

2022-2023

# THÈSE

pour le

## DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Ophtalmologie

### Analyse du taux de nicotinamide (vitamine B3) dans l'humeur aqueuse chez les patients atteints de glaucome primitif à angle ouvert

**SCHUTTE Anthony**

Né le 5 mars 1995 à Val-De-Briey (54)

Sous la direction de M. le Docteur GOHIER Philippe

Membres du jury

Monsieur le Professeur REYNIER Pascal | Président

Monsieur le Docteur GOHIER Philippe | Directeur

Madame la Docteure BOCCA Cinzia | Membre

Monsieur le Docteur HEMADE Adib | Membre

Soutenue publiquement le :  
4 octobre 2023



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné SCHUTTE Anthony, né le 5 mars 1995,  
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **01/09/2023**

SERMENT D'HIPPOCRATE
----------------------

*« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».*

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** :

Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIQUE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine

COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc- Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri- Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie

LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAL Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine

ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine



BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean- Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatISTIQUES	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

## AUTRES ENSEIGNANTS

<b>PRCE</b>		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
<b>PAST</b>		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie

MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE- REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE- RADIOOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
<b>PLP</b>		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

# REMERCIEMENTS

**A mon jury de thèse,**

**A Monsieur le Docteur Philippe GOHIER**

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour la confiance que vous m'avez accordée ainsi que pour votre implication dans le service et pour l'ensemble des internes. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance et mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Pascal REYNIER**

Pour m'avoir permis de réaliser cette étude et pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre disponibilité, votre bienveillance et vos précieux conseils tout au long de ce travail.

**A Madame la Docteure Cinzia BOCCA**

Pour l'énergie et l'enthousiasme que vous avez apportés dans la réalisation de ce projet, le temps que vous avez consacré dans l'élaboration de cette méthode de dosage de la vitamine B3, votre aide essentielle dans l'analyse des résultats.

**A Monsieur le Docteur Adib HEMADE**

Pour l'intérêt porté à mon travail et me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Un modèle de connaissances médicales, d'habileté chirurgicale et d'humanité auquel j'espère un jour ressembler.

**A Jeanne MULLER**

Pour ton aide et ton soutien dès le début de ce travail de thèse. La collection des échantillons de l'étude n'aurait pas été aussi complète et intéressante sans ta présence.

**A mes mentors**

Victor, Adib, Maxime, Valentin, pour vos enseignements, votre accompagnement et votre confiance dans mon apprentissage de la chirurgie, pour cette passion pour l'ophtalmologie que vous m'avez transmise. J'espère être un jour pour d'autres ce que vous avez été pour moi.

**A tous mes autres actuels et anciens chefs**

Sophie, Damien, Marta, Angélique, Camille, Adam, Jérôme, Wassil, Samira, Benjamin, Mounia, Elsa, Nedjoua, Ramzi, Arnaud, Grégoire, Rafika, Nassim, Lionel, Jeanne-Céline, Olfa, Madame Herpe, mais aussi Monsieur Menei, Monsieur Fournier, Luc, Matthieu, Rogatien, Edmond, Florian et Jean-Michel. Pour tout ce que vous m'avez appris durant de mon internat. J'ai travaillé et travaillerai encore avec vous avec grand plaisir.

**A toutes les équipes paramédicales du CHU d'Angers, du CH du Mans et du CH de Laval**

Merci pour votre accueil chaleureux et cette ambiance familiale. Votre expérience et votre bienveillance sont fondamentales dans la formation d'un interne.

**A tous mes co-internes**

Fériel, Adèle, Abir et Clémentine, mes premières co-internes. Un premier semestre dense mais palpitant et formateur.

Sorayah, Mathieu et Majid, mes camarades de promo sur lesquels j'ai toujours pu compter. Nous traversons l'internat ensemble dans la joie et la bonne humeur et ça n'est pas près de s'arrêter.

Guillaume, Laurie, Thibault, Anaïs, Anne-Laure, Marin, Aude, Tristan, Alix, Arthur, Mohamed, Yasmina, Marion, Juliette, Cyrille, Godefroy, Jofrey, Charlène, Audrey, Inès, Aurélie, Marine, Maria et tous les autres, vous êtes formidables. C'est un vrai plaisir de vous avoir vus au quotidien pendant 1 ou plusieurs semestres et c'est grâce à vous que l'ambiance dans le service est aussi joyeuse, chaleureuse et bienveillante.

Continuez à entretenir ce bel état d'esprit entre internes.

# REMERCIEMENTS

**A mes parents,** merci de m'avoir toujours soutenu, accompagné tout au long de ces études de médecine, de m'avoir encouragé lors de ces longues séances de révisions de la PACES aux ECN. C'est grâce à vous que j'en suis ici aujourd'hui.

**A mes grands-parents,** j'espère vous rendre fiers de là où vous êtes.

**A ma sœur,** depuis toujours j'essaie de suivre ton parcours, tu es un modèle de réussite dans tous les domaines. Merci de m'inspirer. (Et puis merci de m'avoir offert un logement pour pas mal de weekends au marché de Noël en Alsace depuis la PACES)

**A Thomas,** on peut toujours compter sur toi et sur ta bonne humeur. Les moments passés en famille ne seraient pas complets si tu n'étais pas là. (Et pareil merci pour le logement en Alsace, c'est quand même vraiment sympa de venir chez vous ;) )

**A Rose-Marie, Robert, Marine, Damien, Giovanna, Gaspard, Monique et Armand,** merci pour votre bienveillance. Les arancini et les parmigiane ont très fortement contribué à réussir les examens.

**A Ben,** on est copains depuis la maternelle, ça va sûrement durer toute la vie. Ensemble, on a fait un groupe de rock, on a réalisé des films, on a créé des jeux de société, on est devenus médecins. Et même si tu as failli me battre au bac de SVT avec la « magmatation fractionnée », on peut dire que t'es un bon pote.

**A Chips,** on est copains depuis le lycée, ça va sûrement durer aussi toute la vie. Des bonhommes de neige du lycée aux pistes des Trois Vallées, du Mac Carthy à la Chapelle, la vie de carabin a un beau ruban rouge et or. Et même quand tu me bats aux échecs, t'es aussi un bon pote.

**A Pierre,** un Fillot thésé avant moi. Une amitié encore plus résistante que nos estomacs au Sushi Eclair !

**A tout le Tutorat Santé Lorraine, et particulièrement la team 14-15 (Binji, Maxou, Coralie, Marion, Claire, Henri, Hugo, et Louis),** j'ai passé de fabuleuses années à vos côtés, avec des souvenirs inoubliables. Je suis heureux de faire partie de cette grande famille.

**A Lucie, Marie-Elise, Anne-Cécile, Jeanne, Lisa et Diane,** du Poudcar Express aux interminables séances de révisions à la BU, merci pour tout.

**A Babylone,** merci d'être venu presque tous les soirs en PACES « réviser » avec moi en dormant sur mes classeurs et en mettant tes gros poils de chat partout. Tes ronronnements m'ont beaucoup aidé.

**A Emilie,** comment te dire ? J'ai une chance infinie de t'avoir rencontrée. La vie est une aventure magnifique à tes côtés. Merci pour tout. Je t'aime.

## Liste des abréviations

ANR	Anneau neuro-rétinien
ATP	Adénosine tri-phosphate
CE	<i>Collision energy</i> (énergie de collision)
CGR	Cellules ganglionnaires rétiniennes
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRB	Centre de Ressources Biologiques
CV	Champ visuel
EGS	<i>European Glaucoma Society</i> (Société Européenne du Glaucome)
EI	Etalon interne
ERG	Electro-rétinogramme
ET	Ecart type
GPAO	Glaucome primitif à angle ouvert
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LLOQ	<i>Low limit of detection</i> (limite basse de quantification)
LOD	<i>Limit of detection</i> (limite de détection)
LOQ	<i>Limit of quantification</i> (limite de quantification)
MIGS	<i>Minimally invasive glaucoma surgery</i> (chirurgie mini-invasive du glaucome)
mmHg	Millimètre de mercure
MRM	Multiple reaction monitoring (surveillance des réactions multiples)
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide
OCT	<i>Optical coherence tomography</i> (tomographie par cohérence optique)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PARP	Poly ADP ribose polymérase
PIO	Pression intra-oculaire
PSD	<i>Pattern standard deviation</i> (déviations individuelle)
QC	<i>Quality control</i> (contrôle qualité)
RNFL	<i>Retinal nerve fiber layer</i> (couche des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires)
VFI	<i>Visual Field Index</i> (indice de fonction visuelle)

# Plan

## INTRODUCTION

### 1. Le glaucome primitif à angle ouvert

- 1.1. Définition
- 1.2. Epidémiologie
- 1.3. Physiologie des voies visuelles
  - 1.3.1 Transmission de l'information visuelle
  - 1.3.2 La tête du nerf optique
- 1.4. L'humeur aqueuse
- 1.5. Physiopathologie du GPAO
- 1.6. Traitements du GPAO

### 2. Le nicotinamide

## OBJECTIF DU TRAVAIL DE THESE

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

- 1. La biocollection « maladies ophtalmologiques »
- 2. Réalisation des prélèvements d'humeur aqueuse
- 3. Les participants de l'étude
- 4. La mesure de la concentration en nicotinamide

## RÉSULTATS

## DISCUSSION

### 1. Notre étude

- 1.1. Les forces de l'étude
- 1.2. Les limites de l'étude

### 2. Dans la littérature

- 2.1. Supplémentation en niacine dans le glaucome
- 2.2. Le rôle du nicotinamide dans la neuroprotection

## CONCLUSION

## BIBLIOGRAPHIE

## LISTE DES FIGURES

## LISTE DES TABLEAUX

## TABLE DES MATIERES

## ANNEXES



**ANALYSE DU TAUX DE NICOTINAMIDE  
(VITAMINE B3) DANS L'HUMEUR AQUEUSE  
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE GLAUCOME  
PRIMITIF A ANGLE OUVERT**

## RÉSUMÉ

**Introduction :** Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est une neuropathie optique chronique fréquente et potentiellement cécitante. Sa physiopathogénie est complexe et encore mal comprise ; l'essentiel de l'arsenal thérapeutique disponible à ce jour vise à réduire la pression intra-oculaire. La meilleure compréhension des voies métaboliques impliquées dans la neurodégénérescence cellulaire fait porter de nouveaux espoirs dans le nicotinamide, un composant de la vitamine B3, qui semblerait neuroprotecteur dans le glaucome. L'objectif de ce travail était d'évaluer la concentration en nicotinamide et de son métabolite, le 1-méthyl nicotinamide, dans l'humeur aqueuse chez les patients atteints de GPAO.

**Matériels et Méthodes :** Nous avons réalisé un prélèvement d'humeur aqueuse au bloc opératoire chez des patients atteints de GPAO et un groupe témoin. Ces prélèvements ont été réalisés au CHU d'Angers au cours d'une chirurgie de la cataracte. Nous avons mesuré la concentration en nicotinamide et 1-méthyl nicotinamide à l'aide d'une méthode chromatographique en phase liquide couplée à un dosage par spectrométrie de masse en tandem.

**Résultats :** Nous avons inclus 51 prélèvements d'humeur aqueuse dans notre étude dont 25 cas de GPAO et 26 témoins. Nous avons retrouvé une diminution significative de la concentration en nicotinamide dans le groupe glaucome par rapport au groupe témoin ( $5.40 \pm 3.62$  ng/mL chez les cas *versus*  $7.58 \pm 3.90$  ng/mL chez les témoins,  $p\text{-value} < 0.02$ ). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative de concentration en 1-méthyl nicotinamide entre les deux groupes ( $7.72 \pm 4.01$  ng/mL chez les cas *versus*  $7.05 \pm 4.44$  ng/mL chez les témoins,  $p\text{-value} = 0.36$ ). Le rapport des concentrations nicotinamide/1-méthyl nicotinamide

était significativement diminué dans le groupe glaucome par rapport aux témoins ( $0.81 \pm 0.59$  *versus*  $1.26 \pm 0.53$ ,  $p < 0.01$ ).

**Conclusion :** Nous avons retrouvé une diminution significative de la concentration en nicotinamide dans l'humeur aqueuse chez les patients atteints de GPAO, ce qui conforte l'hypothèse d'un rôle central de cette vitamine dans la physiopathogénie du glaucome. Nous avons par ailleurs pu déterminer une concentration moyenne du nicotinamide dans ce liquide biologique chez des individus indemnes de neuropathie optique.

# INTRODUCTION

## 1. Le glaucome primitif à angle ouvert

### 1.1. Définition

Étymologiquement, le terme « glaucome » est issu du grec ancien *gláukôma*, dérivé de l'adjectif *glaukós*, signifiant « de couleur glauque ». Cette teinte fait référence à la couleur des yeux « d'un bleu pâle », une couleur mêlée de bleu et de vert, qui caractériserait cette maladie. Hippocrate, dans la traduction d'Émile Littré en 1861, aurait évoqué le glaucome par la mention suivante : « Les pupilles qui, en perdant leur aspect normal, deviennent spontanément bleuâtres, le deviennent rapidement, et, lorsqu'elles le sont devenues, il n'y a pas de guérison » (1). Le terme décrivait ainsi jusqu'au XVIII<sup>e</sup> siècle de nombreuses maladies oculaires, puisque cette couleur glauque pouvait concerner diverses structures du segment antérieur et se retrouver dans des pathologies aussi variées que les uvéites, les infections, la cataracte ou les affections cornéennes comme une décompensation cornéenne suite à une crise de fermeture de l'angle.

Dans sa définition moderne, le glaucome est une neuropathie optique progressive qui se manifeste par des anomalies de la papille optique et des altérations subséquentes du champ visuel. Cette entité regroupe de nombreux tableaux cliniques selon la cause de cette neuropathie : glaucome chronique par fermeture de l'angle, glaucome pseudo-exfoliatif, glaucome pigmentaire, glaucome néo-vasculaire, glaucome post-traumatique, glaucome uvéitique, glaucome par augmentation de la pression veineuse épiscclérale... et le plus fréquent, le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO).

Le GPAO est défini de la façon suivante par la *European Glaucoma Society (EGS)* : « Le GPAO est une maladie oculaire chronique évolutive, potentiellement cécitante et irréversible, causant une perte de l'ANR (anneau neuro-rétinien) et des RNFL (*retinal nerve fiber layer*) avec des déficits du champ visuel associés. L'aspect de l'angle est normal, et les principaux facteurs de risque comprennent le niveau de pression intra-oculaire (PIO) et l'âge avancé. L'incapacité visuelle est habituellement évitée par un diagnostic et un traitement précoce » (2).

## 1.2. Epidémiologie

Les glaucomes sont la deuxième cause mondiale de cécité derrière la cataracte. Ils constituent la première cause de cécité irréversible et représentent environ 15% de toutes les cécités (3). En 2013, le nombre total de patients atteints de glaucome était estimé à 64,3 millions, constituant une prévalence de 3,54% de la population mondiale âgée de 40 à 80 ans (4). Ce nombre monte à 79,6 millions en 2020 dont 5,9 millions de personnes en état de cécité à cause de cette maladie (5). On estime que ce nombre augmentera à 111.8 millions en 2040 (4). Le GPAO occupe environ 74% de tous les glaucomes en 2020 (5). Sa prévalence varie selon les origines ethniques : elle est plus fréquentes chez les sujets d'origine africaine ou afro-caribéenne (4,2%), intermédiaire chez les Caucasiens et hispaniques (2,1%) et moins fréquente chez les sujets d'origine asiatique (1,4%) (6,7). En Asie, le glaucome chronique par fermeture de l'angle est le plus fréquent (8).

En France, selon l'INSERM, le glaucome semble toucher 1 à 2% de la population de plus de 40 ans et environ 10% après 70 ans. Environ 800 000 personnes sont traitées en France, mais 400 000 à 500 000 personnes présenteraient la maladie sans le savoir. Il s'agit donc d'un enjeu majeur de santé publique, du fait de sa prévalence, de son risque d'évoluer vers la cécité et du diagnostic souvent fait à un stade tardif (9).

En dehors de l'âge élevé, l'autre principal facteur de risque connu pour le GPAO est l'hypertonie oculaire, définie par l'augmentation de la PIO au-delà de deux écarts-types (2,5 mmHg par écart-type) de la valeur statistiquement normale (15,5 mmHg), c'est-à-dire au-dessus de 21 mmHg. Les autres facteurs de risque identifiés sont les antécédents familiaux de glaucome, l'origine africaine et la myopie, d'autant plus que celle-ci est élevée (2,10,11). Les données de la littérature concernant le diabète, l'hypertension artérielle, la migraine, les acrosyndromes et l'apnée du sommeil n'ont pas établi un facteur de risque certain (2). Concernant l'influence du sexe, les travaux montrent des résultats variables, mais la majorité des études n'a pas montré de différence significative entre les deux sexes (12–15). Enfin, il ne semble pas exister de lien entre le niveau des études et la prévalence du GPAO (12,16,17).

### **1.3. Physiologie des voies visuelles**

#### **1.3.1. Transmission de l'information visuelle**

La voie visuelle principale, associée à la vision consciente, est organisée selon quatre types cellulaires (12). Le signal lumineux est capté sur chaque rétine par environ 100 millions de photorécepteurs (18). L'information est ensuite transmise aux cellules bipolaires rétinienne, entièrement localisées dans les couches de la rétine, puis aux cellules ganglionnaires rétinienne (CGR) dont les axones se rejoignent au niveau de la papille optique et se terminent dans le noyau géniculé latéral. Le signal se poursuit à travers les neurones relais (géniculocorticaux) et chemine jusqu'au cortex visuel primaire dans le lobe occipital. Le premier traitement de l'information visuelle est réalisé au niveau de la rétine par une

transformation du signal analogique des photorécepteurs en potentiel d'action. L'information est transmise au système nerveux central sur douze canaux parallèles (19).

### **1.3.2. La tête du nerf optique**

Les axones des CGR forment au niveau de la rétine la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL) et sont au nombre de 800 000 à 1,5 million selon les individus. Ils se rejoignent au niveau de la papille pour constituer la tête du nerf optique. Il s'agit d'une zone anatomique cruciale pour le nerf optique, en particulier dans la physiopathologie des glaucomes. Les fibres nerveuses y traversent le canal scléral à travers la lame criblée, dont le rôle est de permettre le passage de ces fibres et des vaisseaux centraux de la rétine tout en les préservant du gradient de pression de part et d'autre de la sclère (20). Anatomiquement, la lame criblée peut être considérée comme un tamis à plusieurs étages composé de fibres de collagènes et élastiques associé à de nombreux capillaires (21). Sa vascularisation est essentiellement assurée par les artères ciliaires courtes postérieures, branches de l'artère ophtalmique (22). Physiologiquement, on considère une perte annuelle d'environ 6000 fibres par œil. La neuropathie optique glaucomateuse se caractérise par une apoptose accélérée de ces fibres, et on considère communément que sa physiopathogénie est en lien direct avec une souffrance biomécanique au niveau de cette lame criblée.

## **1.4. L'humeur aqueuse**

La pression intra-oculaire est essentiellement dépendante de l'équilibre entre la sécrétion et l'évacuation de l'humeur aqueuse, qui est le principal volume dans l'œil pouvant varier

rapidement. L'humeur aqueuse est sécrétée en chambre postérieure par les procès ciliaires, puis chemine entre l'iris et le cristallin et occupe la chambre antérieure, espace entre la cornée et l'iris. Son élimination se fait majoritairement par voie trabéculaire, mais une proportion encore mal définie est éliminée à travers les tissus du stroma irien et à la base du corps ciliaire jusqu'à l'espace suprachoroïdien, constituant la voie accessoire uvéo-sclérale. L'humeur aqueuse est un liquide transparent, qui permet de maintenir un état de distension permanente entre les différentes structures oculaires tout au long de la vie. Son indice de réfraction est proche de 1,33 et participe à la convergence sur la rétine des rayons lumineux. L'endothélium cornéen, le cristallin et le trabéculum étant avasculaires, son flux permanent apporte les nutriments et l'oxygène dissous essentiels à leur fonctionnement et permet l'évacuation des déchets issus du métabolisme. On estime que son volume est renouvelé de 1% à 1,5% à chaque minute.

Sa composition chimique diffère de celle du plasma du fait de deux caractéristiques principales physiologiques du segment antérieur de l'œil. D'une part, il existe une barrière anatomique et fonctionnelle entre le sang et l'humeur aqueuse, la barrière hémato-aqueuse s'opposant au passage des molécules de grande taille. D'autre part, certains systèmes de transport actif permettent le passage de petits composés organiques ou ioniques au niveau de l'épithélium ciliaire. L'humeur aqueuse est ainsi très riche en eau, dépourvue d'éléments figurés, pauvre en protéines, riche en certains nutriments et vitamines comme l'acide ascorbique (12). Elle est par ailleurs légèrement hypertonique et acide. Sa richesse en acide ascorbique peut s'expliquer par ses propriétés antioxydantes pouvant protéger le segment antérieur du rayonnement ultraviolet (23). Il semble par ailleurs exister des échanges de glucose et d'acides aminés entre l'humeur aqueuse et le corps vitré.



## 1.5. Physiopathologie du GPAO

Les mécanismes aboutissant à la neuropathie optique glaucomateuse sont multifactoriels et encore mal compris. La mort par apoptose des cellules ganglionnaires rétiniennes semble jouer un rôle central et est favorisée par quatre facteurs majeurs d'agression : la carence en neurotrophines, l'excitotoxicité du glutamate, l'ischémie et le stress oxydatif, et l'activation gliale (12,24-26). Au niveau de la tête du nerf optique, certaines études ont montré que l'élévation de la PIO entraînait une compression et un amincissement de la lame criblée en la repoussant vers l'extérieur (27), associée à des modifications de sa matrice extra-cellulaire (28), ce qui pourrait entraîner un cisaillement des fibres nerveuses et induire une mort axonale. Par ailleurs, l'hypothèse d'une hypoperfusion chronique de la tête du nerf optique, aboutissant à un stress oxydatif, est également évoquée. La pression de perfusion moyenne est inversement corrélée à la PIO (29) : une PIO élevée ou une pression de perfusion abaissée pourraient favoriser l'ischémie des fibres nerveuses.

Certaines études évoquent également le rôle de la pression du liquide céphalo-rachidien (LCR). Selon certains auteurs comme Jonas (30), plutôt que la PIO, l'élément central dans la physiopathogénie du glaucome pourrait être la différence de pression de part et d'autre de la lame criblée. La pression intraoculaire, dans la portion prélaminaire, devrait donc être analysée en tenant compte de la pression rétro-laminaire, dépendant de la pression du LCR. Une baisse de pression dans le LCR serait donc associée à un risque augmenté de glaucome. Une étude a ainsi montré une pression dans le LCR plus basse chez des patients atteints de GPAO que chez des témoins lors de la réalisation d'une ponction lombaire (31). La pression intra-crânienne étant elle-même dépendante de la pression artérielle, certaines pathologies cardio-vasculaires induisant une baisse nocturne de la pression artérielle pourraient donc être bien associées au risque de développer un glaucome à pression normale.

En outre, un nombre croissant de données souligne un lien entre le GPAO et certaines pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson, avec le partage possible de certains facteurs de risque comme l'exposition aux agents neurotoxiques (32,33). Certains biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer ont aussi été retrouvés dans l'humeur aqueuse de patients atteints de GPAO à une forte concentration (34). Au total, de nombreuses études récentes apportent une compréhension de plus en plus fine de la physiopathogénie du GPAO, mettant en évidence des facteurs biomécaniques, vasculaires, génétiques, environnementaux, métaboliques. Si l'arsenal thérapeutique se limite encore aujourd'hui à l'abaissement de la PIO, ces éléments autorisent l'espoir de nouvelles approches thérapeutiques comme la neuroprotection.

## **1.6. Traitements du GPAO**

L'approche thérapeutique du GPAO en 2023 est fondée sur une stratégie principale : abaisser la PIO. Cet objectif peut être atteint par l'utilisation de collyres hypotonisants divisés en quatre familles principales : les analogues de prostaglandines qui augmentent l'évacuation de l'humeur aqueuse en stimulant la voie uvéo-sclérale, ainsi que les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et les agonistes alpha-2-adrénergiques qui diminuent la sécrétion de l'humeur aqueuse. Ces collyres sont généralement prescrits au long cours et posent parfois des problèmes d'observance et de tolérance au niveau de la surface oculaire. L'utilisation de collyres parasymphomimétiques comme la pilocarpine est aujourd'hui devenue rare devant sa tolérance locale médiocre et le nombre important d'instillations quotidiennes qu'elle implique. Par voie générale, il est possible d'avoir recours à un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, le Diamox®, utilisé le plus souvent pour faire baisser rapidement une PIO très élevée ou dans l'attente d'un traitement chirurgical.

La trabéculoplastie au laser consiste en la réalisation d'une photocoagulation de l'angle irido-cornéen, entraînant un meilleur écoulement de l'humeur aqueuse au niveau du trabéculum.

Le traitement chirurgical repose essentiellement sur la trabéculéctomie, qui consiste en une fistulisation sous-conjonctivale de l'humeur aqueuse. Une variante consiste à respecter la paroi sclérale sans ouverture du globe oculaire en réalisant un pelage du canal de Schlemm : la sclérectomie profonde non perforante.

Pour les glaucomes réfractaires aux traitements médico-chirurgicaux conventionnels, on peut faire appel aux procédures de cyclodestruction, qui vont permettre de réduire la sécrétion d'humeur aqueuse par la destruction de l'épithélium ciliaire et l'induction d'une inflammation des corps ciliaires. Une augmentation de la filtration est également induite par un amincissement de la sclère et des modifications tissulaires des muscles ciliaires et de la pars plana. Les risques, précoce de pics d'hypertonie et tardif de phytose, en limitent fortement l'utilisation.

De nouveaux dispositifs ont fait récemment leur apparition : les MIGS (Minimally Invasive Glaucoma Surgeries). On pourra citer le stent trabéculaire iStent® qui est un drain *ab interno* permettant un accès direct de l'humeur aqueuse dans le canal de Schlemm et qui s'implante à l'occasion d'une chirurgie de la cataracte (35). Il existe également le XEN®, un autre drain *ab interno*, souple et biocompatible, fabriqué à partir de gélatine d'origine animale, dont le principe est de créer un canal artificiel entre la chambre antérieure et l'espace sous-conjonctival (36). Le drain PreserFlo MicroShunt® fonctionne selon le même principe mais est implanté par voie *ab externo* (37). Leur place dans l'algorithme thérapeutique traditionnel du glaucome est encore discutée.

## 2. Le nicotinamide

La vitamine B3 est une vitamine hydrosoluble composée de deux molécules, la niacine (ou acide nicotinique) et son amide, le nicotinamide (ou niacinamine). Elle est aussi dénommée « vitamine PP » pour *pellagra preventive* car une carence en cette vitamine est responsable de la pellagre, une pathologie mortelle qui se caractérise par des affections cutanées, une diarrhée et une démence. Cette pathologie est devenue rare depuis de nombreuses années en Europe et aux Etats-Unis, où on identifie surtout des cas sporadiques chez des patients éthyliques chroniques ou avec trouble de l'absorption digestive ; on la retrouve actuellement essentiellement en Afrique subsaharienne dans les situations de précarité alimentaire (38).

La vitamine B3 est particulièrement abondante dans certains aliments d'origine animale comme les abats, les volailles, les viandes et poissons gras. Elle est aussi présente de façon importante dans certains produits céréaliers ou encore dans la cacahuète (39).

Le nicotinamide est le précurseur du  $\text{NAD}^+/\text{NADH}_2$  (nicotinamide adenine dinucleotide sous sa forme oxydée ou réduite), un cofacteur d'oxydoréduction essentiel dans de nombreuses réactions métaboliques, notamment la chaîne respiratoire mitochondriale permettant la production d'ATP (adénosine triphosphate) grâce à l'oxydation des substrats énergétiques (40). On peut donc le considérer comme un métabolite essentiel pour la survie cellulaire. De nombreuses études ont ainsi montré que des diminutions du taux de NAD sont associées à des maladies chroniques liées à l'âge et notamment des pathologies neurodégénératives (41).

La supplémentation en nicotinamide est à l'étude dans de nombreuses pathologies neurodégénératives, par exemple dans la maladie de Parkinson, avec de premiers résultats encourageants (42,43). Les effets secondaires d'une supplémentation à doses élevées (1,5 à 3 grammes par jour) sur des durées de plusieurs semaines semblent modérés et se

caractérisent surtout par un inconfort digestif (10,5%), des nausées (5,3%) et des céphalées (3,5%) (44).

La supplémentation en nicotinamide suscite un intérêt récent pour le traitement des neuropathies optiques glaucomateuses.

## OBJECTIF DU TRAVAIL DE THESE

Le glaucome primitif à angle ouvert est une neuropathie optique chronique potentiellement cécitante caractérisée par une apoptose accélérée des cellules ganglionnaires rétiniennes, se traduisant cliniquement par un amincissement de l'anneau neuro-rétinien et fonctionnellement par des altérations du champ visuel. Il s'agit d'un problème de santé publique majeur dont la physiopathogénie est complexe et encore mal comprise. L'essentiel de l'arsenal thérapeutique disponible à ce jour vise à réduire la PIO, à travers des moyens médicaux et chirurgicaux. L'avancée des connaissances sur le GPAO et la meilleure compréhension des voies métaboliques impliquées dans la neurodégénérescence et la mort cellulaire conduisent à rechercher des stratégies thérapeutiques neuroprotectrices. On peut en effet considérer que les patients atteints de glaucome présentent une vulnérabilité et une fragilité particulière de leurs nerfs optiques. Si certaines vitamines ont suscité une grande attention de la part de la communauté scientifique, elles n'ont toutefois pas abouti à une application clinique quotidienne (45). Le nicotinamide suscite un intérêt croissant depuis plusieurs années. En 2017, Williams *et al.* (46) ont publié un article dans la revue *Science*, dans lequel ils ont démontré que le dysfonctionnement mitochondrial et des concentrations réduites en NAD dans la rétine de modèles murins de glaucome apparaissaient précocement. Leur étude a montré qu'une supplémentation orale en nicotinamide ou qu'une thérapie génique augmentant la biosynthèse de NAD<sup>+</sup> injectée par voie intravitréenne avaient des effets préventifs et thérapeutiques sur le développement de ce modèle de glaucome, en limitant la dégradation structurelle et fonctionnelle des cellules ganglionnaires rétiniennes. Une étude menée au CHU d'Angers en 2019 a par ailleurs montré une diminution significative de la concentration plasmatique en nicotinamide chez des patients atteints de GPAO par rapport à des patients sains (40).

Par la suite, Hui *et al* (44) ont conduit un essai clinique randomisé en cross-over en double aveugle montrant qu'une supplémentation en nicotinamide versus placebo pendant 12 semaines chez des patients atteints de glaucome permettait une amélioration de la fonction rétinienne objectivée en électrorétinogramme (ERG). De Moraes *et al* (2021) ont réalisé un autre essai clinique randomisé de phase 2 associant le nicotinamide au pyruvate et montrant aussi une amélioration à court terme de la fonction visuelle.

Afin de d'essayer de mieux cerner le rôle du nicotinamide dans la physiopathogénie du glaucome, ces découvertes récentes et encourageantes nous ont amené à rechercher un déficit en nicotinamide dans l'humeur aqueuse chez des patients atteints de GPAO par rapport à des sujets témoins indemnes de neuropathie optique. Aucune donnée n'étant disponible à notre connaissance sur le taux de cette vitamine dans l'humeur aqueuse chez l'Homme, l'objectif secondaire de ce travail de thèse était de définir les concentrations normales de nicotinamide dans ce liquide biologique.

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

L'objectif de notre travail est de déterminer si la concentration de nicotinamide dans l'humeur aqueuse est plus faible chez les patients atteints de glaucome primitif à angle ouvert que chez les sujets indemnes de neuropathie optique. Les objectifs secondaires sont d'appliquer la même analyse avec le 1-méthyl nicotinamide et de définir les concentrations normales de nicotinamide dans ce liquide biologique.

## 1. La biocollection « maladies ophtalmologiques »

Nous avons réalisé une étude quantitative rétrospective sur collection biologique, réalisée à partir de la biocollection « maladies ophtalmologiques ». Cette cohorte et la collection biologique associée ont pour objectif d'améliorer les connaissances scientifiques sur les maladies ophtalmologiques. Les échantillons recueillis dans ce programme peuvent notamment provenir de prélèvements sanguins ou d'humeur aqueuse et sont stockés au Centre de Ressources Biologiques (CRB) du CHU d'Angers. Les études à partir de ces échantillons peuvent porter sur divers facteurs biologiques, y compris génétiques. Par ailleurs, ces échantillons peuvent être cédés à un autre laboratoire de recherche, public ou privé, pour des études complémentaires ayant la même thématique, ceci sous forme anonyme.

La constitution de cette cohorte et de la collection biologique associée est menée conformément aux lois n°2004-800 du 6 août 2004 relatives à la bioéthique et n°2012-300 du 4 mars 2012 relative aux recherches sur la personne humaine. Le Comité de Protection des Personnes ouest II (CPP) d'Angers a émis le 25/11/2016 un avis favorable à la mise en œuvre de cette cohorte. Le promoteur de cette cohorte, à savoir le CHU d'Angers, a contracté une



assurance spécifique auprès de la société d'assurance SHAM (n° 127 051) pour couvrir les risques et les dommages liés à la constitution de cette cohorte. Tous les patients inclus dans cette collection ont donc donné leur consentement par écrit, après avoir reçu une information claire, loyale et appropriée par oral et par écrit. (cf annexes « fiche d'information » et « fiche de consentement »).

## **2. Réalisation des prélèvements d'humeur aqueuse**

Nous avons construit notre étude à partir de prélèvements d'humeur aqueuse au sein de la biocollection « maladies ophtalmologiques », réalisés lors d'une chirurgie de la cataracte. L'humeur aqueuse est recueillie de façon stérile au bloc opératoire en début de chirurgie, juste après la première incision cornéenne et avant l'injection de produit visco-élastique en chambre antérieure. Le prélèvement d'environ 100 microlitres est obtenu à l'aide d'une seringue de 1 mL et d'une canule de Rycroft®, puis transféré dans un tube dédié. Le tube est immédiatement déposé dans le congélateur du bloc opératoire. Par la suite, il est transporté jusqu'au Centre de Ressources Biologiques du CHU d'Angers dans une boîte isotherme contenant de la carboglace. Il est stocké au CRB dans un congélateur à -80°C, jusqu'à sa décongélation pour les analyses au laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire.

## **3. Les participants de l'étude**

Nous avons inclus dans notre étude des prélèvements d'humeur aqueuse issus de patients atteints de GPAO (les cas) et des prélèvements d'humeur aqueuse issus de patients indemnes de neuropathie optique glaucomateuse (les témoins). Tous les patients inclus ont été opérés

de la cataracte au sein du CHU d'Angers. L'inclusion s'est déroulée du 12 juillet 2022 au 1<sup>er</sup> août 2023. Chacun des participants a eu un examen ophtalmologique comprenant l'évaluation de l'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente, une tonométrie de Goldmann et un examen du fond d'œil. Les sujets atteints de GPAO ont également bénéficié d'une tomographie par cohérence optique (OCT, Cirrus device, Carl Zeiss Meditech, Dublin, CA) analysant l'épaisseur cornéenne, la couche RNFL autour de la papille et la couche des cellules ganglionnaires au niveau maculaire ainsi qu'un champ visuel automatisé 24-2 (Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss, Dublin, CA). Un examen de l'angle irido-cornéen à l'aide d'un verre de gonioscopie a également été réalisé chez les patients atteints de GPAO. Le diagnostic de GPAO a été basé sur les critères suivants : une anomalie du champ visuel concordant avec un déficit focal ou diffus à l'OCT papillaire et l'analyse de la couche des cellulaires ganglionnaires en OCT maculaire, une excavation papillaire pathologique, une pression intra-oculaire mesurée au tonomètre à aplanation de Goldmann jugée trop élevée au diagnostic en prenant en compte la pachymétrie cornéenne, un angle irido-cornéen ouvert en gonioscopie, et une absence d'argument pour un glaucome secondaire ou une autre neuropathie optique. Le diagnostic de cataracte était quant à lui posé à l'aide d'un examen à la lampe à fente.

Les cas inclus dans l'étude devaient être atteints d'une cataracte avec indication chirurgicale et d'un GPAO ; ils devaient par ailleurs être âgés de plus de 60 ans.

La présence d'une neuropathie optique non glaucomateuse était un critère de non inclusion.

Pour chacun des patients inclus dans l'étude, nous avons relevé les caractéristiques générales suivantes : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), comorbidités générales, traitements par voie générale. L'IMC était calculé en  $\text{kg/m}^2$  selon la formule  $\text{masse (kg)} / \text{taille (m)}^2$ . Les comorbidités relevées étaient l'hypertension artérielle, le diabète, la dyslipidémie et la dysthyroïdie. Les traitements relevés étaient la prise d'anti-hypertenseurs, de statines, d'anti-diabétiques oraux, d'insuline, d'anti-agrégants/anticoagulants, d'hormones thyroïdiennes et de

corticoïdes. Sur le plan ophtalmologique, nous avons recueilli les données suivantes : acuité visuelle mesurée en LogMar, pression intra-oculaire, présence de comorbidités ophtalmologiques telles que dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), rétinopathie diabétique, myopie forte et occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR). Concernant les patients du groupe glaucome, nous avons également relevé l'épaisseur du RNFL, la déviation moyenne au champ visuel automatisé, la sévérité du glaucome, la prise ou non de traitements hypotonisants et la recherche d'un antécédent de chirurgie filtrante. Le recueil de ces données était basé sur l'interrogatoire des patients et l'analyse du dossier médical.

#### **4. La mesure de la concentration en nicotinamide**

Afin de doser le nicotinamide et son métabolite le 1-méthylnicotinamide dans l'humeur aqueuse, une méthode chromatographique en phase liquide couplée à un dosage par spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) a été développée et validée dans le laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire du CHU d'Angers. Ceci a permis d'associer le pouvoir de séparation d'une HPLC Agilent 1200 à la sensibilité et sélectivité du Qtrap 5500 de la société Sciex.

Les essais de faisabilité sur les échantillons biologiques ont permis d'optimiser la méthode d'extraction et de déterminer une gamme de concentration de travail, car à notre connaissance il n'existait pas de valeurs normales de référence pour ces molécules dans l'humeur aqueuse. Brièvement, les protéines présentes dans 30 µL d'humeur aqueuse enrichie de 10 µL d'étalon interne à 10 µg/mL (nicotinamide d4 et N-méthyl-C13D4-nicotinamide) ont été précipitées avec un mélange méthanol/eau (95/5, volume final = 1 mL). Après une forte agitation, les échantillons ont été centrifugés à 14 000 rotations par minutes (RPM) pendant 10 min à 4°C.

Le surnageant ainsi obtenu a été évaporé à température ambiante avant d'être repris dans 200 µL de phase mobile (90% acétonitrile et 10% d'eau) pour être analysé.

Pour cela, une colonne HILIC de la société Phenomenex (Kinetex 1.7 µm, 50 mm × 2.10 mm, 100 Å), dont la particularité est de retenir les molécules polaires, a été choisie. Le nicotinamide, son étalon interne et le 1-methylnicotinamide (un métabolite du nicotinamide produit par la nicotinamide N-methyltransferase dans le foie) ont ensuite été élués avec un gradient à 400 µL/min qui est passé progressivement de 90% d'acétonitrile et 10% d'eau ultrapure à 30 % d'acétonitrile et 70% d'eau ultrapure. Pour favoriser l'ionisation des molécules et optimiser le pH d'élution, la phase mobile a été complétée avec 100 mM de formiate d'ammonium et 0.2% d'acide formique.

Les molécules ont ensuite été ionisées par un électrospray (ES) travaillant en mode positif et détectées en utilisant le mode MRM (*Multiple Reaction Monitoring*). Dans ce cas l'ion parent, par exemple le nicotinamide sous sa forme protonée suite à l'ionisation (123.055 Daltons), est dans un premier temps sélectionné, ensuite fragmenté (à 30 Volts) et la quantification se fait sur un de ces ions produits caractéristiques (le 80.05 Da). Dans le tableau I ci-dessous sont résumées les transitions d'intérêts avec les énergies de collision (CE). Les résultats ont été dans un premier temps analysés par le logiciel de la société Sciex, Analyst 1.7, et ensuite transposés dans un tableur Excel.

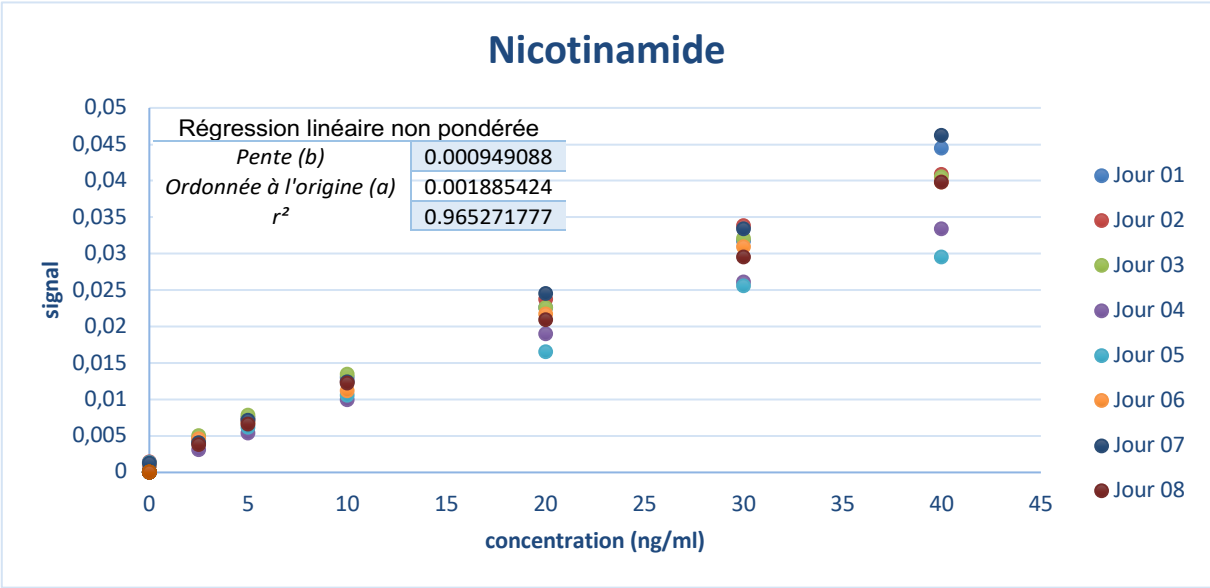
**Tableau I :** Mass and voltage per compound. CE = Collision Energy.

ID	Q1 Mass (Da)	Q3 Mass (Da)	CE (volts)
Nicotinamide	123.055	80.05	30
1-CH3-nicotinamide	137.071	78.034	35
Nicotinamide d4	127.080	84.075	25
N-Methyl-C13D4-nicotinamide	141.090	110.060	25

Afin de doser de façon fiable le nicotinamide et le 1-méthyl nicotinamide, une gamme de calibration en 7 points (incluant le point 0) a été réalisée dans le méthanol, pour ensuite diluer 30 µL de chaque point avec 10 µL d'étalon interne dans 200 µL de phase mobile (volume final). Nous avons choisi de travailler directement avec la phase mobile car, à notre connaissance, il n'existe pas d'humeur aqueuse déplétée en nicotinamide ou en 1-méthyl nicotinamide et il était difficile d'avoir suffisamment de matrice pour réaliser une validation complète de la méthode. Les points de calibration permettent, en corrélant le signal obtenu par la molécule et son étalon interne à la quantité connue de nicotinamide, d'établir une droite et ainsi de quantifier précisément la concentration dans des échantillons d'intérêt.

Le dosage du nicotinamide a ainsi pu être validé sur 8 jours pour une gamme de linéarité allant de 2.5 ng/mL à 40 ng/mL. Plus précisément, chaque jour une nouvelle gamme de calibration a été réalisée et validée *via* l'utilisation de contrôles qualité (QC) à trois concentrations différentes (QC bas, moyen et haut à 7.5, 15 et 25 ng/ml respectivement) (Figure 1). Ceci a permis entre autre de valider certains paramètres dont la sélectivité (détection de la molécule dans les blancs), la pureté de l'étalon interne (détection de la molécule dans le point 0 inférieure à 5% de l'EI), la limite de détection (LOD), la limite de quantification (LOQ) et la

limite basse de quantification (LLOQ) avec sa répétabilité et son exactitude vérifiées, le rendement d'extraction, l'exactitude, la répétabilité et la fidélité intermédiaire pour les 3 niveaux de QC et l'effet matrice (tableau II). La stabilité du nicotinamide aux 3 concentrations QC a pu être vérifiée pour 7 cycles de congélation/décongélation, pour 8 mois de conservation à -20°C, pour 30 heures dans le passeur d'échantillons à 4°C et 1 heure à température ambiante.

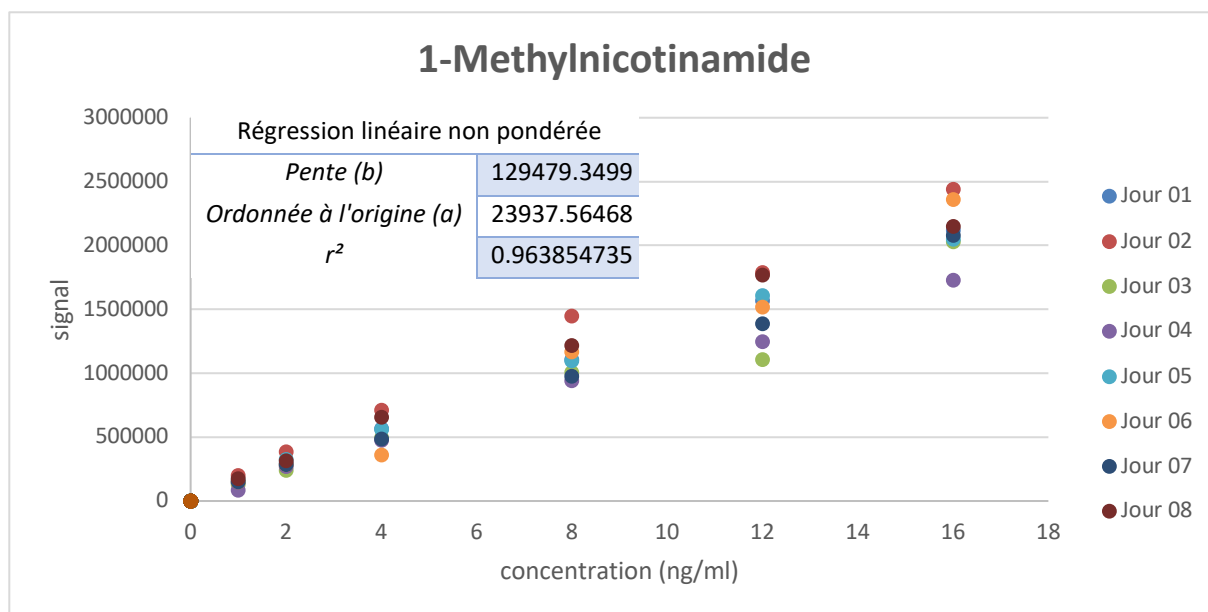


**Figure 1 :** Résumé des points de droite de calibration obtenus au cours des 8 jours de validation pour le dosage de nicotinamide. La pente, l'ordonnée à l'origine et le  $r^2$  sont indiqués.

**Tableau II :** Paramètres de validation pour le dosage du nicotinamide.

<b>Nicotinamide</b>	<b>LLOQ (2.5 ng/ml)</b>	<b>QC Bas (7.5 ng/ml)</b>	<b>QC Moyen (15 ng/ml)</b>	<b>QC Haut (25 ng/ml)</b>
<b>Répétabilité</b>	14.5% (<25%)	4.5% (<20%)	4.1% (<15%)	4.2% (<15%)
<b>Exactitude</b>	2.4% (<25%)	4.3% (<20%)	2.8% (<15%)	5.0% (<15%)
<b>Fidélité intermédiaire</b>		12.8% (<20%)	11.2% (<15%)	8.2% (15%)
<b>Rendement d'extraction</b>		96.2%	91.3%	97.2%
<b>Effet matrice</b>	11.5%			
<b>LOD</b>	0.58 ng/ml			
<b>LOQ</b>	1.76 ng/ml			

Les mêmes paramètres ont été validés pour le 1-méthylnicotinamide. Pour ce dernier, le N-Methyl-C13D4-nicotinamide a été utilisé comme étalon interne en l'absence d'un équivalent deutéré. Le dosage a pu être validé sur 8 jours pour une gamme de linéarité allant de 1 ng/mL à 16 ng/mL. Plus précisément, chaque jour une nouvelle gamme de calibration a été réalisée et validée *via* l'utilisation de contrôles qualité à trois concentrations différentes (QC bas, moyen et haut à 3, 6 et 10 ng/mL respectivement) (Figure 2). Ceci a permis entre autres de valider certains paramètres dont la sélectivité (détection de la molécule dans les blancs), la limite de détection (LOD), la limite de quantification (LOQ) et la limite basse de quantification (LLOQ) avec sa répétabilité et son exactitude vérifiées, le rendement d'extraction, l'exactitude, la répétabilité et la fidélité intermédiaire pour les 3 niveaux de QC (tableau III).



**Figure 2 :** Résumé des points de droite de calibration obtenus au cours des 8 jours de validation pour le dosage du 1-méthylnicotinamide. La pente, l'ordonnée à l'origine et le  $r^2$  sont indiqués.

**Tableau III :** Paramètres de validation pour le dosage du 1-méthylnicotinamide.

<b>1-Methylnicotinamide</b>	<b>LLOQ (1 ng/ml)</b>	<b>QC Bas (3 ng/ml)</b>	<b>QC Moyen (6 ng/ml)</b>	<b>QC Haut (10 ng/ml)</b>
<b>Répétabilité</b>	7.8% (<25%)	5.0% (<20%)	7.7% (<15%)	6.9% (<15%)
<b>Exactitude</b>	9.2% (<25%)	4.1% (<20%)	3.4% (<15%)	-2.2% (<15%)
<b>Fidélité intermédiaire</b>		10.5% (<20%)	14.2% (<15%)	7.3% (15%)
<b>Rendement d'extraction</b>		97.13%	103.43%	95.5%
<b>Effet matrice</b>	31.5%			
<b>LOD</b>	0.17 ng/mL			
<b>LOQ</b>	0.33 ng/mL			



## RÉSULTATS

Un total de 51 prélèvements d'humeur aqueuse (âge moyen,  $75.3 \pm 5.9$  ans ; 43% de femmes) a été inclus dans l'étude. Nous avons ainsi inclus 25 prélèvements d'humeur aqueuse issus de patients atteints de GPAO (âge moyen,  $76.8 \pm 5.3$  ans ; 48% de femmes) et 26 prélèvements d'humeur aqueuse issus de patients indemnes de neuropathie optique glaucomateuse (âge moyen,  $73.8 \pm 6.3$  ans ; 38% de femmes).

Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans le tableau IV. Les variables qualitatives ont été comparées entre les deux groupes à l'aide d'un test du  $\chi^2$  (ou test exact de Fischer lorsqu'un des effectifs était inférieur ou égal à 5) et les variables quantitatives ont été comparées à l'aide d'un test de Wilcoxon. On considère que la différence est significative si  $p < 0.05$ . On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes pour le sexe, l'IMC ainsi que pour la proportion de patients atteints de diabète, d'hypertension artérielle, de dyslipidémie et de dysthyroïdie. On retrouve en revanche que l'âge des patients dans le groupe « glaucomes » est significativement plus élevé que dans le groupe contrôle. Cette différence a ainsi justifié que les données soient analysées avant et après normalisation selon l'âge.

**Tableau IV** : Caractéristiques démographiques et comorbidités dans les groupes glaucome et contrôle.

	<b>Total (N=51)</b>	<b>POAG (N=25)</b>	<b>Controls (N=26)</b>	<b>P values</b>
Average age	75.25 $\pm$ 5.9	76.76 $\pm$ 5.3	73.81 $\pm$ 6.3	0.04
Females, %	43.14	48	38.46	0.49
Mean BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.56 $\pm$ 4.5	26.7 $\pm$ 4.5	26.44 $\pm$ 4.6	0.81
Diabetes, %	25.50	20	30.77	0.38
Hypertension, %	52.94	44	61.54	0.21
Hyperlipidemia, %	45.10	44	46.15	0.88
Thyroid disease, %	13.73	20	7.70	0.2

Le tableau V résume les principaux traitements par voie générale reçus par les patients dans les deux groupes. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour les anti-hypertenseurs, les hypolipémiants, les antidiabétiques oraux, l'insuline, les corticoïdes, les hormones thyroïdiennes, la vitamine D et la catégorie « autres traitements ». La prise de traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires est significativement plus fréquente dans le groupe « glaucomes ».

**Tableau V** : Traitements par voie générale dans les groupes glaucome et contrôle.

	<b>Total (N=51)</b>	<b>POAG (N=25)</b>	<b>Controls (N=26)</b>	<b>P values</b>
Antihypertensives, %	52.94	44	61.54	0.21
Lipid-lowering medications, %	45.10	48	42.31	0.68
Antiplatelet therapy/oral anticoagulation drugs, %	45.10	60	30.77	0.04
Oral diabetes medications, %	23.50	20	26.92	0.56
Insulin, %	5.88	8	3.85	0.61
Corticosteroids, %	11.76	20	3.85	0.1
Thyroid hormone, %	13.73	20	7.70	0.25
Vitamin D, %	11.8	16	7.70	0.42
Others, %	56.86	64	50	0.31

Le tableau VI présente les caractéristiques ophtalmologiques des patients dans chacun des deux groupes. La sévérité du glaucome est déterminée à partir du système de classification des différents stades évolutifs du glaucome décrit en 2006 par R.P. Mills *et al.* (47). Elle est établie en tenant compte de la déviation moyenne retrouvée au champ visuel automatisé : une déviation moyenne jusqu'à -6 dB est un glaucome débutant, une déviation moyenne entre -6.01dB et -12dB est un glaucome modéré, une déviation moyenne entre -12.01dB et -20dB est un glaucome avancé et une déviation moyenne au-delà de -20 dB est un glaucome sévère. L'acuité visuelle et la PIO notés dans le tableau correspondent à l'examen clinique réalisé en pré-opératoire de la chirurgie de la cataracte. Il n'y pas de différence significative entre les deux groupes concernant la pression intra-oculaire ainsi que la fréquence de la dégénérescence

maculaire liée à l'âge, de la rétinopathie diabétique, de l'occlusion veineuse rétinienne et de la myopie forte. La somme de ces comorbidités ophtalmologiques n'étant pas une neuropathie optique n'est pas significativement différente entre les deux groupes, mais la *p-value* de 0.06 a justifié une analyse secondaire en excluant ces prélèvements. L'acuité visuelle lors de la consultation préopératoire de chirurgie de la cataracte était significativement plus faible dans le groupe « glaucomes » que dans le groupe contrôle (la valeur de l'acuité visuelle en LogMar est donc plus élevée dans le groupe « glaucomes »).

**Tableau VI :** Caractéristiques ophtalmologiques et traitements ophtalmologiques dans les groupes glaucome et contrôle.

	<b>Total (N=51)</b>	<b>POAG (N=25)</b>	<b>Controls (N=26)</b>	<b>P values</b>
Mean visual acuity, LogMar	0.27 ±0.16	0.34 ±0.18	0.20 ±0.10	<0.01
Mean IOP, mm Hg	14.9 ±3.2	14.8 ±3.4	15 ±3.0	0.9
Other ophthalmologic pathology, %	15.69	28	3,85	0.06
Age related macular degeneration, %	5.88	12	0	0.11
Diabetic retinopathy, %	1.96	4	0	0.49
Retinal vein occlusion, %	1.96	4	0	0.49
High myopia, %	5.88	8	3.85	0.61
Average RNFL thickness, µm		69.88		
Mean deviation, dB		- 5.76		
Glaucoma severity, %				
Early		64	-	
Moderate		20	-	
Advanced		12	-	
Severe		4	-	
Glaucoma medications, %				
b-blockers		32	-	
Prostaglandin analogue		76	-	
a-2-agonists		0	-	
Carbonic anhydrase inhibitor, %		8	-	
Trabeculectomy, %		20	-	

Les résultats des concentrations sont présentés en « concentration moyenne  $\pm$  écart-type ».

Le test statistique utilisé pour établir si la différence est significative est le test de Wilcoxon.

Nous avons mesuré une concentration moyenne en nicotinamide dans le groupe contrôle de  $7.58 \pm 3.90$  ng/mL. Dans le groupe « glaucomes », la concentration moyenne en nicotinamide mesurée est de  $5.40 \pm 3.62$  ng/mL. On retrouve une différence significative entre les deux groupes avant normalisation selon l'âge ( $p < 0.02$ ) et après normalisation ( $p < 0.01$ ).

La concentration moyenne en 1-méthyl-nicotinamide mesurée dans le groupe contrôle est de  $7.05 \pm 4.44$  ng/mL. Dans le groupe « glaucomes », elle est de  $7.72 \pm 4.01$  ng/mL. Avant et après normalisation selon l'âge, on ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes ( $p = 0.36$  avant normalisation selon l'âge,  $p = 0.58$  après normalisation).

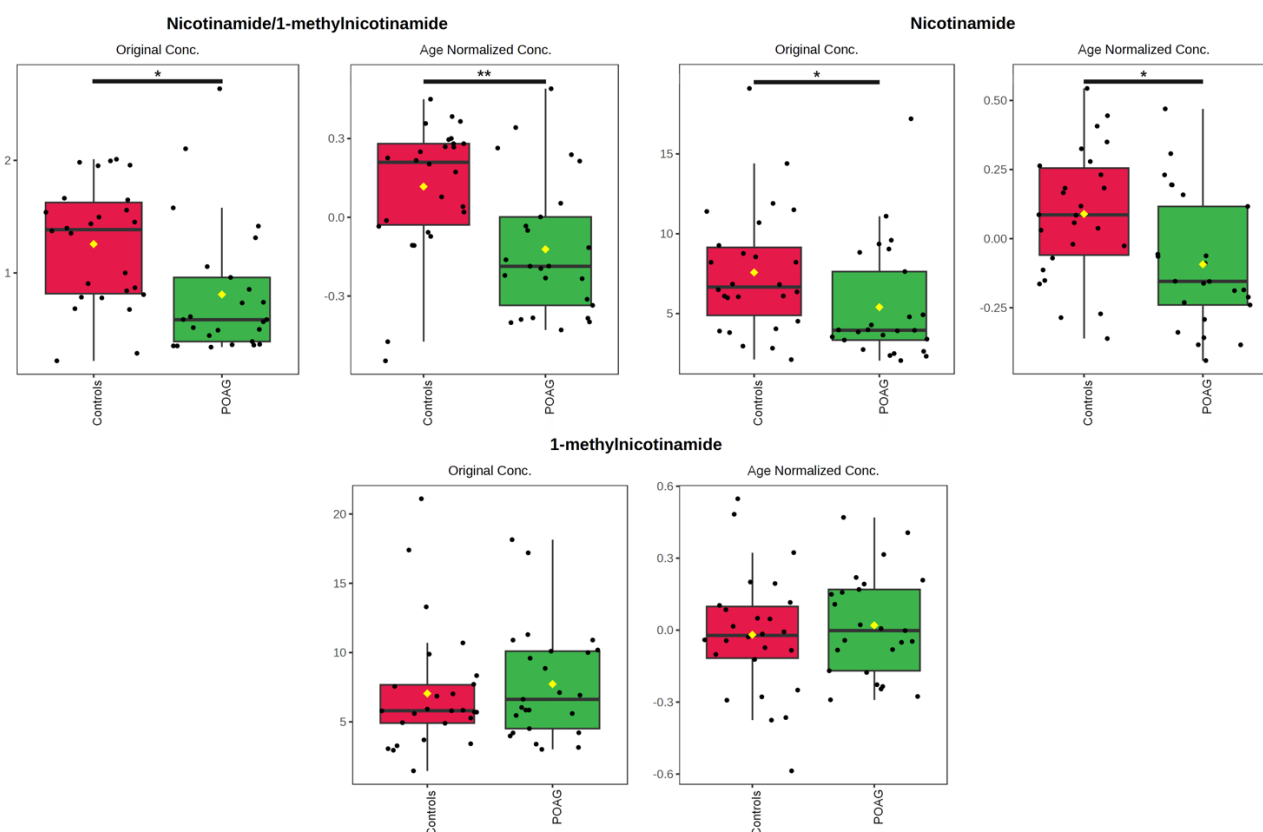
Le rapport des concentrations nicotinamide/1-méthylNicotinamide est de  $1.26 \pm 0.53$  dans le groupe contrôle et de  $0.81 \pm 0.59$  dans le groupe « glaucomes ». On retrouve une différence significative entre les deux groupes avant normalisation selon l'âge ( $p < 0.01$ ) et après normalisation ( $p < 0.001$ ).

Le tableau VII résume les valeurs de *fold change* (FC) et *p-value* pour les concentrations en nicotinamide, en 1-méthylNicotinamide et du rapport des concentrations nicotinamide/1-méthylNicotinamide dans les deux groupes, avant et après normalisation selon l'âge.

**Tableau VII** : Résumé des valeurs de *fold change* et *p-value* pour les concentrations en nicotinamide, en 1-méthylNicotinamide et du rapport des concentrations nicotinamide/1-méthylNicotinamide entre les groupes contrôle et glaucome, avant et après normalisation selon l'âge.

	Fold Change (FC)		p-value	
	Original Conc.	Age Normalized Conc.	Original Conc.	Age Normalized Conc.
Nicotinamide	0.71	0.68	0.019	0.008
1-methylNicotinamide	1.10	1.04	0.356	0.581
Nicotinamide/1-methylNicotinamide	0.64	0.62	0.002	<0.001

La répartition du rapport des concentration nicotinamide/1-méthylNicotinamide ainsi que des concentrations en nicotinamide et en 1-méthylNicotinamide sont représentées dans la figure 3.



**Figure 3 :** Répartition du rapport des concentrations « nicotinamide / 1-méthylNicotinamide », des concentrations en nicotinamide et en 1-méthylNicotinamide dans le groupe contrôle et le groupe glaucome.  
 \*  $p < 0.02$   
 \*\*  $p < 0.001$

Nous avons par ailleurs réalisé une seconde analyse en excluant les 8 patients atteints d'une comorbidité ophtalmologique (trois cas de DMLA atrophique, un cas d'OVCR, un cas de rétinopathie diabétique et deux cas de myopie forte dans le groupe « glaucomes » ; un cas de myopie forte dans le groupe contrôle).

Le tableau VIII résume les valeurs de *fold change* (FC) et *p-value* pour les concentrations en nicotinamide, en 1-méthylNicotinamide et du rapport des concentrations nicotinamide/1-

méthylnicotinamide dans les deux groupes, avant et après normalisation selon l'âge, après exclusion de ces patients atteints d'une comorbidité ophtalmologique.

On retrouve toujours une diminution significative de la concentration en nicotinamide dans le groupe « glaucomes » par rapport au groupe contrôle, avant normalisation selon l'âge ( $p=0.02$ ) et après normalisation ( $p<0.01$ ).

On retrouve également toujours une absence de différence significative de la concentration en 1-méthylnicotinamide, avant normalisation selon l'âge ( $p=0.88$ ) et après normalisation ( $p=0.74$ ).

On retrouve enfin toujours une diminution significative du rapport des concentrations nicotinamide/1-méthylnicotinamide dans le groupe « glaucomes » par rapport au groupe contrôle, avant normalisation et après normalisation selon l'âge ( $p<0.01$ ).

La validation de cette méthode de dosage ainsi que les résultats de cette étude feront l'objet d'une publication en cours de préparation.

**Tableau VIII** : Résumé des valeurs de *fold change* (FC) et *p-value* pour les concentrations en nicotinamide, en 1-méthylnicotinamide et du rapport des concentrations nicotinamide/1-méthylnicotinamide dans les deux groupes, avant et après normalisation selon l'âge, après exclusion des patients atteints d'une comorbidité ophtalmologique.

	Fold Change (FC)		p-value	
	Original Conc.	Age Normalized Conc.	Original Conc.	Age Normalized Conc.
Nicotinamide	0.658	0.620	0.02	0.008
1-methylnicotinamide	1.014	0.956	0.883	0.742
Nicotinamide/1-methylnicotinamide	0.662	0.626	0.005	0.003

## DISCUSSION

### 5. Notre étude

#### 5.1. Les forces de l'étude

Nous avons retrouvé une diminution significative de la concentration en nicotinamide dans l'humeur aqueuse dans le groupe glaucome par rapport au groupe contrôle. Nous avons également retrouvé une diminution significative du rapport nicotinamide/1-méthyl-nicotinamide dans le groupe glaucome. Ces différences restent significatives après normalisation selon l'âge. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative de concentration en 1-méthylnicotinamide entre les deux groupes. Nos résultats confortent l'idée que le nicotinamide joue un rôle essentiel dans la neuropathie optique glaucomateuse.

Nous avons par ailleurs pu déterminer une concentration moyenne en nicotinamide et en 1-méthyl-nicotinamide dans l'humeur aqueuse chez les patients atteints de GPAO : elle est évaluée à  $5.40 \pm 3.62$  ng/mL pour le nicotinamide et  $7.72 \pm 4.01$  ng/mL pour le 1-méthylnicotinamide. Chez les patients indemnes de neuropathie optique, elle est évaluée à  $7.58 \pm 3.90$  ng/mL pour le nicotinamide et  $7.05 \pm 4.44$  ng/mL pour le 1-méthyl-nicotinamide.

A notre connaissance, cette étude est la première s'intéressant à la concentration en nicotinamide dans l'humeur aqueuse chez des patients atteints de GPAO et des témoins indemnes de neuropathie optique glaucomateuse. De façon générale, très peu d'études semblent avoir déjà étudié le nicotinamide dans l'humeur aqueuse (46, 48). Notre étude a permis de tester et de valider une méthode reproductible et fiable permettant le dosage du nicotinamide et de son métabolite le 1-méthylnicotinamide. Ces données pourraient servir à

de futurs travaux étudiant notamment les effets d'une supplémentation en nicotinamide chez des patients glaucomateux.

## 5.2. Les limites de l'étude

Une des principales limites de notre étude est la taille relativement faible de notre échantillon, ce qui limite sa puissance. En effet nous n'avons inclus que 51 participants, 25 individus atteints de GPAO et 26 sujets témoins. Si l'on s'intéresse aux caractéristiques des patients, on remarque que les patients atteints de GPAO ont fréquemment une comorbidité ophtalmologique qui pourrait influencer le résultat des dosages vitaminiques (3 DMLA atrophiques, 1 rétinopathie diabétique, 1 OVCR et 2 myopies fortes). Les résultats restent toutefois toujours significatifs lorsqu'on exclut ces prélèvements. On remarque par ailleurs que beaucoup des GPAO inclus dans l'étude ont un glaucome considéré comme débutant selon le système de classification des différents stades évolutifs du glaucome décrit en 2006 par R.P. Mills *et al.* ; en effet, 16 prélèvements sur 25 GPAO (64%) sont issus de patients ayant un GPAO débutant. Ce faible nombre de participants a pour cause principale le nombre limité de patients atteints de GPAO opérés de la cataracte au CHU d'Angers sur une année.

Le recueil d'un volume suffisant d'humeur aqueuse est parfois également compliqué : la chambre antérieure peut se vider juste après la première incision cornéenne, ce qui restreint le volume restant pouvant être prélevé. Une partie du prélèvement est également perdue au cours des manipulations, notamment lors des transferts entre la seringue de 1 mL et le tube de conservation. Une partie des prélèvements a également été utilisée en début d'étude afin de tester et valider la méthode permettant le dosage du nicotinamide et son métabolite le 1-méthyl nicotinamide dans l'humeur aqueuse.



Par ailleurs, cette étude étant monocentrique, il serait intéressant de la répliquer dans d'autres centres pour confirmer que nos résultats sont généralisables.

Un autre biais potentiel est la consommation de suppléments vitaminiques non déclarée par les participants à l'étude. La déclaration d'une consommation de suppléments vitaminiques contenant de la vitamine B3 était un critère de non inclusion dans notre étude. Toutefois, nous nous sommes basés sur l'interrogatoire ainsi que sur le dossier d'anesthésie préopératoire pour le recueil de cette information, et il peut arriver que les patients ne déclarent pas spontanément cette supplémentation, ne la considérant parfois pas comme un « médicament ».

## 6. Dans la littérature

Le nicotinamide, précurseur du nicotinamide adenine dinucléotide (NAD<sup>+</sup>), est connu pour sa puissante activité anti-oxydante et semble réduire les dommages liés au stress oxydatif infligés aux cellules (49). A notre connaissance, sa concentration dans l'humeur aqueuse n'avait toutefois jamais été étudiée jusqu'à présent. On retrouve dans la littérature quelques travaux ayant étudié le nicotinamide dans l'humeur aqueuse, à travers des études métabolomiques non ciblées, ne quantifiant pas précisément comme dans notre travail la molécule. Il existe entre autres l'étude de Xiong X et al. (48), publiée en 2021, qui a comparé divers métabolites dans l'humeur aqueuse chez des patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne œdémateuse par rapport à des sujets témoins. Ils ont notamment montré que le taux de nicotinamide dans l'humeur aqueuse était plus faible chez les patients atteints d'un œdème maculaire sévère que chez ceux atteints d'un œdème maculaire modéré. Pietrowska et al. (50) ont montré en 2018 que certaines molécules comme le niacinamide (autre nom du nicotinamide) étaient retrouvées à des taux significativement diminués dans l'humeur aqueuse chez des patients diabétiques

par rapport à des sujets témoins, le prélèvement étant réalisé au cours d'une chirurgie de la cataracte. En outre, une étude menée en 2004 par Ferreira SM et al. (51) a cherché à mesurer les marqueurs de stress oxydatif dans l'humeur aqueuse chez des patients atteints de GPAO. Ils ont montré que la « capacité anti-oxydante totale » (ou « total reactive antioxidant potential value ») était plus basse dans l'humeur aqueuse des patients atteints de GPAO que dans celle des sujets témoins, suggérant qu'un stress oxydatif plus important dans le GPAO pourrait induire cette différence. Le nicotinamide jouant un rôle clé dans les activités anti-oxydantes, l'hypothèse d'une diminution de sa concentration dans les pathologies inflammatoires semble pertinente.

En 2019, notre équipe (40) a montré que la concentration en nicotinamide dans le plasma était significativement plus faible chez les patients atteints de GPAO que chez les sujets témoins.

## **6.1. Supplémentation en niacine dans le glaucome**

Plusieurs études ont analysé le lien entre la consommation de vitamine B3 et la prévalence du glaucome.

En juin 2023, Lee Sy et al. (52) ont montré que la prise alimentaire quotidienne de niacine était associée à un risque plus faible de développer un glaucome dans la population « 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) » ; chaque milligramme supplémentaire de prise quotidienne de niacine était associé à une diminution de 6% du risque de glaucome. Cette étude corrobore celle de Jung Ki et al. (53), qui a montré en 2018 qu'une consommation réduite de niacine était associée à un risque plus élevé de glaucome.

En sus de la simple consommation de niacine, plusieurs études ont été menées afin d'évaluer l'impact de la supplémentation en niacine. C'est le cas de Hui et al. (44) qui ont évalué les effets d'une supplémentation orale en nicotinamide sur la fonction rétinienne, initialement à la

dose de 1,5 g par jour pendant 6 semaines puis 3 g par jour pendant 6 semaines. L'étude a été menée chez 57 patients atteints de glaucome recevant conjointement un traitement hypotonisant, selon un schéma d'essai clinique randomisé en double aveugle avec cross-over. En testant la fonction visuelle par électrorétinographie, ils ont montré que la réponse négative photopique était meilleure après une supplémentation en nicotinamide. Par ailleurs, Moraes et al. (54) ont rapporté à travers un essai clinique de phase 2 randomisé en double aveugle qu'une supplémentation orale en nicotinamide (1 g à 3 g par jour) associée à du pyruvate (1,5 g à 3 g par jour) étaient associées à une amélioration significative de la fonction visuelle à court terme. Un total de 32 patients a participé à cette étude, 21 patients recevant effectivement le traitement et 11 patients recevant un placebo. Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté au cours de cette étude. Le nombre de points testés du champ visuel qui se sont améliorés après environ 2 mois de traitement était significativement plus important dans groupe traité que dans le groupe placebo, suggérant une amélioration de la fonction visuelle. Le taux de variation du PSD (pattern standard deviation) était également meilleur dans le groupe traité. Cependant, les auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative concernant la déviation moyenne et le VFI (Visual Field Index) ; ils concluent que des études évaluant les effets du traitement à plus long terme sont requises.

Ces essais thérapeutiques prometteurs mais de courte durée ont ainsi ouvert la voie à d'autres études de plus grande envergure. De nombreux essais contrôlés randomisés sont en effet en cours en Australie, à Singapour, en Suède, au Royaume-Uni, à Hong-Kong et aux Etats-Unis afin d'établir si une supplémentation en nicotinamide peut ralentir l'évolution des glaucomes (55).

## 6.2. Le rôle du nicotinamide dans la neuroprotection

Les données encourageantes de la littérature et les essais thérapeutiques en cours semblent établir un lien fort entre déficit en nicotinamide et glaucome. Le rôle du nicotinamide dans les mécanismes de neurodégénérescence demeure toutefois imparfaitement compris. A travers ce paragraphe, nous avons cherché à expliciter et résumer une partie des connaissances sur le nicotinamide et son rôle essentiel dans le fonctionnement cellulaire, particulièrement la survie neuronale. Nos principales sources pour la réalisation de ce résumé sont l'article d'Eric Verdin intitulé « NAD<sup>+</sup> in aging, metabolism, and neurodegeneration », publié en 2015 dans la revue *Science* (41) ainsi que le mémoire de thèse de Pauline Magda Marie Vaur, intitulé « Caractérisation des effets protecteurs du NAD<sup>+</sup> et du Nicotinamide Riboside lors de la dégénérescence axonale dans le système nerveux central : Implications dans les processus neurodégénératifs » (56).

Le rationnel de ces études sur le nicotinamide dans le GPAO provient en partie de ses effets neuroprotecteurs suspectés chez des modèles murins. Williams et al (46) ont ainsi analysé les cellules ganglionnaires de souris à différents âges pour élucider les changements moléculaires les plus précoces qui se produisent dans le glaucome. Ils ont notamment identifié que le dysfonctionnement mitochondrial était l'une des premières modifications à apparaître dans les cellules ganglionnaires rétinienne. Ces résultats ont poussé à réaliser des études de profil métabolique, qui ont identifié que la diminution du NAD en fonction de l'âge était un élément central dans la vulnérabilité des cellules ganglionnaires rétinienne au glaucome. En faisant remonter les taux de NAD par une supplémentation en nicotinamide, ils ont décrit un effet de neuroprotection significatif contre le glaucome chez les souris, mesuré objectivement sur la perte synaptique, la perte en cellules ganglionnaires, la dégénérescence du nerf optique et l'électrorétinographie.

Le nicotinamide est le précurseur du NAD, qui est un coenzyme impliqué dans de nombreuses réactions d'oxydoréduction prenant part au métabolisme énergétique. Il agit également en tant que substrat dans plusieurs réactions enzymatiques, participant ainsi à la régulation des sirtuines, des poly ADP ribose polymérases (PARPs) et des ecto-enzymes CD38/157. Durant le vieillissement, et en partie sous l'effet du stress oxydant, le fonctionnement des mitochondries se dégrade et rend l'organisme vulnérable à différents processus dégénératifs. Le vieillissement des cellules entraîne une dégradation de l'ADN. Les PARPs étant impliquées dans la réparation de l'ADN, elles vont être activées lors du vieillissement. Cette activation va diminuer le taux de NAD. Or, comme nous l'avons écrit, le NAD est également impliqué dans la régulation des sirtuines. Ces dernières étant impliquées dans la biogenèse mitochondriale, le NAD déjà diminué pour la régulation des PARPs ne pourra être utilisé pour la régulation des sirtuines, et va donc entraîner une régulation négative sur la biogenèse mitochondriale et le métabolisme oxydatif. Cela va alors induire une dégradation du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale et provoquer un dysfonctionnement majeur des mitochondries. En somme, un taux intracellulaire diminué en NAD est corrélé à un dysfonctionnement mitochondrial. Une supplémentation en NAD semble donc une stratégie prometteuse dans le traitement des maladies neurodégénératives.

## CONCLUSION

Le glaucome primitif à angle ouvert est une pathologie fréquente, potentiellement cécitante, dont la prévalence est en augmentation dans le monde. La meilleure compréhension des voies métaboliques impliquées dans la neurodégénérescence fait porter de nouveaux espoirs dans le nicotinamide, en tant que complément à l'arsenal thérapeutique classique visant essentiellement à réduire la pression intra-oculaire. Notre étude a retrouvé une diminution significative de la concentration en nicotinamide dans l'humeur aqueuse chez les patients atteints de GPAO par rapport à des patients indemnes de neuropathie optique. Nous n'avons en revanche pas retrouvé de différence significative de concentration en 1-méthylnicotinamide entre les deux groupes. Nos résultats confortent l'hypothèse d'un déficit en nicotinamide jouant un rôle dans la physiopathogénie du GPAO. De plus larges études sur d'autres cohortes seront nécessaires pour valider ou infirmer nos résultats. Notre travail a par ailleurs permis d'établir les valeurs normales de concentration en nicotinamide dans l'humeur aqueuse chez l'Homme, puisqu'à notre connaissance, aucune donnée dans la littérature n'était disponible sur ce sujet jusqu'à présent. Ces données pourraient servir aux nombreuses études en cours sur la supplémentation en nicotinamide dans la neuropathie optique glaucomateuse. L'avenir nous dira si le nicotinamide tient ses promesses sur le plan de la neuroprotection dans le glaucome.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Hippocrates. Oeuvres complètes ; traduction nouvelle avec le texte Grec en regard ... Accompagnée d'une introduction, de commentaires médicaux ... par E. Littre: Proorrhétique, Livre Deuxième. Argument. Du Coeur. Argument. De L'Aliment. Argument. De La Vision. Argument. De La Nature Des Os. Argument. Du Médecin. Argument. De La Bienséance. Argument. Préceptes. Argument. Des Crises. Des Jours Critiques. Lettres, Décrets Et Harangues. Argument. Lettre Du Grand Roi a Paetus. Lettre De Paetus Au Grand Roi D'Artaxerce A Hystane, De Hystane A Hippocrate, D'Hippocrate A Hystane, D'Hippocrate A Démétrius, D'Hystane A Artaxerce, D'Artaxerce Aux Habitants De Cos ... Discours Sur La Folie ... Démocrite A Hippocrate Sur La Nature De L'Homme. Conseil D'Hygiène Adressé Par Hippocrate Au Roi Démétrius ... Autre Et Meilleur Texte Latin Du Traité Des Semaines. 9. Baillière; 1861. 484 p.
2. EGS - European Glaucoma Society. Guide et Terminologie pour les Glaucomes - 5eme Edition. 2020.
3. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ. nov 2004;82(11):844-51.
4. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ophthalmology. 1 nov 2014;121(11):2081-90.
5. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol. mars 2006;90(3):262-7.
6. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in Primary Open-Angle Glaucoma Prevalence by Age, Gender, and Race: A Bayesian Meta-Analysis. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 1 oct 2006;47(10):4254-61.
7. Bertaud S, Aragno V, Baudouin C, Labbé A. Le glaucome primitif à angle ouvert. La Revue de Médecine Interne. 1 juill 2019;40(7):445-52.
8. Zhang N, Wang J, Chen B, Li Y, Jiang B. Prevalence of Primary Angle Closure Glaucoma in the Last 20 Years: A Meta-Analysis and Systematic Review. Frontiers in Medicine [Internet]. 2021 [cité 18 janv 2023];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.624179>
9. INSERM. Inserm. [cité 31 août 2023]. Glaucome · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur:

<https://www.inserm.fr/dossier/glaucome/>

10. Lee SSY, Mackey DA. Glaucoma – risk factors and current challenges in the diagnosis of a leading cause of visual impairment. *Maturitas*. 1 sept 2022;163:15-22.
11. Marcus MW, Vries MM de, Montolio FGJ, Jansonius NM. Myopia as a Risk Factor for Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 1 oct 2011;118(10):1989-1994.e2.
12. Rapport SFO 2014 - Glaucome primitif à angle ouvert [Internet]. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/index.html>
13. Casson RJ, Gupta A, Newland HS, McGovern S, Muecke J, Selva D, et al. Risk factors for primary open-angle glaucoma in a Burmese population: the Meiktila Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol*. nov 2007;35(8):739-44.
14. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol*. janv 1993;77(1):17-21.
15. Cook C, Foster P. Epidemiology of glaucoma: what's new? *Can J Ophthalmol*. juin 2012;47(3):223-6.
16. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. sept 2003;44(9):3783-9.
17. Doshi V, Ying-Lai M, Azen SP, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study Group. Sociodemographic, family history, and lifestyle risk factors for open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. avr 2008;115(4):639-647.e2.
18. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*. 22 févr 1990;292(4):497-523.
19. Nassi JJ, Callaway EM. Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nat Rev Neurosci*. mai 2009;10(5):360-72.
20. Downs JC, Girkin CA. Lamina cribrosa in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. mars 2017;28(2):113-9.
21. Tan NY, Koh V, Girard MJ, Cheng CY. Imaging of the lamina cribrosa and its role in glaucoma: a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2018;46(2):177-88.
22. Cioffi GA, Van Buskirk EM. Microvasculature of the anterior optic nerve. *Surv Ophthalmol*. mai 1994;38 Suppl:S107-116; discussion S116-117.
23. Reddy VN, Giblin FJ, Lin LR, Chakrapani B. The effect of aqueous humor ascorbate on ultraviolet-B-induced



DNA damage in lens epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* févr 1998;39(2):344-50.

24. Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, Smith SD, Pease ME. TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* août 1997;115(8):1031-5.
25. Osborne NN, Wood JPM, Chidlow G, Casson R, DeSantis L, Schmidt KG. Effectiveness of levobetaxolol and timolol at blunting retinal ischaemia is related to their calcium and sodium blocking activities: relevance to glaucoma. *Brain Res Bull.* 15 févr 2004;62(6):525-8.
26. Izzotti A, Saccà SC, Cartiglia C, De Flora S. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. *Am J Med.* 1 juin 2003;114(8):638-46.
27. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol.* avr 1981;99(4):635-49.
28. Hernandez MR. Ultrastructural immunocytochemical analysis of elastin in the human lamina cribrosa. Changes in elastic fibers in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* sept 1992;33(10):2891-903.
29. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res.* sept 2001;20(5):595-624.
30. Jonas JB. Role of cerebrospinal fluid pressure in the pathogenesis of glaucoma. *Acta Ophthalmol.* sept 2011;89(6):505-14.
31. Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* mai 2008;115(5):763-8.
32. Li Y, Fang R, Liu Z, Jiang L, Zhang J, Li H, et al. The association between toxic pesticide environmental exposure and Alzheimer's disease: A scientometric and visualization analysis. *Chemosphere.* janv 2021;263:128238.
33. Grosselin M, Bouazzi L, Ferreira de Moura T, Arndt C, Thorigny M, Sanchez S, et al. Severe Primary Open-Angle Glaucoma and Agricultural Profession: A Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 14 janv 2022;19(2):926.
34. Inoue T, Kawaji T, Tanihara H. Elevated levels of multiple biomarkers of Alzheimer's disease in the aqueous humor of eyes with open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 9 août 2013;54(8):5353-8.
35. Shalaby WS, Jia J, Katz LJ, Lee D. iStent inject: comprehensive review. *J Cataract Refract Surg.* 1 mars 2021;47(3):385-99.

36. Chatzara A, Chronopoulou I, Theodossiadis G, Theodossiadis P, Chatziralli I. XEN Implant for Glaucoma Treatment: A Review of the Literature. *Semin Ophthalmol.* 2019;34(2):93-7.
37. Pawiroredjo SSM, Bramer WM, Pawiroredjo ND, Pals J, Poelman HJ, de Vries VA, et al. Efficacy of the PRESERFLO MicroShunt and a Meta-Analysis of the Literature. *J Clin Med.* 1 déc 2022;11(23):7149.
38. John Libbey Eurotext - Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé - Pellagre et érythèmes pellagroïdes [Internet]. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.jle.com/fr/revues/san/e-docs/pellagre\\_et\\_erythemes\\_pellagroides\\_266699/article.phtml?cle\\_doc=000411CB&cle\\_doc=000411CB](https://www.jle.com/fr/revues/san/e-docs/pellagre_et_erythemes_pellagroides_266699/article.phtml?cle_doc=000411CB&cle_doc=000411CB)
39. NUT2012SA0103Ra-1.pdf [Internet]. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-1.pdf>
40. Kouassi Nzougnet J, Chao de la Barca JM, Guehlouz K, Leruez S, Coulbault L, Allouche S, et al. Nicotinamide Deficiency in Primary Open-Angle Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 11 juin 2019;60(7):2509-14.
41. Verdin E. NAD<sup>+</sup> in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science.* 4 déc 2015;350(6265):1208-13.
42. Brakedal B, Dölle C, Riemer F, Ma Y, Nido GS, Skeie GO, et al. The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. *Cell Metab.* 1 mars 2022;34(3):396-407.e6.
43. Poddar SK, Sifat AE, Haque S, Nahid NA, Chowdhury S, Mehedi I. Nicotinamide Mononucleotide: Exploration of Diverse Therapeutic Applications of a Potential Molecule. *Biomolecules.* janv 2019;9(1):34.
44. Hui F, Tang J, Williams PA, McGuinness MB, Hadoux X, Casson RJ, et al. Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3) supplementation: A crossover randomized clinical trial. *Clinical & Experimental Ophthalmology.* 2020;48(7):903-14.
45. Ramdas WD, Schouten JSAG, Webers CAB. The Effect of Vitamins on Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* mars 2018;10(3):359.
46. Williams PA, Harder JM, Foxworth NE, Cochran KE, Philip VM, Porciatti V, et al. Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science.* 17 févr 2017;355(6326):756-60.
47. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, Noecker RJ, Walt JG, Siegartel LR, et al. Categorizing the Stage of Glaucoma From Pre-Diagnosis to End-Stage Disease. *American Journal of Ophthalmology.* 1 janv 2006;141(1):24-30.
48. Xiong X, Chen X, Ma H, Zheng Z, Yang Y, Chen Z, et al. Metabolite Changes in the Aqueous Humor of

Patients With Retinal Vein Occlusion Macular Edema: A Metabolomics Analysis. *Front Cell Dev Biol.* 21 déc 2021;9:762500.

49. Mejía SÁ, Gutman LAB, Camarillo CO, Navarro RM, Becerra MCS, Santana LD, et al. Nicotinamide prevents sweet beverage-induced hepatic steatosis in rats by regulating the G6PD, NADPH/NADP<sup>+</sup> and GSH/GSSG ratios and reducing oxidative and inflammatory stress. *European Journal of Pharmacology.* 5 janv 2018;818:499-507.
50. Pietrowska K, Dmuchowska DA, Krasnicki P, Bujalska A, Samczuk P, Parfieniuk E, et al. An exploratory LC-MS-based metabolomics study reveals differences in aqueous humor composition between diabetic and non-diabetic patients with cataract. *ELECTROPHORESIS.* 2018;39(9-10):1233-40.
51. Ferreira SM, Lerner SF, Brunzini R, Evelson PA, Llesuy SF. Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients. *American Journal of Ophthalmology.* 1 janv 2004;137(1):62-9.
52. Lee SY, Tseng VL, Kitayama K, Avallone TJ, Yu F, Pan D, et al. Associations Between Niacin Intake and Glaucoma in the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Glaucoma.* 1 juin 2023;32(6):443-50.
53. Jung KI, Kim YC, Park CK. Dietary Niacin and Open-Angle Glaucoma: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrients.* 22 mars 2018;10(4):387.
54. De Moraes CG, John SWM, Williams PA, Blumberg DM, Cioffi GA, Liebmann JM. Nicotinamide and Pyruvate for Neuroenhancement in Open-Angle Glaucoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology.* 1 janv 2022;140(1):11-8.
55. Crowston JG, Chrysostomou V, Bell KC. “Doctor, what else can I do for my glaucoma?” Exercise, nicotinamide and other lifestyle interventions. *Clinical & Experimental Ophthalmology.* 2023;51(4):289-90.
56. Vaur PMM. Caractérisation des effets protecteurs du NAD<sup>+</sup> et du Nicotinamide Riboside lors de la dégénérescence axonale dans le système nerveux central : Implications dans les processus neurodégénératifs [Internet] [phdthesis]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2016 [cité 8 août 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01889321>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Résumé des points de droite de calibration obtenus au cours des 8 jours de validation pour le dosage du nicotinamide. ....	22
<b>Figure 2</b> : Résumé des points de droite de calibration obtenus au cours des 8 jours de validation pour le dosage du 1-méthyl nicotinamide. ....	24
<b>Figure 3</b> : Répartition du rapport des concentrations « nicotinamide / 1-méthyl nicotinamide », des concentrations en nicotinamide et en 1-méthyl nicotinamide dans le groupe contrôle et le groupe glaucome .....	29

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Mass and voltage per compound .....	21
<b>Tableau II</b> : Paramètres de validation pour le dosage de nicotinamide.....	23
<b>Tableau III</b> : Paramètres de validation pour le dosage du 1-méthyl nicotinamide.....	24
<b>Tableau IV</b> : Caractéristiques démographiques et comorbidités dans les groupes glaucome et contrôle.....	25
<b>Tableau V</b> : Traitements par voie générale dans les groupes glaucome et contrôle.....	26
<b>Tableau VI</b> : Caractéristiques ophtalmologiques et traitements ophtalmologiques dans les groupes glaucome et contrôle.....	27
<b>Tableau VII</b> : Résumé des valeurs de <i>fold change</i> et <i>p-value</i> pour les concentrations en nicotinamide, en 1-méthyl nicotinamide et du rapport des concentrations nicotinamide/1- méthyl nicotinamide entre les groupes contrôle et glaucome, avant et après normalisation selon l'âge .....	28
<b>Tableau VIII</b> : Résumé des valeurs de <i>fold change</i> (FC) et <i>p-value</i> pour les concentrations en nicotinamide, en 1-méthyl nicotinamide et du rapport des concentrations nicotinamide/1- méthyl nicotinamide dans les deux groupes, avant et après normalisation selon l'âge, après exclusion des patients atteints d'une comorbidité ophtalmologique.....	30

# TABLE DES MATIERES

<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Le glaucome primitif à angle ouvert.....</b>	<b>4</b>
1.1. Définition .....	4
1.2. Epidémiologie .....	5
1.3. Physiologie des voies visuelles .....	6
1.3.1. Transmission de l'information visuelle .....	6
1.3.2. La tête du nerf optique .....	7
1.4. L'humeur aqueuse.....	7
1.5. Physiopathologie du GPAO.....	9
1.6. Traitements du GPAO .....	10
<b>2. Le nicotinamide .....</b>	<b>12</b>
<b>OBJECTIF DU TRAVAIL DE THESE .....</b>	<b>14</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>16</b>
<b>1. La biocollection « maladies ophtalmologiques ».....</b>	<b>16</b>
<b>2. Réalisation des prélèvements d'humeur aqueuse .....</b>	<b>17</b>
<b>3. Les participants de l'étude .....</b>	<b>17</b>
<b>4. La mesure de la concentration en nicotinamide .....</b>	<b>19</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>25</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>31</b>
<b>5. Notre étude.....</b>	<b>31</b>
5.1. Les forces de l'étude.....	31
5.2. Les limites de l'étude .....	32
<b>6. Dans la littérature.....</b>	<b>33</b>
6.1. Supplémentation en niacine dans le glaucome.....	34
6.2. Le rôle du nicotinamide dans la neuroprotection .....	36
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>38</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>39</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>44</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>45</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>46</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>I</b>

## **ANNEXES**

Annexe 1 : Lettre d'information au patient majeur « Collection maladies ophtalmologiques »

Annexe 2 : Fiche de consentement éclairé du patient majeur « Collection maladies ophtalmologiques »

Centre Ressources Biologiques  
(CRB)

**Lettre d'information au patient  
majeur "Collection Maladies  
Ophtalmologiques"**

Ref : CRB-0118-FO-216 V01  
Version : 01  
Applicable le : 30-08-2016



**INCLUSION DANS UNE COHORTE POUR UN PROGRAMME DE RECHERCHE SUR LES  
MALADIES OPHTALMOLOGIQUES**

Promoteur : CHU d'Angers – 4 rue Larrey – 49 933 Angers cedex 9  
Responsable Centre Ressources Biologiques Angers : Dr Odile BLANCHET  
Tel : 02 41 35 53 53

Madame, Monsieur

Vous êtes actuellement suivi(e) ou hospitalisé(e) au CHU/CH..... Vous êtes invité(e) à participer à la constitution d'une cohorte (groupement d'importance variable de personnes) intégrant les données médicales de patients et d'une collection d'échantillons biologiques associée. Cette cohorte intitulée "MALADIES OPHTALMOLOGIQUES" permettra de développer un programme de recherche sur les maladies ophtalmologiques. Vous trouverez ci-après des informations sur cette cohorte et sur sa collection d'échantillons biologiques, sur votre rôle dans cette cohorte, les contraintes et les bénéfices liés à votre éventuelle participation à cette cohorte, ainsi que sur la procédure de consentement.

**Quel est l'objectif de ce programme : "Cohorte MALADIES OPHTALMOLOGIQUE" ?**

L'objectif de cette cohorte et de la collection biologique associée est de permettre d'améliorer les connaissances scientifiques autour des maladies ophtalmologiques.

En France, on estime à 1,7 millions le nombre de personnes atteintes d'une déficience visuelle. Les principales causes de déficiences visuelles sont liées à l'âge avec :

- La cataracte, pathologie (presque) banale actuellement puisqu'il s'agit en France de l'intervention chirurgicale la plus fréquente.
- La dégénérescence maculaire liée à l'âge, toutes formes confondues.
- Le glaucome
- Le syndrome sec, rarement responsable d'une déficience visuelle, il est néanmoins lié à l'inconfort visuel.


D'autres pathologies surviennent chez des patients plus jeunes, voire des enfants : neuropathies optiques héréditaires, maladies rétinienne génétiques, amblyopie (lié à un strabisme ou à des troubles réfractifs comme la myopie, l'hypermétropie et l'astigmatisme), les opacités cornéennes... Si on sait prévenir un certain nombre de maladies oculaires et ralentir leur progression, il reste encore de nombreux progrès thérapeutiques à accomplir pour guérir ces troubles invalidants et aussi un grand nombre d'interrogations quant à la physiopathologie.

Les études utilisant vos échantillons pourront porter sur divers facteurs biologiques y compris génétiques concernant par exemple un nouveau marqueur de votre maladie, de façon prospective ou rétrospective, c'est-à-dire après leur découverte, ou après la connaissance d'une nouvelle application notamment pour le traitement de ces maladies. La cohorte comporte également le recueil des données de votre dossier médical telles que l'imagerie médicale (champ visuel, tomographie par cohérence optique (OCT), angiographie à la fluorescéine...) dont l'interprétation pourrait changer en fonction de l'évolution des connaissances médicales.

**Comment se déroulera ce programme? Quel sera votre rôle ?**

Il débute par votre information et le recueil de votre consentement. Un prélèvement biologique sanguin, est nécessaire pour la constitution de la collection biologique soit après votre consultation dans le service ou au cours de votre hospitalisation. Si vous acceptez cette proposition, des tubes de votre sang vous seront prélevés et des échantillons de sérum et plasma ainsi que les cellules de votre sang seront conservés congelés pour des analyses ultérieures et notamment pour constituer une banque d'acides nucléiques (ADN, ARN) permettant des analyses plus spécialisées permettant de mieux comprendre la pathologie dont vous souffrez. Ces analyses



Centre Ressources Biologiques (CRB)	<b>Lettre d'information au patient majeur "Collection Maladies Ophtalmologiques"</b>	Ref : CRB-0118-FO-216 V01 Version : 01 Applicable le : 30-08-2016 
--	--	--

seront réalisées selon les projets de recherche particuliers attachés à ce programme sur les maladies ophtalmologiques.

Dans certains cas pour la prise en charge diagnostique ou thérapeutique habituelle de votre maladie, il est nécessaire de pratiquer des prélèvements (ponctions ou biopsies exérèses...). Un reliquat de liquide de ponction ou de tissu résultant de la biopsie, non utilisé pour le diagnostic de votre maladie, pourra éventuellement être conservé au sein du Centre de Ressources Biologiques rattaché à votre centre hospitalier, puis transféré au CRB du CHU d'Angers. Les données cliniques et personnelles liées à ces échantillons seront protégées par un codage effectué par le Centre de Ressources Biologiques du CHU d'Angers.

Vos prélèvements sont susceptibles d'être analysés pour la détection de maladies transmissibles (hépatites, HIV, prions....).

Ces échantillons pourront de même être cédés à un autre laboratoire de recherche, public ou privé, pour des études complémentaires ayant la même thématique, les maladies ophtalmologiques, ceci sous forme anonyme ; votre nom ne sera en aucun cas révélé.

Si besoin, ces prélèvements pourront être renouvelés lors de l'un de vos prochains passages dans le service, sauf opposition de votre part et toujours en lien avec une prise en charge habituelle de votre maladie.

La réalisation de cette cohorte et la collection biologique associée n'engagera aucun frais supplémentaire pour vous.

#### **Quels sont les contraintes et les risques liés à ce programme ?**

Aucune contrainte supplémentaire n'existe pour votre participation à cette cohorte par rapport à une prise en charge normale. Les risques associés au prélèvement sanguin sont faibles et de courte durée. Les prélèvements plus spécifiques (humeur aqueuse, biopsie conjonctivale,...) seront associés à une demande d'analyse entrant dans la prise en charge habituelle de votre maladie.

#### **Quels sont les bénéfices attendus ?**

Votre participation à cette "**Cohorte MALADIE OPHTALMOLOGIQUE**" n'apporte aucun avantage immédiat pour vous par rapport à une prise en charge normale des patients dans notre service. Pour nous médecins, votre participation à cette cohorte permettra d'améliorer les connaissances médicales autour de ces maladies.

#### **Protection des personnes participant à cette cohorte et de la collection biologique associée**

La constitution de cette cohorte et de la collection biologique associée sera menée conformément aux lois n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique et n°2012-300 du 4 mars 2012 relative aux recherches sur la personne humaine.

Le Comité de Protection des Personnes ouest II (CPP) d'Angers a émis le 25/11/2016 un avis favorable à la mise en œuvre de cette cohorte.

Le promoteur de cette cohorte, à savoir le CHU d'Angers, a contracté une assurance spécifique auprès de la société d'assurance SHAM (N° 127 051) pour couvrir les risques et les dommages liés à la constitution de cette cohorte.

Toutes les informations que vous souhaitez obtenir ultérieurement concernant cette cohorte vous seront communiquées dans la mesure du possible par le médecin investigateur.

Toute nouvelle information disponible pouvant éventuellement modifier votre décision de participation vous sera rapportée.

Vous pourrez être informé(e) du résultat global à la fin du programme de recherche développé à partir de cette cohorte et de la collection biologique associée.



Votre consentement ne dégage ni le Centre Hospitalier Universitaire d'Angers ni les investigateurs de leurs responsabilités. Tous les coûts inhérents à cette cohorte seront à la charge du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers.

**Droit de refuser ou de se retirer de cette cohorte et de la collection biologique associée**

Votre participation est totalement volontaire et vous êtes libre de refuser de participer à cette cohorte ou de l'interrompre à tout moment sans avoir à vous justifier et sans aucun préjudice volontaire quant à la qualité de votre prise en charge médicale.

Si vous acceptez de participer, il vous sera demandé de signer un consentement de participation avant toute action dans le cadre de cette cohorte. La signature du formulaire de consentement n'affecte aucunement vos droits légaux.

Le médecin investigateur et/ou le promoteur peuvent interrompre à tout moment votre participation s'ils estiment que les procédures ne sont pas respectées, ou pour des raisons médicales, administratives ou autres.

Vous pouvez refuser que les échantillons biologiques qui vous concernent soient conservés et vous pouvez demander à tout moment que ces échantillons soient détruits.

**Confidentialité**

Votre participation à cette cohorte et les données recueillies, lors des différents projets de recherche, vous concernant resteront strictement confidentielles. Toutefois, les Autorités de Santé ainsi que les personnes mandatées par le promoteur, c'est-à-dire le CHU d'Angers, pourront avoir un accès direct à votre dossier médical afin de vérifier que cette cohorte et sa collection biologique associée sont effectuées en conformité avec la législation en vigueur et les réglementations des Autorités de Santé.

Les informations provenant des données enregistrées sur votre dossier ne seront utilisées que dans le cadre du programme de recherche associé à cette cohorte, les publications qui en découleront le seront sous une forme anonymisée. Votre identité ne sera jamais révélée.

Les données enregistrées feront l'objet d'un traitement informatisé. La base de données associée à ce projet fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Votre droit d'accès et de rectification, prévu par la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (Loi n° 78-17, version consolidée au 7 août 2008), pourra s'exercer dans les conditions prévues par la réglementation à tout moment auprès des responsables de cette cohorte. Vous pourrez exercer ce droit directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

**Pour toute question, vous pouvez contacter**

***le Médecin investigateur***

Nom : .....

Prénom : .....

CH/CHU : .....

Tel : .....

Date : .....

**Signature :**

*Ce document vous appartient et vous pouvez le communiquer à  
votre médecin traitant ou à vos proches pour avis*

Fait en 2 exemplaires originaux, datés et signés.

- Un exemplaire conservé par la personne donnant son consentement
- Un exemplaire conservé par le responsable de la recherche (dossier patient).



**PARTICIPATION A LA CONSTITUTION D'UNE COLLECTION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES  
DE MALADIES OPHTALMOLOGIQUES - PATIENT MAJEUR**

NOM du patient : ..... Prénom.....  
Date de naissance : ...../...../.....  
Adresse : .....

Etiquette  
du patient

Ou Signature de représentants légaux : la signature d'un consentement par un majeur sous sauvegarde de justice est valable. Celle d'un majeur sous curatelle l'est également à condition qu'il soit assisté par son curateur et que la preuve de l'assistance du curateur figure sur le formulaire de consentement ou dans le dossier médical. Le consentement du majeur sous tutelle n'est pas suffisant. Il est recueilli selon le degré de discernement du majeur protégé mais l'autorisation du tuteur est toujours nécessaire.  
Ou signature d'un proche si l'état du patient le nécessite :

Je soussigné(s) ..... et .....  
Agissant en tant que ☐ représentant légal (aux) ☐ proche de :  
(Nom, prénom du patient).....née le ...../...../.....

Dans le cadre de ma prise en charge hospitalière, le médecin investigateur m'a proposé de participer à la constitution d'une cohorte et d'une collection d'échantillons biologiques associée organisées par le Centre Hospitalier Universitaire d'ANGERS, dans un programme de recherche intitulé "MALADIES OPHTALMOLOGIQUES".  
Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser, que cela n'aura pas de conséquence sur la qualité de mes soins et ne changera pas nos relations pour mon traitement.

Après lecture de la note d'information, je déclare :

1°/ Avoir été informé(e) par le Dr .....conformément à la loi N°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique

- de la nature de l'étude de recherche clinique et de ses objectifs, notamment la possibilité de pouvoir disposer de l'étude de mes caractéristiques génétiques
- de la proposition de conserver, les échantillons de mes prélèvements au CRB du CHU d'Angers pour une durée illimitée ou dans un premier temps au CRB du centre hospitalier où je suis suivi puis mes échantillons conservés seront transférés dans un deuxième temps au CRB du CHU d'Angers.
- Que mes prélèvements sont susceptibles d'être analysés pour la détection de maladies transmissibles (hépatites, HIV, prions....).
- que mes échantillons et les données personnelles (cliniques et/ou ethniques), associées me concernant seront conservées sous forme codée.
- que mes échantillons peuvent être cédés à d'autres chercheurs publics ou privés du territoire national ou international, pour des projets de recherche scientifique ou de développement tout en garantissant la confidentialité de mes données

2°/ Avoir noté que ce programme et la conservation des échantillons qui y est associée, a reçu pour sa mise en œuvre, un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Angers Ouest II le 25/11/2016.

3°/ Avoir reçu toutes les réponses souhaitées à mes questions et avoir noté que ma participation à cette recherche est totalement libre. Si je le désire, je pourrai à tout moment arrêter ma participation.



4°/ Avoir noté que je suis libre à tout moment de demander la destruction de mes échantillons.

5°/ Avoir noté que les données cliniques et ethniques me concernant resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes collaborant à la recherche désignées par le médecin investigateur et éventuellement un représentant des Autorités de Santé. A aucun moment les données personnelles me concernant n'apparaîtront en cas de publication des résultats des travaux de recherche.

6°/ Avoir été informé (e) conformément à la loi que certaines données nominatives me concernant feront pour ce programme l'objet d'un traitement informatisé en vertu de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 (version consolidée au 16/10/2013). J'ai été informé(e) de la nature des informations transmises, de la finalité du traitement des données, de mon droit d'accès et de rectification par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix, de mon droit de m'opposer au traitement automatisé des données me concernant.

**Compte tenu de toutes les informations reçues, j'accepte librement et volontairement :**

DE PARTICIPER A CE PROGRAMME ET AUX RECHERCHES ASSOCIEES

OUI ☐

NON ☐

▪ DE PARTICIPER AUX RECHERCHES ASSOCIEES AVEC ETUDE DE CERTAINES CARACTERISTIQUES GENETIQUES

OUI ☐

NON ☐

▪ QUE MES ECHANTILLONS SOIENT CONSERVES AU CRB DU CHU D'ANGERS

OUI ☐

NON ☐

▪ QUE MES ECHANTILLONS ET LES DONNEES ASSOCIEES PUISSENT ETRE CEDES POUR ETRE UTILISES DANS D'AUTRES PROGRAMMES DE RECHERCHE

OUI ☐

NON ☐

***Le sujet participant au programme  
ou le représentant légal***

Nom : .....

Prénom : .....

Date : .....

CHU : .....

**Signature**

***Le médecin investigateur du programme***

Nom : .....

Prénom : .....

Tel : .....

Date : .....

**Signature**

Un exemplaire original signé de ce formulaire de consentement et une copie de la lettre d'information m'ont été fournis

Fait en 3 exemplaires originaux, datés et signés.

- Un exemplaire conservé par la personne donnant son consentement
- Un exemplaire conservé par le Centre de Ressources Biologiques du CHU d'Angers
- Un exemplaire conservé par le médecin investigateur de la recherche (dans le dossier patient).

## Analyse du taux de nicotinamide (vitamine B3) dans l'humeur aqueuse chez les patients atteints de glaucome primitif à angle ouvert

### RÉSUMÉ

**Introduction :** Le glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) est une neuropathie optique chronique fréquente et potentiellement cécitante. Sa physiopathogénie est complexe et encore mal comprise ; l'essentiel de l'arsenal thérapeutique disponible à ce jour vise à réduire la pression intra-oculaire. La meilleure compréhension des voies métaboliques impliquées dans la neurodégénérescence cellulaire fait porter de nouveaux espoirs dans le nicotinamide, un composant de la vitamine B3, qui semblerait neuroprotecteur dans le glaucome. L'objectif de ce travail était d'évaluer la concentration en nicotinamide et de son métabolite, le 1-méthyl nicotinamide, dans l'humeur aqueuse chez les patients atteints de GPAO.

**Matériels et Méthodes :** Nous avons réalisé un prélèvement d'humeur aqueuse au bloc opératoire chez des patients atteints de GPAO et un groupe témoin. Ces prélèvements ont été réalisés au CHU d'Angers au cours d'une chirurgie de la cataracte. Nous avons mesuré la concentration en nicotinamide et 1-méthyl nicotinamide à l'aide d'une méthode chromatographique en phase liquide couplée à un dosage par spectrométrie de masse en tandem.

**Résultats :** Nous avons inclus 51 prélèvements d'humeur aqueuse dans notre étude dont 25 cas de GPAO et 26 témoins. Nous avons retrouvé une diminution significative de la concentration en nicotinamide dans le groupe glaucome par rapport au groupe témoin ( $5.40 \pm 3.62$  ng/mL chez les cas *versus*  $7.58 \pm 3.90$  ng/mL chez les témoins,  $p$ -value < 0.02). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative de concentration en 1-méthyl nicotinamide entre les deux groupes ( $7.72 \pm 4.01$  ng/mL chez les cas *versus*  $7.05 \pm 4.44$  ng/mL chez les témoins,  $p$ -value = 0.36). Le rapport des concentrations nicotinamide/1-méthyl nicotinamide était significativement diminué dans le groupe glaucome par rapport aux témoins ( $0.81 \pm 0.59$  *versus*  $1.26 \pm 0.53$ ,  $p$  < 0.01).

**Conclusion :** Nous avons retrouvé une diminution significative de la concentration en nicotinamide dans l'humeur aqueuse chez les patients atteints de GPAO, ce qui conforte l'hypothèse d'un rôle central de cette vitamine dans la physiopathogénie du glaucome. Nous avons par ailleurs pu déterminer une concentration moyenne du nicotinamide dans ce liquide biologique chez des individus indemnes de neuropathie optique.

**Mots-clés :** glaucome primitif à angle ouvert, nicotinamide, vitamine B3, niacine, 1-méthyl nicotinamide, humeur aqueuse, neuroprotection

## Analysis of nicotinamide (vitamin B3) levels in aqueous humor in patients with primary open-angle glaucoma

### ABSTRACT

**Introduction :** Primary open-angle glaucoma (POAG) is a common and potentially blinding chronic optic neuropathy. Its pathophysiology is complex and still poorly understood. The main therapeutic approach currently available aims to reduce intraocular pressure. A better understanding of the metabolic pathways involved in cellular neurodegeneration brings new hopes to nicotinamide, a component of vitamin B3, which appears to have neuroprotective properties in glaucoma. The objective of this study was to evaluate the concentration of nicotinamide and its metabolite, 1-methylnicotinamide, in the aqueous humor of patients with POAG.

**Materials and Methods :** We collected aqueous humor samples during surgery from patients with POAG and a control group. These samples were obtained at the Angers University Hospital during cataract surgery. We measured nicotinamide and 1-methylnicotinamide concentrations using a liquid chromatographic method coupled with tandem mass spectrometry.

**Results :** We included 51 aqueous humor samples in our study (25 cases of POAG and 26 controls). We found a significant decrease in nicotinamide concentration in the glaucoma group compared to the control group ( $5.40 \pm 3.62$  ng/mL in cases *versus*  $7.58 \pm 3.90$  ng/mL in controls,  $p$ -value < 0.02). We did not observe a significant difference in 1-methylnicotinamide concentration between the two groups ( $7.72 \pm 4.01$  ng/mL in cases *versus*  $7.05 \pm 4.44$  ng/mL in controls,  $p$ -value = 0.36). The nicotinamide/1-methylnicotinamide concentration ratio was significantly reduced in the glaucoma group compared to the controls ( $0.81 \pm 0.59$  *versus*  $1.26 \pm 0.53$ ,  $p$  < 0.01).

**Conclusion :** We observed a significant decrease in nicotinamide concentration in the aqueous humor of patients with POAG, which supports the hypothesis of a central role for this vitamin in the pathophysiology of glaucoma. Additionally, we were able to determine an average nicotinamide concentration in this biological fluid in individuals without optic neuropathy.

**Keywords :** primary open-angle glaucoma, nicotinamide, vitamin B3, niacin, 1-methylnicotinamide, aqueous humor, neuroprotection