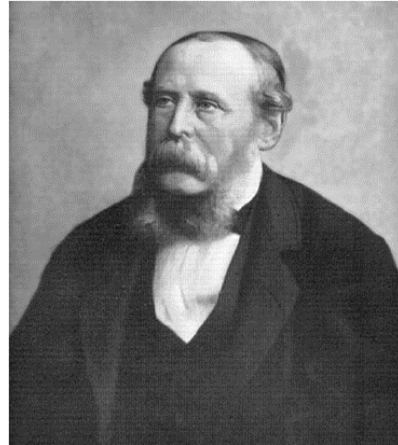


LA FABULEUSE HISTOIRE DES GLIFLOZINES



L. de Koninck

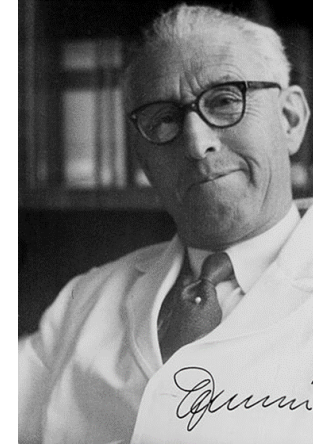
Laurent-Guillaume
de Koninck (1809-1887)



Jean Servais Stas
(1813-1891).



Joseph Friedrich Freiherr,
Baron Von Mering (1849-1908)



Guido Fanconi
(1892-1979)



Ralp DeFronzo

*Dr Hernan Valdes Socin
Professeur Associé, Université de Liège .
Chef de Clinique, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège.*

La phloridzine : une découverte belge en 1835

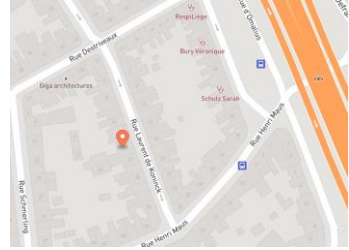


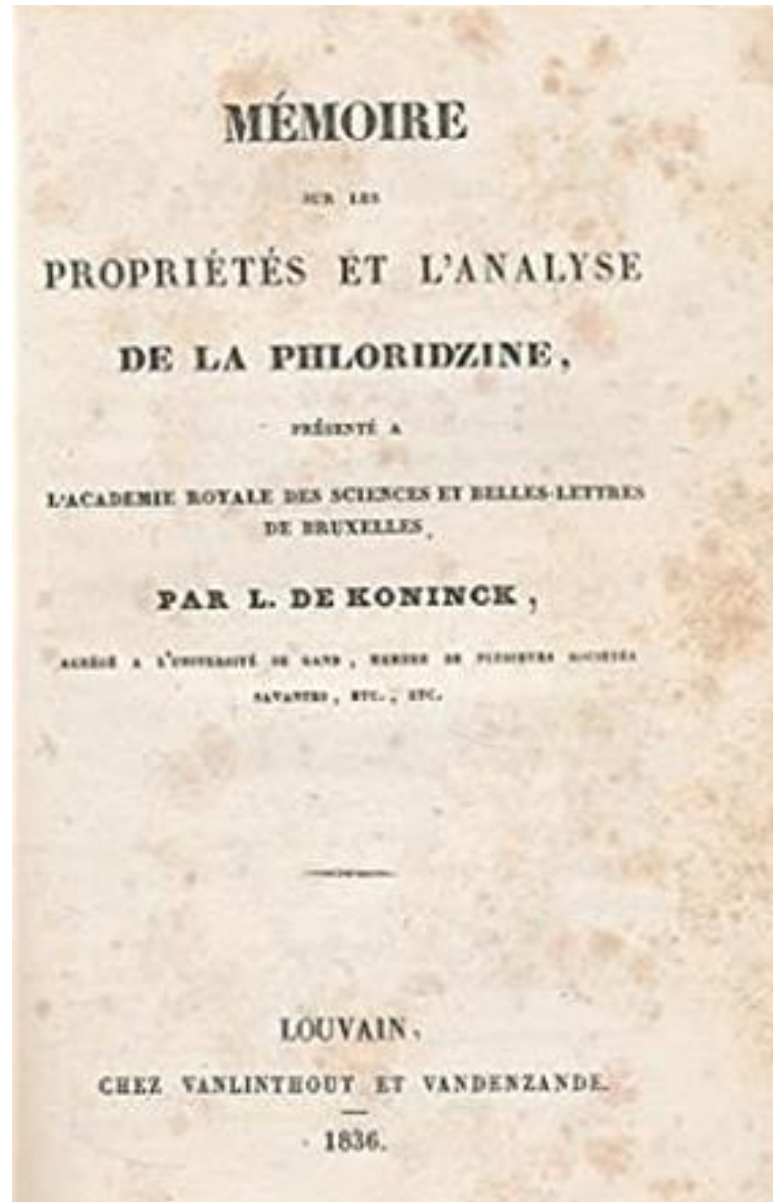
L. de Koninck
Laurent-Guillaume
de Koninck (1809-1887)



Jean Servais Stas (1813-1891).

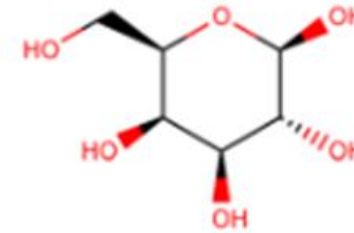
- **De Koninck**, médecin. Etudes à Louvain, puis il devient assistant dans le laboratoire de chimie de Jean-Baptiste Van Mons (1765-1842). Il enseignera ensuite la paléontologie à l'Ulg.
- **Jean Servais Stas**, médecin, il est né à Louvain Il enseignera la chimie. Les deux étaient élèves du Pr Van Mons
- **La phloridzine**, un O-glycoside naturel, est découverte en 1835 par deux chimistes belges, à partir de l'écorce de pommiers .
- **Ancêtre des gliflozines**, elle possède un goût sucré intense (édulcorant). A l'époque on lui attribue des propriétés anti pyrétiques



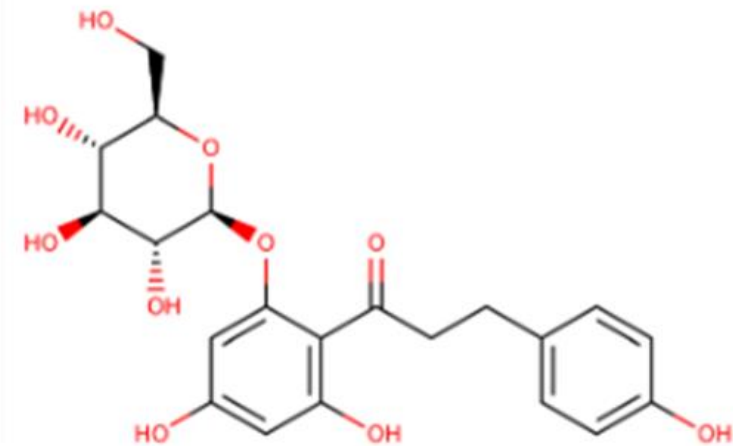


Mémoire sur la phlorizine par Laurent de Koninck (1836)

α -D-glucose



Phlorizin



(O glucoside)

Le Diabète Phloridzinique - 1883



Joseph Friedrich Freiherr,
Baron Von Mering (1849-1908)

- Von Mering est né à Cologne mais travaille à Strasbourg . Pr de Psychiatrie
- Elève de Kussmaul (qui décrit l'acidocétose)
- En 1885 von Mering constate une glucosurie chez les chiens chez qui on administre la phloridzine. Il spécule que "La substance peut induire la glycosurie en modifiant quelque chose dans le rein'.
- Von Mering a ensuite administré la phlorizine à l'homme (2 g par jour, pendant un mois). Von Mering rapporte ensuite que l'administration de phlorizine chez des sujets normaux à des doses de 15 à 20 g par jour, induit une glycosurie quotidienne de 6 à 8 g/100 ml, sans affecter leur état général.

Du diabète phlorizinique à l'acidocétose: 1887-1889

- « Dans le cas du diabète à phloridzine, j'ai pu détecter à plusieurs reprises des quantités abondantes d'acétone et d'acide oxybutyrique [-hydroxybutyrique] dans l'urine (Von Mering) »
- Von Mering induit la cétose chez un homme avec 10 g de phlorizine per os tôt le matin: son urine contenait du glucose et « des quantités abondantes d'acétone ».
- La phlorizine n'a pas produit de cétonémie supplémentaire chez les animaux néphrectomisés, ce qui montre l'importance de la glucosurie (plutôt que des actions extrarénales) dans la stimulation de la cétogenèse.
- L'acidocétose diabétique chez les nouveaux utilisateurs d'inhibiteurs du SGLT2 atteints de diabète sucré de type 2 était de 1,69 cas pour 1000 patients-années (Wang Y, Desai M, Ryan PB, et al. Incidence de l'acidocétose diabétique chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 traités par des inhibiteurs du SGLT2 et d'autres agents antihyperglycémiant. Diabetes Res Clin Pract. 2017)

Von Mering J. Ueber diabetes mellitus. Verhandlungen des Congresses für Innere Medicin. 1887;6:349-58.

Von Mering J. Ueber diabetes mellitus. Zeitschrift für Klinische Medizin 1889;16:431-46.

Le Diabète Pancréatique - 1889

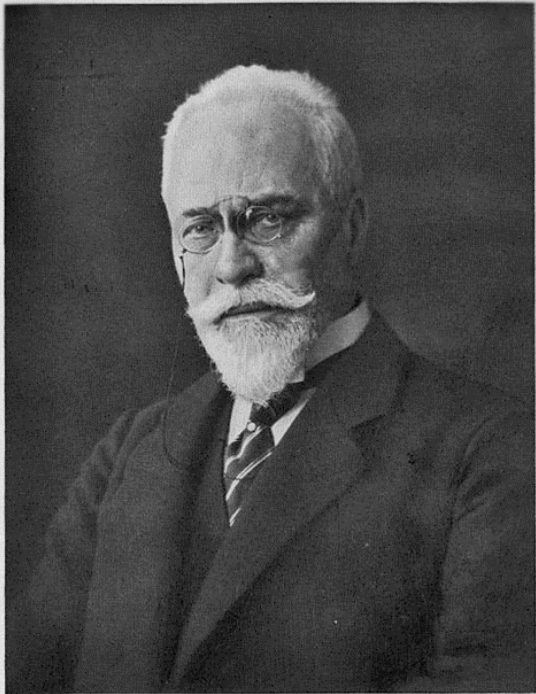
Von Mering faisait des recherches sur la digestion du pancréas en 1889 et Minkowski lui propose de l'aider à réaliser une pancréatectomie sur ses chiens

Le chien opéré par Minkowski a survécu à l'opération, mais a ensuite développé une polyurie avec 12 g/100 ml de glucose.

Minkowski procéda à une pancréatectomie totale sur trois nouveaux chiens. Deux d'entre eux ont souffert de glycosurie avant de mourir rapidement d'une nécrose duodénale. Le troisième chien a survécu, mais avec un diabète permanent

En véritable gentleman, Minkowski a donné à von Mering le poste de premier auteur de la publication sur le diabète pancréatique.

Minkowski a montré plus tard que l'action hypoglycémiante de la phlorizine est principalement rénale, et le démontre par la néphrectomie



O. Minkowski

Oskar Minkowsky (1858- 1931)

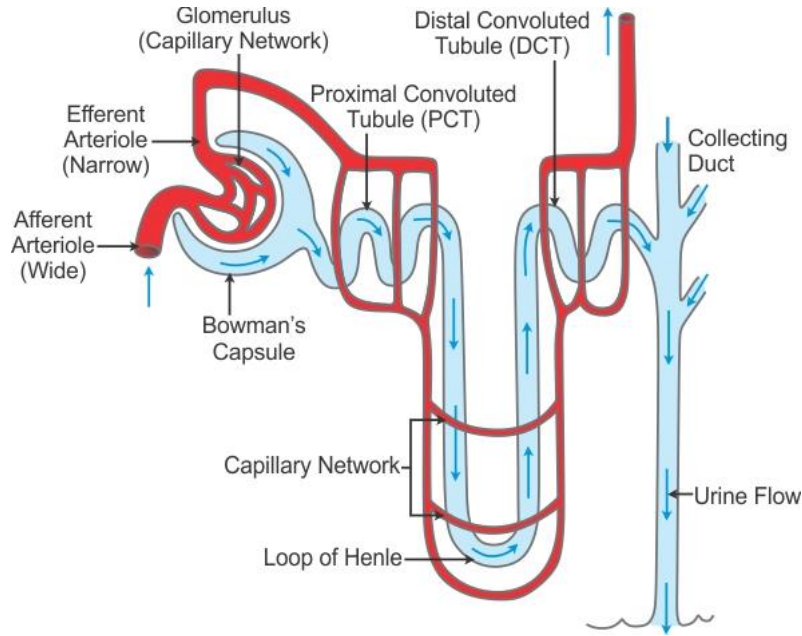
Le Diabète Hypophysaire -1947



Bernardo Alberto Houssay
(1889-1971)

- Minkowski et Von Mering (1887): la pancréatectomie produit un diabète.
- Opie (1901) la lésion des îlots de Langerhans produit le diabète.
- Houssay :Prix Nobel de Médecine ou Physiologie 1947 « Les effets diabétogènes de l'hypophyse »

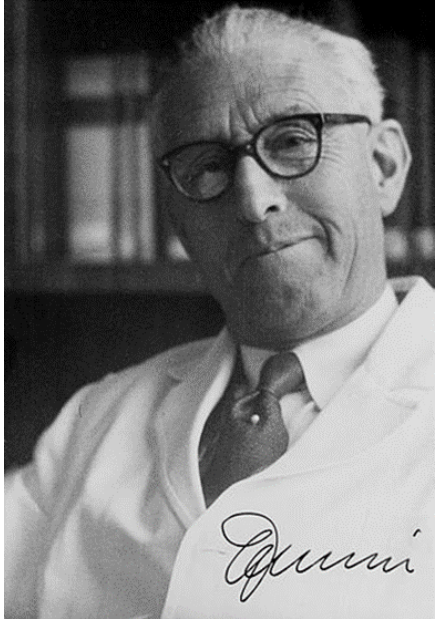
Le Diabète Rénal



Crédits: My CBS guide

- Glycosurie (>500 mg/24hs) si $T_{max} > 1.8$ g/L
- Mais quid si Glycosurie alors que Glucose plasmatique normale?
 - Tubulopathies associés au Sd de Fanconi
 - Glycosurie rénale familiale
 - Mutations GLUT 1
 - Mutations GLUT2

Le syndrome de Fanconi-Bickel-1949



Guido Fanconi 1892-1979

- Guido Fanconi (pédiatre Suisse, 1892–1979). Il est le plus jeune de six enfants né à Poschiavo.
- Après avoir fréquenté les facultés de médecine de Lausanne, Munich, Zurich et Berne, Il travaille dans les départements de pathologie et de physiologie de l'Université de Zurich.
- Après avoir terminé sa thèse de doctorat, il a effectué un internat en pédiatrie à l'hôpital pédiatrique de Zurich sous la direction d'Emil Feer.
- Avec Bickel, ils décrivent en 1949, le cas d'un garçon de 3 ans habitant les Alpes avec petite taille, glucosurie, aminoaciduria, protéinurie et glycogenose

Fanconi G, Bickel H. Die chronische Aminoacidurie (Aminosäurediabetes oder nephrotisch-glukosurischer Zwergwuchs) bei der Glykogenose und der Cystinkrankheit [Chronic aminoaciduria (amino acid diabetes or nephrotic-glucosuric dwarfism) in glycogen storage and cystine disease]. *Helv Paediat Acta.* 1949 Nov;4(5):359-96.

Phlorizine et démonstration du concept de glucotoxicité-1987

- La Phlorizine a été administrée en perfusion à des rats diabétiques partiellement pancréatectomisés
- Dans cette étude, la phlorizine, augmente l'excrétion urinaire de glucose, normalisait les taux de glucose plasmatique et corrige complètement les anomalies associées aux conditions diabétiques telles que la carence en insuline et l'hyperglycémie.



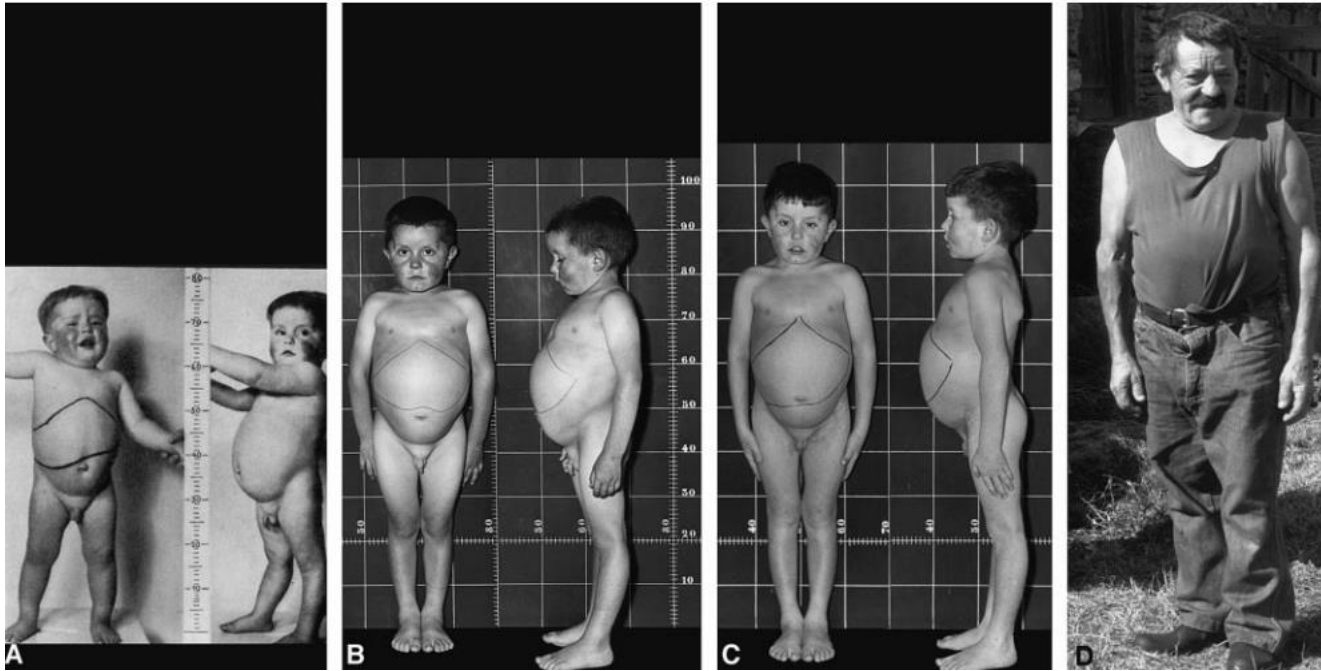
Correction of Hyperglycemia with Phlorizin Normalizes Tissue Sensitivity to Insulin in Diabetic Rats

Luciano Rossetti, Douglas Smith, Gerald I. Shulman, Dimitrios Papachristou, and Ralph A. DeFronzo
Yale University, School of Medicine, New Haven, Connecticut 06510

Rossetti L, Shulman GI, Zawulich W, DeFronzo RA (1987)

Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partiallypancreatectomized rats. J Clin Invest 80:1037–1044.

Le syndrome de Fanconi-Bickel revisité par la génétique-1997



Le **syndrome de Fanconi-Bickel** est une entité clinique rare qui se transmet sur le mode autosomique récessif

Il y a une accumulation de **glycogène hépatoréal** (hépatomégalie) , une hypoglycémie à jeun, une hyperglycémie postprandiale et une hypergalactosémie indiquant une altération de l'utilisation de ces deux monosaccharides, et un dysfonctionnement tubulaire rénal proximal.

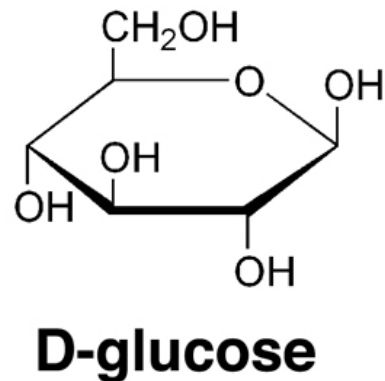
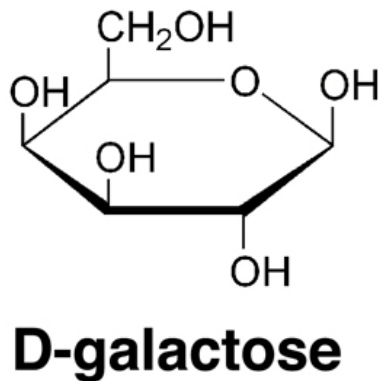
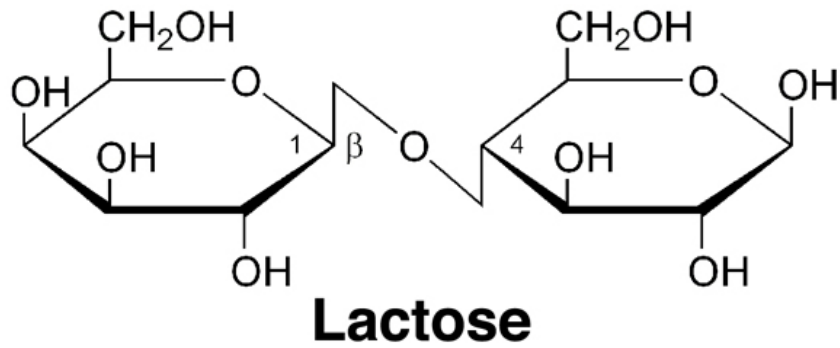
Des les premiers mois de vie, retard de croissance, rachitisme, une polyurie, une acidose métabolique normo/hypokaliémique, une hypoglycémie à jeun et une hyperglycémie postprandiale.

Grave dysfonctionnement des tubules rénaux proximaux. A cause d'un transporteur monosaccharidique défectueux, Glut2

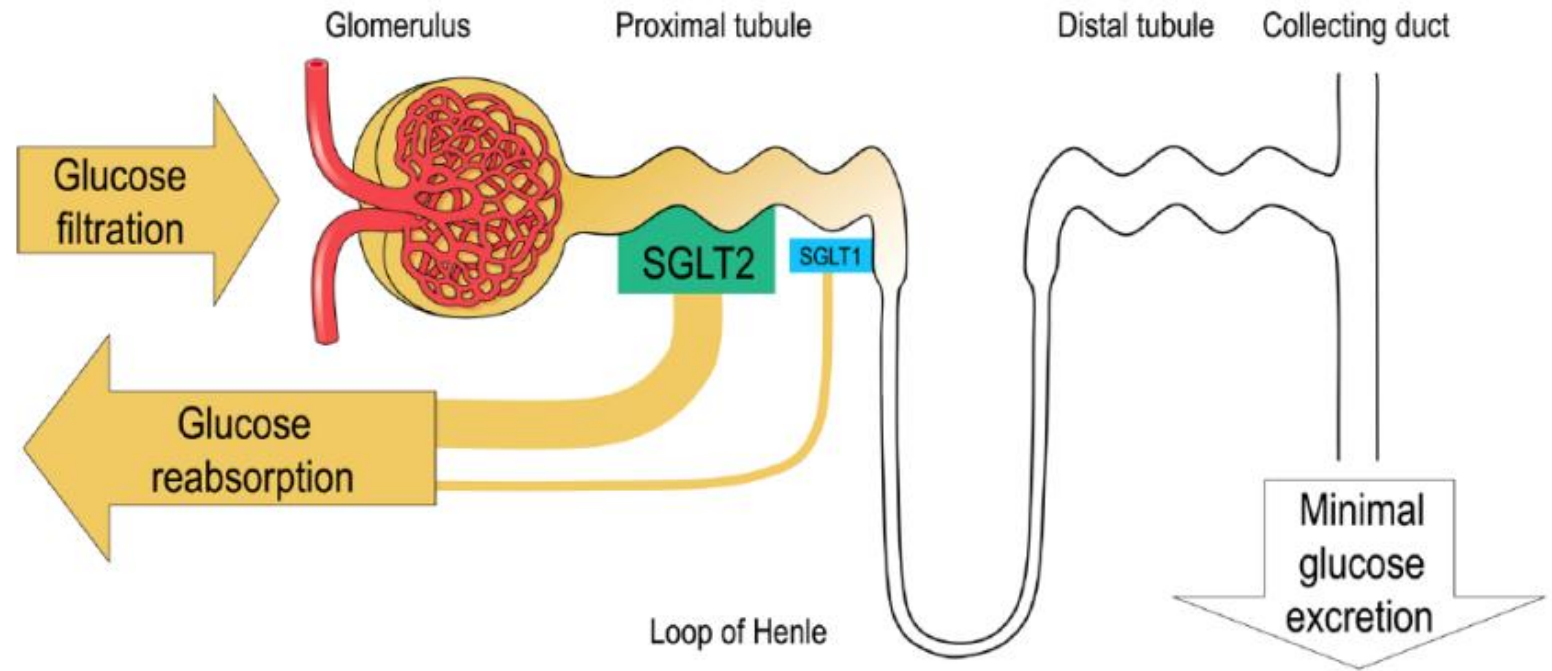
C. M, at ages 3.8 (A), 9.5 (B), 11.9 (C), and 52 years (D) D, taken by one of the authors (B.S.) on August 2, 1997, shows him in front of the shed for the goats attached to his alpine cabine

Santer R, et al (1997) Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. Nature Genet 17:324±32

Physiologie de la réabsorption rénale de glucose

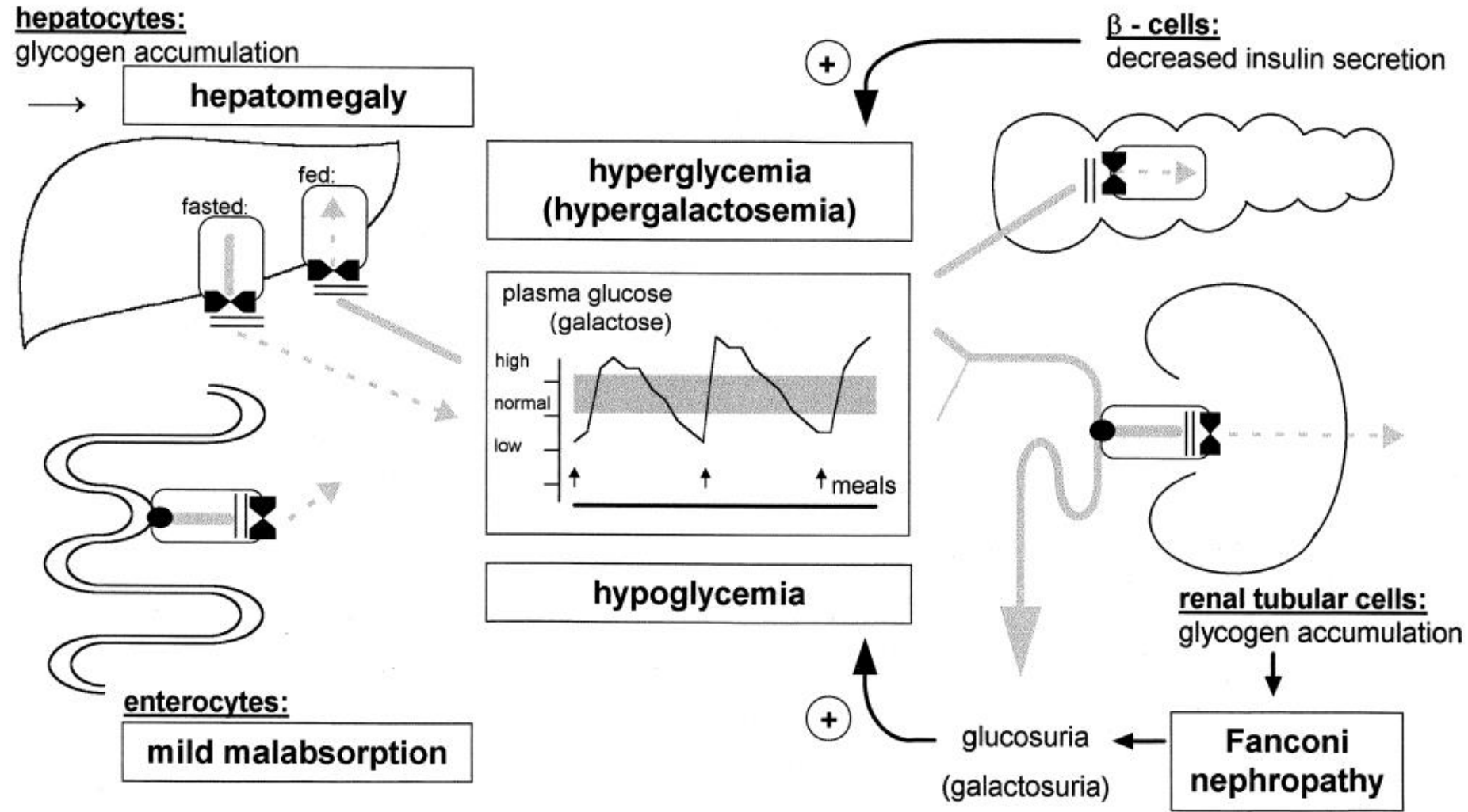


Normal physiology of renal glucose reabsorption



Hinnen. Ther Adv Endocrinol Metab 2015, Vol. 6(3) 92–102

Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome- 1997



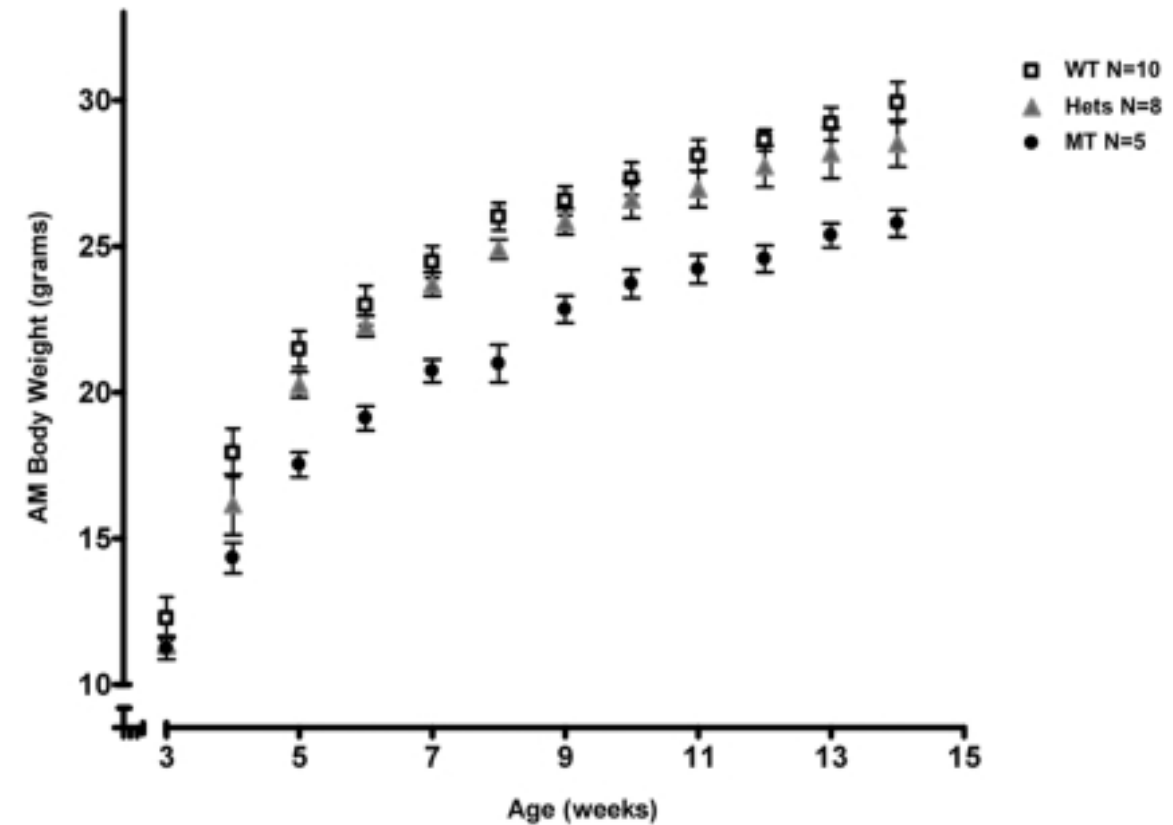
Environ 144 cas de FBS décrits avec 70 variantes différentes du gène SLC2A2 (SGLT2)

Récepteurs SGLT-2 : mutations chez l'homme et les modèles animaux

- Récepteurs SGLT-2 :
 - **Chez l'homme**, des mutations inactivatrices affectant le gène SGLT-2 (locus chromosomique 3q26.2-q27) déterminent le syndrome de Fanconi-Bickel, décrit en 1949
Maladie autosomique récessive : accumulation de glycogène hépatorénal avec hépatomégalie, une néphropathie tubulaire, une hypoglycémie à jeun, une altération de la tolérance au glucose et au galactose et un déficit de croissance chez les enfants atteints.
 - **Chez la souris**, l'inactivation du gène SGLT-2 conduit à un diabète précoce.
Altération de la sécrétion d'insuline et à un développement anormal des îlots pancréatiques en postnatale. La mort prématurée des animaux est due à la suppression de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose

The *Sweet Pee* Model for Sglt2 Mutation

- un modèle murin porteur d'une mutation non-sens dans le gène *Slc5a2*, entraîne la perte de la fonction de la protéine SGLT-2.
- Les *Sweet Pee* mutants ont une meilleure tolérance au glucose, une excrétion urinaire plus élevée de calcium et de magnésium et un retard de croissance
- Le *Sweet Pee* rendu diabétique a une mortalité accrue: **urosepsis**



Phlorizine: une opportunité thérapeutique perdue?

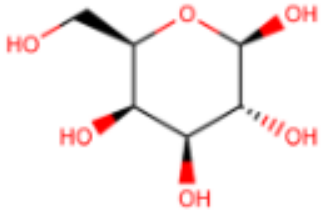
- La phlorizine est un O-glycoside et, par conséquent, elle est hydrolysée dans la lumière intestinale par la β -glucosidase et décomposée en glucose et en phlorétine qui inhibent les transporteurs de glucose facilitateurs (GLUT)
- La phlorizine, en fait, inhibe à la fois le SGLT1 et le SGLT2
- Lorsque la phlorizine est administrée par voie orale, la forte inhibition du SGLT1 intestinal provoquerait une diarrhée sévère potentiellement mortelle (malabsorption du glucose-galactose causée par les mutations de perte de fonction du gène SGLT1)

T-1095: O-glycoside dérivé de la phlorizine

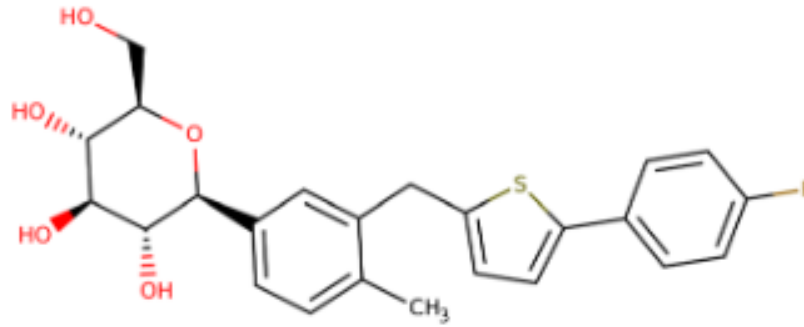
- À la fin des années 1990, un dérivé O-glycoside de la phlorizine a été développé au Japon, sous le nom de T-1095.
- Cette substance, testée sur des rats et des souris diabétiques, s'est avérée efficace dans le traitement du diabète.
- Dans ce modèle animal, le T-1095 a diminué l'hémoglobine glyquée, retardant l'apparition de la microalbuminurie.
- Comme la phlorizine, cette substance est non spécifique, inhibant le SGLT-1 et le SGLT-2.
- En raison de la présence de SGLT-1 dans le cœur et le cerveau, son développement a été interrompu, invoquant son manque de sélectivité et un profil d'innocuité jugé insuffisant

La Phlorizine: ancêtre des gliflozines

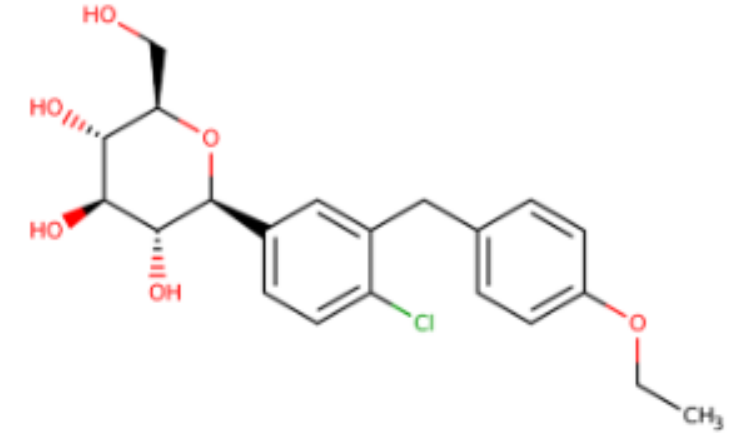
α -D-glucose



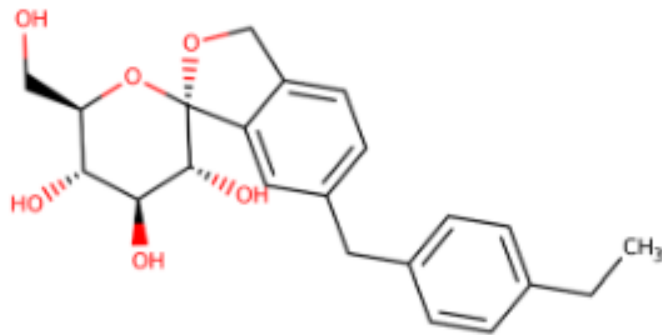
Canagliflozin



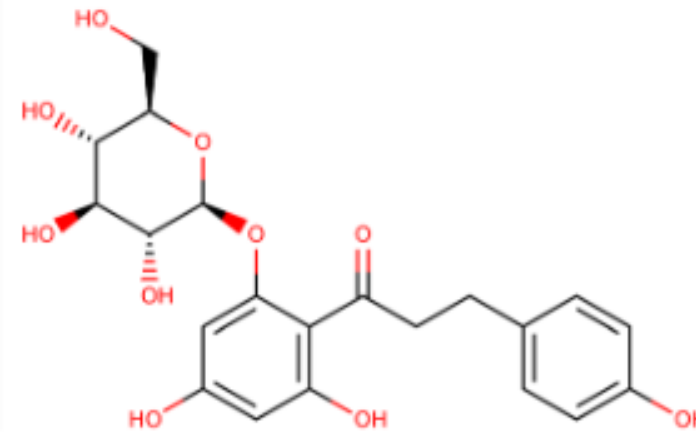
Dapagliflozin



Tofogliflozin

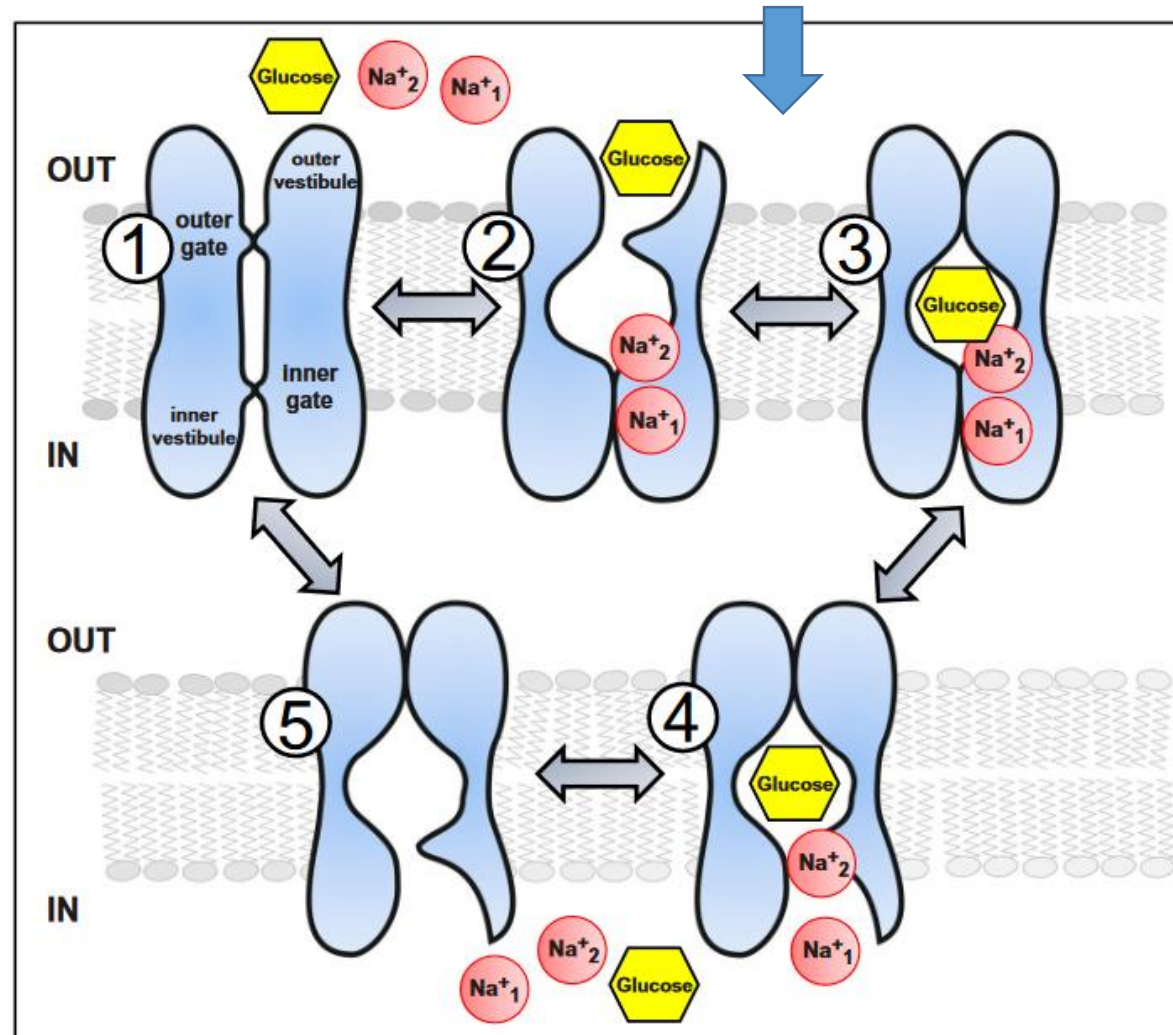


Phlorizin

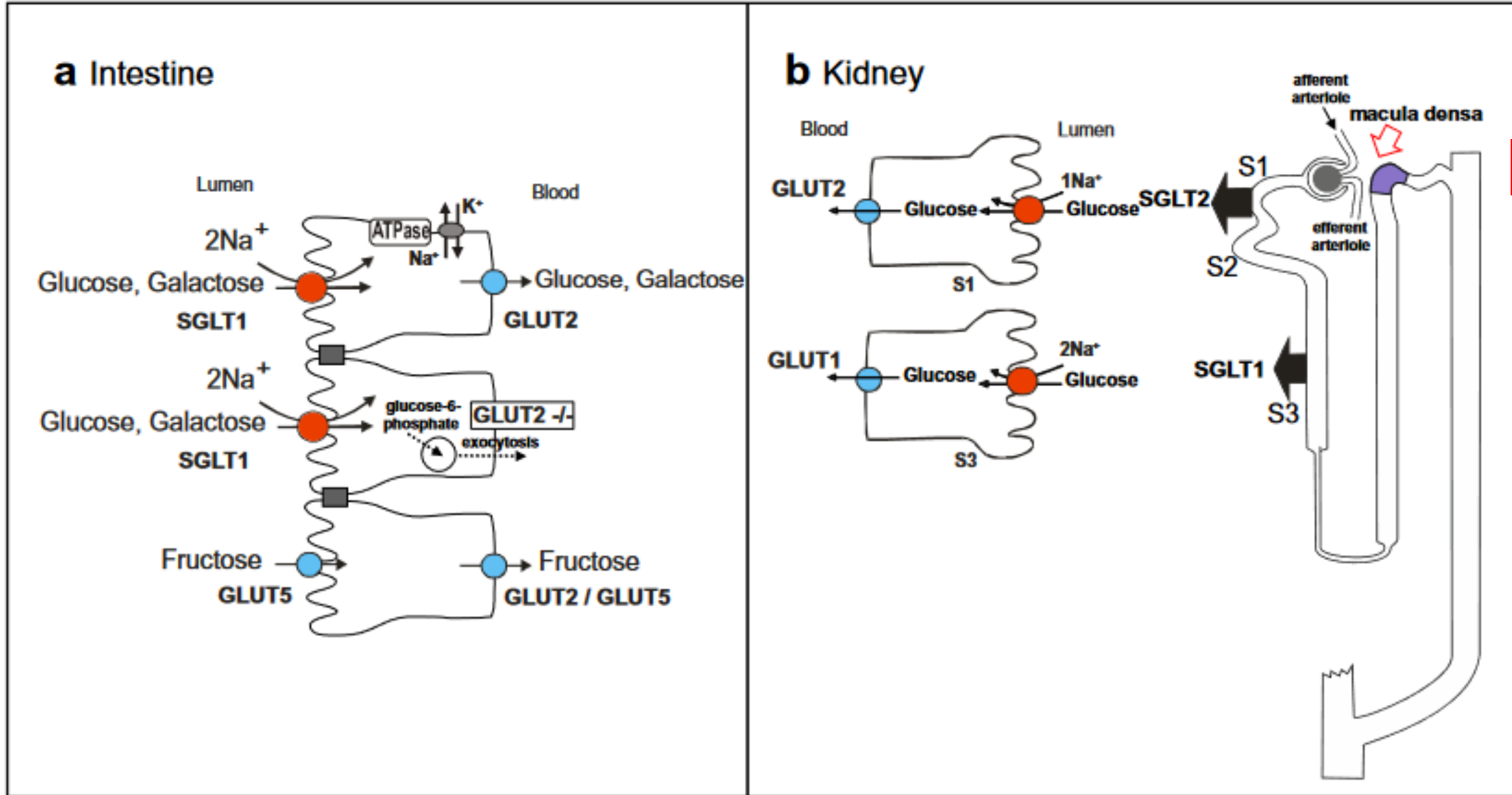


SGLT1 Na/glucose

Fig. 2 Na⁺-glucose cotransporter SGLT1 kinetic model. Extracellular Na⁺ binds first to the Na⁺₁ and Na⁺₂ binding sites of the empty carrier (states #1 and #2). This opens the external gate, allowing glucose to bind to the central pocket, whereupon the outer barrier closes to form the occluded state (#3). The internal barrier opens and the two Na⁺ ions and glucose can exit to the cytoplasm via the aqueous inner vestibule (#4). The transport cycle is then completed (#5) and the empty carrier returns to its original state (#1), ready for the next transport cycle. The transport rate of SGLT1 depends on the rate of the conformational changes needed to open and close the outer and inner barriers (step #2 to #3 and step #3 to #4, respectively)



GLUT-2 (faible affinité/grande capacité) et GLUT-1 (haute affinité)



Glucosurie

SGLT2 KO

Glucosurie
légère

SGLT1 KO

Une mutation du gène SGLT2 provoque une glucosurie rénale familiale et une glycosurie chez la souris KO

- Dans le diabète, l'expression du SGLT2 dans les tubules proximaux est augmentée
- Le diabète favorise une hyperfiltration glomérulaire et la réabsorption tubulaire du glucose. Dans le tissu rénal, cela active la gluconéogenèse: ce qui peut exacerber encore l'hypoglycémie

Vallon V, et al (2011) SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 22:104–112

van den Heuvel LP, et al (2002) Autosomal recessive renal glucosuria attributable to a mutation in the sodium glucose cotransporter (SGLT2). *Hum Genet* 111:544–547.

Les gliflozines: un changement de paradigme

- Les inhibiteurs du SGLT2 actuellement utilisés en clinique (C-glycosides)

dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, tofogliflozin, luseogliflozin, et ertugliflozin

- **DIABETE**

- EMPA-REG OUTCOME (septembre 2015):

- bénéfique clinique chez les diabétiques de type 2, diminution de la mortalité totale (de 32 % en valeur relative) de façon précoce (en 3,1 ans), réduction de l'**HbA1c (0,54 à 0,6 point de diminution)**.

- **INSUFFISANCE CARDIAQUE**

- Les iSGLT2 réduisent l'insuffisance cardiaque et la mortalité CV chez les patients DT2 à haut risque CV et chez des patients avec IC et FE conservée (EMPEROR preserved, DELIVER), qu'ils soient diabétiques ou non (EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine, CANVAS avec la canagliflozine, DECLARE-TIMI 58 avec dapagliflozine et VERTIS CV avec l'ertugliflozine)

- **INSUFFISANCE RENALE**

- Effets néphroprotecteurs et le bénéfice cardiovasculaire des inhibiteurs du SGLT2 s'étendent à une population plus large de patients et notamment à d'autres causes de maladie rénale protéinurique. (jusqu'à **20 mL/min/1,73m²**). Diurèse supplémentaire d'environ 375 ml/24hs (Young et al Diabetologia 2012)

(Commission de néphrologie de la SFNDT/Rédacteurs : P. Delanaye, S. Burtey, A. J. Scheen: décembre 2022)

DE LA DÉCOUVERTE DE LA PHLORIZINE (UNE HISTOIRE BELGE) AUX INHIBITEURS DES SGLT2

VALDES-SOCIN H (1), SCHEEN AJ (2), JOURET F (3), GROSCH S (3), DELANAYE P (3, 4)



The fabulous story of glyphozines.

Hernán Valdés-Socin ¹ [ID](#) , Miguel Vanoni Patiño ² [ID](#) .

1. Endocrinology Service. Liège University Hospital. Belgium, Chair of Pathophysiology, Faculty of Biomedical Sciences. University of Liège. Belgium.
2. Internal Medicine and Nephrology Service of the Universidad Espíritu Santo, UEES Clinic, Guayaquil - Ecuador.