

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)

RÉSUMÉ : La plupart des médecins ne connaissent pas, ou ne se souviennent plus, de la phlorizine. Pourtant, cette molécule a une grande importance historique car elle a été le précurseur des gliflozines, une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux ouvrant maintenant de nouvelles perspectives thérapeutiques au-delà du diabète. Cet article retrace l'histoire de la phlorizine : sa découverte au 19^{ème} siècle par De Koninck et Stas, la démonstration de l'induction d'une glucosurie abaissant la glycémie par von Mering, son utilisation pour conceptualiser la notion de glucotoxicité par l'équipe de DeFronzo et, enfin, le développement d'inhibiteurs sélectifs (la phlorizine étant non sélective) des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2, gliflozines), dans les tubules rénaux, bloquant la réabsorption du glucose. Les gliflozines ont, maintenant, des indications thérapeutiques de plus en plus larges, non seulement dans le diabète de type 2, mais aussi en cardiologie et en néphrologie chez des personnes non diabétiques avec insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - Gliflozine - Glucosurie - Glucotoxicité - Inhibiteur des SGLT2 - Rein

FROM THE DISCOVERY OF PHLORIZIN (A BELGIAN STORY) TO SGLT2 INHIBITORS

SUMMARY : Most physicians do not know, or do not remember, the name of phlorizin. Hence this molecule has a major historical importance because it was the precursor of gliflozins, a new class of oral antidiabetic drugs with recent therapeutic perspectives beyond diabetes. This article recalls the history of phlorizin: its discovery in the 19th century by De Koninck and Stas, the demonstration of its ability to induce glucosuria and reduce hyperglycaemia by von Mering, its use to demonstrate the concept of glucose toxicity by the team of DeFronzo and finally the development of selective (phlorizin being not selective) sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (gliflozins) which block glucose reabsorption in renal tubules. Gliflozins have increasing therapeutic indications, not only in type 2 diabetes, but also in cardiology and nephrology among non-diabetic people with heart failure or renal insufficiency.

KEYWORDS : Gliflozin - Glucose toxicity - Glucosuria - Kidney - SGLT2 inhibitor - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Le but de cet article est de retracer l'histoire de la phlorizine, une molécule extraite de la racine du pommier découverte au 19^{ème} siècle, mais qui, finalement, n'est jamais arrivée en clinique humaine (1). Cette phlorizine a un intérêt historique majeur, car elle a démontré l'abaissement possible de la glycémie en induisant une glucosurie (en clinique, le terme «glucosurie» est préféré, tandis que dans le domaine de la chimie organique, le terme «glycosurie» est consacré). Elle a, en outre, contribué à la démonstration du concept, important en diabétologie, de glucotoxicité. De plus, et sans doute encore bien plus impactant actuellement pour les cliniciens, elle a ouvert la voie au développement d'une nouvelle famille pharmacologique, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), appelés également gliflozines.

L'importance de cette classe de médicaments en thérapeutique est devenue majeure, non seulement pour traiter l'hyperglycémie du diabète de type 2 (DT2), mais aussi pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et de la maladie rénale chronique (avec ou sans diabète associé).

LA DÉCOUVERTE DE LA PHLORIZINE : UNE HISTOIRE BELGE

La phlorizine est découverte en 1835 par deux chimistes belges : Laurent-Guillaume De Koninck (1809-1887) (Figure 1) et Jean-Servais Stas (1813-1891) (Figure 2). Cette molécule est composée d'une unité de glucose attachée à une dihydrochalcone polyphénolique, la phlorétine, par une liaison O-osidique. Sa structure chimique est similaire à celle d'autres dihydrochalcones connues pour leur pouvoir sucrant intense. Elle est naturellement présente dans l'écorce des arbres fruitiers, tels que le pommier et le poirier.

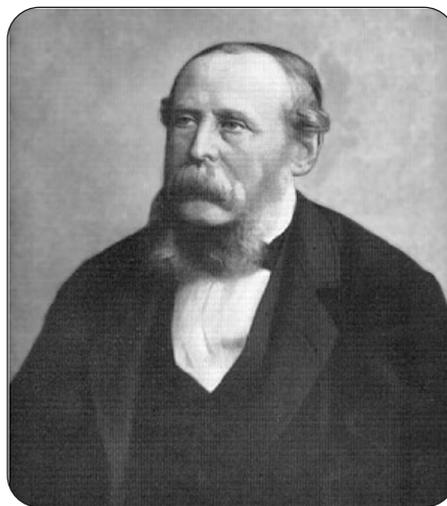
De Koninck est né à Louvain le 5 mars 1809. À cette époque, Louvain fait partie de l'Empire Français, puis passera sous contrôle des Pays-Bas, avant finalement, d'intégrer le Royaume de Belgique après la révolution belge de 1830. De Koninck y obtient les titres de candidat en sciences physiques et mathématiques ainsi que de docteur en médecine, pharmacie

(1) Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.
(2) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
(3) Service de Néphrologie, Dialyse, Hypertension et Transplantation, CHU Liège, Belgique.
(4) Service de Néphrologie-Dialyse-Aphérèse, Hôpital Universitaire Carêmeau, Nîmes, France.

Figure 1. Laurent-Guillaume De Koninck (1809-1887)



Figure 2. Jean-Servais Stas (1813-1891)



et accouchements. C'est cependant la chimie qui l'intéresse alors au premier chef. Il devient préparateur dans le laboratoire du Professeur Jean-Baptiste Van Mons (1765-1842) à l'Université de Louvain, et profitera de plusieurs séjours à l'étranger, notamment à Paris (dans le laboratoire de Gay-Lussac) et à Berlin (chez le Baron von Liebig). Après un court passage à Gand, De Koninck est employé par l'Université de Liège dès 1835. Il y restera 38 ans pour y enseigner la chimie organique, une science peu étudiée en Belgique à cette époque (2). Son centre d'intérêt scientifique se déplace cependant rapidement vers la paléontologie : il deviendra un spécialiste renommé de la faune paléozoïque. Il meurt à Liège d'«apoplexie», en plein travail, à l'âge de 78 ans (2, 3). Aujourd'hui encore, dans le quartier liégeois du Laveu, une rue porte le nom de «Laurent De Koninck» en son honneur.

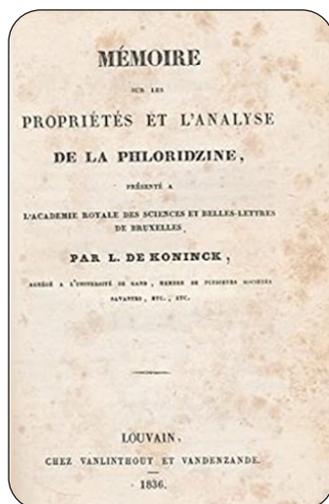
Jean-Servais Stas est également né à Louvain, d'une famille modeste. La faculté des Sciences n'existant pas à l'Université d'Etat de Louvain (qui disparaîtra en 1835), il sera diplômé en Médecine. Il devient, lui aussi, préparateur de son professeur de chimie, Jean-Baptiste Van Mons, déjà cité, et prend goût à cette discipline qu'il ne quittera plus. Avec son maître parisien Jean-Baptiste Dumas, il établit la masse atomique du carbone, puis de nombreux autres éléments, travaux fondateurs pour la construction future du tableau périodique des éléments. Esprit libre, Stas enseignera la chimie à l'École militaire jusqu'à ce qu'une affection du larynx l'empêche de poursuivre sa carrière de professeur. Il travaille alors dans l'administra-

tion comme «commissaire des monnaies». De santé fragile (il est décrit comme valétudinaire), il ne meurt cependant qu'à l'âge respectable de 78 ans, d'une affection cardiaque, dans la commune bruxelloise de Saint-Gilles.

Le professeur Van Mons, maître de De Koninck et de Stas, est lui-même un expert des arbres fruitiers. Il est, par ailleurs, propriétaire d'une pépinière, malheureusement détruite en 1835, mais qui sera la source d'une grande quantité de racines fraîches de pommiers pour ses deux assistants. C'est à partir de l'écorce de ces racines que De Koninck et Stas isolent un glycoside cristallin dans le laboratoire improvisé de la maison paternelle de Stas (4, 5). En 1838, Stas écrira : «*M. L. De Koninck et moi nous eûmes l'honneur d'écrire à l'Académie de Bruxelles, le 17 janvier 1835, nous fîmes connaître l'existence de la phlorizine, substance nouvelle dont nous venions de faire la découverte dans l'écorce de la racine du pommier*» (6). Cette courte lettre, signée des deux auteurs, est d'ailleurs retrouvée en français dans le «Journal de Chimie Médicale, de Pharmacie, de Toxicologie» (7).

Alors qu'il est à Berlin, De Koninck publie et signe, seul cette fois, la découverte *in extenso* de la phlorizine (aussi appelée «phloridzin» ou «phlorrhizin»), en allemand, dans «Annalen der Pharmacie» en 1835 (8, 9) et dans «Journal für Praktische Chemie» en 1836 (10). La même année, De Koninck publie ses données en français dans un «Mémoire sur les propriétés et l'analyse de la phloridzine», qui sera présenté à l'Académie royale des sciences et belles-lettres

Figure 3. Mémoire sur la phlorizine par Laurent De Koninck (1836)



de Bruxelles (Figure 3). Stas n'y est mentionné, comme co-découvreur de la molécule, que dans l'introduction, avec certes des remerciements appuyés (11). Stas semble un peu gêné de ce manque de reconnaissance. Il écrira «*J'ai consulté M. Dumas, et d'un commun accord, il a été décidé de ne pas s'inquiéter de M. De Koninck. Je fais comme si son rapport n'existait pas...*» (4). En 1837, alors à Paris chez Jean-Baptiste Dumas, Stas continuera à travailler sur la phlorizine en en faisant une étude chimique plus détaillée (la scindant notamment en phlorétine et en glucose). Ces travaux seront publiés dans les «Annales de Chimie et de Physique» en 1838. Il utilise le mot phlorizine dans cette publication, mais l'article est signé «Stass», avec une mauvaise orthographe (*sic*) (6).

À cette époque, De Koninck attribue à la phlorizine des propriétés anti-pyrétiques, notamment dans la fièvre tierce (11, 12). Ces propriétés ne seront pas confirmées par la suite, comme on le sait. Il faudra 50 ans pour que la phlorizine refasse parler d'elle.

DÉCOUVERTE DE L'EFFET PHARMACOLOGIQUE DE LA PHLORIZINE

Joseph von Mering, Baron (= «Freiherr», littéralement «homme libre» en allemand) (1849-1908) est un médecin né à Cologne, issu d'une famille noble mais désargentée (Figure 4) (13). Il étudie la médecine, entre autres lieux, à Strasbourg, alors sous l'empire allemand depuis la guerre de 1870 (guerre à laquelle von Mering y sera nommé professeur de psychiatrie. Tout au long

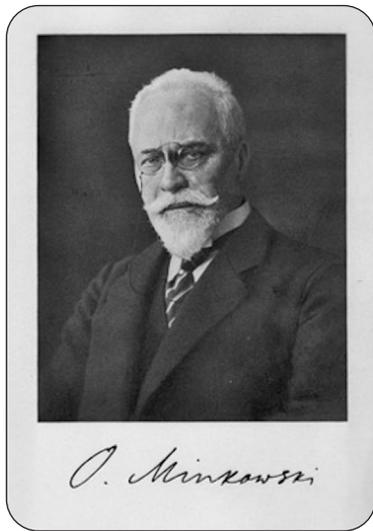
Figure 4. Joseph Friedrich, Baron von Mering (1849-1908)



de sa vie, il s'intéresse à différents aspects de la médecine, comme la médecine interne (il sera le premier à proposer le paracétamol comme antidouleur et antipyrétique), l'ORL, la médecine légale ou la psychiatrie (il sera à l'origine du premier barbiturique, le célèbre Veronal) (13-15). Il finit sa carrière universitaire à Halle, en Prusse, zone protestante, ce qui ne sera pas sans causer quelques soucis au catholique von Mering. Il meurt d'une pneumonie en 1908 (13, 15). Son intérêt pour le diabète est probablement influencé par son ancien maître, Adolph Kussmaul (1822-1902) qui a décrit, le premier, l'acétonémie, plus tard appelée «acidocétose» (caractérisée, entre autres signes, par le type de respiration qui porte son nom). Dans le domaine du diabète, von Mering est surtout connu, avec Oskar Minkowsky (1858-1931) (Figure 5), pour avoir découvert, en 1889, le rôle du pancréas dans la physiopathologie du diabète sucré, en induisant la maladie par pancréatectomie chez le chien (14, 16).

Les travaux de von Mering sur la phlorizine (lui aussi utilise le terme «phloridzin») ont également été menés à Strasbourg et sont publiés en langue allemande exclusivement. Les publications récentes sur l'histoire de la phlorizine de Viktor Jörgens et de Jean-François Blicklé nous aident à mieux les appréhender (13, 15, 17). Le cheminement intellectuel qui a conduit von Mering à administrer de la phlorizine à des chiens reste totalement mystérieux. von Mering constate un effet glucosurique de la phlorizine qui fera l'objet d'une première et très

Figure 5. Oskar Minkowsky (1858- 1931)



courte publication en 1885. Ignorant encore à cette date le rôle du pancréas dans le diabète, von Mering parle de «diabète artificiel» (à cette époque, le diagnostic de diabète repose, en effet, principalement sur la présence de sucre dans les urines). L'auteur note que ce «diabète» n'a aucune répercussion négative sur la santé de ses chiens (18).

En 1886, von Mering rapporte que l'administration de phlorizine (1 g/kg *per os*) chez le chien (et cela sera confirmé chez l'oie et le lapin) entraîne une glucosurie importante, jusqu'à 15 % de glucose dans les urines (les % correspondant à des g/100 mL) et ce, quel que soit le régime administré (chien à jeun pendant des semaines ou nourris exclusivement de viande ou de glucides). von Mering remarque que «le diabète induit par la phlorizine» est différent du diabète classique car, dans ce dernier, la glycémie et la glucosurie sont hautes alors que dans le «diabète artificiel» induit par la phlorizine, la glucosurie augmente et la glycémie diminue. Il émet l'hypothèse que la substance «entraîne des changements au niveau des reins qui favorisent l'excrétion du sucre» (19). La suite des expériences de von Mering chez le chien est publiée en 1887. Il administre la substance *per os* (1 g/kg) et en sous-cutané (jusqu'à 1 g/kg) et observe une glucosurie de 6,5 à 9,3 % selon les cas. L'effet glucosurique est déjà obtenu avec de petites doses sous-cutanées (0,2 g/kg) et perdure plus longtemps que lorsque la phlorizine est donnée *per os* (ce qui traduit déjà, pour von Mering, une absorption intestinale lente de la molécule). Les données chez l'homme sont, quant à elles, très succinctes. Il écrit «*qu'il est*

possible de produire 6-8 % d'urines sucrées chez l'homme après avoir pris 15-20 g de phlorizine sans affecter l'état général». Concernant ses observations chez l'homme, von Mering complète : «*Je tiens à souligner que j'ai pu, à plusieurs reprises, détecter de grandes quantités d'acétone et d'acide oxybutyrique dans l'urine des personnes atteintes de diabète à la phlorizine*» (20). Cette découverte sera confirmée chez un autre patient, puis décrite dans un modèle expérimental de chiens mis au jeûne prolongé ou nourris par un régime pauvre en sucre, chez lesquels la phlorizine induit un coma acidocétosique (20, 21). Il est intéressant de noter que cette manifestation indésirable (heureusement très rare) est également décrite avec les nouveaux inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines), aussi dans des circonstances de régime hypoglycémique associé à une carence en insuline (22). L'action rénale de la phlorizine sera démontrée par Oskar Minkowski en 1892. En pratiquant une néphrectomie bilatérale chez des chiens pancréatectomisés, il observe que la phlorizine perd tout effet hypoglycémiant (23).

Ces découvertes vont attirer l'attention de divers chercheurs à travers le monde qui vont utiliser d'autres modèles animaux (chat, lapin, chèvre, poule, oie et grenouille) et tenter de mieux comprendre le mécanisme d'action de la phlorizine (1). Celui-ci restera, cependant, encore débattu (24, 25). Le rôle du tube proximal dans la réabsorption du glucose devra d'abord être prouvé (26, 27), avec, dès les années 1930, une description de l'effet probable de la phlorizine sur cette réabsorption (26). Cet effet sur le tube proximal de la phlorizine sera confirmé et affiné par la suite (28-31).

UTILISATION DE LA PHLORIZINE POUR DÉMONTRER LE CONCEPT DE GLUCOTOXICITÉ

Dans les années 80, la phlorizine a été étudiée sur des rats diabétiques par l'équipe de DeFronzo aux Etats-Unis (32, 33). En utilisant ce modèle qui permettait de «désucre» les animaux hyperglycémiques grâce à la phlorizine, ces chercheurs ont introduit le concept, nouveau à l'époque, de «glucotoxicité» (34, 35). Selon cette théorie, l'hyperglycémie chronique est toxique car elle inhibe la sécrétion d'insuline par les cellules B des îlots de Langerhans, tout en réduisant la sensibilité des tissus à l'insuline (notion d'insulinorésistance). En corrigeant cette hyperglycémie chronique via l'effet rénal de la phlorizine, l'insulinosensibilité (32) mais aussi l'insulinosécrétion (33) sont améliorées. Ce concept, introduit grâce au recours à la phlorizine, reste d'actualité. Il garde des implications

pratiques en clinique diabétologique (34, 35) et a été étendu aux effets positifs des inhibiteurs des SGLT2 (36, 37).

La phlorizine n'a cependant pas pu être développée en clinique humaine en raison d'une mauvaise tolérance digestive liée, notamment, à une diarrhée osmotique induite par la non-sélectivité de la molécule (1). En effet, elle inhibe les deux sous-types de cotransporteurs sodium-glucose, les SGLT1, présents principalement dans l'intestin (où ils interviennent dans l'absorption du glucose), et les SGLT2, présents essentiellement dans le rein (où ils contribuent, pour environ 90 %, à la résorption du glucose dans le tubule contourné proximal).

LA PHLORIZINE EN TANT QUE PRÉCURSEUR DES INHIBITEURS DES SGLT2 (GLIFLOZINES)

Le cotransporteur rénal sensible à la phlorizine (SGLT2) a été identifié en 1994 (38). Mais ce n'est qu'une dizaine d'années plus tard que les premiers développements de molécules spécifiquement orientées contre le SGLT2 seront entrepris, d'abord au Japon (revue dans (39)). Par la suite, de grandes firmes américaines et européennes ont développé avec succès ces nouvelles molécules, amenant à la commercialisation de la famille des inhibiteurs des SGLT2, dont les premiers sont arrivés sur le marché belge en 2014-2015 (successivement canagliflozine, empagliflozine, dapagliflozine et ertugliflozine) (40). Ces gliflozines ont toutes été présentées, au moment de leur commercialisation, dans la rubrique «Le Médicament du Mois» de la revue.

Initialement, ces gliflozines ont été développées comme antidiabétiques oraux pour le traitement du DT2. En effet, elles réduisent la glycémie tout en faisant perdre du poids et en abaissant la pression artérielle, effets particulièrement intéressants chez des personnes diabétiques souvent en surpoids ou obèses et hypertendues. Au fil des années, les inhibiteurs des SGLT2 ont acquis une place grandissante dans cette population (22). En effet, de grands essais cliniques ont démontré que les gliflozines exercent des effets cardioprotecteurs (notamment contre l'insuffisance cardiaque) (41) et néphroprotecteurs (42) chez des patients DT2 à risque de ce type de complications. De façon étonnante, ces effets favorables ont été observés indépendamment du niveau de la glycémie et de l'amélioration du contrôle glycémique obtenue sous ce traitement (43). Ces observations ont conduit à la réalisation de nouveaux essais incluant des patients non diabétiques, soit avec une insuffisance cardiaque (à fraction

d'éjection réduite ou préservée), soit chez des patients avec une néphropathie (avec ou sans albuminurie), avec des résultats tout aussi favorables que ceux rapportés chez les patients DT2 à risque. Ces observations, qui sont en train de révolutionner les stratégies thérapeutiques chez de nombreux patients (22, 43), sont finalement le fruit des recherches pionnières avec la phlorizine, dont la belle histoire, datant de plus d'un siècle, a été résumée dans la première partie de l'article !

CONCLUSION

L'histoire de la phlorizine est intéressante à plus d'un titre. Tout d'abord, elle trouve son origine en Belgique et même, plus précisément, à Liège avec la découverte de ce produit par Laurent-Guillaume De Koninck. Ensuite, cette molécule a démontré la capacité de réduire l'hyperglycémie en induisant une glucosurie avec les travaux de von Mering et, par ce mécanisme original, de corriger ce qu'il est convenu d'appeler la glucotoxicité. Enfin, elle a ouvert la voie à une nouvelle famille d'inhibiteurs spécifiques des SGLT2, les gliflozines. Ces dernières occupent une place de plus en plus importante dans le traitement du DT2. De plus, elles sont en train de conquérir les milieux cardiologique et néphrologique, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques d'intérêt majeur pour les patients avec insuffisance cardiaque ou avec maladie rénale.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier le Dr Marie-Christine Parotte pour son assistance technique et son aide à la traduction des articles en allemand de von Mering.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: A review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:31-8.
2. Le Roy A. Laurent De Koninck. In: *Liber Memorialis: l'Université de Liège depuis sa fondation*. Liège 1869;788-96.
3. Dupont E. Notice sur Laurent De Koninck. *Annuaire de l'Académie Royale de Médecine* 1891;437-83.
4. Spring W. Notice sur la vie et les travaux de Jean-Servais Stas. *Annuaire de l'Académie Royale de Médecine* 1893;217-376.
5. Spring W. Jean-Servais Stas. In: *Biographie Nationale*. Bruxelles: 1925; 654-684.
6. Stass J. Recherches chimiques sur la phlorizine. *Annales de Chimie et de Physique* 1838;69:367-401.
7. de Koninck L, Stas J. Note sur une substance nouvelle nommée phloridzin. *Journal de Chimie Médicale, de Pharmacie et de Toxicologie* 1835;1:259.

8. De Koninck L. Ueber das Phloridzin (Phlorrhizin). *Annalen der Pharmacie* 1835;**15**:75-7.
9. de Koninck L. Weitere Notiz über das Phloridzin. *Annalen der Pharmacie* 1835;**15**:258-63.
10. de Koninck L. Ueber das Phloridzin. *Journal für Praktische Chemie* 1836;**8**:88-101.
11. De Koninck L. Mémoire sur les propriétés et l'analyse de la phloridzine. Chez Vanlinthput et Vandenznde. Louvain 1836.
12. de Koninck L. Observations sur les propriétés fébrifuges de la phloridzine. *Bulletin de la Société de Médecine de Gand* 1836;**1**:75-110.
13. Jorgens V, Porta M. Josef von Mering: The baron who discovered SGLT inhibition. In: *Unveiling Diabetes - Historical Milestones in Diabetology*. Karger, Basel 2020 134-41.
14. Joseph von Mering (1849-1908). *Nature* 1949;**164**:1076.
15. Blicklé J-F. La découverte des propriétés glycosuriques de la phloridzine. *Med Mal Metabol* 2014;**8**:544-9.
16. von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankrea-sexstirpation. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie* 1890;**26**:371-87.
17. Jörgens V. The roots of SGLT inhibition: Laurent-Guillaume de Koninck, Jean Servais Stas and Freiherr Josef von Mering. *Acta Diabetol* 2019;**56**:29-31.
18. von Mering J. Ueber künstlichen Diabetes. *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften* 1885;**30**:531.
19. von Mering J. Ueber experimentelle Diabetes. *Verhandlungen des Congresses für Innere Medicin* 1886;**3**:186-9.
20. von Mering J. Ueber Diabetes Mellitus. *Verhandlungen des Congresses für Innere Medicin* 1887;**6**:349-58.
21. von Mering J. Ueber Diabetes Mellitus. *Zeitschrift für Klinische Medizin* 1889;**16**:431-46.
22. Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2020;**16**:556-77.
23. Minkowski O. Weitere Mittheilungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1892;**29**:90-4.
24. Allen F. Phloridzin. In: *Studies concerning glycosuria and diabetes*. Harvard University Press, Cambridge, 1913, 617-60.
25. Shapiro B. The mechanism of phloridzin glucosuria. *Biochem J* 1947;**41**:151-4.
26. Ni TG, Rehberg PB. On the mechanism of sugar excretion. *Biochem J* 1930;**24**:1039-46.
27. Shannon JA, Fisher S. The renal tubular reabsorption of glucose in the normal dog. *Am J Physiol* 1938;**122**:765-74.
28. Diedrich DF. The comparative effects of some phlorizin analogs on the renal reabsorption of glucose. *Biochim Biophys Acta* 1963;**71**:688-700.
29. Diedrich DF. Glucose transport carrier in dog kidney: its concentration and turnover number. *Am J Physiol* 1966;**211**:581-7.
30. Gammeltoft A, Kjerulf-Jensen K. The mechanism of renal excretion of fructose and galactose in rabbit, cat, dog and man. *Acta Physiol Scand* 1943;**6**:368-84.
31. Krane SM, Crane RK. The accumulation of D-galactose against a concentration gradient by slices of rabbit kidney cortex. *J Biol Chem* 1959;**234**:211-6.
32. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissues sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987;**79**:1510-5.
33. Rossetti L, Shulman GI, Zawalich W, DeFronzo RA. Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest* 1987;**80**:1037-44.
34. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo R. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;**13**:610-30.
35. Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev* 1992;**13**:415-31.
36. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 2009;**26**:1185-92.
37. Kaneto H, Obata A, Shimoda M et al. Promising diabetes therapy based on the molecular mechanism for glucose toxicity: usefulness of SGLT2 inhibitors as well as incretin-related drugs. *Curr Med Chem* 2016;**23**:3044-51.
38. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 1994;**93**:397-404.
39. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014;**8**:1335-80.
40. Scheen AJ. A propos de l'expérience belge avec les inhibiteurs des SGLT2. *Med Mal Metab* 2020;**14**:320-30.
41. Scheen AJ, Lancellotti P. Inhibiteurs des SGLT2 : nouvelle option pour prévenir ou traiter l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2021;**76**:248-55.
42. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique : des essais cliniques aux recommandations et perspectives en pratique clinique. *Rev Med Liege* 2021;**76**:186-94.
43. Scheen AJ, Paquot N. Une révolution dans le traitement du diabète de type 2 : des antidiabétiques dotés d'une protection cardio-rénale indépendamment du contrôle glycémique ! *Rev Med Liege* 2020;**75**:392-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Valdes-Socin H. Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.
Email : hg.valdessocin@chuliege.be