

Les futures générations d'anticorps modulateurs des points de contrôle de la réponse immunitaire

Nathalie Bonnefoy¹, Daniel Olive², Bernard Vanhove³

► Les points de contrôle du système immunitaire sont des systèmes moléculaires qui complètent les processus déclenchés par la reconnaissance antigénique en contrôlant l'inhibition ou l'activation des lymphocytes et des cellules myéloïdes, notamment celle des lymphocytes T régulateurs (Treg), permettant ainsi de combiner réponses immunes et maintien de la tolérance au soi. En cancérologie, l'inhibition de points de contrôle inhibiteurs vise à amplifier les réponses immunitaires existantes dirigées contre les tumeurs. Parmi ces points de contrôle inhibiteurs, dont des antagonistes sont en utilisation clinique, se trouvent CTLA-4 (*cytolytic T-lymphocyte-associated antigen 4* ou CD152), PD-1 (*programmed cell death 1*, ou CD279), PD-L1 (*programmed cell death-ligand 1*, ou CD274), LAG-3 (*Lymphocyte-activation gene 3*, ou CD223), TIM3 (*T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3*), TIGIT (*T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains*), VISTA (*V-domain Ig suppressor of T cell activation*), ou B7/H3 (ou CD276). La stimulation de points de contrôle activateurs tels que les molécules de co-activation CD28, CD137 (aussi appelé 4-1BB), OX40 [aussi appelé *tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4* (TNFRSF4)], GITR (*Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor family-related protein*) ou CD40, est également testée en cancérologie, le plus souvent en combinaison avec un antagoniste de point de contrôle inhibiteur. Dans les maladies auto-immunes et inflammatoires, des antagonistes de points de contrôle activateurs (CD28, CD40) et des agonistes de points de contrôle inhibiteurs (LAG-3) sont également à l'essai. Dans cette revue, nous mettons l'accent sur certains modulateurs de points de contrôle pour lesquels le mécanisme d'action a été particulièrement étudié. Cette description ne pouvant être exhaustive, nous avons regroupé dans le *Tableau I*



¹IRCM, Inserm, Université de Montpellier, ICM, Montpellier, F-34298 France.

²Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM), Inserm U1068, CNRS UMR 7258, Aix-Marseille Université et Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France.

³Centre de recherche en transplantation et immunologie (CRTI) UMR1064, Inserm, Université de Nantes, Nantes, 44093, France.

Bernard.Vanhove@univ-nantes.fr

l'ensemble des anticorps monoclonaux (AcM) ou protéines recombinantes en usage clinique à notre connaissance, modulant l'action d'un point de contrôle du système immunitaire. ◀

La co-stimulation lymphocytaire T CD28/CTLA4 - CD80/CD86/ICOSL

La co-stimulation du lymphocyte T est gouvernée par plus d'une cinquantaine de paires de récepteurs-ligands, que l'on regroupe en molécules de co-stimulation et molécules de co-inhibition. Les premières possèdent généralement un domaine intracellulaire de type *immunotyrosine-based activation motif* (ITAM) et fonctionnent en recrutant des kinases qui vont amplifier les signaux conduisant à l'expression de gènes cibles. Les secondes possèdent généralement un domaine intracellulaire de type *immunotyrosine-based inhibitory motif* (ITIM) et fonctionnent en recrutant des phosphatases qui bloquent les signaux d'activation, en régulant la motilité des cellules, et en modulant l'expression de leurs ligands. Parmi les premières paires de récepteurs/

ligands identifiés se trouvent la molécule de co-stimulation CD28 et la molécule de co-inhibition CTLA-4, toutes deux exprimées par le lymphocyte T et se partageant les ligands communs CD80/CD86 portés par les cellules présentatrices d'antigène (APC).

Ce système moléculaire fonctionne comme un rhéostat régulant l'activité des lymphocytes T effecteurs (Teff) et régulateurs (Treg). Après liaison à l'un de ses ligands, CD28 induit une signalisation dans le lymphocyte T via les voies PI3K (phosphoinositide 3-kinase) et Akt (*Ak transforming*, ou protéine kinase B) et conduit à la différenciation, la prolifération et à la survie des lymphocytes T. En inhibant FoxO (*forkhead transcription factors of the O class*), le signal CD28 bloque aussi l'activité suppressive des lymphocytes Treg périphériques. CTLA-4, exprimé par les effecteurs T dans les heures suivant une première rencontre avec un antigène, et constitutivement exprimé par les lymphocytes Treg, ne possède pas de séquence ITIM consensus mais recrute néanmoins les phosphatases PP2A (protéine phosphatase 2) et SHP-2 (*Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2*), inhibant les signaux d'activation transmis par le TCR (T cell receptor) et par CD28. CTLA-4 inhibe également (et peut-être principalement) la réponse immune de manière extrinsèque, en rétablissant la motilité cellulaire bloquée par le signal TCR, en éliminant par transendocytose la molécule CD80 de la surface des APC et en renforçant les fonctions suppressives des lymphocytes Treg (résumé dans [1]).

Ce système de co-stimulation/co-inhibition piloté par les interactions CD80/CD86/ICOSL avec CD28 et CTLA-4 a été parmi les premiers ciblés par des anticorps ou molécules recombinantes pour obtenir un effet thérapeutique :

- Le domaine de liaison extracellulaire de CTLA-4 fusionné à une région Fc d'immunoglobuline (CTLA4-Ig) a d'abord été utilisé pour traiter des maladies auto-immunes (abatacept, Orencia®) puis dans la prévention de rejet de greffes allogéniques en transplantation (belatacept, Nulojix®). Son utilisation vise à bloquer l'interaction de CD28 avec les molécules CD80 et CD86 par compétition pour la fixation à ces dernières, CTLA-4 possédant une affinité pour celles-là plus forte que CD28. D'autres versions de CTLA4-Ig ont été développées ultérieurement, notamment le MAXY-4 qui présente une affinité encore plus élevée pour ses ligands, ainsi que l'ASP2409 [2] qui possède un tropisme pour CD86, ligand préférentiel de CD28. Cependant, les molécules CTLA4-Ig, si elles bloquent le signal CD28, entrent également en compétition avec les interactions CTLA-4/CD80, privant ainsi le système du bras « co-inhibition » et compromettant l'activité suppressive des lymphocytes Treg.
- Des anticorps monovalents antagonistes de CD28 ont par la suite été développés (FR104 et lulizumab pegol), présentant l'avantage, démontré dans des études pré-cliniques, de bloquer la co-stimulation CD80/86-CD28 et ICOSL-CD28 sans inhiber la co-inhibition CD80-CTLA-4 et CD80-PDL-1 [3]. Cela permet un renforcement de l'inhibition des lymphocytes Teff et un maintien de l'activité suppressive des Treg. Ces molécules sont actuellement en développement clinique dans des essais de phase I ou II dans des maladies auto-immunes et en transplantation.
- Un anticorps anti-CD80 (galiximab) bloque l'interaction CD80-CD28 sans inhiber celle entre CD80 et CTLA-4. Il pourrait donc constituer un antagoniste immunosuppresseur présentant des avantages com-

parables au FR104 et au lulizumab pegol, c'est-à-dire bloquer la co-stimulation sans altérer la co-inhibition. Cet anticorps induit cependant une multimérisation de CD80 et s'avère cytotoxique pour les cellules cibles, par un mécanisme de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC). CD80 étant exprimé par les cellules tumorales de lymphomes de Hodgkin et de lymphomes à cellules B matures, le galiximab est en développement dans ces indications.

- Rendus célèbres par les premiers succès cliniques dans le mélanome dès 2010 [4] et par l'attribution du prix Nobel de physiologie ou médecine à James Allison (ainsi qu'à Tasuko Honjo pour la découverte de la molécule PD-1) en 2018, les anticorps anti-CTLA-4 ont été conçus pour bloquer le signal de co-inhibition transmis par CTLA-4, agissant donc comme un inhibiteur de point de contrôle. Il apparaît cependant que le mécanisme d'action des anticorps anti-CTLA-4 est complété par la déplétion par ADCC des lymphocytes Treg qui expriment CTLA-4 [5]. Ce double mécanisme d'action porté par le trémélimumab et l'ipilimumab entraîne, en combinaison avec la chimiothérapie, une reprise de la réponse cellulaire T exerçant une activité anti-tumorale chez une partie des patients souffrant de mélanome métastatique, de carcinome rénal ou de cancer colorectal métastatique [présentant une forte instabilité des microsatellites (MSI) ou déficients en mécanismes de réparation].

- La fonction de co-stimulation de CD28 a également été utilisée pour le développement d'anticorps superagonistes (TGN1412, théralizumab ou TAB-08 [6]) qui, s'ils se sont avérés toxiques à la dose de 0,1 mg/Kg en entraînant la libération massive de cytokines inflammatoires par l'intégralité du compartiment T, peuvent être utilisés à doses moindres (0,001 mg/Kg) pour stimuler les lymphocytes T. Une étude de phase Ib dans les cancers avancés est en cours (NCT03006029). La molécule peut également être utilisée à des doses encore plus faibles (moins de 10 µg/dose) pour amplifier sélectivement les lymphocytes Treg dans le but d'obtenir une activité pharmacologique anti-inflammatoire et suppressive. Une étude clinique de phase II, dont la publication des résultats est attendue prochainement, a été réalisée dans la polyarthrite rhumatoïde (NCT01990157).

L'activation des cellules de l'immunité innée

Deux grandes populations cellulaires sont déjà ciblées à des fins d'immunomodulation ou vont l'être rapidement : les *innate lymphoid cells* (ILC) et les lymphocytes T gamma delta (Tγδ). Ces deux types cellulaires font

partie des effecteurs tissulaires qui sont impliqués dans l'ensemble des réponses anti-infectieuses ou anti-tumorales, ainsi que dans le contrôle de l'homéostasie et de l'intégrité tissulaire.

Les ILC ont été identifiés pour leur rôle dans le contrôle des réponses anti-leucémiques dès 1999 et dans l'ensemble des cancers en 2000 [7]. Ces travaux ont servi de base à la plupart des stratégies d'activation des cellules NK (*natural killer*). Les ILC comprennent plusieurs sous-populations. La première population identifiée, qui correspond aux cellules NK, est pourvue de fonctions cytotoxiques et de production de cytokines, en particulier l'IFN- γ (interféron gamma) et le TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) qui sont produits en l'absence de pré-activation. Cette population peut être identifiée comme celle d'ILC cytotoxiques. Elle est caractérisée par la reconnaissance de ligands induits par le stress, les dommages à l'ADN et les infections virales. Elle est, depuis son identification dans les années 1970, puis les premiers travaux montrant son rôle anti-leucémique, la population qui fait l'objet des stratégies d'immunomodulation les plus développées. Les autres populations, ILC1, ILC2, ILC3 ont des fonctions auxiliaires, avec la production de cytokines : IFN- γ (ILC1), IL(interleukine)-13 et IL-5 (ILC2). Les ILC3 exprimant le NCR (*natural cytotoxicity receptor*) sécrètent de l'IL-22. Les ILC3 dépourvues de NCR produisent de l'IL-17A et du TNF- α . Ces populations ne sont pas encore ciblées dans des essais cliniques.

Deux populations de cellules NK peuvent être distinguées selon leur expression de CD56 : les cellules NK CD56^{dim} et les cellules NK CD56^{bright}. Cette dernière population est essentiellement présente dans les tissus normaux et les tissus tumoraux. Les cellules CD56^{dim} sont dotées de capacité cytotoxique et expriment CD16a (le Rf γ IIIa, récepteur de type IIIa de la région Fc des immunoglobulines G) alors que les cellules CD56^{bright} produisent des cytokines et des chimiokines. Les cellules NK sont à l'origine d'une cytotoxicité naturelle par reconnaissance de ligands présents à la surface de cellules infectées ou tumorales [7]. Leurs altérations sont fréquentes chez les patients atteints de cancers [8]. Les récepteurs principaux sont les NCR (NKp46, NKp30 et NKp44), NKG2D (*Natural killer group 2 member D*) et DNAM-1 (*DNAX Accessory Molecule-1* ou CD226). L'anticorps complexé à son antigène se fixe au Rf γ IIIa des cellules NK via sa région Fc, ce qui induit un signal d'activation fort conduisant à une cytotoxicité de type ADCC. Les cellules NK sont naturellement inhibées par des récepteurs qui, soit reconnaissent les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I), soit correspondent à des points de contrôle inhibiteurs. Trois types de récepteurs reconnaissent les molécules du CMH-I : les KIR (*killer immunoglobulin receptors*), CD94/NKG2A et ILT2 (*Ig-like transcript 2*)/CD85j/LIRB1 (*Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 1*). Les inhibiteurs de points de contrôle (checkpoint inhibiteurs ou CPI) PD-1, TIM-3, LAG-3 et TIGIT sont présents sur les cellules NK. TIGIT est un récepteur inhibiteur qui reconnaît les mêmes ligands que le récepteur activateur DNAM-1, les molécules *polyomavirus receptor* et *Nectin-2*. TIGIT donc va entrer en compétition avec ces ligands pour entraîner l'activation ou l'inhibition des cellules NK.

L'augmentation pharmacologique des fonctions des cellules NK en cancérologie repose sur la modulation de récepteurs inhibiteurs, sur la manipulation des CPI, ainsi que sur l'utilisation optimale de leur

capacité d'ADCC, sur l'apport de cytokines et, enfin, sur l'utilisation d'AcM bi- ou tri-spécifiques.

Ces fonctions sont ciblées actuellement de plusieurs façons :

1) En agissant sur les récepteurs inhibiteurs pour lever une inhibition. Il s'agit dans ce cas d'un mécanisme classique de levée d'un frein fonctionnel. Trois récepteurs sont actuellement ciblés : les molécules du CMH-I, les KIR (lirilumab) et les molécules CD94/NKG2A (monalizumab).

2) Les cellules NK peuvent, dans certaines circonstances, exprimer PD-1 lors d'une infection par le cytomégalovirus (CMV) mais aussi dans des conditions pathologiques rares, comme les cancers de l'ovaire. Les anticorps anti-PD1 auraient donc une action potentielle sur les cellules NK dans ces pathologies. Ces cellules NK PD1⁺ sont essentiellement les cellules NK CD56^{dim}CD16⁺ dotées de fonctions cytotoxiques. *In vitro*, les anticorps anti-PD1 agissent en augmentant la fonction de ces cellules. Les AcM dirigés contre PD-1 et PD-L1 - pembrolizumab, nivolumab, atézolizumab, durvalumab, avélumab - sont donc potentiellement des candidats pour réguler les fonctions des cellules NK *in vivo*. TIM-3 étant exprimé par les cellules NK, l'anticorps anti-TIM-3 qui est utilisé en combinaison avec l'anticorps anti-PD-1 pour augmenter les réponses immunitaires pourrait également sur-activer les cellules NK. Il en est de même pour TIGIT, qui est aussi ciblé par des AcM thérapeutiques seul et en combinaison avec le nivolumab.

3) L'utilisation des AcM afucosylés, peu fucosylés, ou modifiés au niveau de leur site de glycosylation pour augmenter l'affinité de la région Fc de ces anticorps pour le Rf γ IIIa (CD16a) des cellules NK, accroît fortement leur capacité cytotoxique par ADCC. C'est le cas des AcM anti-CD20 obituzumab et ublituximab pour le traitement de lymphomes ou pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique B (LLC-B), respectivement, ou d'anticorps qui ciblent CTLA-4 afin de détruire les lymphocytes T régulateurs. À noter que le Rf γ IIIa (CD16a) présente un polymorphisme en position 158 (valine¹⁵⁸, phénylalanine¹⁵⁸)¹ qui affecte son affinité pour les IgG1 humaines, la classe d'IgG la plus utilisée pour fabriquer les anticorps thérapeutiques (les homozygotes VV étant plus affins que les homozygotes FF et les hétérozygotes FV).

4) Les cellules NK comme les lymphocytes T CD8 et $\gamma\delta$ ne survivent pas dans ce qui pourrait être appelée une « autarcie autocrine » : elles ont besoin tant pour leur survie que pour leur prolifération de cytokines se fixant aux récepteurs de la famille γc qui partagent

¹ Phénylalanine (F) ou valine (V) en position 158 de la molécule.

Cible	Dénomination Commune Internationale/ code (nom de marque)	Indication	Mécanisme d'action	Publications
CD27	Varililumab	Oncologie	Agoniste de la co-stimulation CD27, stimulant les lymphocytes T activées	[28]
CD28	FR104, lulizumab pegol	Autoimmunité, transplantation	Antagoniste sélectif de CD28/CD80-86 ; bloque la co-stimulation des lymphocytes Teff* en maintenant la fonction des lymphocytes Treg*	[29]
CD28	Théralizumab	Oncologie, autoimmunité	Active les lymphocytes Teff* à haute dose, amplifie les lymphocytes Treg* à faible dose	[6]
CD39	IPH52 ; SRF617 ; TTX-030	Oncologie	Antagoniste de CD39, restaure un microenvironnement pro-inflammatoire	[30]
CD40	Blésélumab, dacétuzumab, iscalimab, lucatumumab, ravagalimab, sélicrélumab, ténéliximab, vanalimab	Transplantation	Antagonistes de la liaison à CD40L (CD154), bloque la co-stimulation des lymphocytes T activées	[31]
CD47	Hu5F9-G4, IB1188, CC-90002, SFR231	Oncologie, tumeurs hémato-logiques	Antagoniste de l'interaction SIRPα*/CD47, stimule les cellules myéloïdes	[32]
CD70	Cusatuzumab	Oncologie	Inhibe l'interaction de co-stimulation CD70-CD27 sur les LMC*	[33]
CD73	BMS986179, IPH53, CPI-006, MED19447 ; SRF373/NZV930	Oncologie, tumeurs solides	Antagoniste de CD73, inhibe l'effet immunosuppresseur de l'adénosine	[34]
CD80/86	Abatacept (<i>Orencia</i> ®), bétatacept (<i>Nulojix</i> ®), Maxy-4, ASP2409	Polyarthrite rhumatoïde, transplantation, pathologies rénales	Inhibe les interactions CD80/CD28, mais aussi CD80/CTLA-4* ; bloque la co-stimulation des lymphocytes Teff* et la fonction des lymphocytes Treg*	[35]
CD115 (CSF1R)	Cabiralizumab, émactuzumab, lacnotuzumab, H27K15	Oncologie	Réduit la prolifération des cellules myéloïdes	[36]
CD134 (OX40)	Tavolimab	Oncologie	Agoniste du costimulateur OX40	[37]
CD137 (4-1BB)	Urélumab, utomilumab	Oncologie	Agoniste de la costimulation 4-1BB, stimulant les lymphocytes T cytotoxiques	[38]
CD152 (CTLA-4)	Ipilimumab, trémélumab	Oncologie	Inhibe les fonctions de CTLA-4 ; élimine les lymphocytes Treg	[4]

CD154 (CD40L)	Dapirolizumab pégol, ruplizumab, toralizumab	Transplantation	Antagoniste de la liaison à CD40, bloque la co-stimulation des lymphocytes T activées	[39]
CD172a (SIRPα)	B1765063	Oncologie, tumeurs solides	Antagoniste de l'interaction SIRPα/CD47, stimule les cellules myéloïdes	[40]
CD223 (LAG-3)	Rélatlimab	Mélanome	Antagoniste de la liaison au CMH-II, amplifie les lymphocytes T mémoires tissulaires	[41]
CD252 (Ox40L)	Oxélumab	Asthme	Inhibe l'interaction de Ox40L avec le co-stimulateur CD134 (Ox40/TNFRSF4*)	[42]
CD274 (PD-L1)	Durvalumab, atézolizumab, avélumab	Oncologie	Antagoniste de la liaison PD-1/PD-L1, lève l'épuisement des lymphocytes Teff* et opsonise la tumeur	[43]
CD275 (ICOS-L)	Prézalizumab	Autoimmunité, transplantation	Antagoniste de la co-stimulation ICOS*	[44]
CD276 (B7-H3)	Énoblizumab	Oncologie	Antagoniste de la fonction de B7-H3/CD276 avec son ligand (peut-être TLT-2/TREML2*) ; amplifie les réponses T	[45]
CD279 (PD-1)	Nivolumab, pembrolizumab, camrélizumab, cétrélimab, pidilizumab, spartalizumab, BCD-100, IBI308	Oncologie	Antagoniste de la liaison PD-1/PD-L1, lève l'épuisement des lymphocytes Teff*	[46]
CD278 (ICOS)	Vopratélimab	Oncologie, tumeurs solides	Agoniste de la co-stimulation ICOS*, stimulant les lymphocytes T activées et déplaçant les lymphocytes Treg*	[47]
KIR2D	Lirilumab	Oncologie	Antagoniste, amplifie les réponses des cellules NK*	[48]
TIGIT	Étigilimab, tiragotumab	Oncologie	Antagoniste, inhibe les lymphocytes Treg*	[49]

Tableau 1. Inhibiteurs et activateurs de points de contrôle du système immunitaire en développement ou usage clinique. *CTLA-4, cytolytic T-lymphocyte-associated antigen 4 ; ICOS, Inducible Co-Stimulator ; LMC, leucémie myéloïde chronique ; NK, natural killer ; TNFRSF4, Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4 ; SIRP, Signal regulatory protein ; Teff, cellule T effectrice ; Treg, cellule T régulatrice ; TLT-2/TREML2, Tremlike transcript 2 protein.



une chaîne gamma commune. Les études actuelles combinent donc les traitements par anticorps (décrits précédemment) à l'ajout de cytokines. Pour les cellules NK, l'IL-15 semble la cytokine de choix car, à la différence de l'IL-2, elle ne provoque pas l'expansion des lymphocytes Treg. Des agonistes de la voie IL-15 ont été développés.

5) En stimulant les cellules NK à l'aide d'AcM bi- ou tri-spécifiques, élaborés initialement pour diminuer la toxicité induite par les CAR-T cells (*chimeric antigen receptor T cells*), mais aussi pour cibler les tumeurs solides. Ces constructions combinent un scFv (*single-chain Fv fragment*) dirigé contre un récepteur exprimé par le lymphocyte T ou la cellule NK et un ou deux autres scFv spécifiques d'un ou deux antigènes tumoraux (BiKEs, « *bi-specific killer engagers* », et TriFlex); un des scFv peut également être remplacé par l'IL-15 (TriKEs, « *tri-specific killer engagers* »). Des molécules BiKE dirigées contre CD16 et CD19, ou CD20, CD22, CD33, CD30, l'EGFR, EpCAM (*epithelial cell adhesion molecule*), CD133, ou CD123 ont été créées. Elles sont à des niveaux différents de leur développement, de la préclinique à l'essai clinique, en particulier le TandAb (CD30-CD16, AFM13), ainsi qu'un TriFlex (CD16-BCMA-CD200).

Les lymphocytes $\gamma\delta$ ont été identifiés dans les années 1980. Leurs rôles dans les réponses anti-infectieuses ont été rapidement identifiés de même que leurs fonctions anti-tumorales. Un regain d'intérêt pour ces populations est apparu en 2015 par la mise en évidence d'une association dans la plupart des tumeurs humaines, entre leur présence dans le microenvironnement tumoral et le pronostic. Leur rôle pronostic est en effet supérieur à celui des lymphocytes T CD8 [9]. Depuis, les données se sont accumulées. Elles permettent désormais de les identifier comme une population importante à cibler par immunomodulation, ce qui a conduit à évaluer leur activité anti-tumorale au niveau pré-clinique avec des AcM, mais aussi au niveau clinique dans le cadre de thérapies cellulaires utilisant les lymphocytes $\gamma\delta$ anti-tumoraux.

Les lymphocytes $\gamma\delta$ se différencient dans le thymus et correspondent à des populations hétérogènes qui constituent un pont entre immunité innée et acquise. Ils sont caractérisés par l'expression de CD3 et d'un TCR formé des chaînes γ et δ . Chez l'homme, entre 0,5 et 15 % des cellules immunitaires CD3⁺ du sang et des tissus lymphoïdes expriment ce TCR $\gamma\delta$ et 10 à 30 % sont présents parmi les cellules CD3⁺ de l'intestin. L'activité des lymphocytes $\gamma\delta$, comme celle des cellules NK, dépend d'un équilibre entre signaux activateurs et inhibiteurs. Ces cellules expriment un grand nombre de récepteurs activateurs (NKG2D, DNAM-1) et inhibiteurs (dont PD-1, après stimulation), et comme pour les cellules NK, leur activation se traduit par une capacité de cytotoxicité et la production de cytokines inflammatoires. À la différence des chaînes α et β du TCR exprimé par les lymphocytes $T\alpha\beta$, le nombre de chaînes γ (9) et δ (8) qui sont utilisées pour créer l'hétérodimère $\gamma\delta$ est limité. Ces récepteurs T ne reconnaissent pas de peptides associés au CMH, mais un ensemble de ligands qui sont produits en cas de stress, dont les isopentényl pyrophosphates (IPP) issus de la dérégulation de la voie du mévalonate. D'autres ligands de ces récepteurs T exprimés à la surface des cellules ont été identifiés, comme MICA/B (*MHC class I polypeptide-related sequence A/B*), CD1 et EPCR (*Endothelial protein C receptor*). En conditions homéostatiques, les lymphocytes exprimant le TCR $V\gamma9V\delta2$,

qui reconnaissent les IPP, sont retrouvés dans le sang et les organes lymphoïdes et, dans des contextes inflammatoires et infectieux, dans les tissus. Des lymphocytes exprimant le TCR $V\delta2$ neg sont également retrouvés dans les tissus (intestin, foie).

Bien que leurs rôles anti-tumoraux aient été largement identifiés, l'absence de caractérisation de structures reconnues par ces TCR et portées par les tumeurs a été un frein aux développements thérapeutiques. Une avancée décisive a cependant été la démonstration du rôle, dans la stimulation des lymphocytes $V\gamma9V\delta2$ par des IPP, de la butyrophiline 3A (BTN3A ou CD277), une molécule appartenant à la famille des protéines de co-stimulation B7 [10], ce qui permet d'envisager des traitements activateurs ciblant cette molécule par des AcM activateurs. Si cette avancée est importante, il reste à identifier les récepteurs présentant les mêmes fonctions sur les autres lymphocytes $\gamma\delta$ qui ne sont pas $V\gamma9V\delta2$. Récemment, un rôle des complexes BNLT3/BTLN8 (*butyrophilins/butyrophilin-like molecules*) (BNTL1/ BTLN6, chez la souris) dans la stimulation des lymphocytes intestinaux $T V\gamma4$ a été identifié [10].

Ces premières avancées, qui sont pour l'instant issues d'expériences pré-cliniques, permettent néanmoins d'envisager des stratégies d'immunomodulation par des AcM anti-BTN3A/CD277 [11].

Les AcM bispécifiques sont une autre stratégie qui a aussi été très récemment développée pour activer les lymphocytes $\gamma\delta$; leur format repose sur l'utilisation de deux nanobodies ciblant d'une part la chaîne $V\delta2$ et, d'autre part, l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) [12]. Au niveau pré-clinique, cette stratégie semble prometteuse; elle est à l'origine de la création d'une compagnie qui développe ces stratégies de ciblage des tumeurs solides par les lymphocytes $T V\gamma9V\delta2$. Ces dernières devraient progressivement être incluses dans notre arsenal thérapeutique pour le ciblage très attendu des lymphocytes $\gamma\delta$.

Ciblage de l'immunosuppression exercée par les cellules myéloïdes

Au-delà de l'inhibition des points de contrôle inhibiteurs ou de l'activation des points de contrôle activateurs, libérer ou renforcer la réponse immunitaire anti-tumorale en ciblant les mécanismes immunosuppresseurs au sein de la tumeur est, à ce jour, une stratégie thérapeutique qui fait l'objet d'intenses investigations. Initialement, l'inhibition de la voie du métabolisme du tryptophane a soulevé beaucoup d'espoir, et a conduit au développement de plusieurs petites molécules inhibitrices de l'indoléamine 2,3-dioxygénase 1 (IDO1),

enzyme responsable de la conversion du tryptophane en kynurénine, une molécule immunosuppressive. Plusieurs inhibiteurs d'IDO1 disponibles par voie orale ont fait l'objet d'essais cliniques de phase I sans révéler de problème de toxicité. Un récent essai de phase III (NCT02752074/ECHO 301) testant l'association de l'inhibiteur d'IDO1 épacadostat et du pembrolizumab dans le mélanome n'a cependant pas montré de résultat supérieur à celui obtenu avec le pembrolizumab seul. Ceci a conduit à l'arrêt d'autres essais de phase I (NCT02764151) ou de phase III (NCT034117037, NCT03192943) utilisant des inhibiteurs de l'IDO1. Au-delà de la voie du métabolisme du tryptophane, trois autres voies d'immunosuppression sont activement étudiées pour le développement de nouvelles immunothérapies.

La voie CD39/CD73-dépendante

Les médiateurs purinergiques, tels que l'adénosine triphosphate (ATP) et l'adénosine (Ado) sont présents dans le microenvironnement tumoral. Ils représentent à la fois des senseurs et des effecteurs de la réponse immunitaire. L'ATP libéré par les cellules apoptotiques se lie aux récepteurs purinergiques P2X et P2Y et favorise le recrutement de phagocytes et la maturation des cellules dendritiques, étapes essentielles à la mise en place d'une réponse anti-tumorale effectrice. En parallèle, l'ATP inhibe la prolifération des cellules tumorales et favorise la mort des cellules cancéreuses [13]. À l'opposé, l'Ado atténue la réponse immunitaire en inhibant l'activation des cellules dendritiques, en supprimant l'activité anti-tumorale des cellules effectrices (lymphocytes T et cellules NK) et en stabilisant les fonctions immunosuppressives des cellules T régulatrices et myéloïdes [14]. Les concentrations locales en ATP et Ado sont étroitement contrôlées par plusieurs ectonucléotidases, notamment CD39 (ectonucléoside triphosphate diphosphohydrolase 1, E-NTPDase1) et CD73 (ecto-5'-nucléotidase, Ecto5'NTase), exprimées par certaines cellules cancéreuses, cellules immunitaires et les cellules endothéliales. CD39 hydrolyse l'ATP et l'adénosine diphosphate (ADP) en adénosine monophosphate (AMP). L'AMP est quant à lui converti en Ado par CD73. Cette activité séquentielle de la voie CD39/CD73 élimine l'ATP extracellulaire pro-inflammatoire et génère un environnement immunosuppresseur riche en Ado [15].

Le concept de bloquer l'activité des ectonucléotidases CD39 ou CD73 ou d'inhiber la fixation de l'Ado sur son récepteur afin de promouvoir une meilleure réponse anti-tumorale a alors focalisé l'attention de nombreuses équipes de recherche académiques et industrielles. Plusieurs études précliniques ont montré que le déficit de l'hôte en CD39 ou CD73, l'utilisation d'anticorps anti-CD73 ou encore d'antagonistes d'A2AR (récepteur de l'Ado), retardent la croissance tumorale et présentent des effets anti-métastatiques importants dans différents modèles de tumeurs. Le ciblage de CD73 limite également l'angiogenèse tumorale [15, 16]. Sur cette base, quatre AcM anti-CD73, MEDI9447, BMS986179, SRF373/NZV930 et CPI-006, qui inhibent l'activité de CD73 et/ou induisent la modulation à la baisse de CD73 sont actuellement à l'étude en phase précoce d'essais cliniques (NCT02503774, NCT03611556, NCT03616886, NCT02655822, NCT03549000 et NCT03454451). Fondés sur la démonstration dans des études précliniques que le blocage de la génération d'Ado *via* CD73 ou de sa signalisation *via* A2AR agit en syner-

gie avec des anticorps anti-PD-1 ou anti-CTLA-4 [17, 18], des essais cliniques de phase I/II évaluant le blocage de CD73 ou A2AR en association avec des inhibiteurs de l'axe PD-1/PD-L1 sont aussi en cours (NCT02503774, NCT03611556, NCT03616886, NCT02655822, NCT03549000 et NCT03454451). Les données préliminaires concernant ces combinaisons indiquent un profil d'innocuité tolérable similaire à celui des monothérapies avec le durvalumab ou le nivolumab. À notre connaissance, aucun anticorps monoclonal neutralisant CD39 n'est encore en essai clinique ; cependant, au moins trois anticorps devraient arriver en phase précoce d'essais cliniques en 2019.

La voie CSF1/CSF1R-dépendante

L'immunosuppression liée aux macrophages associés aux tumeurs a conduit à la mise en évidence du rôle du facteur de croissance CSF1 (*colony-stimulating factor 1*), aussi connu comme facteur de croissance des macrophages (M-CSF), et de son récepteur, CSF1R, comme voie essentielle à la prolifération, différenciation et survie des macrophages de type M2, des macrophages ayant des propriétés immunosuppressives et pro-tumorales.

L'expression de CSF1 est associée à un mauvais pronostic dans les tumeurs du système reproducteur, telles que les cancers de l'ovaire, de l'utérus, du sein et de la prostate [19] et des études précliniques ont montré que le blocage du CSF1R pouvait retarder la croissance tumorale dans certains modèles de cancers, par l'élimination ou la repolarisation des macrophages de type M2 [20, 21], appuyant ainsi l'intérêt de CSF1R ou de son ligand comme cibles thérapeutiques.

Une variété de petites molécules antagonistes de CSF1R sont actuellement en développement clinique à la fois en monothérapie et en combinaison avec des modalités de traitement standard telles que la chimiothérapie ainsi que d'autres approches d'immunothérapie du cancer. Des essais cliniques sont également en cours avec des AcM ciblant le CSF1R (émactuzumab, AMG820, IMC-CS4, cabiralizumab) ou CSF1 (MCS110 et PD-0360324) [22]. À noter que dans le cadre d'une étude de phase I portant sur les augmentations de dose de l'émactuzumab, qui a montré des réponses métaboliques partielles chez 11 % des patients et une maladie stable selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides (RECIST) chez 15 % des patients, une réduction importante des macrophages a été observée dans les biopsies de tumeurs des patients après traitement par émactuzumab comparativement aux biopsies avant traitement [22]. Deux essais cliniques de phase I ont aussi documenté des réponses cliniques objectives après le blocage du CSF1R chez des patients atteints de



tumeurs à cellules géantes ténosynoviales de type diffus, une maladie dégénérative entretenue par une prolifération de macrophages, caractérisée par une surexpression de CSF1, généralement causée par des translocations chromosomiques impliquant la bande 1p13 où se trouve le gène *CSF1* [23, 24].

Tout comme pour les inhibiteurs de la voie CD39/CD73, de nombreux essais cliniques de phase I et I/II sont en cours afin de tester la combinaison d'anticorps anti-CSF1 ou anti-CSF1R avec les anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4, dans de multiples cancers solides (NCT02323191, NCT02526017, NCT02713529, NCT02718911 et NCT02807844) [22]. En effet, les résistances aux inhibiteurs des points de contrôle inhibiteurs sont fréquentes et, dans certains cas, associées à un environnement immunosuppresseur riche en cellules myéloïdes. Dans le cas du mélanome, une étude récente a mis en évidence le fait qu'un des mécanismes de résistance acquise au traitement par les anticorps anti-PD-1 est lié à la capacité des cellules tumorales à produire du CSF1 en réponse à la sécrétion d'IFN- γ et de TNF α par les lymphocytes spécifiques de la tumeur. Cette étude a aussi démontré que l'inhibition de CSF1R améliore l'efficacité thérapeutique du blocage de PD-1 dans un modèle pré-clinique de mélanome *BRAF* muté [25].

La voie CD47-SIRP α

SIRP α (*signal regulatory protein α*) est exprimée préférentiellement par les cellules myéloïdes. Elle interagit avec CD47 dont l'expression est ubiquitaire mais qui est sur-exprimé par de nombreuses tumeurs liquides ou solides. Chez les patients, l'expression de ces molécules est associée à un mauvais pronostic clinique [26]. La phosphorylation des tyrosines du motif ITIM intracellulaire de SIRP α , induite par l'interaction avec son ligand CD47, entraîne le recrutement des phosphatases SHP (*Src homology region 2 domain-containing phosphatase*)-1 et -2, la polymérisation de la F-actine, et la contraction de la myosine. Ces processus contrôlent la motilité, la phagocytose et la synthèse de chimiokines par les macrophages, ainsi que la présentation antigénique croisée et la stimulation par la voie STING (*stimulator of IFN genes*)/GAS (*cyclic GMP-AMP synthase*) des cellules dendritiques [26]. Au niveau pré-clinique, des AcM anti-SIRP α ou anti-CD47, ou des molécules recombinantes de fusion SIRP α -Fc, ont montré une efficacité certaine dans des modèles de tumeurs hépatiques, colorectales, rénales ou mammaires et de fortes synergies avec des inhibiteurs de CHI ou des agonistes T ont été rapportées. Les mécanismes d'action incluaient une augmentation de la phagocytose par les macrophages et les neutrophiles, ainsi qu'une amplification de la réponse adaptative [27]. Plusieurs AcM ou protéines de fusion bloquant la voie CD47/SIRP α sont actuellement en développement clinique ou vont bientôt y entrer, principalement en combinaison avec d'autres inhibiteurs de points de contrôle (AcM anti-CD47 : Hu5F9-G4 ; IBI188 ; CC-90002 ; SFR231. AcM anti-SIRP α : BI 765063. SIRP α -Fc : TTI-621 et TTI-622 ; ALX148).

Conclusion

Notre génération a vécu les premiers succès de l'immunothérapie, en développant des outils ciblés capables d'activer ou d'inhiber une

molécule donnée. La soixantaine d'anticorps ou de molécules recombinantes en développement ou usage clinique décrite dans le *Tableau 1* ne représente cependant que la partie émergée d'un iceberg contenant pratiquement tous les récepteurs cellulaires servant de point de contrôle du système immunitaire. On pourrait estimer leur nombre à quelques centaines, considérant les 371 CD (*clusters of differentiation*) identifiés à ce jour (certes, ils ne sont pas tous des points de contrôle...). De nombreuses études pré-cliniques en immuno-inflammation, transplantation ou immunoncologie restent donc à mener pour élargir la liste des candidats cliniques et le nombre de patients bénéficiaires. \diamond

SUMMARY

Next generation of anti-immune checkpoints antibodies

Immune checkpoints balance initial antigen-driven T cell stimulation by enhancing or dampening activation, allowing co-existence of efficient immune responses and maintenance of self-tolerance. In oncology, checkpoints currently targeted by inhibitors to amplify activity of T cell, NK cells or myeloid cells responses comprise CTLA-4 (cytolytic T-lymphocyte-associated antigen 4 or CD152), PD-1 (programmed cell death 1, or CD279), PD-L1 (programmed cell death-ligand 1, or CD274), LAG-3 (Lymphocyte-activation gene 3, or CD223), TIM3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3), TIGIT (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains), VISTA (V-domain Ig suppressor of T cell activation), B7/H3 (or CD276), KIR (killer-cell immunoglobulin-like receptor), NKG2A, CD39, CD73, CSF1R (colony-stimulating factor 1 receptor), CD47 or CD172a. Other "checkpoints" are being pharmacologically triggered in order to directly amplify T cell co-stimulation. Among these molecules, CD28, CD137 (also called 4-1BB), OX40 [also called tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4 (TNFRSF4)], GITR (Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor family-related protein) or CD40 are also tested in oncology, most often in combination with an inhibitory checkpoint inhibitor. In autoimmune and inflammatory diseases, checkpoint inhibitors or activators (LAG-3, CD28, CD40L) are also being tested. In this review, we focus on some modulators of immune checkpoints for which the mechanism of action has been particularly studied. As this description cannot be exhaustive, we have grouped in Table 1 all monoclonal antibodies (MAbs) or recombinant proteins in clinical use (to our knowledge), modulating the action of a control point of the immune system. \diamond

LIENS D'INTÉRÊT

NB, DO et BV possèdent des actions de sociétés de biotechnologies développant des anticorps modulateurs des points de contrôle de la réponse immunitaire tels que décrits dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Vanhove B, Poirier N, Fakhouri F, et al. Antagonist anti-CD28 therapeutics for the treatment of autoimmune disorders. *Antibodies* 2017 ; 6 : 19.
2. Oshima S, Karrer EE, Kawato Y, et al. The effect of ASP2409, a novel CD86-selective variant of CTLA4-Ig, on renal allograft rejection in nonhuman primates. *Transplantation* 2016 ; 100 : 2611-20.
3. Poirier N, Mary C, Dilek N, et al. Preclinical efficacy and immunological safety of FR104, an antagonist anti-CD28 monovalent Fab' antibody. *Am J Transplant* 2012 ; 12 : 2630-40.
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 711-23.
5. Arce Vargas F, Furness AJS, Litchfield K, et al. Fc effector function contributes to the activity of human anti-CTLA-4 antibodies. *Cancer Cell* 2018 ; 33 : 649-63 e4.
6. Tyrsin D, Chuvpilo S, Matskevich A, et al. From TGN1412 to TAB08 : the return of CD28 superagonist therapy to clinical development for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016 ; 34 : 45-8.
7. Imai K, Matsuyama S, Miyake S, et al. Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence : an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet* 2000 ; 356 : 1795-9.
8. Costello RT, Sivori S, Marcenaro E, et al. Defective expression and function of natural killer cell-triggering receptors in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2002 ; 99 : 3661-7.
9. Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, et al. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat Med* 2015 ; 21 : 938-45.
10. Harly C, Guillaume Y, Nedellec S, et al. Key implication of CD277/butyrophilin-3 (BTN3A) in cellular stress sensing by a major human gamma delta T-cell subset. *Blood* 2012 ; 120 : 2269-79.
11. Melandri D, Zlatavara I, Chaleil RAG, et al. The gamma delta TCR combines innate immunity with adaptive immunity by utilizing spatially distinct regions for agonist selection and antigen responsiveness. *Nat Immunol* 2018 ; 19 : 1352-65.
12. de Bruin RCG, Veluchamy JP, Lougheed SM, et al. A bispecific nanobody approach to leverage the potent and widely applicable tumor cytolytic capacity of Vgamma9Vdelta2-T cells. *Oncoimmunology* 2017 ; 7 : e1375641.
13. White N, Burnstock G. P2 receptors and cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2006 ; 27 : 211-7.
14. Antonioli L, Blandizzi C, Pacher P, Hasko G. Immunity, inflammation and cancer : a leading role for adenosine. *Nat Rev Cancer* 2013 ; 13 : 842-57.
15. Bastid J, Cottalorda-Regairaz A, Alberici G, et al. ENTPD1/CD39 is a promising therapeutic target in oncology. *Oncogene* 2013 ; 32 : 1743-51.
16. Antonioli L, Novitskiy SV, Sachsenmeier KF, et al. Switching off CD73 : a way to boost the activity of conventional and targeted antineoplastic therapies. *Drug Discov Today* 2017 ; 22 : 1686-96.
17. Beavis PA, Milenkovski N, Stagg J, et al. A2A blockade enhances anti-metastatic immune responses. *Oncoimmunology* 2013 ; 2 : e26705.
18. Iannone R, Miele L, Maiolino P, et al. Adenosine limits the therapeutic effectiveness of anti-CTLA4 mAb in a mouse melanoma model. *Am J Cancer Res* 2014 ; 4 : 172-81.
19. Pollard JW. Tropic macrophages in development and disease. *Nat Rev Immunol* 2009 ; 9 : 259-70.
20. Pyonteck SM, Akkari L, Schuhmacher AJ, et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1264-72.
21. Patwardhan PP, Surriga O, Beckman MJ, et al. Sustained inhibition of receptor tyrosine kinases and macrophage depletion by PLX3397 and rapamycin as a potential new approach for the treatment of MPNSTs. *Clin Cancer Res* 2014 ; 20 : 3146-58.
22. Cannarile MA, Weisser M, Jacob W, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. *J Immunother Cancer* 2017 ; 5 : 53.
23. Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca CA, et al. CSF1R inhibition with emactuzumab in locally advanced diffuse-type tenosynovial giant cell tumours of the soft tissue : a dose-escalation and dose-expansion phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 949-56.
24. Tap WD, Wainberg ZA, Anthony SP, et al. Structure-guided blockade of CSF1R kinase in tenosynovial giant-cell tumor. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 428-37.
25. Neubert NJ, Schmittnaegel M, Bordry N, et al. T cell-induced CSF1 promotes melanoma resistance to PD1 blockade. *Sci Transl Med* 2018 ; 10.
26. Willingham SB, Volkmer JP, Gentles AJ, et al. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPalpha) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 6662-7.
27. Yanagita T, Murata Y, Tanaka D, et al. Anti-SIRPalpha antibodies as a potential new tool for cancer immunotherapy. *JCI Insight* 2017 ; 2 : e89140.
28. Burris HA, Infante JR, Ansell SM, et al. Safety and activity of varlilumab, a novel and first-in-class agonist anti-CD27 antibody, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 2028-36.
29. Poirier N, Chevalier M, Mary C, et al. Selective CD28 antagonist blunts memory immune responses and promotes long-term control of skin inflammation in nonhuman primates. *J Immunol* 2016 ; 196 : 274-83.
30. Perrot I, Giraudon Paoli M, Augier S, et al. Preclinical development of humanized CD39 and CD73 blocking antibodies targeting the ATP/adenosine immune checkpoint pathway for cancer immunotherapy. Proceedings of the 2018 AACR annual meeting. *Cancer Res* 2018 (abstract #2718).
31. Anil Kumar MS, Papp K, Tainaka R, et al. Randomized, controlled study of bleselumab (ASKP1240) pharmacokinetics and safety in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Biopharm Drug Dispos* 2018 ; 39 : 245-55.
32. Folkes AS, Feng M, Zain JM, et al. Targeting CD47 as a cancer therapeutic strategy : the cutaneous T-cell lymphoma experience. *Curr Opin Oncol* 2018 ; 30 : 332-7.
33. Riether C, Schurch CM, Flury C, et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced CD70 expression mediates drug resistance in leukemia stem cells by activating Wnt signaling. *Sci Transl Med* 2015 ; 7 : 298ra119.
34. Siu L, Burris H, Le DT, et al. Preliminary phase I profile of BMS-986179, an anti-CD73 antibody, in combination with nivolumab in patients with advanced solid tumors. Proceedings of the 2018 AACR annual meeting. *Cancer Res* 2018 (abstract CT180).
35. Vincenti F. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 2600-1.
36. Haegel H, Thioudellet C, Hallet R, et al. A unique anti-CD115 monoclonal antibody which inhibits osteolysis and skews human monocyte differentiation from M2-polarized macrophages toward dendritic cells. *MAbs* 2013 ; 5 : 736-47.
37. Pan PY, Zang Y, Weber K, et al. OX40 ligation enhances primary and memory cytotoxic T lymphocyte responses in an immunotherapy for hepatic colon metastases. *Mol Ther* 2002 ; 6 : 528-36.
38. Chin SM, Kimberlin CR, Roe-Zur Z, et al. Structure of the 4-1BB/4-1BBL complex and distinct binding and functional properties of utomilumab and urelumab. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 4679.
39. Tocoian A, Buchan P, Kirby H, et al. First-in-human trial of the safety, pharmacokinetics and immunogenicity of a PEGylated anti-CD40L antibody fragment (CDP7657) in healthy individuals and patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015 ; 24 : 1045-56.
40. Durand J, Gauttier V, Morello A, et al. SIRPa inhibition monotherapy leads to dramatic change in solid tumor microenvironment and prevents metastasis development. Proceedings of the 2018 AACR annual meeting. *Cancer Res* 2018 (abstract 1753).
41. Goldberg MV, Drake CG. LAG-3 in cancer immunotherapy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011 ; 344 : 269-78.
42. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, et al. OX40L blockade and allergen-induced airway responses in subjects with mild asthma. *Clin Exp Allergy* 2014 ; 44 : 29-37.
43. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2342-50.
44. O'Dwyer R, Kovaleva M, Zhang J, et al. Anti-ICOSL new antigen receptor domains inhibit T cell proliferation and reduce the development of inflammation in the collagen-induced mouse model of rheumatoid arthritis. *J Immunol Res* 2018 ; 2018 : 4089459.
45. Benzon B, Zhao SG, Haffner MC, et al. Correlation of B7-H3 with androgen receptor, immune pathways and poor outcome in prostate cancer : an expression-based analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017 ; 20 : 28-35.
46. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2517-9.
47. Amatore F, Gorvel L, Olive D. Inducible co-stimulator (ICOS) as a potential therapeutic target for anti-cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2018 ; 22 : 343-51.
48. Vey N, Karlin L, Sadot-Lebouvier S, et al. A phase 1 study of lirilumab (antibody against killer immunoglobulin-like receptor antibody KIR2D ; IPH2102) in patients with solid tumors and hematologic malignancies. *Oncotarget* 2018 ; 9 : 17675-88.
49. Wang B, Zhang W, Jankovic V, et al. Combination cancer immunotherapy targeting PD-1 and GITR can rescue CD8(+) T cell dysfunction and maintain memory phenotype. *Sci Immunol* 2018 ; 3.

TIRÉS À PART

B. Vanhove