



Faculté de médecine

Année 2022/2023

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Clémence LEBEGUE

Née le 20/07/1991 à Saint-Amand-Montrond (18)

TITRE

Hyperlactatémie tumorale dans les hémopathies malignes : étude rétrospective monocentrique et revue systématique de la littérature.

Présentée et soutenue publiquement le 26/10/2023 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Emmanuel GYAN, Hématologie-transfusion, Faculté de Médecine-Tours

Membres du Jury :

Professeur Hélène BLASCO, Biochimie et biologie moléculaire, Faculté de Médecine-Tours

Professeur Olivier HERAULT, Hématologie-transfusion, Faculté de Médecine-Tours

Docteur Marjan ERTAULT DE LA BRETONNIERE, Hématologie, PH, CHU-Tours

Docteur Olivia DOLLEANS, Hématologie, PH, CH-Blois

Directeur de thèse : Docteur Nicolas VALLET, Hématologie-transfusion, CCA, Faculté de Médecine-Tours

Titre : Hyperlactatémie tumorale dans les hémopathies malignes : étude rétrospective monocentrique et revue systématique de la littérature.

Résumé :

Les altérations oncogéniques des cellules tumorales favorisent l'orientation du métabolisme énergétique cellulaire vers la glycolyse aérobie, aussi appelée l'effet Warburg. Cette voie métabolique est associée à une augmentation globale de la synthèse d'adénosine triphosphate et à une modulation pro-tumorale du microenvironnement. Nous avons formulé l'hypothèse suivante : les manifestations d'un métabolisme glycolytique préférentiel au cours des hémopathies malignes pourraient être associées à des formes agressives. Un des produits de cette voie métabolique est le lactate. Ainsi, nous avons étudié les caractéristiques des patients atteints d'hémopathies malignes pour lesquels une hyperlactatémie tumorale était objectivée. Deux approches ont été menées : (i) une revue systématique des cas rapportés ; (ii) une étude rétrospective au CHU de Tours. La recherche dans la base MEDLINE a permis d'identifier 261 articles. Après lecture du titre, de l'*abstract* et de l'article complet, 65 articles ont été inclus soit 70 cas rapportés. Au CHU de Tours, après étude de 290 séjours avec dosage des lactates, 13 patients présentaient une hyperlactatémie tumorale. L'âge médian des sujets était respectivement de 59 et 79 ans. Les hémopathies malignes les plus représentées étaient lymphoïdes (90% et 92%, respectivement), dont 43% et 30.7% de lymphomes B de haut grade. Les hémopathies des patients du CHU étaient associées à des scores pronostiques défavorables (n=7, 53.8%). La lactémie maximale médiane était de 14 mmol/L et 7 mmol/L, respectivement. La survie à un mois de l'évènement était de 37% (IC95% : 25-57) et 34% (IC95% : 16-76) et la médiane de survie globale était de 23 et 15 jours. Parmi les 13 patients du CHU, 10 ont eu un dosage séquentiel des lactates, dont 6 ont reçu un traitement. Cinq de ces 6 patients présentaient une décroissance de la lactatémie après traitement de l'hémopathie. Ces résultats suggèrent que l'hyperlactatémie tumorale probablement en rapport avec un métabolisme glycolytique est associée à des hémopathies lymphoïdes B d'évolution défavorable.

Mots-clés : hyperlactatémie, effet Warburg, métabolisme des cellules tumorales, hémopathies malignes, pronostic.

Title: Tumor hyperlactatemia in malignant hematologic disorders: monocentric retrospective study and systematic literature review.

Abstract:

Oncogenic alterations in tumor cells promote the redirection of cellular energy metabolism towards aerobic glycolysis, also known as the Warburg effect. This metabolic pathway is associated with an overall increase in adenosine triphosphate synthesis and a pro-tumoral modulation of the microenvironment. We formulated the following hypothesis: manifestations of preferential glycolytic metabolism in malignant hematologic disorders may be associated with aggressive forms. One of the products of this metabolic pathway is lactate. Thus, we investigated the characteristics of patients with malignant hematologic disorders in whom tumor hyperlactatemia was observed. Two approaches were undertaken: (i) a systematic review of reported cases; (ii) a retrospective study at the University Hospital of Tours. A search in the MEDLINE database identified 261 articles. After reviewing the title, abstract, and full article, 65 articles were included, representing 70 reported cases. At the University Hospital of Tours, after studying 290 admissions with lactate measurements, 13 patients had malignancy-related hyperlactatemia. The median age of subjects was 59 and 79 years, respectively in each studies. The most represented malignant hematologic disorders were lymphoid (90% and 92%, respectively), including 43% and 31% high-grade B-cell lymphomas. Hematological malignancies in the retrospective cohort were associated with high risk prognostic scores (n=7, 53.8% of the cohort). The median of maximum lactate levels was 14 mmol/L and 7 mmol/L, respectively. One-month overall survival was 37% (95%CI: 25-57) and 34% (95%CI: 16-76), and median overall survival was 23 and 15 days. Among the 13 patients at the CHU, 10 had sequential lactate measurements, of which 6 received treatment. Five out of these 6 patients showed a decrease in lactate levels following specific hematologic treatment. These results suggest that tumor hyperlactatemia, likely related to glycolytic metabolism, is associated with unfavorable outcomes in B-cell lymphoid hematologic disorders.

Keywords: hyperlactatemia, Warburg effect, cancer metabolism, hematological malignancies, prognosis.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURLIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVAREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VIUILLAUUE-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle	Médecine Générale
LAMARRE Valérie	Médecine Générale
LE GALLOU Laurence	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....Orthophoniste
SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Remerciements

Au président du jury, Monsieur le Professeur Emmanuel Gyan,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je souhaite vous remercier pour votre pédagogie et votre intérêt concernant la communication et la relation patient-soignant que vous nous transmettez. Votre enseignement ainsi que l'observation de vos pratiques sont une grande source d'inspiration dans ce domaine. Merci d'avoir suscité puis aiguisé mon intérêt pour la médecine, et l'hématologie, ce qui m'a permis de trouver ma voie.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Nicolas Vallet,

Merci de m'avoir confié ce travail et de m'avoir encadrée tout au long de ce projet. Je te remercie également pour ta confiance, ton sens de la pédagogie, et d'avoir minutieusement apporté ton regard et tes corrections à chacune des étapes de ce travail, ce qui m'a permis de progresser. Tes connaissances en hématologie, ton sens du travail et ta curiosité pour la science et la recherche sont une source d'admiration. Ton soutien quotidien m'a grandement aidée à mener à bien ce travail. Je suis honorée d'être la première interne à avoir pu bénéficier de ton savoir et de ton expertise en tant que directeur de thèse, et je souhaite à beaucoup de mes successeurs d'avoir cette chance.

A Madame le Professeur Hélène Blasco,

Recevez ma sincère gratitude pour avoir accepté de juger mon travail. Je suis honorée que vous puissiez apporter votre expertise à ce sujet de recherche. Merci pour votre temps accordé à l'évaluation de ce manuscrit.

A Monsieur le Professeur Olivier Hérault,

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse et je suis honorée de pouvoir bénéficier de votre expertise et de vos critiques concernant ce travail. Je vous remercie également pour votre accueil dans votre service durant ce semestre, qui fut une expérience très enrichissante pour ma pratique future.

A Madame le Docteur Olivia Dolléans,

Je te remercie d'avoir partagé avec moi ton savoir tant sur l'hématologie que sur la communication avec les patients, ainsi que pour ta confiance. Travailler à tes côtés et te côtoyer est une chance. Tu m'apportes tant sur le plan professionnel que personnel. Merci pour ton soutien à engager ce travail de thèse.

A Madame le Docteur Marjan Ertault De La Bretonnière,

Je souhaite t'exprimer toute ma reconnaissance pour avoir de nouveau accepté de juger mon travail de thèse. Mes sincères remerciements pour tes encouragements tout au long de ce parcours étudiant. En effet, tu as participé à développer mon attrait pour la médecine et l'hématologie puis tu m'as accompagnée dans la démarche de la passerelle vers ces études, pour enfin me transmettre ton savoir au cours de mon internat.

Je tiens également à exprimer ma sincère gratitude envers les médecins qui m'ont accueillie dans leur service, guidée et transmis leurs connaissances tout au long de ces études médicales. Je pense notamment à tous les autres médecins du service d'hématologie et thérapies cellulaires du CHRU de Tours : Dr Alban Villate, Dr Antoine Machet, Dr Caroline Dartigeas, Dr Laurianne Drieu La Rochelle, Dr Martin Eloït, Dr Maxime Marc, Dr Thomas Chalopin.

Je remercie chaleureusement les autres médecins du service d'onco-hématologie du CH de Blois qui m'ont tant appris et m'ont accordé leur confiance. Je pense particulièrement au Dr El Yamani que je remercie pour l'autonomie qu'il a su me faire gagner, pour le partage de ses nombreuses connaissances et pour son soutien dans ce travail. Je pense également aux Docteurs Bové, et Arsène.

J'adresse également mes remerciements à toute l'équipe médicale d'hématologie du CHRO, Dr Marlène Ochmann, Dr Diana Carp, Dr Magda Alexis, Dr Benedicte Marc, Dr Nina Arakelyan pour m'avoir accompagnée et tant appris au cours ma première année d'internat.

Mes remerciements également à toute l'équipe de l'EMSP, Dr François Chaumier, Dr Sophie Olivereau, Christelle, Sandrine, Catherine, Elise, Camille. Ce semestre passé à vos côtés a été d'une très grande richesse et m'a beaucoup fait grandir. Merci pour ces longues discussions éthiques passionnantes, mais aussi pour ces bons moments de rires et de légèreté.

Merci à l'équipe de réanimation du CH de Blois, pour ce stage fort en émotion, et passionnant. Merci pour votre patience à me transmettre une partie de vos connaissances, nouvelles pour moi, et transversales qui j'en suis sûre seront d'une grande aide dans mon exercice futur.

A l'ensemble du personnel du laboratoire d'hématologie de Bretonneau, merci pour la richesse et la diversité des connaissances partagées au cours de ce semestre.

Nos études et notre formation ne seraient pas aussi riches tant sur les connaissances que les rencontres humaines sans compter sur la présence des équipes paramédicales. Un grand merci à celles d'hématologie du CHRU, du CH de Blois et du CHRO, de l'EMSP, de réanimation du CH de Blois, d'infectiologie du CHRO. Ces heures passées ensemble apportent une grande plus-value à notre formation. Pour certains et certaines bien plus que collègues, nous avons partagé des beaux moments d'amitié, des moments réconfortants en dehors de l'hôpital. Merci à vous Pauline, Marine, Vanessa, Murielle, Mégane, Chloé, Priscilla, Perrine, Charlène, Elsa, Marion, Gwen, Daphnée, Laurence, Nicolas, Camille, Delphine.

Merci à tous les soignants que je n'ai pas cités mais qui ont contribué à ma formation et la réussite de cet internat.

Table des matières

Liste des abréviations	13
Liste des figures	14
Liste des tableaux.....	15
1. Introduction.....	16
1- Hémopathies malignes	16
1.1.1 Épidémiologie.....	16
1.1.2 Classification	16
1.1.2.1 Hémopathies lymphoïdes.....	17
1.1.2.2 Hémopathies myéloïdes	18
2- Métabolisme glucidique des cellules eucaryotes saines chez l'Homme.....	18
1.2.1 Historique	18
1.2.2 Principales étapes de la glycolyse	19
1.2.3 Devenir du pyruvate	20
1.2.4 La lactate déshydrogénase	21
1.2.5 L'acide lactique (lactate)	22
1.2.6 Les étiologies des hyperlactatémies	23
3- Métabolisme glucidique des cellules tumorales.....	24
1.3.1 L'effet Warburg.....	24
1.3.2 Mécanismes oncogéniques orientant le métabolisme énergétique vers la glycolyse	24
1.3.3 Principes de la glycolyse aérobie et intérêts pour les cellules tumorales	26
1.3.3.1 Augmentation globale de la production d'ATP.....	26
1.3.3.2 Synthèse des enzymes glycolytiques	26
1.3.3.3 Synthèse d'acides gras	27
1.3.3.4 Modulation de l'environnement tumoral	27
1.3.4 Exemples d'approches thérapeutiques ciblant la glycolyse tumorale	28
4- Problématique et hypothèse	29

5- Approches méthodologiques	29
1.5.1 Revue systématique de la littérature	29
1.5.2 Étude de cohorte rétrospective hors loi Jardé au CHU de Tours.....	30
2. Résultats au format article.....	33
3. Conclusion et perspectives	55
4. Références.....	57
5. Annexes.....	65
Annexe 1. Extrait de la demande d'avis et approbation de la CNIL (page 1/4)	65
Annexe 2. Avis favorable du Comité d'éthique.....	66
Annexe 3. Affichage pour information des patients du CHRU concernant la collecte des données anonymes dans le cadre d'une étude hors loi Jardé	67

Liste des abréviations

ALK-ALCL	ALK negative anaplastic large cell lymphoma
ALL	Acute lymphoblastic leukemia
AML	Acute myeloid leukemia
ATP	Adénosine triphosphate
CDC	Centre de données cliniques
CHOP	Cyclophosphamide-Doxorubicine-Oncovin-Prednisone
CLL	Chronic lymphocytic leukemia
CML	Chronic myeloid leukemia
CMML	Chronic myelomonocytic leukemia
CoA	CoenzymeA
COP	Cyclophosphamide-Oncovin-Prednisone
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
FAD	Flavine adénine dinucléotide
FL	Follicular lymphoma
GAPDH	Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase
IQR	Interquartile Range
IVLBCL	Intravascular large B-cell lymphoma
LAM	Leucémie aiguë myéloblastique
LBL	Lymphoblastic lymphoma
LDH	Lactate déshydrogénase
LH	Lymphome de Hodgkin
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LMC	Leucémie myéloïde chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien
MCL	Mantle cell lymphoma
MCT	Transporteurs de monocarboxylate
MDS	Myelodysplastic syndromes
MM	Multiple myeloma, myélome multiple
MPS	Myeloproliferative syndromes
MZL	Marginal zone lymphoma, lymphome de la zone marginale
NAD	Nicotinamide adénine dinucléotide
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide réduit
NHL	Non Hodgkin lymphoma
PI3K	Phosphoinositol 3-kinase
PBL	Plasmablastic lymphoma
PTHrP	Parathyroid hormone-related protein
PDH	Pyruvate déshydrogénase
PK	Pyruvate kinase
R-COPADEM	Rituximab-Cyclophosphamide-Oncovin-Prednisone-Doxorubicine-Méthotrexate
SLL	Small lymphocytic lymphoma
SMD	Syndrome myélodysplasique
SS	Sezary syndrom – syndrome de Sezary
TCGF	Facteur de croissance des tumeurs
WM	Waldenström's macroglobulinemia

Liste des figures

Figures relatives à l'introduction

Figure 1. Schéma représentant l'origine des cellules impliquées dans la lymphomagenèse des lymphomes non Hodgkiniens.....	17
Figure 2. Schéma des différents effecteurs et produits de la glycolyse	19
Figure 3. Schéma récapitulatif des réactions et enzymes intervenant dans le métabolisme et le devenir du pyruvate, avec les 3 principales voies métaboliques décrites.	21
Figure 4. Formule structurale de la molécule d'acide lactique.....	22
Figure 5. Schéma des liens connus entre métabolisme du glucose et signalisation oncogénique.	25
Figure 6. Schéma résumant les différents rôles et intérêts du lactate dans la prolifération des cellules tumorales.....	27
Figure 7. Répartition des patients ayant une hyperlactatémie, toutes étiologies confondues, en fonction du type d'hémopathie maligne.	31
Figure 8. Violin et dot plot décrivant la distribution des lactatémies maximales de chaque patient présentant une hémopathie et au moins un dosage de lactate.	32
Figure 9. Dot plot du nombre de patients en fonction du seuil de la lactatémie.....	32

Figures relatives à l'article

Figure 1. Key findings regarding the systematic review of these reports and case series, flow chart of article selection, distribution of lactate levels by hematological disorders, and overall survival.....	46
Figure 2. Key findings regarding the retrospective cohort of patients from the University Hospital Center (CHRU), patient selection flowchart, overall survival, swimmer plot depicting lactate levels' evolution per patient, and individual lactate level plot.....	47
Supplementary Figure 1. Additional figures regarding the retrospective cohort of patients from the University Hospital Center (CHRU).....	53

Liste des tableaux

Tableau relatif à l'introduction

Tableau 1. Classification de Woods et Cohen.....	23
--	----

Tableaux relatifs à l'article

Table 1. Patient characteristics from the systematic review of case reports	44
Table 2. Characteristics of included patients in the retrospective cohort.....	45

1. Introduction

1- Hémopathies malignes

1.1.1 Épidémiologie

L'incidence des hémopathies malignes en France métropolitaine est estimée à 45 000 cas par an (25 000 chez l'homme et 20 000 chez la femme). Ce qui représente 12% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer¹.

Cinquante pourcents des hémopathies malignes sont représentés par 5 entités : (i) les dyscrasies plasmocytaires (myélome multiple, plasmocytome ou leucémie à plasmocyte) : 5 450 cas ; (ii) le lymphome diffus à grandes cellules B : 5 070 cas ; (iii) les syndromes myélodysplasiques (SMD) : 4 740 cas ; (iv) la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le lymphome lymphocytaire : 4 700 cas ; (v) la leucémie aiguë myéloïde : 3 400 cas : 4 740 cas¹.

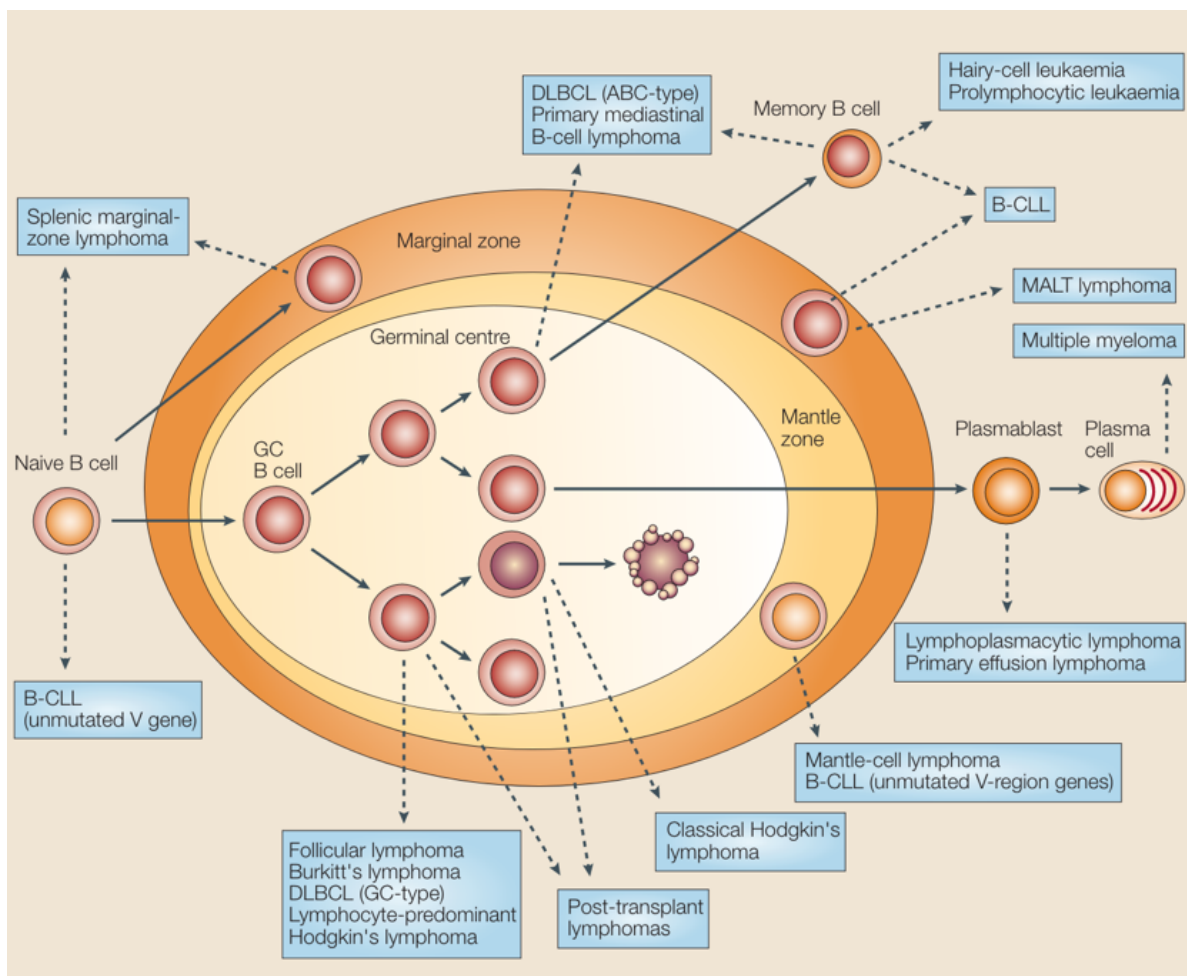
Elles représentent la cause de 13 000 décès par an, soit 9% des décès par cancer¹. Le pronostic des hémopathies, en terme de réponse au traitement et de survie globale, dépend du type d'hémopathie, de son extension, des anomalies cytogénétiques et moléculaires associées, des manifestations cliniques et biologiques, de l'âge et des comorbidités du patient²⁻⁵.

1.1.2 Classification

Les hémopathies malignes sont classées d'après leurs caractéristiques cytologiques, anatomopathologiques, histochimiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires⁶⁻¹⁰. Ces méthodes d'analyses des cellules et tissus tumoraux permettent de déterminer le stade de différenciation de l'hématopoïèse auquel le mécanisme oncogénétique survient. Il existe trois catégories de gènes qui lorsqu'ils sont altérés peuvent favoriser la transformation d'une cellule tumorale, à savoir les proto-oncogènes (exemple : *c-kit*), les gènes suppresseurs de tumeur (exemples : *TP53*, *PTEN*), et les gènes ayant pour rôle de réparer l'ADN (exemple : *ATM*)¹¹. L'apparition de ces oncogènes résulte principalement de mécanismes de mutation ponctuelle, d'amplification de l'ADN ou de translocation.

La classification des hémopathies fait intervenir une première dichotomie entre hémopathies lymphoïdes et myéloïdes, puis une seconde entre prolifération tumorale survenant au stade des précurseurs ou des cellules matures^{6,7}.

Parmi les principales hémopathies lymphoïdes, on distingue d’une part celles impliquant les précurseurs lymphoïdes, à savoir les leucémies aiguës lymphoblastiques et lymphomes lymphoblastiques. D’autres part, les hémopathies concernant les cellules lymphoïdes matures sont : le lymphome de Hodgkin (LH), le lymphome lymphoplasmocytaire (maladie de Waldenström), le myélome multiple, la LLC, et les lymphomes non hodgkiniens (LNH)^{6,12}. Ces derniers comprennent les lymphomes B de hauts grades (lymphome B diffus à grandes cellules [DLBCL] et lymphomes de Burkitt), et lymphomes B de bas grades (lymphomes folliculaires [FL], lymphomes du manteau [MCL], lymphomes de la zone marginale [MZL], lymphome lymphocytaire...), ainsi que les lymphomes T¹². Le type de LNH dépend de l’origine de la cellule tumorale (**Figure 1**).



Les ganglions appartiennent aux organes lymphoïdes secondaires, ils sont disposés sur le trajet des vaisseaux lymphatiques, et ont pour rôle la phagocytose non spécifique des microorganismes pathogènes, et l'interaction des cellules immunitaires). Un ganglion est entouré d'une capsule conjonctive qui contient 3 zones principales : une région corticale (contenant follicules lymphoïdes primaires et secondaires) et une région médullaire séparées par une région para corticale. Cette figure détaille l'organisation des follicules lymphoïdes secondaires.

1.1.2.2 Hémopathies myéloïdes

Parmi les principales hémopathies myéloïdes, on classe d'une part celles concernant les précurseurs myéloïdes à savoir les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), et d'autres part les hémopathies intervenant au stade des cellules matures, comme les syndromes myéloprolifératifs (Maladie de Vaquez, thrombocytemie essentielle, myélofibrose primitive et leucémie myéloïde chronique [LMC]) et la mastocytose. Les anomalies qualitatives de la myélopoïèse à risque de transformation en LAM sont regroupées sous le terme de syndromes myélodysplasiques (SMD) ⁷.

2- Métabolisme glucidique des cellules eucaryotes saines chez l'Homme

1.2.1 Historique

La glycolyse (ou voie d'Embden Meyerhof) est une succession de 10 réactions enzymatiques permettant la formation de pyruvate et la production d'adénosine triphosphate (ATP) par le catabolisme du glucose. Cette voie métabolique se déroule entièrement dans le cytosol¹³ (**Figure 2**).

Les premiers travaux étudiant la glycolyse ont été publiés de 1860 à 1880 par Louis Pasteur, Gustav Embden et Otto Fritz Meyerhof. L'équipe de Louis Pasteur, grâce à des travaux sur les cellules procaryotes, a établi que la fermentation était un moyen pour les cellules de proliférer en l'absence d'oxygène, et qu'elles étaient capables de convertir le sucre en éthanol ou en acide lactique¹⁴. Quant à celle d'Embden, elle a décrit le processus de dégradation du glucose en acide lactique dans les muscles, et participé à l'identification des réactions enzymatiques de la glycolyse, comme celles de la conversion du glucose en glucose-6-phosphate et la production d'acide pyruvique à partir de l'acide phosphoglycérique. Meyerhof a identifié des enzymes clés de la glycolyse comme la phosphofructokinase et la pyruvate kinase. Avec Archibald Vivian Hill, il a reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1922 pour ses travaux sur la glycolyse et la découverte du lien entre le métabolisme musculaire et la production d'énergie^{15,16}.

1.2.2 Principales étapes de la glycolyse

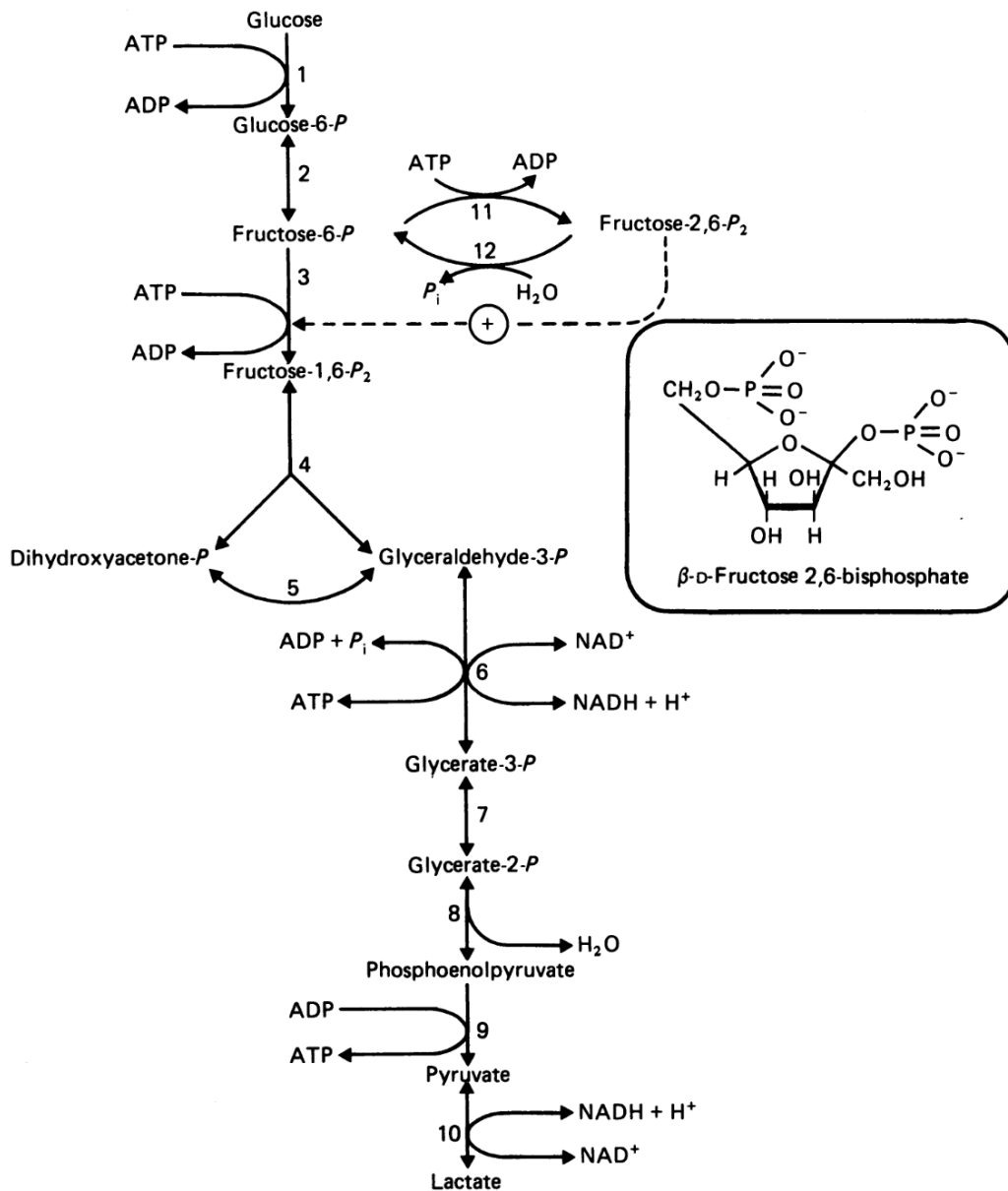
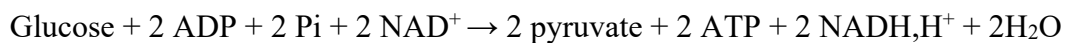


Figure 2. Schéma des différents effecteurs et produits de la glycolyse¹³

Le bilan global de la glycolyse peut se résumer ainsi :



(ADP : adénosine diphosphate, Pi : phosphate inorganique, NAD : nicotinamide adénine dinucléotide, NADH, H⁺ : nicotinamide adénine dinucléotide réduit, H₂O : eau)

La glycolyse fournit de l'ATP. Cette réaction entraîne également une réduction du NAD^+ (nicotinamide adénine dinucléotide) en NADH, H^+ (nicotinamide adénine dinucléotide réduit). Or le NAD, qui est le pouvoir oxydant de la glycolyse, doit être régénéré pour que la glycolyse puisse continuer à fonctionner. En effet le NAD est une coenzyme essentielle au fonctionnement de la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH). La GAPDH est une des enzymes de la glycolyse. Le NADH est un transporteur d'électrons, qui accepte les électrons des molécules qui sont oxydées dans les réactions métaboliques¹⁷.

La régénération du NAD peut s'effectuer selon deux principaux modes qui dépendent du taux d'oxygène de l'environnement cellulaire. En présence d'oxygène, et en présence de mitochondries, les électrons du NADH cytosoliques sont récupérés et servent à alimenter la chaîne de transport des électrons dans la phosphorylation oxydative. Alors qu'en l'absence d'oxygène la régénération du NADH est dépendante du pyruvate¹⁷.

1.2.3 Devenir du pyruvate

Le pyruvate, issu de la glycolyse, peut emprunter plusieurs voies métaboliques selon les conditions dans lesquelles se trouvent la cellule et son environnement.

En présence d'oxygène, il va se produire une réaction de décarboxylation oxydative dans les mitochondries des cellules. Cette réaction catalysée par le complexe pyruvate déshydrogénase (PDH), va convertir le pyruvate en acétyl-coenzyme A (CoA) qui entre ensuite dans le cycle de Krebs.

Lorsque le flux glycolytique dépasse les capacités oxydatives de la chaîne respiratoire mitochondriale, le pyruvate est majoritairement réduit en lactate par l'activité des lactates déshydrogénases (LDH). Cette réaction permet dans le même temps de régénérer le NAD¹⁷. Le pyruvate peut également être converti en oxaloacétate pour entrer dans la réaction de néoglucogenèse, et servir à la synthèse du glucose¹⁸ (**Figure 3**). Cette situation correspond soit à une limitation de la concentration locale en oxygène (condition hypoxique), soit à un faible rapport ADP/ATP, soit à une perturbation du fonctionnement mitochondrial ou à l'absence de mitochondries (exemple des hématies).

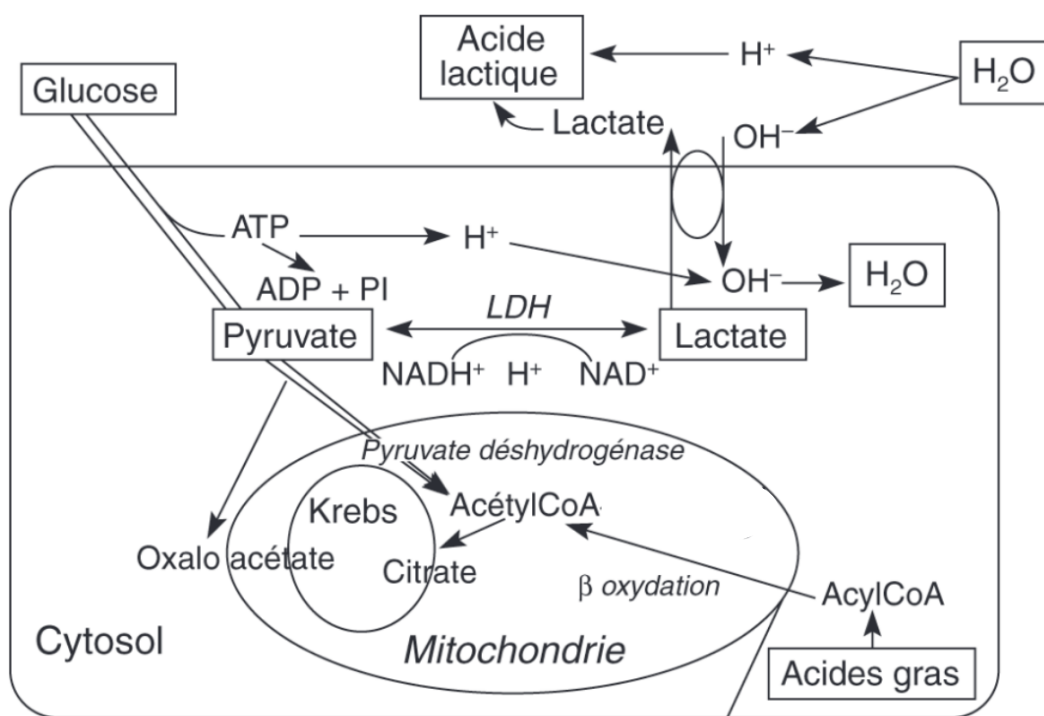


Figure 3. Schéma récapitulatif des réactions et enzymes intervenant dans le métabolisme et le devenir du pyruvate, avec les 3 principales voies métaboliques décrites¹⁸.

1.2.4 La lactate déshydrogénase

La LDH est un tétramère dont il existe plusieurs isoformes, dépendant de l'assemblage différentiel de deux protéines que sont la LDHA et la LDHB codées respectivement par les gènes *LDHA* et *LDHB*^{17,19}. Il existe 5 sous-types de LDH, synthétisés au sein de différents tissus : (i) la LDH-1 majoritairement produite par les cardiomyocytes et moins fréquemment dans les hématies et par le rein, (ii) la LDH-2 par les érythrocytes et le cerveau, (iii) la LDH-3 principalement dans les leucocytes et le cerveau, (iv) la LDH-4 par les reins et leucocytes, (v) la LDH-5 par dans les muscles striés sauf cardiomyocytes^{20,21}.

La LDHA est souvent associée à la conversion du pyruvate en lactate, et la LDHB est plutôt associée à la conversion du lactate en pyruvate¹⁷.

Il s'agit donc d'une enzyme ubiquitaire, dont le rôle est de catalyser la réaction de transformation entre le pyruvate et le lactate, en régénérant le NAD (**Réaction 1**). Le sens dans lequel va se produire cette réaction dépend des concentrations en lactate et en pyruvate, ainsi que du rapport $\text{NADH,H}^+ / \text{NAD}^+$.



La concentration de LDH, sans distinction de sous type en routine, est mesurée, par méthode enzymatique, sur prélèvement sanguin ou veineux. Les normes varient selon les laboratoires mais sa concentration se situe autour de 120 à 250 UI/L.

En hématologie clinique, sa quantification est intégrée aux scores prédictifs de rechute et de survie tels que IPI² et R-IPI²², FLIPI²³, MIPI²⁴ dans les hémopathies lymphoïdes, respectivement le DLBCL, FL, MCL. Les LDH sont associées, lorsqu'elles sont en excès à un pronostic défavorable^{2,22,23,25}.

1.2.5 L'acide lactique (lactate)

Le lactate est l'anion de l'acide lactique, sa formule chimique se présente comme telle : CH₃CH(OH)COO⁻²⁶, et celle de l'acide lactique comme telle : C₃H₆O₃ (**Figure 4**).

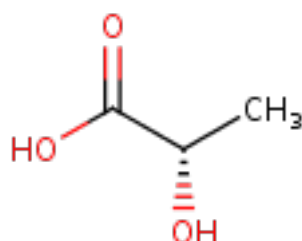
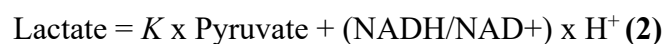


Figure 4. Formule structurale de la molécule d'acide lactique²⁶

Le lactate est une molécule chirale qui existe sous deux isomères, le L-Lactate et le D-Lactate. Le L-lactate est produit par la plupart des tissus humains. Le D-lactate n'est quasiment pas produit par les cellules des mammifères, sa présence chez l'être humain est principalement due à sa production par les bactéries coliques²⁷.

La formation de lactate dépend de la présence du pyruvate, du rapport NADH/NAD et du pH (potentiel d'oxydoréduction). La production de lactate est principalement associée au catabolisme du glucose et dépend, notamment, de l'adéquation entre le flux glycolytique et les capacités oxydatives de la cellule (**Réaction 2**).



K étant une constante d'équilibre.

1.2.6 Les étiologies des hyperlactatémies

Les causes d'hyperlactatémies résultent de différents mécanismes physiopathologiques qui ont été décrits et classés par Woods et Cohen²⁸.

La classification distingue trois catégories d'hyperlactatémie, selon le mécanisme physiopathologique à l'origine de la production des lactates : (i) les causes dysoxiques (type A), (ii) les causes non-dysoxiques (type B). Les causes non-dysoxiques sont ensuite subdivisées en types B1 secondaire à un désordre métabolique, B2 induit par des médicaments et B3 associé à des défauts génétiques du métabolisme (**Tableau 1**).

Tableau 1. Classification de Woods et Cohen²⁹

Type A	Hyperlactatémie associée à une dysoxie cellulaire	- Baisse du transport d'oxygène : bas débit, dysoxie anémique, dysoxie hypoxique - Utilisation inefficace de l'oxygène : dysoxie cytopathique (sepsis) - Intoxication au monoxyde de carbone - Convulsions
Type B	B1 : hyperlactatémie associée à un désordre métabolique	- Stimulation de la glycolyse aérobie : sepsis, alcalose, hyperglycémie, tumeurs, exercice intense - Augmentation de la disponibilité en alanine : catabolisme musculaire - Clairance insuffisante du lactate : hypoperfusion hépatique, insuffisance hépatique, acidose sévère
	B2 : hyperlactatémie associée à des médicaments/toxiques	- Béta-adrénergiques : adrénaline, dobutamine, terbutaline, salbutamol - Propofol - Biguanides : metformine - Salicylés, Paracétamol - Composés cyanogènes : cyanure, nitroprussiate - Cocaïne, méthamphétamine - Antirétroviraux - Alcools : éthanol, éthylène glycol - Sucres : sorbitol, xylitol, fructose
	B3 : hyperlactatémie associée à des erreurs innées du métabolisme (déficits enzymatiques)	- Glucose-6-phosphatase (maladie de Von Gierke) - Pyruvate déshydrogénase - Pyruvate carboxylase - Syndrome MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes)

3- Métabolisme glucidique des cellules tumorales

1.3.1 L'effet Warburg

Le métabolisme aérobie altéré ou glycolyse aérobie, aussi appelé effet Warburg, a été décrit pour la première fois dans les années 1920 par Otto Warburg et son équipe. Les conclusions de ces travaux ont permis de mettre en évidence que, contrairement aux cellules saines en présence de dioxygène, le métabolisme énergétique des cellules tumorales est préférentiellement orienté vers la glycolyse sans oxydation du pyruvate par la phosphorylation oxydative dans les mitochondries.

Cependant, contrairement à sa première interprétation, ce mécanisme préférentiel n'est pas en lien avec la déficience en phosphorylation oxydative dans les cellules cancéreuses³⁰. Les cellules tumorales conservent bien en effet des mitochondries fonctionnelles³¹. Il s'agit donc d'une orientation préférentielle vers ce métabolisme avec pourtant une respiration (phosphorylation oxydative) continue, ce qui entraîne un changement de métabolisme dans lequel plus de glucose est fermenté par rapport à celui qui est oxydé.

L'effet Warburg a été décrit à l'état physiologique dans certaines cellules saines (neurones, lymphocytes T et cellules souches hématopoïétiques). Ce métabolisme permet de s'adapter aux contraintes métaboliques de leur microenvironnement et à un accroissement des besoins de production d'ATP³². Il a été confirmé que la glycolyse aérobie peut être la voie préférentielle métabolique même en présence d'oxygène abondant dans le microenvironnement cellulaire³³.

La cellule tumorale présente à la fois une phosphorylation oxydative conservée, et une augmentation de la glycolyse aérobie. Il a été mis en évidence qu'une phosphorylation oxydative mitochondriale efficace répond à la demande chronique d'énergie, principalement pour la synthèse des macromolécules, alors que la glycolyse est nécessaire pour répondre à la demande rapide d'énergie³⁴.

1.3.2 Mécanismes oncogéniques orientant le métabolisme énergétique vers la glycolyse

Les enzymes métaboliques impliquées dans la glycolyse le sont également, pour certaines, dans des cascades de signalisation des facteurs de croissance et des facteurs de transcription oncogéniques³⁵.

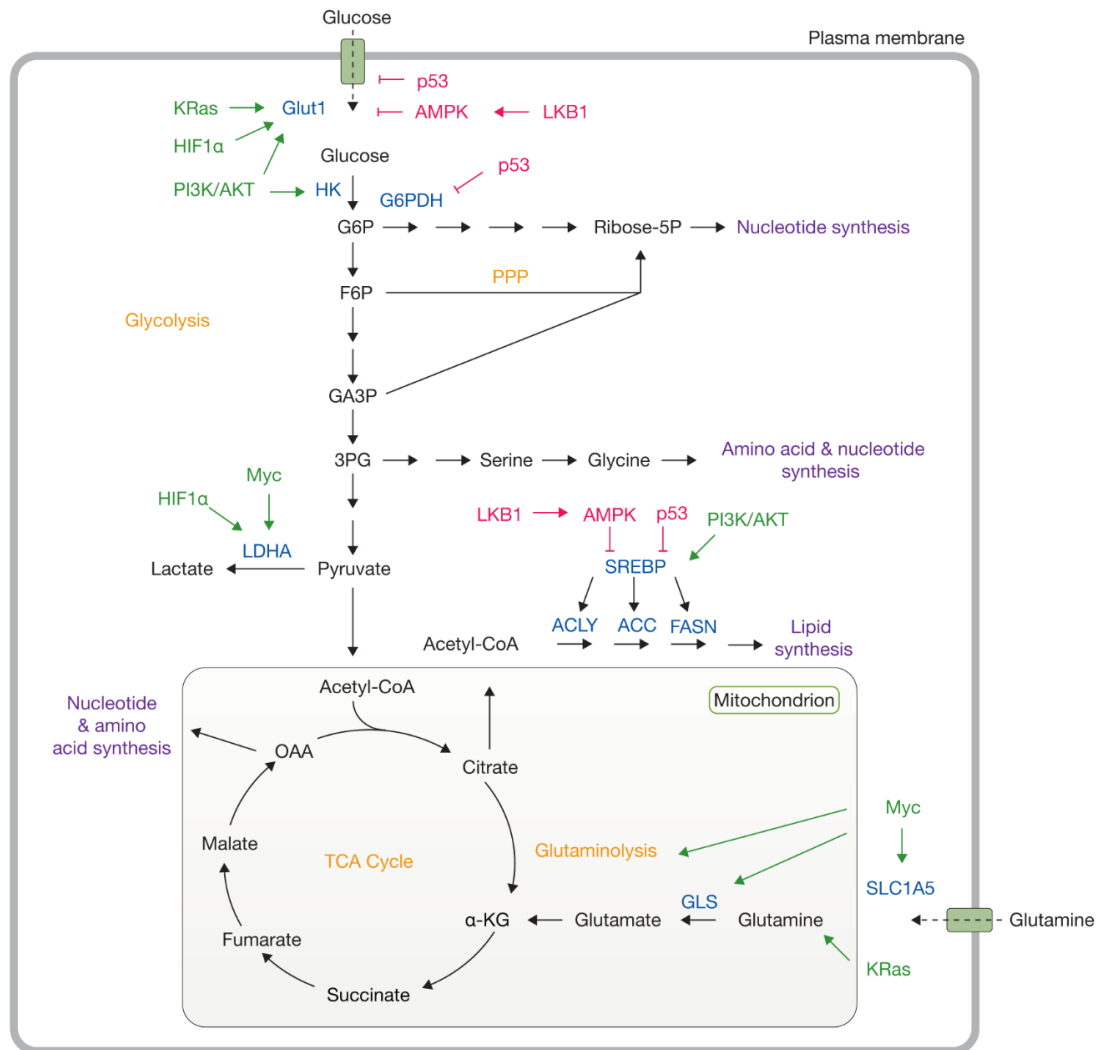


Figure 5. Schéma des liens connus entre métabolisme du glucose et signalisation oncogénique.

La signalisation oncogénique influence le métabolisme cellulaire. Elle augmente l'absorption de macromolécules comme le glucose et la glutamine, et leur utilisation pour soutenir les voies de biosynthèse (violet). Les mutations des oncoprotéines (vertes) entraînent une augmentation de l'absorption du glucose, puis de son métabolisme en lactate. Les intermédiaires de la glycolyse et du cycle TCA alimentent les voies de biosynthèse pour produire les macromolécules nécessaires à la prolifération cellulaire. Les suppresseurs de tumeurs (en rouge), tels que lkb1, ampk et p53, agissent à différents points pour s'opposer au métabolisme de biosynthèse³⁶.

Parmi les différents liens étudiés entre oncogènes et cancer on peut citer :

- L'absorption en grande quantité de glucose est favorisée par les oncogènes *KRAS* et *SRC* qui induisent l'expression des protéines de transport du glucose (GLUT)³⁷.
- L'oncogène *MYC*, amplifié dans les cellules tumorales³⁸, transactive directement la LDHA qui convertit le pyruvate en lactate^{39,40}.
- PI3K/AKT entraîne la localisation membranaire des transporteurs nécessaires à l'absorption de nutriments essentiels tels que le glucose, les acides aminés et le fer⁴¹.

- Le facteur induit par l'hypoxie (HIF), agit comme facteur de transcription de l'ADN, il est fréquemment surexprimé dans les cellules tumorales. Il intervient augmentant l'expression des gènes impliqués dans la capture et le métabolisme du glucose, et dans la transformation du pyruvate en lactate⁴².

1.3.3 Principes de la glycolyse aérobie et intérêts pour les cellules tumorales

La glycolyse aérobie est une voie métabolique qui convertit le glucose en acide lactique. Elle produit une quantité beaucoup plus faible d'adénosine triphosphate (ATP), soit 2 molécules, en comparaison avec la phosphorylation oxydative qui produit 36 molécules d'ATP, par molécule de glucose.

La glycolyse aérobie ou effet Warburg, permet via la LDH de réduire le pyruvate en lactate, régénérant ainsi le NAD⁺. Le taux du métabolisme glycolytique est pour partie déterminé par l'activité des molécules impliquées dans le transport membranaire. Une augmentation chronique du métabolisme glycolytique peut-être expliquée par une demande énergétique accrue en raison de l'augmentation de l'activité du transport membranaire (comme la Na⁺/K⁺-ATPase) nécessaire à la division, à la croissance et à la migration des cellules. Il a été mis en évidence que l'activation des pompes sur la membrane cellulaire entraînait une augmentation de la glycolyse, tandis que la phosphorylation oxydative restait inchangée³⁴.

1.3.3.1 Augmentation globale de la production d'ATP

L'ATP est générée avec une cinétique plus rapide par la glycolyse aérobie que par la phosphorylation oxydative⁴³. En effet le taux de métabolisme du glucose par la glycolyse aérobie est plus élevé, avec une production de lactate à partir du glucose 10 à 100 fois plus rapide que l'oxydation complète du glucose dans les mitochondries. Il a été démontré que la quantité d'ATP synthétisée au cours d'une période donnée est comparable lorsque l'une ou l'autre forme de métabolisme du glucose est utilisée⁴⁴.

1.3.3.2 Synthèse des enzymes glycolytiques

Le coût énergétique de la synthèse des enzymes glycolytiques est inférieur à celui de la synthèse des composants nécessaires au fonctionnement de la phosphorylation oxydative, ce qui confère un intérêt à la production d'ATP par glycolyse⁴⁵.

1.3.3.3 Synthèse d'acides gras

Les cellules en prolifération ont davantage besoin d'équivalents réducteurs sous la forme de NADPH. L'absorption accrue de glucose et la glycolyse aérobie permettent d'augmenter la synthèse de NADPH qui est ensuite utilisé dans la biosynthèse réductrice, plus spécifiquement dans la synthèse *de novo* des lipides³³.

1.3.3.4 Modulation de l'environnement tumoral

Des concentrations supra physiologiques de lactate au niveau du microenvironnement tumoral interfèrent avec le métabolisme glycolytique des cellules immunitaires (**Figure 6**). Par exemple, la production de lactate par les cellules tumorales de LAM induit une altération du métabolisme des lymphocytes T ayant pour conséquence une inhibition de leurs fonctions effectrices. Principalement la libération de cytokines, et l'activité cytotoxique, favorisant la prolifération des cellules tumorales⁴⁶⁻⁴⁸.

Le métabolisme du glucose diminue le pH dans le microenvironnement en raison de la sécrétion de lactate et des ions H^+ par les cellules cancéreuses. Ils se diffusent dans le milieu environnant et modifient l'interface tumeur-stroma, ce qui favorise la prolifération cellulaire⁴⁹.

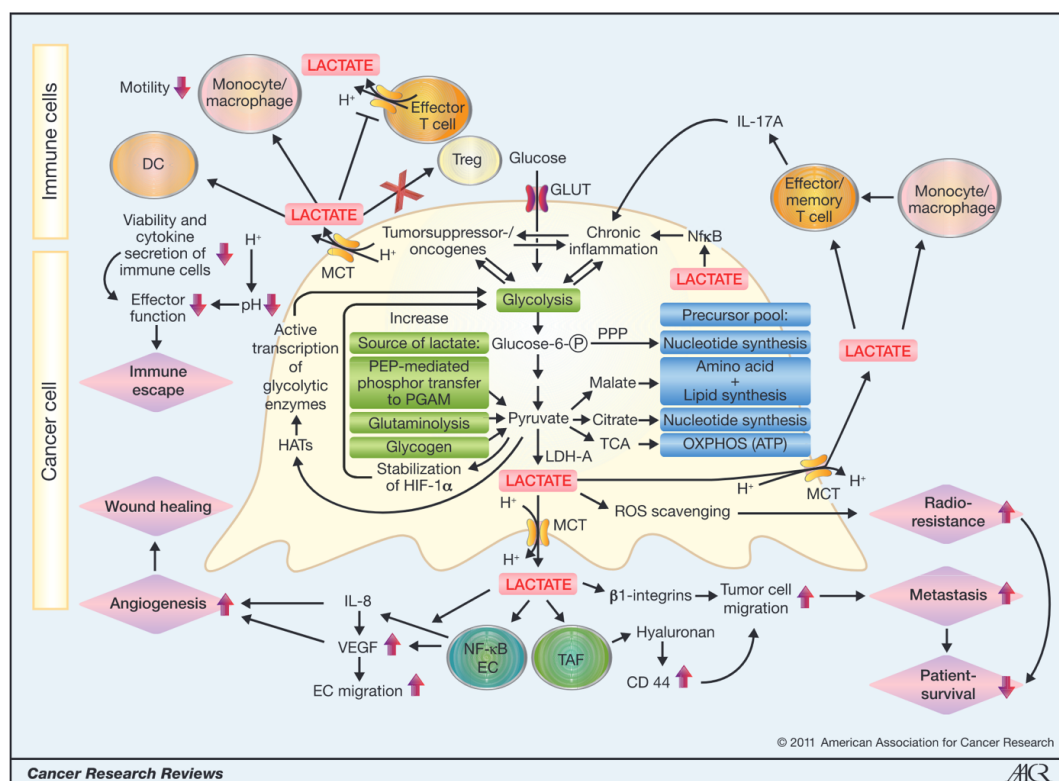


Figure 6. Schéma résumant les différents rôles et intérêts du lactate dans la prolifération des cellules tumorales⁵⁰.

1.3.4 Exemples d'approches thérapeutiques ciblant la glycolyse tumorale

Une étude *in vitro* à partir de lignées de cellules tumorales (MCF-7 : carcinome mammaire et HCT-116 : carcinome colique) et de fibroblastes, a démontré les effets de l'utilisation de molécules ciblant la LDHA et un transporteur des lactates, le MCT1. Cette étude a mis en évidence, que l'inhibition de MCT-1 et de la LDHA était associée à une diminution de la prolifération des cellules en conditions de normoxie et d'hypoxie qu'il s'agisse de lignées cellulaires cancéreuses ou de fibroblastes⁵¹.

Une autre étude menée *in vitro* puis *in vivo* chez des souris, a rapporté l'intérêt de la combinaison de la thérapie par *CAR-T cells* ciblant le CD19 et du blocage pharmacologique de MCT-1 dans le lymphome B diffus à grandes cellules. En effet, l'association de la molécule inhibant MCT-1 et des *CAR-T cells* améliore la cytotoxicité *in vitro* et le contrôle antitumoral sur des modèles murins⁵².

Feng et al. ont montré que le lactate, par l'intermédiaire de son récepteur 81 couplé aux protéines G (Gpr81), est capable de réguler l'expression de PD-L1 dans les cellules cancéreuses du poumon humain. PD-L1 est le ligand de PD1, un récepteur présent sur la membrane des cellules T activées, responsable de la réduction de la prolifération et de la fonction effectrice des cellules T, et une cible majeure pour l'immunothérapie du cancer. Le lactate augmente l'expression de PD-L1 au niveau transcriptionnel, d'une manière dépendante du récepteur Gpr81, qui provoque la suppression de la fonction effectrice des cellules T dans des expériences de co-culture. Ces données indiquent que le lactate joue un rôle dans l'échappement des tumeurs à la surveillance immunitaire⁵³.

La déplétion de la pyruvate kinase PKM2 ou de LDHA dans les cellules souches hématopoïétiques ou les progéniteurs n'altère pas l'hématopoïèse normale mais ralentit la croissance des cellules leucémiques⁵⁴.

L'inhibition *in vivo* de la 6-phosphofructo-1-kinase, enzyme impliquée dans la glycolyse aérobie, entraîne un arrêt de prolifération des cellules tumorales⁵⁵.

4- Problématique et hypothèse

Les cellules tumorales orientent leur métabolisme vers la voie de la glycolyse aérobie^{33,34}. Le produit final de cette voie est le lactate¹⁷. Ce dernier est quantifiable à partir d'un prélèvement veineux ou artériel. Tous les patients ayant une hémopathie maligne ne présentent pourtant pas une hyperlactatémie tumorale. La glycolyse conférant un avantage de survie et prolifération pour la cellule tumorale, sa manifestation par une hyperlactatémie pourrait survenir chez les patients présentant des hémopathies agressives.

5- Approches méthodologiques

Afin d'explorer cette hypothèse, nous avons constitué deux cohortes de patients atteints d'hémopathies malignes en suivant deux approches. Une première approche a consisté en une revue de la littérature afin de synthétiser les caractéristiques des hémopathies avec hyperlactatémie tumorale. Cependant compte-tenu du biais de publication de cette méthode, une deuxième approche via une étude rétrospective au CHU de Tours a été menée afin de décrire une série de cas. Cette cohorte de patients a été constituée, afin de rendre compte du profil des patients chez qui une hyperlactatémie tumorale est retrouvée, dans un but de décrire leurs caractéristiques en termes d'hémopathies (myéloïdes, lymphoïdes), de stade de la maladie, de pronostic, de réponse au traitement, et de devenir (survie globale).

L'objectif principal de ce travail a été de décrire les caractéristiques clinico-biologiques des patients présentant une hyperlactatémie tumorale dans le cadre de la prise en charge d'une hémopathie maligne, et plus spécifiquement au CHRU de Tours entre 2016 et 2023.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier le risque de décès dans cette population (survie globale, taux de décès) ainsi que le risque de rechute dans cette population et leur réponse aux traitements spécifiques (taux de réponse complète/incomplète/non-réponse).

1.5.1 Revue systématique de la littérature

Une revue de la littérature a été entreprise afin d'identifier et de décrire des cas rapportés et des séries de cas rapportés concernant les hémopathies malignes associées à une hyperlactatémie tumorale.

Les articles ont été sélectionnés via la base de données MEDLINE, à l'aide de la stratégie de mots-clés suivante : "*((myeloma) OR (leukemia) OR (leukaemia) OR (lymphoma) OR (myelodysplasia) OR (lymphoproliferative syndrome) OR (pancytopenia) OR (Hodgkin)) AND ((lactic acidosis) OR (hyperlactatemia) OR (hyperlactacidemia))*". L'éligibilité a été évaluée par l'examen du résumé puis du texte intégral. Des critères d'inclusion stricts ont été choisis pour limiter le risque de biais : patients âgés de plus de 18 ans, présentant une hyperlactatémie tumorale, une hémopathie maligne, et suffisamment de données pour être analysées. Les cas rapportés répondant aux critères suivants ont été exclus : tous les articles qui ne présentaient pas un rapport de cas (par exemple, les revues systématiques ou les essais cliniques), ceux traitant de médecine vétérinaire, ceux qui n'étaient pas liés à des maladies hématologiques, ceux dont les causes de l'hyperlactatémie étaient ambiguës, et ceux présentés dans une langue autre que l'anglais ou le français.

1.5.2 Étude de cohorte rétrospective hors loi Jardé au CHU de Tours

Compte tenu du caractère rétrospectif, descriptif et donc non interventionnel de l'étude, des démarches réglementaires en concordance avec les études hors loi Jardé ont été entreprises. Cette cohorte a été constituée après accords de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) (**Annexe 1**) et du comité d'éthique (**Annexe 2**). De plus une information concernant la collecte des données a été faite auprès des patients, par affichage dans les locaux du CHRU conformément à la réglementation (**Annexe 3**).

L'identification des patients a été effectuée en sollicitant le centre de données cliniques (CDC) (demande n°D-2029). Une première étape a consisté en l'extraction des résultats de lactatémie veineuse ou artérielle de tous les individus pour lesquels au moins un dosage de lactate a été réalisé au CHRU, indépendamment de la cause sous-jacente de l'hyperlactatémie et chez qui un diagnostic d'hémopathie maligne a été posé.

Cette approche a permis d'identifier les patients éligibles. Le profil de distribution des lactatémies a été représenté, toutes causes d'hyperlactatémies confondues, selon le type d'hémopathie (**Figure 7**). Il n'existe pas de différence significative du profil de répartition des patients ayant une hyperlactatémie entre hémopathies lymphoïdes et myéloïdes ($p=0,796$), ni entre les différents sous types d'hémopathies ($p=0,796$).

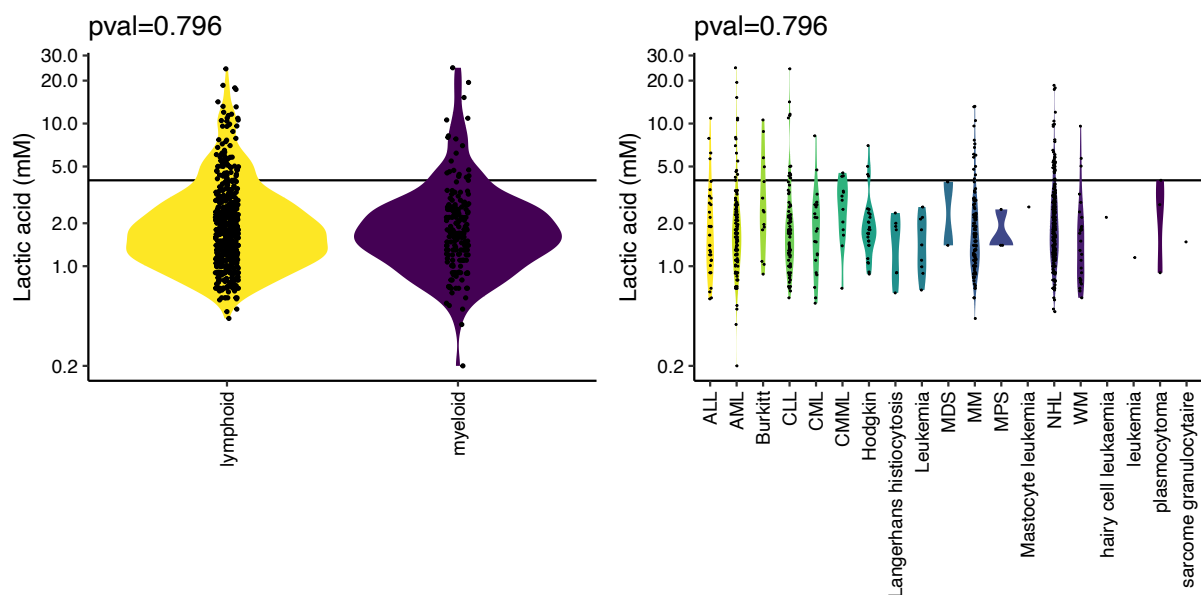


Figure 7. Répartition des patients ayant une hyperlactatémie, toutes étiologies confondues, en fonction du type d'hémopathie maligne.

ALL : acute lymphoid leukemia, AML : acute myeloid leukemia, CLL : chronic lymphocytic leukemia, CML : chronic myeloid leukemia, CMML : chronic myelomonocytic leukemia, MDS : myelodysplastic syndromes, MM : multiple myeloma, MPS : myeloproliferative syndromes, NHL : non Hodgkin lymphomas, WM : Waldenström's macroglobulinemia

Un *dot plot* permettant d'évaluer la distribution des lactatémies maximales de chaque patient présentant une hémopathie maligne et un *dot plot* représentant le nombre de patients en fonction du seuil choisi de lactatémie ont été réalisés (**Figure 8, Figure 9**). Par l'analyse de la distribution des patients, nous avons fait le choix de nous concentrer sur les résultats se situant au-dessus de 4 mmol/L. De plus, dans les hyperlactatémies d'origine dysoxique, une lactatémie supérieure ou égale à 4 mmol/L est considérée comme discriminante pour discerner les chocs septiques les plus graves⁵⁶.

Les dossiers des patients avec une lactatémie supérieure ou égale à 4 mmol/L ont été individuellement étudiés puis ceux avec une hyperlactatémie tumorale ont été inclus afin de recueillir leurs données d'intérêt.

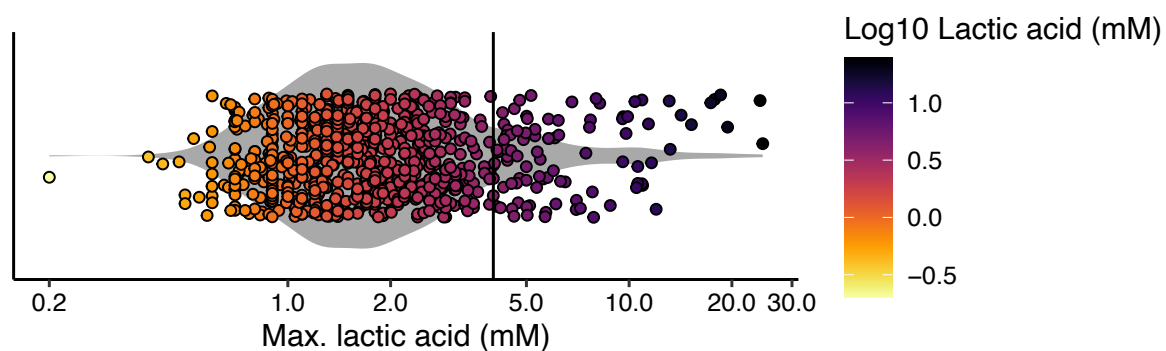


Figure 8. Violin et dot plot décrivant la distribution des lactatémies maximales de chaque patient présentant une hémopathie et au moins un dosage de lactate.

Le trait vertical représente le seuil fixé à 4 mmol/L.

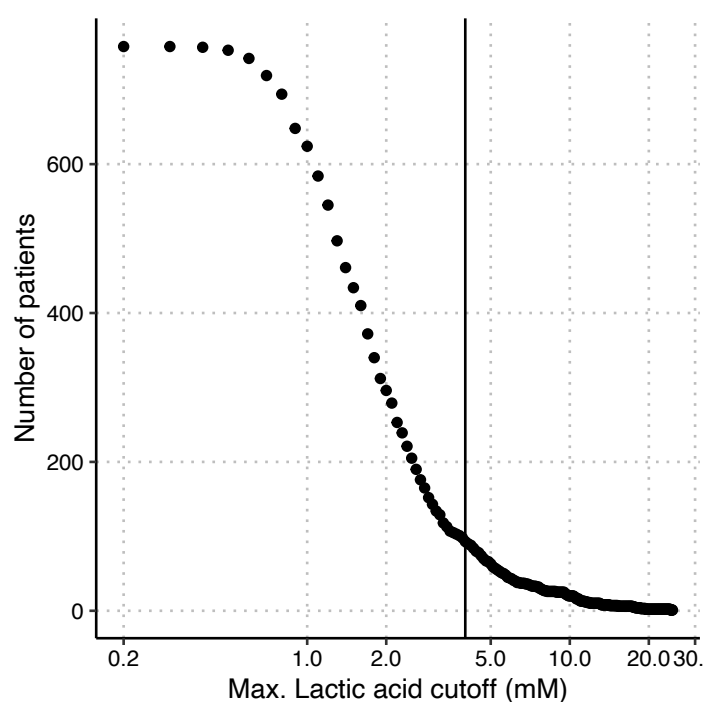


Figure 9. Dot plot du nombre de patients en fonction du seuil de la lactatémie.

En abscisse est représenté le choix d'une valeur seuil de sélection des patients selon la mesure max de lactatémie et en ordonnée le nombre de patients restants dans la cohorte après application de la valeur seuil. Le trait vertical représente le seuil à 4 mM.

2. Résultats au format article

Clémence LEBEGUE & Dr. Nicolas VALLET
Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire
2 Boulevard Tonnellé
37000 Tours, France
Phone: +33 2 47 47 37 12, Fax: + 33 2 47 47 38 11
E-mail : clemence.lebegue@etu.univ-tours.fr; nicolas.vallet@univ-tours.fr

October 26th, 2023

Dear Editor,

Please find herewith the following manuscript: **“Tumoral hyperlactatemia in hematological malignancies: a monocentric retrospective study and systematic review of the literature”** which we are honored to submit for publication as an original article in HemaSphere.

The preferential orientation of tumor cells metabolism towards aerobic glycolysis provides them with advantages in terms of survival and proliferation, and biologically manifests as tumor-associated hyperlactatemia in some patients. We report the results of a retrospective study and a systematic literature review which includes patients with hematologic malignancies and tumoral hyperlactatemia, demonstrating that tumoral hyperlactatemia could be a marker of aggressive disease.

This manuscript has not been published and is not under consideration for publication elsewhere. We have no conflicts of interest to disclose.

We look forward to the reviewer's comments and hope that this work will be found suitable for publication in HemaSphere.

Sincerely,

Clémence LEBEGUE, PharmD
Nicolas VALLET, MD, PhD

Tumoral hyperlactatemia in hematological malignancies: a tertiary care retrospective study and systematic review of the literature

Clémence Lebègue¹, Solène Castel², Noémie Ravallet³, Marjan Ertault de la Bretonnière¹, Olivia Dolléans⁴, Hélène Blasco⁵, Olivier Hérault^{3,6}, Emmanuel Gyan^{1,6}, Nicolas Vallet^{1,6}

1 Tours University Hospital, Department of Hematology and Cellular Therapy, Tours, France

2 Tours University Hospital, Department of Medical Information, Epidemiology and Health Economics, Tours, France

3 Tours University Hospital, Department of Biological Hematology, Tours, France

4 Blois Hospital, Department of Hematology and Oncology, Blois, France

5 Tours University Hospital, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Tours, France

6 Tours University, INSERM U1069, N2COx, groupe LNOx Tours, France

Keywords: hyperlactatemia, Warburg effect, cancer metabolism, hematological malignancies, prognosis

Running title: hematological malignancy and tumor hyperlactatemia, patient profile and outcome

Article type: Original article

Word count: abstract: 290 words; main text: 2775 words

Number of figures: 2, number of tables: 2

Supplementary file: yes

Corresponding author:

Nicolas Vallet, MD, PhD, Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, 2 Boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex 14, France, Tel: +33 2 47 47 37 12 16, Fax: +33 2 47 47 38 11.

nicolas.vallet@univ-tours.fr

Introduction

The most frequent and well-known cause of hyperlactatemia is linked to a mechanism of cellular and tissue hypoxia. However, there are numerous other causes of hyperlactatemia, including tumoral hyperlactatemia. In fact, tumor-induced hyperlactatemia is recognized and reported in the Woods and Cohen classifications as a cause of increased lactatemia²⁸.

Tumor cells energy metabolism has been shown to be rewired toward aerobic glycolysis resulting in an increased lactate^{33,34}. Aerobic glycolysis and lactate production confer advantages to tumor cells in terms of ATP generation, fatty acid synthesis, and the modulation of the tumor microenvironment, promoting cell proliferation and invasion^{33,43,49,50}.

We hypothesized that manifestation of higher rate of glycolysis in patients with hematological malignancies with tumoral hyperlactatemia may exhibit aggressive characteristics. Though, numerous case reports have been published demonstrating the existence of tumor-induced hyperlactatemia, particularly in patients with hematological malignancies, data are scarce regarding main characteristics and outcome of these patients remain unclear. We thus conducted a systematic review of reported cases and series and a control cohort from a tertiary care, Tours University Hospital (CHRU), to describe the clinical and biological characteristics of patients with tumor-induced hyperlactatemia at diagnosis or during follow-up for hematologic malignancies.

Materials and methods

Systematic review cohort

Literature search strategy and selection process

The MEDLINE database was exploited from 1964 to 2023. References and abstracts were extracted on April 1st, 2023. Articles were selected via the MEDLINE database using the following keyword strategy: '((myeloma) OR (leukemia) OR (leukaemia) OR (lymphoma) OR (myelodysplasia) OR (lymphoproliferative Syndrome) OR (pancytopenia) OR (Hodgkin)) AND ((lactic Acidosis) OR (hyperlactatemia) OR (hyperlactacidemia))'. Firstly, references were selected according to title and abstracts and classified as relevant or irrelevant. Secondly, eligibility was assessed through full text review and articles classified according to their inclusion or main reason for non-inclusion. We collected the following information: age, sex,

hemopathy, number of lines of treatment received, lactatemia, LDH level, glycemia, specific treatment instituted, response to treatment, and overall survival.

Eligibility

Articles were included with no limit on the publication date. Only English and French publications were included. Case reports meeting the following criteria were included: patients age above 18 years, with tumoral hyperlactatemia (i.e. hyperlactatemia that was not related to shock, hepatocellular failure or a possible iatrogenic cause), hematological disease, sufficient data to analyze. Case reports with following criteria were excluded: all articles that did not describe a case report (e.g., systematic reviews or clinical trials without individual data), those dealing with veterinary medicine, those not related to hematological malignancies, those with ambiguous causes of hyperlactatemia.

Cohort

Inclusion and exclusion criteria

Participants were included if they had any hematological malignancy, were aged above 18 years, and had at least one arterial or venous lactate levels greater than 4 mmol/L. Exclusion criteria consisted of individuals with non-tumoral hyperlactatemia, as hypoxia (hyperlactatemia type A), non-tumoral B1 hyperlactatemia like hepatocellular failure, those with drug-induced hyperlactatemia (type B2)⁵⁷, and anyone who refused data treatment.

Study variables and data collection methods

The first data extraction was carried out via the CHRU's clinical data center (CDC), using coding to select patients with a hematological disease and at least one lactatemia result. Data were collected from electronic patient records. They were recorded on a secure file after anonymization. The variables collected included the following: age, sex, comorbidities, type of hematological malignancy, disease stage, previous lines of treatment, LDH levels, lactate levels, blood glucose levels, initiation of specific treatment, duration of follow-up, response to treatment, and status at the last count.

Ethical Considerations

Study was registered according to French National Commission for Computing and Liberties (CNIL, 'lactate-hematology': C.H.R.U.'s data processing register under no. 2023 033). The Ethics Committee of the University Hospital of Tours approved the study (no. 2023 021).

Data Analysis

Descriptive statistics were reported as frequency and median with interquartile range (IQR) for categorical and continuous variables, respectively. Comparison of categorical variables were performed with Fisher exact test. Non-parametric Mann-Whitney-Wilcoxon and Kruskal-Wallis tests were performed to compare continuous variables. Survival analyzes were performed with Kaplan-Meier method. Data analysis was conducted with R language and environment.

Results

Systematic review cohort

The keyword strategy allowed the identification of 261 references from MEDLINE database. Among these references, 145 were excluded after reviewing the abstracts as they did not meet the inclusion criteria. The main reasons for exclusion were articles not directly related to malignant hematologic disorders (n=46), literature review articles (n=34), hyperlactatemia related to another mechanism (n=31), pediatrics (n=26), veterinary medicine (n=6), and phase 1 trials (n=2). After a thorough review of the 116 cases series or case reports, 65 references were included, allowing the recruitment of 70 patients. The primary criteria for exclusion after a full-text review were the discovery of non-tumoral hyperlactatemia (n=19) and missing data to conclude on the type of hyperlactatemia or the patient's outcome (n=15) (**Figure 1A**).

For these 70 patients, the distribution of lactate levels was more heterogeneous for lymphoid hematological disorders compared to myeloid hematological disorders, but this did not result in statistically significant difference ($p=0.125$) (**Figure 1B**). Except for DLBCL, all patients had a minimum lactate level of > 4 mmol/L. There was no significant difference in lactate levels based on different types of hematologic malignancies ($p=0.684$) (**Figure 1C**).

Table 1 summarizes the characteristics of the 70 patients identified within the 65 included references (**Supplementary material 1**). The sex ratio was 2.18, with a median age

of patients at 59 (interquartile range [IQR]: 47-68) years. Ninety percent of the included patients had a lymphoid hematological disorder, with the most common being DLBCL at 33%, followed by multiple myeloma (MM) and mantle cell lymphoma (MCL) at 8.6%, Burkitt lymphomas and acute lymphoblastic leukemia (ALL) at 7.1%. Among myeloid hematological disorders, acute myeloid leukemia (AML) accounts for 8.6%. Most of hematological disorders were at an advanced stage, with Ann Arbor stage IV in 88% of cases. Sixty-eight percent of tumor-related hyperlactatemia occurred at the time of diagnosis of the hematological disorder, while 32% occurred at relapse. The median follow-up duration was 28 (IQR: 12-105) days. Among the biological variables of interest, the median LDH levels were 1032 (IQR: 635-2454) UI/L, and the median lactate levels were 14 (IQR: 10-18) mmol/L. Acidosis is frequently associated with hyperlactatemia, with a median pH of 7.30 (IQR: 7.24-7.34).

The one-month event survival rate was 37% (95% confidence interval [CI]: 25-57). The median overall survival was 23 days (**Figure 1D**). The mortality rate was 79.3% (n=46). Among the 70 patients, 35 received specific treatment. Treatment responses were as follows: 48.6% (n=17) of patients experienced disease progression, 14.3% (n=5) had a partial response and 37.1% (n=13) had a complete response.

Retrospective cohort

Among the 93 patients with a lactate levels greater than 4 mmol/L, 68 cases of type A hyperlactatemia were found with a median lactate levels of 5.3 (IQR: 4.7-8.3) mmol/L; 13 cases of type B1 tumoral hyperlactatemia were found with a median lactate levels of 7.5 (IQR: 5.8-8.8) mmol/L, 3 cases of type B1 non-tumoral hyperlactatemia were found with a median lactate level of 4.3 (IQR: 4.3-4.7) mmol/L, and 3 cases of type B2 hyperlactatemia with a median lactate level of 4.8 (IQR: 4.5-8.4) mmol/L (**Supplementary Figure 1A**). A total of 13 patients were finally included after excluding cases of non-tumor-related hyperlactatemia (n=74) or those with insufficient data to confirm the cause of hyperlactatemia (n=4), as well as patients under the age of 18 (n=2) (**Figure 2A**).

The main clinical and biological characteristics of the 13 selected patients with hematologic malignancies and tumor-associated hyperlactatemia are detailed in the **Table 2**. For those 13 patients, the sex ratio was 3.3 (M/F), with a median age of 79 (IQR: 52-83) years. The most frequent malignant hematologic disorder was represented by high-grade

B-cell lymphoma (30.7%, n=4). Regarding prognosis scores, 53% (n=7) patients had a hematologic malignancy with a poor prognosis, and 53.8% (n=7) patients were included at time of relapse. and the median follow-up duration was 12 (IQR: 5-1961) days. Among the biological variables of interest, the median LDH levels were 1592 (IQR: 963-5373) UI/L, and the median lactate levels were 7.5 (IQR: 5.8-8.8) mmol/L.

The median overall survival was 15 (IQR: 5-1961) days and overall survival at one month was 34% (95%CI: 16-76) (**Figure 2B**). The mortality rate was 69.2% (n=9).

Among the 13 patients, 9 received a specific treatment. In the entire patient cohort 7.7% (n=1) achieved a partial response under treatment, 7.7% (n=1) maintained a stable disease state under treatment, 15.4% (n=2) attained a complete response under treatment and 69.2% (n=9) experienced disease progression of which 5 patients despite treatment (**Table 2 and Figure 2C**).

Among those 9 who received treatment, 6 had multiple lactate measures (**Figure 2D and Supplementary Figure 1B**). Among these 6 patients, a reduction in lactate levels was observed for 5, following corticosteroid and chemotherapy administration. Considering day 0 (D0) as the day of first elevated lactate levels, patient 8 received 90 mg of methylprednisolone on day 1 (D1), which was associated with a reduction in lactate levels from 5.9 mmol/L to 2.8 mmol/L on D2. By D4, lactate levels had returned to 5.49 mmol/L. Subsequently, he received chemotherapy on D5, resulting in another decrease in lactate levels on D6, reaching 2.4 mmol/L. For patient 7, a similar outcome was observed: from D0 to D1, lactate levels increased from 7.7 mmol/L to 10.5 mmol/L without treatment. Subsequently, the patient received 100 mg of methylprednisolone followed by the first cycle of Rituximab-Cyclophosphamide-Doxorubicin-Oncovin-Prednisone (R-CHOP) on D2, leading to an immediate and sustained reduction in lactate levels to 1.7 mmol/L on D6. Patient 12 exhibited an elevation in lactate levels from 6.6 mmol/L to 15 mmol/L in the absence of treatment between D0 and D4, followed by a reduction in lactate levels following the administration of 40 mg of dexamethasone on D4. By D5, lactate levels had decreased to 5.5 mmol/L (**Figures 2C and 2D**). For patient 1, who had already been treated with Idelalisib without interruption, and who received a dose of methylprednisolone from D0, a transient regression in blood lactate levels from 5.6 to 3.1 mmol/L was observed, followed by a rebound from D4. For patient 6, who received a dose of methylprednisolone at D0, lactatemia decreased only slightly, from 7.47 to 7.00 mmol/L between D0 and D1. Finally, for patient 4, we observed an increase in lactate levels from 8.4 to 8.8 mmol/L between D0 and D7 despite

methylprednisolone treatment started at D0. For patients 9, 10 and 11, lactatemia progressed in the absence of treatment (**Supplementary Figure 1B**).

There was no significant correlation found between blood glucose levels and lactate levels ($p=0.368$), nor between LDH levels and lactate levels ($p=0.159$) (**Supplementary Figure 1C**).

Discussion

In a tertiary care center retrospective cohort and systematic review, we report high rate of mortality which suggest that tumoral hyperlactatemia is a marker of hematologic malignancy aggressiveness.

These studies highlight an excessive mortality rate of 79.3% for patients in the systematic review and 69% for patients in the cohort, along with a median overall survival of 23 and 15 days, respectively. The one-month overall survival rate following the event was 37% and 34%. As an indicative reference, the overall one-year survival rate for diffuse large B-cell lymphoma, across all stages, is 91% when diagnosed at the age of 50 and 76% when diagnosed at the age of 70⁵⁸. The overall four-year survival rate for a DLBCL with an R-IPI score of 4 or 5 is 55%²².

In terms of response to chemotherapy treatment, tumoral hyperlactatemia appears to be associated with patients exhibiting a high rate of progression, as it affects 48.6% of patients in the case review and 69.2% of patients in the retrospective cohort at CHRU. As an indicative reference, in the LNH-98.5 trial, a study comparing CHOP versus R-CHOP in DLBCL patients, the progression rate of patients treated with R-CHOP was 9%⁵⁹.

Tumoral hyperlactatemia was primarily found in lymphoid hematologic malignancies. Among lymphoid hematologic malignancies, high-grade B-cell lymphomas are the most common, comprising 42.9% of all hematologic malignancies in the systematic review and 53% in the cohort. We propose three hypotheses to explain this observation. First, lymphomas are located directly in contact with the venous circulation, as the tumor masses are vascularized, and, therefore, tumor lactates may directly be released into the bloodstream. This is in contrast to myelomas and acute leukemias, where tumor cells are located in the bone marrow. Second, this could be explained by an inflammatory phenomenon, as lymphomas are associated with significant and chronic stimulation of inflammatory

mediators. In this inflammatory context, Khan et al. reported that inflammatory mediators such as TNF α and IL-18 promote aerobic glycolysis⁶⁰. Finally, compared to lymphoid cells, tumor cells of myeloid origin, particularly AML blasts, might rely on different energy metabolism. Previous works have shown that in the majority of AML there is no increase in aerobic glycolysis⁶¹. Leukemic stem cells are functionally characterized by low levels of reactive oxygen species, explained by reduced oxidative phosphorylation activity without compensatory in glycolysis⁶². *In vitro*, disrupted mitochondrial respiratory chain by n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) leads to increased glycolysis and cell death⁶³. On the contrary, lymphoid cells are known to rely on glycolysis, notably when they pass from the quiescence stage to activation and proliferation via the B-cell receptor (BCR) or T-cell receptor (TCR) stimulation^{64,65}.

Furthermore, until now, lactates have been measured only in serum. Since lactate is produced by the tumor cell, it would be interesting to measure it directly in the environment where the tumor cells are located, especially at the marrow level, for acute leukemias and multiple myelomas. This would likely improve sensitivity and provide a more accurate evaluation of tumor energy metabolism activity. Studies like those by Eman et al. have already demonstrated the feasibility of measuring lactates in bone marrow⁶⁶. Regarding lymphomas, it appears more challenging to measure lactate concentration directly within lymph node or affected organ tissues via biopsy. However, the research by Hyun Kyung et al. demonstrates an interesting correlation between increase blood lactate levels and decrease in cerebral uptake of 18-FDG on PET scans in patients diagnosed with non-Hodgkin lymphomas⁶⁷.

Initiation of specific hematologic disorder treatment was associated with lower lactate levels for the 3 patients for whom data were available for monitoring lactate levels after specific treatment in the Tours cohort. Despite lactate regression under corticosteroid and chemotherapy treatment, 2 died from disease progression. This observation provides additional support for lactate production by the tumor cell, as targeted treatment of the hematological disease leads to a reduction in lactate levels.

Tumoral hyperlactatemia is supposed to be the consequence of a preferential shift in the metabolism of tumor cells towards aerobic glycolysis^{33,34,68}. This metabolic pathway provides numerous advantages to tumor cells in terms of energy production, precursor molecules for lipid synthesis, and modulation of anti-tumor immunity in their favor^{33,43,45–48}. However, not all patients with malignant hematologic disorders exhibit hyperlactatemia. The

results from the retrospective cohort indicate that tumoral hyperlactatemia predominantly occurs in relapsed patients, at 53.8%. However, this finding is not consistent with the literature review, where only 32% of patients are in the relapsed stage. Regarding the potential association of hyperlactatemia with an unfavorable prognostic score for the hematologic disorder, it is noteworthy that 63.7% of patients in the cohort had unfavorable prognostic scores, though this parameter is not available for the case review due to data limitations.

In the context of biases and limitations in these studies, the retrospective study design results in a lack of data, primarily for the prognostic score data concerning the systematic review of case reports. This observation is also applicable to the monitoring of lactate levels, whether the patient receives specific treatment for their hematologic malignancies or not, for both studies. This might be explained by the fact that lactate measurements were conducted solely in patients who exhibited symptomatic hyperlactatemia, with respiratory distress and metabolic acidosis. Indeed, routine blood lactate testing is not part of the standard assessment for hematologic disorders. In addition, lactate levels are not routinely measured presents a challenge in understanding the true distribution of tumor-associated hyperlactatemia among hematology patients.

Tumoral hyperlactatemia primarily occurred in B-cell lymphoid hematological malignancies and was associated with early mortality and poor response to chemotherapy. It might be valuable to measure lactate levels during the diagnostic evaluation and at relapse in hematologic disorders to refine survival and treatment response data for patients with tumoral hyperlactatemia.

Tumoral hyperlactatemia was associated with an aggressive hematologic malignancy profile. However, it is a rare manifestation in hematologic malignancies. Prospective and systematic assessment of peripheral blood lactates might provide insights in hematological diseases and patients associated with this phenomenon. This clinico-biological manifestation provides a unique opportunity to decipher whether the aggressive profile of a cancer can be explained by its altered metabolic profile.

Figures legends

Figure 1: Key findings regarding the systematic review of these reports and case series, flow chart of article selection, distribution of lactate levels by hematological disorders, and overall survival.

(A) Flow diagram of case reports selection. (B) Violin plot depicting maximum lactate levels distribution according lymphoid or myeloid origin of hematological malignant cell. (C) Violin plot showing lactate levels distribution based on the subtype of hematological malignancy. (D) Kaplan-Meier curve illustrating overall survival of patients included in the case report review, starting from the occurrence of the 'hyperlactatemia' event. P-values were computed with non-parametric Mann-Whitney-Wilcoxon and Kruskal-Wallis tests.

Figure 2: Key findings regarding the retrospective cohort of patients from the University Hospital Center (CHRU), patient selection flowchart, overall survival, swimmer plot depicting lactate levels' evolution per patient, and individual lactate level plot.

(A) Flow chart of patients selection. (B) Kaplan-Meier curve depicting overall survival of included patients starting from the occurrence of the 'hyperlactatemia' event. (C) Swimmer plot illustrating the variations of lactate levels over time. Each gray horizontal line represents one of the 10 patients in the cohort for whom multiple lactate levels were available. Each colored circle show lactate measurements with size and the color relative to lactate level. The treatments received by the included patients are shown on the swimmer plot. The numbers 90, 100, 80, 213, and 60 correspond to the mg dose of corticosteroids received in prednisone equivalents. CE: Carboplatin-Etoposide; CHOP: Cyclophosphamide-Doxorubicin-Oncovin-Prednisone; COP: Cyclophosphamide-Oncovin-Prednisone. (D) Individual plots for patients 8, 7, and 12. Lactate level follow-up over time, and the treatment received.

Table 1. Patient characteristics from the systematic review of case reports

Patients (n=70)	
Gender n (%)	
Male	48 (69%)
Female	22 (31%)
Age (years)	
Median (IQR)	59 (47-68)
Diagnosis1 n (%)	
Lymphoid	63 (90%)
Myeloid	7 (10%)
Diagnosis2 n (%)	
Burkitt	5 (7.1%)
DLBCL	23 (33%)
Hodgkin	4 (5.7%)
IVLBCL	2 (2.9%)
ALL	5 (7.1%)
AML	6 (8.6%)
CLL	2 (2.9%)
CMMML	1 (1.4%)
NHL	2 (2.9%)
Tcell lymphoma	4 (5.7%)
MCL	6 (8.6%)
FL	1 (1.4%)
LBL	2 (2.9%)
PBL	1 (1.4%)
MM	6 (8.6%)
Stage n (%)	
II	1 (2.2%)
III	3 (6.5%)
IV	42 (91,3%)
Unknown or not applicable	24
Status n (%)	
At diagnosis	47 (68%)
At relapse	22 (32%)
Unknown	1
Previous treatment n (%)	
0	47 (68%)
1	14 (20%)
2	4 (5.8%)
3	4 (5.8%)
Unknown	1
LDH (U/L)	
Median (IQR)	1032 (635-2454)
Unknown	30
Blood lactate level (mmol/L)	
Median (IQR)	14 (10-18)
pH	
Median (IQR)	7.30 (7.24-7.34)
Unknown	13
Follow-up period (days)	
Median (IQR)	28 (12-105)
Unknown	31

IQR: Interquartile range. DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, IVLBCL: Intravascular large B-cell lymphoma, ALL: Acute lymphoblastic leukemia, AML: acute myeloid leukemia, CLL: Chronic lymphocytic leukemia, CMMML: Chronic myelomonocytic leukemia, NHL: non-Hodgkin lymphoma (no data available for better classification), MCL: mantle cell lymphoma, FL: Follicular lymphoma, LBL: Lymphoblastic lymphoma, PBL: Plasmablastic lymphoma, MM: multiple myeloma. Stages II,III,IV correspond to those in the Ann Arbor classification for lymphomas⁶⁹. Previous treatment corresponds to the number of treatment lines received before the occurrence of the 'hyperlactatemia' event

Table 2. Characteristics of included patients in the retrospective cohort

Patient	Age (years)	Gender	Charlson comorbidity index	Diagnosis			Stage	Previous treatment	Prognostic score	Lactatemia max (mmol/L)	LDH max (U/L)	Glycemia min (g/L)	Specific treatment initiated	Treatment response or evolution	Follow up (days)	Status at last follow up
1	85	M	6	lymphoid	NHL	MZL	IV	3	HPLLs 2	5,6	1124	0,7	yes	SD	11	death
2	36	M	3	lymphoid	NHL	Burkitt	IV	0	IPI 3	5,76	1592	0,9	yes	CR	2072	alive
3	78	M	6	lymphoid	NHL	DLBCL no GC	IV	0	IPI 4	6,5	802	4,6	yes	PR	2176	alive
4	80	M	7	lymphoid	NHL	DLBCL GC	IV	0	IPI 4	8,8	7092	1,19	yes	PD	8	alive
5	83	F	6	lymphoid	NHL	DLBCL	IV	1	IPI 5	4,5	529	2,5	yes	PD	20	death
6	82	M	7	lymphoid	NHL	MCL	IV	0	MIPI hight	7,3	4743	1,21	yes	PD	3	death
7	44	M	2	lymphoid	NHL	ALK- ALCL	na	0	IPI 2	10,5	6003	1,6	yes	CR	1961	alive
8	57	M	6	lymphoid	NHL	ALK- ALCL	IV	0	IPI 3	6	2981	1,98	yes	PD	3676	death
9	84	F	7	lymphoid	NHL	SS	IV	4	na	24	1433	1,73	no	PD	2	death
10	79	M	8	lymphoid	NHL	SLL	IV	3	na	24	7195	0,5	no	PD	2	death
11	88	M	5	lymphoid	MM	IgG lambda	na	1	ISS1	6,8	na	9,4	no	PD	12	death
12	69	M	5	lymphoid	MM	IgG kappa	na	1	RISS 3	15	798	0,95	yes	PD	5	death
13	54	F	3	myeloid	AML	AML	na	2	intermediate	7,8	na	1,86	no	PD	15	death

M: male, F: female

NHL: non-Hodgkin lymphoma, MM: multiple myeloma, AML: acute myeloid leukemia, ALK-ALCL: ALK negative anaplastic large cell lymphoma, DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, MZL: marginal zone lymphoma, MCL: mantle cell lymphoma, SS: Sezary syndrome, SLL: small lymphocytic lymphoma.

Na: No available or not applicable.

Stage: For NHL, it's according Ann Arbor stade⁶⁹.

Prognostic score: For MZL we use the recommended HPLLs score⁷⁰, for Burkitt lymphoma and DBLCL we use the IPI score², for MCL we use MIPI score²⁴, for myeloma we use ISS or RISS scores⁷¹, and for AML it's 2017 ELN classification⁷².

Treatment received according to patient: #1: one dose of methylprednisone 60 mg and continuation of Idelalisib; #2: Cyclophosphamide-Oncovin-Prednisone (COP) then Rituximab-Cyclophosphamide-Oncovin-Prednisone-Doxorubicine-Méthotrexate (R-COPADEM), #3: COP, #4: 80 mg methylprednisolone then COP, #5: COP, #6: methylprednisolone 80 mg, #7: methylprednisolone 100 mg then Cyclophosphamide-Doxorubicine-Oncovin-Prednisone (CHOP), #8: methylprednisolone 90 mg and Etoposide-Endoxan, #12: Dexamethasone 40 mg(213 mg equivalent prednisone), 9-10-11-13: no treatment initiated.

Treatment response: SD: stable disease, CR: complete response, PR: partial response, PD: progressive disease.

Figure 1

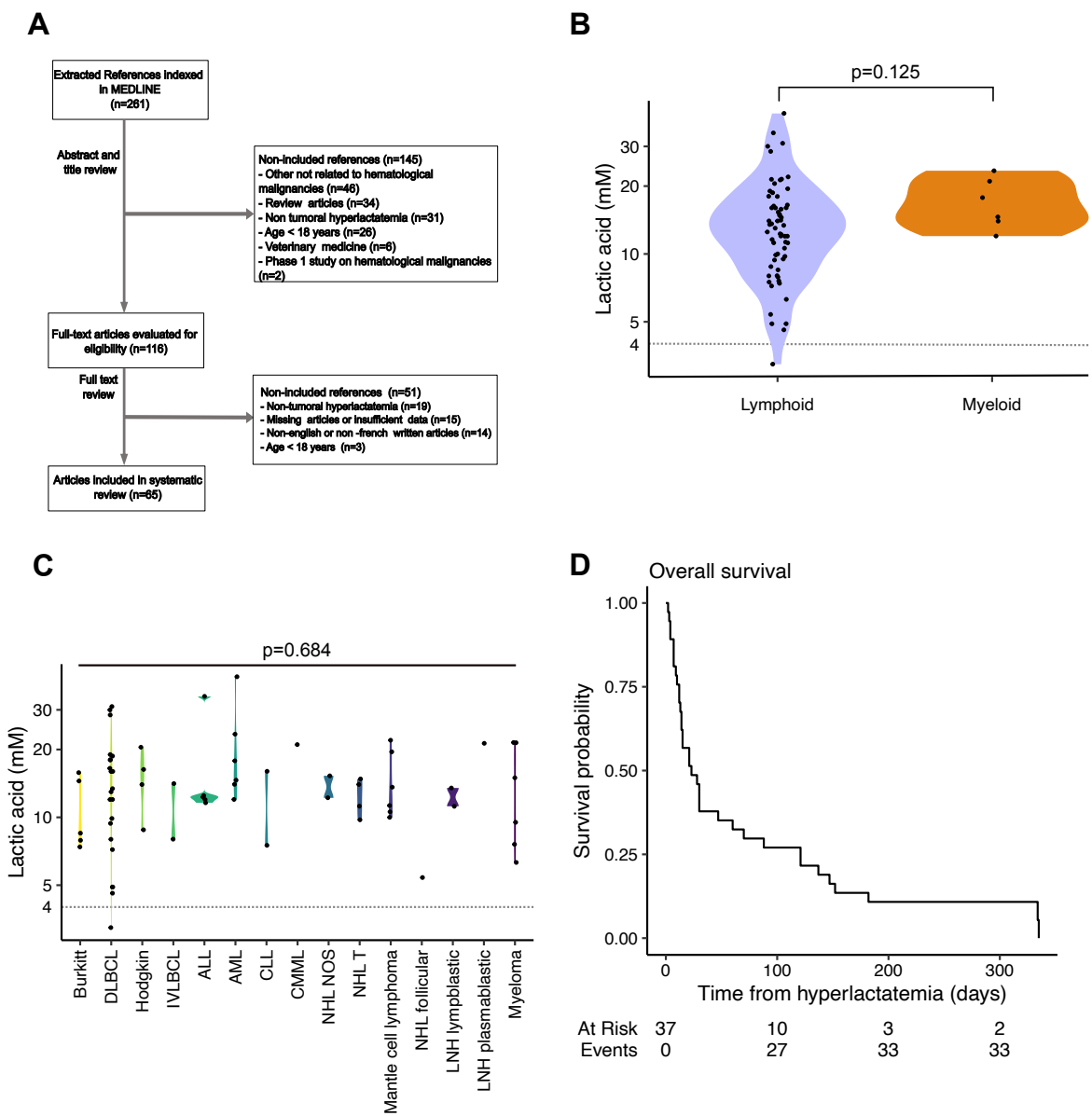
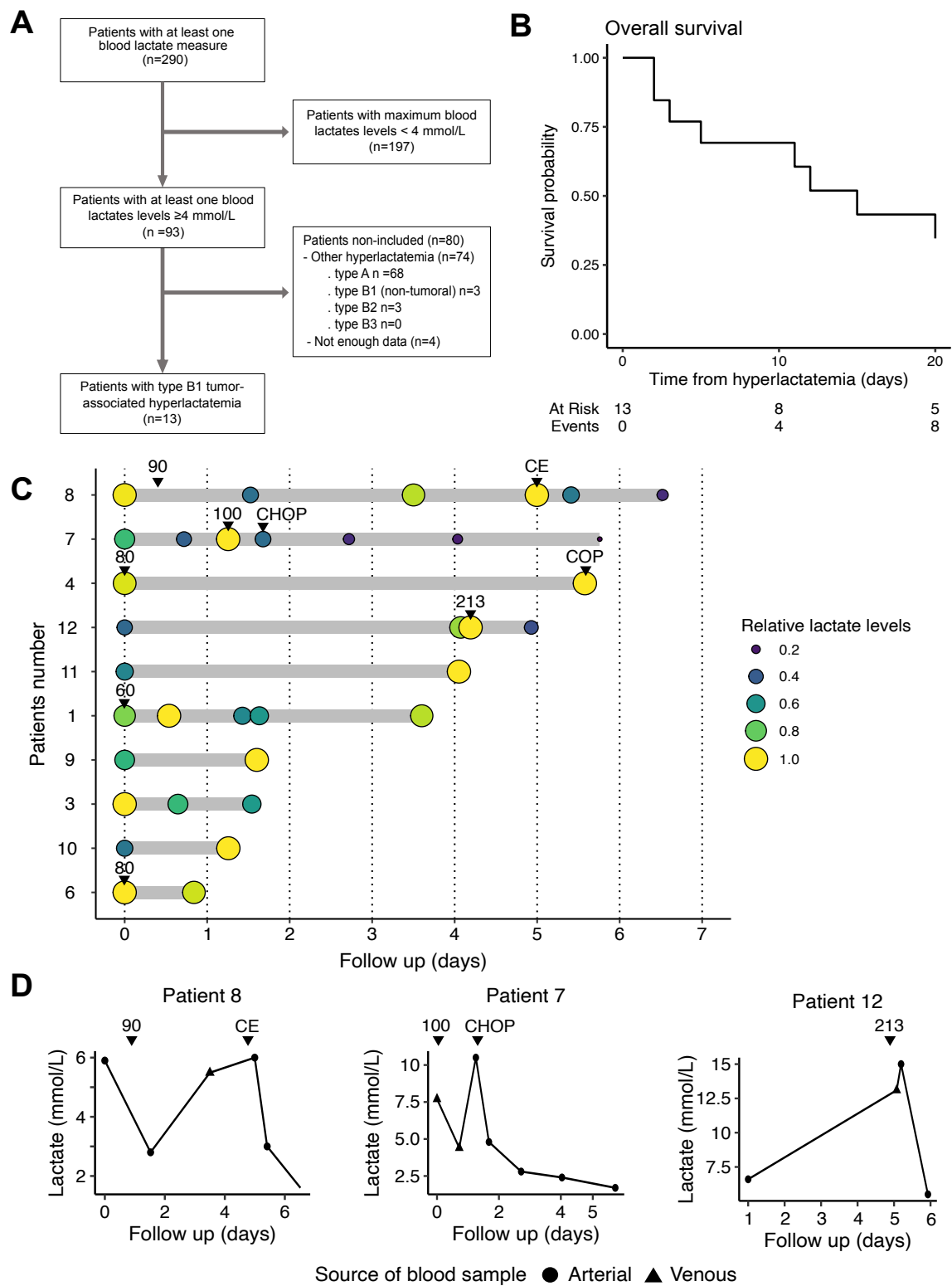


Figure 2



Supplementary materials

References used to systematic review of case reports and cases series

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(1):16. doi:[10.1186/1752-1947-9-16](https://doi.org/10.1186/1752-1947-9-16)

Lee HS, Kim HJ, Choi S, et al. A case of type B lactic acidosis in acute leukemia. *Yonsei Med J.* 2010;51(3):460-462. doi:[10.3349/ymj.2010.51.3.460](https://doi.org/10.3349/ymj.2010.51.3.460)

Tang P, Perry AM, Akhtari M. A Case of Type B Lactic Acidosis in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* 2013;13(1):80-82. doi:[10.1016/j.clml.2012.07.005](https://doi.org/10.1016/j.clml.2012.07.005)

Chang H, Shuai X, Ma HB, Liu T. A case report of acute lymphoblastic leukemia complicated by lactic acidosis. *Int J Hematol.* 2010;92(3):538-541. doi:[10.1007/s12185-010-0685-7](https://doi.org/10.1007/s12185-010-0685-7)

Hwang CS, Hwang DG, Aboulafia DM. A Clinical Triad with Fatal Implications: Recrudescence of Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Presenting in the Leukemic Phase with an Elevated Serum Lactic Acid Level and Dysregulation of the TP53 Tumor Suppressor Gene - A Case Report and Literature Review. *Clin Med Insights Blood Disord.* 2021;14:2634853521994094. doi:[10.1177/2634853521994094](https://doi.org/10.1177/2634853521994094)

Zhang S, Wang BJ, Chen XL, Xiong H. A rare case of B-cell lymphoma characteristic of persistent lactic acidosis, hypoglycemia, and dyslipidemia in the emergency department. *World J Emerg Med.* 2022;13(6):488-491. doi:[10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.100](https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.100)

Chan KH, Prabhakar L, Al-Radideh O, Okwesili B, Are G, Shaaban H. A Rare Case of Severe Lactic Acidosis in a Patient With Mantle Cell Lymphoma. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211034040. doi:[10.1177/23247096211034040](https://doi.org/10.1177/23247096211034040)

Sayyed AH, Aleem A, Al-Katari MS, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia Presenting with Liver Infiltration and Severe Lactic Acidosis. *Am J Case Rep.* 2018;19:453-457. doi:[10.12659/ajcr.907383](https://doi.org/10.12659/ajcr.907383)

Yun S, Walker CN, Vincelette ND, Anwer F. Acute renal failure and type B lactic acidosis as first manifestation of extranodal T-cell lymphoblastic lymphoma. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014205044. doi:[10.1136/bcr-2014-205044](https://doi.org/10.1136/bcr-2014-205044)

Diab K, Knox KS, Hage CA. An 81-year-old man with lactic acidosis, refractory hypoglycemia, and lymphocytosis. *Chest.* 2008;133(1):306-310. doi:[10.1378/chest.07-1130](https://doi.org/10.1378/chest.07-1130)

Sanivarapu R, Upadrista PK, Otero-Colon J, et al. An Oncological Emergency: Severe Type B Lactic Acidosis From Warburg Effect in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Cureus.* 2022;14(7):e26557. doi:[10.7759/cureus.26557](https://doi.org/10.7759/cureus.26557)

Gkoufa A, Georgakopoulou VE, Lakiotaki E, Cholongitas E. An Unusual Presentation of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cureus.* 2022;14(1):e20927. doi:[10.7759/cureus.20927](https://doi.org/10.7759/cureus.20927)

Ohtsubo K, Imamura R, Seki R, et al. Blastoid variant of mantle cell lymphoma with lactic acidosis: a case report. *Int J Hematol*. 2004;80(5):428-431. doi:[10.1532/ijh97.04069](https://doi.org/10.1532/ijh97.04069)

Looyens C, Giraud R, Neto Silva I, Bendjelid K. Burkitt lymphoma and lactic acidosis: A case report and review of the literature. *Physiol Rep*. 2021;9(4):e14737. doi:[10.14814/phy2.14737](https://doi.org/10.14814/phy2.14737)

Glasheen JJ, Sorensen MD. Burkitt's lymphoma presenting with lactic acidosis and hypoglycemia - a case presentation. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(2):281-283. doi:[10.1080/10428190400016723](https://doi.org/10.1080/10428190400016723)

Garg M, Lee BE, McGarry K, Mangray S, Castillo JJ. CD20-negative diffuse large B-cell lymphoma presenting with lactic acidosis. *American Journal of Hematology*. 2015;90(3):E49-E50. doi:[10.1002/ajh.23904](https://doi.org/10.1002/ajh.23904)

Roth GJ, Porte D. Chronic lactic acidosis and acute leukemia. *Arch Intern Med*. 1970;125(2):317-321.

Goyal I, Ogbuah C, Chaudhuri A, Quinn T, Sharma R. Confirmed Hypoglycemia Without Whipple Triad: A Rare Case of Hyper-Warburgism. *J Endocr Soc*. 2021;5(1):bvaa182. doi:[10.1210/jendso/bvaa182](https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa182)

Kuo CY, Yeh ST, Huang CT, Lin SF. Diffuse large B-cell lymphoma presenting with type B lactic acidosis and hemophagocytic syndrome. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2014;30(8):428-429. doi:[10.1016/j.kjms.2013.10.001](https://doi.org/10.1016/j.kjms.2013.10.001)

Tanios G, Aranguren IM, Goldstein JS, Patel CB. Diffuse large B-cell lymphoma: A metabolic disorder? *Am J Case Rep*. 2013;14:518-525. doi:[10.12659/ajcr.889580](https://doi.org/10.12659/ajcr.889580)

Prokesch BC, Shiloh MU. EBV-driven HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma causing profound lactic acidosis. *Blood*. 2014;124(6):842. doi:[10.1182/blood-2014-04-567743](https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-567743)

Chen M, Kim TY, Pessegueiro AM. Elevated lactate levels in a non-critically ill patient. *JAMA*. 2015;313(8):849-850. doi:[10.1001/jama.2014.14074](https://doi.org/10.1001/jama.2014.14074)

He YF, Wei W, Sun ZM, et al. Fatal lactic acidosis and hypoglycemia in a patient with relapsed natural killer/T-cell lymphoma. *Adv Ther*. 2007;24(3):505-509. doi:[10.1007/BF02848772](https://doi.org/10.1007/BF02848772)

Dogan E, Erkoc R, Sayarlioglu H, Alici S, Dilek I, Alici O. Fatal lactic acidosis due to leukemic transformation in a patient with non-Hodgkin's lymphoma: case report. *Adv Ther*. 2005;22(5):443-446. doi:[10.1007/BF02849863](https://doi.org/10.1007/BF02849863)

Thakur V, Sander G, Rab ST. Hodgkin's disease and lactic acidosis. *Nephron*. 2001;88(3):276-277. doi:[10.1159/000046003](https://doi.org/10.1159/000046003)

Elhomisy GC, Eranki V, Albert SG, 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(12):4311-4316. doi:[10.1210/jc.2012-2327](https://doi.org/10.1210/jc.2012-2327)

Englert P, Levy S, Vekemans M, De Wilde V. Intravascular lymphoma presenting with hypoxaemia, platypnoea and lactic acidosis. *BMJ Case Rep.* 2021;14(6):e241067. doi:[10.1136/bcr-2020-241067](https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241067)

Ziegler C, Volkov L, Marnai R, et al. Lactic acidosis and hypoglycemia as markers of disease progression of multiple myeloma: A case report. *EJHaem.* 2021;2(3):539-544. doi:[10.1002/jha2.176](https://doi.org/10.1002/jha2.176)

Makino H, Noda K, Inagaki Y, et al. Lactic acidosis and hypoglycemia associated with acute leukemia. *Jpn J Med.* 1985;24(3):257-262. doi:[10.2169/internalmedicine1962.24.257](https://doi.org/10.2169/internalmedicine1962.24.257)

Hamada T, Kaku T, Mitsu S, Morita Y, Ohno N, Yamaguchi H. Lactic Acidosis and Hypoglycemia in a Patient with Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma due to the Warburg Effect. *Case Rep Oncol.* 2020;13(2):1047-1052. doi:[10.1159/000509510](https://doi.org/10.1159/000509510)

Durig J, Fiedler W, de Wit M, Steffen M, Hossfeld DK. Lactic acidosis and hypoglycemia in a patient with high-grade non-Hodgkin's lymphoma and elevated circulating TNF-alpha. *Ann Hematol.* 1996;72(2):97-99. doi:[10.1007/BF00641317](https://doi.org/10.1007/BF00641317)

Nadiminti Y, Wang JC, Chou SY, Pineles E, Tobin MS. Lactic acidosis associated with Hodgkin's disease: response to chemotherapy. *N Engl J Med.* 1980;303(1):15-17. doi:[10.1056/NEJM198007033030104](https://doi.org/10.1056/NEJM198007033030104)

Ishibashi M, Kimura N, Kawara T, Morioka E, Hisano S, Okumura M. Lactic acidosis complicating adult T-cell leukemia: report of two cases. *European Journal of Haematology.* 1993;50(2):122-123. doi:[10.1111/j.1600-0609.1993.tb00152.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1993.tb00152.x)

Young H, Singh S, Greystoke BF, Willert RP. Lactic acidosis expediting a diagnosis of acute lymphoblastic leukaemia. *BMJ Case Rep.* 2009;2009:bcr02.2009.1601. doi:[10.1136/bcr.02.2009.1601](https://doi.org/10.1136/bcr.02.2009.1601)

Mizock BA, Glass JN. Lactic acidosis in a patient with multiple myeloma. *West J Med.* 1994;161(4):417-418.

Vandermolen LA, Swain S, Longo DL. Lactic Acidosis in Lymphoma: Prompt Resolution of Acidosis With Therapy Directed at the Lymphoma. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 1988;80(13):1077-1078. doi:[10.1093/jnci/80.13.1077](https://doi.org/10.1093/jnci/80.13.1077)

Caspar CB, Oelz O. Lactic acidosis in malignant lymphoma. *The American Journal of Medicine.* 1991;91(2):197-198. doi:[10.1016/0002-9343\(91\)90015-P](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90015-P)

Bergin C, Pilkington R, McCreary C, Mulcahy F, Crowley V. Lactic acidosis, non-Hodgkins lymphoma and the acquired immunodeficiency syndrome. *Genitourin Med.* 1994;70(2):148-149. doi:[10.1136/sti.70.2.148](https://doi.org/10.1136/sti.70.2.148)

Mohammed TJ, Gosain R, Sharma R, Torka P. Lactic acidosis: a unique presentation of diffuse large B-cell lymphoma. *BMJ Case Rep.* 2019;12(10):e230277. doi:[10.1136/bcr-2019-230277](https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230277)

- Nakagawa N, Yamazaki M. Leukemic phase as the initial presentation of ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma complicated by lactic acidosis. *Clin Case Rep*. 2023;11(2):e6948. doi:[10.1002/ccr3.6948](https://doi.org/10.1002/ccr3.6948)
- McKay JW, Delbeke D, Sandler MP. Lymphoma and Lactic Acidosis. *Clinical Nuclear Medicine*. 2017;42(5):371. doi:[10.1097/RLU.0000000000001596](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001596)
- Doolittle GC, Wurster MW, Rosenfeld CS, Bodensteiner DC. Malignancy-induced lactic acidosis. *South Med J*. 1988;81(4):533-536. doi:[10.1097/00007611-198804000-00034](https://doi.org/10.1097/00007611-198804000-00034)
- Wainer RA, Wiernik PH, Thompson WL. Metabolic and therapeutic studies of a patient with acute leukemia and severe lactic acidosis of prolonged duration. *The American Journal of Medicine*. 1973;55(2):255-260. doi:[10.1016/0002-9343\(73\)90177-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(73)90177-0)
- Ustun C, Fall P, Szerlip HM, et al. Multiple myeloma associated with lactic acidosis. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(12):2395-2397. doi:[10.1080/1042819021000040116](https://doi.org/10.1080/1042819021000040116)
- 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(10):e6296. doi:[10.1002/ccr3.6296](https://doi.org/10.1002/ccr3.6296)
- Arif H, Zahid S, Kaura A. Persistent Lactic Acidosis: Thinking Outside the Box. *Cureus*. 2018;10(5):e2561. doi:[10.7759/cureus.2561](https://doi.org/10.7759/cureus.2561)
- Scheerer PP, Pierre RV, Schwartz DL, Linman JW. Reed-sternberg-cell leukemia and lactic acidosis; unusual manifestations of hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1964;270:274-278. doi:[10.1056/NEJM196402062700603](https://doi.org/10.1056/NEJM196402062700603)
- He Y, Ong J, Ong S. Refractory Lactic Acidosis and an Approach to its Management - A Case Report. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2019;5(2):60-65. doi:[10.2478/jccm-2019-0010](https://doi.org/10.2478/jccm-2019-0010)
- Carson L, Johnston A, Follows GA, Santarsieri A. Relapsed mantle cell lymphoma presenting with lactic acidosis and hypoglycemia: A case report. *Clin Case Rep*. 2023;11(1):e6838. doi:[10.1002/ccr3.6838](https://doi.org/10.1002/ccr3.6838)
- Chan FH, Carl D, Lyckholm LJ. Severe lactic acidosis in a patient with B-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Case Rep Med*. 2009;2009:534561. doi:[10.1155/2009/534561](https://doi.org/10.1155/2009/534561)
- Ghrewati M, Manji F, Modi V, Chandran C, Maroules M. Severe Metabolic Acidemia in a Patient with Aleukemic Leukemia. *Case Rep Nephrol*. 2018;2018:1019034. doi:[10.1155/2018/1019034](https://doi.org/10.1155/2018/1019034)
- Scott JH, Bains APS, Lindsay TD, Zhao X, Bromberg ME. Severe Type B Lactic Acidosis in a Rare and Aggressive HIV-Related Lymphoma. *Case Rep Crit Care*. 2019;2019:4642925. doi:[10.1155/2019/4642925](https://doi.org/10.1155/2019/4642925)
- Salcedo Betancourt JD, Garcia Valencia OA, Becerra-Gonzales VG, et al. Severe type-B lactic acidosis in a patient with bilateral renal Burkitt's lymphoma. *Clin Nephrol Case Stud*. 2021;9:49-53. doi:[10.5414/CNCS110123](https://doi.org/10.5414/CNCS110123)

Mase H, Ogawa Y, Takeuchi J, Genda Y, Ichiba S, Sakamoto A. Successful Intensive Care Treatment of Severe Lactic Acidosis and Tumor Lysis Syndrome Related to Intravascular Lymphoma. *J Nippon Med Sch*. 2020;87(1):32-36. doi:[10.1272/jnms.JNMS.2019_86-606](https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2019_86-606)

Mejia M, Perez A, Watson H, et al. Successful Treatment of Severe Type B Lactic Acidosis in a Patient with HIV/AIDS-Associated High-Grade NHL. *Case Reports Immunol*. 2018;2018:9093623. doi:[10.1155/2018/9093623](https://doi.org/10.1155/2018/9093623)

Hoogwerf D, van Doorn J, Maartense E. The insulin-like growth factor-system in a patient with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma and lactic acidosis. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(2):169-172. doi:[10.1258/acb.2012.012125](https://doi.org/10.1258/acb.2012.012125)

Brault C, Zerbib Y, Delette C, et al. The Warburg Effect as a Type B Lactic Acidosis in a Patient With Acute Myeloid Leukemia: A Diagnostic Challenge for Clinicians. *Front Oncol*. 2018;8:232. doi:[10.3389/fonc.2018.00232](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00232)

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(4):225. doi:[10.1097/MD.0b013e318125759a](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318125759a)

Wang C, Lv Z, Zhang Y. Type B lactic acidosis associated with diffuse large B-cell lymphoma and the Warburg effect. *J Int Med Res*. 2022;50(1):3000605211067749. doi:[10.1177/03000605211067749](https://doi.org/10.1177/03000605211067749)

Sia P, Plumb TJ, Fillaus JA. Type B lactic acidosis associated with multiple myeloma. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(3):633-637. doi:[10.1053/j.ajkd.2013.03.036](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.03.036)

Ruiz JP, Singh AK, Hart P. Type B lactic acidosis secondary to malignancy: case report, review of published cases, insights into pathogenesis, and prospects for therapy. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:1316-1324. doi:[10.1100/tsw.2011.125](https://doi.org/10.1100/tsw.2011.125)

Wahab A, Kesari K, J Smith S, Liu Y, Barta SK. Type B lactic acidosis, an uncommon paraneoplastic syndrome. *Cancer Biol Ther*. 2018;19(2):101-104. doi:[10.1080/15384047.2017.1394550](https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1394550)

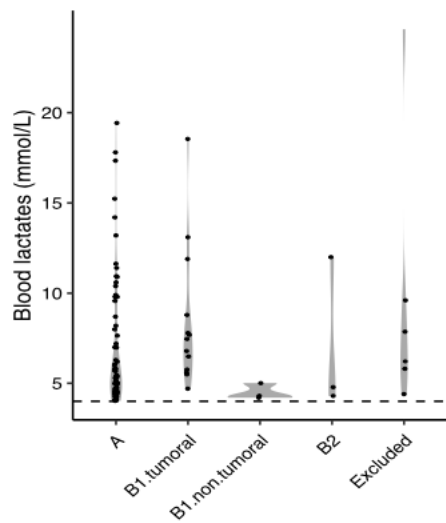
Claudino WM, Dias A, Tse W, Sharma VR. Type B lactic acidosis: a rare but life threatening hematologic emergency. A case illustration and brief review. *Am J Blood Res*. 2015;5(1):25-29.

Abdullah SY, Ali MK, Sabha MM. Type-B lactic acidosis associated with progressive multiple myeloma. *Saudi Med J*. 2015;36(2):239-242. doi:[10.15537/smj.2015.2.10205](https://doi.org/10.15537/smj.2015.2.10205)

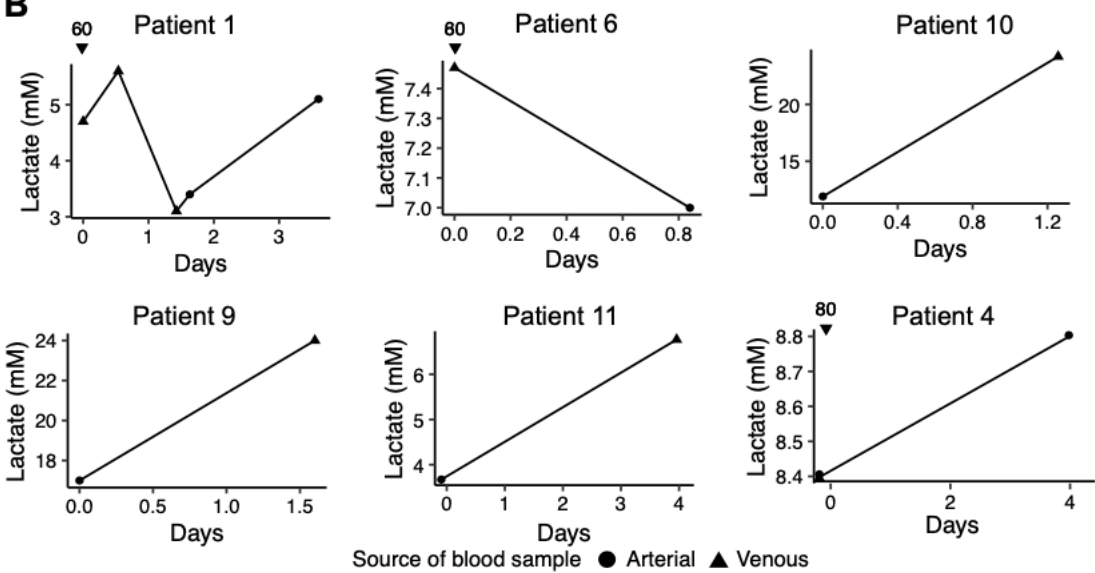
Buppajarntham S, Junpaparp P, Kue-A-Pai P. Warburg effect associated with transformed lymphoplasmacytic lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2013;31(6):999.e5-999.e6. doi:[10.1016/j.ajem.2013.01.038](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.01.038)

Supplementary Figure 1

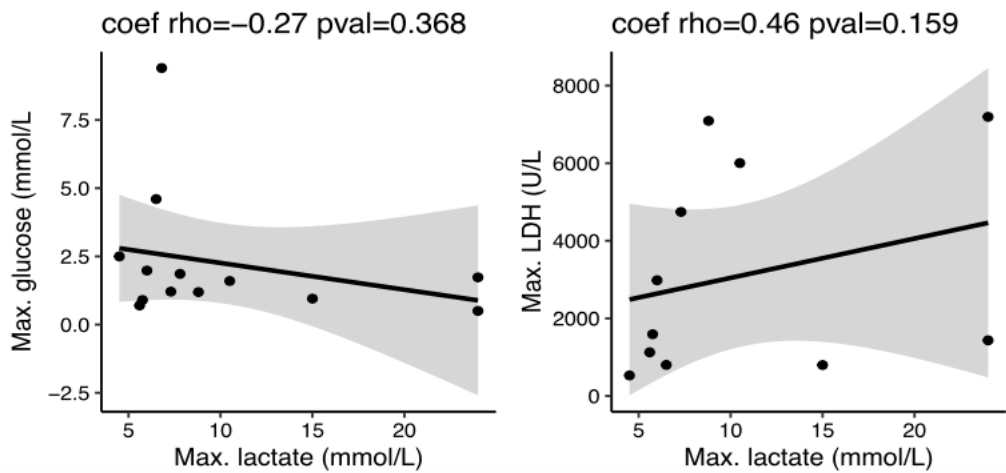
A



B



C



Supplementary figures legends

Supplementary Figure 1. additional figures regarding the retrospective cohort of patients from the University Hospital Center (CHRU)

(A) Violin plot of lactate levels distribution based on the type of hyperlactatemia, for patients selected through the medical records with at least one lactate measurement $>4\text{mmol/L}$ and a hematologic malignancy.

(B) Individual plots depicting the evolution of lactate levels over follow-up days for patients 1, 6, 10, 9, 11, and 4 from the retrospective cohort of the University Hospital Center. The numbers 80 and 60 correspond to the doses of corticosteroids in prednisone equivalents received by patients 1, 6, and 4.

(C) Scatter diagrams assessing the correlation between, on one hand, the blood glucose and lactate levels of patients, and on the other hand, the correlation between LDH and lactate levels. These figures correspond to patients from the retrospective cohort of the University Hospital Center. We observe a negative correlation between blood glucose and lactate levels and a positive correlation between LDH and lactate levels, but these results are not significant.

3. Conclusion et perspectives

L'étude des patients du CHU de Tours et des cas rapportés met en évidence que les hyperlactatémies tumorales surviennent préférentiellement chez des patients présentant des hémopathies malignes lymphoïdes B et sont associés à un haut taux de mortalité, suggérant l'agressivité des hémopathies.

Il est nécessaire de compléter ce travail par l'ajout d'une cohorte de patients appariés par hémopathie, et n'ayant pas d'hyperlactatémie tumorale servant de groupe contrôle afin de confirmer le lien entre hyperlactatémie et agressivité d'une hémopathie. De plus, une conception d'étude prospective permettrait d'inclure un grand nombre de patients, au diagnostic ou à la rechute d'une hémopathie maligne puis de doser les lactates à l'inclusion et au suivi. L'intérêt d'un travail prospectif, est de permettre le dosage systématique de la lactatémie, afin d'obtenir et d'analyser, de manière non biaisée, la distribution des hyperlactatémies tumorales chez les patients d'hématologie.

Il serait envisageable de compléter ce travail par la réalisation d'une étude *in vitro* des différents effecteurs de la glycolyse aérobie, en mesurant leur activité, puis en les inhibant ou en les activant pour étudier leur impact sur la survie et la prolifération cellulaire. Ceci permettrait de comprendre l'impact de cette voie métabolique sur la survie cellulaire ainsi que de proposer des nouvelles cibles thérapeutiques. On peut par exemple proposer d'étudier la modulation de la pyruvate kinase M2, qui intervient dans l'étape finale de la transformation du phosphoénolpyruvate en pyruvate et qui est souvent surexprimée dans les cellules tumorales. Une autre enzyme souvent surexprimée dans les cellules tumorales est l'hexokinase HK2, qui intervient dans les premières étapes de la glycolyse. Ces mesures peuvent être notamment réalisées grâce à des technologies comme celle du flux extracellulaire, qui permet d'étudier simultanément les métabolismes respiratoire et glycolytique. Cette dernière permet notamment d'étudier en temps réel le taux de la glycolyse, l'acide lactique, et la production d'ATP. Cette méthode a déjà été utilisée dans la recherche sur le métabolisme et le potentiel de différenciation des cellules souches mésenchymateuses et pourrait donc être appliquée à ce projet⁷³.

On observe pour les patients de la cohorte rétrospective du CHRU, une diminution de la lactatémie après initiation d'un traitement spécifique ciblant les cellules tumorales. Ceci montre que le lactate peut être un marqueur pertinent et facilement accessible de suivi de

l'activité et de l'efficacité du traitement. Les traitements actuels des hémopathies malignes reposent principalement sur des chimiothérapies cytotoxiques dont les mécanismes d'action comprennent par exemple l'inhibition de la réplication de l'ADN (exemple des agents alkylants : cyclophosphamide), l'inhibition de la mitose (exemple des poisons du fuseau : vincristine)⁷⁴. Leur traitement repose également sur des immunothérapies, des thérapies ciblées, et des thérapies cellulaires comme les CAR-T cells dont le développement est en plein essor. Les cibles thérapeutiques concernent des molécules extra ou intracellulaires comme par exemple les antigènes exprimés à la surface des cellules (exemples de rituximab et daratumumab)^{75,76}, les protéines kinases (exemples de dasatinib et imatinib...)⁷⁷, des enzymes comme IDH1 et IDH2.⁷⁸ Sur ces mêmes modèles de traitements ciblés, des premiers essais thérapeutiques de phase 1 ont été réalisés avec succès, en utilisant des molécules ciblant le métabolisme glycolytique tumoral et notamment la LDH-A et un des transporteur du lactate, le MCT-1^{51,52}. Ceci montre que le métabolisme des cellules tumorales est une cible prometteuse pour le développement de nouveaux traitements anticancéreux.

Le lactate est donc à la fois un indicateur potentiel pronostique péjoratif de l'hémopathie lymphoïde B en termes de réponse au traitement et de survie globale, et une cible thérapeutique potentielle, via sa voie métabolique. Poursuivre la recherche sur les cas de patients présentant une hyperlactatémie tumorale est une opportunité de mieux comprendre le métabolisme des cellules tumorales et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

4. Références

1. Defossez *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>.
2. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **329**, 987–994 (1993).
3. Döhner, H. *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* **140**, 1345–1377 (2022).
4. D'Agostino, M. *et al.* Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J. Clin. Oncol.* **40**, 3406–3418 (2022).
5. Greenberg, P. L. *et al.* Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* **120**, 2454–2465 (2012).
6. Alaggio, R. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* **36**, 1720–1748 (2022).
7. Khoury, J. D. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* **36**, 1703–1719 (2022).
8. Taylor, J. *et al.* Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. *Blood* **130**, 410–423 (2017).
9. Craig, F. E. *et al.* Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* **111**, 3941–3967 (2008).

10. Calaminici, M. *et al.* The role of cytology in the diagnosis of haematological malignancies. *Cytopathol. Off. J. Br. Soc. Clin. Cytol.* **30**, 345–347 (2019).
11. Gale, R. P. Bases cellulaires et moléculaires des tumeurs malignes - Hématologie et oncologie. *Édition professionnelle du Manuel MSD*
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-cancers/bases-cellulaires-et-mol%C3%A9culaires-des-tumeurs-malignes>.
12. Küppers, R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat. Rev. Cancer* **5**, 251–262 (2005).
13. Hue, L. *et al.* Role of fructose 2,6-bisphosphate in the control of glycolysis in mammalian tissues. *Biochem. J.* **245**, 313–324 (1987).
14. Pasteur, L. (1822-1895) A. du texte. *Études sur la bière, ses maladies, causes qui les provoquent, procédé pour la rendre inaltérable : avec une théorie nouvelle de la fermentation / par M. L. Pasteur,...* (1876).
15. Kresge, N. *et al.* Otto Fritz Meyerhof and the Elucidation of the Glycolytic Pathway. *J. Biol. Chem.* **280**, e3 (2005).
16. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1922. *NobelPrize.org*
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1922/meyerhof/biographical/>.
17. Lagarde, D. *et al.* Le lactate, substrat énergétique majeur, mais aussi molécule de signalisation. *Médecine Mal. Métaboliques* **15**, 62–69 (2021).
18. Brivet, F. *et al.* Anomalies de l'équilibre acido-basique d'origine métabolique. in 1356–1364 (2009).
19. LDHA Gene - GeneCards | LDHA Protein | LDHA Antibody.
<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=LDHA>.

20. Khan, A. A. *et al.* The Biochemical and Clinical Perspectives of Lactate Dehydrogenase: An Enzyme of Active Metabolism. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* **20**, 855–868 (2020).
21. Doherty, J. R. *et al.* Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. *J. Clin. Invest.* **123**, 3685 (2013).
22. Sehn, L. H. *et al.* The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* **109**, 1857–1861 (2007).
23. Solal-Céligny, P. *et al.* Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* **104**, 1258–1265 (2004).
24. Hoster, E. *et al.* Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **32**, 1338–1346 (2014).
25. Hoster, E. *et al.* Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **32**, 1338–1346 (2014).
26. Human Metabolome Database: Showing metabocard for Lactic acid (HMDB0000190). <https://hmdb.ca/metabolites/HMDB0000190>.
27. Petersen, C. D-lactic acidosis. *Nutr. Clin. Pract. Off. Publ. Am. Soc. Parenter. Enter. Nutr.* **20**, 634–645 (2005).
28. Cohen, R. D. *et al.* Lactic Acidosis Revisited. *Diabetes* **32**, 181–191 (1983).
29. Wardi, G. *et al.* Demystifying Lactate in the Emergency Department. *Ann. Emerg. Med.* **75**, 287–298 (2020).
30. DeBerardinis, R. J. *et al.* We need to talk about the Warburg effect. *Nat. Metab.* **2**, 127–129 (2020).

31. Koppenol, W. H. *et al.* Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat. Rev. Cancer* **11**, 325–337 (2011).
32. Brand, K. *et al.* Metabolic Alterations Associated with Proliferation of Mitogen-Activated Lymphocytes and of Lymphoblastoid Cell Lines: Evaluation of Glucose and Glutamine Metabolism. *Immunobiology* **173**, 23–34 (1986).
33. Vander Heiden, M. G. *et al.* Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science* **324**, 1029–1033 (2009).
34. Epstein, T. *et al.* Separation of metabolic supply and demand: aerobic glycolysis as a normal physiological response to fluctuating energetic demands in the membrane. *Cancer Metab.* **2**, 7 (2014).
35. DeBerardinis, R. J. *et al.* Fundamentals of cancer metabolism. *Sci. Adv.* **2**, e1600200 (2016).
36. Boroughs, L. K. *et al.* Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nat. Cell Biol.* **17**, 351–359 (2015).
37. Flier, J. S. *et al.* Elevated Levels of Glucose Transport and Transporter Messenger RNA Are Induced by ras or src Oncogenes. *Science* **235**, 1492–1495 (1987).
38. Dang, C. V. MYC on the Path to Cancer. *Cell* **149**, 22–35 (2012).
39. Shim, H. *et al.* c-Myc transactivation of LDH-A: implications for tumor metabolism and growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **94**, 6658–6663 (1997).
40. DeBerardinis, R. J. *et al.* The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. *Cell Metab.* **7**, 11–20 (2008).
41. Su, W. Y. *et al.* PI3K signaling-regulated metabolic reprogramming: From mechanism to application. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Rev. Cancer* **1878**, 188952 (2023).

42. Ebert, B. L. *et al.* Hypoxia and Mitochondrial Inhibitors Regulate Expression of Glucose Transporter-1 via Distinct Cis-acting Sequences (*). *J. Biol. Chem.* **270**, 29083–29089 (1995).
43. Pfeiffer, T. *et al.* Cooperation and Competition in the Evolution of ATP-Producing Pathways. *Science* **292**, 504–507 (2001).
44. Shestov, A. A. *et al.* Quantitative determinants of aerobic glycolysis identify flux through the enzyme GAPDH as a limiting step. *eLife* **3**, e03342 (2014).
45. Basan, M. *et al.* Overflow metabolism in Escherichia coli results from efficient proteome allocation. *Nature* **528**, 99–104 (2015).
46. Fischer, K. *et al.* Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* **109**, 3812–3819 (2007).
47. Brand, A. *et al.* LDHA-Associated Lactic Acid Production Blunts Tumor Immunosurveillance by T and NK Cells. *Cell Metab.* **24**, 657–671 (2016).
48. Uhl, F. M. *et al.* Metabolic reprogramming of donor T cells enhances graft-versus-leukemia effects in mice and humans. *Sci. Transl. Med.* **12**, eabb8969 (2020).
49. Estrella, V. *et al.* Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion. *Cancer Res.* **73**, 1524–1535 (2013).
50. Hirschhaeuser, F. *et al.* Lactate: a metabolic key player in cancer. *Cancer Res.* **71**, 6921–6925 (2011).
51. Alobaidi, B. *et al.* Targeting the monocarboxylate transporter MCT2 and lactate dehydrogenase A LDHA in cancer cells with FX-11 and AR-C155858 inhibitors. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **27**, 6605–6617 (2023).
52. Lopez, E. *et al.* Inhibition of lactate transport by MCT-1 blockade improves chimeric antigen receptor T-cell therapy against B-cell malignancies. *J. Immunother. Cancer* **11**, e006287 (2023).

53. Feng, J. *et al.* Tumor cell-derived lactate induces TAZ-dependent upregulation of PD-L1 through GPR81 in human lung cancer cells. *Oncogene* **36**, 5829–5839 (2017).
54. Wang, Y.-H. *et al.* Cell-State-Specific Metabolic Dependency in Hematopoiesis and Leukemogenesis. *Cell* **158**, 1309–1323 (2014).
55. Clem, B. *et al.* Small-molecule inhibition of 6-phosphofructo-2-kinase activity suppresses glycolytic flux and tumor growth. *Mol. Cancer Ther.* **7**, 110–120 (2008).
56. Fan, S.-L. *et al.* Diagnosing Sepsis – The Role of Laboratory Medicine. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* **460**, 203–210 (2016).
57. Vernon, C. *et al.* Lactic Acidosis: Recognition, Kinetics, and Associated Prognosis. *Crit. Care Clin.* **26**, 255–283 (2010).
58. Monnereau, A. *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Lymphome diffus à grandes cellules B. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-lymphome-diffus-a-grandes-cellules-b>.
59. Coiffier, B. *et al.* Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* **116**, 2040–2045 (2010).
60. Khan, A. U. H. *et al.* The TNF α /TNFR2 axis mediates natural killer cell proliferation by promoting aerobic glycolysis. *Cell. Mol. Immunol.* (2023) doi:10.1038/s41423-023-01071-4.
61. Mishra, S. K. *et al.* Metabolism in acute myeloid leukemia: mechanistic insights and therapeutic targets. *Blood* **141**, 1119–1135 (2023).
62. Lagadinou, E. D. *et al.* BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* **12**, 329–341 (2013).

63. Picou, F. *et al.* n-3 Polyunsaturated fatty acids induce acute myeloid leukemia cell death associated with mitochondrial glycolytic switch and Nrf2 pathway activation. *Pharmacol. Res.* **136**, 45–55 (2018).
64. Boothby, M. *et al.* Metabolic Regulation of the Immune Humoral Response. *Immunity* **46**, 743–755 (2017).
65. Pearce, E. L. *et al.* Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function. *Science* **342**, 1242454 (2013).
66. Khatib-Massalha, E. *et al.* Lactate released by inflammatory bone marrow neutrophils induces their mobilization via endothelial GPR81 signaling. *Nat. Commun.* **11**, 3547 (2020).
67. Yi, H. K. *et al.* Lymphoma total lesion glycolysis leads to hyperlactatemia and reduction of brain glucose utilization. *Sci. Rep.* **12**, 12639 (2022).
68. Vander Heiden, M. G. *et al.* Understanding the Intersections between Metabolism and Cancer Biology. *Cell* **168**, 657–669 (2017).
69. Rosenberg, S. A. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat. Rep.* **61**, 1023–1027 (1977).
70. Montalban, C. *et al.* Simplification of risk stratification for splenic marginal zone lymphoma: a point-based score for practical use. *Leuk. Lymphoma* **55**, 929–931 (2014).
71. Palumbo, A. *et al.* Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **33**, 2863–2869 (2015).
72. Döhner, H. *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* **129**, 424–447 (2017).
73. Bourgeais, J. *et al.* In Vitro Analysis of Energy Metabolism in Bone-Marrow Mesenchymal Stromal Cells. *Methods Mol. Biol. Clifton NJ* **2308**, 59–70 (2021).

74. Masson, E. Chimiothérapie cytotoxique. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/1009552/chimiotherapie-cytotoxique>.
75. Cao, C. *et al.* Daratumumab provides a survival benefit in relapsed and refractory Multiple Myeloma, independent of baseline clinical characteristics: A meta-analysis. *Pharmacol. Res. Perspect.* **9**, e00797 (2021).
76. Knight, C. *et al.* Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess. Winch. Engl.* **8**, iii, ix–xi, 1–82 (2004).
77. Les thérapies ciblées - Professionnels de santé. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees>.
78. Stein, E. M. *et al.* Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study. *Blood* **137**, 1792–1803 (2021).

Annexes

Annexe 1. Extrait de la demande d'avis et approbation de la CNIL (page 1/4)



Résumé de l'étude, recherche ou évaluation à l'attention du porteur de projet Obligatoirement en français – 4 pages maximum

Version n°1 du 01/03/2023

Titre/Acronyme (sera rendu public)	Survenue d'hyperlactatémie de type B1 au cours des hémopathies malignes : une étude descriptive rétrospective.
PRÉSENTATION DE L'ÉQUIPE PROJET	
Responsable de traitement (RT)	Direction générale du CHRU de Tours Direction de la recherche - recherche.clinique@chu-tours.fr
Responsable de la mise en œuvre – RMO	Dr VALLET Nicolas, CCA, Hématologue Dr LEBEGUE Clémence, Interne, DES d'Hématologie Clinique Centre(s) associé(s) : CHRU Bretonneau
OBJECTIFS ET FINALITÉS	
Contexte de l'étude et objectifs	Contexte La production d'énergie sous la forme d'adénosine triphosphate (ATP) est indispensable aux fonctions et à la prolifération de toutes les cellules y compris cellules tumorales. La synthèse d'ATP requiert la production de pyruvate par la glycolyse. Le devenir du pyruvate dépend ensuite du métabolisme aérobie (consommateur de dioxygène) ou anaérobie (non-consommateur de dioxygène) de la cellule. La voie anaérobie conduit permet la synthèse rapide d'ATP et conduit à la production de lactates, alors que la voie aérobie assure un meilleur rendement énergétique mais nécessite la respiration mitochondriale. Les travaux d'Otto Warburg décrivent la glycolyse comme la voie métabolique préférentielle des cellules tumorales. Les mécanismes conduisant à l'orientation vers cette voie métabolique sont mal connus. Chez les patients, l'utilisation préférentielle de la glycolyse par les cellules tumorales peut se manifester sous la forme d'une acidose métabolique associée à une hyperlactatémie. Afin de mieux comprendre les déterminants et mécanismes associés à l'acidose lactique par production de lactate tumoral, une description des caractéristiques des patients dont la prise en charge est associée cette complication est indispensable. Cependant cette manifestation est actuellement uniquement documentée sous la forme de cas rapportés. Il est donc indispensable de conduire une étude descriptive des patients ayant une hémopathie et une hyperlactatémie afin de mieux comprendre la corrélation éventuelle entre survenue d'une hémopathie maligne, d'une hyperlactatémie, une augmentation du risque de de non-réponse aux traitements, de rechutes ou de décès.

Annexe 2. Avis favorable du Comité d'éthique



**GROUPE ETHIQUE D'AIDE A LA RECHERCHE CLINIQUE POUR LES PROTOCOLES DE
RECHERCHE NON SOUMIS AU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
ETHICS COMMITTEE IN HUMAN RESEARCH**

AVIS

Responsable de la recherche : Dr VALLET – Mme LEBEGUE

Titre du projet de recherche : SURVENUE D'HYPERLACTATEMIE DE TYPE B1 AU COURS DES
HEMOPATHIES MALIGNES : UNE ETUDE DESCRIPTIVE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE

N° du projet : 2023 021

Le groupe éthique d'aide à la recherche clinique donne un avis

☒ FAVORABLE

☐ DÉFAVORABLE

☐ SURSIS A STATUER

☐ DÉCLARATION D'INCOMPÉTENCE

au projet de recherche n° 2023 021

A Tours, le 12/05/2023

Dr Béatrice Birmelé
Présidente du Groupe Ethique Clinique

Annexe 3. Affichage pour information des patients du CHRU concernant la collecte des données anonymes dans le cadre d'une étude hors loi Jardé

*" La Recherche
est l'une des trois missions du CHRU "*

INFORMATION AUX PATIENTS

Utilisation des données de santé pour la recherche et l'évaluation

Les données de votre dossier médical (ou de votre enfant) recueillies dans le cadre du soin peuvent être amenées à être réutilisées à des fins de recherche et d'évaluation, notamment via le centre de données cliniques du CHRU de TOURS, en collaboration avec les CHU du Grand Ouest. Ce dispositif informatisé, permet le traitement de vos données médicales dans le respect des règles éthiques, juridiques et déontologiques. Vos données pourront être croisées avec celles d'autres sources, telles que le système national des données de santé de l'Assurance-Maladie. Dans tous les cas, seules des personnes soumises au secret professionnel peuvent accéder à vos données, sous la responsabilité d'un médecin de l'établissement.

Conformément aux dispositions de la loi « Informatique et Libertés » (loi du 6 janvier 1978 modifiée*) et du RGPD**, toute recherche sur les données vous concernant sera conduite conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Les analyses sont toujours réalisées dans le respect des règles de confidentialité sur des données codées sans mention des noms et prénoms et les résultats sont produits sous une forme agrégée qui ne permet en aucun cas de vous identifier. Il est également possible que vous soyez recontacté par le service qui vous a pris en charge pour vous proposer de participer à une nouvelle recherche.

Dans tous les cas (conformément à la loi Informatique et Libertés révisée et au RGPD), vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de portabilité et de limitation du traitement des données figurant dans votre dossier. Vous pouvez à tout moment vous opposer à leur réutilisation pour une ou plusieurs recherches, ou la totalité (www.chu-tours.fr/), pour autant que leur traitement ne réponde pas à une obligation légale, sans avoir à justifier votre refus. L'exercice de votre droit d'opposition sera sans conséquence sur votre prise en charge ou la qualité de votre relation avec les équipes médicales et soignantes. Vous pouvez également vous opposer à être recontacté pour participer à une nouvelle recherche. Enfin, vous avez le droit d'introduire une réclamation auprès de la CNIL.

* Loi Informatique et Liberté n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la Loi 2018 -493 du 20 Juin 2018 : relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (conformément à la Directive 95/46 CE relative à la protection des données personnelles)
** RGPD : Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 (RGPD) , relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.

Pour exercer vos droits, à tout moment, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données (DPO) du CHRU de TOURS, e-mail : dpo@chu-tours.fr



Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a horizontal stroke at the bottom.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le**

LEBEGUE Clémence

68 pages – 3 tableaux – 12 figures

Résumé : Les altérations oncogéniques des cellules tumorales favorisent l'orientation du métabolisme énergétique cellulaire vers la glycolyse aérobie, aussi appelée l'effet Warburg. Cette voie métabolique est associée à une augmentation globale de la synthèse d'adénosine triphosphate et à une modulation pro-tumorale du microenvironnement. Nous avons formulé l'hypothèse suivante : les manifestations d'un métabolisme glycolytique préférentiel au cours des hémopathies malignes pourraient être associées à des formes agressives. Un des produits de cette voie métabolique est le lactate. Ainsi, nous avons étudié les caractéristiques des patients atteints d'hémopathies malignes pour lesquels une hyperlactatémie tumorale était objectivée. Deux approches ont été menées : (i) une revue systématique des cas rapportés ; (ii) une étude rétrospective au CHU de Tours. La recherche dans la base MEDLINE a permis d'identifier 261 articles. Après lecture du titre, de l'*abstract* et de l'article complet, 65 articles ont été inclus soit 70 cas rapportés. Au CHU de Tours, après étude de 290 séjours avec dosage des lactates, 13 patients présentaient une hyperlactatémie tumorale. L'âge médian des sujets était respectivement de 59 et 79 ans. Les hémopathies malignes les plus représentées étaient lymphoïdes (90% et 92%, respectivement), dont 43% et 30.7% de lymphomes B de haut grade. Les hémopathies des patients du CHU étaient associées à des scores pronostiques défavorables (n=7, 53.8%). La lactémie maximale médiane était de 14 mmol/L et 7 mmol/L, respectivement. La survie à un mois de l'évènement était de 37% (IC95% : 25-57) et 34% (IC95% : 16-76) et la médiane de survie globale était de 23 et 15 jours. Parmi les 13 patients du CHU, 10 ont eu un dosage séquentiel des lactates, dont 6 ont reçu un traitement. Cinq de ces 6 patients présentaient une décroissance de la lactatémie après traitement de l'hémopathie. Ces résultats suggèrent que l'hyperlactatémie tumorale probablement en rapport avec un métabolisme glycolytique est associée à des hémopathies lymphoïdes B d'évolution défavorable.

Mots clés : hyperlactatémie, effet Warburg, métabolisme des cellules tumorales, hémopathies malignes, pronostic.

Jury :

Président du Jury : Professeur Emmanuel GYAN
 Directeur de thèse : Docteur Nicolas VALLET
 Membres du Jury : Professeur Hélène BLASCO
 Professeur Olivier HERAULT
 Docteur Olivia DOLLEANS
 Docteur Marjan ERLAULT DE LA BRETONNIERE

Date de soutenance : 26 octobre 2023