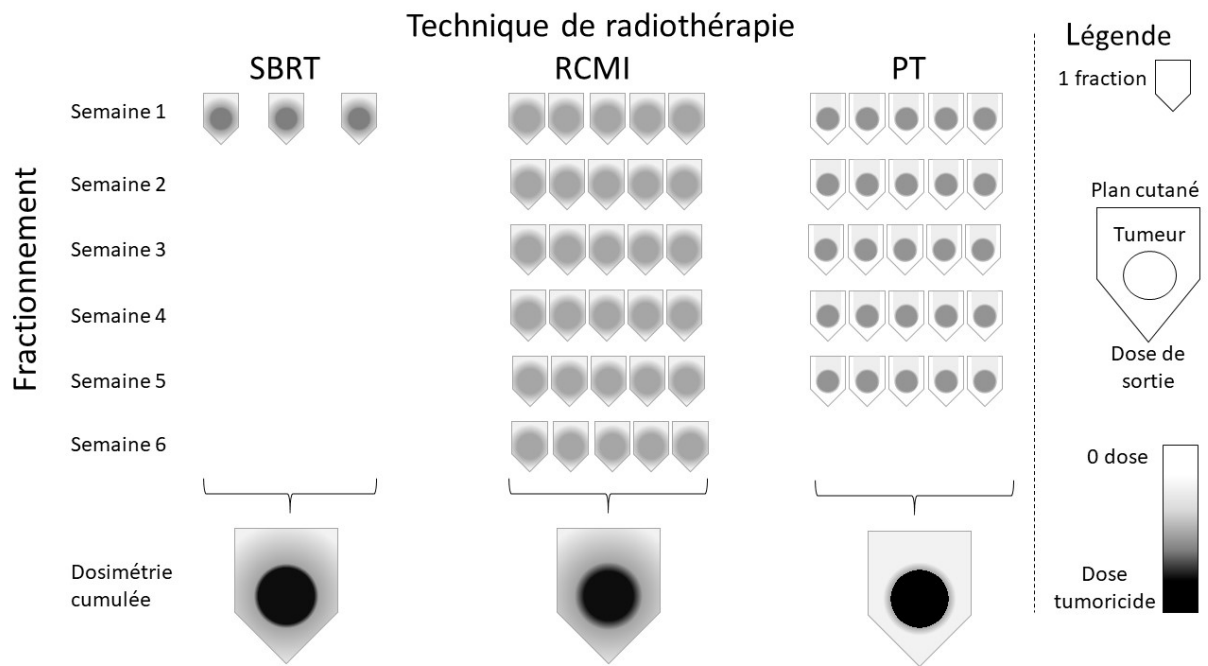


Figure 1: représentation schématique des caractéristiques (distribution de dose et fractionnement) des principales modalités de radiothérapie actuelles

Légende : SBRT : radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée ; RCMI: RadioThérapie conformationnelle avec modulation d'intensité statique ou rotationnelle normofractionnée; PT: protonthérapie normofractionnée

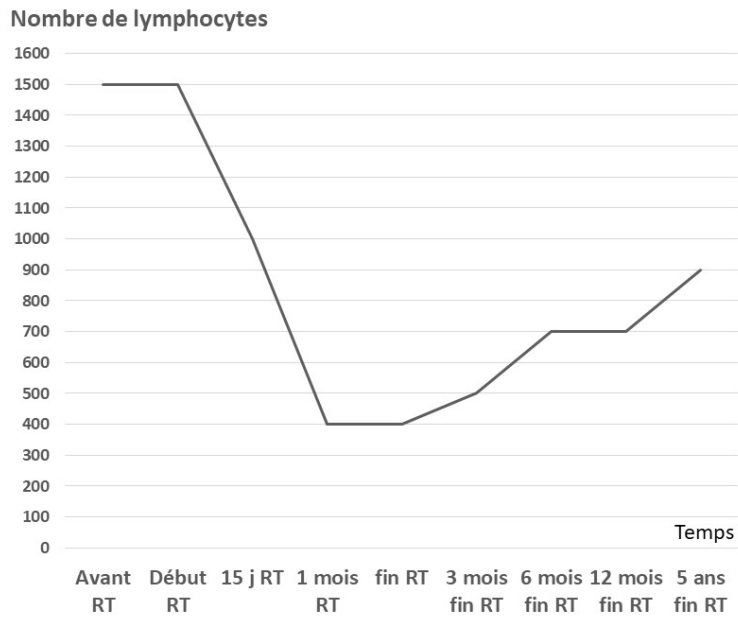


Figure 2 : Exemple de cinétique de la lymphopénie radio induite chez un patient ORL traité par radiothérapie (RT) à la dose de 70 Gy en 35 fractions de 2 Gy.

Légende : RT radiothérapie, en ordonnée, nombre de lymphocytes absolu par mm³

Tableau : survenue de la lymphopénie selon le site tumoral irradié et le schéma de radiothérapie.

Type de tumeur	Schéma d'irradiation	Traitement systémique en association avec la RT	Localisation de l'irradiation	Site à contenu lymphocytaire irradié	Délai d'apparition de la lymphopénie	Nadir ALC et délai d'apparition après premier jour d'irradiation	Ref
ORL	- 70 Gy en 35 fr de 2 Gy sur 7 semaines - 66 Gy en 33 fr de 2 Gy en post opératoire sur 7 semaines	Platines (cisplatine/ carboplatine)	Sphère ORL Région cervicale	Ganglions lymphatiques cervicaux et sus claviculaires Moelle osseuse cervicale	15 j à 3 semaines	ALC médian à 320 cellules/mm ³ à 2 mois pour HPV+ ALC médian à 550 cellules/mm ³ pour HPV- (28) ALC médian à 435 cellules/mm ³ dont lymphocytes T à 226 cellules/mm ³ à 5 semaines (12) Moyenne inférieure à 500 cellules/mm ³ à 3 semaines (24) ALC médian à 224 cellules/mm ³ entre 20 et 50 j (29)	(12, 24, 28, 29)
Œsophage	- 41,4 Gy en 23 fr ou 45 Gy en 25 fr ou 50,4 Gy en 28 fr de 1,8 Gy sur 5 à 6 semaines RT en X ou protons.	Platines (carbo-platine/oxaliplatine) Paclitaxel 5 Fu	Œsophage et aire ganglionnaires sus claviculaires, médiastino-hilaires, coeliomésentériques	Ganglions lymphatiques sus claviculaires, médiastino-hilaires, coeliomésentériques Canal thoracique Gros vaisseaux (Aorte descendante) Coeur Moelle osseuse rachidienne cervicodorsale		45% patients ALC < 500 cellules/mm ³ entre 1 et 2 mois	(37, 38)
Poumon	- 54 à 66 Gy en 27 à 33 fr de 2 Gy sur 6 à 7 semaines	Platines (cisplatine/ carboplatine) Paclitaxel Gemcitabine	Poumon Aires ganglionnaires médiastino-hilaires	Volumes sanguin pulmonaire Nœuds lymphatiques pulmonaires Si atteinte centrale ou médiastino-hilaire :		ALC médian à 480 cellules/mm ³ à 2 mois	(20, 33)

				Ganglions médiastino-hilaires Canal thoracique Gros vaisseaux (Aorte descendante) Cœur			
Glioblastome	- 60 Gy en 30 fr de 3 Gy sur 6 semaines	Témozolomi de corticoïdes	Localisation cérébrale du glioblastome	volume sanguin cérébral Moelle du crane	6 semaines	Entre 15,5% pour RT à volume limitée et 33,8% de grade 3-4 à 3 mois	(21)
Séminome testiculaire	26 Gy en 13 fr de 2 Gy sur 3 semaines	Aucun	Aire ganglionnaire lomboaortique	Ganglions lomboaortiques Moelle osseuse rachidienne lombaire	11 j	ALC moyen de 462 cellules/mm ³ à 21 jours	(4)
Pancréas	CRT 50,4 Gy en 28 fr de 1,8 Gy sur 6 semaines SBRT à 33 Gy en 5 fr de 6.6 × Gy	5 Fu Gemcitabine Aucun avec SBRT	Pancréas et aires ganglionnaires mésentériques et cœliaques	Ganglions mésentériques et cœliaques Gros vaisseaux (aorte abdominale)		ALC médian à 358 cellules/mm ³ à 1 mois pour CRT ALC médian à 690 cellules/mm ³ à 1 mois pour SBRT	(36)
Col de l'utérus	50 Gy en 25 fr de 2 Gy sur 5 semaines	Platines (cisplatine/ carboplatine)	Utérus, aires ganglionnaires iliaques	Ganglions iliaques Moelle osseuse du bassin	20 j	ALC médian à 300 cellules/mm ³ à 5 semaines (12)	(12)

Fr = fraction ; RT = radiothérapie ; SBRT = radiothérapie stéréotaxique ; CRT = radiochimiothérapie ; ALC = absolute lymphocyte count (taux de lymphocyte)