

L'effet Warburg, un challenge diagnostique pour le médecin réanimateur

Warburg Effect: a Diagnostic Challenge for Clinicians

C. Brault · J. Marc · C. Delette · B. Gruson · J.-P. Marolleau · J. Maizel · Y. Zerbib

Reçu le 13 mai 2019 ; accepté le 27 septembre 2019
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Résumé L'effet Warburg (EW) est une complication rare des cancers solides et des hémopathies malignes. Il est lié à une dérégulation du métabolisme glucidique au sein des cellules cancéreuses, entraînant la dégradation du glucose en lactate. Elle s'accompagne d'hypoglycémies asymptomatiques et d'une accumulation de lactate responsable d'une acidose lactique de type B. Dans cet article, nous proposons un algorithme pour aider le clinicien à diagnostiquer l'EW et discutons des thérapeutiques à envisager.

Mots clés Acidose lactique · Acidose métabolique · Lactate · Effet Warburg · Hyperwarburgisme

Abstract The Warburg effect is a common and serious complication at the onset or during the management of solid neoplasms or haematological malignancies. It is due to a specific malignant-cell metabolism, where lactic fermentation predominates over oxidative phosphorylation regardless of the oxygen level, leading to some degree of lactate accumulation with type-B lactic acidosis and asymptomatic hypoglycaemia. Since the diagnosis of Warburg effect is a challenge, we propose an algorithm to help clinicians and discuss its treatment.

Keywords Lactic acidosis · Metabolic acidosis · Lactic acid · Warburg effect

Introduction

L'acidose lactique (AL) est définie par un pH inférieur à 7,35 associé à une lactatémie supérieure à 5 mmol/l [1]. La classifi-

cation de Woods et Cohen permet de différencier les AL selon qu'il existe une dysoxie tissulaire ou non (Tableau 1) [2]. Les AL de type A, liées à une dysoxie tissulaire par hypoxie vraie ou mauvaise utilisation de l'oxygène par la cellule, sont principalement liées à une défaillance circulatoire (quelle qu'en soit l'origine), une hypoxie sévère ou une ischémie d'organe. Les AL de type B, où il n'existe pas de dysoxie évidente, peuvent être divisées en trois groupes. Il peut s'agir d'une AL associée à une anomalie métabolique (B1), à une iatrogénie médicamenteuse ou à la prise d'un toxique (B2), ou à un déficit enzymatique (B3) [1–5].

L'AL est une complication survenant fréquemment au cours des leucémies aiguës ou des lymphomes. En 2005, une étude ayant inclus 372 patients présentant une hémopathie maligne a retrouvé 52 cas (14 %) d'AL de type A en rapport avec un choc septique. Seuls six patients (1,6 %) présentaient une AL de type B sans qu'une cause médicamenteuse ou enzymatique ne puisse être retrouvée. Le terme d'AL « maligne » était employé pour caractériser ces AL [6].

Depuis, les mécanismes physiopathologiques expliquant cette acidose sont mieux compris, et le terme d'effet Warburg (EW), ou hyperwarburgisme, est préféré. Otto Warburg (1883–1970), un physiologiste allemand, a reçu le prix Nobel de médecine en 1931 pour « sa découverte de la nature et du mode opératoire de l'enzyme respiratoire » [7]. Il découvre que les cellules cancéreuses utilisent préférentiellement la glycolyse anaérobie, plutôt que la glycolyse aérobie comme substrat énergétique, quel que soit le niveau d'oxygène disponible [8]. Ce métabolisme, spécifique des cellules cancéreuses, est responsable de la production et de l'accumulation d'acide lactique. L'EW est le plus souvent retrouvé chez des patients présentant un lymphome non hodgkinien (LNH) mais a été décrit dans d'autres hémopathies telles que les leucémies aiguës, les leucémies lymphoïdes chroniques, les leucémies myéломocytaires chroniques ou les myélomes multiples [1,5,9]. Des cas d'EW associés aux cancers solides, surtout pulmonaires, ont été rapportés [10]. Ce diagnostic reste un challenge pour l'oncologue, l'hématologue et le réanimateur. Les difficultés diagnostiques et l'intérêt d'un

C. Brault (✉) · J. Marc · J. Maizel · Y. Zerbib
Service de médecine intensive et réanimation,
CHU Amiens-Picardie,
avenue Laennec, F-80000 Amiens, France
e-mail : brault.clement@chu-amiens.fr

C. Delette · B. Gruson · J.-P. Marolleau
Hématologie clinique et thérapie cellulaire,
CHU Amiens-Picardie,
avenue Laennec, F-80000 Amiens, France

Tableau 1 Étiologies les plus fréquentes en fonction du type d'acidose lactique et des mécanismes physiopathologiques		
Type d'acidose lactique (AL)	Mécanisme(s)	Étiologies
AL type A	Dysoxie cellulaire responsable d'une activation de la fermentation lactique aux dépens de la phosphorylation oxydative	Arrêt cardiocirculatoire État de choc, toute cause Hypoxémie sévère (PaO ₂ < 30 mmHg) Anémie extrême (< 5 g/dl) Convulsion ou exercice intense Intoxication au monoxyde de carbone Ischémie tissulaire locale ou régionale
AL type B1	Anomalie métabolique liée à une pathologie sous-jacente entraînant une stimulation de la glycolyse et/ou une diminution de la clairance du lactate	Décompensation diabétique Insuffisance hépatique ou rénale terminale Déficit en thiamine (nutrition parentérale exclusive) Infection à VIH ou paludisme Phéochromocytome Sepsis Effet Warburg (néoplasie)
AL type B2	Prise de médicaments ou toxiques responsables d'une diminution de la phosphorylation oxydative, d'une altération de la néoglucogenèse hépatique, de la stimulation de la glycolyse aérobie...	Biguanide, bêta-2-agoniste, isoniazide, linézolide, propofol, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, paracétamol, aspirine, acide valproïque, méthanol, éthanol, éthylène-glycol, cocaïne...
AL type B3	Erreur innée du métabolisme	Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase Déficit en pyruvate déshydrogénase Syndrome de MELAS

traitement rapide par chimiothérapie dans l'espoir d'améliorer la survie justifient cette mise au point.

Présentation d'un cas

Nous rapportons le cas d'un homme âgé de 57 ans ayant pour principal antécédent un syndrome myélodysplasique diagnostiqué en mai 2016. Quelques mois plus tard, il présente une altération de l'état général. Le bilan biologique retrouve des leucocytes à 8 000/mm³ associées à une hyperblastose (23 %). Les résultats du myélogramme confirment le diagnostic de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) de type 4 selon la classification franco-américano-britannique. FLT3, CEBP α et NPM1 n'étaient pas mutés, et il n'existait pas d'anomalie cytogénétique.

Le patient est hospitalisé dans le service d'hématologie clinique où il présente des hypoglycémies profondes et asymptomatiques malgré la perfusion de sérum glucosé. Dans le même temps, il développe une AL de type B avec une hyperlactatémie à 14 mmol/l (0,5–2 mmol/l), une réserve alcaline à 13 mmol/l (24–32 mmol/l) et une diminution du pH à 7,35 (7,38–7,42). Les fonctions rénale et hépatique étaient normales.

Le patient est alors transféré dans le service de réanimation pour la prise en charge de cette AL. Sa température était à 37,7 °C, sa pression artérielle à 149/82 mmHg, sa fréquence cardiaque à 119 bpm et sa fréquence respiratoire à 28 par minute, sans signe de détresse respiratoire, en rapport avec une dyspnée de Kussmaul. L'examen clinique ne retrouvait aucun signe d'hypoperfusion tissulaire (notamment pas de marbrure, pas de cyanose ou froideur des extrémités, pas d'allongement du temps de recoloration cutanée). La palpation de l'abdomen était normale, et le patient n'avait pas de diarrhée. En l'absence d'argument pour une AL de type A, et dans le contexte de LAM, le diagnostic d'EW était suspecté. En conséquence, une chimiothérapie par doxorubicine 60 mg/m² et cytarabine 100 mg/m² a été débuté le jour de son admission en réanimation (j1). Un syndrome de lyse tumorale, sans insuffisance rénale, a été constaté. Après la mise en route du traitement, il n'a pas été constaté de nouvel épisode d'hypoglycémie. La lactatémie a rapidement diminué (12,1 mmol/l à j2, 9,2 mmol/l à j3, 2,6 mmol/l à j5 et 1,6 mmol/l à j7), permettant une normalisation du pH. Le patient a quitté le service de réanimation à j8 (Fig. 1).

À j43, une récurrence de l'EW est constatée avec une hyperlactatémie à 12,8 mmol/l et des hypoglycémies asymptomatiques. Une nouvelle chimiothérapie est débutée par cytarabine 1 500 mg/m² et gemtuzumab 3 mg/m². On constate, une

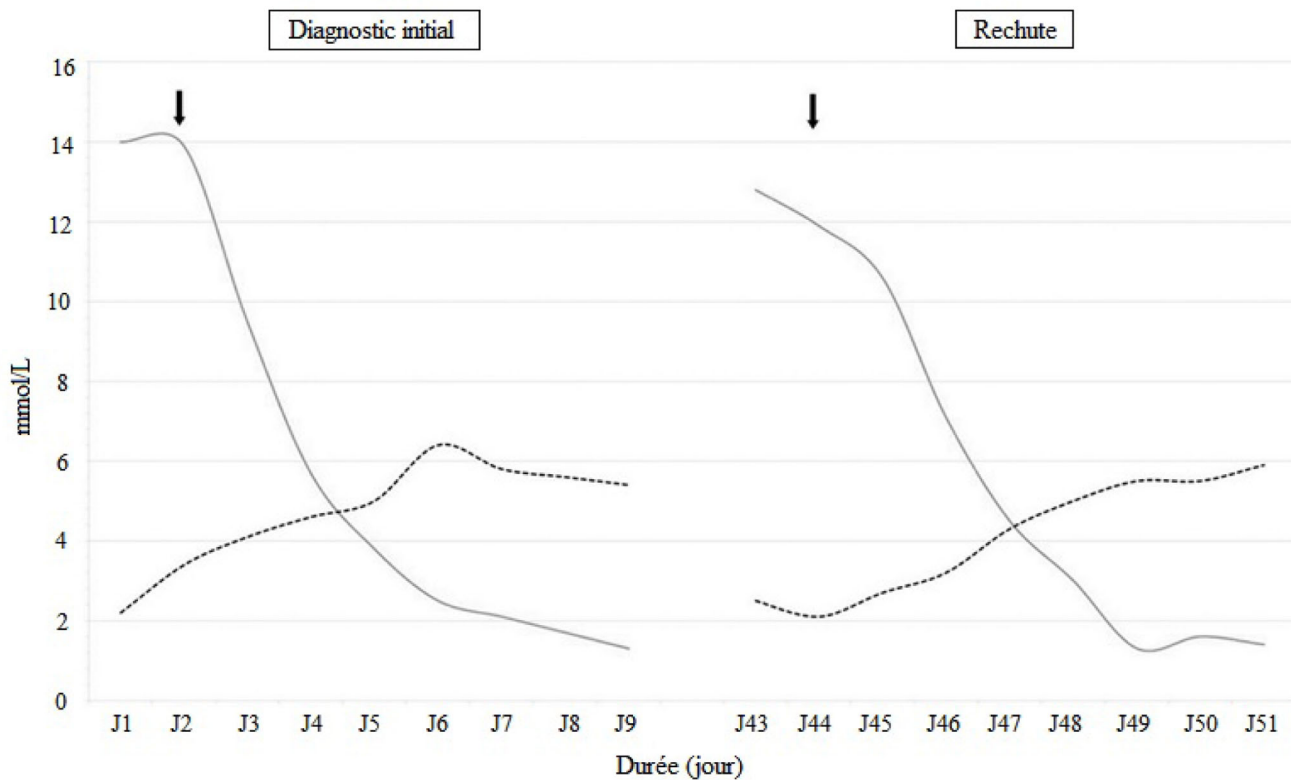


Fig. 1 Concentration sérique en lactate et glucose au diagnostic (j1) et après la rechute (j43) de l'effet Warburg ↓ Administration de la chimiothérapie. Ligne pleine : lactatémie, ligne pointillée : glycémie

nouvelle fois, une diminution rapide de la lactatémie et la normalisation de la glycémie veineuse. Par la suite, le patient va développer un choc septique secondaire à une colite infectieuse dans le contexte d'aplasie induite par la chimiothérapie. Une antibiothérapie probabiliste est débutée par imipénème, vancomycine et gentamycine. L'évolution est défavorable avec un état de défaillance multiviscérale. Le patient décède dans le service de réanimation à j56 (Fig. 1).

Physiopathologie de l'effet Warburg

En condition aérobie, la phosphorylation oxydative (ou respiration mitochondriale) est la principale source d'énergie cellulaire. Elle permet la production de 38 molécules d'adénosine triphosphate (ATP) par molécule de glucose métabolisée [11]. En condition anaérobie, la chaîne respiratoire mitochondriale ne peut pas fonctionner. L'énergie cellulaire provient alors de la fermentation lactique, qui permet la transformation du pyruvate en lactate et la délivrance de seulement deux molécules d'ATP [11]. L'EW est une anomalie du métabolisme cellulaire où prédomine la fermentation lactique aux dépens de la phosphorylation oxydative, quel que soit le niveau d'oxygène cellulaire [12,13]. Cette anomalie est spécifique des cellules néoplasiques, qu'il s'agisse d'hé-

mopathies malignes ou de tumeurs solides. La physiopathologie de l'EW est complexe et reste mal comprise (Fig. 2). Elle dépend, entre autres, de l'apport d'oxygène par le microenvironnement tumoral, de la surexpression de facteurs favorisant la fermentation lactique (comme l'*hypoxia inducible factor 1a* qui augmente l'expression des enzymes glycolytiques) et des cytokines pro-inflammatoires (comme le *tumor necrosis factor-α*) [1,10,13,14]. Récemment, des proto-oncogènes comme FLT3 tyrosine-kinase, K-ras, c-Myc ou Bcr-Abl ont été identifiés comme facteurs favorisant l'EW en induisant une dysfonction mitochondriale [15]. À noter, la recherche de la mutation FLT3, présente dans 30 % des LAM, était négative chez notre patient.

Des études expérimentales ont montré qu'inhiber l'EW et ses conséquences métaboliques permettrait de limiter la croissance tumorale [16,17]. À l'état basal, le lactate sanguin est pour la grande majorité utilisé comme précurseur à la néoglycogénèse par les cellules hépatiques grâce à la lactate déshydrogénase (LDH). C'est le cycle de Cori [18]. Une proportion variable du lactate est oxydée par les cellules musculaires squelettiques ou myocardiques où il sert de substrat énergétique [19]. Les cellules neuronales et astrocytaires se servent également du lactate comme substrat énergétique, ce qui explique que les hypoglycémies restent asymptomatiques [20]. Enfin, une proportion négligeable

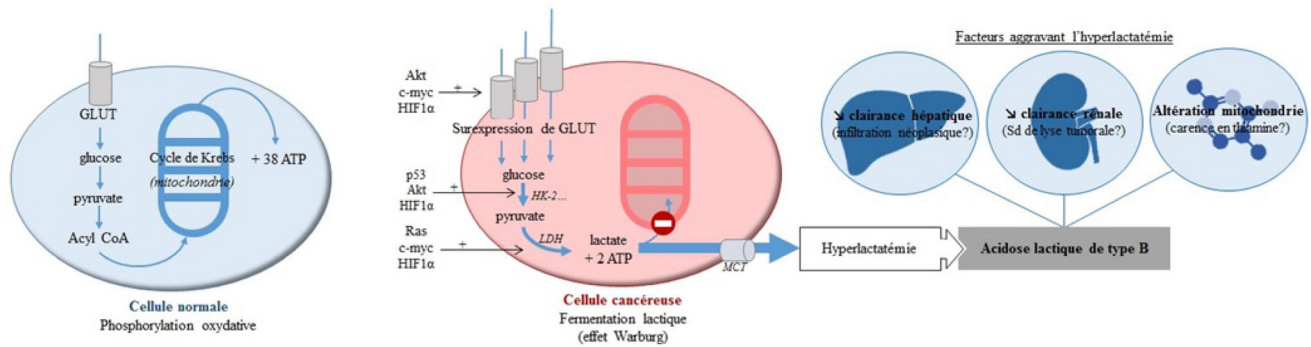


Fig. 2 Schéma simplifié de la glycolyse en condition aérobie dans une cellule normale (où prédomine la phosphorylation oxydative) et cancéreuse (où prédomine la fermentation lactique), voies de signalisation et facteurs transcriptionnels impliqués. Dans la cellule normale, le glucose entre dans le cytosol par les transporteurs de glucose (GLUT). Différentes réactions enzymatiques aboutissent à la dégradation du glucose en pyruvate qui pénètre dans la mitochondrie pour être transformé en acétyl-CoA. Ce dernier est ensuite dégradé grâce au cycle de Krebs. Cette réaction fournit au total 38 molécules d'adénosine triphosphates (ATP) par molécule de glucose dégradée. Dans la cellule cancéreuse, une surexpression de GLUT permet un afflux massif de glucose. La cascade de la glycolyse est amplifiée grâce à l'action de voies de signalisation et facteurs transcriptionnels (Akt, c-Myc, Ras, p53...). Par exemple, l'hypoxia inducible factor 1α (HIF1α) augmente l'expression de l'hexokinase-2 (HK-2). Le pyruvate est ensuite dégradé en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH) permettant la création de deux molécules d'ATP. Le lactate n'est pas métabolisé par la mitochondrie et est évacué du cytosol via les transporteurs de monocarboxylate (MCT). Il en résulte une hyperlactatémie, parfois aggravée par une altération de la clairance hépatique ou rénale.

est éliminée par le rein dans les urines [21]. L'altération des fonctions rénales et surtout hépatiques, nécessaires à la clairance du lactate, aggrave l'hyperlactatémie et participe à la survenue d'une acidose métabolique [6,22].

Démarche diagnostique et proposition d'un algorithme

En présence d'une AL chez un patient d'oncohématologie, le clinicien doit évoquer un certain nombre d'étiologies (Fig. 3). Une des difficultés pour aboutir au diagnostic étiologique de l'AL et que ces étiologies ne sont pas mutuellement exclusives et peuvent coexister chez un même malade [23–27]. Dans un premier temps, il convient de rapidement éliminer une AL de type A. L'examen clinique recherchera des signes d'hypoperfusion tissulaire (instabilité hémodynamique avec une pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg, recours à l'administration de catécholamines, marbrures, temps de recoloration prolongé...) ou une hypoxie sévère. Les causes d'instabilité hémodynamique sont nombreuses, mais une cause infectieuse (particulièrement une pneumopathie ou une colite infectieuse) doit être soigneusement recherchée en raison de l'état d'immunodépression que présentent fréquemment ces patients [28].

Une ischémie tissulaire prolongée, locale ou régionale, peut aussi être responsable d'une AL de type A. Il est nécessaire d'éliminer rapidement une ischémie mésentérique, en gardant à l'esprit que l'examen clinique et la tomographie

peuvent être mis à défaut. Une endoscopie digestive peut parfois aider à poser le diagnostic. Cependant, elle est souvent de réalisation difficile compte tenu des fréquentes anomalies de l'hémostase chez ces patients. Un thrombus néoplasique ou cruorique, une infiltration des vaisseaux mésentériques par les cellules tumorales et une compression vasculaire extrinsèque sont les principaux mécanismes pouvant conduire à l'ischémie mésentérique [29].

En l'absence de dysoxie cellulaire évidente, le diagnostic d'AL de type B peut être retenu. Par argument de fréquence, il convient alors de rechercher une iatrogénie médicamenteuse ou la prise de toxique (AL de type B2) [30]. Parmi les médicaments fréquemment incriminés et fréquemment utilisés en réanimation, on peut retenir le paracétamol, la metformine, les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse, les bêta-2-agonistes (comme le salbutamol), le linézolide, le propofol et certaines catécholamines comme l'épinéphrine ou la norépinéphrine [2–5,30]. L'AL peut être la conséquence d'une anomalie métabolique (AL de type B1) entraînant un excès de formation ou une diminution de la clairance du lactate [30]. Chez les patients d'oncohématologie, une infiltration hépatique par les cellules néoplasiques peut entraîner une diminution de l'élimination du lactate. Le foie est un organe essentiel au métabolisme lactique puisqu'il assure près de 70 à 90 % de la clairance du lactate [10,31]. L'atteinte hépatique (métastase hépatique d'un cancer solide ou infiltration hépatique d'une hémopathie maligne) est fréquente au cours des AL de type B, avec une prévalence comprise entre 45 et 90 % selon les séries

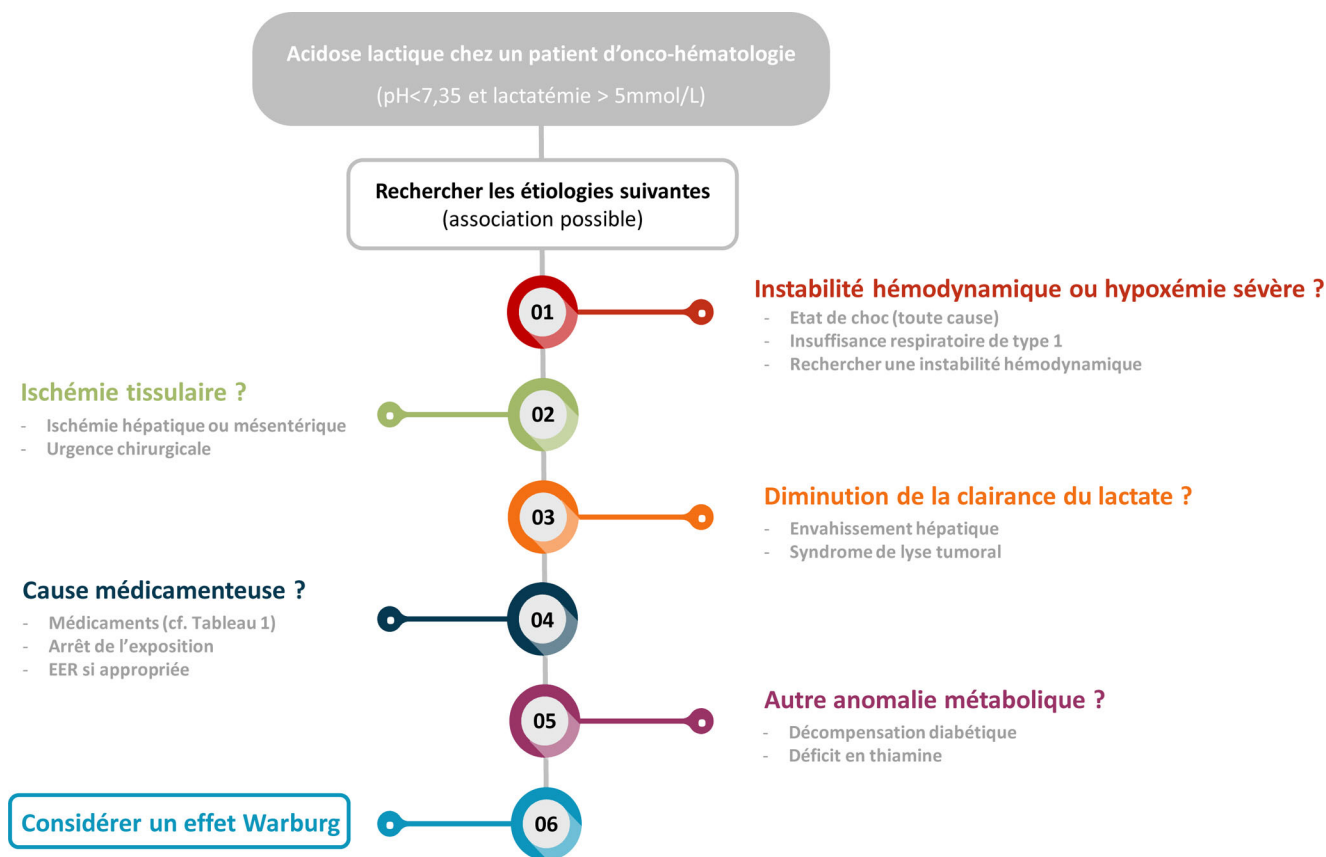


Fig. 3 Conduite à tenir devant une acidose lactique (AL) chez le patient d'oncohématologie. Différents mécanismes peuvent être associés chez un même patient EER : épuration extrarénale

de cas [3]. Cependant, elle est rarement responsable d'insuffisance hépatique aiguë et sévère à l'origine d'une AL. La réalisation de biopsie hépatique est parfois nécessaire pour confirmer l'envahissement hépatique par les cellules néoplasiques en raison de la faible sensibilité et spécificité des signes radiologiques [3,32]. Elle n'est cependant d'aucune utilité pour le diagnostic d'EW. De même, l'insuffisance rénale, parfois secondaire à un syndrome de lyse tumorale, est fréquente chez les patients avec une néoplasie. Elle peut contribuer, dans une moindre mesure puisque le rein ne contribue qu'à la clairance d'environ 10 % du lactate sanguin, à la survenue d'une AL [31,33]. De façon anecdotique, l'AL peut être secondaire à une erreur innée du métabolisme (AL de type B3). Les plus fréquentes sont les anomalies enzymatiques touchant la glucose-6-phosphate déshydrogénase ou la pyruvate déshydrogénase [2].

Examen clinique et paraclinique au cours d'un effet Warburg

L'examen clinique d'un patient présentant un EW est généralement pauvre. Il a surtout pour objectif d'éliminer un

état septique, principal diagnostic différentiel à évoquer devant une AL chez un patient d'oncohématologie. Les manifestations respiratoires sont habituellement au premier plan avec une respiration ample et profonde, sans désaturation associée, en rapport avec une dyspnée de Kussmaul : hyperventilation compensatrice de l'acidose métabolique. Une hypoglycémie, souvent profonde et réfractaire à l'administration de sérum glucosé, est classique mais peut manquer au tableau clinique [20]. Cette hypoglycémie est asymptomatique puisque, par des mécanismes encore mal compris, les cellules neuronales et astrocytaires ont la capacité d'utiliser le lactate en remplacement du glucose comme substrat énergétique [20]. La principale anomalie biologique retrouvée en cas d'EW reste l'hyperlactatémie souvent majeure (des valeurs supérieures à 10 mmol/l sont classiques) et responsable d'une acidose parfois marquée. Cette hyperlactatémie contraste avec l'absence de signe clinique d'hypoperfusion tissulaire [6]. Au final, bien que peu sensible et spécifique, l'association d'une AL de type B et d'hypoglycémies profondes et asymptomatiques est très évocatrice d'un EW chez un patient d'oncohématologie. Cette association n'est pas spécifique de l'EW puisqu'elle peut être retrouvée en cas d'insuffisance hépatique aiguë,

de paludisme grave ou de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase [34].

Traitement et pronostic de l'effet Warburg

En raison de l'absence d'essai randomisé et contrôlé, il n'existe à ce jour aucune recommandation concernant le traitement de l'EW. Il convient cependant de comprendre l'implication de la néoplasie sous-jacente sur les troubles métaboliques observés pour rapidement poser le diagnostic d'EW. La principale thérapeutique de l'EW est l'administration d'une chimiothérapie dirigée contre le cancer, avec pour objectif de stopper la production de lactate par les cellules tumorales [1]. La diminution de l'hyperlactatémie est habituellement rapide. Dans notre cas, la décroissance du lactate était constatée dès j1 et sa normalisation à j7. Il s'agit là d'un excellent argument rétrospectif en faveur du diagnostic d'EW [26].

D'autres traitements peuvent être discutés, malgré un faible niveau de preuve [35]. Une épuration extrarénale a été initiée chez quelques patients présentant un EW avec des résultats décevants [1,36,37]. Cela est probablement dû à une production de lactate largement supérieure aux capacités de clairance des membranes de dialyse. Pour cette raison, l'intérêt de l'épuration extrarénale par des techniques de convection ou diffusion reste discutable [38]. Le bicarbonate de sodium, par son pouvoir tampon, a aussi été utilisé chez de nombreux patients, le plus souvent sans résultat. De plus, cette stratégie expose à de nombreuses complications telles que la survenue d'une hypernatrémie ou hypokaliémie, d'une surcharge volumique [38]... Enfin, certains auteurs ont testé l'administration de thiamine pour son potentiel effet bénéfique sur la fonction mitochondriale. Chez les patients d'oncohématologies, un déficit en thiamine peut s'expliquer par une nutrition entérale exclusive sans supplémentation [5]. De plus, certaines chimiothérapies, comme le méthotrexate, réduisent encore la biodisponibilité cellulaire de la thiamine [39]. Des études ont montré qu'entre 35 et 55 % des patients suivis pour une néoplasie présentaient une carence en thiamine [40,41]. Les facteurs de risque de déficit étaient une chimiothérapie par 5-fluoro-uracile, une perte de poids supérieur à 10 % et un traitement actif contre le cancer en cours. La thiamine est cofacteur enzymatique important pour la pyruvate déshydrogénase dont l'action est d'assurer la glycolyse aérobie aux dépens de la fermentation lactique [39]. Pour ces raisons, et devant l'absence d'effets indésirables notables, nous recommandons l'administration systématique de thiamine en cas d'EW malgré l'absence d'arguments solides retrouvés dans la littérature [10,42-44]. L'administration de thiamine chez les patients ne présentant pas de déficit en thiamine après dosage sérique est plus discutable. Le pronostic sombre de l'EW justifie une prise en

charge immédiate, et les résultats du dosage sérique de thiamine ne doivent pas être attendus pour débiter la supplémentation. Le rôle de la thiamine sur la croissance tumorale à long terme fait débat [9]. Cependant, des études récentes ont montré que la thiamine réduisait la prolifération des cellules néoplasiques [39,45,46].

Dans notre expérience, l'EW survient préférentiellement chez des patients avec une forte masse tumorale ou un index de prolifération élevé. Un syndrome de lyse tumoral, défini comme une lyse cellulaire spontanée ou provoquée par une chimiothérapie entraînant une libération du contenu intracellulaire à l'origine d'un risque d'insuffisance rénale aiguë secondaire au dépôt tubulaire de cristaux phosphocalciques et d'acide urique, est souvent associé. Ainsi, la survenue d'un EW chez un patient présentant une néoplasie doit faire craindre la survenue d'un syndrome de lyse tumoral et doit faire débiter un traitement prophylactique adéquat [47,48].

La survenue d'un EW chez un patient présentant un cancer solide ou une hémopathie est une urgence diagnostique et thérapeutique absolue [49]. Le pronostic de l'EW est surtout déterminé par la capacité du patient à corriger l'acidose métabolique induite par l'hyperlactatémie. Cette compensation repose principalement sur l'hyperventilation alvéolaire. La durée et l'intensité du travail musculaire demandé au diaphragme et aux muscles respiratoires accessoires exposent au risque d'épuisement musculaire et à une perte brutale de la compensation de l'acidose. Les données concernant la mortalité de l'EW sont limitées, mais la survenue d'une AL de type B semble être un facteur pronostique très défavorable pour la survie à court terme dans la plupart des séries de cas [5,10,50]. Respectivement, 26 des 30 patients avec un LNH et 24 des 26 patients avec une leucémie aiguë associée à une AL de type B sont décédés précocement au cours de leur prise en charge [51,52]. De même, la grande majorité des 13 cas rapportés de cancers solides sont décédés dans les jours suivant le diagnostic d'AL de type B [10]. Notre expérience et les données de la littérature montrent que la réponse à la chimiothérapie avec la baisse de la lactatémie, attendue dans un délai de quelques jours, semble être le principal facteur influençant la survie [9,51].

Conclusion

La survenue d'une AL de type B chez le patient d'oncohématologie est un défi diagnostique et thérapeutique pour le clinicien. L'EW est une cause rare mais grave d'AL de type B qui doit être suspectée chez des patients présentant l'association d'une AL de type B et d'hypoglycémies asymptomatiques. La prise en charge de cette complication néoplasique repose sur l'initiation en urgence d'une chimiothérapie adaptée et la mise en place de soins de support.

Points clés

- L'effet Warburg est une complication rare des cancers solides et des hémopathies malignes ;
- il s'agit d'une anomalie du métabolisme cellulaire où prédomine la fermentation lactique aux dépens de la phosphorylation oxydative ;
- il entraîne des hypoglycémies asymptomatiques et une accumulation de lactate responsable d'une acidose lactique de type B ;
- le diagnostic d'effet Warburg est un diagnostic d'élimination qui nécessite, entre autres, l'exclusion d'une acidose lactique de type A en rapport avec un choc septique ;
- le traitement de l'effet Warburg est celui de sa cause et repose sur l'administration d'une chimiothérapie adaptée au cancer sous-jacent.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Gardner AJ, Griffiths J, (2015) 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* 9: 16
2. Kraut JA, Madias NE, (2014) Lactic acidosis. *N Engl J Med* 371: 2309–2319
3. Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, Pui CH, Behm FG, Sandlund JT, (2001) Lactic acidosis: a metabolic complication of hematologic malignancies: case report and review of the literature. *Cancer* 92: 2237–2246
4. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW, (2013) Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc* 88: 1127–1140
5. Friedenberg AS, Brandoff DE, Schiffman FJ, (2007) 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)* 86: 225–232
6. De Raes EA, Benoit DD, Depuydt PO, Offner F, Nollet J, Vantilborgh AK, Steel E, Noens LA, Decruyenaere JM, (2012) Early recognition of malignant lactic acidosis in clinical practice: report on 6 patients with hematological malignancies. *Acta Clin Belg* 67: 347–351
7. Otto AM, (2016) Warburg effect(s) — a biographical sketch of Otto Warburg and his impacts on tumor metabolism. *Cancer Metab* 4: 5
8. Warburg O, (1956) On the origin of cancer cells. *Science* 123: 309–314
9. Ruiz JP, Singh AK, Hart P, (2011) Type B lactic acidosis secondary to malignancy: case report, review of published cases, insights into pathogenesis, and prospects for therapy. *ScientificWorldJournal* 11: 1316–1324
10. Gharia B, Seegobin K, Mahida H, Shaikh M, Matthews Hew T, Pham D, (2018) Fatal type B lactic acidosis associated with metastatic colorectal cancer: a case report with review of literature, pathogenesis, and treatment. *J Investig Med High Impact Case Rep* 6: 2324709618788101
11. Lu J, Tan M, Cai Q, (2015) The Warburg effect in tumor progression: mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism. *Cancer Lett* 356: 156–164
12. Devic S, (2016) Warburg effect — a consequence or the cause of carcinogenesis? *J Cancer* 7: 817–822
13. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB, (2009) Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 324: 1029–1033
14. Razungles J, Cavallès V, Jalaguier S, Teyssier C, (2013) The Warburg effect: from theory to therapeutic applications in cancer. *Med Sci MS* 29: 1026–1033
15. Ju HQ, Zhan G, Huang A, Sun Y, Wen S, Yang J, Lu WH, Xu RH, Li J, Li Y, Garcia-Manero G, Huang P, Hu Y, (2017) ITD mutation in FLT3 tyrosine-kinase promotes Warburg effect and renders therapeutic sensitivity to glycolytic inhibition. *Leukemia* 31: 2143–2150
16. Tran Q, Lee H, Park J, Kim SH, Park J, (2016) Targeting cancer metabolism — revisiting the Warburg effects. *Toxicol Res* 32: 177–193
17. Ngo H, Tortorella SM, Ververis K, Karagiannis TC, (2015) The Warburg effect: molecular aspects and therapeutic possibilities. *Mol Biol Rep* 42: 825–834
18. Nuttall FQ, Ngo A, Gannon MC, (2008) Regulation of hepatic glucose production and the role of gluconeogenesis in humans: is the rate of gluconeogenesis constant? *Diabetes Metab Res Rev* 24: 438–458
19. Brooks GA, (2009) Cell–cell and intracellular lactate shuttles. *J Physiol* 587: 5591–5600
20. Elhomsy GC, Eranki V, Albert SG, Fesler MJ, Parker SM, Michael AG, Griffing GT, (2012) “Hyper-Warburgism”, a cause of asymptomatic hypoglycemia with lactic acidosis in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 4311–4316
21. Bellomo R, (2002) Bench-to-bedside review: lactate and the kidney. *Crit Care Lond Engl* 6: 322–326
22. van der Mijn JC, Kuiper MJ, Siegert CEH, Wassenaar AE, van Noesel CJM, Ogilvie AC, (2017) Lactic acidosis in prostate cancer: consider the Warburg effect. *Case Rep Oncol* 10: 1085–1091
23. Dogan E, Erkoc R, Sayarlioglu H, Alici S, Dilek I, Alici O, (2005) Fatal lactic acidosis due to leukemic transformation in a patient with non-Hodgkin's lymphoma: case report. *Adv Ther* 22: 443–446
24. Ouchikhe A, Le Bivic JL, Longuet O, Maindivide J, Vincent JF, (2014) Severe lactic acidosis revealing hematologic malignancy. *Ann Fr Anesth Reanim* 33: 430–432
25. Rovelli A, Bonomi M, Murano A, Locasciulli A, Uderzo C, (1990) Severe lactic acidosis due to thiamine deficiency after bone marrow transplantation in a child with acute monocytic leukemia. *Haematologica* 75: 579–581
26. Udayakumar N, Rajendiran C, Muthuselvan R, (2006) A typical presentation of acute myeloid leukemia. *J Cancer Res Ther* 2: 82–84
27. Singh M, Ajmeri AN, Suliman MS, Zaheer K, Al-Astal AK, (2019) A challenging case of coexisting type A and type B lactic acidosis: a case report. *Cureus* 11: e3944
28. Cannas G, Pautas C, Raffoux E, Quesnel B, de Botton S, de Revel T, Reman O, Gardin C, Elhamri M, Boissel N, Fenaux P, Michallet M, Castaigne S, Dombret H, Thomas X, (2012) Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. *Leuk Lymphoma* 53: 1068–1076
29. Cudnik MT, Darbha S, Jones J, Macedo J, Stockton SW, Hiestand BC, (2013) The diagnosis of acute mesenteric ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 20: 1087–1100

30. Fall PJ, Szerlip HM, (2005) Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med* 20: 255–271
31. Phypers B, Pierce JT, (2006) Lactate physiology in health and disease. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 6: 128–132
32. Tomasian A, Sandrasegaran K, Elsayes KM, Shanbhogue A, Shaaban A, Menias CO, (2015) Hematologic malignancies of the liver: spectrum of disease. *Radiographics* 35: 71–86
33. Tiefenthaler M, Amberger A, Bacher N, Hartmann BL, Margreiter R, Kofler R, Konwalinka G, (2001) Increased lactate production follows loss of mitochondrial membrane potential during apoptosis of human leukaemia cells. *Br J Haematol* 114: 574–580
34. Oldenbeuving G, McDonald JR, Goodwin ML, Sayilir R, Reijnoud DJ, Gladden LB, Nijsten MWN, (2014) A patient with acute liver failure and extreme hypoglycaemia with lactic acidosis who was not in a coma: causes and consequences of lactate-protected hypoglycaemia. *Anaesth Intensive Care* 42: 507–511
35. Reddy AJ, Lam SW, Bauer SR, Guzman JA, (2015) Lactic acidosis: clinical implications and management strategies. *Cleve Clin J Med* 82: 615–624
36. Karthiraj N, Ramakrishnan N, Mani AK, (2017) Hemodialysis for lactic acidosis. *Indian J Crit Care Med* 21: 537–538
37. Prikis M, Bhasin V, Young MP, Gennari FJ, Rimmer JM, (2007) Sustained low-efficiency dialysis as a treatment modality in a patient with lymphoma-associated lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 22: 2383–2385
38. Kraut JA, Madias NE, (2016) Lactic acidosis: current treatments and future directions. *Am J Kidney Dis* 68: 473–482
39. Masood U, Sharma A, Nijjar S, Sitaraman K, (2017) B-cell lymphoma, thiamine deficiency, and lactic acidosis. *Proc Bayl Univ Med Cent* 30: 69–70
40. Seligmann H, Levi R, Konijn AM, Prokocimer M, (2001) Thiamine deficiency in patients with B-chronic lymphocytic leukaemia: a pilot study. *Postgrad Med J* 77: 582–585
41. Isenberg-Grzeda E, Shen MJ, Alici Y, Wills J, Nelson C, Breitbart W, (2017) High rate of thiamine deficiency among inpatients with cancer referred for psychiatric consultation: results of a single site prevalence study. *Psychooncology* 26: 1384–1389
42. Shah S, Wald E, (2015) Type B lactic acidosis secondary to thiamine deficiency in a child with malignancy. *Pediatrics* 135: e221–e224
43. Dean RK, Subedi R, Gill D, Nat A, (2017) Consideration of alternative causes of lactic acidosis: Thiamine deficiency in malignancy. *Am J Emerg Med* 35: 1214.e5–1214.e6
44. Claudino WM, Dias A, Tse W, Sharma VR, (2015) Type B lactic acidosis: a rare but life threatening hematologic emergency. A case illustration and brief review. *Am J Blood Res* 5: 25–29
45. Liu X, Montissol S, Uber A, Ganley S, Grossestreuer AV, Berg K, Heydrick S, Donnino MW, (2018) The effects of thiamine on breast cancer cells. *Molecules* 23: 6
46. Hanberry BS, Berger R, Zastre JA, (2014) High-dose vitamin B1 reduces proliferation in cancer cell lines analogous to dichloroacetate. *Cancer Chemother Pharmacol* 73: 585–594
47. Chan FH, Carl D, Lyckholm LJ, (2009) Severe lactic acidosis in a patient with B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Case Rep Med* 2009: 534561
48. Cairo MS, Bishop M, (2004) Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 127: 3–11
49. Jabr FI, (2006) Lactic acidosis in patients with neoplasms: an oncologic emergency. *Mayo Clin Proc* 81: 1505–1506
50. Mejia M, Perez A, Watson H, Sanchez D, Parellada J, Madruga M, Carlan SJ, (2018) Successful treatment of severe type B lactic acidosis in a patient with HIV/AIDS-associated high-grade NHL. *Case Rep Immunol* 2018: 9093623
51. Sayyed AH, Aleem A, Al-Katari MS, Algahtani F, Algerian K, Aleem TA, Alsaleh K, (2018) Acute lymphoblastic leukemia presenting with liver infiltration and severe lactic acidosis. *Am J Case Rep* 19: 453–457
52. Kumar A, Raina V, (2014) Non-Hodgkins lymphoma with lactic acidosis at presentation: a case report of a rare oncologic emergency. *Indian J Med Paediatr Oncol* 35: 83–85