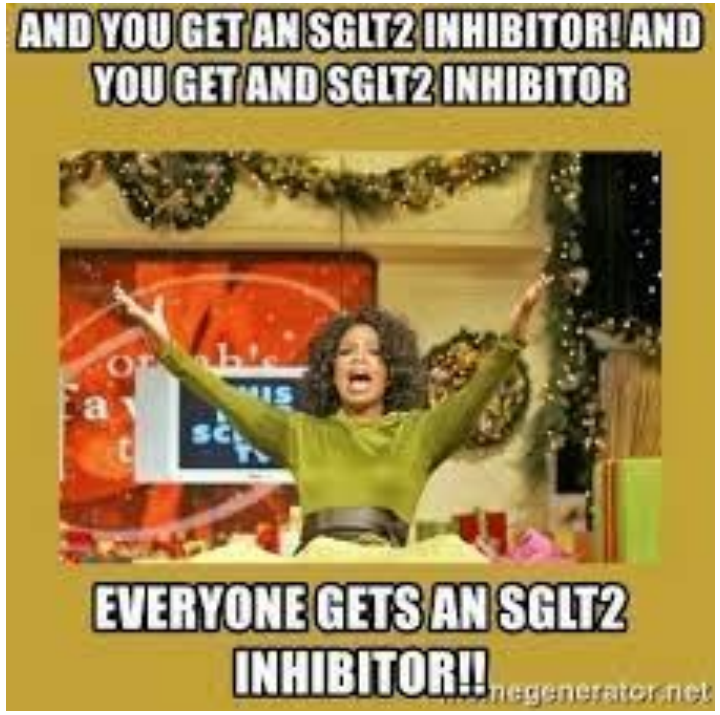
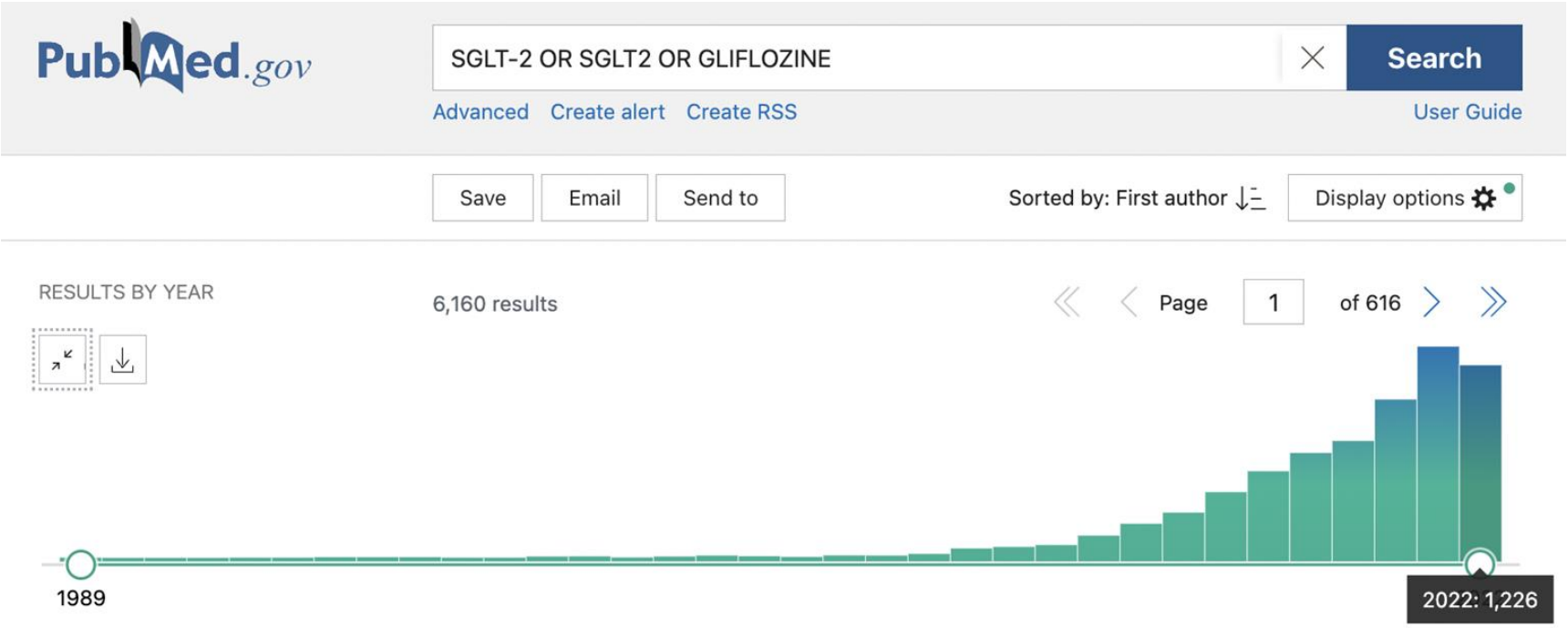
La révolution des gliflozines en néphrologie

Dr. Louis Firket

Citadelle
Hopital


AND YOU GET AN SGLT2 INHIBITOR! AND YOU GET AND SGLT2 INHIBITOR
EVERYONE GETS AN SGLT2 INHIBITOR!!


PubMed.gov
SGLT-2 OR SGLT2 OR GLIFLOZINE
Search
Advanced
Create alert
Create RSS
User Guide
Save
Email
Send to
Sorted by: First author
Display options
RESULTS BY YEAR
6,160 results
Page
1
of 616
1989
2022: 1,226

Canagliflozine

Posologie

100 à 300 mg p.j. en 1 prise

Invokana (Mundipharma)

canagliflozine

compr. pellic.

30 x	100 mg	a! T	61,76 €
90 x	100 mg	a! T	135,93 €
30 x	300 mg	a! T	88,64 €
90 x	300 mg	a! T	198,98 €

1,51 €/j

Empagliflozine

Posologie

10 à 25 mg p.j. en 1 prise

Jardiance (Boehringer Ingelheim)

empagliflozine

compr. pellic.

30 x	10 mg	a! b! T	50,06 €
100 x	10 mg	a! b! T	147,74 €
30 x	25 mg	a! T	50,06 €
100 x	25 mg	a! T	147,74 €

1,48 €/j

Dapagliflozine

Posologie

10 mg p.j. en 1 prise

Forxiga (AstraZeneca)

dapagliflozine

compr. pellic.

28 x	5 mg		47,00 €
28 x	10 mg	a! b! T	46,53 €
98 x	10 mg	a! b! T	142,85 €

1,46 €/j

PubMed.gov

SGLT-2 OR SGLT2 OR GLIFLOZINE

Search

Advanced Create alert Create RSS

User Guide

Save Email Send to

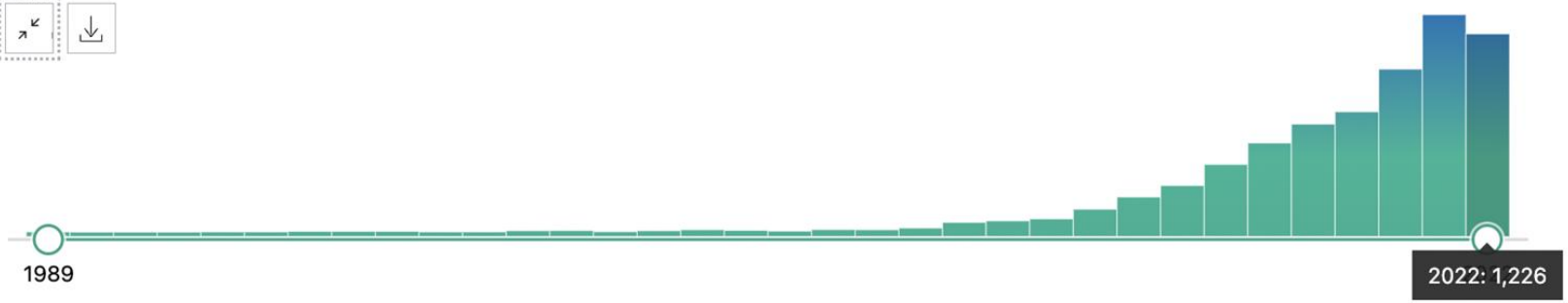
Sorted by: First author

Display options

RESULTS BY YEAR

6,160 results

Page 1 of 616



PubMed.gov

phlorizin

Search

Create alert Create RSS

User Guide

Save Email Send to

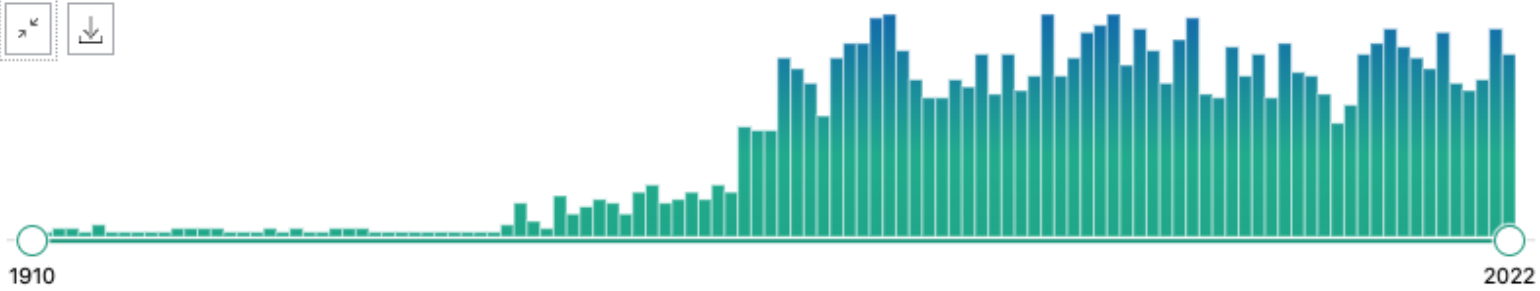
Sorted by: Publication date

Display options

RESULTS BY YEAR

2,728 results

Page 1 of 273



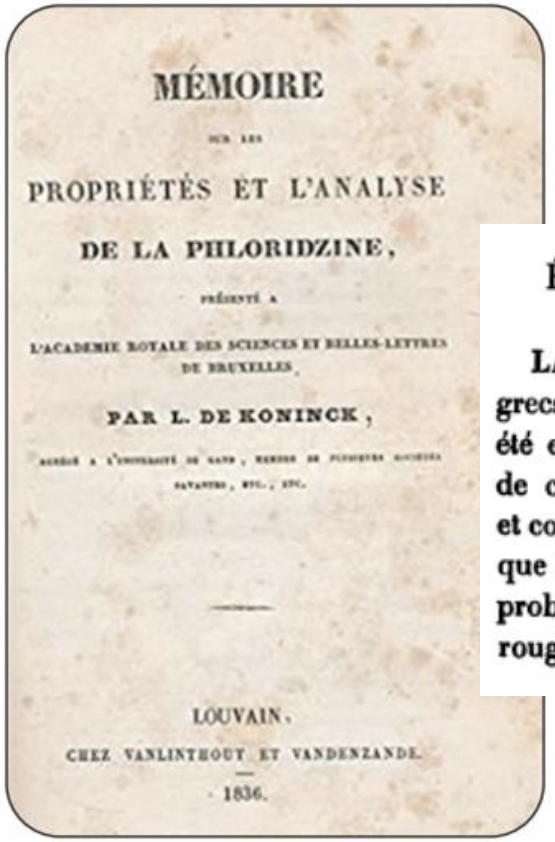
de Koninck L. Observations sur les propriétés fébrifuges de la phloridzine. Bull Soc Med Gand 1836; 1: 75–110

M. De Koninck, auteur de ce dernier ouvrage, élu membre résidant dans la séance précédente, donne lecture d'une observation tendant à prouver que la *Phloridzine,* substance alcaloïde qu'il a découverte avec M. Stas dans l'écorce des racines du pommier, jouit de propriétés fébrifuges. Nous donnons ici cette observation :

« Il n'y a plus de doute aujourd'hui que la phloridzine ne soit un remède énergique, en même temps que très-économique, pour rompre les fièvres intermittentes. Le cas que j'ai cru devoir communiquer à la Société en est une nouvelle preuve.

» Ce fait est une nouvelle preuve à ajouter aux nombreuses que nous possédons déjà sur l'efficacité de la nouvelle substance que nous avons proposé d'introduire dans la matière médicale, malgré l'existence d'un grand nombre d'analogues dont l'efficacité a été constatée. »

M. De Koninck dépose en même temps sur le bureau un flacon de phloridzine.



MÉMOIRE

SUR LES

PROPRIÉTÉS ET L'ANALYSE

DE LA PHLORIDZINE,

PRÉSENTÉ A

L'ACADÉMIE ROYALE DES SCIENCES ET BELLES-LETTRES DE BRUXELLES,

PAR L. DE KONINCK,

AGRÉGÉ A L'UNIVERSITÉ DE GAND, MEMBRE DE PLUSIEURS SOCIÉTÉS SAVANTES, ETC., ETC.

LOUVAIN,

CHEZ VANLINTHOUT ET VANDENZANDE.

1836.

ÉTAT NATUREL DE LA PHLORIDZINE (1).

La Phloridzine, dont le nom a été tiré de deux mots grecs, φλοιος écorce, et ριζα racine, à cause qu'elle a été extraite de l'écorce des racines de poirier, de prunier, de cérisier et surtout de pommier, y existe toute formée et constitue la matière astringente en même temps qu'amère, que l'on y décèle en les dégustant à l'état frais. Elle y est probablement en combinaison avec une matière colorante rouge, dont nous aurons occasion de parler plus loin (2).

Naissance	3 mai 1809 Louvain (Belgique)
Décès	16 juillet 1887 (à 78 ans) Liège (Belgique)
Nationalité	Belgique
Domaines	paléontologie, chimie
Institutions	Université d'État de Louvain
Distinctions	médaille Wollaston en 1875

LIÈGE

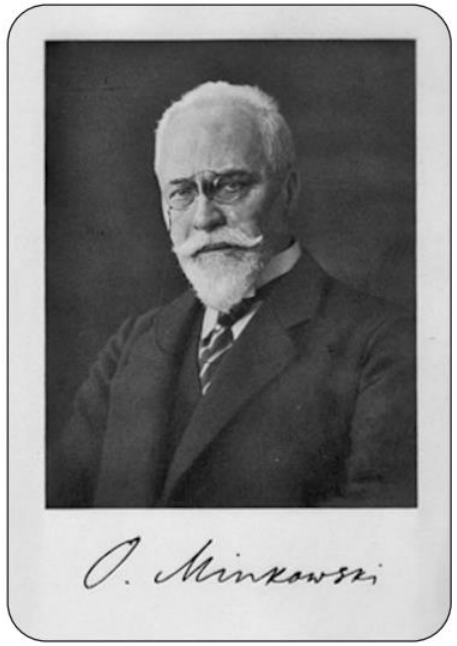
Rue Laurent de Koninck

Situation	
Coordonnées	50° 38' 03" nord, 5° 33' 27" est
Section	Liège
Quartier administratif	Laveu
Début	Rue Destriveaux
Fin	Rue Henri Maus
Morphologie	
Type	Rue
Fonction(s) urbaine(s)	Résidentielle
Forme	rectiligne
Longueur	~115 m
Largeur	~11 m
Histoire	
Création	1890

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

1885: La Phlorizine chez le chien induit une glucosurie abaissant la glycémie

Figure 5. Oskar Minkowsky (1858- 1931)



1892: Phlorizine agit via les reins car la néphrectomie bilatérale chez des chiens fais disparaitre tout effet hypoglycémiant

Herbert Chasis, Norman Jolliffe and Homer W. Smith

1933: Phlorizine bloque la réabsorption du glucose filtré

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 19ème 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

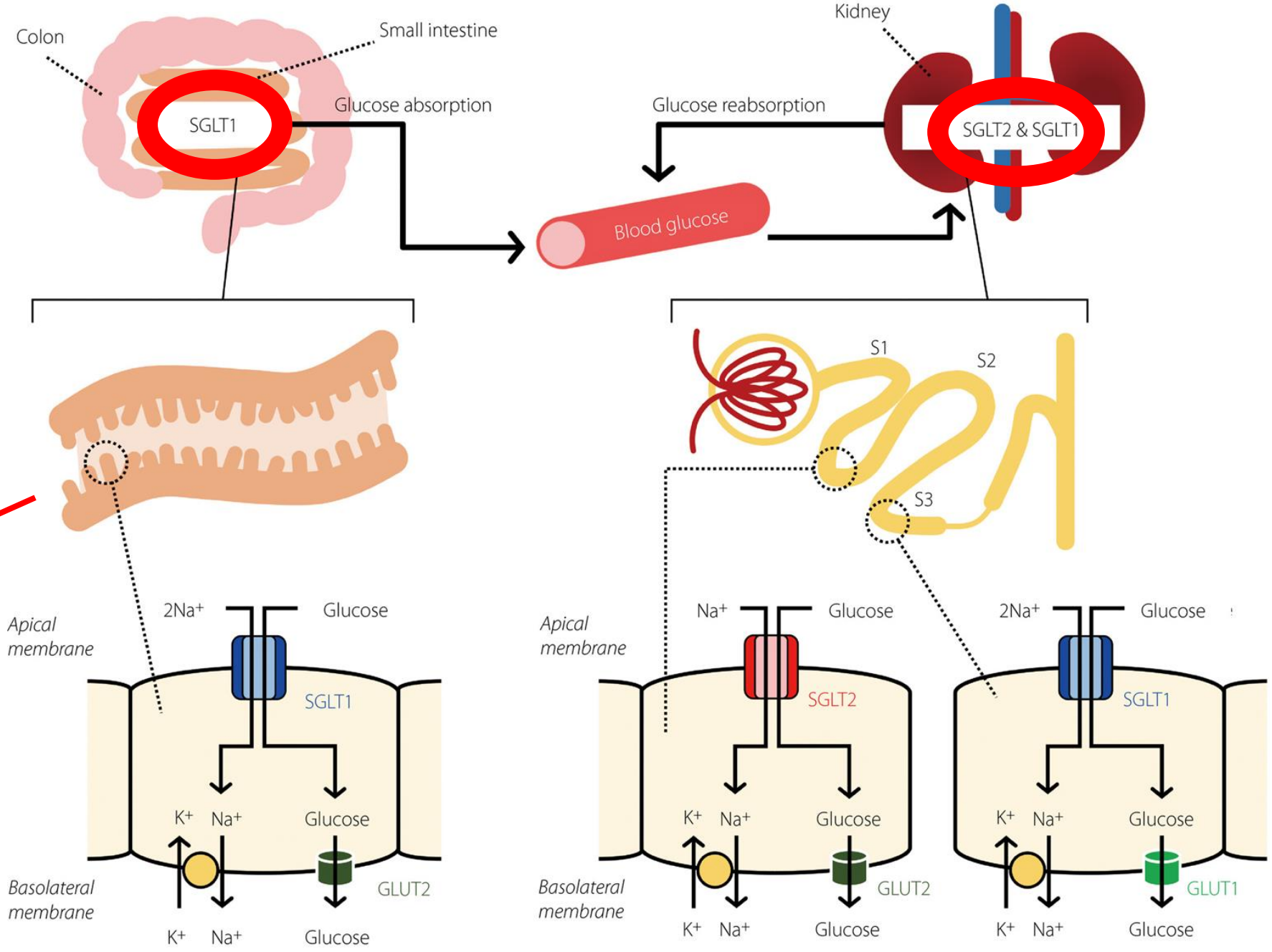
Summary : Most physicians do not know, or do not remember, the name of phlorizin. Hence this molecule has a major historical importance because it was the precursor of gliflozins, a new class of oral antidiabetic drugs with recent therapeutic perspectives beyond diabetes. This article recalls the history 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.

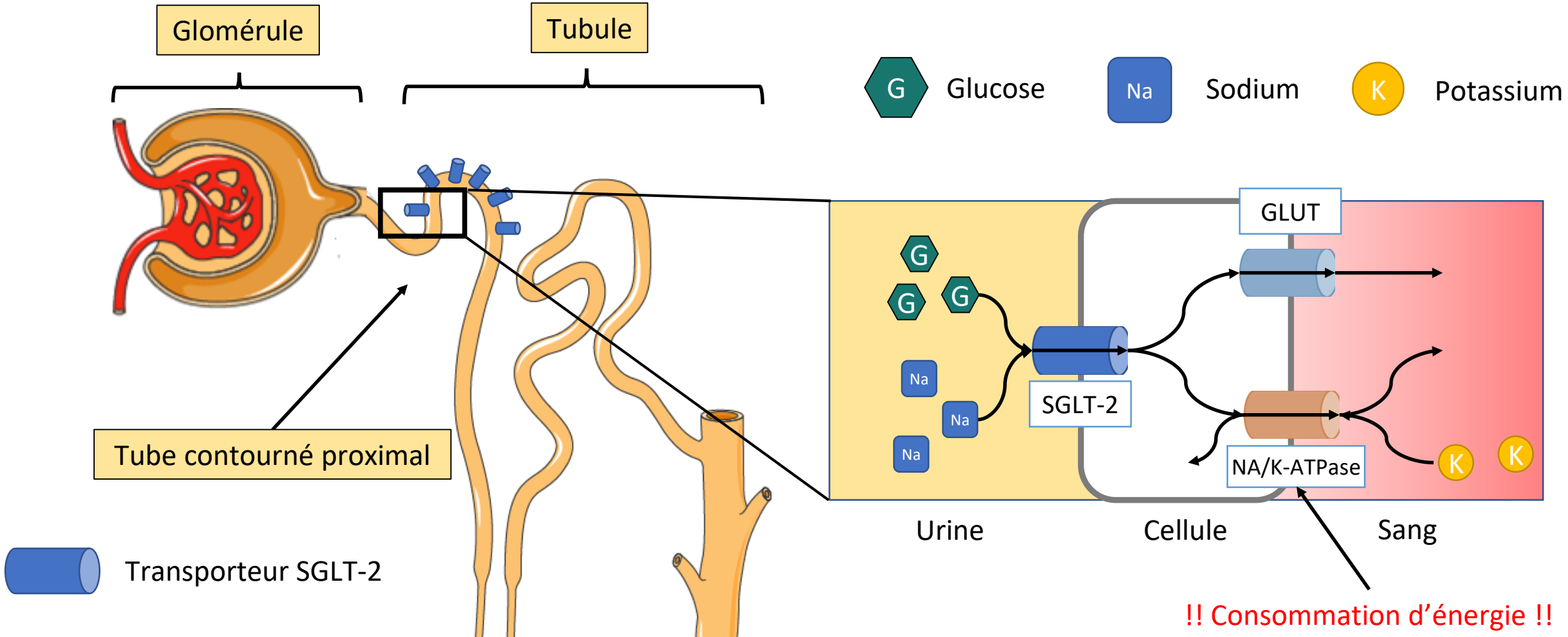
Keywords : ***Gliflozin - Glucose toxicity - Glucosuria - Kidney - SGLT2 inhibitor - Type 2 diabetes***

2 types principaux de « *sodium–glucose cotransporters*» (SGLT) :

- **SGLT1** : intestin + rein
- **SGLT2** : rein

Effet 2° principal de la Phlorizine : **Diarrhées ++** car inhibition à la fois de SGLT1 et 2





> 90% du glucose filtré est réabsorbé par SGLT-2

Chez le diabétique :

Hyperglycémie

↓

Surexpression + hyperactivation de SGLT2

↓

Réabsorption accrue de glucose et Na+

↓

Diminution du NaCl délivré à la macula densa

↓

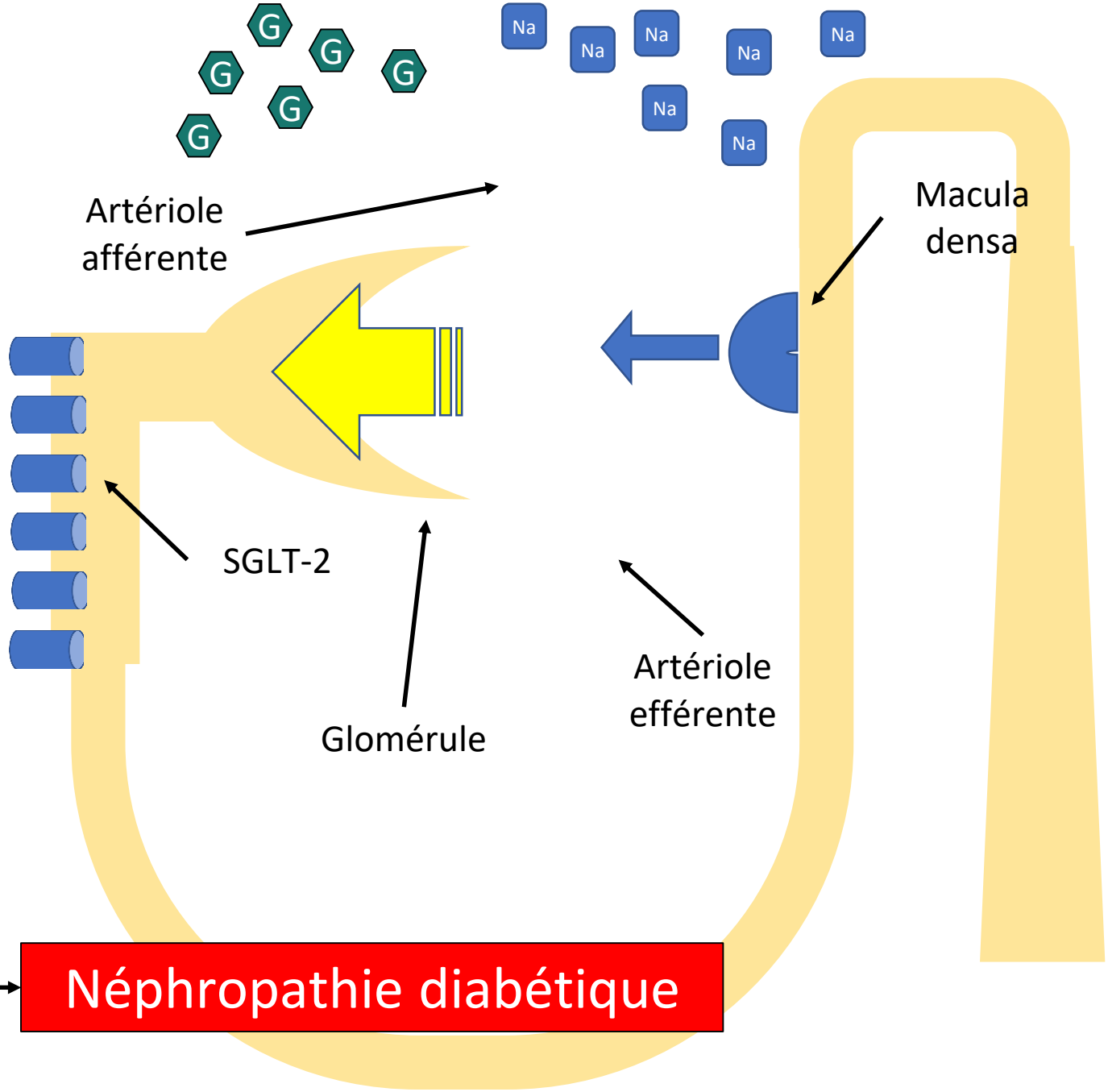
Diminution du Feedback tubulo-glomérulaire

↓

Vasodilatation artérielle afférente

↓

HYPERFILTRATION GLOMERULAIRE → **Néphropathie diabétique**



Chez le diabétique + inhibiteur SGLT-2 :

= blocage par la Gliflozine

↓

Diminution réabsorption glucose et Na+

↓

Augmentation NaCl au niveau de la macula densa

↓

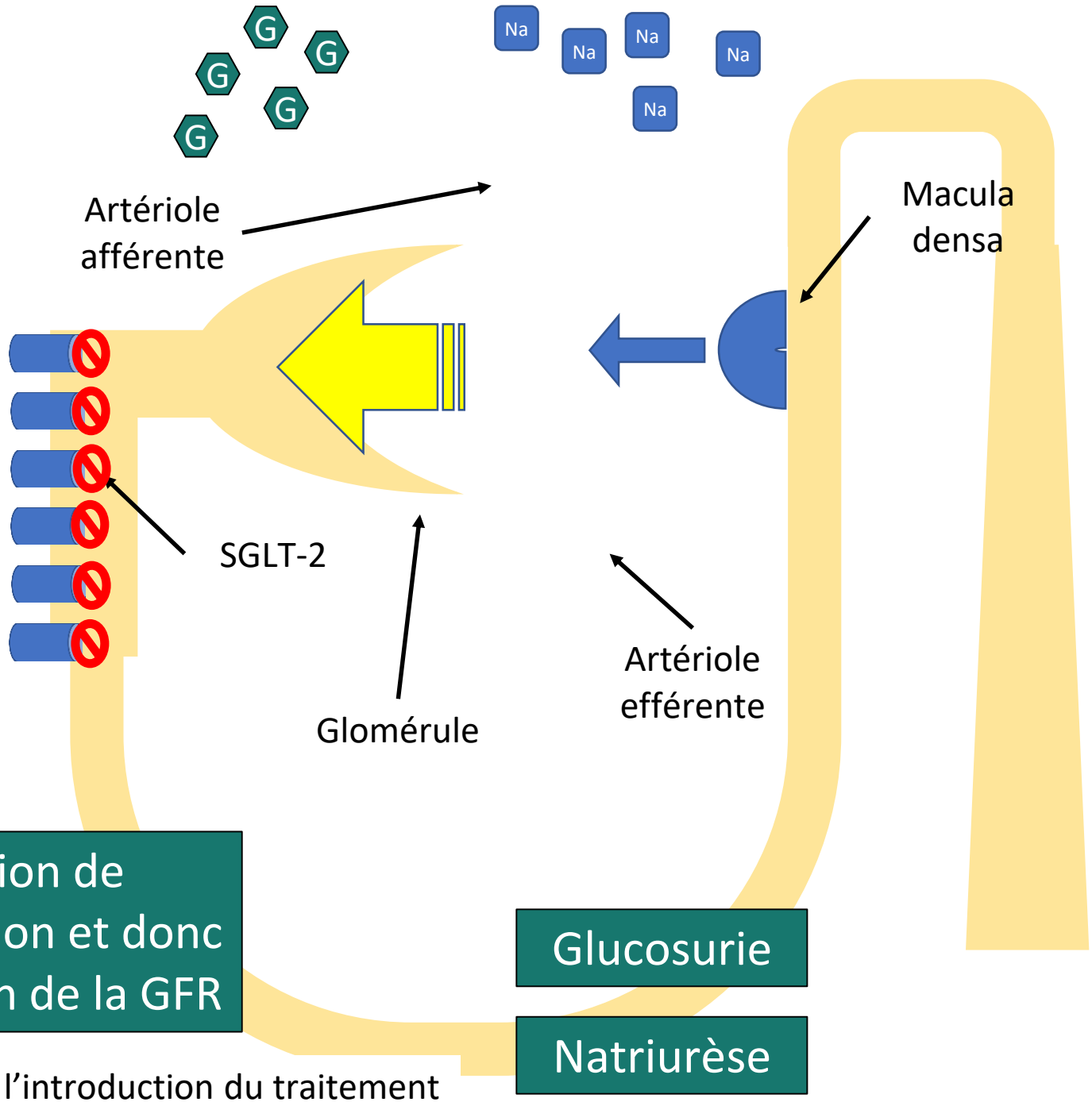
Restauration du feedback tubulo-glomérulaire

↓

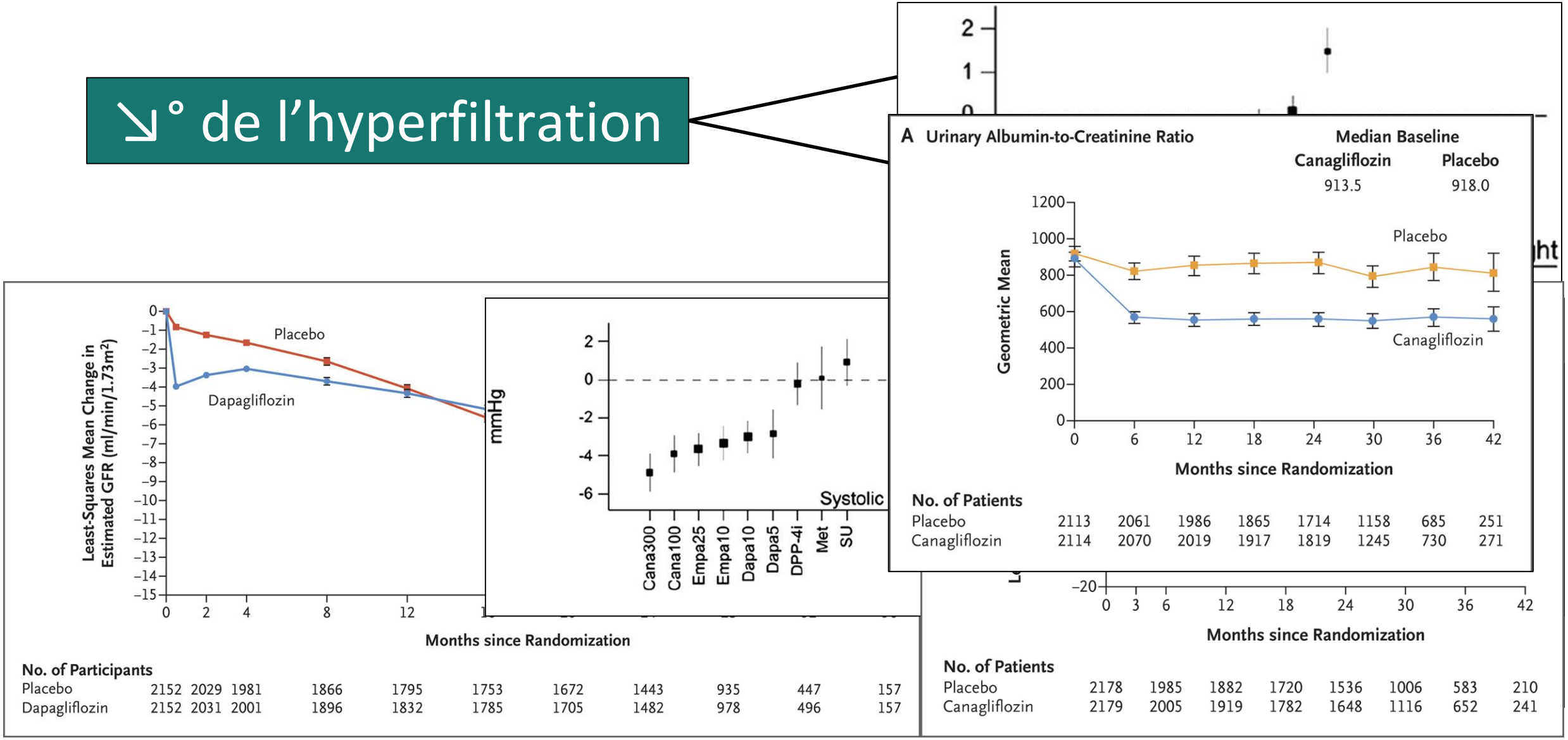
Vasoconstriction de l'artériole afférente

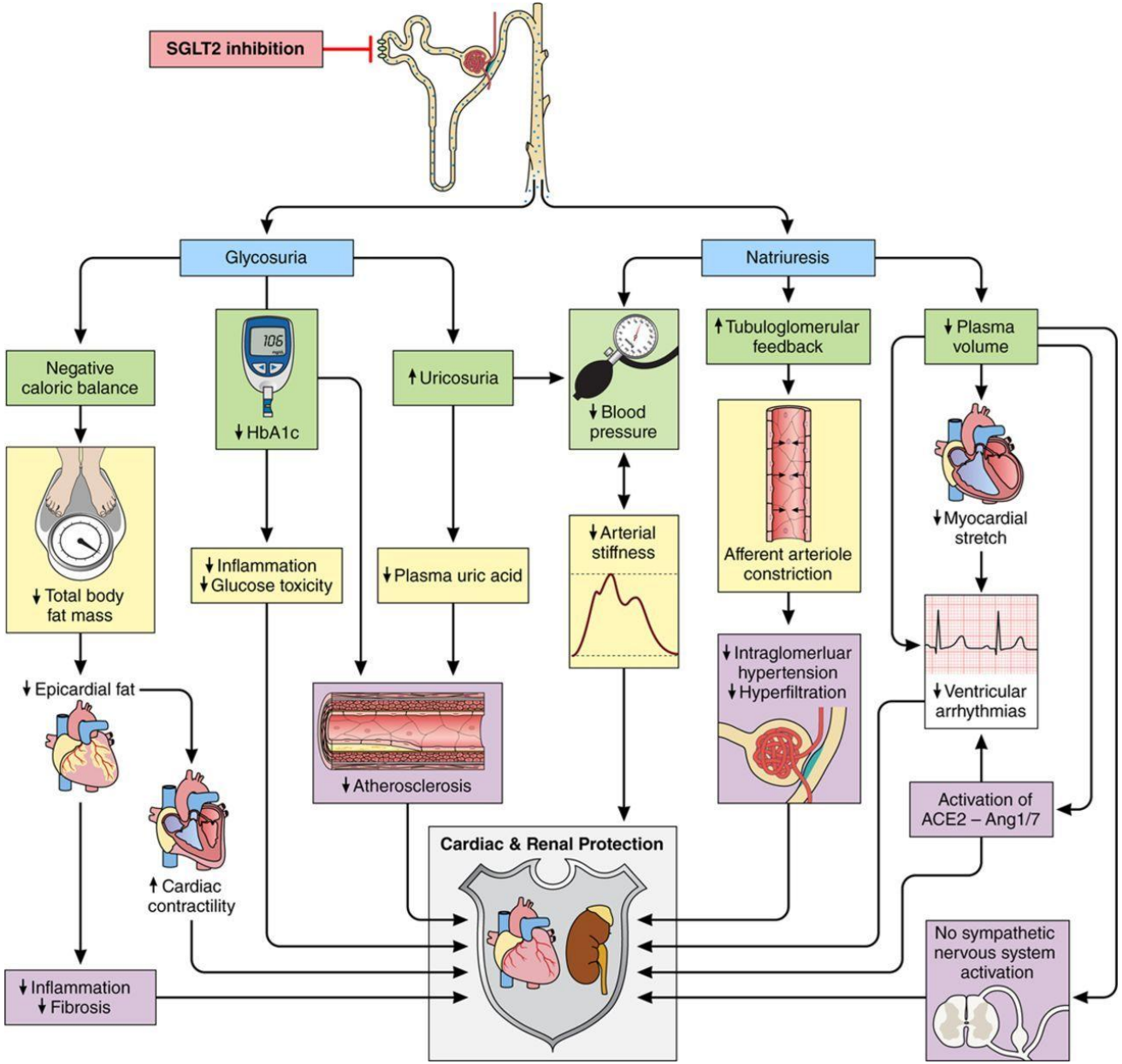
→ **Diminution de l'hyperfiltration et donc normalisation de la GFR**

= Fameux dipping observé après l'introduction du traitement



↘° de l'hyperfiltration





Hiddo J.L. Heerspink. Circulation. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus, Volume: 134, Issue: 10, Pages: 752-772, DOI: (10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887)

© 2016 American Heart Association, Inc.

3 types d'essai randomisé contrôlé :

- **Etudes CV chez les diabétiques**
  - ↘ **MACE** (= Infarctus + AVC + Décès CV)
  - ↘ **Décès CV**
  - ↘ **Hospitalisation insuf. cardiaque aigue**
  - **Outcome rénal favorable**

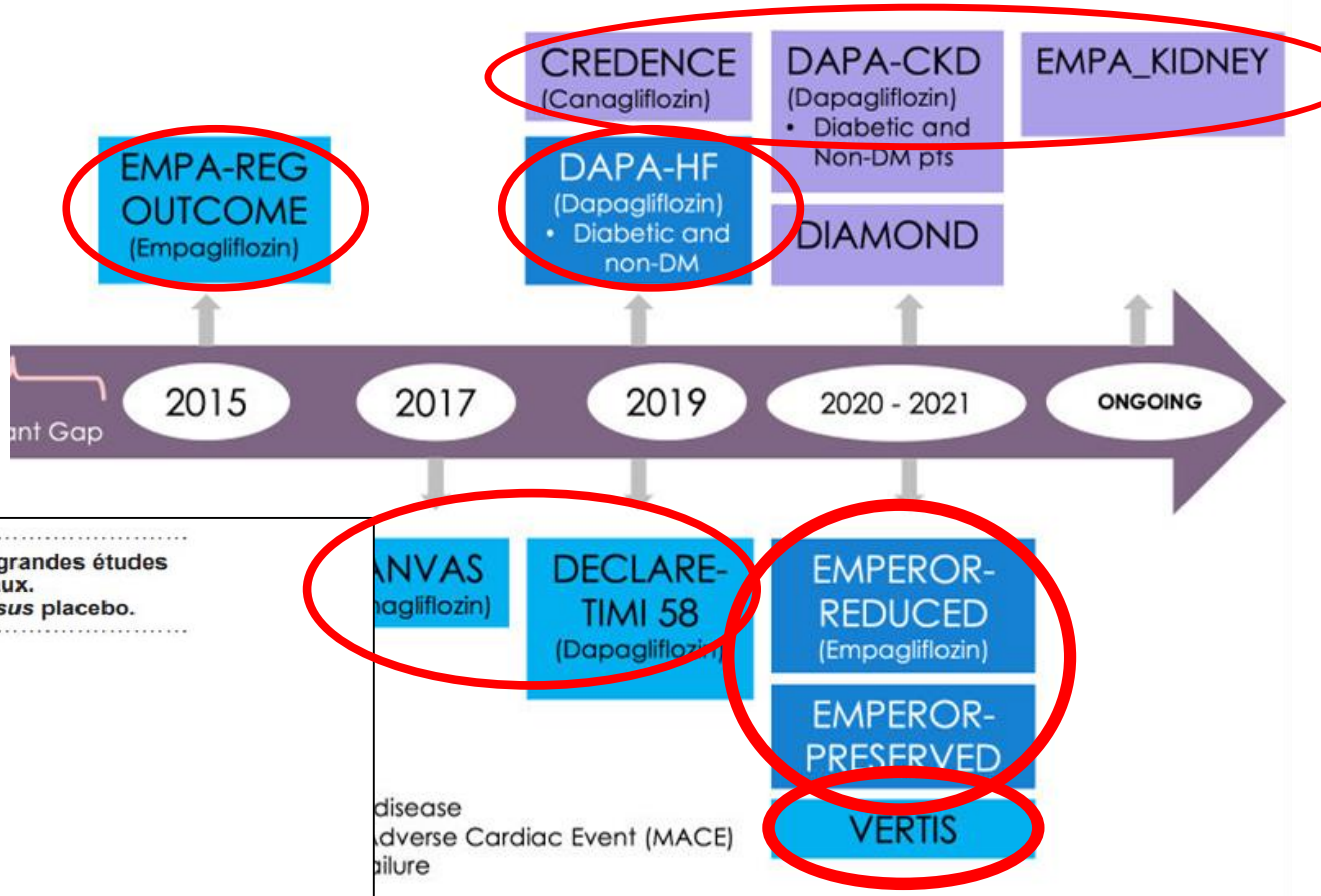


Figure 2. Principaux résultats (hasard ratio avec intervalle de confiance à 95 %) des quatre grandes études cardiovasculaires évaluant les effets des iSGLT2 sur les événements CV et rénaux.
En rose, différence non significative. En vert, différence statistiquement significative *versus* placebo.

Essais cliniques	Critères cardiovasculaires			Critères rénaux	
	MACEs	Décès CV	hIC	IRC (1°)	IRC (2°)
EMPA-REG OUTCOME	0,86 (0,74-0,99)	0,62 (0,49-0,77)	0,65 (0,50-0,85)	0,54 (0,40-0,75)	0,55 (0,41-0,73)
CANVAS	0,86 (0,75-0,97)	0,87 (0,72-1,06)	0,67 (0,52-0,87)	0,60 (0,47-0,77)	0,60 (0,47-0,77)
DECLARE-TIMI 58	0,93 (0,84-1,03)	0,98 (0,82-1,17)	0,73 (0,61-0,88)	0,53 (0,43-0,66)	0,53 (0,43-0,66)
VERTIS CV	0,97 (0,85-1,11)	0,92 (0,77-1,11)	0,70 (0,54-0,90)	0,81 (0,63-1,04)	0,66 (0,50-0,88)

Scheen AJ , Delanaye P

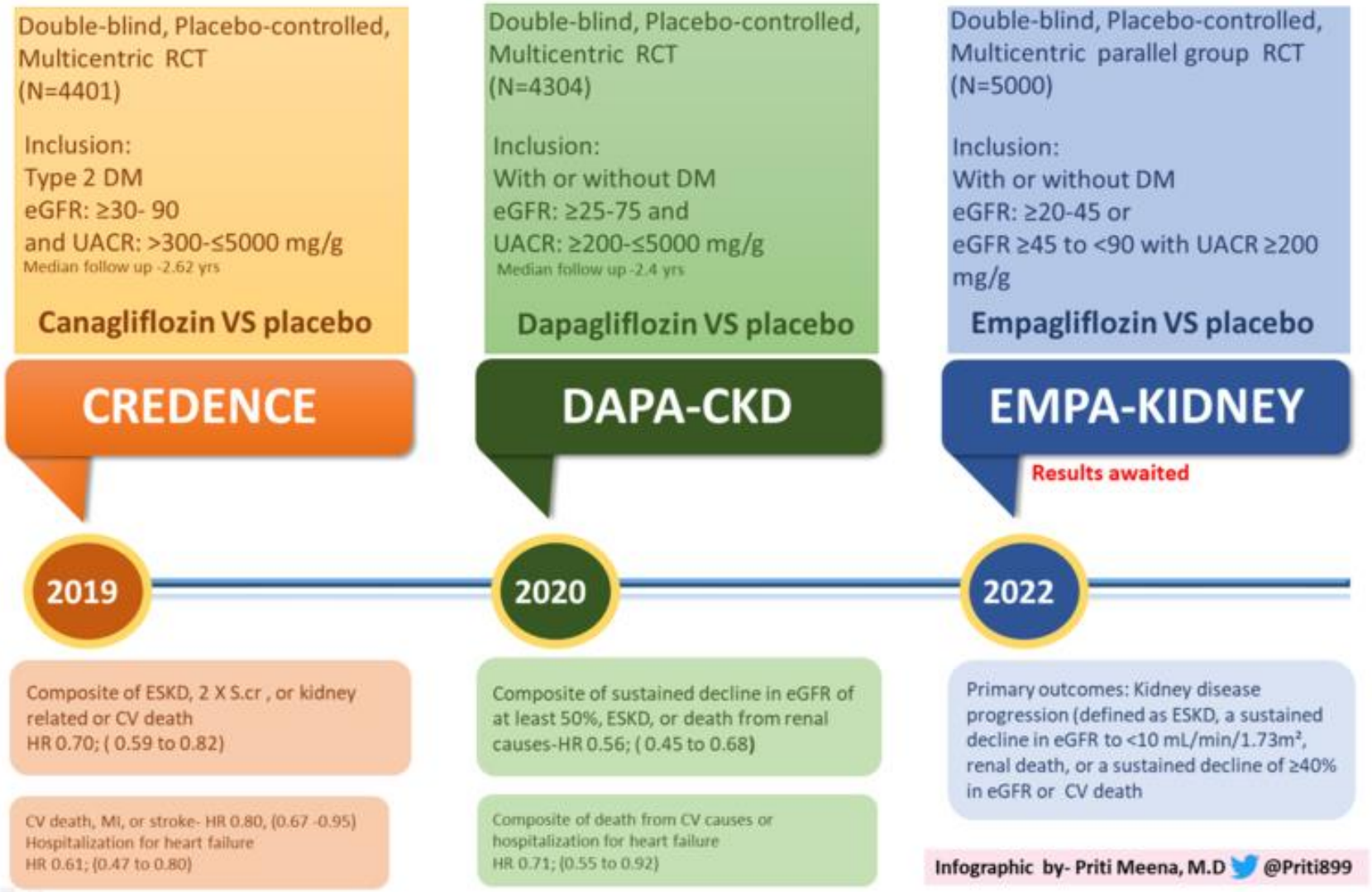
Rev Med Liege 2021, 76(3),186-194

CV : cardiovasculaire. hIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque. IRC : insuffisance rénale chronique. MACEs : événements CV majeurs.

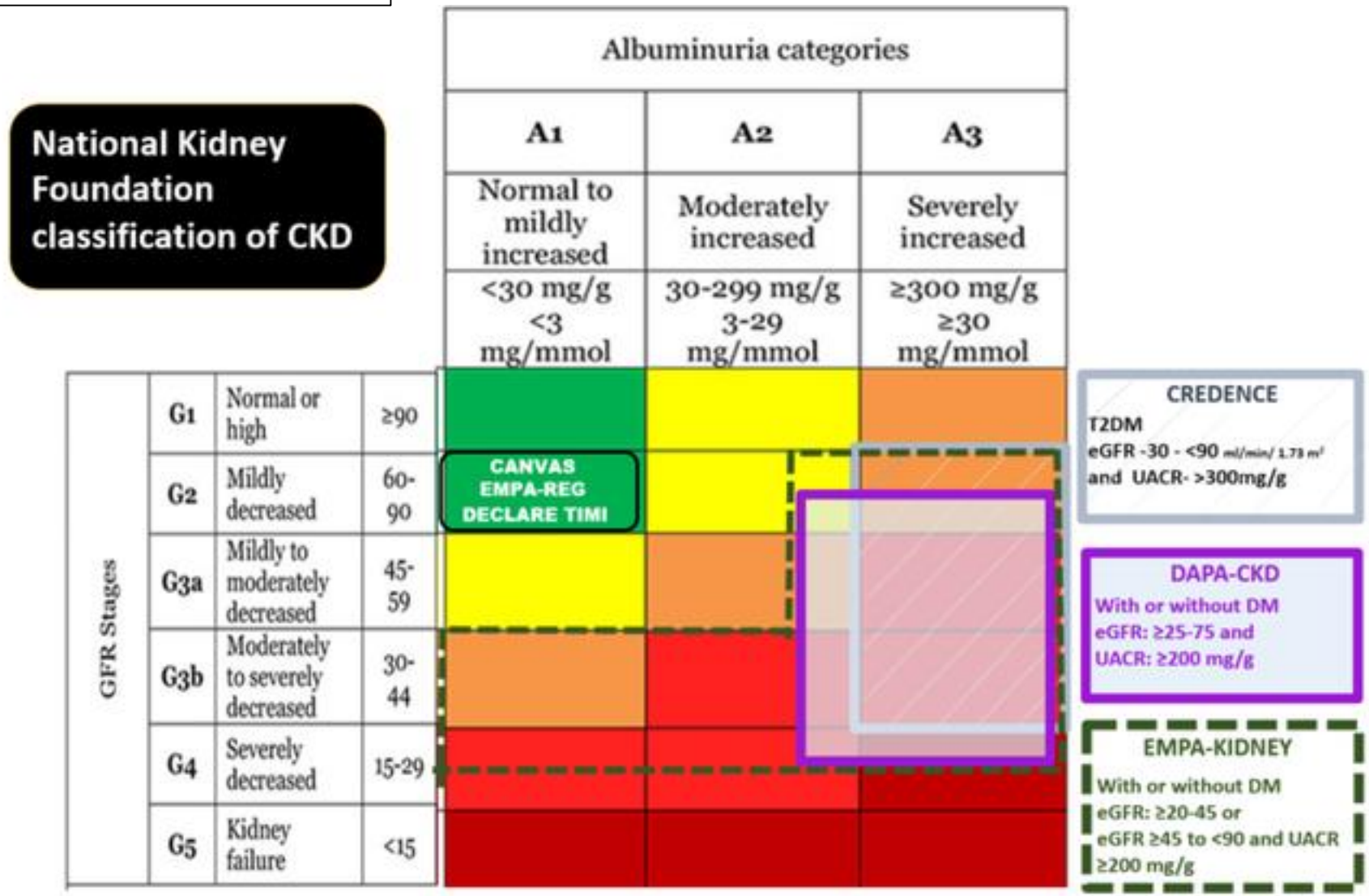
IRC (1°) : critère rénal composite combinant le doublement de la créatinine (EMPA-REG OUTCOME, VERTIS CV) ou la diminution du débit de filtration glomérulaire ≥ 40 % (CANVAS, DECLARE-TIMI 58) avec la progression vers l'insuffisance rénale terminale ou le décès d'origine rénale.

IRC (2°) : Homogénéisation du critère rénal composite prenant en compte la diminution du débit de filtration glomérulaire ≥ 40 % dans les 4 essais

Etudes « rénales »

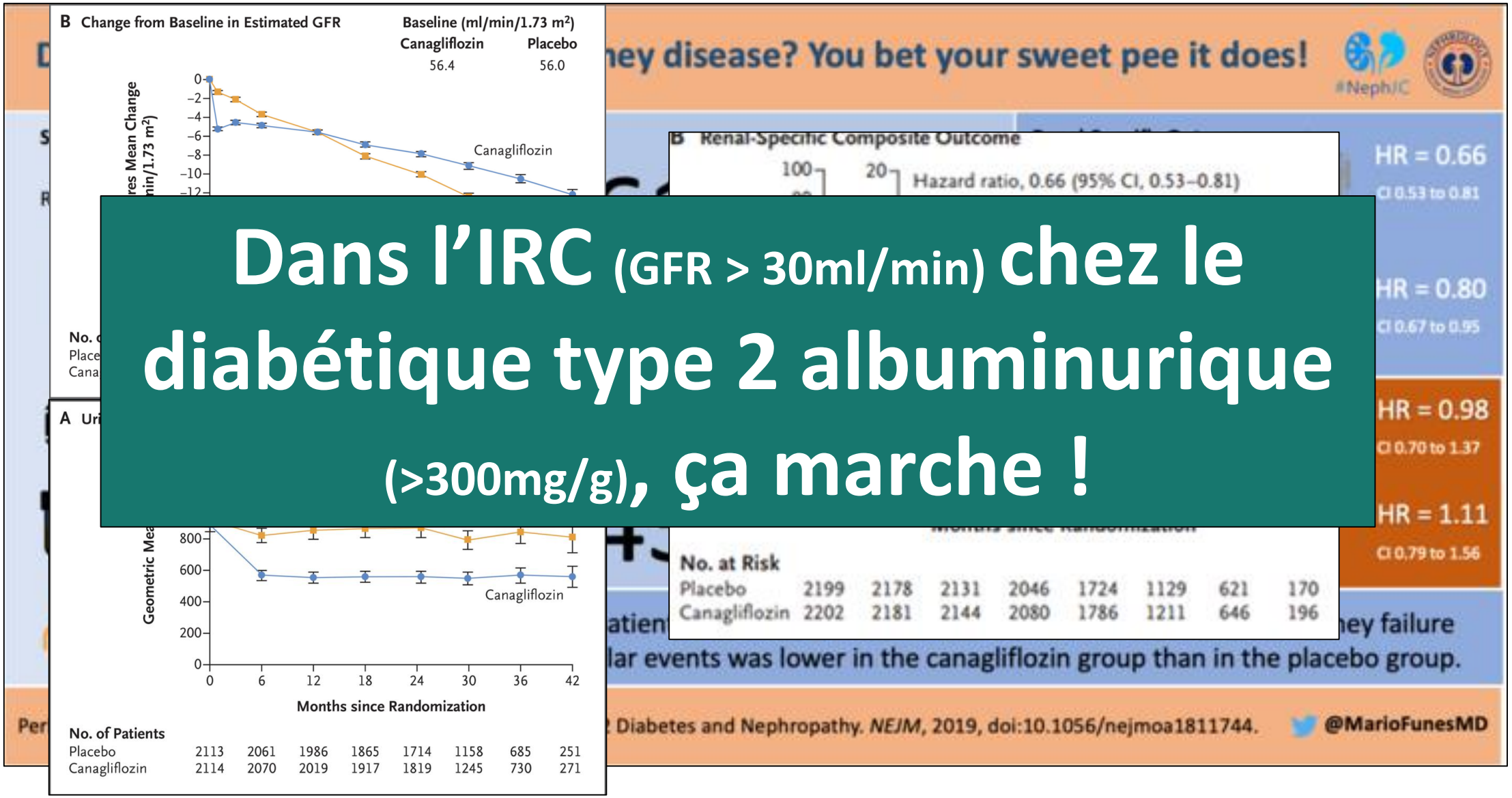


Etudes « rénales »



Etudes « rénales »

CREDENCE



Dans l'IRC (GFR > 30ml/min) chez le diabétique type 2 albuminurique (>300mg/g), ça marche !

Etudes « rénales »

DAPA-CKD

RCT Protoco

Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD)

Subgroup	Dapagliflozin	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)
	no. of participants/total no.		

Dans l'IRC (GFR > 25ml/min) avec albuminurie (>200mg/g) et avec ou sans diabète de type 2, ça marche!

Lupus nephritis
ANCA vasculitis
Type I diabetes

Placebo

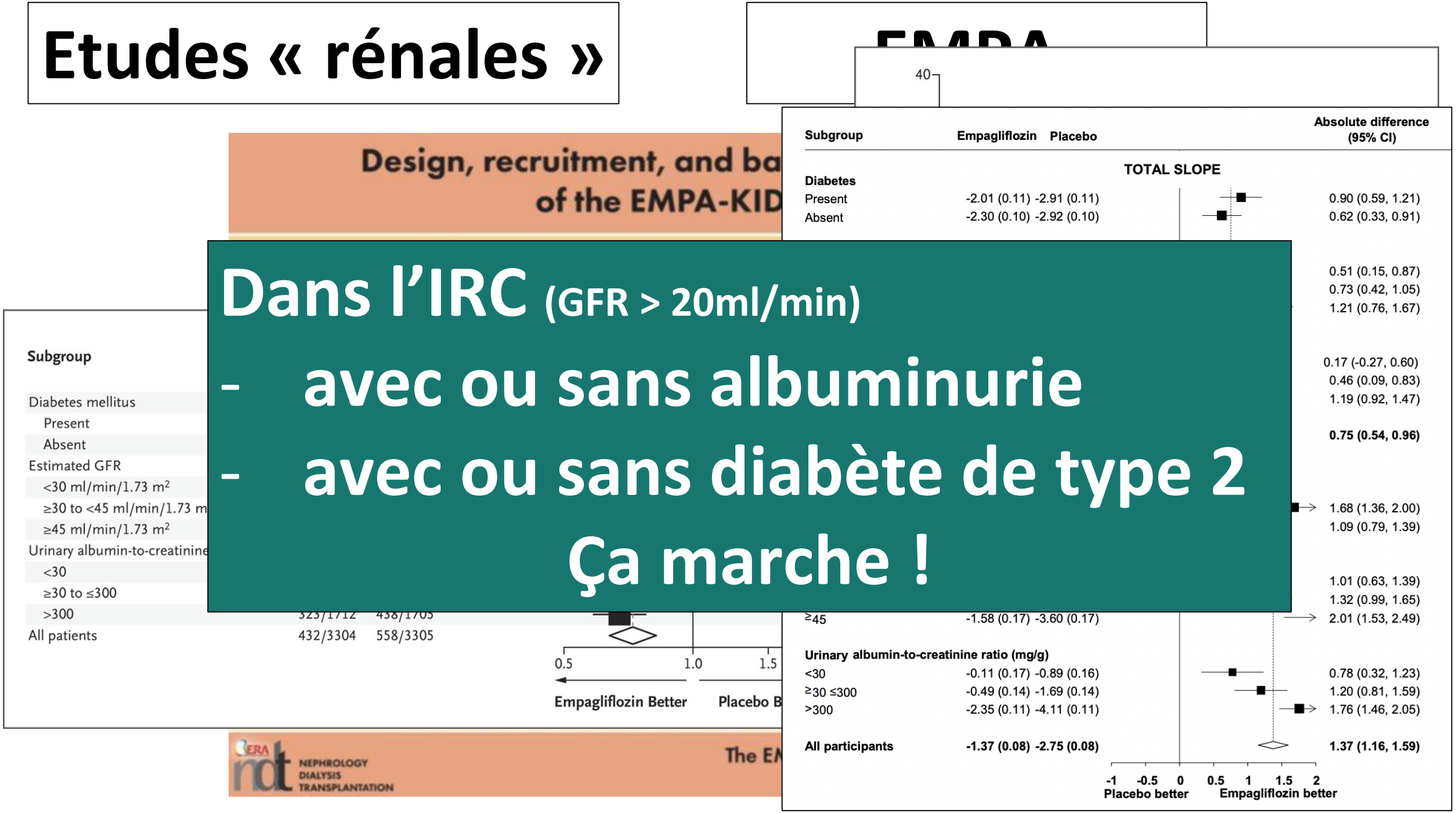
Event-driven
(681 events)

Renal or
cardiovascular
death

ndt NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION

Heerspink HJL et al. NDT (2019)
@NDTSocial

Etudes « rénales »



Dans l'IRC (GFR > 20ml/min)

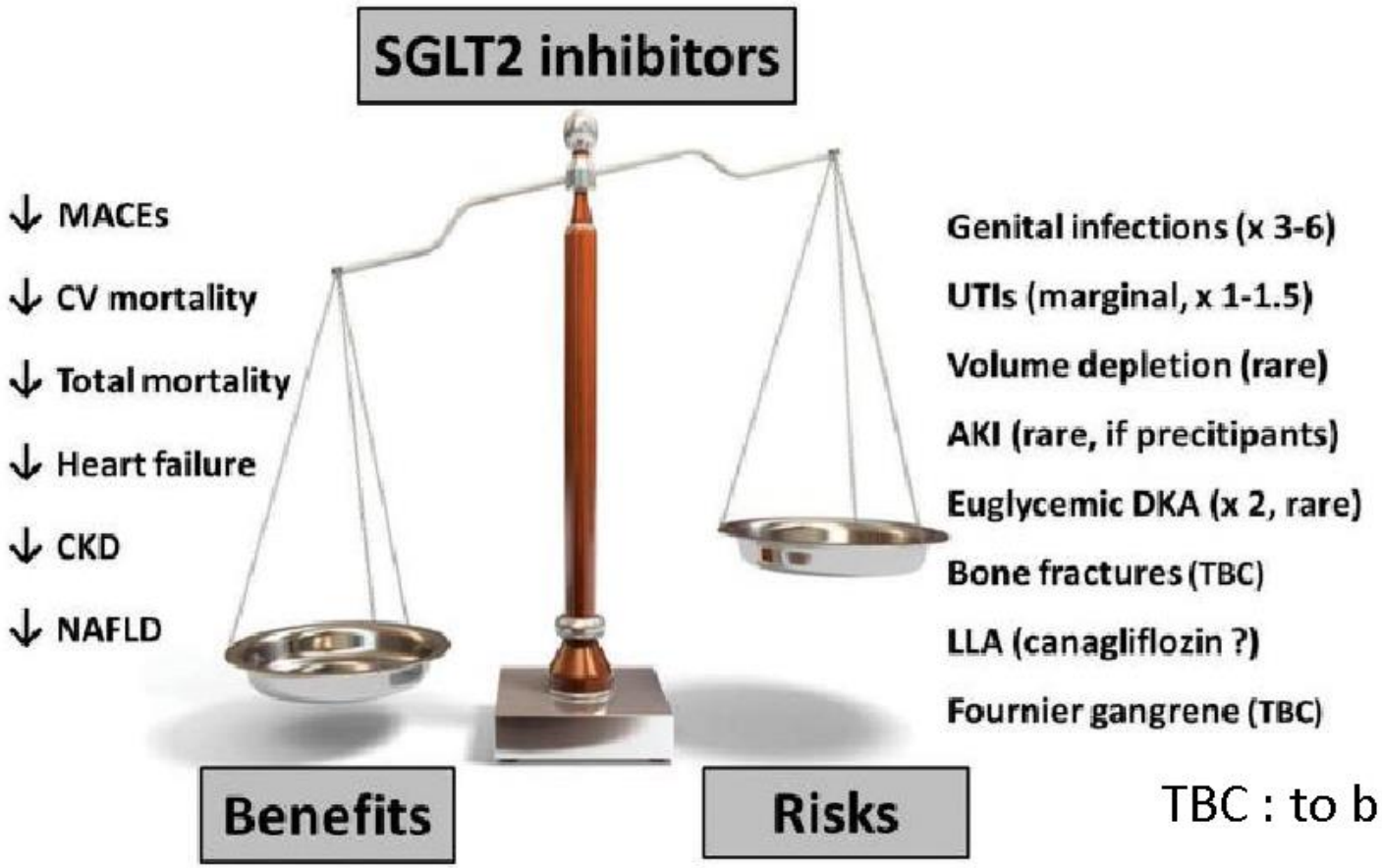
- avec ou sans albuminurie
- avec ou sans diabète de type 2

Ça marche !

@NWiegley

	EMPA-REG	CANVAS	CREDENCE	DECLARE-TIMI	DAPA-HF	DAPA-CKD
	N= 7020 Cohort: DM2, eGFR 74.1, UACR: ~60% < 30 mg/g Duration: 3.1 years Empaglaflozin vs placebo Event rate %	N= 10142 Cohort: DM2, eGFR 76.5, UACR: 70% < 30 mg/g Duration: 2.4 years Canagliflozin vs placebo Event rate per 1000 pt-yr	N= 4401 Cohort: DM2, eGFR 56.2 +/- 18.2 Mean UACR: 927 mg/g Duration: 2.6 years Canagliflozin vs placebo Event rate per 1000 pt-yr	N= 17160 Cohort: DM2, eGFR 85.4 +/- 16 UACR: NA Duration: 4.2 years Dapagliflozin vs placebo Event rate %	N= 4744 Cohort: DM2 and non-DM, eGFR 66 +/- 19.6; UACR NA Duration: 18.2 months Dapagliflozin vs placebo Event rate %	N= 4304 Cohort: DM2 & non-DM; eGFR 43.1+/-12.4; UACR 949 mg/g Duration: 2.4 years Dapagliflozin vs placebo Event rate %
Hypoglycemia	**No difference** (1.3 vs 1.5)	**No difference**	**No difference**	**No difference**	**No difference** (0.2 vs 0.2)	More in placebo (0.7 vs 1.3)
DKA Acido-cétose	Rare **No Difference** (0.1 vs < 0.1)	Rare **higher in CANA** (0.6 vs 0.3)	Rare **higher in CANA** (2.2 vs 0.2)	Rare **higher in DAPA** (0.3 vs. 0.1)	Rare **3 cases in DAPA** (0.1 vs 0)	Rare 0 in DAPA; 2 in placebo
UTI Inf° urinaires	**No difference** Complicated (1.7 vs 1.8) Uncomplicated (18.1 vs 18)	**No difference** (40 vs 37)	**No difference** (48 vs 45)	**No difference** (1.5 vs 1.6)	**No difference**	**No difference**
Genital mycotic infections	**Higher in EMPA** (6.4 vs 1.8)	**Higher in CANA** (69 vs 18)	**Higher in CANA** Men (8.4 vs 0.9) Women (12.6 vs 6.1)	**Higher in DAPA** Uncomplicated (0.9 vs 0.1) 6 cases- Fournier gangrene (1 in DAPA; 5 in placebo)	**No difference** (0 vs <0.1%) 1 case- Fournier gangrene (0 in DAPA; 1 in placebo)	**No difference** (0 vs <0.1%) 1 case-m Fournier gangrene (0 in DAPA; 1 in placebo)
Bone fracture	**No difference** (3.8 vs 3.9)	**Higher in CANA** (15.4 vs 11.9)	**No difference** (11.8 vs 12.1)	**No difference** (5.3 vs 5.1)	**No difference** (2.1 vs 2.1)	**Higher in DAPA** (4% vs 3.2%)
Limb amputation	**No difference**	higher in CANA (6.3 vs 3.4)	**No difference** (12.3 vs 11.2)	**No difference** (1.4 vs 1.3)	**No difference** (0.5 vs 0.5)	**No difference** (1.6 vs 1.8)

Balance bénéfices/risques des inhibiteurs des SGLT2 largement positive chez les patients à risque !



UTIs : Quasi pas plus d'infections urinaires

AKI : Moins d'insuffisances rénales aiguës dans les essais cliniques et les études observationnelles !

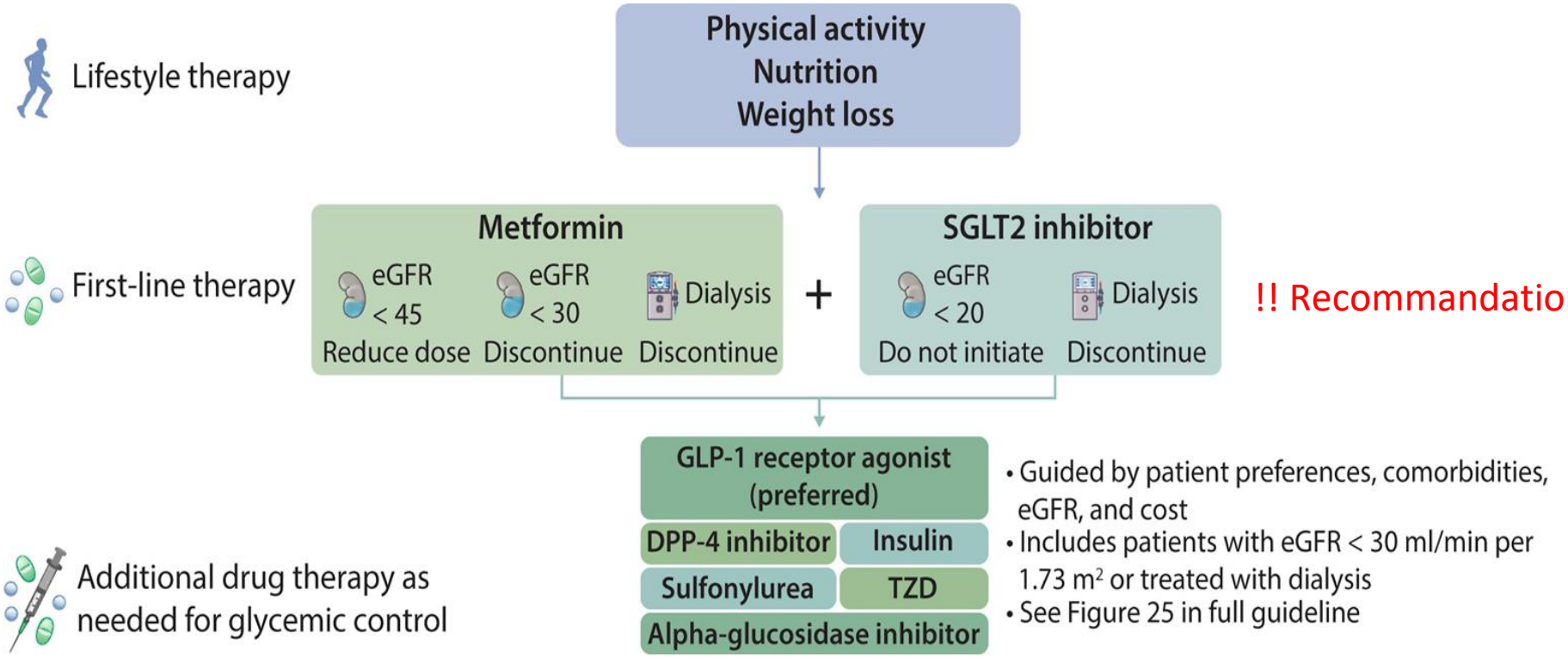
Lithiase acide urique?

TBC : to be confirmed

Scheen AJ, Curr Diab Rep, 2016, p92
Scheen AJ, Expert Opin Drug Saf, 2019, p295

Slide du Pr André Scheen

Recommandations KDIGO 2022 sur le management du diabète dans la maladie rénale chronique



!! Recommandation de classe 1A !!

Résumé pratique

Chez qui prescrire ?

Dans un monde idéal :

Diabète de type 2	✓
Insuffisance cardiaque FEVG altérée	✓
Insuffisance cardiaque FEVG préservée	✓
IRC chez diabétique (>20ml/min)	✓
IRC chez non diabétique (>20ml/min)	✓

Résumé pratique

Chez qui prescrire ?

En Belgique :

CBiP

- et atteints d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c > ou = 7,0 % et < ou = 9,0 %) par des mesures hygiéno-diététiques
- et un traitement préalable d'au moins 3 mois avec au moins un antidiabétique dont la metformine.

En outre, la spécialité est uniquement remboursable en association avec au moins un autre agent antidiabétique en excluant :

- un incrétinomimétique tout au long du traitement (cat. A-92)
- une autre gliflozine tout au long du traitement (cat. A-113 et cat. A-114)
- l'ajout d'une gliptine pendant le traitement (cat. A-91 et cat. A-110).

IRC chez diabétique	> 30ml/min et > 300mg/g	> 45ml/min	> 30ml/min
IRC chez non diabétique	X	???	X

Résumé pratique

Quelle dose ?

Pour l'IRC

Invokana	100 mg 1x/jour
Forxiga	10 mg 1x/jour
Jardiance	10 mg 1x/jour

Résumé pratique

Que faut-il dire au patient ?

- Présence d'un risque d'infection génitale mycotique.
    - Insister sur hygiène à ce niveau.
    - Si infection : Fluconazole 150mg 1 dose et arrêt SGLT2 non-obligatoire.
- Avertir le patient d'un petite effet diurétique.
    - 1 miction en plus / jour
- Maintenir une hydratation adéquate.
- Arrêt temporaire en cas de risque de déshydratation extracellulaire (pyrexie, pertes digestives...) et en pré-opératoire.
- Risque d'hypoglycémies seulement si association avec autres hypoglycémiants
- Soins et hygiène des pieds.

Résumé pratique

Adaptation des traitements?

- Risque d'hypoglycémie ?
  - Si sous insuline, uni-diamicron, glurenorm, novonorm, ..

  ⇒ penser à diminuer la dose selon HbA1c de départ

- Risque d'hypovolémie ?
  - Si sous diurétique(s)

  ⇒ penser à diminuer la dose selon clinique du patient de départ

- Réduction éventuelle du traitement hypouricémiant

Résumé pratique

Follow-up ?

- Pas/peu de troubles électrolytiques

ET

- Dipping attendu de la GFR

ET

- Risque d'IRA semble très faible

DONC

- Pas besoin de contrôle biologique systématique après instauration

MAIS

- Rester prudent en cas de signe de déshydratation, éviter AINS, etc

- Pas d'arrêt jusqu'à la dialyse (sauf si évènements intercurrents bien sur)

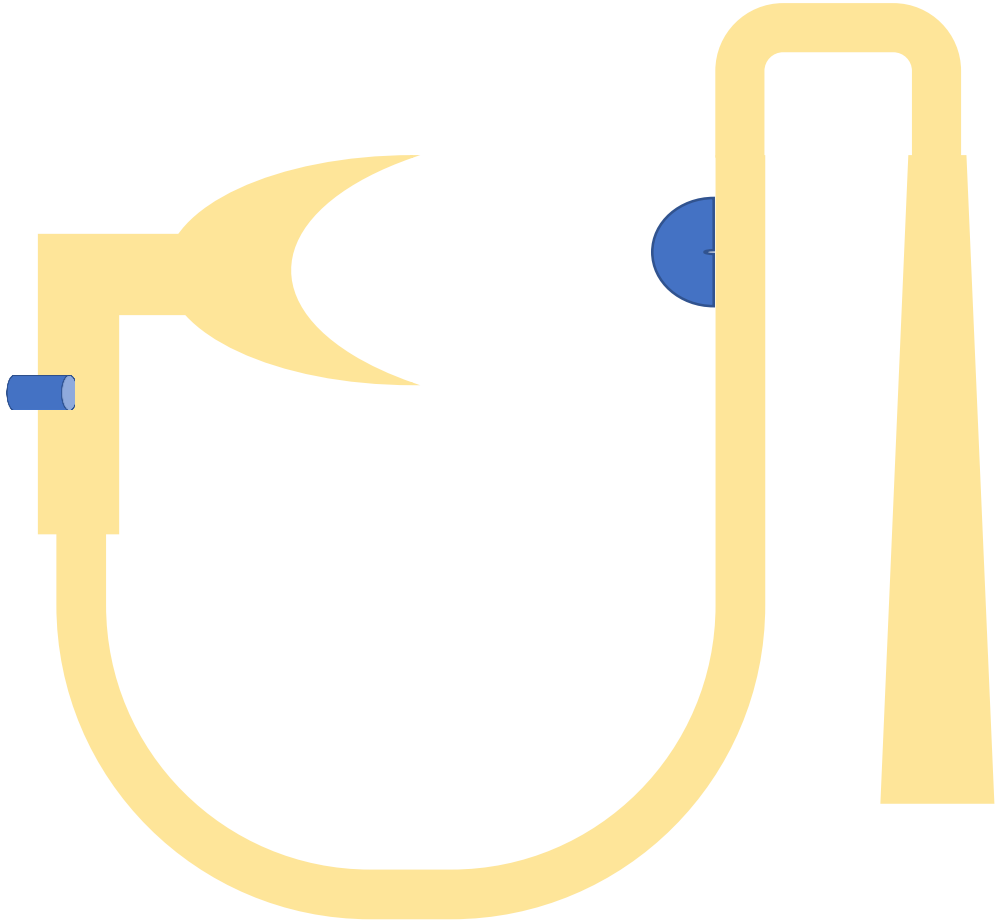
Résumé pratique

KDIGO 2022

Practical provider guide to initiating SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and CKD

	Assessment		Intervention	Follow-up
Patient selection	**Eligible patients:** • eGFR ≥20 ml/min per 1.73 m² **High priority features:** • ACR ≥200 mg/g [≥20 mg/mmol] • Heart failure **Potential contraindications:** • Genital infection risk • Diabetic ketoacidosis • Foot ulcers • Immunosuppression		**SGLT2 inhibitor with proven benefits:** • Canagliflozin 100 mg • Dapagliflozin 10 mg • Empagliflozin 10 mg **Education:** • Sick day protocol* • Perioperative care† • Foot care	• Assess adverse effects • Review knowledge • Anticipate an acute drop in eGFR, which is generally not a reason to stop the SGLT2 inhibitor
Glycemia	**Hypoglycemia risk?** • Insulin or sulfonylurea • History of severe hypoglycemia • HbA1c at or below goal	**If high**	**Education:** • Hypoglycemia symptoms • Glycemia monitoring Consider insulin/sulfonylurea dose reduction	• Ask about hypoglycemia • Reduce sulfonylurea or insulin if needed
Volume	**Volume depletion risk?** • Concurrent diuretic use • Tenuous volume status • History of AKI	**If high**	**Education:** • Volume depletion symptoms Consider diuretic dose reduction	• Re-assess volume • Reduce concomitant diuretic if needed

Citadelle Hopital



Merci pour votre attention

- Remerciements tout particulier à Catherine Masset, Luc Radermacher, Pierre Delanaye, Pr Scheen et Antoine Lanot pour leur aide et partage de slide et diaporamas.