

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2020

N° 2020-99

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Dermatologie et vénéréologie

par

Camille SCARD

Née le 17/02/1992 à AMIENS (80)

---

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2020

---

**EFFETS INDESIRABLES CARDIAQUES ASSOCIES AUX TRAITEMENTS ANTI-PD-1 CHEZ LES  
PATIENTS TRAITES POUR UN MELANOME AVANCE : INTERET DU DOSAGE DE LA  
TROPONINE T**

---

**Président** : Madame le Professeur Brigitte DRENO

**Directeur de thèse** : Madame le Professeur Brigitte DRENO

---

**Membres du jury** :

Monsieur le Professeur Thierry LE TOURNEAU

Monsieur le Docteur Jean-Michel NGUYEN

Madame le Docteur Cécile FRENARD

Madame le Docteur Charlotte PAUGAM

## **Remerciements**

J'écris ces pages de remerciements, qui vont concerner à la fois ce travail de thèse, à ceux qui m'ont aidée et soutenue dans sa réalisation, mais elles s'adressent aussi et surtout à toutes les personnes qui m'ont permis de mener à bien ces longues années d'études sans abandonner. Merci à tous d'avoir été présents dans la joie comme dans les difficultés, malgré mon parcours parfois chaotique.

Je remercie les membres du jury de me faire l'honneur d'être présents pour écouter et juger ce travail de thèse.

**A Madame le Professeur Dréno**, ma directrice de thèse, qui a eu l'idée de ce projet et m'a permis de le mener à bien avant cette fin d'internat. Votre rigueur m'a toujours permis d'avancer et de progresser. Merci de me faire l'honneur d'être la présidente ce jury.

**A Monsieur le Professeur le Tourneau**, pour vos conseils précieux ainsi qu'à l'équipe de cardiologie qui nous ont permis d'avancer dans l'expertise des effets secondaires cardiaques des anti-PD-1 que nous utilisons au quotidien. Merci de nous faire part de votre expertise dans ce domaine.

**A Monsieur le Docteur Jean-Michel Nguyen**, merci de votre aide indispensable dans l'élaboration de nos statistiques ainsi dans la rédaction des méthodes. Merci de votre présence dans ce jury de thèse.

**A Madame le Docteur Cécile Frénard**, merci de ta grande participation à ma formation pendant ces quelques années de dermatologie, et à la bonne ambiance du service. Je te remercie d'apporter ton jugement à ce travail.

**A madame le Docteur Charlotte Paugam**, merci de ton soutien sans faille dans ces mois de travail, et surtout dans la partie anglais, ainsi que dans le domaine privé.

**A toute l'équipe de recherche clinique de dermatologie du CHU de Nantes**, qui étaient toujours là en cas de besoin, sur les protocoles, les renseignements, ou même le soutien psychologique ! Merci particulièrement à Emilie, sans qui le recueil de données sur le réseau Ric-Mel n'aurait jamais été possible. Merci également dans votre aide pour la rédaction du sujet de Master 2, qui n'a finalement pas abouti, mais tout travail n'est jamais perdu. Amir, Julie, Caroline, Vanessa, Lucille, Aurélie, merci pour tout.

**A tous mes collègues internes**, qui m'ont aussi supporté au cours de cet internat !

Tout **d'abord aux internes d'anesthésie réanimation**, et ceux qui logeaient avec moi dans les internats de l'Hôtel Dieu et du CH de Saint-Nazaire. Nous avons passé les premiers semestres ensemble, et de belles amitiés qui seront je l'espère durables se sont créées. Je ne pourrai pas tous vous citer mais sachez toute l'amitié que je vous porte. Toujours présents en cas de nécessité, que ce soit au niveau personnel que professionnel. L'internat est une période étonnante, mais qui a une fin.

**Aux internes de dermatologie**, d'abord les plus anciens, qui sont maintenant partis vers d'autres projets, et qui m'ont beaucoup appris pendant mon premier semestre de dermatologie.

**A ma promo d'adoption**, Perrine, Clémence, Anouk, Kékile, avec qui nous avons passé un certain temps, et surtout en HDJ ! Nos chemins se sont séparés mais pour un avenir brillant

**A Fanny, Camille et Eve**, avec qui nous avons également passé des moments intenses ensemble. Le footing, les aprem boulot, le café, le chocolat.

**A Romain**, nouveau référent, toujours impliqué dans l'administratif que je déteste, je t'admire ! On se retrouve bientôt. **Marie**, ma comparse de galères, merci de ton soutien !

Bravo pour ton livre, continue sur ta lancée !

**A Laurie, Noémie**, avec qui nous avons passé ce dernier semestre, j'espère ne pas avoir été trop bougonne parfois, bon courage pour la suite ! On se retrouve avec Laurie au Mans.

Bonne route pour la suite, Marie-Emeline également.

**Marie**, la petite dernière, mais pas petite dans ses connaissances, bravo pour ce premier semestre pour toi et dernier pour moi que nous avons passé ensemble.

Un petit mot à **Cassandra**, notre collègue roumaine, nous nous sommes connues un demi-semestre d'HDJ mais je suis triste de n'avoir pu passer ce nouveau semestre en ta compagnie !

**A Estelle, Joëlle**, nos deux comparses pas-vraiment-dermato-mais-presque, j'espère que nous avons donné un goût agréable à notre belle spécialité pendant le semestre que nous avons partagé, mais je sais que c'est un peu le cas ;)

**A nos chefs de clinique** qui ont été nos piliers durant ces années d'internat !

**A Charlotte**, qui a été d'un soutien sans faille, autant en Français qu'en Anglais, malgré toutes les difficultés dans l'élaboration de cet article de thèse. A nos footings avortés, le karaoké et les thés clandestins ! Je ne remercierai jamais assez de ton aide, je pense.

**A Cécile**, présente pendant mon premier semestre, et jusqu'au bout ! Merci pour la rigolade, j'espère que tu te plairas à La Rochelle.

**A Marie**, qui fut ma toute première CCA de dermatologie, merci de ta rigueur et de m'avoir tant appris.

**A Barbara**, qui me soutenait dans les talons hauts, merci de ta sympathie, je suis contente que ton retour à La Rochelle t'ait été si bénéfique !

**A Sarah**, co-interne puis CCA, merci de ta présence et de ta sérénité sans faille !

**Aux assistantes**, courageuses dans leur travail partagé Nantes-Saint Nazaire, notre soutien du lundi, Justine, Louise, Diane, merci !

### **A tous les médecins de dermatologie de Nantes**

D'abord un petit mot à **Mélanie et Lucie**, votre départ m'a beaucoup affectée, mais je sais que vous vous plaisez dans votre nouveau travail.

**A Gaëlle**, pour ta présence et ta rigueur, qui nous permettait d'être cadrés, merci d'avoir répondu à mes longues interrogations, et pour ton expertise en onco-dermatologie, tu m'as beaucoup appris.

**A Sébastien**, pour tout ce que tu m'as appris dans la dermatologie générale, et la pédiatrie.

Et pour tout ce travail de mémoire qui a duré, mais que nous allons finaliser.

**A Hélène**, toujours sympa, toujours là en cas de besoin, j'ai adoré travailler avec toi, j'ai beaucoup progressé en ta compagnie, merci d'avoir été ma directrice de mémoire.

**A Ibtissam**, que j'ai connu d'abord pendant mon premier semestre en HC, puis retrouvée plus tard en HDJ. Nous avons passé de longues journées de boulot ensemble, merci à toi !

**A Gaetan**, notre médecin généraliste-dermatologue, grâce à qui les journées en HDJ étaient un peu plus drôles, et un peu plus efficaces !

**A Sylvie, Morgane**, pour vos expertises dans des domaines moins connus, cheveux, microscopie confocale. J'espère y revenir avec les connaissances acquises auprès de vous.

**A l'équipe paramédicale de dermatologie du CHU de Nantes**, qui a toujours été sympathique et qui illuminait mes week-ends d'astreinte, avec ces petit-déjeuners conviviaux et ces tranches de rigolade.

**A toutes les secrétaires** qui étaient toujours là pour régler nos problèmes administratifs (non rares), et pour insérer un peu de bonne humeur dans notre morosité ! Elodie, Carole, Valérie, Virginie, Sandrine, Rachel, Fabienne, merci à vous

Une petite note pour **Mylène**, notre hantise de début d'internat, qui se transforme quand on comprend l'organisation dans les mois qui suivent ! Merci pour ton aide au quotidien !

**A l'équipe de dermatologie du CH du Mans**, qui m'a permis de voir un autre aspect de notre belle spécialité pendant les 6 mois passés auprès d'eux au cours de mon internat. Je m'y suis tellement plu que j'y suis retournée depuis 3 mois, pour mon plus grand bonheur ! Merci au Dr Maillard de m'avoir proposé ce poste, à Corina, Nathalie, Aurélie, Kévin, merci de votre sympathie et de votre disponibilité au quotidien. Ne changez pas, l'ambiance est géniale ici !

**A mes nouveaux colocataires au Mans**, Guillaume, Aurélien, Yezza, que je suis contente d'avoir trouvés par hasard, et qui me permettent d'appréhender sereinement mes débuts dans une nouvelle ville.

**A mes colocataires d'amour, Adeline et Margaux**, qui depuis nos 3 ans passés ensemble, supportent mes hauts et bas, réussites et échecs, et ce malgré que l'internat soit déjà une étape terminée depuis un petit moment pour elles. Vous avez vécu ma thèse autant que moi, voire plus ! Nous nous sommes quittées en cette fin du mois de juin, après encore une semaine intense de rando ensemble, et c'est à regrets ! Ma période de disponibilité m'a permis de nous retrouver dans ce long voyage. Tant de moments partagés, ça ne s'oubliera jamais ! Vous êtes trop géniales, longue vie à **la COLOOC' !!!**

**Et bien entendu à ma famille, mes parents, ma sœur Clémence**, qui m'ont été d'un immense soutien pendant ces longues années d'études, dans les meilleurs mais aussi dans les pires moments, même lors de mon droit au remords. Egalement un immense merci à Mémé, les tatas, les cousins. Une bonne partie d'entre vous est dans le milieu du soin, et vous avez contribué à tout ce travail, en me soutenant toujours et surtout en me montrant le meilleur du milieu hospitalier. Vous m'avez tous donné le goût à ce travail, et sans vous je n'en serais pas là. Je vous embrasse fort, et je remercie également les membres de ma famille qui nous ont malheureusement déjà quitté.

Je mettrai une petite note également pour la période particulière de confinement, qui m'a d'une part permis de travailler plus efficacement sans espérer sortir au soleil à la place. D'autre part, elle a permis comme un rapprochement avec les co-internes et nos CCA sur les repas du midi, et ces déjeuners n'avaient pas de prix ! Je suis heureuse de pouvoir présenter cette thèse aujourd'hui.

*MERCI*

## Liste d'abréviations

AE : Adverse event

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BMI : Body Mass index

BNP : Brain Natriuretic Peptide

CCTIRS : *Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé*

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des libertés

CPK : Creatine Phospho Kinase

CRP : C-Reactive Protein

CTLA-4 : Cytotoxic T lymphocyte Antigen-4

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

ECG : Electrocardiogram

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

ICI : Immune Checkpoint Inhibitor

IgG4 : Immunoglobuline G4

IrAE : Immune-related Adverse Events

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intraveineux , intravenous

LEVF : Left ventricular Ejection Fraction

PD-1 : programmed death-1/ligand-1

PD-L1, PD-L2 : programmed death-ligand-1, programmed death-ligand-2

RECIST : Response Evaluation Criteria In Solid Tumours

TCR : T Cell Receptor

TNM : Tumor, Nodes, Metastasis

TnC, TnI, TnT : Troponin C, Troponin I, Troponin T

UV : Ultra-violets

## SOMMAIRE

<b><i>I. Remerciements</i></b>	2
<b><i>II. Liste d'abréviations</i></b>	7
<b><i>III. Introduction</i></b>	
<b>1. Mélanome</b>	
1. Physiopathologie	9
2. Epidémiologie	10
3. Classification	10
4. Historique	12
5. Prise en charge	13
6. Inhibiteurs de points de contrôle	14
<b>2. Anti-PD-1</b>	
1. Mécanisme d'action	16
2. Efficacité thérapeutique	16
3. Effets indésirables et tolérance	16
4. Effets indésirables cardiaques	16
<b>3. Troponine</b>	
1. Physiologie	23
2. Causes d'élévation de la troponine	24
3. Relations avec les effets secondaires cardiologiques des anti-PD-1	24
<b>4. Objectifs de l'étude</b>	25
<b>5. Références</b>	26
<b><i>IV. Titre</i></b>	27
<b><i>V. Résumé en anglais</i></b>	28
<b><i>VI. Article</i></b>	29
<b><i>VII. Serment d'hippocrate</i></b>	54



## 1. Mélanome

### 1. Physiopathologie

Le mélanome est un cancer cutané développé aux dépens des mélanocytes, survenant de novo ou sur un nævus déjà existant. Il se développe la plupart du temps au niveau de la peau, mais peut également débiter au niveau des muqueuses, du globe oculaire, des ongles.

Sa gravité principale se situe dans son risque métastatique très élevé.

Plusieurs facteurs de risque de développer un mélanome ont été mis en évidence : en premier lieu des caractéristiques physiques : peau claire, yeux bleus, cheveux roux ou blonds, éphélides nombreuses, nombre de nævus important, nævus atypiques ou un nævus congénital géant. Ensuite une sensibilité accrue au soleil : coups de soleils fréquents, bronzage difficile ; les facteurs environnementaux et comportementaux : coups de soleil sévères dans l'enfance, bronzage artificiel en cabines UV ; les antécédents personnels ou familiaux (premier degré) de mélanome, une immunodépression constitutionnelle ou acquise, l'âge du patient.

La suspicion de mélanome est clinique, selon les critères ABCDE (Asymétrie, Bords irréguliers, Couleur non homogène, Diamètre > 6mm, Evolutivité), mais la confirmation diagnostique se fait par l'examen anatomopathologique, après exérèse de la lésion suspecte. (1)

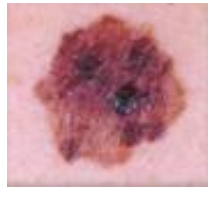
## Règle ABCDE du diagnostic clinique de mélanome



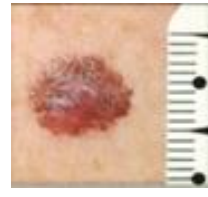
**Asymétrie de la lésion**



**Bords irréguliers**



**Couleurs variables**



**Diamètre > 5mm**



**Évolutif dans le temps**

### 2. Epidémiologie

Il représente entre 2 et 3 % de la totalité des cancers. Le mélanome cutané se situe au 11<sup>e</sup> rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et au 9<sup>e</sup> rang chez la femme. L'âge moyen au diagnostic est de 56 ans (en baisse). Son incidence est en augmentation régulière de 10% par an, depuis 50 ans. Le mélanome cutané est un cancer de bon pronostic s'il est détecté tôt. Le taux de survie relative à 5 ans est de 88 % pour les stades localisés et de 18 % dans les situations métastatiques. (1)

Il représente environ 1% des décès par cancer en France.

### 3. Classification

Le mélanome est classé en plusieurs stades selon la classification de l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, la dernière publiée en 2017 étant la 8<sup>e</sup> édition. Elle dépend principalement de la classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis).

## AJCC Melanoma of the skin staging 8th Edition

### Définitions

#### Tumeur primitive (T)

Classification	Epaisseur (mm)	Statut de l'ulcération
<b>Tx</b>	La tumeur primitive ne peut pas être déterminée (exemple curetage, mélanome avec régression sévère)	
<b>T0</b>	Pas de tumeur primitive retrouvée	
<b>Tis</b>	Mélanome in situ	
<b>T1</b>	≤1.0	a : Breslow <0.8 mm sans ulcération b : Breslow 0.8-1.0 mm sans ulcération ou ≤0.8 mm avec ulcération
<b>T2</b>	1.1 – 2.0	a : sans ulcération b : avec ulcération
<b>T3</b>	2.1 – 4.0	a : sans ulcération b : avec ulcération
<b>T4</b>	>4.0	a : sans ulcération b : avec ulcération

#### Adénopathies régionales (N)

Class	Nb d'adénopathies	Statut de détectabilité clinique
<b>Nx</b>	Patients chez qui la présence d'adénopathies régionales ne peut être déterminée	
<b>N0</b>	Pas de métastases régionales décelées	
<b>N1</b>	0-1 adp	a : Cliniquement occulte, pas de métastase en transit b : Cliniquement décelable, pas de métastase en transit c : Pas d'adp, métastases en transit
<b>N2</b>	1 – 3 adp	a : 2-3 adp cliniquement occultes, pas de métastase en transit b : 2-3 adp cliniquement décelables, pas de métastase en transit c : 1 adénopathie, métastases en transit
<b>N3</b>	>1 adp	a : >3 adp cliniquement occultes, pas de métastase en transit b : >3 adp, au moins une cliniquement décelable, pas de métastase en transit c : >1 adp, métastases en transit

#### Métastases à distance (M)

**M0** Pas d'argument pour des métastases à distance

**M1a** Métastases à la peau, sous cutanées ou ganglions à distance

**M1b** Métastases aux poumons

**M1c** Métastases à d'autres organes

**M1d** Métastases cérébrales

Classification	Site	LDH sériques
<b>M1a-d</b>	Nodule de la peau/sous-cutané (a), pulmonaire (b), autre organe (c), cérébral (d)	Non dosées
<b>M1a-d (0)</b>	Nodule de la peau/sous-cutané (a), pulmonaire (b), autre organe (c), cérébral (d)	Normales
<b>M1a-d (1)</b>	Nodule de la peau/sous-cutané (a), pulmonaire (b), autre organe (c), cérébral (d)	Augmentées

#### Groupes pronostiques

0	Tis	N0	M0
IA	T1a T1b	N0	M0
IB	T2a	-	-
IIA	T2b T2a	N0	M0
IIB	T3b T4a	-	-
IIC	T4b	-	-
IIIA	T1-2a T1-2a	N1a N2a	M0
IIIB	T0 T1-2a T1-2a T2b-3a	N1b-c N1b-c N2b N1a-2b	M0
IIC	T0 T0 T1a-3a T3b-4a T4b	N2b-c N3b-c N2c-3c Tout N N1a-2c	M0
IIID	T4b	N3a-c	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

Tableau issu de la classification AJCC 8e édition

Les principaux indices pronostiques se retrouvent dans l'analyse histologique de la lésion primitive : l'indice de Breslow (épaisseur maximale du mélanome) et la présence ou non d'une ulcération.

Les autres critères histologiques aidant à définir le pronostic sont le niveau de Clark (profondeur de l'atteinte anatomique dans les couches de la peau), le type histologique du mélanome, la présence de signes de régression, qui peut faire minimiser l'indice de Breslow, l'invasion lympho-vasculaire.

#### **4. Historique du mélanome**

Le premier cas de mélanome a été décrit en 1820 par William Norris, à Londres.

Les premiers progrès dans la prise en charge du mélanome ont été la découverte de la nécessité d'une exérèse élargie pour diminuer le risque de récurrence, puis dans la possibilité de réaliser un curage ganglionnaire de l'aire de drainage.

Les progrès en immunologie ont ensuite permis de montrer dans les années 1950 -1960 que les mélanomes, tout comme les autres néoplasies, possédaient des antigènes de surface, permettant le développement progressif de traitements immunologiques utilisant l'immunité du patient pour combattre le mélanome. (2)

Les avancées récentes dans le traitement du mélanome sont le fruit de 200 ans de recherche basée sur l'observation du rôle du système immunitaire dans la maladie, associé au rôle des mutations des oncogènes.

Diverses immunothérapies ont été utilisées tout comme des combinaisons de thérapies cytotoxiques "traditionnelles", menant en 1975 à l'autorisation de la Dacarbazine, de la Fotémustine dans les métastases cérébrales en 1989, de l'Interféron alpha-2b à forte dose en

1995, et de l'Interleukine 2 (IL-2) en 1998. D'autres chimiothérapies ont été utilisées avec une efficacité modérée, comme la carboplatine, cisplatine, vindésine, paclitaxel, témozolomide, avec des taux de réponse bas.

Ce n'est qu'au-delà des années 2000 que seront découvertes de nouvelles thérapeutiques efficaces dans le mélanome métastatique : les immunothérapies inhibitrices de points de contrôle anti-PD-1 (Nivolumab et Pembrolizumab) et anti-CTLA-4 (Ipilimumab), ainsi que les thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK.

## **5. Prise en charge**

Les recommandations françaises actuelles de prise en charge du mélanome rédigées par la Société Française de Dermatologie dépendent principalement du stade AJCC du mélanome.

La première étape est toujours la chirurgie d'exérèse de la lésion primitive, qui permet la confirmation diagnostique.

L'analyse histologique permet de déterminer l'indice de Breslow de la lésion primitive, et de définir les marges de reprises recommandées selon celui-ci, qui sont : Mélanome in situ : marge 0.5 cm ; Mélanome 0.1 –1 mm : marge 1 cm ; Mélanome 1.1 –2 mm : marge 1 à 2 cm ; Mélanome > 2 mm : marge 2 cm, avec toujours une profondeur d'exérèse jusqu'au fascia tout en le respectant. Concernant le mélanome de Dubreuilh, entité particulière, la marge recommandée est de 1 cm.

Lors de la chirurgie secondaire de reprise, la recherche par radiolymphographie per-opératoire et l'analyse du ganglion sentinelle dans l'aire de drainage est recommandée lorsque l'indice de Breslow est supérieur à 1mm. (3)

En cas de ganglion sentinelle positif, seul le traitement adjuvant par Interféron était recommandé il y a peu, mais les travaux de recherche sur les immunothérapies ont permis

depuis 2019 d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour 2 molécules anti-PD-1 : le Nivolumab et le Pembrolizumab, en traitement adjuvant du mélanome après ganglion sentinelle positif ou après exérèse complète de métastases. (4,5).

En cas de métastase unique extirpable, la chirurgie est recommandée, avec un traitement adjuvant si possible à la suite. Le cas des métastases cérébrales est particulier, la chirurgie ou la radiothérapie stéréotaxique étant recommandés en cas de métastases cérébrales uniques ou de nombre < 5.

Concernant les mélanomes avancés, de stade III inopérables ou de stade IV, les recommandations actuelles sont de rechercher de manière systématique la mutation BRAF, qui permet de choisir le traitement de première ligne. Les patients dont le mélanome est porteur de la mutation BRAF sont éligibles à un traitement par thérapie ciblée combinée anti-BRAF en association à un anti-MEK. Dans le cas contraire, les traitements recommandés en première intention sont les immunothérapies, et plus précisément les inhibiteurs de points de contrôle. En première intention se situent les anti-PD-1, Nivolumab ou Pembrolizumab, avec possibilité de l'association avec un anti-CTLA-4, l'Ipilimumab au Nivolumab. Les traitements par chimiothérapie conventionnelle ne sont plus recommandés en première ligne thérapeutique mais seulement en cas d'échec des traitements sus-cités.

## **6. Inhibiteurs de points de contrôle**

Les anticorps anti-CTLA-4 ont été les premiers approuvés par la FDA et l'European Medicines Agency (EMA) en 2011 en deuxième ligne dans les mélanomes métastatiques, puis en 2013 en première ligne dans la même indication. Les anticorps anti-PD-1 ont obtenu leur première autorisation par la FDA en 2014 dans le mélanome avancé après traitement par Ipilimumab, puis en 2015 en première ligne dans cette indication. Le Nivolumab a disposé d'une AMM en

monothérapie ou en association à l'Ipilimumab dans le traitement des mélanomes avancés, tandis que le Pembrolizumab n'est utilisé qu'en monothérapie.

Pour ce sujet de thèse, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux anti-PD-1, que je vais détailler par la suite.

## 2. ANTI PD-1

### 1. Mécanisme d'action

Le récepteur transmembranaire PD-1 (programmed-death-1) joue un rôle majeur dans l'inhibition de la réponse immunitaire par un double mécanisme de promotion de l'apoptose (mort cellulaire programmée) dans les lymphocytes T spécifiques des antigènes des ganglions lymphatiques tout en réduisant simultanément l'apoptose des lymphocytes T régulateurs. PD-1 inhibe également la fonction des lymphocytes T en "éteignant" le signal activateur induit par l'activation du TCR. PD-1 est donc un point de contrôle immunitaire qui protège contre l'auto-immunité et qui est contourné par les cellules tumorales. Les deux ligands de PD-1 sont PD-L1, exprimé par de nombreuses cellules lorsqu'elles sont exposées à des cytokines inflammatoires, et PD-L2, exprimé surtout par les cellules présentatrices d'antigènes. Dans un microenvironnement tumoral, l'expression de PD-L1 est augmentée par l'inflammation, permettant aux cellules tumorales d'inhiber la réponse anti-tumorale cytotoxique des lymphocytes T.

Le Nivolumab et le Pembrolizumab sont des anticorps monoclonaux humanisés de type Immunoglobuline G4 (IgG4) qui bloquent l'interaction entre le récepteur PD-1 et ses ligands par antagonisme.

L'interaction entre l'inhibiteur de PD-1 et PD-1 se produit pendant la phase effectrice de la réponse immunitaire tandis que l'anti-CTLA-4 agit dans la phase de priming.



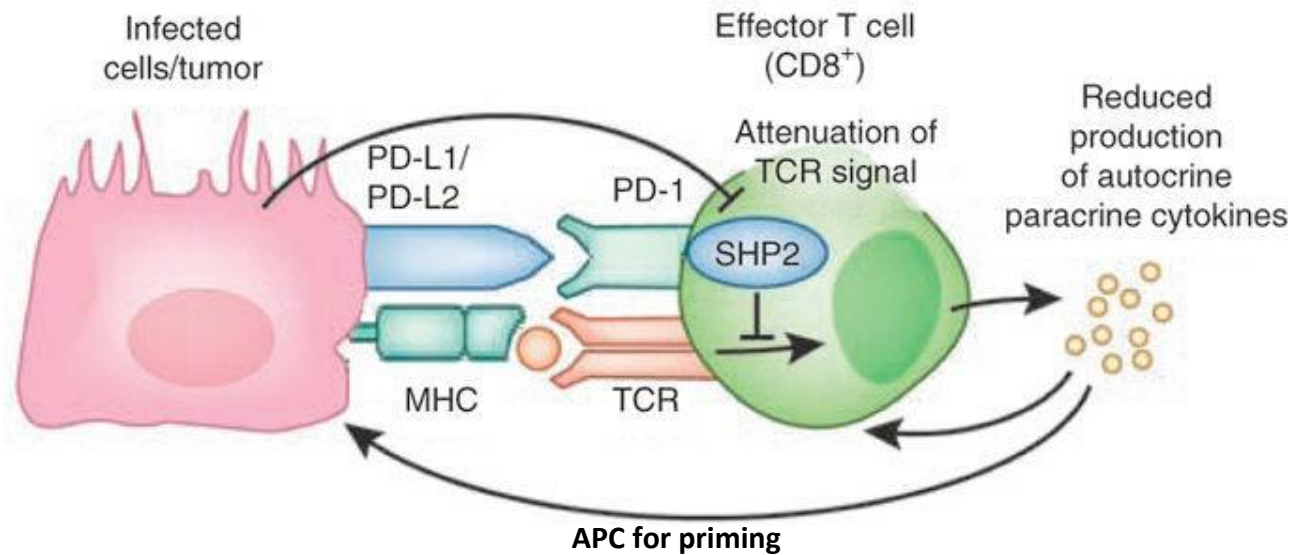


Image tirée de Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol.* 2013;14(12):1212-1218.

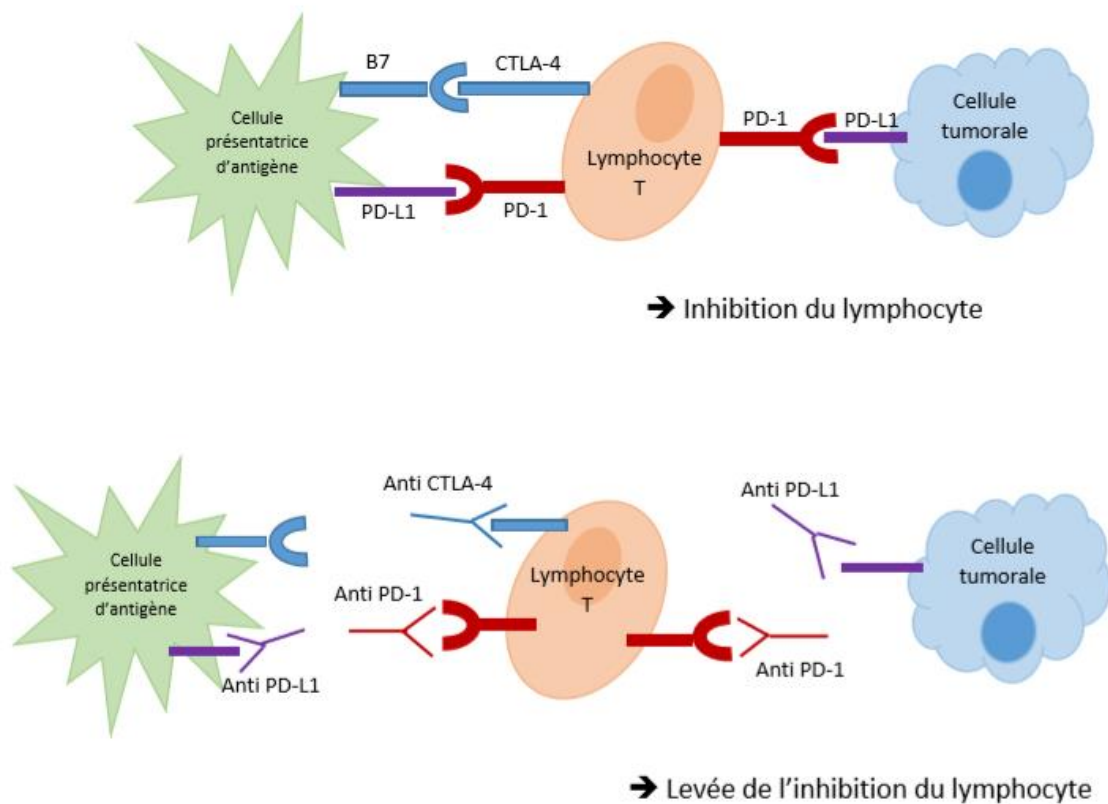


Schéma de l'activité des interactions entre les différents acteurs de l'immunité et l'action des inhibiteurs de points de contrôle.

## **2. Efficacité thérapeutique**

Concernant le Nivolumab, les études pivot ayant mené à l'Autorisation de Mise sur le Marché sont les études Checkmate. Sept sur 9 avaient pour critère de jugement principal la survie globale, 3 d'entre elles concernaient le mélanome. Le résultat était statistiquement significatif en faveur du Nivolumab pour 6 sur 7 d'entre elles. (6)

Concernant le Pembrolizumab, 4 des 6 études pivots (Keynote) avaient pour critère de jugement principal la survie primaire, associée à la survie sans progression. 2 concernaient le mélanome. Parmi ces 4 études, 3 ont montré que la survie globale était significativement meilleure chez les patients traités par Pembrolizumab. (7)

Le taux de réponse objective du mélanome dans ces traitements était pour le Nivolumab entre 32 et 40% des patients, 57% pour l'association Ipilimumab + Nivolumab, et pour le Pembrolizumab entre 25 et 33% des patients. Ces études portaient sur les mélanomes avancés de stade III inopérable ou IV.

Ce taux se compare aux taux de réponse objective observée dans les bras comparateurs, de 4 à 10% pour les chimiothérapies conventionnelles, et 12 à 19% pour l'Ipilimumab seul.

Les schémas posologiques du Nivolumab en monothérapie sont : 240 mg toutes les 2 semaines en perfusion IV de 30 minutes, ou 480 mg toutes les 4 semaines en perfusion IV de 60 minutes.

La dose recommandée de Pembrolizumab est de 200 mg en perfusion IV de 30 minutes toutes les 3 semaines, ou de 400 mg toutes les 6 semaines.

## **3. Effets indésirables et tolérance**

Le mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle induit de manière logique des effets secondaires du spectre de l'auto-immunité, donc différents des effets secondaires connus antérieurement chez les patients traités par chimiothérapie conventionnelle. Ces

effets secondaires sont en général facilement gérables mais peuvent parfois mener à l'arrêt du traitement ou avoir des conséquences graves, voire fatales. Tous les organes peuvent être touchés, mais certaines atteintes ont été rapportées comme plus fréquentes.

Les effets indésirables tendent à être moins fréquents chez les patients traités par anti-PD-1 que chez ceux traités par anti-CTLA-4. (8)

Les effets secondaires les plus fréquents des anti-PD-1 rapportés, tous grades confondus, sont les effets indésirables cutanés (rash, prurit, vitiligo, pemphigoïdes bulleuses...) chez 30-40 % des patients, gastro-entérologiques (diarrhées, colites, hépatites, pancréatites, ...) chez 27-54% des patients, endocrinologiques (thyroïdites, hypophysites, diabète,...), puis viennent les effets indésirables pneumologiques, hématologiques, néphrologiques, rhumatologiques, neurologiques, oculaires, cardiovasculaires. (9)

Les effets secondaires de grade 1 à 2 (selon la classification CTCAE) sont souvent tolérables et le traitement symptomatique peut être suffisant. Dans les effets indésirables plus sévères, de grade 3-4, le traitement doit parfois être suspendu et l'introduction d'un traitement immunosuppresseur souvent nécessaire. En premier lieu les patients sont traités par corticothérapie, puis par d'autres thérapies immunosuppressives en cas d'efficacité insuffisante.

Nous allons plus précisément nous intéresser aux effets indésirables cardiologiques, de découverte plus récente, et qui sont l'objet de notre étude.

#### **4. Effets indésirables cardiaques**

Des découvertes récentes montrent qu'il existe également des effets indésirables liés à la réponse immunitaire exacerbée, survenant au niveau du système cardiovasculaire, en particulier au niveau cardiaque, chez les patients recevant des traitements par inhibiteurs de

points de contrôle. Ces effets secondaires restent rares, avec une incidence de moins de 1%, mais souvent sévères, et potentiellement fatals. (10)

Les premières descriptions concernaient des cas cliniques, qui ont conduit à la mise en place d'études et de revues, encore peu nombreuses. Les données de pharmacovigilance de Bristol-Myers-Squibb recueillent des cas de plus en plus nombreux du fait de l'extension des indications de traitement.

Les effets secondaires cardiaques décrits des inhibiteurs de points de contrôle sont de plusieurs types : en premier lieu des myocardites, dont le pronostic est sévère, mais également des insuffisances cardiaques avec dysfonction ventriculaire gauche, des fibroses myocardiques, syndromes de Takotsubo, troubles du rythme comme des blocs auriculo-ventriculaires, infarctus du myocarde, vascularites coronaires, ruptures de plaque d'athérosclérose, péricardites.

Les facteurs de risque identifiés des effets secondaires cardiaques chez les patients traités par inhibiteurs de points de contrôle sont les traitements combinés anti-PD-1 + anti-CTLA-4, ou en association avec d'autres thérapies cardiotoxiques, d'autres effets secondaires auto-immuns, une pathologie cardiovasculaire antérieure avec atteinte myocardique, des maladies auto-immunes antérieures (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, sarcoidose...), l'expression par la tumeur d'antigènes cardiaques.

Les effets indésirables cardiologiques qui nous intéressent ici ont été peu décrits dans les études pivots des mises en place de traitements par inhibiteurs de points de contrôle, car trop rares et non mis en relation avec les traitements étudiés.

Les effets cardiotoxiques surviennent en moyenne 65 jours après le début du traitement par inhibiteurs de points de contrôle hormis pour les myocardites, qui semblent survenir dans la majorité des cas dans les 6 premières semaines de traitement.

Sur le plan physiopathologique, la réponse immune médiée par les lymphocytes T semble contribuer à l'inflammation myocardique, et plus tardivement à l'apparition d'une fibrose myocardique. Une étude sur des souris porteuses d'une inactivation de PD-1 a montré le développement de cardiomyopathies dilatées sévères spontanées chez ces animaux, en rapport avec une myocardite auto-immune, et induisant une mortalité prématurée. (11)

Les effets indésirables cardiaques des inhibiteurs de points de contrôle chez les humains sont médiés par les lymphocytes T et les macrophages. L'expression de PD-L1 par les cardiomyocytes est augmentée par les pathologies cardiaques et le stress myocardique, ce qui pourrait expliquer l'augmentation des taux d'effets indésirables cardiaques des anti-PD-1 chez des patients ayant des pathologies cardiaques sous-jacentes.

Les myocardites sont les effets indésirables cardiaques avec la plus grande morbi-mortalité. Le composant inflammatoire associé est constitué de lymphocytes T à la fois CD4+ et CD8+, de macrophages, sans lymphocytes B. Cet effet indésirable est associé à des symptômes cliniques peu spécifiques, à type de fatigue, dyspnée, œdème pulmonaire, pouvant mener à l'état de choc voire au décès.

Ces signes sont cependant peu spécifiques et des examens complémentaires sont nécessaires afin d'affirmer le diagnostic : électrocardiogramme, dosage des troponines cardiaques, du BNP (Brain Natriuretic Peptide), échographie cardiaque voire même IRM cardiaque, et la biopsie endomyocardique permet la confirmation histologique.

La prise en charge thérapeutique est peu codifiée, mais elle s'oriente vers les traitements immunosuppresseurs. Les cas cliniques récemment publiés sont en faveur d'une première

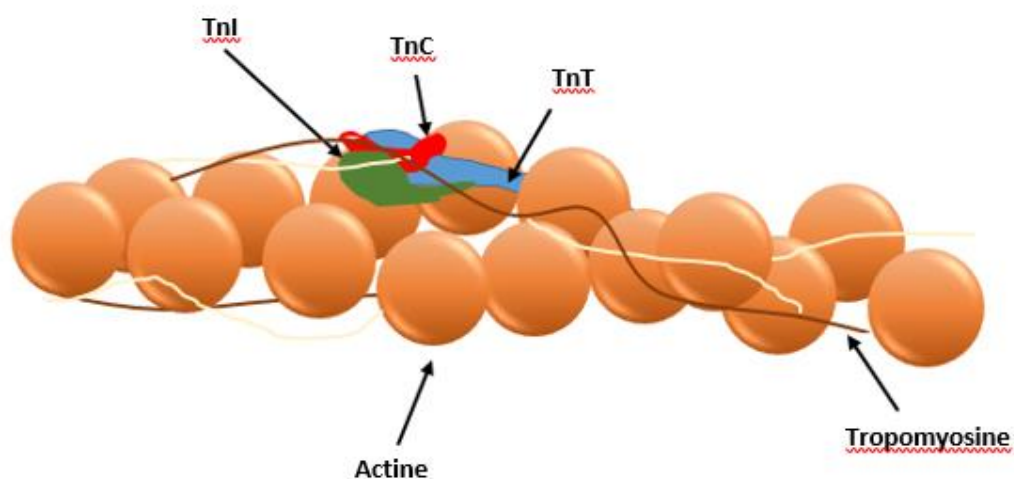
ligne thérapeutique par une corticothérapie systémique (à forte dose 500 à 1000 mg/jour, puis relayée par 1mg/kg/jour après stabilité clinique). En cas d'efficacité insuffisante, divers traitements immunosuppresseurs ont été utilisés, notamment les immunoglobulines intraveineuses, le sérum anti-lymphocytaire, le Mycophénolate mofétil, l'Infliximab, l'Abatacept. (10)

### 3. Troponine

#### 1. Physiologie

Les troponines sont des protéines structurales du système contractile des myocytes, qui régulent l'activité du muscle en fonction du calcium intracellulaire. Elles sont composées de 3 sous-unités : la troponine C, qui lie le calcium pour initier la contraction, la troponine I, qui inhibe le couple actine-myosine par l'inhibition de l'activité de l'ATPase, et qui est spécifique du myocarde, la troponine T, qui se lie à la tropomyosine et stabilise le complexe sur le filament d'actine. La troponine T comporte 2 isoformes distinctes, de localisation tissulaire spécifique : un pour les muscles striés et un pour le myocarde (cTNT). Le taux de troponine sanguin s'élève après une lésion myocardique menant à une nécrose cellulaire, par relargage du pool cytosolique de troponine. Par exemple, après un infarctus du myocarde, les taux de cTNT et de cTNI s'élèvent après 2 à 4 heures, et restent élevées pendant 75 à 140 heures pour la troponine I et plus de dix jours pour la troponine T. (12)

Le complexe Troponine



## **2. Causes d'élévations de la troponine**

L'augmentation de la troponine est observée et utilisée dans le diagnostic d'anomalies cardiaques aiguës, notamment le syndrome coronarien aigu. Elle peut également être observée dans d'autres cardiopathies telles que la myocardite, la péricardite, les spasmes ou dissections coronaires, les tachyarythmies, l'insuffisance cardiaque congestive, l'embolie pulmonaire, la contusion myocardique.

D'autres causes extracardiaques peuvent également entraîner un dosage sanguin augmenté de troponine, telles que le sepsis, l'insuffisance rénale, les accidents vasculaires cérébraux, l'exercice physique intense, les traumatismes musculaires, le phéochromocytome. (13)

## **3. Relations avec les effets secondaires cardiologiques des anti-PD-1**

Une étude antérieure publiée en 2018 a évalué le rôle du dosage de la troponine I dans la détection des effets indésirables cardiaques du Nivolumab chez les patients traités pour un cancer pulmonaire non à petites cellules. Cette étude prospective sur 59 patients n'a pas recueilli de cas d'évènements cardiovasculaires au cours du traitement, mais a montré des élévations isolées de la troponine I, spécifique du myocarde. Il a donc été suggéré que l'élévation de la troponine I n'était pas systématiquement un marqueur de toxicité myocardique du Nivolumab, mais pouvait permettre de détecter plus précocement des atteintes secondaires cardiaques avant l'aggravation et la traduction clinique. (14)



#### *4. Objectifs de l'étude*

Le mélanome est un cancer de la peau dont les stades avancés présentent une mortalité élevée. De constants progrès thérapeutiques sont en cours ces dernières années notamment avec l'apparition des immunothérapies, et en particulier des inhibiteurs de points de contrôle. Mais les effets secondaires immunologiques de ces traitements, et plus récemment les effets secondaires cardiaques, s'avèrent parfois fatals.

La question majeure se pose dans la détection précoce de ces effets indésirables graves, et d'autant plus depuis l'autorisation de l'utilisation des anti-PD-1 en traitement adjuvant du mélanome.

Nous avons cherché dans notre étude à déterminer si le dosage systématique de la troponine T sanguine avant l'initiation du traitement ainsi que son suivi mensuel pouvait permettre de prévenir la survenue d'effets indésirables cardiaques graves des anti-PD-1.

## 5. Références

1. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide - Affection de longue durée - Mélanome cutané. Paris, septembre 2012. Disponible à l'adresse: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald\\_30\\_guide\\_melanome\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_melanome_web.pdf)
2. Lee C, Collichio F, Ollila D, Moschos S. Historical review of melanoma treatment and outcomes. *Clinics in Dermatology*. mars 2013;31(2):141-147.
3. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV / Société française de dermatologie, septembre 2017. Disponible en ligne à l'adresse : <https://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/reco-melanome-stade-iii-iv-synthese-final-compile-c5f48aad36038fae11a5cdb1448fc6ce.pdf>
4. KEYTRUDA mélanome - Synthèse d'avis de commission de la transparence. Haute Autorité de Santé. Juin 2019 Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/keytruda\\_synthese\\_ct17558.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/keytruda_synthese_ct17558.pdf)
5. OPDIVO mélanome – Synthèse d'avis de commission de la transparence. Haute Autorité de Santé. Déc 2018. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2897014/en/opdivo-melanome](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2897014/en/opdivo-melanome)
6. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. nov 2018;19(11):1480-1492.
7. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. Juin 2015;372(26):2521-2532.
8. Varricchi G, Marone G, Mercurio V, Galdiero MR, Bonaduce D, Tocchetti CG. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiac Toxicity: An Emerging Issue. *Curr Med Chem*. 2018;25(11):1327-1339.
9. Kennedy LB, Salama AKS. A Review of Immune-Mediated Adverse Events in Melanoma. *Oncol Ther*. juill 2019;7(2):101-120.
10. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. sept 2018;19(9):e447-458.
11. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, Nakatani K, Hara M, Matsumori A, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science*. janv 2001;291(5502):319-322.
12. Al-Otaiby MA, Al-Amri HS, Al-Moghairi AM. The clinical significance of cardiac troponins in medical practice. *J Saudi Heart Assoc*. janv 2011;23(1):3-11.
13. Rahman A, Broadley SA. Review article: elevated troponin: diagnostic gold or fool's gold? *Emerg Med Australas*. avr 2014;26(2):125-130.

## Article

### **Cardiac adverse events associated with anti-PD-1 therapy in patients treated for advanced melanoma: relevance of dosing troponin T levels.**

**Short title** : Cardiac adverse events with anti-PD-1 and value of troponin.

*Camille Scard<sup>1</sup>, Jean-Michel Nguyen<sup>2</sup>, Emilie Varey<sup>1</sup>, Ibtissam Moustaghfir<sup>1</sup>, Amir Khammari<sup>1</sup>, Brigitte Dréno<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Oncodermatology, Université de Nantes, CHU Nantes, CIC 1413, CRCINA, Nantes, France*

*<sup>2</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, CHU Nantes, CRCINA, INSERM 1232, Université de Nantes, Nantes, France*

*Address: 1 Place Alexis Ricordeau, 44093 CEDEX 01 NANTES, FRANCE*

**Word count** : 3473

**Table count** : 3

**Figure count** : 0

**References** : 53

**Funding sources** : none to declare

**Conflict of interest** : none to declare

#### *Key words*

*Immune checkpoint inhibitors, myocarditis, cardiac, adverse events, anti-PD-1, melanoma*

## **ABSTRACT**

### **Background**

Immune checkpoint inhibitors improved the management of metastatic melanoma. We witnessed the emergence of adverse cardiac events such as myocarditis.

### **Objectives**

We first aimed to assess the prevalence of adverse cardiac events in patients treated with anti-PD-1 for metastatic melanoma. Our second objective was to determine the role of troponin monitoring in the diagnosis of these events.

### **Materials and methods**

We analyzed prevalence in a retrospective cohort of 183 patients treated with anti-PD-1 in real life. Then, we performed a prospective cohort, where clinical and biological profiles of patients were collected, as along with monthly monitoring of troponin levels.

### **Results**

Prevalence of cardiac adverse events in the retrospective cohort was 2.2% with 3 cases of myocarditis and 1 of myocardial infarction.

In the prospective cohort, 14/52 patients had an abnormal baseline troponin T level. All of them had a history of cardiac or vascular complaints. 6 patients showed an increase in troponin T level during the follow-up, 2 associated with clinical symptoms.

### **Conclusion**

Adverse cardiac events with immunotherapy are both frequent and life threatening. Troponin T may be of interest to detect early cardiac events before any clinical sign. However, these results remain to be confirmed.

## **Background**

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) targeting cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) and programmed death-1/ligand-1 (PD-1/PDL-1) have considerably improved the management of metastatic melanoma as well as many other cancers (1). However, these new drugs may engender new adverse events (AE), especially immune-related adverse events (irAE) which have been shown to be relatively unpredictable (2).

In patients treated with ICIs, we witnessed the emergence of AE affecting various organs (3), cutaneous side effects being the most common (43-45%). Gastro-intestinal (4,5) and endocrine disorders (6-8%) (6,7) were also found. IrAE tends to be less common in patients treated with anti-PD-1 than with anti CTLA-4 (8).

Cardiac toxicities and side effects associated with chemotherapy are well-established side effects (9). In all the first clinical trials involving anti-PD-1 treatments in advanced and metastatic melanoma, there were no reports of cardiac effects (10-16). Those associated with ICIs and, particularly with anti-PD-1, have been recently reported in clinical practice. In cardiac AE, several cases of fulminant myocarditis have been described (17-19) as well as less frequent AE such as heart rhythm disorders, heart failure, pericarditis and vasculitis (20–25). Unlike other irAE, cardiovascular AE tend to occur early after ICI initiation, usually between 17 and 39 days (26–28).

Auto-immune myocarditis associated with ICIs have shown poor prognosis with a 40% mortality (20,29,30). It has been shown that patients developing immune cardiomyopathy have a significantly higher risk of developing myositis, encephalitis and hepatitis (31). In the literature, myocarditis has been found in 1% of patients treated with all ICIs (0.5% for anti-PD-1 alone) among whom 50% will develop severe cardiac toxicity (32).

Although most patients experience mild to moderate symptoms, such as dyspnea, chest pain, palpitations or myalgia, patients can have a non-symptomatic presentation, making early diagnosis difficult (27). In the first clinical trials involving anti-PD-1, there was no routine testing for myocarditis by either biochemical analysis or cardiac imaging, which may well explain the scarcity of cardiac effects reported.

There are no clear guidelines of how patients treated by anti-PD-1, should be monitored (electrocardiogram (ECG) and troponin levels). Nor is there any precise recommendation of the therapeutic options that might be considered. Most irAEs require ICI discontinuation along with the use of oral steroids, and the adjunction of other immunosuppressive drugs if needed (33).

Cardiac troponins are biomarkers with a major role in the diagnosis of cardiac injuries. The troponin regulatory complex includes troponin C and troponin I that inhibit actin-myosin coupling through the inhibition of ATPase activity along with troponin T (TnT) that binds to tropomyosin and stabilizes the complex on the actin filament. When disruption of the myocyte membrane occurs, the troponins in the cytosol pass into the bloodstream. Increased troponin levels correlate with the extent of cellular injury. Thus, elevated cardiac troponin levels have a strong correlation with adverse cardiovascular outcome whether coronary artery disease is present or not. Troponins are present in both skeletal and cardiac muscles, and their levels increase during myocarditis and heart rhythm disorders (34). Cardiac troponin T is also detectable in the blood of patients with chronic kidney disease (35).

Serum troponin T levels could be an interesting and simple tool in the diagnosis of anti-PD-1 related myocarditis as they are abnormal in more than 90% of patients developing that side effect, even in those presenting few or no cardiac symptoms (36).

In this article we report firstly the frequency of myocarditis in our cohort of patients and subsequently we investigate whether troponin levels before and during anti-PD-1 therapy might help predict cardiac immune side effects.

## **Materials and methods**

### **First part:**

This was a retrospective study of 183 patients treated in our dermato-cancerology department with anti-PD-1 for an advanced stage IIIC unresectable or IV (AJCC 8th) melanoma, between November 2017 and January 2020.

All patients included in this study were selected from the RIC-Mel network database (network for Research and Clinical Investigation on Melanoma, NCT03315468) and were treated in our department. All patients included in the database had given informed consent to participate. The database which was set-up in 2012 had been approved by French health and ethics authorities (*Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé* – CCTIRS, file number 12.108, approval on 9 February 2012 and *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* – CNIL, decision reference DR-2012-259, approval on 28 May 2012). The database is available online and each participating centre has its own access codes.

The aim of this retrospective study was to determine the adverse cardiac outcome and ascertain whether there was need for a prospective study.

### **Second part: Prospective study**

Taking into account the abnormalities of the Troponin T level noted in the retrospective study, we decided to conduct a prospective study, focusing on the Troponin T level.

Between November 2017 and November 2018, 52 patients of our department, with advanced or metastatic melanoma were enrolled and patient consent was obtained.



Inclusion criteria were patients suffering from stage IIIc unresectable or IV melanoma (AJCC 8th) and who started treatment with anti-PD-1 immunotherapy validated by the multidisciplinary staff. They may have received previous lines of anti-cancer treatments. Patients previously treated with anti-PD-1 for any other type of cancer were excluded. To begin with, each patient had troponin T level and ECG, left ventricular ejection fraction (LVEF) measured on echocardiography.

In addition, we categorized each patient according to gender, age, previous lines of anticancer treatments, cardiovascular and immune medical history, Body Mass Index (BMI) and concomitant medication. We also collected paraclinical information: namely, creatinine level.

During the follow-up, we collected data on each patient monthly: troponin T level, occurrence of any cardiac outcome or other irAE (grade 3 or 4 (CTCAE criteria (37))), clinical response of melanoma metastasis (RECIST 1.1 criteria (38)). Each cardiac event diagnosis was made taking cardiological advice and leading to further cardiological investigation where necessary, such as ECG, echocardiography, coronarography, myocardial biopsy, and cardiac magnetic resonance imaging.

Serum troponin T level was defined as abnormal if  $> 13$  ng/L. For each patient, a significant increase during follow-up was defined as an increase of 10 ng/L or more above the baseline level before the anti-PD-1 treatment. Clinicians were informed of troponin T levels at each visit.

### **Statistical analysis**

In the prospective study, since the delay was not clinically relevant, we used simple tests of mean or frequency comparison, as well as logistic regression for multivariate analysis. Thus, to compare the characteristics of the groups between those who had normal or abnormal

baseline troponin, and between the groups who had or not troponin T level increase during follow-up, Fisher exact test, Wilcoxon test and logistic model were used.

## Results

### Retrospective study:

Between November 2017 and April 2020, among the 183 patients treated by anti-PD-1 therapy for advanced melanoma, four patients developed cardiac AE during immunotherapy, with a prevalence of 2.2%. The characteristics of the 4 patients are described in Table 1. There were 3 cases myocarditis and 1 of myocardial infarction. All the diagnoses of myocarditis were confirmed by a cardiologist, and patients were transferred in a cardiologic unit. The 3 cases of myocarditis were diagnosed without any clinical symptom and no ECG modification. Increase of troponin T level was > 500 ng/L in one case, and > 1000 ng/L in two cases. The patient who experienced myocardial infarction had typical clinical symptoms gathering chest pain, dyspnea and pulmonary edema, along with a modified ECG with segment ST depression. The 3 patients with myocarditis were diagnosed within less than two months of anti-PD-1 therapy. Two of them had myocardial biopsies, one of whom did not show any inflammatory infiltrate, whereas the other had focal lesions of acute myocarditis with an histiocytic and lymphocytic infiltrate, and numerous CD8+ T-cells. All of the 4 cardiac ailments disappeared after treatment. The details are given in table 1.

### Prospective study: troponin T serum follow-up in patients treated by anti-PD1

52 patients starting an anti-PD-1 treatment were included in this part of the study. Median follow-up was 219 days (14-790 days). Clinical characteristics are described in table 2.

#### Before starting treatment

All patients had their serum troponin levels measured and underwent an electrocardiogram (ECG) and an echocardiography (except 10 patients) before starting anti-PD-1 therapy.

Before anti-PD-1, the following data was gleaned from the 52 patients.

- 14 (26.4%) had a high troponin T level (> 13 ng/L). (table 2) 22 (42%) had abnormal ECG : 11 (50%) had bundle branch blocks, 5 (23%) atrial fibrillation, 1 (5%) tachycardia, 2 (9%) left anterior hemi blocks, 2 (5%) atrioventricular block, and one negative T waves in the precordial derivations (5%). 11 of them (50%) had an elevated troponin T level.
- 9/14 (64 %) patients with abnormal baseline troponin level had a BMI >25, versus 21/38 (55 %) with normal baseline level (<13 ng/L). 26 patients had received prior lines of treatment before initiation of anti-PD-1 therapy that are reported in the table 2 (17 patients had had one prior line and 9 had two or more).

The groups at baseline were compared. In the univariate analysis, the following factors were reported to increase the risk of baseline troponin T elevated level significantly: older age, cardiac history, and more specifically heart rhythm disorders, vascular history, diabetes, ECG abnormalities at baseline, chronic renal failure. (Table 2)

In the multivariate analysis, older age and cardiac history were the only factors which were significantly associated with an abnormal troponin T baseline level.

### **Follow-up**

51 patients were followed up with an ECG and serum T troponin monthly. Follow-up was missing for one patient who died two weeks after anti-PD-1 initiation. Eight patients developed non-cardiological irAEs. An increase of troponin T level was reported in 14 patients (27%) (Table 2). During the follow-up period, an increase of troponin T level was noted in 6 patients among the 14, among whom two patients had clinical symptoms. For only one

patient, was the increase in troponin T level was associated with ECG modification, which was a segment ST depression. The mean delay for developing a troponin T increase after treatment initiation for the 6 patients, was 93 days (within a range 30 to 145 days). 4/6 (67%) of these patients had a cardiovascular history, and an abnormal baseline ECG. The rise of the troponin T levels was between 10 and 1830 ng/L, with a median of 18.5 ng/L.

For the 2 patients who had clinical cardiac signs associated with the increase of the troponin T level, one developed an acute pulmonary edema secondary to myocardial infarction (troponin 1860 ng/L) occurring 5 months after treatment initiation. This patient had severe cardiovascular history with several prior myocardial infarctions. Two platelet aggregation inhibitors were initiated and permitted clinical improvement. This was the only patient who experienced another irAE: immune-related kidney disease, which occurred several months later. There was no discontinuation of the anti-PD-1 therapy, no recurrence of the cardiac event and the therapy resulted in complete remission of the melanoma. For the second patient the increase of troponin T level (84 ng/L with a baseline level of 43 ng/L) was not related to a cardiac problem but rather a septic shock that was treated with antibiotherapy. When the acute attack resolved, troponin T levels decreased to baseline levels and the anti-PD-1 therapy was pursued.

The 4 other patients with an increase of T troponin level did not experience any symptoms or abnormality of the ECG. The mean increase of serum troponin T levels was 14.3 +/- 5.3 ng/L. For these patients, anti-PD-1 therapy was continued without any cardiovascular event during the follow-up.

In summary, in the prospective cohort of 52 patients, only one patient developed a high level of troponin T resulting in the diagnosis of a myocardial infarction.

During this follow-up period, 3 factors were also significantly associated with an increased troponin T level: Diabetes ( $p = 0.007$ ), myocardial infarction anteriority ( $p = 0.016$ ), and long duration of anti-PD-1 therapy ( $p = 0.01$ ).

## *Discussion*

The aims of this study were first to assess the prevalence of patients with an adverse cardiac outcome in our retrospective cohort of patients treated with anti-PD-1. The second part was a prospective study on 52 patients, to define whether troponin T levels might be a good marker to detect a cardiovascular AE in patients treated with anti-PD-1 drugs, before and during treatment.

Concerning our retrospective study, the prevalence of severe cardiac AE in patients treated by anti-PD-1 was low with only 2.2% (4 /183 patients). However, this prevalence is higher than in the literature. Clinical trials involving anti-PD-1 therapies for melanoma (such as KEYNOTE and CHECKMATE pivotal studies (5,10,11,39-41)) have, as yet, not reported any stage 3 or 4 cardiac-related adverse events such as heart attack or myocarditis. However, our 2 trials have not enabled us to affirm that stage 1 or 2 adverse cardiac events can be formally eliminated.

Those related to other anti-PD-1 treated cancers showed very few cardiac events that were not deemed to be linked to the treatment. Prevalence of myocarditis was described as 0.09% in the Bristol Myers Squibb safety database for Nivolumab and Ipilimumab in combination and 0.06% with Nivolumab as single therapy (26). Retrospective studies showed a higher prevalence of cardiac events in patients treated with ICIs: 0.4% and 0.5% in 2 studies involving patients receiving anti-PD-1 therapy (3,32). This might suggest that patients in real life are more likely to experience adverse cardiac events via anti-PD-1 therapy than patients selected in clinical studies who present fewer comorbidities and are often excluded from testing than those previous cardiac events.

Concerning the 4 cases of our retrospective study, three of them experienced these adverse events shortly after drug initiation (28 to 36 days) in accordance with the literature which

reports a mean delay between 17 and 39 days, and more than 80% within the 3 months after starting anti-PD-1 (26,29,36,42).

An important point on the practical level is that, in 3 patients, the increase of troponin T level was taken without any clinical sign but lead to the diagnosis of myocarditis and the discontinuation of the anti-PD-1 drug. These 3 patients were given intravenous steroids, then oral steroids (1 to 2 mg/kg/day) with progressive tapering. 2 of them showed a relapse with the decrease of oral steroids and were treated successfully with Abatacept. One patient developed a myocardial infarction which did not need any immunosuppressive agent for resolution.

The main strategy used to treat ICI associated cardiotoxicity targets the T-cell response. Glucocorticoid therapy is considered as the first line of treatment at an initial dose of 1-2 mg/kg. However, for some patients alternative treatment is necessary (43). Many such as plasmapheresis, intravenous immunoglobulins, antithymocyte globulin, mycophenolate mofetil, tacrolimus, infliximab, and abatacept (25) have been offered. But for the moment, no consensus has been obtained and guidelines are lacking (33).

The second part of our work based on a prospective study reveals that before any treatment by anti PD-1, patients may have an increase of their troponin T baseline level. Based on several studies, with abnormal troponin level above 14 ng/L, meta-analysis reveals between 3.4 to 19% of abnormal troponin T levels in the general population (44).

In our study it applied to 27% of the patients. This basal increase of troponin T level, before anti-PD-1 treatment, could be linked to events such as physical exercise or chronic kidney failure (45,46). Among our 14 patients with basal increase of troponin T, 7 (50%) had a renal dysfunction (glomerular filtration rate <60). The false positive in our hospital was estimated less than 3% and close to 0 for values twice over normal values. In all cases, ECG and



echography are useful tools to rule out false positive. CPK could also have an interest to detect false positive but unfortunately, we did not perform this biological examination. Another explanation of this non-symptomatic troponin elevation could be linked to subclinical inflammatory process, such as subclinical myocarditis but all patients had ECG and cardiac echography before starting treatment. Thus, these results show that it is useful to know the basal Troponin T level for the follow-up of patients. Only one other prospective study has been performed on lung cancer in 2018 (47) with a similar number of patients (n = 59). They found a lower percentage (5.1%) of elevated troponin I baseline levels before anti-PD-1 treatment. During the follow-up period of our cohort, we noted an increase of troponin T level in 6 patients (11.5%) with the detection of a myocardial infarction in one patient and a septic shock in another one. Thus, a low increase of T troponin level (less than the double) with a spontaneous normalization does not seem to be a contraindication to continuing anti-PD-1 treatment.

Among the 6 patients with an increase of T troponin level, no one showed new ECG abnormalities associated. Furthermore, in the retrospective cohort, in the 3 patients diagnosed with myocarditis the same phenomenon was noted. This suggests that troponin T levels may well be more sensitive than ECGs to detect cardiac adverse events.

Comparison between groups at baseline showed that older age, cardiac or vascular history and diabetes were more often associated with a subnormal baseline level of Troponin T.

During the follow-up period under anti-PD-1 treatment, diabetes and cardiac anteriority were are still associated with increased troponin T levels, but in addition long duration of anti-PD-1 therapy, indicating that the cardiac follow up have to be stricter with a long prescription of anti-PD-1.

Concerning the other prospective cohort in lung cancer, 14 patients had an increase of troponin I level during follow-up (11 with a normal baseline level). Thus, our results are in accordance with these previous results, although troponin sub-types were different. (47) Concerning troponin subtypes, both T and I sub-types seems to be linked to cardiovascular events, troponin I seems be more related to coronary diseases (48). Regarding mortality, troponin T seems to be more related to overall mortality whereas troponin I more related to cardiovascular mortality (49).

At the pathophysiological level, animal studies have demonstrated that PD-1 deletion causes inflammation of the myocardium (50): in PD-1 deficient mice, Okazaki and al. showed that autoantibodies against cardiac troponin I were responsible for dilated cardiomyopathy (51). ICI-associated myocarditis might be initiated by the release of cardiac antigens such as troponin into the circulation. This antigen release might be the consequence of any deleterious process, such as viral myocardial injury (47). The primary inflammation, exacerbated by the ICI-enhanced immunity, could initiate a worsening cycle due to further cardiac antigen release (30). Some patients may be less sensitive to ICI-intensified autoimmunity and need more serious primary defect to cause expanding inflammation leading to a symptomatic irAE. In our cohort, at baseline, we identified 10/14 who had a measure of C-reactive protein (CRP); among them, 3 had an increased CRP above 20 ng/L.

In our study, 26 patients had received previous treatments. In both groups of patients with or without abnormal troponin T baseline levels, numbers of patients with previous therapeutics for melanoma were the same including people who already receive ICIs such as anti-CTLA-4. In addition, targeted therapies with BRAF and MEK inhibitors are known to induce decrease of LVEF, but no troponin level increase (52).

In addition to troponin, another marker of interest could be the NT-proBNP, often used in cases of cardiac irAE associated with ICIs (53).

In conclusion, our study suggests that the prevalence of cardiac events might be higher in real life than in clinical trials. Monitoring could allow us to detect earlier adverse events related to anti-PD-1 therapy, as the increase of Troponin T seems to be an early event before a cardiac manifestation. However, the interpretation of the Troponin T level needs to have a basal dosage established before any treatment by immunotherapy. Mild increase is not a contraindication to anti-PD-1 if ECG and cardiac echography are normal. Other biological investigations such as a study of troponin I, NT-proBNP and CPK could be interesting to consider for a future study to confirm these results.

Table 1. Case reports of severe cardiac AE

Patient n°	1	2	3	4
<b>Type of cardiac AE</b>	Myocarditis	Myocarditis	Myocarditis	Myocardial infarction
<b>Baseline LVEF</b>	> 50%	—	> 50%	> 50%
<b>Prior cardiac medical history</b>	None	Cerebrovascular accident, Hypertension, Aortic aneurysm	Myocardial infarction with quadruple coronary bypass	Myocardial infarction, Triple coronary bypass Diabetes
<b>Baseline troponin level</b>	8 ng/L	10 ng/L	28 ng/L	30 ng/L
<b>Troponin peak ( Normal &lt;13 ng/L)</b>	1004 ng/L	584 ng/L	1500 ng/L	1860 ng/L
<b>Clinical symptoms</b>	None	None	None	Acute pulmonary edema, dyspnea, chest pain
<b>CTCAE grade</b>	3	3	3	3
<b>Delay after initiation of anti-PD-1 therapy</b>	36 days	28 days	28 days	127 days
<b>Echocardiography during cardiac AE</b>	Stable	Normal LVEF Right cavities dilatation	LVEF 50%	LVEF 60-65 %, stable.
<b>Coronarography</b>	Normal	—	Significant coronary stenosis,  No sign of acute coronary lesion	Triple vessel coronary disease Significant right artery stenosis Permeable bypasses
<b>ECG</b>	Regular sinusal rhythm, 53 bpm, narrow QRS, no repolarization disorders.  Not modified ECG	Regular sinusal rhythm, 85 bpm, no repolarization disorders.  Not modified ECG	Regular sinusal rhythm, 77 bpm, right bundle branch block, no repolarization disorders.  Not modified ECG	Regular sinusal rhythm, 70 bpm, ST segment depression, QT prolongation 140 ms.

Patient n°	1	2	3	4
<b>Cardiac Magnetic Resonance Imagery</b>	Normal	—	Doubt between ischemic disorder or myocarditis	No sign of myocarditis Signs of ischemic heart disease
<b>Myocardial histology</b>	Focal lesions of acute myocarditis with a histiocytic and lymphocytic infiltrate, numerous CD8+ T-cells.	—	No inflammatory infiltrate	—
<b>Discontinuation of anti-PD-1</b>	Yes	Yes	Yes	No
<b>Treatment</b>	IV and oral steroids 1,5 mg/kg/d with progressive decrease  Abatacept 500mg/14d, 6 cycles	IV and oral steroids 2 mg/kg/d with progressive decrease	IV steroids 1000 mg/d 3 days, Oral steroids 1,5mg/kg/d  plasmatic exchanges 2 cycles  Abatacept 20 mg/kg 3 cycles	Double platelet anti aggregant
<b>AE evolution</b>	Resolution	Resolution	Resolution	Resolution
<b>Other irAE</b>	Thyroiditis Neuropathy	Hepatitis (Mycophenolate Mofetil therapy initiated)	None	Nephropathy
<b>Melanoma response to anti-PD-1 therapy</b>	Progression	Complete response	—	Complete response

— : No data ; bpm : beats per minute ; ms : milliseconds

Table 2. Clinical features of patients regarding troponin levels at the time of anti-PD1 initiation

Characteristics	Patients with abnormal troponin baseline level n=14, n(%)	Patients with normal troponin baseline level n=38, n(%)	All patients n=52, n(%)	p-value
Age in years, median (range)	80 (63-92)	63 (32-89)	69 (32-92)	0.02
Gender, Male/Female	9/5 (64 % /36 % )	14/24 (37 %/63 %)	23/29 (44 %/56 %)	0.12
Anteriority of cardiac events	10 (71 %)	5 (13 %)	15 (29)	0.001
- Cardiac failure	2 (14 %)	1 (3 %)	3 (6)	
- Myocardial infarction	1 (7 %)	2 (5 %)	3 (6)	
- Heart rhythm disorders	8 (57 %)	3 (8 %)	11 (21)	0.001
- Valvulopathy		1 (3 %)	1 (2)	
Anteriority of vascular disorders	13 (93 %)	17 (45 %)	30 ( 58)	0.001
- Hypertension	9 (64 %)	3 (8 %)	12 (23)	
- Vascular cerebral accident	3 (21 %)	3 (8 %)	6 (12)	
- thromboembolic disease	1 (7 %)	2 (5 %)	3 (6)	
- peripheral arterial occlusive disease	2 (14 %)		2 (4)	
- Chronic kidney disease	7 (50 %)	1 (3 %)	8 (15)	0.004
Diabetes	4 (28 %)	2 (5 %)	6 (12)	0.03
Auto-immune anteriority	0	3 (8 %)	3 (6)	0.54
BMI, median (range)	28.2 (22-35)	25.7 (17.6-42)	26,2 (17.6 - 42)	0.101
Cancer stage :				
- IIIc	3 ( 21 % )	13 (34 %)	16 (31)	
- IV	11 (79 %)	25 (66 %)	36 (69)	
Thoracic metastasis	7 (50 %)	9 (24 %)	16 (31)	0.094
Prior lines of treatment :				
- immunotherapy	4 (28 %)	11 (29 %)	15 (29)	1
- chimiotherapy	2 (14 %)	4 (11 %)	6 (12)	0,66
- targeted therapy	3 (21 %)	12 (32 %)	15 (29)	0,73
Total duration of treatment in days, mean (IQR)	248 (128-324)	239 (96-334)	241 (98-332)	0.73
Final response to anti-PD1				
- Progressive disease	5 (35 %)	19 (50 %)	24 (46)	
- Stability	2 (14 %)	1 ( 3 %)	3 (6)	

Characteristics	Patients with abnormal troponin baseline level <b>n=14, n(%)</b>	Patients with normal troponin baseline level <b>n=38, n(%)</b>	<b>All patients n=52, n(%)</b>	p-value
- Partial response - Complete response	2 (14 %) 4 (28 %)	4 (11 %) 9 (24 %)	6 (12) 13 (25)	

Table 3. Characteristics of patients with significant troponin increase

Patient	10	16	30	32	38	41
Age at treatment onset	63	78	87	70	72	74
Troponin baseline	30	34	58	3	3	43
Troponin peak	1860	44	68	24	19	84
CTCAE grade	3	1	1	1	1	1
ECG modification at troponin elevation	ST segment depression	None	None	None	None	None , complete atrio-ventricular block, stable.
Clinical symptoms	Dyspnea, OMI, Chest pain	None	None	None	None	Septic shock
Delay of troponin raise (days)	127	136	140	30	56	55
Cardiovascular anteriority	Myocardial infarction, diabetes, chronic renal failure	Aortic stenosis, hypertension, chronic renal failure	Atrial fibrillation, Hypertension, chronic renal failure	None	None	atrioventricular block 3, hypertension
Other IrAE	Nephropathy	None	None	None	None	None
Best response to anti-PD-1	Complete response	Partial response	Progressive disease	Complete response	Progressive disease	Partial response
Cardiac investigation	Ischemic heart disease on cardiac RMI, artery stenosis or coronarography	None	None	None	None	None
Treatment	Double platelet anti agregant.	None	None	None	None	Antibiotics for septic shock



## References

1. Queirolo P, Boutros A, Tanda E, Spagnolo F, Quaglino P. Immune-checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: a model of cancer immunotherapy. *Seminars in Cancer Biology*. 2019;59:290-297.
2. Herrscher H, Robert C. Immune checkpoint inhibitors in melanoma in the metastatic, neoadjuvant, and adjuvant setting. *Curr Opin Oncol*. 2020;32(2):106-113.
3. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:210-225.
4. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, Atkins MB, Wolter P, Guidoboni M, et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3815-3822.
5. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(11):1480-1492.
6. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(Suppl 1):31-39.
7. Weber JS, Postow M, Lao CD, Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. *Oncologist*. 2016;21(10):1230-1240.
8. Varricchi G, Marone G, Mercurio V, Galdiero MR, Bonaduce D, Tocchetti CG. Immune Checkpoint Inhibitors and Cardiac Toxicity: An Emerging Issue. *Curr Med Chem*. 2018;25(11):1327-1339.
9. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2020;
10. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(4):375-384.
11. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320-330.
12. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated *BRAF* Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):187.

13. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D, et al. Final analysis of a randomised trial comparing pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory advanced melanoma. *European Journal of Cancer*. 2017;86:37-45.
14. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10212):1915-1928.
15. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(1):23-34.
16. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017;28(2):368-376.
17. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749-1755.
18. Ansari-Gilani K, Tirumani SH, Smith DA, Nelson A, Alahmadi A, Hoimes CJ, et al. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a case report of three patients. *Emerg Radiol*. 2020;
19. Salem J-E, Allenbach Y, Vozy A, Brechot N, Johnson DB, Moslehi JJ, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Myocarditis. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(24):2377-2379.
20. Salem J-E, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1579-1589.
21. Reddy N, Moudgil R, Lopez-Mattei JC, Karimzad K, Mouhayar EN, Somaiah N, et al. Progressive and Reversible Conduction Disease With Checkpoint Inhibitors. *Can J Cardiol*. 2017;33(10):1335.e13-1335.e15.
22. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, Husain AN, Tajmir-Riahi A, Tawbi H, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2016;4:50.
23. Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Related Cardiotoxicity. *Circulation*. 2017;136(21):2085-2087.
24. Läubli H, Balmelli C, Bossard M, Pfister O, Glatz K, Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *J Immunother Cancer*. 2015;3:11.

25. Geisler BP, Raad RA, Esaian D, Sharon E, Schwartz DR. Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome. *J Immunother Cancer*. 2015;3:4.
26. Johnson CB, Ong M. Immune Checkpoint Inhibitors: Game Changing Cancer Therapy With a Cardiac Cost. What Are the Mechanisms and Unresolved Questions in Cardiotoxicity? *Can J Cardiol*. 2018;34(8):970-971.
27. Guo X, Wang H, Zhou J, Li Y, Duan L, Si X, et al. Clinical manifestation and management of immune checkpoint inhibitor-associated cardiotoxicity. *Thorac Cancer*. 2020;11(2):475-480.
28. Yang S, Asnani A. Cardiotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(4):422-432.
29. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-1728.
30. Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, Alzayer H, Alshatti A, Valettas N, et al. Cardiac Complications Associated With Checkpoint Inhibition: A Systematic Review of the Literature in an Important Emerging Area. *Can J Cardiol*. 2018;34(8):1059-1068.
31. Guha A, Al-Kindi S, Jain P, Tashtish N, ElAmm C, Oliveira G. Association between Myocarditis and other Immune-Related Adverse Events secondary to Immune Checkpoint Inhibitor Use. *Int J Cancer*. 2020;
32. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1755-1764.
33. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2018;14(4):247-249.
34. Al-Otaiby MA, Al-Amri HS, Al-Moghairi AM. The clinical significance of cardiac troponins in medical practice. *J Saudi Heart Assoc*. 2011;23(1):3-11.
35. Gherasim L. Troponins in Heart Failure - a Perpetual Challenge. *Maedica (Buchar)*. 2019;14(4):371-377.
36. Pradhan R, Nautiyal A, Singh S. Diagnosis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2019;296:113-121.
37. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
38. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247.

39. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):908-918.
40. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521-2532.
41. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1558-1568.
42. Agrawal N, Khunger A, Vachhani P, Colvin TA, Hattoum A, Spangenthal E, et al. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Oncol*. 2019;12(1):260-276.
43. Hu J-R, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):854-868.
44. Sze J, Mooney J, Barzi F, Hillis GS, Chow CK. Cardiac Troponin and its Relationship to Cardiovascular Outcomes in Community Populations – A Systematic Review and Meta-analysis. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(3):217-228.
45. Gresslien T, Agewall S. Troponin and exercise. *Int J Cardiol*. 2016;221:609-621.
46. Vasudevan A, Singer AJ, DeFilippi C, Headden G, Schussler JM, Daniels LB, et al. Renal Function and Scaled Troponin in Patients Presenting to the Emergency Department with Symptoms of Myocardial Infarction. *Am J Nephrol*. 2017;45(4):304-309.
47. Sarocchi M, Grossi F, Arboscello E, Bellodi A, Genova C, Dal Bello MG, et al. Serial Troponin for Early Detection of Nivolumab Cardiotoxicity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Oncologist*. 2018;23(8):936-942.
48. Welsh P, Preiss D, Hayward C, Shah ASV, McAllister D, Briggs A, et al. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. *Circulation*. 2019;139(24):2754-2764.
49. Árnadóttir Á, Falk Klein C, Iversen K. Head-to-head comparison of cardiac troponin T and troponin I in patients without acute coronary syndrome: a systematic review. *Biomarkers*. 2017;22(8):701-708.
50. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, Nakatani K, Hara M, Matsumori A, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science*. janv 2001;291(5502):319-322.
51. Okazaki T, Tanaka Y, Nishio R, Mitsuiye T, Mizoguchi A, Wang J, et al. Autoantibodies against cardiac troponin I are responsible for dilated cardiomyopathy in PD-1-deficient mice. *Nat Med*. 2003;9(12):1477-1483.
52. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, Mrotzek SM, Schadendorf D, Rassaf T, et al. Cardiovascular Adverse Events Associated With BRAF and MEK Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e198890.

53. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):e447-458.

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

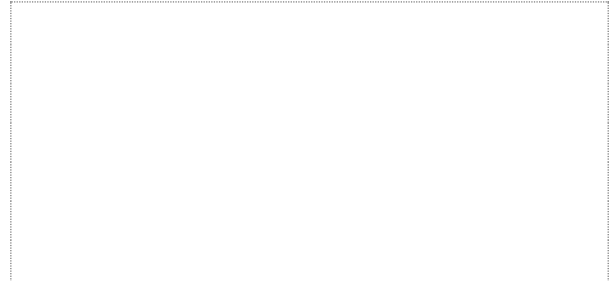
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

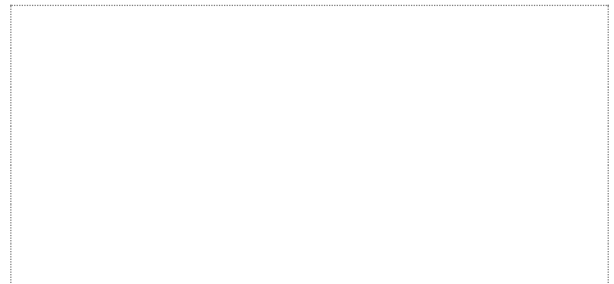
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

**Vu, le Président du Jury,**



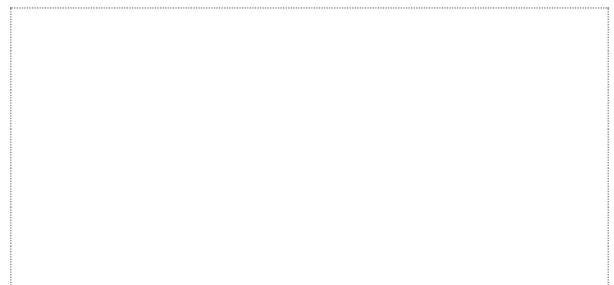
Professeur Brigitte DRENO

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Professeur Brigitte DRENO

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : SCARD

PRENOM : Camille

**Titre de Thèse :****EFFETS INDESIRABLES CARDIAQUES ASSOCIES AUX TRAITEMENTS ANTI-PD-1 CHEZ LES PATIENTS TRAITES POUR UN MELANOME AVANCE : INTERET DU DOSAGE DE LA TROPONINE T**

---

**RESUME**

Les inhibiteurs de points de contrôle ont grandement amélioré la prise en charge des patients traités pour un mélanome métastatique, mais ont vu émerger de nouveaux effets indésirables auto-immuns, y compris cardiaques, parfois graves et fatals. L'objectif de notre étude était de déterminer la prévalence de ces effets indésirables chez les patients traités par anti-PD-1 dans une cohorte rétrospective, puis d'évaluer le rôle du monitoring mensuel de la troponine T sanguine dans une cohorte prospective de 52 patients.

La prévalence des événements cardiaques était de 2,2% avec 3 cas de myocardites. Dans la cohorte prospective, 14/52 patients avaient un dosage initial de troponine T anormal. Six patients ont montré une augmentation du dosage de troponine T au cours du suivi, dont 2 présentaient des symptômes cliniques.

En conclusion, le suivi de la troponine T peut avoir un intérêt dans la détection précoce d'effets indésirables cardiaques avant l'apparition de toute symptomatologie clinique, qui sera à confirmer dans des études ultérieures.

---

**MOTS-CLES**

*Inhibiteurs de points de contrôle, myocardite, cardiaque, mélanome, effets indésirables, anti-PD-1*