



**HAL**  
open science

# Effet Warburg Clinique chez les patients admis en réanimation avec un diagnostic de lymphome

Anis Chaba

► **To cite this version:**

Anis Chaba. Effet Warburg Clinique chez les patients admis en réanimation avec un diagnostic de lymphome. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04604621

**HAL Id: dumas-04604621**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04604621v1>

Submitted on 7 Jun 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

**UNIVERSITÉ PARIS CITÉ**

Faculté de Santé

**UFR de Médecine**

**Année 2024**

**N°**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 25/01/2024

Par

**Anis CHABA**

**Clinical Warburg Effect in Lymphoma Patients Admitted to  
Intensive Care Unit**

Dirigée par Mme la Professeure Lara Zafrani

JURY

M. le Professeur Jean-Paul Mira

Président

Mme la Professeure Lara Zafrani

Directrice

M. le Professeur Nicolas De Prost

Membre du jury

M. le Docteur Nizar Joher

Membre du jury

## Remerciements

---

*À Mme la Professeure Lara Zafrani,*

Merci pour l'encadrement de cette thèse, mais aussi et surtout merci d'être ce modèle de médecin et de chercheuse.

*À M. le Professeur Jean-Paul Mira*

Merci pour votre soutien et vos encouragements sur l'ensemble de mes projets. Vous faites partie de ceux qui, humainement, ont grandement participé à ma vision actuelle de la médecine et de la recherche.

*À M. le Professeur Nicolas De Prost,*

Merci pour ces innombrables moments de pédagogie dont mon épaule droite se rappelle encore.

*À M. le Docteur Nizar Joher,*

Modèle, ami et grand frère. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as apporté.

*À M. le Professeur Elie Azoulay,*

Merci d'avoir été mon mentor tout au long de ces années. Merci pour ce petit bout de papier sur lequel vous m'avez noté l'ensemble des étapes qui ont pavé le début de ma route.

*À mes parents,*

Merci d'avoir quitté votre pays et votre famille pour nous offrir le meilleur avenir possible. Merci de m'avoir poussé à ne rien lâcher lorsque je songeai à abandonner la médecine en première année.

Merci de m'avoir toujours mis dans les meilleures conditions pour étudier.

Merci de m'aimer.

*À mon petit frère,*

Merci d'avoir toujours été le challenger qui me pousse à ne pas me relâcher. Je suis très fier de la personne que tu es devenu.

*À Charlène,*

Merci m'avoir suivi au bout du monde et de croire en nos rêves. Merci d'être toi.

***À Hugo Marty,***

Partenaire de bibliothèque et ami sincère, tu as toujours été une grande source d'inspiration pour moi.

***À l'équipe du Cat d'Agd, Marina, Léo, Hec, Tom, Bernard, Manue, Juliette<sup>2</sup>, Carli, Valentine et Clémentine,***

Déjà 10 années d'amitié. Je suis pressé de passer la prochaine décennie à vos côtés.

***Au FCT,***

Qui aurait cru au moment où Adel tacle dans les pieds de Yass sur la ligne de but pour l'empêcher de marquer que cette équipe resterait aussi soudée. Merci Grego d'avoir empilé but sur but, merci à Yohan de venir jouer en lendemain de soirée et merci au Capitaine Stan pour ses plongeurs artistiques.

***Aux co-internes de la néphrologie de Bicêtre,***

Valentine et Christopher, vous m'avez appris tous les rudiments de la médecine au milieu de formatage de clé USB et de perturbation du bilan thyroïdien atypiques. Merci pour ces joues d'une volupté inégalée et merci pour ces rédactions de CRH bercées par PNL.

***Au Pr Mohamad Zaidan,***

Merci de m'avoir mis le pied à l'étrier de la recherche clinique et des statistiques ainsi que pour ces centaines d'heures de conseils remplis de bienveillance.

***Aux co-internes de la réanimation Saint Louis, Catano, Inna, Charles et Guillaume***

J'ai passé 6 mois à vous admirer, tous en dernier semestre, tous aussi brillant les uns que les autres. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

***À l'équipe de la MIR Saint Louis, Sandrine, Éric, Virginie, Adrien et Yannick***

Merci pour la patience que vous avez eue avec cet interne naïf de réanimation. Vous avez été une source d'inspiration aussi précieuse qu'unique.

***Aux co-internes de la réanimation Mondor, Coppens, Flora, Inaame, Mélanie, Mohamed, Cédric, Fred, Hadrien, Nizar et Justine***

Un court semestre a suffi pour former une solide famille. Ne croyez pas dans toutes les histoires de Coppens. Merci pour tous ces moments.

*À l'équipe de la MIR Mondor, Romain, Paul, Samuel, François<sup>2</sup>, Anne-Fleur, Brice, Lopinto, Pascale, Enora, Gaël, Astrid, Keyvan.*

En pyjama jaune ou bleu, vous avez tous été des points de référence et des exemples dont je m'inspire encore aujourd'hui. Merci pour toutes ces gardes, tous ces verres et tous ces japonais.

*À Mr le Professeur Vincent Audard,*

Merci pour votre soutien sur l'ensemble de mes projets, pour vos encouragements, votre constante bonne humeur et votre passion communicative pour la clinique et la recherche.

*À Léa et Clémence,*

D'abord collègues puis amies sincères, merci d'avoir toujours été une bouffée d'air frais et un soutien constant. C'était un bonheur de vous côtoyer au quotidien.

*À l'équipe INSERM PLT 8A,*

Merci Pierre-Louis pour ces heures inspirantes à réfléchir sur des Western Blot de qualité variable. Merci Olivia d'être un de mes modèles de chercheuse. Merci Nassim pour ta pédagogie et ta gentillesse sans fond, merci d'avoir été l'ange gardien de chacune de mes manip. Merci Léa D., Johanna, Christine, Yann et Léa R. pour tous ces uniques apéros lab'. Enfin merci Charles d'avoir été à mes côtés en tant que rookie scientifique.

*Aux co-internes de la réanimation Cochin, Lucien, Julia, Delphine, Jolan, Naim, Laura et Lucie*

Merci pour ce merveilleux semestre. Merci d'avoir formé une équipe si soudée et bienveillante.

*Aux co-internes du SINRA Tenon,*

Merci Martin de m'avoir appris à ultrafiltrer/essorer. Merci Pitou pour tes brillants bluffs, Merci Bexiga pour ta gestion parfaite d'Amiel City, Merci à Alexis d'avoir compris que le café du mardi n'était pas systématique et merci à Antoine Meyer d'avoir appris aux patients la bonne façon de consommer le Fortimel.

*Au Dr Cédric Rafat,*

Merci pour ces précieux moments à réfléchir ensemble sur ces dossiers toujours plus complexes. Merci pour ta joie à l'annonce d'anti-GBM (double) positifs. Merci d'être un modèle.

***To Professor Rinaldo Bellomo,***

Thank you for changing my vision of research. Thank you for changing my vision for critical care. Thank you for changing my life.

***To Austin Health research team, Glenn, Leah, Helen, Sofia, Akinori and Tony***

Thank you for teaching me how to do research, as well as Aussie Slang. Thank you for taking care of the place where magic happens.

## Résumé et indexation en français

---

### Effet Warburg Clinique chez les patients admis en réanimation avec un diagnostic de lymphome

#### Résumé :

**Contexte :** L'effet Warburg est caractérisé par une élévation de la lactatémie sans hypoxie ou état de choc associé. Il est régulièrement décrit au diagnostic d'une hémopathie lymphoïde agressive, mais les caractéristiques cliniques et le suivi à long terme de ces patients restent à établir.

**Méthode :** Nous avons recueilli rétrospectivement 135 cas de patients admis en réanimation de janvier 2017 à décembre 2022 avec un nouveau diagnostic de lymphoprolifération agressive ou de rechute. Les patients ont été catégorisés en trois groupes : Effet Warburg Clinique (EWC), Non Warburg hyperlactatémique (NW-HL) et non Warburg normolactatémique (NW-NL). Les caractéristiques cliniques et devenir ont été comparés entre les groupes et les facteurs associés à la mortalité à un an ainsi que ceux associés à l'EWC ont été identifiés par analyses multivariées.

**Résultats :** Sur les 135 patients, 46 (34%) présentaient un EWC. Ce groupe était caractérisé par une proportion plus marquée de lymphomes T et de lymphomes de Burkitt, ainsi qu'une masse tumorale plus importante et la présence de localisations osseuses et cérébrales plus fréquentes comparé aux deux autres groupes. A un an, 72 patients (53%) sont décédés avec un taux de mortalité supérieur dans les groupes EWC et NW-HL (70% chacun) comparé au groupe NW-NL (38%). Les facteurs indépendamment associés à la mortalité à un an étaient : l'âge (HR = 1,02 IC 95% [1,00-1,04]), le score SOFA total à l'admission (HR = 1,19 IC 95% [1,12-1,25]) et l'EWC (HR = 3,87 IC 95% [2,13-7,02]). Les principaux facteurs associés à l'EWC étaient la présence d'un syndrome de lyse tumoral (OR = 2,84 IC 95% [1,14-7,42]), la localisation osseuse de l'hémopathie (OR = 3,58 IC 95% [1,02-12,91]), le score SOFA total à l'admission (OR = 0,81 IC 95% [0,69-0,91]) et la présence d'une hypoglycémie à l'admission (OR = 14,90 IC 95% [5,42-47,18]).



**Conclusions :** L'EWC est associé à une masse tumorale plus importante et à une augmentation de la mortalité à un an. Nos résultats soulignent l'importance de la reconnaissance des patients atteints d'EWC comme un sous-groupe de mauvais pronostic. Leur prise en charge représente une urgence thérapeutique.

**Spécialité :**

DES Médecine Intensive et Réanimation

**Mots clés français :**

fMeSH : Effet Warburg Oncologique ; Acide Lactique ; Lymphomes ; Unité de Soins Intensifs

Mots-clés libres : Warburg ; Lactate ; Lymphome ; Réanimation

**Forme ou Genre :**

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

## Résumé et indexation en anglais

---

### Clinical Warburg Effect in Lymphoma Patients Admitted to Intensive Care Unit

**Background:** The Warburg effect, characterized by elevated lactate levels without tissue hypoxia or shock, has been described in patients with aggressive lymphoproliferative malignancies. However, the clinical characteristics and long-term outcomes in this population remain poorly understood.

**Method:** We retrospectively analyzed 135 patients with aggressive lymphoproliferative malignancies admitted to the ICU between January 2007 and December 2022. Patients were classified into three groups: Clinical Warburg Effect (CWE), No Warburg with High Lactate level (NW-HL), and No Warburg with Normal Lactate level (NW-NL). Clinical characteristics and outcomes were compared between the groups and factors associated one-year mortality and with CWE were identified using multivariable analyses.

**Results:** Of the 135 patients, 46 (34%) had a CWE. This group had a higher proportion of Burkitt and T-cell lymphomas, greater tumor burden, and more frequent bone and cerebral involvement than the other groups. At one year, 72 patients (53%) died, with significantly higher mortality in the CWE and NW-HL groups (70% each) than in the NW-NL group (38%). Factors independently associated with one-year mortality were age (HR=1.02 CI 95% [1.00-1.04]), total SOFA score at admission (HR=1.19 CI 95% [1.12-1.25]), and CWE (HR=3.87 CI 95% [2.13-7.02]). The main factors associated with the Clinical Warburg Effect were tumor lysis syndrome (OR=2.84 CI 95% [1.14-7.42]), the bone involvement of the underlying malignancy (OR=3.58 CI 95% [1.02-12.91]), the total SOFA score at admission (OR=0.81 CI 95% [0.69-0.91]) and being hypoglycemic at admission (OR=14.90 CI 95% [5.42-47.18]).

**Conclusions:** CWE is associated with a higher tumor burden and increased one-year mortality compared to patients without this condition. Our findings underscore the importance of recognizing patients with CWE as a high-risk cohort, as their outcomes closely resemble those of individuals with lymphoma and shock, despite not requiring

advanced organ support. Clinicians should recognize the urgency of managing these patients and consider early intervention to improve their prognosis.

**English keywords:**

MeSH: Warburg Effect, Oncologic; Lactic acid; Lymphoma; Intensive Care Units

Keywords : Warburg effect, Lactate, lymphoma, Intensive Care Unit

**Publication type:**

MeSH : Academic Dissertation

## Liste des abréviations

---

- ATP : Adénosine triphosphate
- ATO : Effet moyen du traitement chez la population d'overlap
- EWC : Effet Warburg Clinique
- G6P : Glucose-6-phosphate
- GDH : Glutamate déshydrogénase
- GLUT : Glucose transporter
- GPR81 : G protein-coupled receptor 81
- HIF-1 $\alpha$  : Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$
- HR : Hazard ratio
- LDH : Lactate déshydrogénase
- LDHA : Lactate déshydrogénase A
- MCT : Monocarboxylate transporter
- MCP : Monocyte chemotactic protein
- NK : Natural Killer
- NW-HL : Non Warburg avec hyperlactatémie
- NW-NL : Non Warburg sans élévation de lactate
- OR : Odds ratio
- PDH : Pyruvate déshydrogénase
- PI3K : Phosphoinositide 3-kinase
- PKM2 : Pyruvate kinase M
- SAPS II: Simplified Acute Physiology Score
- SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
- VEGF : Vascular endothelial growth factor

# Table des matières

---

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>2</b>
<b>RESUME ET INDEXATION EN FRANÇAIS</b> .....	<b>6</b>
<b>RÉSUMÉ ET INDEXATION EN ANGLAIS</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>10</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
<b>1. EFFET WARBURG</b> .....	<b>13</b>
1.1 Rappels sur le métabolisme du lactate .....	13
1.2 Premières observations et hypothèses.....	14
1.3 Un dommage respiratoire ? .....	15
1.4 Une perturbation de la glycolyse .....	15
1.5 Malgré une phosphorylation oxydative efficace .....	16
1.6 RÔLE DE L'EFFET WARBURG DANS L'ONCOGENÈSE .....	17
<b>2. HÉMOPATHIES LYMPHOÏDES AGRESSIVES</b> .....	<b>18</b>
<b>3. PRÉSENTATION SYNTHÉTIQUE DE L'ARTICLE</b> .....	<b>20</b>
3.1 Design de l'étude .....	20
3.2 Population .....	20
3.3 Définitions.....	21
3.4 Critères de jugements.....	21
3.5 Analyse statistique .....	21
<b>ARTICLE</b> .....	<b>23</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>24</b>
<b>2. METHODS</b> .....	<b>25</b>
2.1 Study design.....	25
2.2 Définitions.....	25
2.4 Objectives and outcomes .....	27
<b>3. RESULTS</b> .....	<b>27</b>
3.1 Patients' characteristics.....	27
3.2 Risk factors associated with 1-year mortality.....	32
3.3 Factors associated with a clinical Warburg effect .....	34
<b>4. DISCUSSION</b> .....	<b>34</b>
<b>5. CONCLUSION</b> .....	<b>37</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>40</b>
<b>1. PRINCIPAUX RÉSULTATS</b> .....	<b>40</b>
<b>2. COMPARAISON AVEC L'ÉTAT DE L'ART SUR LE TRAITEMENT DE L'EFFET WARBURG</b> .....	<b>40</b>
<b>3. LIEN ENTRE LOCALISATION OSSEUSE ET EFFET WARBURG</b> .....	<b>41</b>
<b>4. « HYPER-WARBURGISME »</b> .....	<b>42</b>
<b>5. IMPLICATIONS DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>42</b>
<b>6. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>43</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>44</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE DE LA PARTIE EN FRANÇAIS</b> .....	<b>45</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE DE LA PARTIE EN ANGLAIS</b> .....	<b>52</b>

<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>57</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>58</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>59</b>

# Introduction

---

## 1. Effet Warburg

### 1.1 Rappels sur le métabolisme du lactate

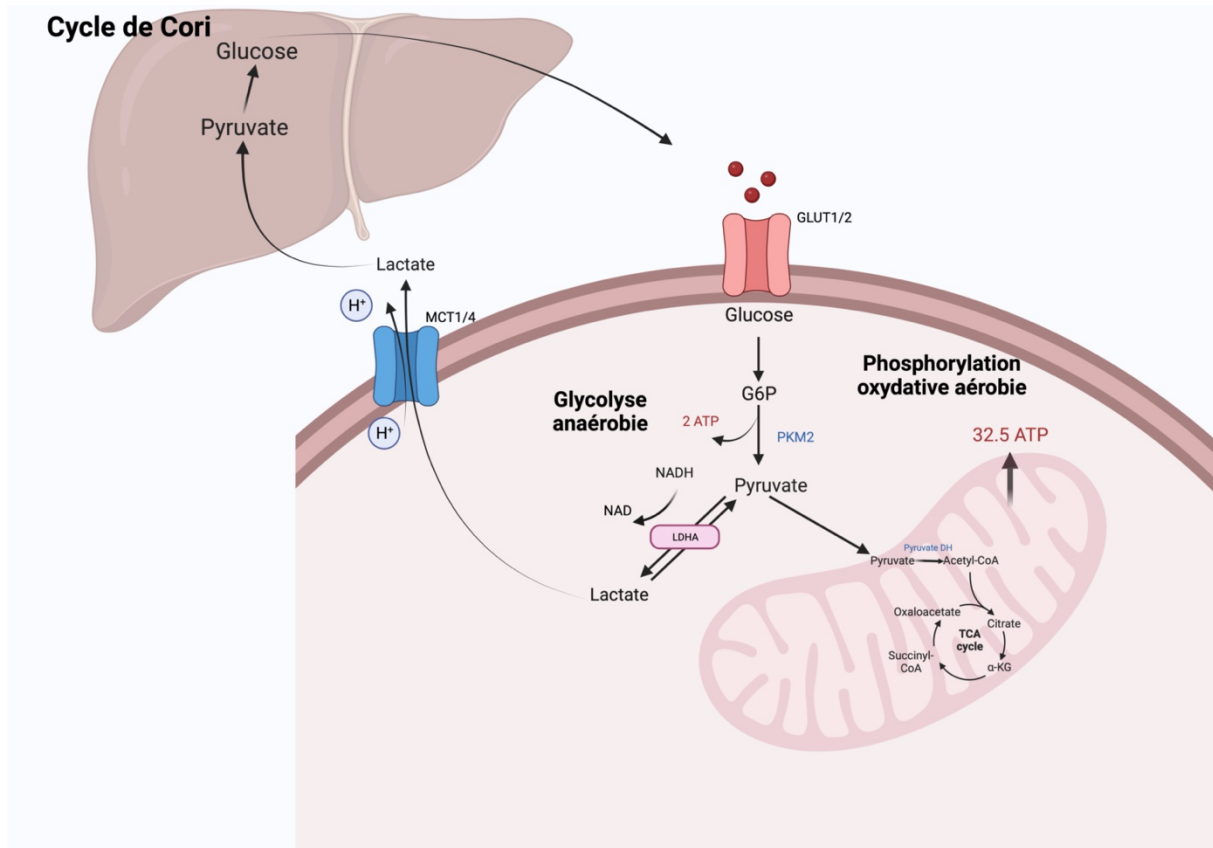
A l'état basal l'oxydation du glucose représente la principale source d'énergie pour la cellule et s'effectue en quatre étapes clés. La première est la glycolyse qui produit deux molécules de pyruvate à partir du glucose. Deux molécules d'Adénosine triphosphate (ATP) sont d'abord utilisées dans les réactions catalysées par l'hexokinase et la phosphofructokinase-1 conduisant à la génération de 4 molécules d'ATP à la fin du processus pour une production effective totale de 2 ATP par molécule de glucose. Il est important de noter que bien qu'il soit consensuel de dichotomiser la glycolyse aérobie et la glycolyse anaérobie, durant ce processus aucune molécule d'oxygène n'a été consommée et de fait toute glycolyse est en réalité anaérobie.

Le pyruvate traverse ensuite la membrane externe de la mitochondrie à travers un canal voltage dépendant puis la membrane interne via les canaux Monocyte chemotactic protein (MCP) 1 et MCP2 (1). Ici le pyruvate est métabolisé par le complexe multiprotéique pyruvate déshydrogénase (PDH) au cours d'une réaction qui a pour cofacteur la thiamine (2). Le pyruvate ainsi décarboxylé en acétyl-CoA est capable de rentrer dans le cycle de Krebs pour produire 2 ATP additionnels ainsi que 8 électrons à haut potentiels. Ces derniers vont ensuite circuler dans la chaîne respiratoire pour former 30.5 ATP supplémentaires portant le total à 34.5 ATP produits via l'oxydation du glucose (phosphorylation oxydative).

En l'absence d'oxygène en quantité suffisante dans la cellule, cette phosphorylation oxydative rentable en énergie (34.5 ATP par molécule de glucose) ne peut avoir lieu. En conséquence, le  $\text{NADH}+\text{H}^+$  (normalement oxydé par la chaîne respiratoire) et le pyruvate s'accumulent dans le cytosol aboutissant la réduction de ce dernier en lactate sous la dépendance de la lactate déshydrogénase (LDH) (3). Cette accumulation de lactate conduit ensuite à une activation de la néoglucogénèse au niveau hépatique et des muscles striés squelettiques convertissant le lactate en glucose au cours du cycle de Cori. Ce relargage de glucose dans la circulation permet aux cellules de continuer de produire d'énergie par cette voie bien que moins rentable en ATP.

Figure 1. Biochimie de l'oxydation du glucose et la production de lactate

GLUT : Glucose transporter ; G6P : Glucose-6-phosphate ; PKM2 : Pyruvate kinase M ;  
LDHA : Lactate déshydrogénase A ; MCT : Monocarboxylate transporter



Réalisation personnelle via Biorender®

## 1.2 Premières observations et hypothèses

Au décours de ses premiers travaux durant les années 1910, Otto Warburg formule l'hypothèse que les tissus tumoraux seraient capables de capter plus d'O<sub>2</sub> que les tissus sains (4). Afin de tester cela, il a donc mesuré cette consommation sous différents régimes d'oxygénation lors d'une première expérience, publiée en 1924 avec pour modèle des tissus d'hépatocarcinome de rats (5). Il observait alors que les tissus tumoraux présentaient, comme supposé, une captation accrue d'O<sub>2</sub> par rapport aux tissus hépatiques sains. Mais de façon inattendue, même en présence d'O<sub>2</sub>, les tissus tumoraux produisaient du lactate en excès. Ces résultats suggéraient déjà à l'époque une dérivation du métabolisme du pyruvate vers la glycolyse anaérobie et donc un shunt de la phosphorylation oxydative mitochondriale. Ces observations ont ensuite été repro-



duites sur d'autres types de carcinomes, en particulier humains (6) et représentaient alors l'inverse de l'effet Pasteur observé dans les tissus sains au cours duquel la production de lactate est inhibée par la présence d'O<sub>2</sub>. De ces résultats, O. Warburg en concluait qu'étant donné l'absence de frein à la production de lactate par la présence d'O<sub>2</sub>, la respiration cellulaire se devait d'être endommagée (6).

*“The origin of cancer lies in the anaerobic metabolic component of normal growing cells, which is more resistant to damage than is the respiratory component. Damage to the organism favours this anaerobic component and, therefore, engenders cancer”.*

### **1.3 Un dommage respiratoire ?**

Si ces résultats n'ont jamais été contestés, leur interprétation et notamment la conclusion d'O. Warburg d'un lien formel avec une respiration cellulaire défaillante a fait l'objet de nombreux débats au cours des années 50. Chance et al. ont ainsi observé qu'au sein de cellules issues d'ascite carcinomateuse, les taux de respiration cellulaires étaient comparables à celles de cellules saines, rendant ainsi l'implication d'un dommage respiratoire peu probable (7,8). La même année, Weinhouse publiait des résultats concordants avec ceux de Chance (9), décrivant même l'hypothèse de Warburg comme basée « essentially on fallacious reasoning ». L'idée que les cellules tumorales étaient à la fois capables de métaboliser le glucose par la phosphorylation oxydative et la glycolyse anaérobie se confirme au cours des décennies suivantes, infirmant donc l'hypothèse de Warburg qui pensait que cette augmentation de la glycolyse était nécessairement la conséquence d'un dommage respiratoire. Ce dernier persistera tout de même en 1956 en soutenant : « the respiration of all cancer cells is damaged » (10).

### **1.4 Une perturbation de la glycolyse**

Il s'agit donc de la caractéristique centrale des cellules présentant un effet Warburg. Cette aptitude à métaboliser le glucose de façon exacerbée même en présence d'une respiration mitochondriale normale (voire augmentée) trouve son origine dans différents mécanismes intriqués. La première preuve d'un lien entre oncogénèse et glycolyse est arrivée au début des

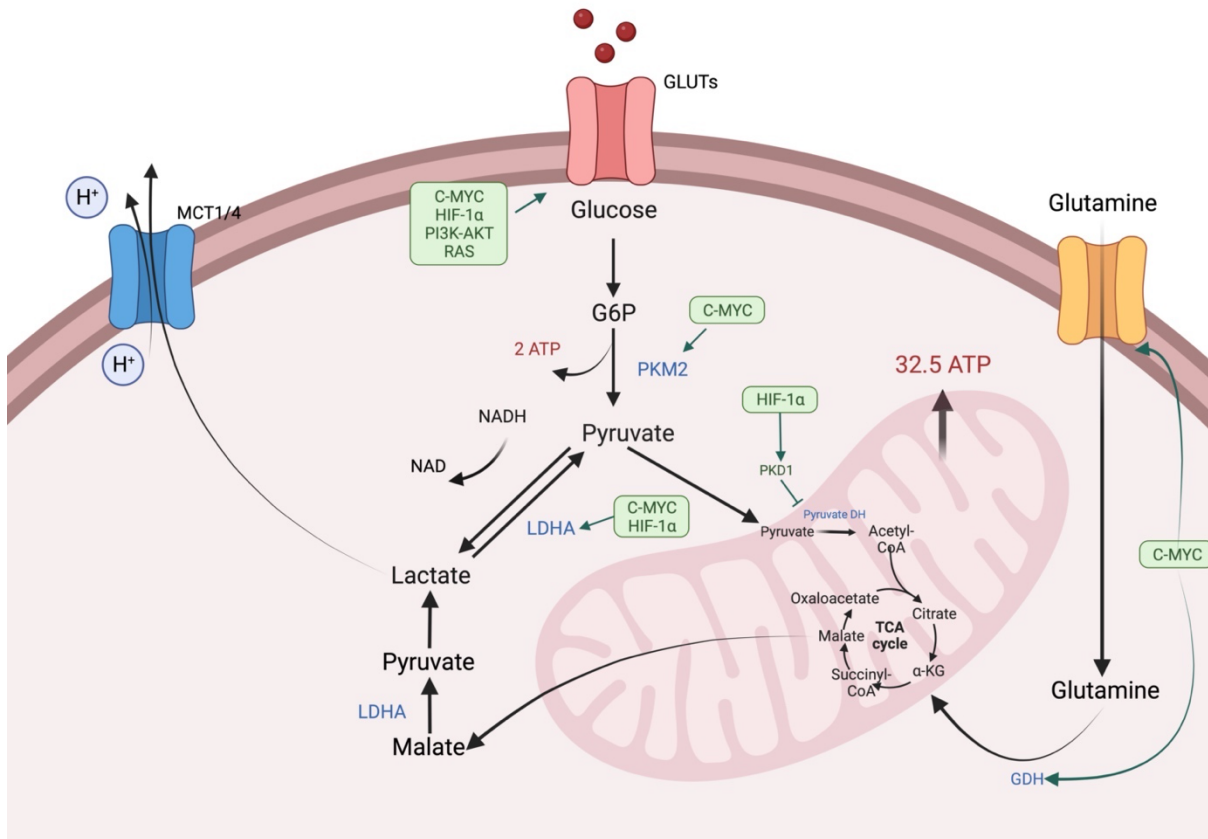
années 2000 avec trois travaux montrant l'activation de la LDHA par le facteur de transcription oncogénique MYC (11–13). MYC s'est montré par la suite être un acteur central de cette glycolyse exacerbée. En effet, il induit la transcription de facteurs d'épissages centraux dans la production de la Pyruvate kinase M2 (PKM2), enzyme qui convertit le phosphoénolpyruvate en pyruvate. La voie PI3K/AKT classiquement activée dans de nombreux processus tumoraux, a également démontré son aptitude à activer la glycolyse via la stimulation de l'hexokinase 2 et des phosphofructokinases 1 et 2, mais également via le recrutement de transporteurs GLUTs à la surface cellulaire (14–16). De plus, la cascade de phosphorylation dérivant d'AKT s'est vue associée à une stabilisation de Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) (17). L'augmentation de l'activité de ce dernier favorise la glycolyse via son interaction avec MYC mais également par des effets propres comme l'activation de PDK1 qui inhibe la pyruvate déshydrogénase empêchant ainsi la contribution du pyruvate au cycle de Krebs et sa dérivation vers la synthèse de lactate.

### **1.5 Malgré une phosphorylation oxydative efficace**

Cette dérivation du pyruvate vers la synthèse du lactate en parallèle d'une phosphorylation oxydative efficace laissait une question majeure en suspens : « Qui fait fonctionner le cycle de Krebs pendant ce temps ? ». Cette question a remis sur le devant de la scène un substrat connu du cycle de Krebs, mais jusqu'alors peu étudié : la glutamine. En effet, cette dernière, convertie en glutamate par la glutaminase est par la suite convertie en  $\alpha$ -ketoglutarate par la glutamate déshydrogénase (GDH) permettant la bonne tenue du cycle de Krebs et fournissant à la cellule tumorale l'énergie de la glycolyse aérobie. Ici encore, MYC s'est montré impliqué via une augmentation du passage cellulaire de glutamine, mais également par une stimulation de la GDH (18–20).

Figure 2. Voies de signalisation impliquées dans l'effet Warburg

GLUT : Glucose transporter ; G6P : Glucose-6-phosphate ; PKM2 : Pyruvate kinase M ; LDHA : Lactate deshydrogenase A ; MCT : Monocarboxylate transporter ; HIF-1 $\alpha$  : Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  ; PI3K : Phosphoinositide 3-kinase ; GDH : Glutamate déshydrogénase



Réalisation personnelle via Biorender<sup>®</sup>

## 1.6 Rôle de l'effet Warburg dans l'oncogénèse

Ce switch métabolique avec une glycolyse dérégulée, à lui seul, conférerait déjà un avantage sélectif aux cellules tumorales via différents mécanismes. Tout d'abord, cette consommation de glucose exacerbée est utilisée comme source de carbone pour les processus anaboliques tumoraux, la synthèse de novo de nucléotides, de lipides et de protéines (21–24). De plus, cette production de lactate intracellulaire s'accompagne d'une augmentation des canaux Monocarboxylate transporter (MCT) 1/4 qui favorisent l'efflux de lactate et de protons dans le microenvironnement tumoral. Le lactate ainsi libéré peut stimuler la production de vascular endothelial growth factor (VEGF) et la néoangiogenèse (25). De plus il augmenterait également les capacités de migration tumorale (26,27). Le lactate a également l'aptitude de se lier par voie paracrine et autocrine au G protein-coupled receptor 81 (GPR81), un récepteur hautement

sélectif du lactate qui est surexprimé dans de nombreux modèles de cancers et dont l'expression était intrinsèquement liée la prolifération tumorale et à la présence de métastase (14,28,29). Son knockdown in-vitro sur des lignées de cancers mammaires a même été associé à une diminution de la prolifération tumorale (30).

L'effet Warburg pourrait enfin jouer un rôle clé dans l'échappement immunitaire. Tout d'abord, le haut taux de captation de glucose des cellules tumorales leur offre un avantage compétitif face aux lymphocytes du stroma tumoral (31,32). Le lactate d'origine tumoral a également été associé à une polarisation des macrophages de l'environnement microtumoral vers un phénotype M2 (33). Il a également été montré récemment que la présence extracellulaire de lactate pouvait inhiber la différenciation des monocytes en cellules dendritiques ainsi que le relargage cytokinique de ces derniers, mais également celui des lymphocytes T cytotoxiques, acteurs majeurs de l'immunité antitumorale (34,35).

## **2. Hémopathies lymphoïdes agressives**

Les hémopathies lymphoïdes forment un groupe hétérogène de cancers dérivant des lymphocytes B (85 à 90% des cas), des lymphocytes T ou Natural Killer (NK) (36,37). Ils ont pour point commun de se développer dans les ganglions, mais peuvent potentiellement s'étendre à l'ensemble des organes. Leur incidence est croissante sur les dernières années, et ce, quelle que soit la zone géographique concernée (38). En effet, selon les dernières données françaises issues du registre des cancers du réseau Francim (39) l'incidence des lymphomes de Hodgkin, des lymphomes B diffus à grandes cellules, mais également des lymphomes T/NK périphériques sont en constante augmentation de 1990 à 2018 (Table 1). Les sexe-ratios montrent toujours une prédominance masculine et l'âge médian du diagnostic varie en fonction du sexe et du type de lymphome. La survie globale a tendance à s'améliorer sur la dernière décennie (Table 1) mais avec de franches disparités en fonction de l'âge au diagnostic et restent néanmoins grevées d'une mortalité à 10 ans autour de 50% pour les lymphomes non hodgkiniens (39).

Tableau 1. Épidémiologie des principaux types de lymphomes en France métropolitaine de 1990 à 2018

	Lymphomes de Hodgkin	Lymphomes B diffus à grandes cellules	Lymphome de Burkitt	Lymphomes T/NK non cutanés
<b>Principaux sous-types</b>	- Classique - A prédominance lymphocytaire nodulaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non spécifiques</li> <li>- De type centre germinatif</li> <li>- De type activé</li> <li>• Système nerveux central primitif</li> <li>• Primitif du médiastin</li> <li>• Haut grade</li> <li>- Réarrangements MYC et BCL2 et/ou BCL6</li> </ul>	- Classique - Burkitt-like	- Anaplasique ALK+/- - Angio-immunoblastique - Non spécifique - NK/T nasal - Leucémie/ lymphome HTLV-1
<b>Incidence<sup>§</sup> (/100 000 personnes -années)</b>	H: 3,7 F: 2,7	H: 4,7 F: 3,2	H: 0,5 F: 0,2	H: 1,1 F: 0,8
<b>Évolution de l'incidence<sup>§</sup> de 1990 à 2018 (%/an)</b>	H: +1,2 F: +1,7	H: +1,1 F: +1,5	Stable dans les deux sexes	H: +1,8 F: +4,3
<b>Age médian au diagnostic</b>	H: 33 ans F: 38 ans	H: 69 ans F: 71 ans	H: 40 ans F: 57 ans	H: 67 ans F: 69 ans
<b>Sex ratio H/F</b>	1,4	1,5	2,5	1,4
<b>Survie nette à 5ans</b>	87%	61%	68%	62%
<b>Tendance de la survie nette<sup>#</sup></b>	+6 points de pourcentage pour la survie à 10 ans	+25 points de pourcentage pour la survie à 10 ans	-	Stable
§ Taux d'incidence standardisée monde # Tendances de la survie nette à 1, 5 et 10 ans des personnes diagnostiquées entre 1990 et 2015 H : Hommes, F : Femmes Données issues de l'étude de registre du réseau Francim, Santé Public France, 2019				

L'admission en réanimation peut survenir à différentes étapes de la maladie, que ce soit au stade inaugural, au cours d'une rechute ou bien du fait de complications liées au traitement. Au stade inaugural ou au diagnostic d'une rechute, les principaux motifs d'admission en réanimation sont la détresse respiratoire, un choc septique, un syndrome de lyse tumorale (40), des complications obstructives tumorales (41), l'hypercalcémie ou encore une lymphohistiocytose hémophagocytaire (42–45). Quel que soit le motif d'admission, le séjour en réanimation représente un marqueur pronostic majeur marqué par une mortalité en réanimation autour de 30% (46,47). Parmi les interventions potentiellement bénéfiques, l'admission précoce en unité de soins intensifs a été rapporté comme associée à un meilleur pronostic, en particulier en cas de complication septiques ou respiratoires (48–52). Mais ces observations restent influencées

par un important effet centre, un biais de sélection à l'admission et un effet temps qui sont difficilement corrigés dans les études non interventionnelles (53,54).

### **3. Présentation synthétique de l'article**

#### **3.1 Design de l'étude**

Nous avons conduit une étude rétrospective monocentrique au sein d'un service de médecine intensive et réanimation universitaire. Cette étude a été approuvée par le "Comité d'Évaluation de l'Éthique des projets de Recherche Biomédicale Paris Nord" (IRB 00006477- Paris Cité Université). Les patients à leur admission ont été informés que leurs données médicales pourraient être utilisées à des fins de recherche avec la possibilité pour eux de s'opposer à cette utilisation. L'étude a été conduite en accords avec les principes d'Helsinki.

#### **3.2 Population**

L'ensemble des patients admis en réanimation médicale à l'Hôpital Saint-Louis de janvier 2017 à décembre 2022 avec un nouveau diagnostic d'hémopathie lymphoïde agressive ou de rechute étaient éligibles à l'inclusion. Nous avons exclu ceux ayant reçu une première administration de traitement antitumoral en lien avec le diagnostic actuel  $\geq 72$ h avant l'admission en réanimation. Les données cliniques, biologiques et radiologiques ont été collectées à partir des dossiers médicaux tout comme le devenir des patients. Les patients pouvaient être admis de l'extérieur ou via l'un des huit services d'hématologie de l'hôpital. L'hôpital Saint-Louis est un centre hospitalo-universitaire de plus de 700 lits dont 483 sont consacrés aux patients d'oncohématologie. La réanimation est une unité de 20 lits accueillant 1050 patients par an dont un tiers présente une hémopathie maligne. Notre centre promeut l'admission précoce de ces patients en réanimation médicale. Cette approche est particulièrement adaptée pour les patients présentant un diagnostic inaugural de lymphome ou de leucémie et conduit à l'admission de ces patients même en l'absence de dysfonction d'organe. La politique d'admission est restée inchangée tout au long de l'étude.

### 3.3 Définitions

Nous avons défini comme Effet Warburg Clinique (EWC) les patients présentant une hyperlactatémie  $>2 \text{ mmol.L}^{-1}$  sans :

- Instabilité hémodynamique (pression artérielle moyenne  $<65 \text{ mmHg}$  ou support vasopresseur)
- Hypoxémie sévère, ( $\text{PaO}_2 : \text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ),
- Ischémie tissulaire (toute documentation d'une occlusion de macrovaisseaux),
- Insuffisance hépatocellulaire aiguë, traitement ou prise de toxique potentiellement impliquée dans une hyperlactatémie de type B2,
- Maladie mitochondriale innée.

Les patients restants ont été divisés en deux groupes : (1) Non Warburg sans élévation de lactate (NW-NL) et (2) Non Warburg avec hyperlactatémie (NW-HL).

L'insuffisance hépatocellulaire a été définie selon les critères EASL 2017 (55). Nous avons classé tous les patients présentant de la metformine dans leur traitement à domicile comme non Warburg. L'hypoglycémie a été définie comme une glycémie à l'admission en réanimation  $<5.5 \text{ mmol.L}^{-1}$ . Le Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score et le Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) ont été gradés selon les méthodes précédemment publiées (56,57). Le diagnostic de syndrome de lyse tumoral a été défini selon les critères de Cairo et Bishop 2004 (58). Enfin, le diagnostic d'hémophagocytose lymphohistiocytaire a été établi selon les critères définis par l'Histiocyte Society et confirmé par un hématologue ainsi qu'un réanimateur.

### 3.4 Critères de jugements

Le critère de jugement principal était l'identification des principaux facteurs associés à la mortalité à 12 mois. Le critère de jugement secondaire était l'identification de facteurs associés à l'effet Warburg clinique.

### 3.5 Analyse statistique

Les caractéristiques à l'admission catégorielles sont reportées en tant que valeurs absolues avec pourcentages associés. Les variables continues sont présentées par leur médiane avec intervalle interquartile. Nous avons utilisé un modèle de Cox et une régression logistique afin d'identifier

les facteurs associés respectivement à la mortalité à 12 mois et l'EWC. La sélection de variable a été effectuée via une procédure pas à pas bidirectionnelle basée sur la p-value avec 0.2 comme critère d'entrée et 0.1 pour critère de sortie des modèles. Les résultats des modèles finaux sont présentés sous forme d'Hazard ratio (HR) ou d'Odds ratios (OR) en fonction du modèle. Afin d'étudier plus en détail l'influence de l'EWC sur la mortalité, nous avons construit un score de propension par « overlap weighting » (59,60). Une différence absolue standardisée  $>0.1$  a été utilisée pour ajuster les poids du score de propension. L'impact de l'EWC a ensuite été apprécié par l'effet moyen du traitement chez la population d'overlap (ATO) ainsi que l'OR ajusté. De plus, nous avons réalisé comme analyse de sensibilité complémentaire un bootstrapping (61). La procédure a formé 10000 nouveaux jeux de données par tirage au sort avec remise à partir du jeu de données original. Puis, nous avons calculé l'HR dans chaque jeu de données avant de regrouper les résultats en construisant l'intervalle de confiance à 95%. Les analyses ont été réalisées en assumant un risque de première espèce de 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R dans sa version 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing). Les paquets utilisés étaient : 'dplyr,' 'ggplot2,' 'ggstatplot', 'survey,' 'survival,' 'tableone' et 'PSweight.'

L'article qui suit a fait l'objet d'une publication dans *Annals of Intensive care* en octobre 2023 (62).



## Clinical Warburg effect in lymphoma patients admitted to intensive care unit

Anis Chaba<sup>1</sup>, Sofiane Fodil<sup>2</sup>, Virginie Lemiale<sup>1</sup>, Eric Mariotte<sup>1</sup>, Sandrine Valade<sup>1</sup>, Elie Azoulay<sup>1,3</sup> and Lara Zafrani<sup>1,3,4\*</sup>

### Abstract

**Background** The Warburg effect, characterized by elevated lactate levels without tissue hypoxia or shock, has been described in patients with aggressive lymphoproliferative malignancies. However, the clinical characteristics and long-term outcomes in this population remain poorly understood.

**Methods** We retrospectively analyzed 135 patients with aggressive lymphoproliferative malignancies admitted to the ICU between January 2017 and December 2022. Patients were classified into three groups: Clinical Warburg Effect (CWE), No Warburg with High Lactate level (NW-HL), and No Warburg with Normal Lactate level (NW-NL). Clinical characteristics and outcomes were compared between the groups and factors associated with 1-year mortality and CWE were identified using multivariable analyses.

**Results** Of the 135 patients, 46 (34%) had a CWE. This group had a higher proportion of Burkitt and T cell lymphomas, greater tumor burden, and more frequent bone and cerebral involvement than the other groups. At 1 year, 72 patients (53%) died, with significantly higher mortality in the CWE and NW-HL groups (70% each) than in the NW-NL group (38%). Factors independently associated with 1-year mortality were age [HR = 1.02 CI 95% (1.00–1.04)], total SOFA score at admission [HR = 1.19 CI 95% (1.12–1.25)], and CWE [HR= 3.87 CI 95% (2.13–7.02)]. The main factors associated with the CWE were tumor lysis syndrome [OR = 2.84 CI 95% (1.14–7.42)], bone involvement of the underlying malignancy [OR = 3.58 CI 95% (1.02–12.91)], the total SOFA score at admission [OR= 0.81 CI 95% (0.69–0.91)] and hypoglycemia at admission [OR = 14.90 CI 95% (5.42–47.18)].

**Conclusion** CWE is associated with a higher tumor burden and increased 1-year mortality compared to patients without this condition. Our findings underscore the importance of

recognizing patients with CWE as a high-risk cohort, as their outcomes closely resemble those of individuals with lymphoma and shock, despite not requiring advanced organ support. Clinicians should recognize the urgency of managing these patients and consider early intervention to improve their prognosis.

**Keywords** Warburg effect, Lactate, Lymphoma, Intensive care unit

## **1. Introduction**

A century ago, in 1923, Otto. H Warburg raised the hypothesis that malignant cells may preferentially use the lactic fermentation pathway even in the presence of oxygen [1]. He suggested that this phenomenon could be attributed to an irreversible respiratory injury that may also have been the origin of cancer cells [2]. Based on Warburg's work, several authors have reported that while this phenomenon appears to be a common feature of many types of tumors, there is clear evidence that glycolysis is enhanced without significant mitochondrial dysfunction [3–7]. These results marked a turning point in the history of the Warburg effect, as they shifted the paradigm towards the idea that the effect is due to “dysregulation of glycolysis” rather than “damage to respiration” [8]. Therefore, the upregulation of glucose conversion to lactate, even in the presence of functional mitochondria, does not appear to be a response to the hypoxic tumor microenvironment. In contrast, this phenomenon appears to be an acquired hallmark that emerges early in oncogenesis and may even characterize the process of uncontrolled growth [9, 10]. Based on these studies, we now have a more precise understanding of the intricate mechanisms underlying the Warburg effect historically classified as a B lactic acidosis [7, 11–18]. However, despite increasing pre-clinical knowledge about the Warburg effect, clinical data focusing on these patients remain scarce and rely only on case reports. Thus, we conducted a retrospective study to assess the long-term prognosis of patients with aggressive lymphoproliferative malignancy and identify the main clinical factors associated with the clinical Warburg effect.

## **2. Methods**

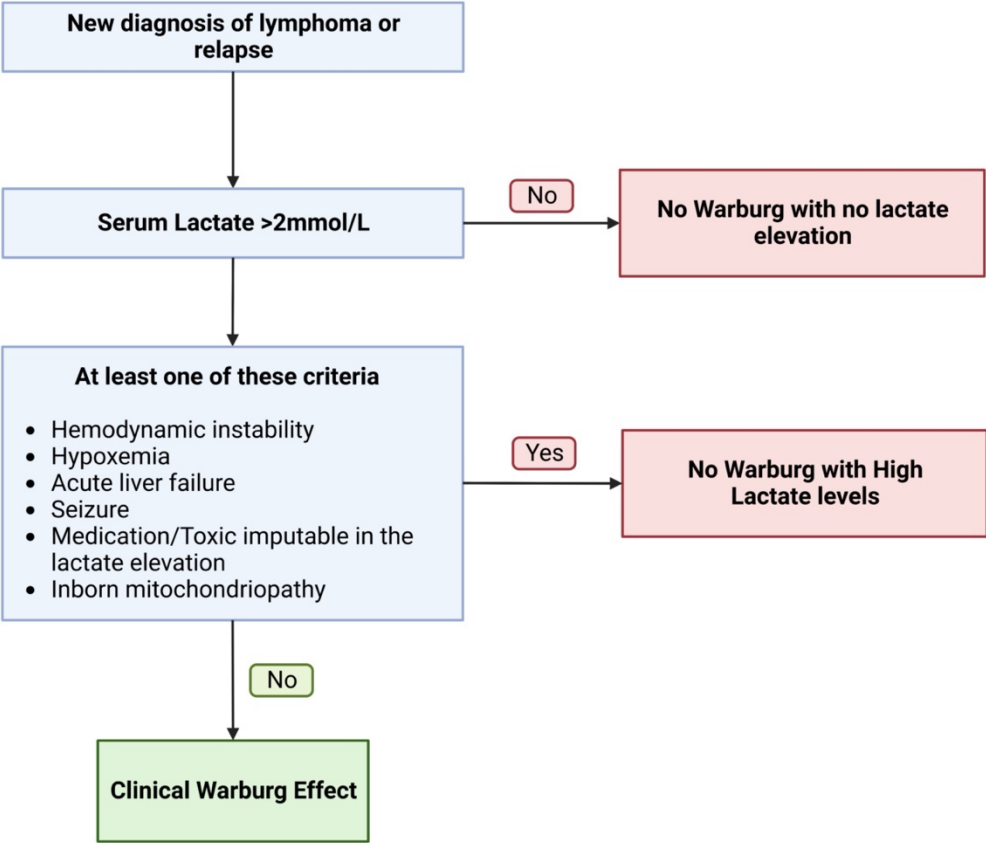
### **2.1 Study design**

We conducted a retrospective single-center cohort study in a university hospital Intensive Care Unit (ICU). This study was approved by an Institutional Review Board (IRB) (“Comité d’Evaluation de l’Ethique des projets de Recherche Biomédicale Paris Nord” (IRB 00006477- of Paris Cité University). According to the French regulation, the need for informed consent was waived. However, patients were informed that their data might be used for research purposes and none of them refused. The study was conducted following the Declaration of Helsinki principles.

### **2.2 Definitions**

We defined as Clinical Warburg Effect (CWE) the group of patients with lactatemia  $> 2$  mmol/L without hemodynamic instability (mean arterial blood pressure  $< 65$  mmHg or vasopressor requirement), severe hypoxemia ( $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg), tissue ischemia (any documentation of macrovessel occlusion), acute liver failure, medication, or toxic potentially involved in type B2 lactic acidosis or inborn mitochondrial disorders. We divided the remaining patients into two groups: (1) No Warburg with No Lactate elevation (NW-NL) and No Warburg with High Lactate level (NW-HL) (Fig. 1). Acute liver failure was defined following the 2017 EASL practical guidelines [19]. We classified patients receiving metformin in their medication as non-Warburg patients. Hypoglycemia was defined as a glucose level at ICU admission  $< 5.5$  mmol/L. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score and the Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) score were also recorded, as previously defined [20–22]. Biological and clinical diagnosis of tumor lysis syndrome was established according to consensus definition [23]. Finally, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) diagnosis was established according to the classification developed by the Histiocyte Society and confirmed by attending hematologists and intensivists [24, 25].

**Fig. 1** Clinical Warburg effect algorithm



**2.3 Study population**

We screened from each ICU reports of Saint-Louis University Hospital from January 2017 to December 2022 for patients admitted with newly diagnosed aggressive lymphoproliferation or a new diagnosis of relapse. The screening method is detailed in Additional file 1. Patients were admitted from outside the hospital or from one of the eight hematology wards within the hospital. The Saint-Louis University Hospital is a 700-bed public hospital with 483 beds for patients with hematological malignancies and solid cancers. The ICU is a 20-bed medical unit that admits 1050 patients annually, of whom about one-third have hematologic malignancies. Information on the organization of our ICU and criteria for ICU admission have been published elsewhere [26]. Of note, our center advocates for the early admission of critically ill cancer

patients [27]. This approach is especially relevant for patients with a newly diagnosed lymphoma or leukemia. For selected high-risk patients who are about to undergo their first line of chemotherapy, early ICU admission is then often considered. This approach often leads to admissions for patients with CWE who require the initiation of high-risk chemotherapy, even in cases where there is no organ failure upon admission. ICU admission policies remained unchanged throughout the study period.

## **2.4 Objectives and outcomes**

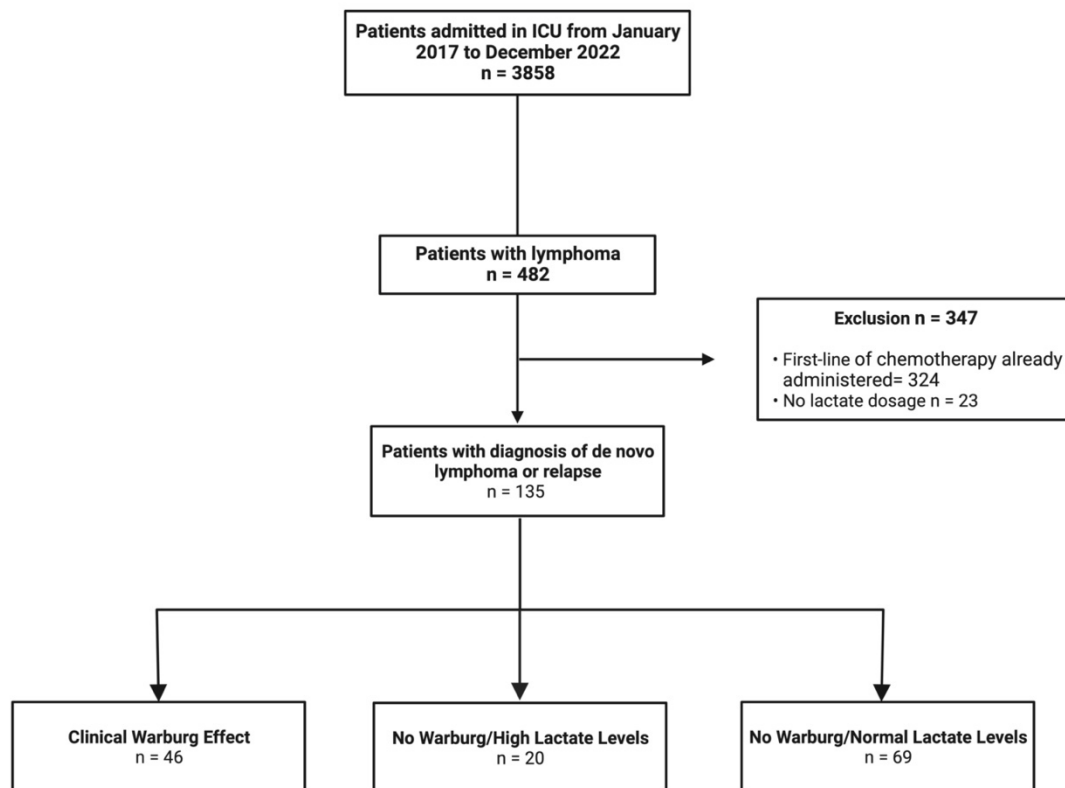
The primary objective was to identify factors associated with mortality at 12 months. The secondary objective was to identify factors associated with the CWE. Statistical analyses Baseline characteristics are reported as absolute values with percentages for categorical variables or median with the interquartile interval for quantitative variables. Logistic regression and Cox model were used to assess the risk factors of CWE and 1-year mortality, respectively. To further assess the influence of CWE on mortality, we performed an overlap propensity score weighting analysis [28–30] and a complex bootstrap resampling. Further details about the statistical analysis are reported in Additional file 1. Missing data management All data regarding the primary outcome were retrieved. Patients with missing lactate concentration at admission were not included in the primary analysis but are described in the (Additional file 1: Table S1).

## **3. Results**

### **3.1 Patients' characteristics**

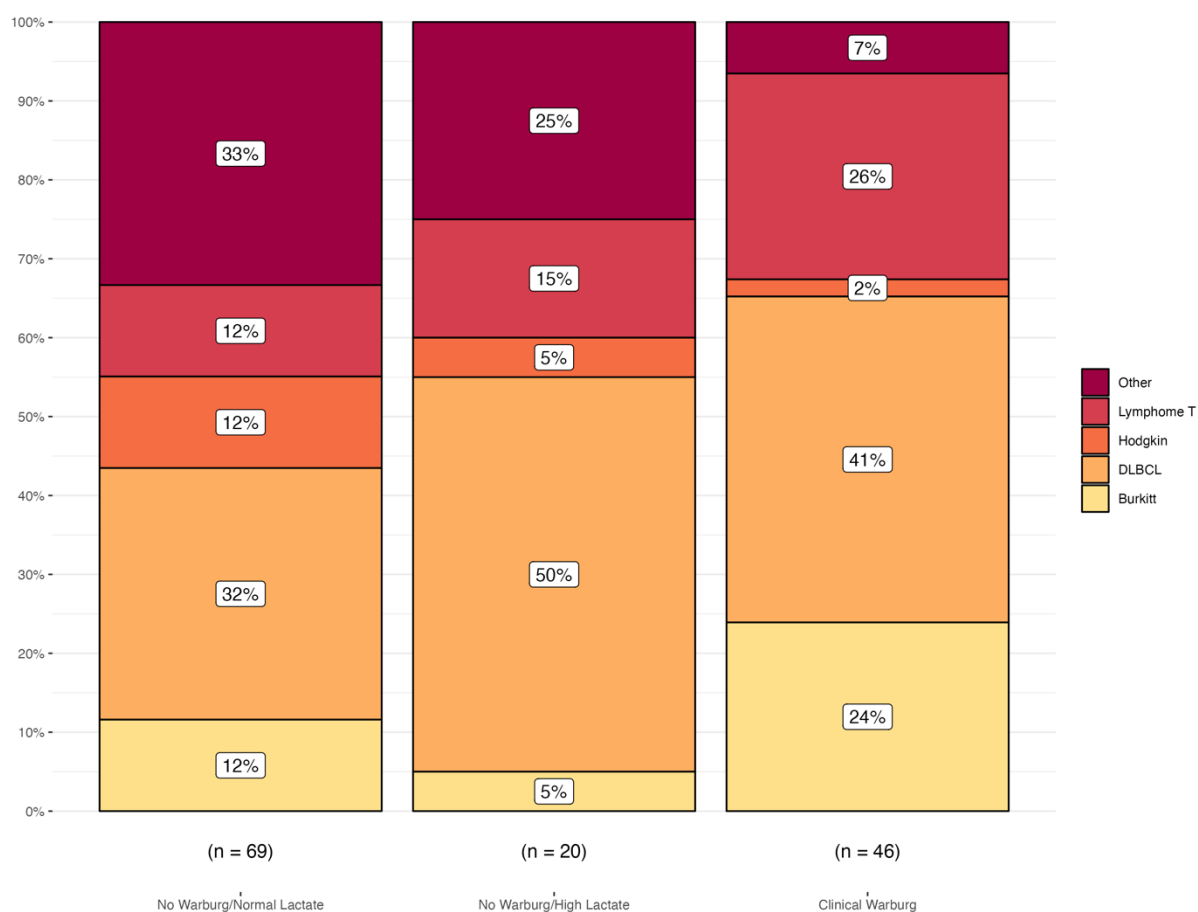
From January 2017 to December 2022, we screened 3858 medical reports of patients admitted to the ICU. Among them, 483 had an aggressive lymphoproliferative malignancy. We excluded 323 patients who had already received first-line chemotherapy treatment and 23 without lactate measurement. We included 135 patients diagnosed with de novo lymphoproliferative disease or a diagnosis of relapse. Among them, 46 patients fulfilled the CWE criteria, 20 were classified as No Warburg with High Lactate level (NW-HL) and 69 as No Warburg with Normal Lactate level (NW-NL) (Fig. 2).

**Fig. 2** Flowchart



The main reason for admission of CWE patients was the administration of a first-line chemotherapy with a high risk of complications in 30% of cases, followed by tumor lysis syndrome (20%) and acute respiratory distress (17%). The comparative baseline characteristics of the three groups are reported in Table 1. The three groups were similar in terms of sex and age. However, the distribution of lymphoma subtypes differed between the groups, with the CWE group having a higher proportion of patients with Burkitt lymphoma (24%) and T cell lymphoma (26%) compared to the other two groups. The most represented aggressive lymphoproliferation in the overall population was diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), and the prevalence was higher in the CWE and NW-HL groups than in the NW-NL group (41% and 50% versus 32%, respectively) (Fig. 3).

**Fig. 3** Distribution of hemopathy subtypes according to the Warburg category



**Table 1.** Baseline characteristics<sup>a</sup>

	No Warburg/Normal Lactate level (n = 69)	No Warburg/High Lactate level (n = 20)	Clinical Warburg Effect (n = 46)
<b>Demographic characteristics</b>			
Sex male —no. (%)	49 (71)	13 (65)	26 (58)
Age — year	58 (40-64)	61 (52-64)	60 (50-72)
<b>Hemopathy characteristics</b>			
Lymphoma type —no. (%)			
DLBCL <sup>b</sup>	22 (32)	10 (50)	19 (41)
Burkitt	8 (12)	1 (5)	11 (24)
Hodgkin	8 (12)	1 (5)	1 (2)
T Cell Lymphoma	8 (12)	3 (15)	12 (26)
Other	23 (33)	5 (25)	3 (7)
Inaugural malignancy —no. (%)	60 (87)	14 (70)	32 (70)
Stade IV <sup>c</sup> —no. (%)	63 (96)	20 (100)	45 (98)
EBV associated <sup>d</sup> —no. (%)	11 (18)	4 (20)	4 (9)
HIV positive —no. (%)	13 (19)	4 (20)	7 (15)

Serum LDH — UI/L	828 (433-1591)	890 (537-2066)	2422 (1099-4763)
Ki67 — %	88 (80-95)	85 (80-90)	90 (90-100)
Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis —no. (%)	18 (26)	6 (30)	5 (11)
Associated Tumor Lysis Syndrome —no. (%)	22 (32)	8 (40)	25 (54)
Spontaneous Tumor Lysis Syndrome —no. (%)	16 (23)	6 (30)	18 (39)

**Clinical presentation at admission**

SAPS II	34 (23-51)	49 (40-59)	36.5 (28-49)
Total SOFA score at admission	3 (0-6)	6 (4-9)	2 (0-4)
Body temperature — °C	37.2 (36.7-37.8)	37.0 (36.2-37.4)	37.5 (36.8-38.0)
Mean blood pressure — mmHg	87 (78-100)	80 (72-89)	98 (87-106)
Heart rate — bpm	101 (88-110)	108 (103-121)	104 (91-120)
Respiratory rate — /min	22 (17-26)	24 (20-29)	23 (20-28)
Mottling skin —no. (%)	1 (1)	6 (30)	0 (0)
Metformin —no. (%)	4 (6)	5 (25)	0 (0)

**Biological parameters at admission**

Serum lactate — mmol/L	1.5 (1.1-1.7)	5.1 (2.6-8.6)	4.4 (3.6-7.6)
Serum pH	7.42 (7.38-7.44)	7.38 (7.28-7.43)	7.40 (7.36-7.43)
PaCO <sub>2</sub> — mmHg	38 (34-43)	31 (26-39)	33 (29-38)
Serum bicarbonate — mmol/L	24 (22-29)	22 (17-24)	20 (18-23)
PT — %	77 (64-92)	70 (55-83)	76 (66-85)
Factor V — %	124 (86-148)	100 (79-125)	130 (106-162)
Acute liver failure —no. (%)	2 (3)	3 (15)	0 (0)
Serum uric acid — mmol/L	387 (271-595)	357 (276-572)	551 (360-716)
Hypercalcemia —no. (%)	8 (12)	3 (15)	11 (24)
Serum albumin — g/L	31 (26-36)	31 (26-36)	33 (26-35)

**Organ support at ICU admission**

Vasopressor —no. (%)	16 (23)	13 (65)	0 (0)
Mechanical ventilation —no. (%)	16 (23)	9 (45)	4 (9)
Renal replacement therapy —no. (%)	14 (20)	9 (45)	8 (17)

<sup>a</sup>Continuous values are reported as median (IQR)

<sup>b</sup>DLBCL refers to Diffuse Large B Cell Lymphoma

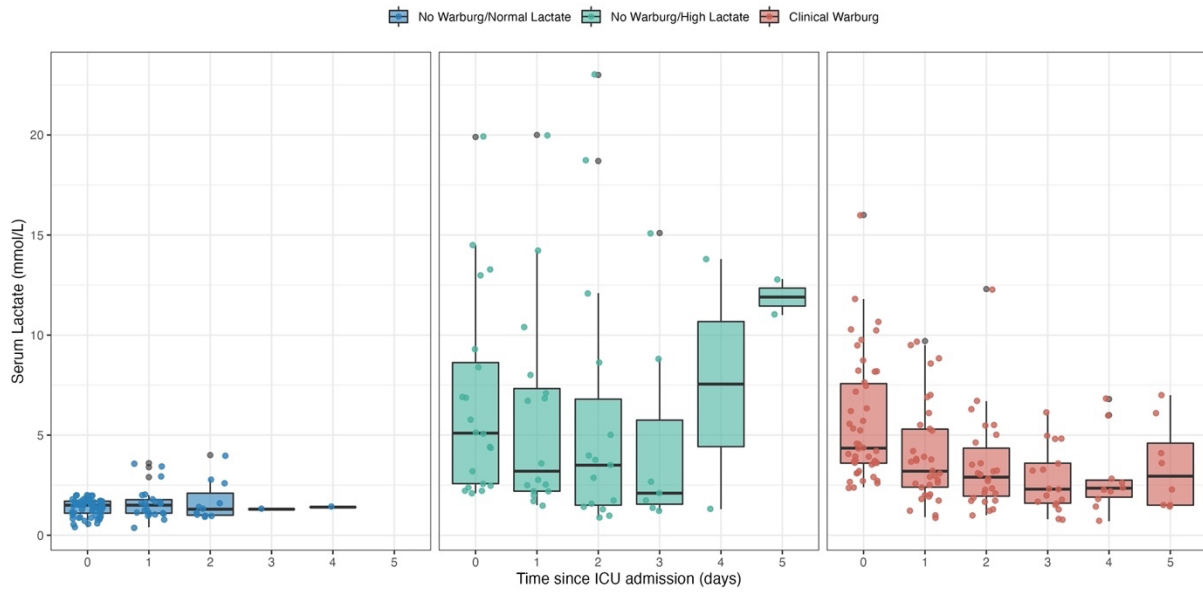
<sup>c</sup>According to the Ann Arbor classification

<sup>d</sup>Based on the EBER screening on the biopsy.



Tumor burden was greater in the CWE group, as indicated by higher serum LDH levels with a median of 2422 UI/L compared to 890 and 828 UI/L in the NW-HL and NW-NL groups, respectively. This was also reflected by the higher incidence of tumor lysis syndrome in CWE patients (54% vs. 40% and 32% in the NW-HL and NW-NL groups, respectively). The subset of patients with HLH syndrome was underrepresented in the CWE group (11%). However, 6 patients with HLH were excluded from the diagnosis of CWE due to the presence of shock and therefore categorized as NW-HL. Cerebral and bone involvements of the underlying hematological malignancy were more frequent in CWE patients, involving 28% and 24% of patients in the CWE group versus 15% and 10% in the NW-HL group, respectively (Additional file 1: Table S2). All patients with a CWE and non-Hodgkin B cell lymphoma with bone localization exhibited a c-MYC mutation. Hypercalcemia was also found in 24% of cases in the CWE group compared to 15% and 8% in the NW-HL and NW-NL patients, respectively. Finally, CWE patients were more likely hypoglycemic (Table 1, Additional file 1: Figure S1). The total SOFA score at admission was higher in the NW-HL group, with a median (IQR) of 6 (4–9) compared to 2 (0–4) for patients with a CWE. The mean arterial blood pressure was higher in CWE patients [98 mmHg (87–106)], with no patient requiring vasopressor support and none with mottled skin, while this was reported in 30% of cases in the NW-HL group. Otherwise, the heart and respiratory rates, as well as body temperature, did not differ significantly. Despite a lower SOFA score, the lactate levels at baseline were similar between CWE and NW-HL patients, with a median of 4.4 mmol/L (3.6–7.6) and 5.1 mmol/L (2.6–8.6), respectively (Table 1). The serum lactate trajectories within the days following ICU admission were similar for patients presenting a CWE, with a significant drop on day one (Fig. 4). Upon admission, blood gases displayed decompensated metabolic acidosis in the NW-HL group, while it was compensated in the CWE group and normal in the NW-NL group (Table 1). Finally, the CWE group had a higher frequency of patients who did not require organ support, with no patient requiring vasopressors, only 9% requiring mechanical ventilation and 17% requiring renal replacement therapy.

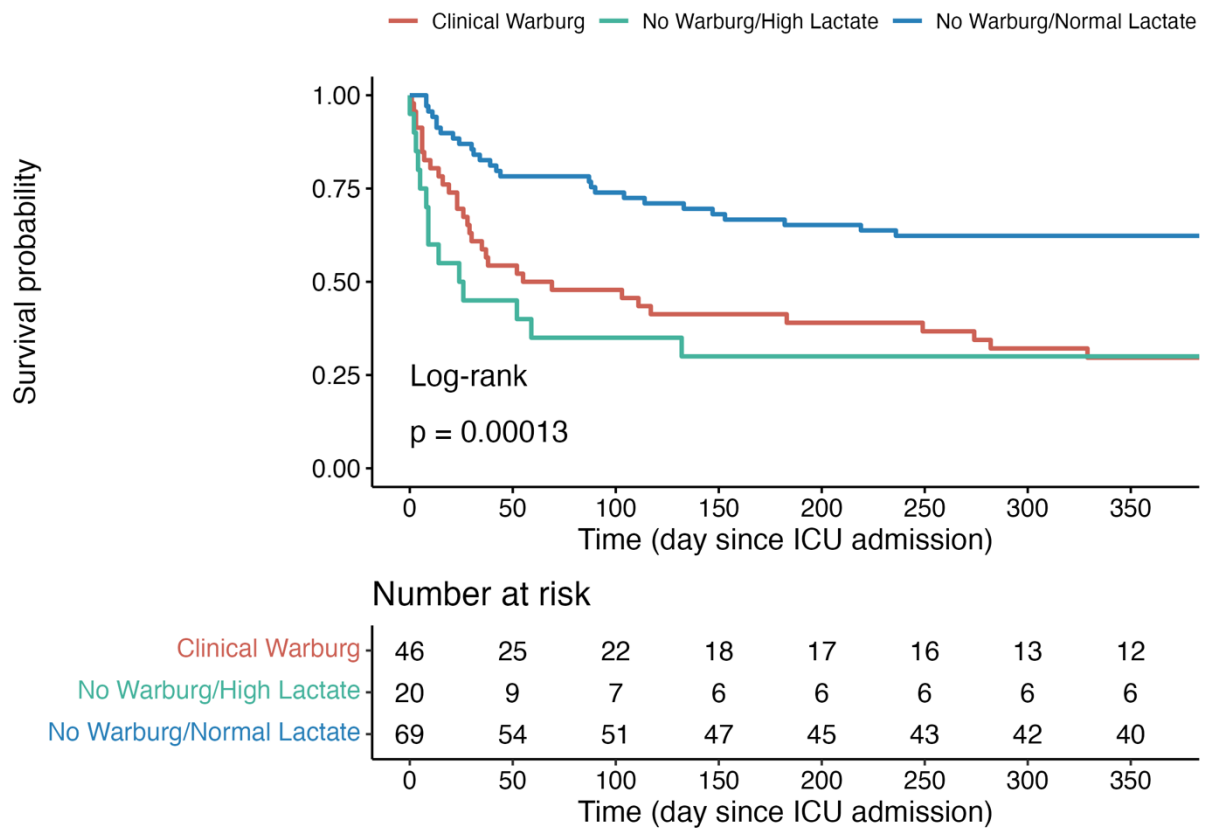
**Fig. 4** Serum lactate evolution according to the clinical Warburg group



### 3.2 Risk factors associated with 1-year mortality

At 1 year, 72 patients (53%) had died. There was a noticeable difference in the distribution of deaths among the three groups. Specifically, 70% of the patients in both the CWE and NW-HL groups died at 1 year, in contrast to the NW-NL group, which had a 1-year mortality rate of 38% (Fig. 5, Additional file 1: Figure S2). Factors independently associated with 1-year mortality by multivariable Cox survival analysis were the age [HR = 1.02 CI 95% (1.00–1.04)], total SOFA score at admission [HR = 1.19 CI 95% (1.12–1.25)] and both CWE and NW-HL groups [HR = 3.87 CI 95% (2.13–7.02) and HR = 3.34 CI 95% (1.68–6.60)] (Table 2, Additional file 1: Table S3, S4).

**Fig. 5** Kaplan–Meier survival estimates according to the Warburg group



**Table 2.** Covariates associated with death at 12 months by Cox survival analysis

	Unadjusted analysis		Multivariable analysis	
	HR	95% CI	HR	95% CI
No Warburg/Normal Lactate level	Reference	Reference	Reference	Reference
Clinical Warburg	2.50	(1.49-4.21)	3.87	(2.13-7.02)
No Warburg/High Lactate level	3.15	(1.64-6.04)	3.34	(1.68-6.60)
Tumor lysis syndrome	1.49	(0.94-2.37)	-	-
Spontaneous tumor lysis syndrome	1.88	(1.17-3.02)	1.53	(0.94-2.47)
Inaugural malignancy	0.54	(0.32-0.89)	-	-
Total SOFA score at admission	1.13	(1.08-1.17)	1.19	(1.12-1.25)
Age	1.02	(1.01-1.04)	1.02	(1.00-1.04)
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	1.72	(1.03-2.89)	-	-
SAPS II at admission	1.03	(1.02-1.04)	-	-
Gynecological localization	3.08	(0.96-9.86)	-	-

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SAPS: Simplified Acute Physiology Score

### 3.3 Factors associated with a clinical Warburg effect

By multivariable analysis, the main factors associated with a CWE were the presence of tumor lysis syndrome [OR = 2.84 CI 95% (1.14–7.42)], bone involvement of the underlying malignancy [OR = 3.58 CI 95% (1.02–12.91)], the total SOFA score at admission [OR = 0.81 CI 95% (0.69–0.91)] and hypoglycemia at admission [OR = 14.90 CI 95% (5.42–47.18)] (Table 3). Robustness of findings Bootstrapping and overlap propensity score weighted analyses were in line with mortality results suggesting that the Clinical Warburg status association remains robust in our cohort. The results are detailed in the supplemental data (Additional file 1: Table S5, Figure S3–S5).

**Table 3.** Covariates associates with a clinical Warburg effect by logistic regression

	Unadjusted analysis		Multivariable analysis	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Inaugural hemopathy	0.46	(0.20-1.08)	0.37	(0.14-0.93)
Bone localization	3.18	(1.19-8.88)	3.18	(1.07-9.90)
Tumor lysis syndrome	2.34	(1.14-4.89)	2.55	(1.16-5.73)
Central nervous system localization	2.79	(1.14-6.99)	-	-
Total SOFA score at admission	0.84	(0.74-0.94)	0.83	(0.72-0.93)

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

## 4. Discussion

This is the first and largest study describing the clinical characteristics and long-term outcomes of patients admitted to the ICU with lymphoma and a CWE. We defined three homogeneous groups based on outcomes and clinical characteristics. Moreover, we found that a CWE was associated with a high tumor burden. Finally, we found that CWE was highly associated with 1-year mortality. In most cases, these patients were discharged alive from the ICU and then died within the following year. Interestingly, we found that CWE and NW-HL groups had similar 1-year mortality rates.

The bulk of clinical evidence regarding this condition is derived from case reports [14, 15, 31, 32]. Similar to our study, these reports demonstrated a decrease in lactate levels after the initiation of chemotherapy, with normalization occurring within a week. The mortality among these patients was high and consistent with our findings emphasizing the urgent need to consider this cluster of patients as an oncological emergency. As previously contended by Otto

H. Warburg, this condition may be associated with malignant progression and resistance to therapy [33].

Although lactate has primarily been considered as a biomarker, its biological effects should not be underestimated. Indeed, it is an oncometabolite involved in all main steps of malignant progression through several mechanisms [33–38]. Indeed, lactate is a key factor in tumor growth, promotes angiogenesis and cell migration by stimulating vascular endothelial growth factor (VEGF) expression on endothelial cells and enhances tumor immune escape [34]. However, while the lactate production by tumor cells itself may be harmful, the limited number of cases that reported the use of renal replacement therapy do not provide unequivocal support for this hypothesis [16, 39]. Based on this assumption, some authors have advocated the use of bicarbonate as anticancer adjuvant therapy in this subgroup of patients [40]. Most of these reports pertain to patients with solid tumors and have yielded mixed results. Owing to the close connection between CWE and tumor lysis syndrome in the lymphoma population on the one hand and the potentially detrimental effect of alkaline therapy in tumor lysis syndrome on the other, this treatment would be best tested in the setting of a trial [41]. Moreover, we have no evidence that influencing circulating lactate levels and pH positively impacts the lactate production in the tumoral microenvironment. Indeed, the CWE leads to a unique metabolic state where the cytosolic lactate is mainly exported through up-regulated lactate-proton symporter (MCTs) [42, 43] implying the participation of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers [44], vacuolar H<sup>+</sup>-ATPases [45], and carbonic anhydrases which hydrate CO<sub>2</sub> from oxidative metabolism to form H<sup>+</sup> and bicarbonate [46]. These intricate mechanisms result in a specific acid–base metabolic microenvironment characterized by an alkaline intracellular pH and an acidic extracellular environment [43, 46]. Non-tumoral cells exposed to such chronic acidic conditions are then able to induce renal compensation, which could explain why CWE patients were more likely to maintain a normal pH despite minimal respiratory compensation and had higher serum bicarbonate levels than expected.

Some authors also considered the administration of thiamine in adjunction to chemotherapy [17, 18, 47, 48]. Indeed, thiamine deficiency has been reported to be associated with the CWE genesis. Thiamine is a cofactor in the conversion of pyruvate to acetyl-CoA through the action of pyruvate dehydrogenase. A deficiency in this cofactor leads to a pyruvate shunt through the glycolytic pathway causing lactate production. If the exact prevalence of thiamine deficiency among CWE patients is yet to be investigated, it could be contemplated as a safe, low-cost adjunctive therapy in this context.

Among several factors, the bone localization of the underlying malignancy was found to be independently associated with the development of CWE. Our primary hypothesis to explain this observation is that an interaction between tumor cells and the bone microenvironment may drive the glycolytic phenotype. Indeed, Diedrich et al. demonstrated that bone marrow adipocytes can enhance the glycolysis phenotype in metastatic prostate tumors through HIF-1 $\alpha$  [49]. Additionally, other authors have reported the implication of aerobic glycolysis in osteosarcoma, particularly through c-MYC [50, 51]. In our cohort, all patients with CWE and non-Hodgkin B cell lymphoma with bone localization had a c-MYC mutation which may support this hypothesis. However, further exploration is needed to confirm this relationship.

Approximately half of CWE patients were hypoglycemic at the time of ICU admission, a phenomenon previously reported in several case reports and referred to as “Hyper-Warburgism” [52, 53]. Although the underlying mechanisms remain unclear, several hypotheses can be proposed to explain this feature. First, mutations in isocitrate dehydrogenase 2 (IDH-2) have been linked to the stabilization of HIF-1 and enhanced glucose uptake in in vitro studies [54]. However, IDH-2 mutation is more commonly associated with angioimmunoblastic T cell lymphomas [55], which were underrepresented in our cohort. More interestingly, c-MYC and p53 mutations can induce the overexpression of glucose transporters (GLUT), possibly contributing to the clinical hypoglycemia observed in our population [54, 56]. A detailed analysis of the glucose course, immunohistological characteristics, and long-term outcomes of these patients deserves further investigation in a larger cohort.

By identifying the specific subgroup of patients with CWE admitted to the ICU with a lymphoproliferative diagnosis, we highlighted the significant prevalence of this underdiagnosed phenomenon. This offers to the clinician an early biomarker of the tumor burden. Despite the absence of advanced organ support, their long-term outcome is similar to patients with lymphoproliferation associated with shock. Therefore, the emergency management of these patients requires specialized care from both hematological and ICU teams. The association with tumor lysis syndrome also deserves to be highlighted, placing these patients in the high-risk category of metabolic complications.

Our study has several strengths. First, our extensive screening method allowed us to present an accurate proportion of patients presenting this condition. Additionally, as all patients were treated in our center, we obtained a complete follow-up for our primary outcome and reported

the mortality rate with greater precision. Finally, thanks to our center's extensive experience in managing these patients, we were able to provide a comprehensive understanding of this population. This study provides useful red flags for identifying these patients as a specific subgroup of cancer patients and as a starting point for designing future interventional studies to improve their prognosis. However, the results presented must be interpreted in light of the study's limitations. First, all concerns related to the study's retrospective design apply here, and even sensitivity analyses may not account for potential unmeasured confounding variables. Furthermore, this study presents a homogeneous cohort from a single-center highly specialized in hematological malignancies, which may limit the generalizability of the findings to other settings. In addition, multiple case reports have highlighted liver dysfunction related to lymphoproliferative disorders [57]. Although the incidence of this phenomenon has never been reported, its main mechanisms are direct infiltration, bile duct obstructions from enlarged lymph nodes, and paraneoplastic syndromes (e.g., vanishing bile duct syndrome). Therefore, it is possible that some patients with a degree of partial liver insufficiency were classified as clinical Warburg. Finally, we had to contend with the absence of a previous clinical definition of this phenomenon, which may have affected the relevance of our case selection. Serum lactate levels can be elevated by other circumstances, such as septic shock. Thus, we may have misclassified patients with a concomitant CWE and shock. However, as previously described by Hourmant et al. the prognosis of these patients is mainly driven by organ failures [27] and differentiating patients with a Warburg effect among this population may be clinically irrelevant.

## **5. Conclusion**

CWE is associated with a higher tumor burden and worse 1-year mortality compared to patients without this condition. When clinicians identify such patients, they should be wary of the urgency of their management, as their outcomes are comparable to those with lymphoma and shock, even when no advanced organ support is needed. Further studies are required to confirm and expand upon these findings.

### **Take-home messages:**

- CWE as an early biomarker: Identifying CWE in ICU patients can function as an early biomarker for assessing tumor burden. Moreover, it is associated with poor long-term outcomes.
- Specialized emergency care needed: Managing patients with CWE requires specialized care involving collaboration between hematological and ICU teams. Timely initiation of chemotherapy discussions is crucial in their emergency management.
- Consider thiamine supplementation: Consider proposing thiamine supplementation for patients diagnosed with CWE.

### **Abbreviations**

CWE: Clinical Warburg effect

HLH: Hemophagocytic lymphohistiocytosis

ICU: Intensive care unit

NW-HL: No Warburg with high lactate level

NW-NL: No Warburg with no lactate elevation

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score

ATO: Average treatment effect in the overlap population

TLS: Tumor lysis syndrome

### **Acknowledgements**

We acknowledge research support from Saint Louis University Hospital and the work of all staff in supporting the health system and their patients.

### **Author contributions**

LZ, AC designed the study, performed data management and wrote the paper; SF, VL, EM, SV, and EA wrote the paper. All of the authors approved the final version of the manuscript.

### **Funding**

None.



### **Availability of data and materials**

Study protocol, data set and statistical code are available from the corresponding author on reasonable request.

### **Declarations Ethics approval and consent to participate**

This study was approved by an Institutional Review Board (IRB) (“Comité d’Evaluation de l’Ethique des projets de Recherche Biomédicale Paris Nord” (IRB 00006477- of Paris Cité University). Consent for publication According to the French regulation, the need for informed consent was waived. However, patients were informed that their data might be used for research purposes and none refused.

### **Competing interests**

L. Zafrani has received fees for lectures from MSD and Sanofi and her institution received a grant from Jazz Pharmaceuticals; E. Azoulay has received fees for lectures from MSD, Pfizer and Alexion. His institution and research group have received support from Baxter, Jazz Pharma, Fisher&Paykel, Gilead, Alexion and Ablynx. VL is treasurer of the GRRR-OH research group who received fees from Pfizer, Fisher-Paykel, Gilead, Astellas, Sanofi and, Alexion. EM reports consulting fees from SANOFI and Takeda. The remaining authors declare having nothing to disclose.

### **Author details**

1. Medical Intensive Care Unit, Saint-Louis University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France.
2. Department of Hematology, Saint-Louis University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France.
3. University Paris Cité, Paris, France.
4. INSERM, UMR 944, University Paris Cité, Paris, France

# Discussion

---

## 1. Principaux résultats

Il s'agit de la première étude décrivant les caractéristiques cliniques et le pronostic à long terme des patients admis en réanimation avec un diagnostic de lymphome. Nous avons défini trois groupes homogènes basés sur des critères cliniques et qui se sont avérés présenter des devenir caractéristiques. De plus, nous avons mis en évidence le fait que la présentation sous forme de d'EWC était associée à une forte masse tumorale. Enfin, nous avons trouvé que l'EWC était un facteur de risque majeur de mortalité à un an dans cette population et identifié les principaux facteurs associés à cette condition.

Avant notre étude, l'essentiel des connaissances sur le syndrome de Warburg clinique reposait essentiellement sur des études de cas (63–66). Ces derniers rapportaient, de manière semblable à notre étude, des masses tumorales importantes, une normalisation de la lactatémie sous une semaine après début du traitement antitumoral ainsi qu'un taux élevé de mortalité. Ces cas concordent avec nos résultats et soulignent la nécessité de considérer ces patients comme un sous-groupe à haut risque hématologique représentant une véritable urgence thérapeutique. Ces résultats confirment donc l'hypothèse formulée par Otto Warburg qui pensait que cette condition était associée à la progression tumorale et à la résistance au traitement (67).

## 2. Comparaison avec l'état de l'art sur le traitement de l'effet Warburg

Bien que le lactate soit considéré en premier lieu comme un biomarqueur, ses rôles biologiques ne sont pas à sous-estimer. Il s'agit en effet d'un oncométabolite impliqué dans toutes les principales étapes de la progression tumorale (28, 66–70). Il jouerait un rôle dans la croissance tumorale, la néo-angiogenèse et favoriserait l'échappement immunitaire. Cependant, le fait que cette production de lactate exacerbée par la tumeur s'avère délétère ne veut pas dire pour autant qu'en diminuer la concentration aura un effet bénéfique. Les différentes tentatives de d'initier une épuration extrarénale n'ont pas apporté de preuve tangible quant à cette pratique (72,73). D'autres ont aussi tenté l'adjonction de bicarbonate de sodium à visée d'alcalinisation antitumorale chez des patients principalement atteints de cancers solides et avec des résultats mitigés (74). Dans le cas de l'EWC associé aux patients atteints de lymphomes, au vu du lien étroit mis en évidence dans notre étude entre l'ECW et le syndrome de lyse tumorale, il ne

paraît pas raisonnable de proposer cette thérapeutique en dehors d'un essai thérapeutique. Ce d'autant qu'il n'y a aucune preuve à ce jour que modifier le pH ou le taux de lactate périphérique aura un impact bénéfique sur le microenvironnement tumoral. En effet, l'effet Warburg conduit à un état acidobasique singulier au cours duquel le lactate cytosolique est exporté dans le milieu extracellulaire tumoral via des symporteurs lactate protons (MCTs) (75,76) impliquant la participation d'échangeurs  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (77) et l'adressage à la membrane de pompes  $\text{H}^+/\text{ATPases}$  (78) ainsi que d'une augmentation de l'activité d'anhydrases carboniques (79). Ces mécanismes intriqués aboutissent à un environnement acido-basique unique avec un pH intracellulaire tumoral alcalin et acide en extracellulaire (77,79).

D'autres auteurs ont aussi considéré l'utilisation de thiamine en adjonction de la chimiothérapie (80–83). Ce cofacteur de la conversion du pyruvate en Acetyl-CoA joue un rôle clé dans la phosphorylation oxydative et corriger un déficit voir saturer cette voie pourrait favoriser le métabolisme du pyruvate par la mitochondrie aux dépens de la glycolyse anaérobie. Cependant, comme vu précédemment, au cours de l'effet Warburg la phosphorylation oxydative est déjà efficace et le pyruvate qui représente le substrat usuel est substitué par d'autres métabolites comme le glutamate (19). Il est en revanche peu probable que l'administration de thiamine joue un rôle délétère et sa carence chez les patients de réanimation a été associée à un mauvais pronostic. Dans ce contexte, il paraît raisonnable de proposer une supplémentation en thiamine comme recommandée chez les patients de réanimation (84).

Une dernière option thérapeutique non investiguée à ce jour attrait au rôle immunologique du lactate. Sa faculté à polariser les macrophages du microenvironnement tumoral vers un phénotype M2 (33) et son habilité à inhiber la différenciation des monocytes, le relargage cytokinique des cellules dendritiques, mais aussi des lymphocytes T cytotoxiques sont les témoins d'un rôle potentiel dans l'échappement immunitaire tumoral (34,35). Le profil immunologique du microenvironnement tumoral de ces patients ainsi que leur sensibilité aux immunothérapies représentent donc un champ d'investigation encore inexploré à ce jour.

### **3. Lien entre localisation osseuse et effet Warburg**

De façon intéressante, la localisation osseuse de l'hémopathie a été retrouvée comme indépendamment associée à l'EWC dans notre étude. Notre principale hypothèse pour expliquer cette association est une interaction potentielle entre les cellules tumorales et le

microenvironnement osseux qui pourrait favoriser le phénotype Warburg. En effet, Diedrich et al. ont démontré que les adipocytes de la moelle osseuse favorisaient le phénotype glycolytique dans le cancer de prostate notamment via HIF-1 $\alpha$  (85). De plus d'autres auteurs ont aussi rapporté une implication de la glycolyse anaérobie dans l'ostéosarcome en particulier via MYC (86,87). De façon intéressante, dans notre cohorte, l'ensemble des patients avec un lymphome B non-Hodgkinien et avec une localisation osseuse présentaient une mutation c-MYC ce qui pourrait suggérer l'implication de cette voie de signalisation. Mais d'autres études restent cependant nécessaires afin de confirmer cette association.

#### **4. « Hyper-Warburgisme »**

La moitié des patients avec un EWC présentaient une hypoglycémie à l'admission en réanimation. Ce phénomène a déjà été rapporté dans de nombreuses études de cas et est connu sous l'appellation « Hyper-Warburgisme » (88,89). Bien que les mécanismes sous-jacents ne soient pas clairement établis, plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette singularité. Tout d'abord, des mutations de l'isocitrate déshydrogénase 2 (IDH-2) ont été reliées à une stabilisation de HIF-1 et à une augmentation de la captation de glucose dans des études in vitro (90). Cependant, dans le cas du lymphome, les mutations IDH-2 sont plus souvent associées aux lymphomes T angio-immunoblastiques (91) qui sont sous-représentés dans notre cohorte. De façon plus intéressante, les mutations de c-MYC et p53 peuvent induire une surexpression de GLUTs et potentiellement contribuer au phénotype observé chez nos patients (90,92). Une analyse détaillée des caractéristiques immunohistochimiques et du devenir à long terme des patients présentant ce phénotype mérite d'être questionné dans une plus large cohorte multicentrique.

#### **5. Implications des résultats de l'étude**

En définissant le sous-groupe spécifique de patients présentant un EWC dans une population de patients avec un nouveau diagnostic de lymphome ou de rechute en réanimation, nous avons souligné la prévalence significative de ce phénotype. Ce dernier constitue un biomarqueur précoce d'agressivité et permet de porter l'attention sur ces patients qui bien que présentant peu de défaillances d'organes au diagnostic ont un pronostic à long terme similaire aux patients multi-défaillants. L'urgence est donc la prise en charge conjointe en milieu spécialisé par les équipes de réanimation et d'hématologie. L'association avec le syndrome de lyse tumorale

mérite également d'être souligné et place ces patients dans la catégorie à haut risque de complications métaboliques.

## **6. Forces et limites de l'étude**

Notre étude présente plusieurs points forts. Tout d'abord, notre recherche exhaustive de cas sur l'ensemble des admissions dans le service de réanimation a permis de présenter une robuste appréciation de la proportion de patients atteints. De plus, du fait d'un suivi au sein de notre centre, nous avons pu bénéficier de données complètes sur le diagnostic et le suivi à un an. Cette étude fournit d'importants drapeaux rouges permettant d'identifier ce nouveau sous-groupe à risque et représente le point de départ de futures études prospectives.

Néanmoins, les résultats présentés se doivent d'être interprétés à la lumière des limites de l'étude. Tout d'abord, tous les griefs liés à son design rétrospectif et monocentrique s'appliquent ici et même les analyses de sensibilité réalisées ne peuvent prendre en compte l'ensemble des facteurs de confusions non mesurés. Ensuite, cette étude est réalisée sur une cohorte homogène d'un centre hautement spécialisé dans la prise en charge de maladies hématologiques, ce qui limite sa généralisabilité à d'autres contextes. De plus, étant donné la présence potentielle d'infiltration hépatique chez certains patients (93), il n'est pas exclu que certains patients classés comme EWC aient présenté un certain degré d'insuffisance hépatocellulaire. Enfin, parmi les patients ayant présenté un état de choc, certains présentaient probablement un EWC et n'ont pas été considérés comme tel. Néanmoins, comme précédemment rapporté par Hourmant et al. le pronostic de ces patients est essentiellement lié aux défaillances d'organes présentées (54) ce qui rend la distinction d'un effet Warburg chez ces patients cliniquement non pertinente.

## Conclusion

---

L'EWC est associé à une forte masse agressive tumorale et indépendamment associé à la mortalité à un an. Les cliniciens identifiant une telle condition doivent considérer ces patients comme nécessitant une prise en charge oncologique en urgence.

## Bibliographie de la partie en français

---

1. Lemasters JJ, Holmuhamedov E. Voltage-dependent anion channel (VDAC) as mitochondrial governor—Thinking outside the box. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2006 Feb 1;1762(2):181–90.
2. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, Shuster J, Stacpoole PW. The Spectrum of Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency: Clinical, Biochemical and Genetic Features in 371 Patients. *Mol Genet Metab.* 2012 Jan;105(1):34–43.
3. Fantin VR, St-Pierre J, Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell.* 2006 Jun 13;9(6):425–34.
4. Warburg O. Notizen zur Entwicklungsphysiologie des Seeigeleies. *Pflüg Arch Für Gesamte Physiol Menschen Tiere.* 1915 Jan 1;160(4):324–32.
5. Warburg. Verbesserte methode zur messung der atmung und glykolyse. *Biochem.* 1924;152:51.
6. Warburg O. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Klin Wochenschr.* 1925 Mar 1;4(12):534–6.
7. Chance B. Dynamics of Respiratory Pigments of Ascites Tumor Cells. *Trans N Y Acad Sci.* 1953 Dec;16(2 Series II):74–5.
8. Chance B, Hess B. On The Control of Metabolism in Ascites Tumor Cell Suspensions. *Ann N Y Acad Sci.* 1956 Mar;63(5):1008–16.
9. Weinhouse S. On Respiratory Impairment in Cancer Cells. *Science.* 1956 Aug 10;124(3215):267–9.
10. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science.* 1956 Aug 10;124(3215):269–70.
11. Osthus RC, Shim H, Kim S, Li Q, Reddy R, Mukherjee M, et al. Deregulation of Glucose Transporter 1 and Glycolytic Gene Expression by c-Myc\*. *J Biol Chem.* 2000 Jul 21;275(29):21797–800.
12. Ahuja P, Zhao P, Angelis E, Ruan H, Korge P, Olson A, et al. Myc controls transcriptional regulation of cardiac metabolism and mitochondrial biogenesis in response to pathological stress in mice. *J Clin Invest.* 2010 May 1;120(5):1494–506.
13. Shim H, Dolde C, Lewis BC, Wu CS, Dang G, Jungmann RA, et al. c-Myc Transactivation of LDH-A: Implications for Tumor Metabolism and Growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(13):6658–63.

14. Zhuo B, Li Y, Li Z, Qin H, Sun Q, Zhang F, et al. PI3K/Akt signaling mediated Hexokinase-2 expression inhibits cell apoptosis and promotes tumor growth in pediatric osteosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Aug 21;464(2):401–6.
15. Jiang T, Zhou ML, Fan J. Inhibition of GLUT-1 expression and the PI3K/Akt pathway to enhance the chemosensitivity of laryngeal carcinoma cells in vitro. *OncoTargets Ther*. 2018 Nov 6;11:7865–72.
16. Melstrom LG, Salabat MR, Ding XZ, Milam BM, Strouch M, Pelling JC, et al. Apigenin Inhibits the GLUT-1 Glucose Transporter and the Phosphoinositide 3-Kinase/Akt Pathway in Human Pancreatic Cancer Cells. *Pancreas*. 2008 Nov;37(4):426.
17. Courtney R, Ngo DC, Malik N, Ververis K, Tortorella SM, Karagiannis TC. Cancer metabolism and the Warburg effect: the role of HIF-1 and PI3K. *Mol Biol Rep*. 2015 Apr 1;42(4):841–51.
18. Brand K, von Hintzenstern J, Langer K, Fekl W. Pathways of glutamine and glutamate metabolism in resting and proliferating rat thymocytes: Comparison between free and peptide-bound glutamine. *J Cell Physiol*. 1987;132(3):559–64.
19. Gao P, Tchernyshyov I, Chang TC, Lee YS, Kita K, Ochi T, et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature*. 2009 Apr 9;458(7239):762–7.
20. Moreadith RW, Lehninger AL. The pathways of glutamate and glutamine oxidation by tumor cell mitochondria. Role of mitochondrial NAD(P)<sup>+</sup>-dependent malic enzyme. *J Biol Chem*. 1984 May 25;259(10):6215–21.
21. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*. 2009 May 22;324(5930):1029–33.
22. Levine AJ, Puzio-Kuter AM. The Control of the Metabolic Switch in Cancers by Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. *Science*. 2010 Dec 3;330(6009):1340–4.
23. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. *Cell Metab*. 2008 Jan;7(1):11–20.
24. Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer*. 2011 May;11(5):325–37.
25. Végran F, Boidot R, Michiels C, Sonveaux P, Feron O. Lactate Influx through the Endothelial Cell Monocarboxylate Transporter MCT1 Supports an NF- $\kappa$ B/IL-8 Pathway that Drives Tumor Angiogenesis. *Cancer Res*. 2011 Apr 1;71(7):2550–60.
26. Baumann F, Leukel P, Doerfelt A, Beier CP, Dettmer K, Oefner PJ, et al. Lactate promotes glioma migration by TGF- $\beta$ 2-dependent regulation of matrix metalloproteinase-2. *Neuro-Oncol*. 2009 Aug 1;11(4):368–80.
27. Goetze K. Lactate enhances motility of tumor cells and inhibits monocyte migration and cytokine release. *Int J Oncol*. 2011 May 25



28. Brown TP, Ganapathy V. Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer: Role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon. *Pharmacol Ther.* 2020 Feb 1;206:107451.
29. Lundø K, Trauelsen M, Pedersen SF, Schwartz TW. Why Warburg Works: Lactate Controls Immune Evasion through GPR81. *Cell Metab.* 2020 Apr 7;31(4):666–8.
30. Brown TP, Bhattacharjee P, Ramachandran S, Sivaprakasam S, Ristic B, Sikder MOF, et al. The lactate receptor GPR81 promotes breast cancer growth via a paracrine mechanism involving antigen-presenting cells in the tumor microenvironment. *Oncogene.* 2020 Apr;39(16):3292–304.
31. Chang CH, Qiu J, O’Sullivan D, Buck MD, Noguchi T, Curtis JD, et al. Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression. *Cell.* 2015 Sep;162(6):1229–41.
32. Ho PC, Bihuniak JD, Macintyre AN, Staron M, Liu X, Amezcua R, et al. Phosphoenolpyruvate Is a Metabolic Checkpoint of Anti-tumor T Cell Responses. *Cell.* 2015 Sep;162(6):1217–28.
33. Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, Chu T, Rhebergen AM, Jairam V, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature.* 2014 Sep;513(7519):559–63.
34. Gottfried E, Kunz-Schughart LA, Ebner S, Mueller-Klieser W, Hoves S, Andreessen R, et al. Tumor-derived lactic acid modulates dendritic cell activation and antigen expression. *Blood.* 2006 Mar 1;107(5):2013–21.
35. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood.* 2007 Jan 25;109(9):3812–9.
36. Elenitoba-Johnson KSJ, Lim MS. New Insights into Lymphoma Pathogenesis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2018 Jan 24;13(1):193–217.
37. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720–48.
38. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet.* 2012 Sep 1;380(9844):848–57.
39. Estimations nationales de l’incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.
40. Abdel-Nabey M, Chaba A, Serre J, Lengliné E, Azoulay E, Darmon M, et al. Tumor lysis syndrome, acute kidney injury and disease-free survival in critically ill patients requiring urgent chemotherapy. *Ann Intensive Care.* 2022 Feb 15;12(1):15.
41. Morin S, Gâteau A, Reuter D, de Kerviler E, de Margerie-Mellon C, de Bazelaire C, et al. Management of superior vena cava syndrome in critically ill cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2017 Aug 24;

42. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019 Jun 6;133(23):2465–77.
43. Buyse S, Teixeira L, Galicier L, Mariotte E, Lemiale V, Seguin A, et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. 2010 Oct 1;36(10):1695–702.
44. Aulagnon F, Lapidus N, Canet E, Galicier L, Boutboul D, Peraldi MN, et al. Acute Kidney Injury in Adults With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jun;65(6):851–9.
45. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016 May 1;149(5):1294–301.
46. Algrin C, Faguer S, Lemiale V, Lengliné E, Boutboul D, Amorim S, et al. Outcomes after intensive care unit admission of patients with newly diagnosed lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015 May;56(5):1240–5.
47. Dumas G, Biard L, Givel C, Amorim S, Zafrani L, Lemiale V, et al. Intensive care unit admission in patients with T cell lymphomas: clinical features and outcome. *Ann Hematol*. 2019 Jan;98(1):195–203.
48. Gruson D, Vargas F, Hilbert G, Bui N, Maillot T, Mayet T, et al. Predictive factors of intensive care unit admission in patients with haematological malignancies and pneumonia. *Intensive Care Med*. 2004 May 1;30(5):965–71.
49. Azoulay E, Mokart D, Pene F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium--A Groupe de Recherche Respiratoire en Reanimation Onco-Hematologique Study. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 1;31(22):2810–8.
50. Lengliné E, Raffoux E, Lemiale V, Darmon M, Canet E, Boissel N, et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jul;53(7):1352–9.
51. Hanzelka KM, Yeung SCJ, Chisholm G, Merriman KW, Gaeta S, Malik I, et al. Implementation of modified early-goal directed therapy for sepsis in the emergency center of a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer*. 2013 Mar 1;21(3):727–34.
52. Kiehl MG, Beutel G, Böll B, Buchheidt D, Forkert R, Fuhrmann V, et al. Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support. *Ann Hematol*. 2018 Jul 1;97(7):1271–82.
53. Hourmant Y, Mailloux A, Valade S, Lemiale V, Azoulay E, Darmon M. Impact of early ICU admission on outcome of critically ill and critically ill cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2021 Feb 1;61:82–8.
54. Hourmant Y, Kouatchet A, López R, Mokart D, Pène F, Mayaux J, et al. Impact of early ICU admission for critically ill cancer patients: Post-hoc analysis of a prospective multi-center multinational dataset. *J Crit Care*. 2021 Apr 1;62:6–11.

55. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Nevens F, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017 May 1;66(5):1047–81.
56. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2017 Jan 17;317(3):290–300.
57. Le Gall JR. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA J Am Med Assoc.* 1993 Dec 22;270(24):2957.
58. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3–11.
59. Li F, Thomas LE, Li F. Addressing Extreme Propensity Scores via the Overlap Weights. *Am J Epidemiol.* 2019 01;188(1):250–7.
60. Thomas LE, Li F, Pencina MJ. Overlap Weighting: A Propensity Score Method That Mimics Attributes of a Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Jun 16;323(23):2417.
61. Efron B, Narasimhan B. The automatic construction of bootstrap confidence intervals. *J Comput Graph Stat Jt Publ Am Stat Assoc Inst Math Stat Interface Found N Am.* 2020;29(3):608–19.
62. Chaba A, Fodil S, Lemiale V, Mariotte E, Valade S, Azoulay E, et al. Clinical Warburg effect in lymphoma patients admitted to intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2023 Oct 5;13(1):97.
63. Sanivarapu R, Upadrista PK, Otero-Colon J, Shah K, Cadet B, Tao Q, et al. An Oncological Emergency: Severe Type B Lactic Acidosis From Warburg Effect in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Cureus.* 14(7):e26557.
64. Salcedo Betancourt JD, Garcia Valencia OA, Becerra-Gonzales VG, Carias Martinez KG, Chapman J, Yanchenko N, et al. Severe type-B lactic acidosis in a patient with bilateral renal Burkitt's lymphoma. *Clin Nephrol Case Stud.* 2021 Apr 26;9:49–53.
65. Kliebhan J, Besse A, Kampa-Schittenhelm K, Schittenhelm M, Driessen C. Mutant TP53 driving the Warburg Effect in Mantle Cell lymphoma. *Clin Case Rep.* 2022 Oct;10(10):e6296.
66. Buppajarntham S, Junpaparp P, Kue-A-Pai P. Warburg effect associated with transformed lymphoplasmacytic lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Emerg Med.* 2013 Jun;31(6):999.e5-6.
67. Mayer A, Vaupel P. Hypoxia, Lactate Accumulation, and Acidosis: Siblings or Accomplices Driving Tumor Progression and Resistance to Therapy? In: Van Huffel S, Nauelaers G, Caicedo A, Bruley DF, Harrison DK, editors. *Oxygen Transport to Tissue XXXV.* New York, NY: Springer; 2013. p. 203–9. (Advances in Experimental Medicine and Biology).

68. San-Millán I, Brooks GA. Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *Carcinogenesis*. 2017 Feb;38(2):119–33.
69. Kato Y, Maeda T, Suzuki A, Baba Y. Cancer metabolism: New insights into classic characteristics. *Jpn Dent Sci Rev*. 2018 Feb 1;54(1):8–21.
70. Vaupel P, Multhoff G. Hypoxia-/HIF-1 $\alpha$ -Driven Factors of the Tumor Microenvironment Impeding Antitumor Immune Responses and Promoting Malignant Progression. In: Thews O, LaManna JC, Harrison DK, editors. *Oxygen Transport to Tissue XL*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 171–5. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1072).
71. Parks SK, Chiche J, Pouysségur J. Disrupting proton dynamics and energy metabolism for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2013 Sep;13(9):611–23.
72. Prikis M, Bhasin V, Young MP, Gennari FJ, Rimmer JM. Sustained low-efficiency dialysis as a treatment modality in a patient with lymphoma-associated lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Aug 1;22(8):2383–5.
73. Gardner AJ, Griffiths J. A case of type B lactic acidosis as a complication of chronic myelomonocytic leukaemia: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2015 Dec;9(1):16.
74. Hamaguchi R, Isowa M, Narui R, Morikawa H, Wada H. Clinical review of alkalization therapy in cancer treatment. *Front Oncol*. 2022;12.
75. Ullah MS, Davies AJ, Halestrap AP. The Plasma Membrane Lactate Transporter MCT4, but Not MCT1, Is Up-regulated by Hypoxia through a HIF-1 $\alpha$ -dependent Mechanism. *J Biol Chem*. 2006 Apr;281(14):9030–7.
76. Parks SK, Chiche J, Pouyssegur J. pH control mechanisms of tumor survival and growth. *J Cell Physiol*. 2011;226(2):299–308.
77. Pouysségur J, Franchi A, Pagès G. pHi, Aerobic Glycolysis and Vascular Endothelial Growth Factor in Tumour Growth. In: *The Tumour Microenvironment: Causes and Consequences of Hypoxia and Acidity*. John Wiley & Sons, Ltd; 2001. p. 186–98.
78. Stransky L, Cotter K, Forgac M. The Function of V-ATPases in Cancer. *Physiol Rev*. 2016 Jul;96(3):1071–91.
79. Becker HM, Deitmer JW. Proton Transport in Cancer Cells: The Role of Carbonic Anhydrases. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan;22(6):3171.
80. Claudino WM, Dias A, Tse W, Sharma VR. Type B lactic acidosis: a rare but life threatening hematologic emergency. A case illustration and brief review. *Am J Blood Res*. 2015 Jun 15;5(1):25–9.
81. FriedenberG AS, Brandoff DE, Schiffman FJ. Type B Lactic Acidosis As a Severe Metabolic Complication in Lymphoma and Leukemia: A Case Series From a Single Institution and Literature Review. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jul;86(4):225–32.

82. Dean RK, Subedi R, Gill D, Nat A. Consideration of alternative causes of lactic acidosis: Thiamine deficiency in malignancy. *Am J Emerg Med.* 2017 Aug;35(8):1214.e5-1214.e6.
83. Shah S, Wald E. Type B Lactic Acidosis Secondary to Thiamine Deficiency in a Child With Malignancy. *Pediatrics.* 2015 Jan 1;135(1):e221–4.
84. Boot R, Koekkoek KWAC, Van Zanten ARH. Refeeding syndrome: relevance for the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care.* 2018 Aug;24(4):235–40.
85. Diedrich JD, Rajagurubandara E, Herroon MK, Mahapatra G, Hüttemann M, Podgorski I. Bone marrow adipocytes promote the Warburg phenotype in metastatic prostate tumors via HIF-1 $\alpha$  activation. *Oncotarget.* 2016 Aug 30;7(40):64854–77.
86. Shen Y, Zhao S, Wang S, Pan X, Zhang Y, Xu J, et al. S1P/S1PR3 axis promotes aerobic glycolysis by YAP/c-MYC/PGAM1 axis in osteosarcoma. *EBioMedicine.* 2019 Feb 1;40:210–23.
87. Shen S, Yao T, Xu Y, Zhang D, Fan S, Ma J. CircECE1 activates energy metabolism in osteosarcoma by stabilizing c-Myc. *Mol Cancer.* 2020 Oct 26;19(1):151.
88. Elhomsy GC, Eranki V, Albert SG, Fesler MJ, Parker SM, Michael AG, et al. “Hyper-Warburgism,” a Cause of Asymptomatic Hypoglycemia with Lactic Acidosis in a Patient with Non-Hodgkin’s Lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec 1;97(12):4311–6.
89. Soleja M, Mims M, Rivero G. Uncovering molecular abnormalities leading to the Warburg effect in primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2016 Dec;6(12):e502–e502.
90. Soga T. Cancer metabolism: Key players in metabolic reprogramming. *Cancer Sci.* 2013;104(3):275–81.
91. Cairns RA, Iqbal J, Lemonnier F, Kucuk C, de Leval L, Jais JP, et al. IDH2 mutations are frequent in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood.* 2012 Feb 23;119(8):1901–3.
92. Dang CV, Le A, Gao P. MYC-Induced Cancer Cell Energy Metabolism and Therapeutic Opportunities. *Clin Cancer Res.* 2009 Nov 2;15(21):6479–83.
93. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Hepatic Manifestations of Lymphoproliferative Disorders. *Clin Liver Dis.* 2019 May;23(2):293–308.

## Bibliographie de la partie en anglais

---

1. Warburg O, Minami S. Versuche an überlebendem carcinom-gewebe. *Klin Wochenschr.* 1923;2:776–7.
2. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956;123:309–14.
3. Chance B. Dynamics of respiratory pigments of ascites tumor cells. *Trans N Y Acad Sci.* 1953;16:74–5.
4. Chance B, Hess B. On the control of metabolism in ascites tumor cell suspensions. *Ann N Y Acad Sci.* 1956;63:1008–16.
5. Weinhouse S. On respiratory impairment in cancer cells. *Science.* 1956;124:267–9.
6. Weinhouse S. The Warburg hypothesis fifty years later. *Z Krebsforsch.* 1976;87:115–26.
7. Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *J Physiol.* 2021;599:1745–57.
8. Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:325–37.
9. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* 2009;324:1029–33.
10. Abdel-Haleem AM, Lewis NE, Jamshidi N, Mineta K, Gao X, Gojobori T. The emerging facets of non-cancerous Warburg effect. *Front Endocrinol.* 2017;8:279.
11. Cohen RD. Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis. Oxford: Blackwell Scientific; 1976.
12. Cohen RD, Woods HF. Lactic acidosis revisited. *Diabetes.* 1983;32:181–91.
13. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014;371:2309–19.
14. Sanivarapu R, Upadrasta PK, Otero-Colon J, Shah K, Cadet B, Tao Q, et al. An oncological emergency: severe type B lactic acidosis from Warburg effect in diffuse large B-cell lymphoma. *Cureus.* 2022;14:e26557.
15. Salcedo Betancourt JD, Garcia Valencia OA, Becerra-Gonzales VG, Carias Martinez KG, Chapman J, Yanchenko N, et al. Severe type-B lactic acidosis in a patient with bilateral renal Burkitt's lymphoma. *Clin Nephrol Case Stud.* 2021;9:49–53.
16. Gardner AJ, Griffiths J. A case of type B lactic acidosis as a complication of chronic myelomonocytic leukaemia: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2015;9:16.

16. Claudino WM, Dias A, Tse W, Sharma VR. Type B lactic acidosis: a rare but life-threatening hematologic emergency: a case illustration and brief review. *Am J Blood Res.* 2015;5:25–9.
17. Friedenberg AS, Brandoff DE, Schiffman FJ. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine.* 2007;86:225–32.
18. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Nevens F, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66:1047–81.
19. Ferreira FL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286:1754.
20. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA.* 2017;317:290–300.
21. Le Gall J-R. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957.
22. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127:3–11.
23. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124–31.
24. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr GT, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019;133:2465–77.
25. Thiéry G, Azoulay E, Darmon M, Cioldi M, De Miranda S, Lévy V, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: a hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol.* 2005;23:4406–13.
26. Hourmant Y, Kouatchet A, López R, Mokart D, Pène F, Mayaux J, et al. Impact of early ICU admission for critically ill cancer patients: post-hoc analysis of a prospective multicenter multinational dataset. *J Crit Care.* 2021;62:6–11.
27. Thomas LE, Li F, Pencina MJ. Overlap weighting: a propensity score method that mimics attributes of a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323:2417.

28. Li F, Thomas LE, Li F. Addressing extreme propensity scores via the overlap weights. *Am J Epidemiol.* 2019;188:250–7.
29. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46:399–424.
30. Kliebhan J, Besse A, Kampa-Schittenhelm K, Schittenhelm M, Driessen C. Mutant TP53 driving the Warburg effect in mantle cell lymphoma. *Clin Case Rep.* 2022;10:e6296.
31. Buppajarntham S, Junpaparp P, Kue-A-Pai P. Warburg effect associated with transformed lymphoplasmacytic lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Emerg Med.* 2013;31:999.e5-6.
32. Mayer A, Vaupel P. Hypoxia, lactate accumulation, and acidosis: siblings or accomplices driving tumor progression and resistance to therapy? In: Van Huffel S, Naulaers G, Caicedo A, Bruley DF, Harrison DK, editors. *Oxygen transport to tissue XXXV.* New York: Springer; 2013. p. 203–9.
33. San-Millán I, Brooks GA. Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *Carcinogenesis.* 2017;38:119–33.
34. Kato Y, Maeda T, Suzuki A, Baba Y. Cancer metabolism: new insights into classic characteristics. *Jpn Dent Sci Rev.* 2018;54:8–21.
35. Vaupel P, Multhoff G. Hypoxia-/HIF-1 $\alpha$ -driven factors of the tumor microenvironment impeding antitumor immune responses and promoting malignant progression. In: Thews O, LaManna JC, Harrison DK, editors. *Oxygen transport to tissue XL.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 171–5. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-91287-5\\_27](https://doi.org/10.1007/978-3-319-91287-5_27).
36. Brown TP, Ganapathy V. Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer: Role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon. *Pharmacol Ther.* 2020;206:107451.
37. Parks SK, Chiche J, Pouysségur J. Disrupting proton dynamics and energy metabolism for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2013;13:611–23.
38. Prikis M, Bhasin V, Young MP, Gennari FJ, Rimmer JM. Sustained lowefficiency dialysis as a treatment modality in a patient with lymphomaassociated lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2383–5.
39. Hamaguchi R, Isowa M, Narui R, Morikawa H, Wada H. Clinical review of alkalization therapy in cancer treatment. *Front Oncol.* 2022;12:1003588.



40. Coiffier B, Altman A, Pui C-H, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *JCO*. 2008;26:2767–78.
41. Ullah MS, Davies AJ, Halestrap AP. The Plasma membrane lactate transporter MCT4, but not MCT1, is up-regulated by hypoxia through a HIF-1 $\alpha$ -dependent mechanism. *J Biol Chem*. 2006;281:9030–7.
42. Parks SK, Chiche J, Pouyssegur J. pH control mechanisms of tumor survival and growth. *J Cell Physiol*. 2011;226:299–308.
43. Pouyssegur J, Franchi A, Pagès G. pHi, aerobic glycolysis and vascular endothelial growth factor in tumour growth. In: Goode JA, Chadwick DJ, editors. *The tumour microenvironment: causes and consequences of hypoxia and acidity*. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd; 2001. p. 186–98. <https://doi.org/10.1002/0470868716.ch13>.
44. Stransky L, Cotter K, Forgac M. The function of V-ATPases in cancer. *Physiol Rev*. 2016;96:1071–91.
45. Becker HM, Deitmer JW. Proton transport in cancer cells: the role of carbonic anhydrases. *Int J Mol Sci*. 2021;22:3171.
46. Dean RK, Subedi R, Gill D, Nat A. Consideration of alternative causes of lactic acidosis: thiamine deficiency in malignancy. *Am J Emerg Med*. 2017;35:1214.e5-1214.e6.
47. Shah S, Wald E. Type b lactic acidosis secondary to thiamine deficiency in a child with malignancy. *Pediatrics*. 2015;135:e221–4.
48. Diedrich JD, Rajagurubandara E, Herroon MK, Mahapatra G, Hüttemann M, Podgorski I. Bone marrow adipocytes promote the Warburg phenotype in metastatic prostate tumors via HIF-1 $\alpha$  activation. *Oncotarget*. 2016;7:64854–77.
49. Shen Y, Zhao S, Wang S, Pan X, Zhang Y, Xu J, et al. S1P/S1PR3 axis promotes aerobic glycolysis by YAP/c-MYC/PGAM1 axis in osteosarcoma. *EBioMedicine*. 2019;40:210–23.
50. Shen S, Yao T, Xu Y, Zhang D, Fan S, Ma J. CircECE1 activates energy metabolism in osteosarcoma by stabilizing c-Myc. *Mol Cancer*. 2020;19:151.
51. Elhomsy GC, Eranki V, Albert SG, Fesler MJ, Parker SM, Michael AG, et al. “Hyper-Warburgism”, a cause of asymptomatic hypoglycemia with lactic acidosis in a patient with non-Hodgkin’s lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4311–6.
52. Soleja M, Mims M, Rivero G. Uncovering molecular abnormalities leading to the Warburg effect in primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2016;6:e502–e502.

53. Soga T. Cancer metabolism: key players in metabolic reprogramming. *Cancer Sci.* 2013;104:275–81.
54. Cairns RA, Iqbal J, Lemonnier F, Kucuk C, de Leval L, Jais J-P, et al. IDH2 mutations are frequent in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood.* 2012;119:1901–3.
55. Dang CV, Le A, Gao P. MYC-induced cancer cell energy metabolism and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res.* 2009;15:6479–83.
56. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Hepatic manifestations of lymphoproliferative disorders. *Clin Liver Dis.* 2019;23:293–308.

## Table des figures

---

### **Partie en français:**

**Figure 1.** Biochimie de l'oxydation du glucose et la production de lactate ..... 14

**Figure 2.** Voies de signalisation impliquées dans l'effet Warburg ..... 17

### **Partie en anglais:**

**Fig. 1** Clinical Warburg effect algorithm..... 26

**Fig. 2** Flowchart ..... 28

**Fig. 3** Distribution of hemopathy subtypes according to the Warburg category ..... 29

**Fig. 4** Serum lactate evolution according to the clinical Warburg group ..... 32

**Fig. 5** Kaplan–Meier survival estimates according to the Warburg group ..... 33

## Table des tableaux

---

### **Partie en français :**

<b>Tableau 1.</b> Épidémiologie des principaux types de lymphomes en France métropolitaine de 1990 à 2018 .....	19
---	----

### **Partie en anglais :**

<b>Table 1.</b> Baseline characteristics .....	29
<b>Table 2.</b> Covariates associated with death at 12 months by Cox survival analysis.....	33
<b>Table 3.</b> Covariates associates with a clinical Warburg effect by logistic regression.....	34

## Annexes

---

<b>Screening method</b> .....	60
<b>Statistical analysis details</b> .....	60
<b>Figure S1.</b> Blood glucose levels at admission according to the Clinical Warburg group.....	61
<b>Figure S2.</b> Death at 12 months mortality proportions distribution according to the Clinical Warburg group .....	62
<b>Figure S3.</b> Bootstrap sensitivity analysis of the Hazard ratio estimation according to the Clinical Warburg status .....	62
<b>Figure S4.</b> Distribution balance of propensity score .....	63
<b>Figure S5.</b> Kaplan-Meier survival estimates according to the Warburg group after propensity weighting.....	63
<b>Table S1.</b> Baseline characteristics and outcomes of patients excluded due to the absence of serum lactate measurement .....	64
<b>Table S2.</b> Documented localization of the hemopathy <sup>a</sup> .....	65
<b>Table S3.</b> Covariates associated with death at 12 months by unadjusted Cox survival analysis .....	66
<b>Table S4.</b> Covariates associated with death at 12 months by Cox survival analysis (Model 2) .....	67
<b>Table S5.</b> Average Treatment effect on the Treated (ATO) and Odds Ratio (OR) after overlap propensity score.....	67

## **Screening method**

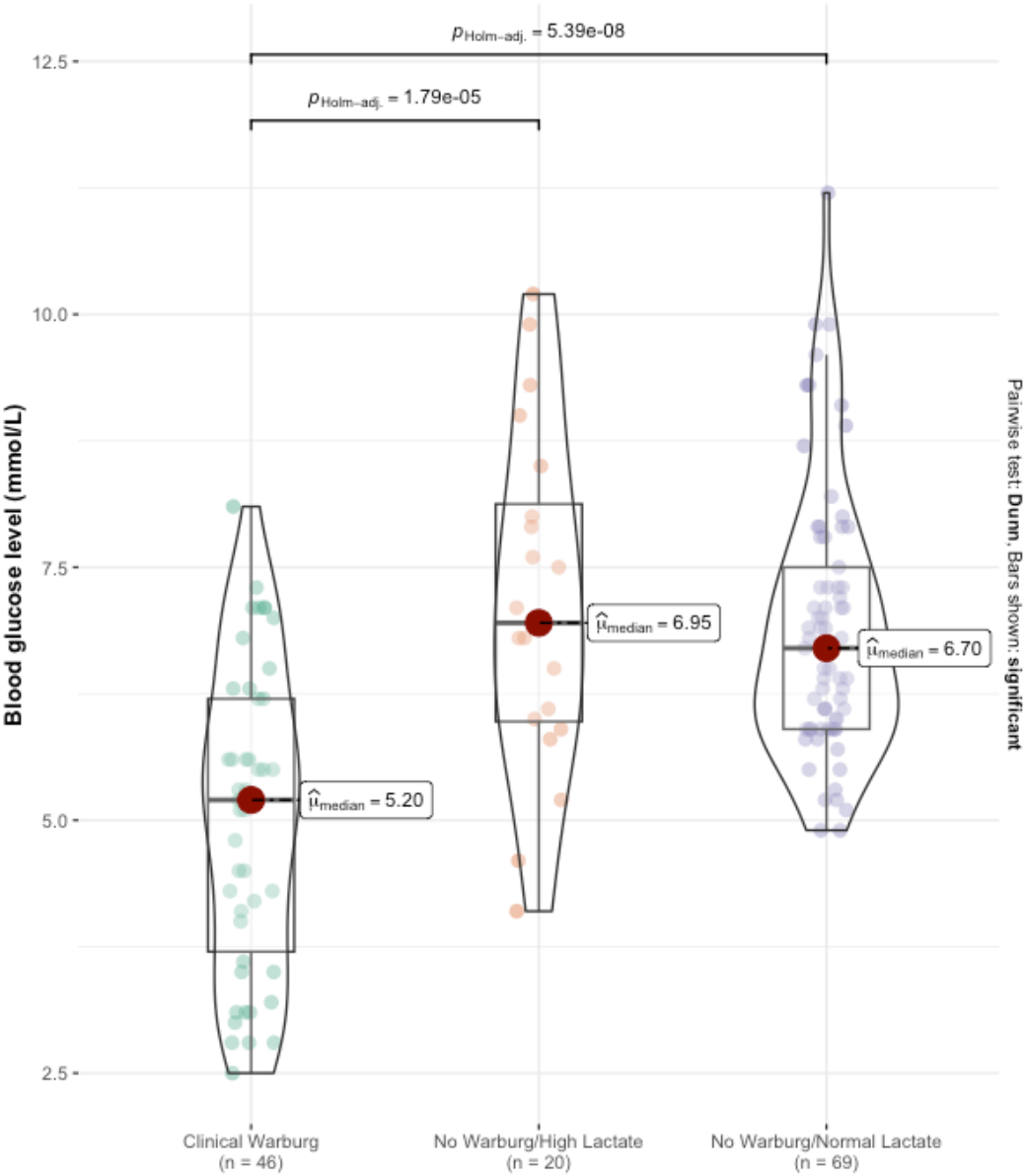
We designed a program using Python 3.4 to extract from all medical records names, sex, hematologic diagnosis, and basic clinical and laboratory data. For patients with aggressive lymphoproliferative disease, we double-checked the diagnosis and all the other data extracted before filling out the case report form. After screening, we excluded patients who had already received a first administration of chemotherapy  $\geq 72$ h prior to ICU admission related to the current lymphoproliferation diagnosis. Clinical, biological, and imaging data were retrieved from medical records. Outcomes were also collected retrospectively from electronic medical records.

## **Statistical analysis details**

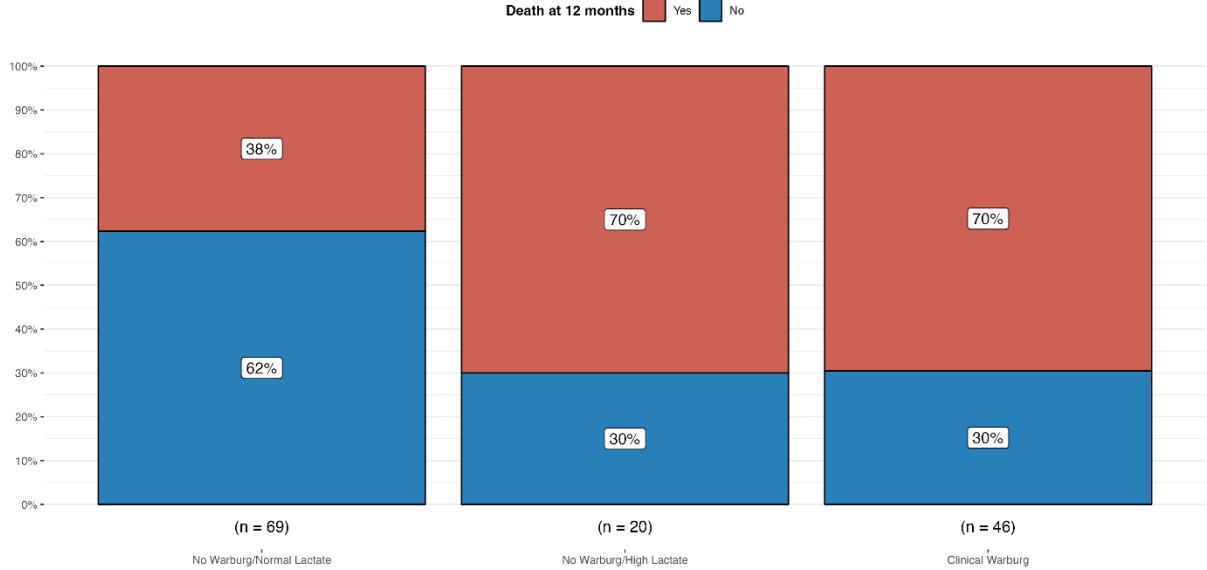
Multivariable models were built using a conditional backward stepwise variable selection process based on variable influence in univariate analysis. Critical entry and exit p values were 0.2 and 0.1, respectively. Correlation and interaction were carefully checked within the final models as well as assumptions for the log-linearity of continuous variables and proportional hazard assumptions for survival models. According to the model, data are given as odds ratios (OR, 95% CI) or hazard ratios (HR, 95% CI). To further assess the influence of CWE on mortality, we performed an overlap propensity score weighting analysis. Absolute standardized differences (ASDs) were calculated for each variable according to the CWE diagnosis. An ASD  $>0.1$  was considered a significant imbalance. We assessed the propensity score distribution before and after weighting to check its quality and the influence of CWE on death at one year was then estimated by the average treatment effect in the overlap population (ATO) and OR. We also performed a sensitivity analysis, a complex bootstrap resampling. First, the bootstrapping technique resampled the original set 10 000 times with replacement. Then, in each set, we assessed the unadjusted risk for mortality. Statistical significance was considered

using two-sided tests with a critical alpha risk of 0.05. Statistical analyses were performed using R version 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing) with the packages 'dplyr,' 'ggplot2,' 'ggstatplot,' 'survey,' 'survival,' 'tableone' and 'PSweight.'

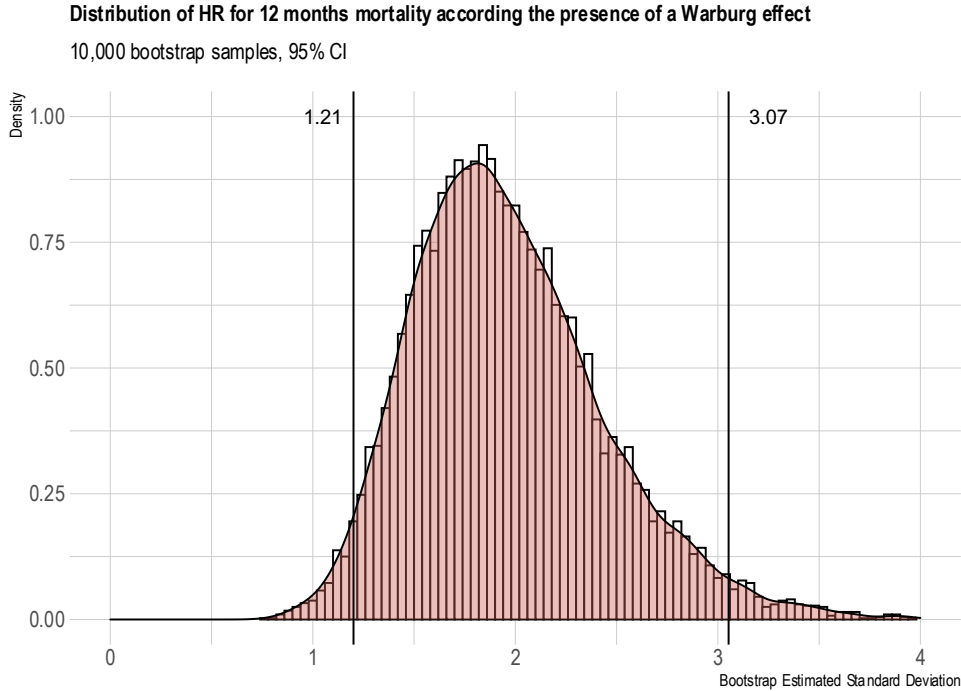
**Figure S1.** Blood glucose levels at admission according to the Clinical Warburg group



**Figure S2.** Death at 12 months mortality proportions distribution according to the Clinical Warburg group

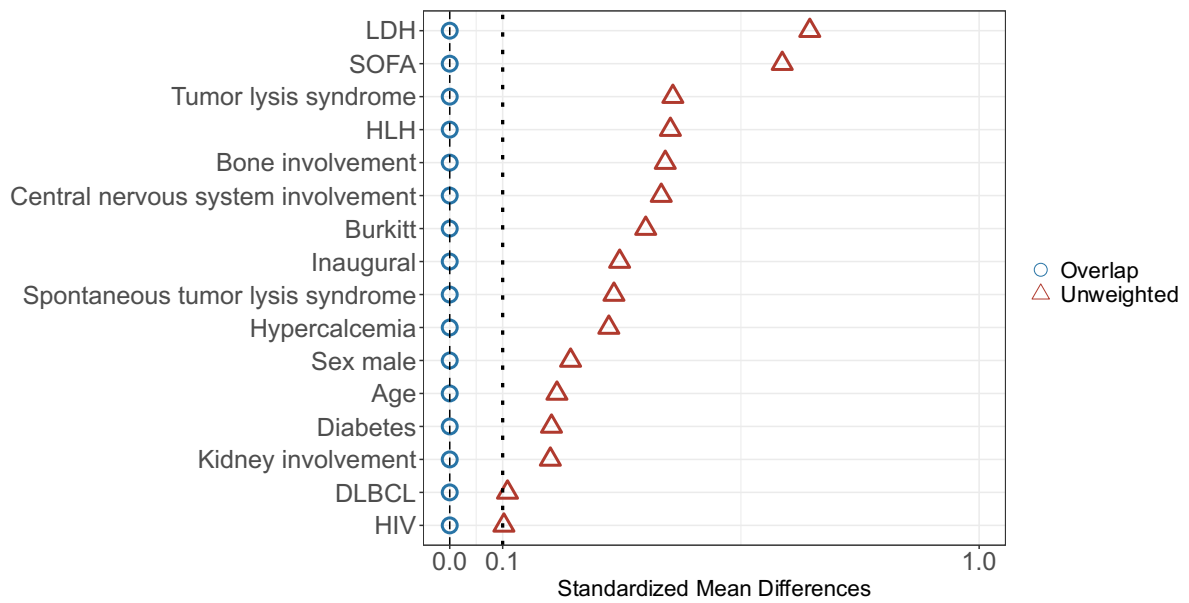


**Figure S3.** Bootstrap sensitivity analysis of the Hazard ratio estimation according to the Clinical Warburg status

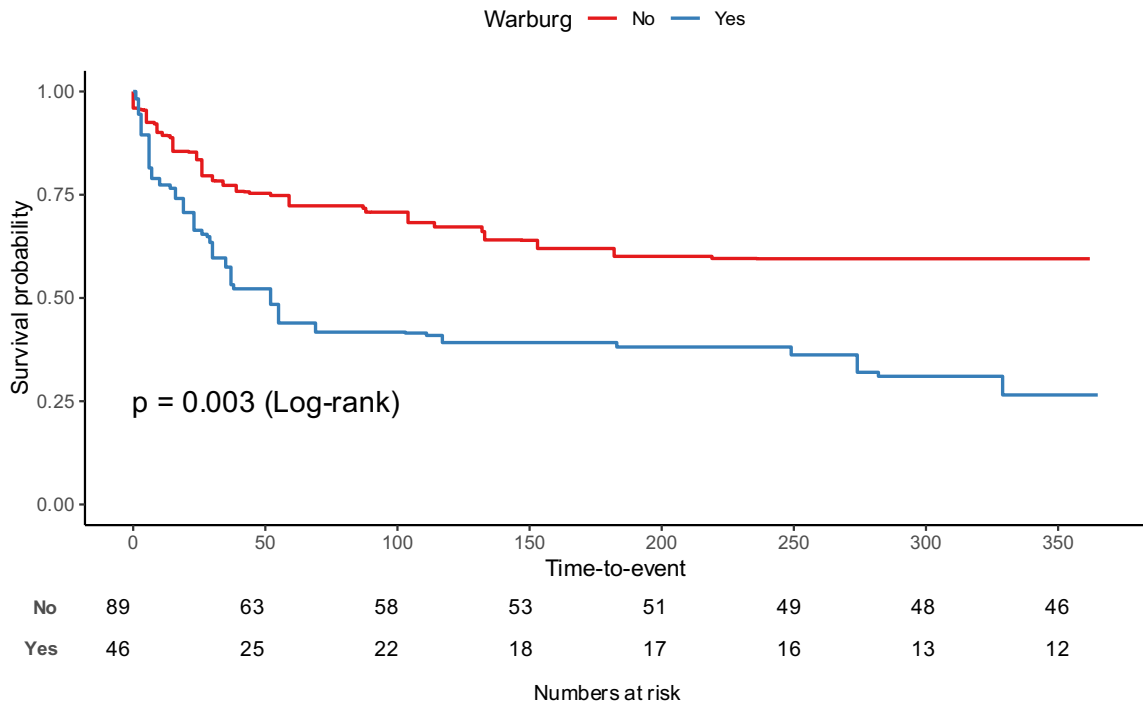




**Figure S4.** Distribution balance of propensity score



**Figure S5.** Kaplan-Meier survival estimates according to the Warburg group after overlap propensity weighting



**Table S1.** Baseline characteristics and outcomes of patients excluded due to the absence of serum lactate measurement<sup>a</sup>

	Excluded due to no lactate measurement (n = 23)
<b>Demographic characteristics</b>	
Sex male —no. (%)	15 (65)
Age — year	49 (31-69)
<b>Hemopathy characteristics</b>	
Lymphoma type —no. (%)	
DLBCL <sup>b</sup>	13 (59)
Burkitt	3 (14)
Hodgkin	0 (0)
T Cell Lymphoma	3 (14)
Other	3 (14)
Inaugural malignancy —no. (%)	21 (91)
Stade IV <sup>c</sup> —no. (%)	17 (74)
EBV associated <sup>d</sup> —no. (%)	5 (22)
HIV positive —no. (%)	1 (4)
Serum LDH — UI/L	904 (442-1395)
Ki67 — %	90 (80-95)
Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis —	1 (4)
Associated Tumor Lysis Syndrome —no. (%)	7 (30)
Spontaneous Tumor Lysis Syndrome —no. (%)	4 (17)
<b>Clinical presentation at admission</b>	
IGS2 Score	30 (19-35)
Total SOFA Score	1 (0-2.5)
Body temperature — °C	37.0 (36.8-37.2)
Mean blood pressure — mmHg	92 (86-101)
Heart rate — bpm	98 (79-103)
Respiratory rate — /min	20 (18-25)
Mottling skin —no. (%)	0 (0)
Metformin —no. (%)	0 (0)
<b>Biological parameters at admission</b>	
Serum Bicarbonate — mmol/L	22 (20-23)
PT — %	80 (71-91)
Factor V — %	121 (85-134)
Acute liver failure —no. (%)	1 (4)

Serum uric acid — mmol/L	386 (293-452)
Hypercalcemia —no. (%)	3 (13)
Serum albumin — g/L	37 (34-39)

#### Organ support at ICU admission

Vasopressor —no. (%)	0 (0)
Mechanical ventilation —no. (%)	1 (4)
Renal replacement therapy —no. (%)	1 (4)

#### Outcomes

ICU death —no. (%)	1 (4)
Death at 12 months —no. (%)	9 (39)

<sup>a</sup>Continuous values are reported as median (IQR)

<sup>b</sup>DLBCL refers to Diffuse Large B Cell Lymphoma

<sup>c</sup>According to the Ann Arbor classification

<sup>d</sup>Based on the EBER screening on the biopsy.

**Table S2.** Documented localization of the hemopathy<sup>a</sup>

	No Warburg/Normal Lactate level (n = 69)	No Warburg/High Lactate level (n = 20)	Clinical Warburg Effect (n = 46)
Adenopathy	60 (87)	17 (85)	42 (91)
Bone marrow	17 (25)	6 (30)	12 (26)
Central Nervous System	8 (12)	3 (15)	13 (28)
Bone	6 (9)	2 (10)	11 (24)
Liver	16 (23)	6 (30)	10 (22)
Spleen	13 (19)	6 (30)	8 (17)
Gastrointestinal	9 (13)	6 (30)	8 (17)
Kidney	4 (6)	1 (5)	5 (11)
Pleural	9 (13)	2 (10)	7 (15)
Adrenal gland	0 (0)	0 (0)	3 (7)
Gynaecologic	1 (1)	0 (0)	2 (4)
Blood	1 (1)	2 (10)	3 (7)
ORL	4 (6)	4 (20)	1 (2)
Urological	2 (3)	3 (15)	0 (0)
Heart	8 (12)	0 (0)	3 (7)
Skin	2 (3)	2 (10)	2 (4)
Mediastinum	9 (13)	0 (0)	4 (9)
Lung	5 (6)	0 (0)	2 (4)
Other	1 (1)	0 (0)	1 (2)

<sup>a</sup>Results are presented as no. (%)

**Table S3.** Covariates associated with death at 12 months by unadjusted Cox survival analysis

	HR	95% CI
No Warburg/Normal Lactate level	Reference	Reference
Clinical Warburg	2.50	(1.49-4.21)
No Warburg/High Lactate level	3.15	(1.64-6.04)
Tumor lysis syndrome	1.49	(0.94-2.37)
Spontaneous tumor lysis syndrome	1.88	(1.17-3.02)
Inaugural malignancy	0.54	(0.32-0.89)
Total SOFA score at admission	1.13	(1.08-1.17)
Age	1.02	(1.01-1.04)
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	1.72	(1.03-2.89)
SAPS II at admission	1.03	(1.02-1.04)
LDH — per 1000 UI/L	1.06	(0.97-1.15)
EBV status	0.85	(0.42-1.71)
Inaugural status	0.54	(0.32-0.89)
HIV	1.03	(0.58-1.85)
Hypercalcemia	0.98	(0.53-1.81)
Diabetes	1.23	(0.68-2.20)
Chronic kidney disease	1.33	(0.64-2.79)
IGS2 score at admission	1.03	(1.02-1.04)
Serum albumin	0.99	(0.95-1.02)
Localization		
Gynecological	3.08	(0.96-9.86)
Bone marrow	0.85	(0.49-1.46)
Liver	0.88	(0.50-1.53)
Spleen	1.24	(0.71-2.16)
Gut	0.76	(0.39-1.49)
Kidney	0.85	(0.34-2.12)
Bone	1.15	(0.61-2.19)
Pleural	1.18	(0.62-2.25)
Adrenal	1.87	(0.46-7.64)
Blood	1.82	(0.73-4.53)
Ear, nose and throat	1.87	(0.86-4.09)
Urological	0.3	(0.04-2.19)
Heart	0.42	(0.13-1.35)
Skin	1.88	(0.76-4.69)
Mediastinum	0.68	(0.28-1.70)
Lung	1.02	(0.32-3.24)

**Table S4.** Covariates associated with death at 12 months by Cox survival analysis (Model 2)

	Unadjusted analysis		Multivariable analysis	
	HR	95% CI	HR	95% CI
No Warburg/Normal Lactate level	Reference	Reference	Reference	Reference
Clinical Warburg	2.50	(1.49-4.21)	4.08	(2.19-7.60)
No Warburg/High Lactate level	3.15	(1.64-6.04)	3.27	(1.65-6.50)
Tumor lysis syndrome	1.49	(0.94-2.37)	-	-
Spontaneous tumor lysis syndrome	1.88	(1.17-3.02)	1.66	(0.96-2.88)
Inaugural malignancy	0.54	(0.32-0.89)	-	-
Total SOFA score at admission	1.13	(1.08-1.17)	1.19	(1.12-1.25)
Age — per year	1.02	(1.01-1.04)	1.02	(1.00-1.04)
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	1.72	(1.03-2.89)	-	-
SAPS II at admission	1.03	(1.02-1.04)	-	-
Gynecological localization	3.08	(0.96-9.86)	-	-
LDH — per 1000 UI/L	1.06	(0.97-1.15)	0.97	0.86-1.08

**Table S5.** Average Treatment effect on the overlap population (ATO) and Odds Ratio (OR) after overlap propensity score

	Estimate	Standard Error	95% CI	P-value
ATO	0.32	0.09	(0.15 - 0.48)	<0.001
OR	3.86	0.40	(1.75 - 8.49)	<0.001

## **Effet Warburg Clinique chez les patients admis en réanimation avec un diagnostic de lymphome**

### **Résumé :**

L'effet Warburg est caractérisé par une élévation de la lactatémie sans hypoxie ou état de choc associé. Il est régulièrement décrit au diagnostic d'une hémopathie lymphoïde agressive, mais les caractéristiques cliniques et le suivi à long terme de ces patients restent à établir. Nous avons recueilli rétrospectivement 135 cas de patients admis en réanimation de janvier 2017 à décembre 2022 avec un nouveau diagnostic de lymphoprolifération agressive ou de rechute. Les patients ont été classés en trois groupes : Effet Warburg Clinique, Non Warburg hyperlactatémique et non Warburg normolactatémique. Les caractéristiques cliniques et devenir ont été comparés entre les groupes et les facteurs associés à la mortalité à un an ainsi que ceux associés à l'EWC ont été identifiés par analyses multivariées. Sur les 135 patients, 46 (34%) présentaient un EWC. Ces patients présentaient des formes plus agressives avec un taux de mortalité à un an de 70%. L'effet Warburg Clinique a été identifié comme indépendamment associé à la mortalité à un an après ajustement sur les principaux facteurs de confusion mesurables. Les principaux facteurs associés à l'effet Warburg clinique étaient la présence d'un syndrome de lyse tumorale, la localisation osseuse de l'hémopathie et la présence d'une hypoglycémie à l'admission. L'effet Warburg clinique représente donc une entité clinique à part entière associée à un mauvais pronostic oncologique et dont la prise en charge représente une urgence thérapeutique.

### **Spécialité :**

Médecine Intensive et Réanimation

### **Mots clés français :**

fMeSH : Effet Warburg Oncologique ; Acide Lactique ; Lymphomes ; Unité de Soins Intensifs

Mots-clés libres : Warburg ; Lactate ; Lymphome ; Réanimation

### **Forme ou Genre :**

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

**Université Paris Cité  
UFR de médecine  
15 Rue de l'École de Médecine  
75006 Paris**