

■ Revues générales

Le nicotinamide : un traitement neuroprotecteur prometteur dans le glaucome

RÉSUMÉ : Le glaucome reste une cause majeure de cécité, et progresse parfois malgré le contrôle de la pression intraoculaire. Le nicotinamide (NAM), précurseur du NAD⁺, qui joue un rôle clé dans le catabolisme énergétique, apparaît comme une option neuroprotectrice prometteuse. Il soutient le métabolisme mitochondrial et protège les cellules ganglionnaires rétiniennes. Des études précliniques et cliniques montrent des effets positifs sur le champ visuel et la fonction rétinienne. Trois études cliniques de phase III impliquant un grand nombre de patients sont en cours. Elles seront cruciales pour confirmer ces effets thérapeutiques tout en surveillant les possibles effets secondaires à fortes doses.



M. FILLATRE
Service d'Ophtalmologie,
centre hospitalier, SETE.

Le glaucome est l'une des principales causes de cécité irréversible. Il affecte plus de 70 millions de personnes dans le monde. En perspective, une prévalence estimée à 111,8 millions d'ici à 2040 [1]. La pathologie se caractérise par une dégénérescence progressive des cellules ganglionnaires de la rétine (CGR) et de leurs axones. Elle entraîne une perte du champ visuel pouvant évoluer vers une cécité irréversible.

La principale cause identifiée d'apparition et de développement du glaucome est une pression intraoculaire (PIO) anormalement élevée. De ce fait, les traitements actuels, qu'ils soient médicamenteux, laser ou chirurgicaux, ont pour objectif principal de réduire la PIO. Toutefois, malgré un contrôle efficace de cette dernière, de nombreux patients endurent toujours une perte progressive du champ visuel.

Cette observation indique que la réduction de la PIO seule est parfois insuffisante. D'autres mécanismes pathologiques interviennent dans la

progression du glaucome, tels que le stress oxydatif, l'excitotoxicité du glutamate, la dysrégulation vasculaire et la neuro-inflammation [2-4]. Dans ce sens, un intérêt croissant se porte sur les stratégies neuroprotectrices visant à préserver directement les CGR et le nerf optique des processus neurodégénératifs indépendamment de la PIO. Parmi les molécules neuroprotectrices d'intérêt, le nicotinamide se présente comme un candidat intéressant dans le cadre du glaucome.

■ Qu'est-ce que le nicotinamide ?

Le nicotinamide (NAM) constitue la forme amide de la vitamine B3, également appelée vitamine PP (*pellegra preventive*). La vitamine B3 regroupe trois principaux dérivés biochimiques (**fig. 1**) : le NAM, l'acide nicotinique ou niacine (NA), et le nicotinamide riboside (NR). Le nicotinamide est principalement obtenu par l'alimentation : il est présent dans la viande, les œufs, le poisson et les champignons, ainsi que

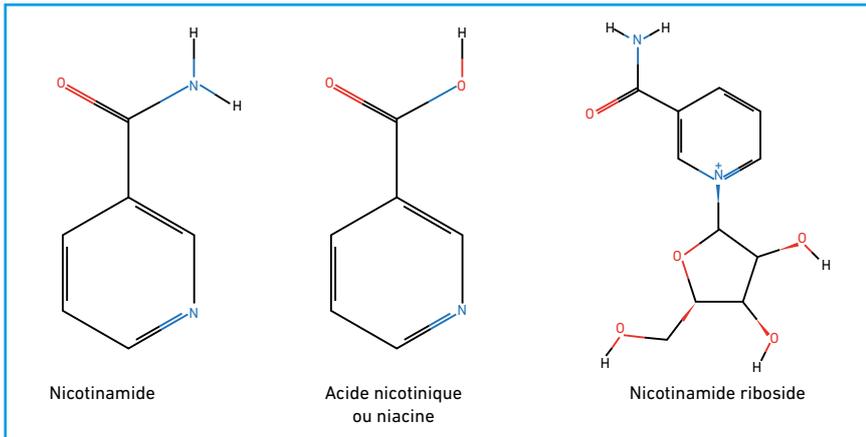


Fig. 1 : Les différentes formes de la vitamine B3.

dans certains légumes verts, bien que dans des proportions moindres [5]. En parallèle, le tryptophane, un acide aminé essentiel contenu dans divers aliments, constitue une source secondaire de NAM grâce à sa conversion dans l'organisme après absorption.

Pourquoi le nicotinamide dans le glaucome ?

Le nicotinamide est un précurseur de la coenzyme NAD⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide). Celle-ci remplit une fonc-

tion essentielle dans le métabolisme cellulaire. En particulier dans les processus d'oxydoréduction. Le NAD⁺ joue ainsi un rôle clé dans le catabolisme énergétique. Non seulement dans la respiration mitochondriale et la phosphorylation oxydative, mais aussi dans les processus de réparation cellulaire, au niveau de l'ADN notamment [6]. En effet, cette coenzyme constitue un cosubstrat d'un grand nombre d'enzymes impliquées dans ces processus vitaux telles que les sirtuines, des poly (ADP-ribose) polymérases (PARP), et des synthases de cADP-ribose.

Les niveaux de NAD⁺ diminuent naturellement avec l'âge, entraînant des dysfonctionnements mitochondriaux et un stress oxydatif. Cette réduction des niveaux de NAD⁺ est partiellement attribuée à une activation accrue des PARP, qui consomment le NAD⁺ pour leur activité de réparation de l'ADN [7].

Cependant, une diminution significative des niveaux de NAD⁺ s'observe parmi certaines populations, comme les personnes atteintes de glaucome. Cette carence augmente la vulnérabilité des CGR au dysfonctionnement mitochondrial et aux facteurs extrinsèques, tels qu'une PIO élevée. Ainsi, une des stratégies possibles pour compenser la baisse de NAD⁺ dans le glaucome résiderait dans une supplémentation en nicotinamide, précurseur de NAD⁺ (fig. 2).

L'équipe de David F. Garway-Heath a observé qu'une diminution des taux de NAD⁺ est corrélée à une progression accélérée de la perte visuelle chez les patients atteints de glaucome, même sous traitement hypotonisant. Ces résultats suggèrent que le NAD⁺ pourrait servir de biomarqueur pour identifier les patients avec un glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) présen-

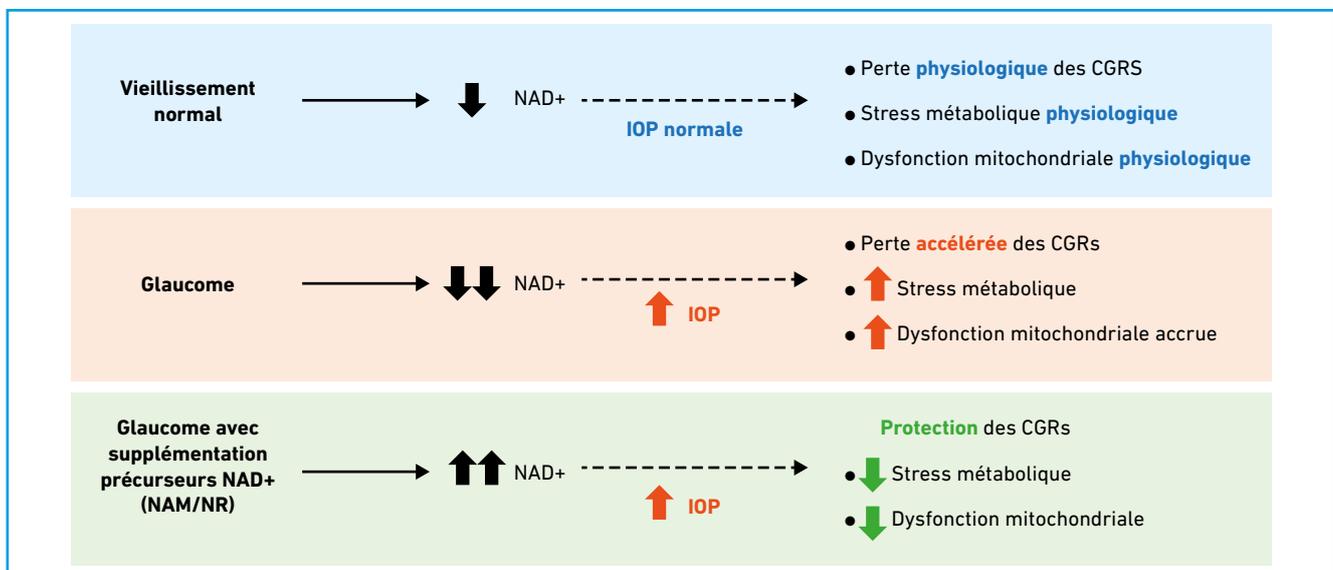


Fig. 2 : Rationnel de la supplémentation en précurseurs de NAD⁺ dans le cadre du glaucome.

Revue générale

tant un risque accru de détérioration du champ visuel, malgré l'atteinte de la pression intraoculaire cible, permettant ainsi une surveillance plus étroite de ces individus [8].

Des premiers résultats précliniques en 2017

En 2017, une étude majeure publiée dans la revue *Science* a examiné le potentiel neuroprotecteur du NAM sur un modèle murin de glaucome pigmentaire spontané. Une supplémentation chronique en NAM à une dose de 550 mg/kg/jour (qui correspondrait à une dose d'environ 2,7 g/j pour un humain de 60 kg) a significativement augmenté les niveaux de NAD⁺ et réduit la perte de CGR ainsi que la dégénérescence du nerf optique. À des doses plus élevées (2 000 mg/kg/jour), 93 % des yeux des souris traitées ont été protégés d'un développement de glaucome, représentant une efficacité sans précédent dans ce modèle [9].

Dans le même ordre d'idée, Tribble *et al.*, ont démontré que, chez des souris atteintes d'hypertension oculaire, le nicotinamide augmentait l'activité mitochondriale et exerçait un effet neuroprotecteur sur les CGR altérées. En utilisant un modèle d'explant rétinien, ils ont également mis en évidence que

des solutions enrichies en NAD (100 mM ou 500 mM) réduisaient la perte de CGR et limitaient le rétrécissement des noyaux cellulaires par rapport à des explants cultivés sans supplémentation en NAM [10]. Plus récemment, Boodram *et al.*, ont montré qu'une administration de 550 mg/jour de NAM chez un modèle murin de glaucome préservait le volume des fibres nerveuses rétiniennes, soulignant encore les effets protecteurs du nicotinamide sur les structures neuronales affectées par le glaucome [11].

Preuves cliniques actuelles : un effet bénéfique à de très forts dosages

Les études précliniques prometteuses ont conduit à deux essais cliniques évaluant le potentiel neuroprotecteur du NAM chez des patients atteints de glaucome. Hui *et al.* ont mené un essai randomisé en double aveugle sur 57 patients atteints de GPAO. Les participants ont reçu soit un placebo soit 1 500 mg/jour de NAM pendant 6 semaines, puis 3 000 mg/jour pendant 6 semaines supplémentaires en parallèle avec leur traitement hypotonisant. La supplémentation en NAM a entraîné des améliorations significatives de la fonction rétinienne interne, avec une tendance dose-dépendante ($p = 0,02$).

Aussi, une amélioration de la déviation moyenne du champ visuel ≥ 1 dB a été observée chez 27 % des patients ayant reçu du NAM, contre seulement 4 % pour le placebo ($p = 0,02$) [12].

Une seconde étude a évalué les effets du NAM et du pyruvate, un métabolite clé dans la glycolyse soutenant la production d'énergie mitochondriale, coadministrés selon un protocole de doses ascendantes (NAM de 1 000 à 3 000 mg/jour et pyruvate de 1 500 à 3 000 mg/jour) pendant 3 semaines. Les résultats ont montré que les patients traités avec le NAM et le pyruvate bénéficiaient d'une probabilité accrue d'amélioration des points testés lors des examens du champ visuel ([OR] = 3,20; [IC] à 95 % 1,25-8,16; $p = 0,01$) [13].

Où en est la recherche clinique ?

Les études cliniques préliminaires disponibles sont limitées par la taille réduite des échantillons et la courte durée de suivi. De ce fait, des essais cliniques de phase III sont en cours, impliquant un nombre significatif de participants et des périodes d'observation prolongées, ce qui permet une évaluation plus robuste de l'efficacité du NAM. Parmi ces essais, nous pouvons trouver (fig. 3) :

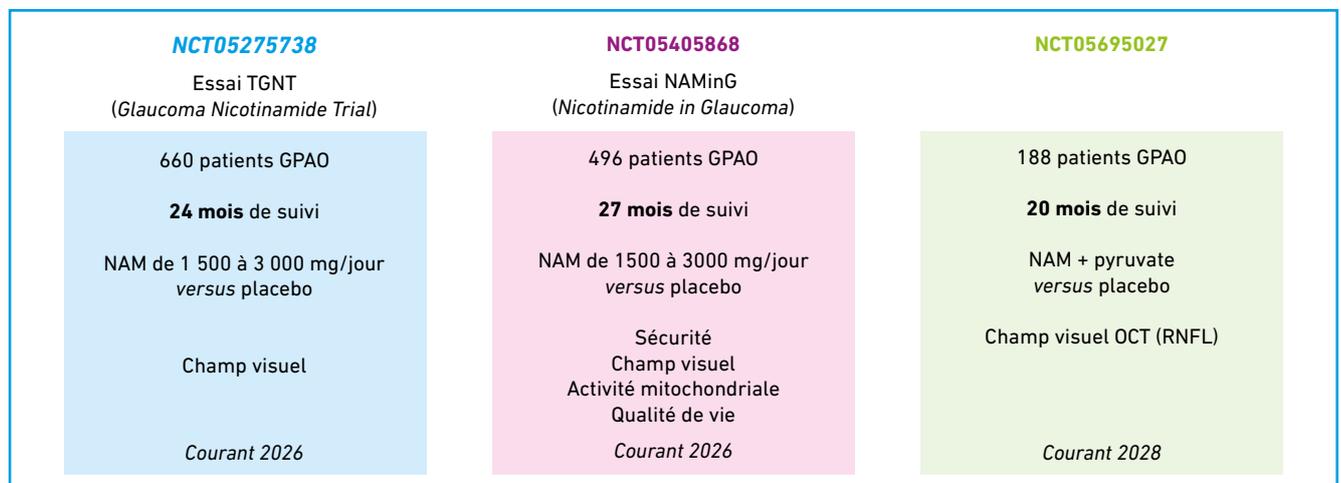


Fig. 3 : Les différents essais cliniques en cours sur le NAM dans le glaucome.

POINTS FORTS

- Malgré un bon contrôle de la PIO, de nombreux patients présentent une progression du glaucome, suggérant l'implication de mécanismes neurodégénératifs indépendants.
- La neuroprotection est un nouvel axe de traitement, visant à préserver les cellules ganglionnaires rétiniennes au-delà du seul abaissement de la PIO.
- Le nicotinamide, précurseur du NAD⁺, soutient la fonction mitochondriale et a montré des effets protecteurs sur les structures rétiniennes dans des modèles précliniques et des essais cliniques précoces.
- Trois études de phase III évaluent actuellement l'efficacité du NAM chez plusieurs centaines de patients atteints de glaucome primitif à angle ouvert, avec des résultats attendus d'ici 2026-2028.

● L'essai TGNT (*glaucoma nicotinamide trial*), NCT05275738, évalue les effets neuroprotecteurs du NAM chez 660 patients avec glaucome primitif à angle ouvert (GPAO). Date de conclusion prévue pour fin 2026. Prospectif et randomisé, ce protocole est contrôlé par placebo et en double aveugle. Il analyse la progression du champ visuel sur 2 ans, avec une dose de NAM variant de 1 500 à 3 000 mg/jour. *The Glaucoma Nicotinamide Trial* | *ClinicalTrials.gov*.

● L'essai NAMinG (*nicotinamide in glaucoma*), NCT05405868, cherche à évaluer l'impact de la supplémentation en NAM (1 500 mg/jour pendant 6 semaines, puis 3 000 mg/jour) sur 27 mois chez 496 patients GPAO. Les résultats en sont également attendus pour 2026. Les critères d'évaluation incluent la sécurité, la sensibilité du champ visuel, l'activité mitochondriale, ainsi que la qualité de vie. *Nicotinamide in Glaucoma (NAMinG): A Randomised, Placebo-controlled, Multi-centre, Phase III Trial* | *ClinicalTrials.gov*.

● Mené par l'université de Columbia, l'essai NCT05695027 implique 188 patients GPAO. Il examine les effets du pyruvate et du NAM sur le champ visuel central et l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL) après 20 mois

de supplémentation ou de placebo. Les résultats sont attendus courant 2028. *Nicotinamide and Pyruvate for Open Angle Glaucoma: A Randomized Clinical Study* | *ClinicalTrials.gov*.

Ces études visent à déterminer si les effets bénéfiques observés à court terme se traduisent par une protection durable contre la dégénérescence du nerf optique. De plus, elles explorent les mécanismes d'action du nicotinamide, fournissant des données essentielles pour optimiser son utilisation thérapeutique.

Une sécurité à surveiller : de forts dosages non dénués de danger ?

Bien que généralement bien toléré, le NAM peut provoquer des effets indésirables, notamment à des doses élevées. Les études ont rapporté des troubles gastro-intestinaux légers, tels que nausées, diarrhées et douleurs abdominales. Ces symptômes étaient généralement transitoires et disparaissaient après l'arrêt du traitement. Des cas isolés d'acouphènes ont également été signalés [14].

Plus préoccupant, un cas de lésion hépatique d'origine médicamenteuse a été rapporté en août 2024 chez une femme

de 73 ans participant à un essai clinique (NCT05695027) et recevant des doses croissantes de nicotinamide (jusqu'à 3 000 mg/jour). Ce rapport souligne l'importance d'une vigilance accrue de la part de la communauté médicale, car d'autres participants à des essais similaires pourraient présenter des effets indésirables comparables [15]. De plus, de nombreux patients consomment du NAM sans supervision médicale. Il est donc recommandé aux chercheurs, médecins et patients de surveiller attentivement les effets indésirables potentiels liés au NAM à fortes doses lors de l'instauration de ce traitement neuroprotecteur.

Conclusion

Le nicotinamide à très fortes doses (1 500 mg à 3 000 mg) se révèle une solution neuroprotectrice prometteuse dans le cadre du glaucome du fait de son rôle crucial dans le métabolisme énergétique et dans la protection des CGR contre le stress oxydatif. Même si des études cliniques préliminaires montrent que la supplémentation en NAM permettrait d'améliorer la fonction rétinienne et de ralentir la progression du glaucome, les études cliniques de phase III impliquant un grand nombre de patients sont cruciales pour confirmer ces effets thérapeutiques tout en surveillant les possibles effets secondaires à fortes doses. Aussi, il est à noter qu'une autre molécule précurseur de NAD⁺, le nicotinamide riboside, est également à l'essai dans le cadre du glaucome.

BIBLIOGRAPHIE

1. WANG LH, HUANG CH, LIN IC. Advances in neuroprotection in glaucoma: pharmacological strategies and emerging technologies. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024;25;17:1261.
2. CASSON RJ. Possible role of excitotoxicity in the pathogenesis of glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*, 2006;34:54-63.

Revue générale

3. FAN GASKIN JC, SHAH MH, CHAN EC. Oxidative stress and the role of NADPH oxidase in glaucoma. *Antioxidants (Basel)*, 2021;10:238.
4. VOHRA R, TSAI JC, KOLKO M. The role of inflammation in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol*, 2013; 58:311-20.
5. CIMAGLIA G, VOTRUBA M, MORGAN JE *et al.* Potential therapeutic benefit of NAD⁺ supplementation for glaucoma and age-related macular degeneration. *Nutrients*, 2020;12:2871.
6. VERDIN E. NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science*, 2015;350:1208-1213.
7. JADEJA RN, THOUNAOJAM MC, BARTOLI M *et al.* Implications of NAD⁺ metabolism in the aging retina and retinal degeneration. *Oxid Med Cell Longev*, 2020;2020:2692794.
8. PETRITI B, RABIOLO A, CHAU KY *et al.* Peripheral blood mononuclear cell respiratory function is associated with progressive glaucomatous vision loss. *Nat Med*, 2024;30:2362-2370.
9. WILLIAMS PA, HARDER JM, JOHN SWM. Glaucoma as a metabolic optic neuropathy: making the case for nicotinamide treatment in glaucoma. *J Glaucoma*, 2017;26:1161-1168.
10. TRIBBLE JR, OTMANI A, SUN S *et al.* Nicotinamide provides neuroprotection in glaucoma by protecting against mitochondrial and metabolic dysfunction. *Redox Biol*, 2021;43:101988.
11. BOODRAM V, LIM H. Protective effects of nicotinamide in a mouse model of glaucoma DBA/2 studied by second-harmonic generation microscopy. bioRxiv, 2024;2024.03.07.583928. Update in: *PLoS One*, 2024;19:e0309400.
12. HUI F, TANG J, WILLIAMS PA *et al.* Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3) supplementation: A crossover randomized clinical trial. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020;48:903-914.
13. DE MORAES CG, JOHN SWM, WILLIAMS PA *et al.* Nicotinamide and pyruvate for neuroenhancement in open-angle glaucoma: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2022; 140:11-18.
14. HUI F, TANG J, WILLIAMS PA *et al.* Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3) supplementation: A crossover randomized clinical trial. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020;48:903-914.
15. SHUKLA AG, CIOFFI GA, LIEBMANN JM. Drug-induced liver injury during a glaucoma neuroprotection clinical trial. *J Glaucoma*, 2024;33:e58-e59.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Avec la collaboration des laboratoires Densmore.