

# La phloridzine comme modèle expérimental

## *Phloridzin as an experimental model*

**J.-F. Blicklé**

Service de médecine interne,  
diabète et maladies métaboliques,  
Hôpitaux universitaires de Strasbourg,  
Strasbourg.

*Où s'arrête la science, ce n'est pas  
l'art qui commence, mais simplement  
l'empirisme.*

Bernhard Naunyn

### Résumé

La phloridzine, dont les propriétés glycosuriques ont été décrites en 1886, a fait l'objet de nombreux travaux expérimentaux visant à décrypter, sans succès, son mécanisme d'action, et opposant deux théories principales, celle d'une perméabilité rénale anormale au glucose, et celle d'une production rénale de glucose, une question qui ne sera tranchée que dans les années 1920. Avec davantage de succès, le modèle expérimental d'animaux exposés à la drogue en situation de jeûne, ou dans diverses conditions nutritionnelles, a permis de mieux comprendre un certain nombre de mécanismes biochimiques et physiologiques touchant au métabolisme des glucides, des protéines, et des lipides. Une application des propriétés glycosuriques de la drogue dans le traitement du diabète n'a toutefois pas été envisagée en ce début de XX<sup>e</sup> siècle.

**Mots-clés :** Histoire de la médecine – phloridzine – mécanisme d'action – diabète rénal – métabolisme énergétique.

### Summary

*Phloridzin, a drug of which the glycosuric properties have been first described in 1886, has been intensively studied in order to understand, unsuccessfully, its mechanism of action, opposing two main theories, that of a renal permeability to sugar, and that of a renal production of sugar, a question which will be only clarified in the 1920ths. The model of animals exposed to the drug during fasting or under various feeding conditions has been more successfully used to explore several biochemical and physiological mechanisms of the carbohydrate, protein, and lipid metabolism. However, the potential application of the drug in the treatment of diabetes has not been considered at the beginning of the 20<sup>th</sup> century.*

**Key-words:** History of medicine – phloridzin – mechanism of action – renal diabetes – energetic metabolism.

### Introduction

Dans un précédent article [1], nous avons relaté les travaux expérimentaux menés entre 1885 et 1905, en particulier par Josef von Mering et divers de ses collègues et assistants, à l'Université de Strasbourg. On peut, certes, être choqué par le nombre d'animaux sacrifiés à cette occasion sur l'autel de la science et par la témérité de certaines expérimentations humaines, on n'en reste pas moins admiratif devant l'ingéniosité et l'adresse des expérimentateurs et, souvent, la justesse de leurs conclusions. À une époque où le diabète était une maladie encore très mal connue, ces

travaux ont suscité beaucoup de débats et de controverses, mais ont également apporté une aide à la compréhension de certaines questions physiologiques et physiopathologiques...

### Phloridzine et diabète

- Alors que l'application thérapeutique des propriétés glycosuriques de la phloridzine (ou phlorizine) nous semble actuellement constituer une évidence, celle-ci n'a été évoquée par aucun de ses premiers investigateurs, bien que, Oscar Minkowski, puis d'autres auteurs à sa suite, aient observé une baisse

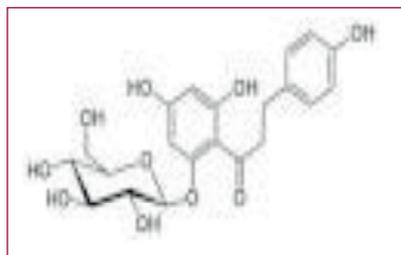
### Correspondance

**Jean-Frédéric Blicklé**

Service de médecine interne,  
diabète et maladies métaboliques  
Hôpitaux universitaires  
67091 Strasbourg cedex  
Jean-Frederic.Blickle@chru-strasbourg.fr

de la glycémie de chiens diabétiques soumis au long cours à l'administration du produit. La raison ne tient pas à sa toxicité, d'ailleurs assez mal identifiée – à l'époque, on utilisait un arsenal impressionnant de remèdes aussi inefficaces que dangereux – mais elle peut vraisemblablement être résumée par le syllogisme suivant : la phloridzine majore la glycosurie dans toutes les formes connues de diabète ; or, la glycosurie est une marque de la gravité du diabète ; donc la phloridzine aggrave le diabète. Il n'est pas inutile de rappeler ici que le terme même de « diabète » fait référence à la fuite glucosée urinaire. La seconde raison de la cécité des investigateurs de l'époque à une potentielle utilisation thérapeutique de la drogue, tient sans doute au fait que l'enjeu thérapeutique majeur était alors représenté par les formes graves de diabète, correspondant au type 1 actuel, que l'on supposait, depuis 1889, liées au défaut d'une substance d'origine pancréatique, que l'on s'est efforcé d'isoler sans grand succès, jusqu'à la découverte de Frederick G. Banting et Charles H. Best [2]. Il est vrai que, donnée seule, la phloridzine ne permettait pas d'améliorer le pronostic, ni de façon significative l'état clinique des chiens pancréatectomisés.

• C'est donc sans surprise que l'on retrouve la phloridzine parmi les causes du diabète, et non parmi ses traitements, dans les traités de la fin du XIX<sup>e</sup> et du début du XX<sup>e</sup> siècle (figure 1). Une mention y est faite dans le court paragraphe consacré par Naunyn aux « diabètes simulés » [3]. Il signale que c'est également von Mering qui avait attiré l'attention sur cette utilisation de la



**Figure 1.** Structure chimique de la phloridzine, l'ancêtre des gliflozines, une substance naturelle extraite de l'écorce de racine de pommier et de poirier.

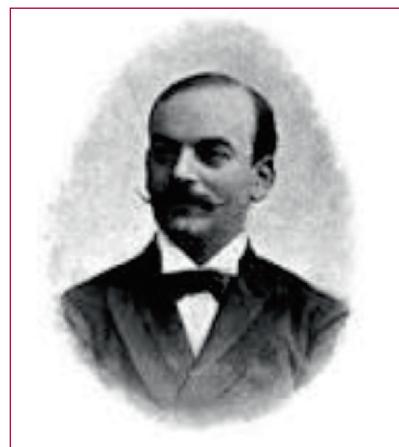
phloridzine, en particulier par des jeunes gens essayant par ce moyen d'échapper à leurs obligations militaires, supercherie qu'il préconisait de détecter en observant l'évolution de la glycosurie en milieu fermé, avec un régime alimentaire riche [4]. On peut d'ailleurs se demander si ce ne sont pas ces observations d'une utilisation d'extraits d'écorce de racines de pommier par les jeunes alsaciens pour tenter d'échapper à l'incorporation dans l'armée impériale allemande, qui l'ont amené à découvrir les propriétés glycosuriques de la phloridzine.

• La place de la phloridzine parmi les **étiologies du diabète** restait toutefois débattue. Rappelons que von Mering n'avait jamais observé d'hyperglycémie, même en cas d'administration prolongée de fortes doses de la substance, ni de persistance de la glycosurie après son arrêt. Il en avait conclu que la phloridzine agissait uniquement au niveau rénal, et qu'elle ne pouvait être considérée comme une cause de diabète. D'autres investigateurs avaient, en revanche, observé des modifications du métabolisme du glycogène hépatique, voire une hyperglycémie, lors de l'administration prolongée de la drogue. D'autres encore, parlaient de « diabète induit par la phloridzine », par référence à l'évolution clinique vers la cachexie et la mort d'animaux intoxiqués au long cours, rappelant celle du diabète de type 1 (DT1). Quoiqu'il en soit, la glycosurie induite par la phloridzine occupait une place bien distincte du diabète pancréatique et des autres formes connues de la maladie [5].

• C'est à cette époque, et sous l'influence de ces observations, que le terme de « **diabète rénal** », désignant une glycosurie par augmentation de la perméabilité rénale au sucre sanguin, sans hyperglycémie, a été introduit par C. Jacobi. Le concept ne correspondait toutefois pas à celui de la glycosurie familiale, dont les premières descriptions seront faites dans les années 1920, mais à des glycosuries accompagnant certaines néphropathies avec protéinurie ou insuffisance rénale. Naunyn souligne, dans son traité, deux faiblesses majeures de l'argumentaire [6] :  
– l'absence de vérification systématique de la normalité de la glycémie dans les cas rapportés ;

– et la possibilité que la relation de causalité ne se fasse pas dans le sens « la néphropathie provoque la glycosurie », mais « le diabète induit la néphropathie, mais sa découverte n'intervient qu'au stade d'atteinte rénale avérée », une hypothèse hautement plausible avec notre regard actuel.

Georg Klemperer (1865-1946) (figure 2) fut toutefois un fervent défenseur du concept de diabète rénal. Il pensait que la glycosurie était liée à un processus irritatif, à la faveur duquel l'épithélium rénal laisse filtrer le sucre avec l'urine. En effet, en cas d'atrophie granuleuse du rein, il avait observé que la glycosurie de certains patients diabétiques diminuait, voire disparaissait, et que, dans ce type de néphropathie, la phloridzine perdait sa capacité à provoquer une glycosurie. Il avait également noté que chez un patient glycosurique et albuminurique, l'ingestion de 150 à 200 g de sucre de raisin (glucose) ne majorait pas la glycosurie. Cette théorie de perte de capacité du rein malade à sécréter le glucose, défendue par Klemperer, était toutefois loin de faire l'unanimité. On trouve une trace des débats suscités par sa communication dans les comptes rendus de l'Académie des sciences de Berlin (Allemagne), publiés dans leur traduction française dans la Semaine Médicale de 1896 [7, 8]. C'est ainsi qu'Albu soutenait que « le rein sain retient le sucre tandis que le rein malade le laisse passer ».



**Figure 2.** Georg Klemperer (1865-1946), considéré comme un pionnier de la nutrition, et défenseur du concept de « diabète rénal ». Il était l'oncle du célèbre chef d'orchestre.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3274620>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3274620>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)