

Prix Nobel de médecine physiologie 1998

Découverte du rôle physiologique du monoxyde d'azote NO

par Alfred MATHIS
Lycée Jean Rostand - 67000 Strasbourg

RÉSUMÉ

En 1998 le prix Nobel de médecine physiologie a été attribué à trois Américains Robert F. FURCHGOTT, Louis J. IGNARRO et Farid MURAD pour leurs découvertes du rôle de médiateur du monoxyde d'azote dans le système cardio-vasculaire.

1. LES LAURÉATS

- Robert F. FURCHGOTT, né en 1916, était professeur de pharmacologie à New York jusqu'en 1988.
- Louis J. IGNARRO, né en 1941, est professeur de pharmacologie à l'université UCLA en Californie.
- Farid MURAD, né en 1936, est diplômé de médecine de l'université de Cleveland (Ohio). Il a créé une entreprise de biotechnologie.

2. GÉNÉRALITÉS SUR LE MONOXYDE D'AZOTE ET L'ORGANISME HUMAIN

Le monoxyde d'azote est une molécule très simple connue depuis longtemps par les chimistes. Il fût découvert par PRIESTLEY en 1776 [1]. C'est en 1977 que pour la première fois est mis en évidence la présence du monoxyde d'azote dans les tissus de l'organisme humain [2].

A cette époque FURCHGOTT cherchait à trouver le mécanisme qui est à l'origine de la dilatation et de la contraction des vaisseaux sanguins. Il découvre qu'une substance synthétisée par les cellules tapissant la paroi interne des vaisseaux sanguins (endothélium) est à l'origine du phénomène [3]. Cette substance, alors inconnue, est appelée EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor). Elle stimule la production d'un messager chimique : la guanosine mono-phosphate cyclique GMPc.

En 1986, FURCHGOTT et IGNARRO font l'hypothèse que le EDRF n'est autre que le monoxyde d'azote. La preuve expérimentale sera faite par Salvador MONCADA en juin 1987 [4]. C'est donc le monoxyde d'azote, via la GMP, qui provoque la vasodilatation.

Depuis 1987 on s'est progressivement rendu compte que ce gaz jouait un rôle essentiel dans beaucoup de fonctions vitales de l'organisme.

3. MODE D'ACTION DU MONOXYDE D'AZOTE

Le monoxyde d'azote diffuse très facilement à travers les parois cellulaires. A partir de son lieu de production il peut agir, dans la limite de sa durée de vie, variant d'une seconde à une heure selon la NO synthèse (NOS) qui lui est associée pour sa synthèse. Le monoxyde d'azote permet une transmission intra et intercellulaire directe des signaux.

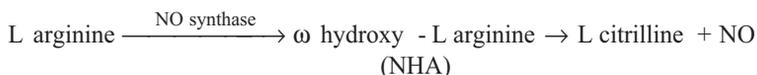
Ce messager est un radical libre $\dot{\text{N}} = \text{O}$ qui réalise des liaisons de covalence avec des atomes de métaux de transition, en particulier avec le fer, ou des groupes thiols [5] et [6].

On connaît en chimie différents complexes avec le groupement nitrosyle :

- le nitroprussiate de sodium $2 \text{Na}^+ + [\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]^{2-}$ pour le test des ions sulfure,
- ion nitrosopentaaqua fer II $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_5\text{NO}]^{2+}$ intervenant dans la formation de l'anneau brun lors du test des ions nitrate.

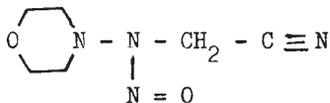
4. BIOSYNTHÈSE DU MONOXYDE D'AZOTE

L'enzyme NO synthase contenu dans de nombreuses cellules, oxyde la L arginine [7].



ce mécanisme est catalysé par le fer (protéine oxydase P 450 : $R - \text{Fe} - \text{O} - \text{O}^-$).

- Molsidomine (corvasal) dont le métabolisme conduit à la forme, ci-contre, pouvant donner le monoxyde d'azote.



5.2. Donneurs indirects

Ce sont des dérivés nitrés. Dès 1864, SOBRERO décrit les propriétés vasodilatatrices de la nitroglycérine. Elle sera utilisée quelques années plus tard en thérapeutique clinique. Les dérivés nitrés arrivent au niveau des cellules sous forme de précurseurs, en particulier sous la forme nitrosothiol [5] :



5.3. Le gaz NO

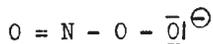
Le gaz est utilisé en thérapeutique de l'hypertension artérielle pulmonaire. Il est administré au patient mélangé à de l'air aux concentrations de 10 à 40 ppm (vol).

6. TOXICITÉ DU MONOXYDE D'AZOTE

Plusieurs études confirment la génotoxicité du monoxyde d'azote [10]. Il existe trois mécanismes de toxicité actuellement connus :

- formation de composés N nitroso : $-N - N = O$,
- desamination de l'ADN,
- oxydation de l'ADN.

La toxicité de NO résulte de sa réaction avec le dioxygène ou avec le radical-anion superoxyde $O_2^{\bullet -}$. En présence de l'anion superoxyde, le monoxyde d'azote conduit à la formation d'une espèce particulièrement toxique pour les cellules : l'ion peroxydinitrite de formule :



L'ensemble de ces trois mécanismes sont schématisés dans le tableau 1 :

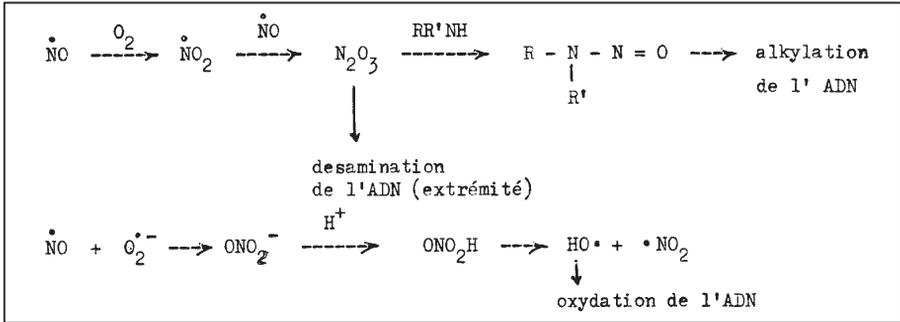


Tableau 1 : Toxicité du monoxyde d'azote.

7. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES ÉVENTUELLES DU NO

Le monoxyde d'azote intervient dans beaucoup d'affections. On peut citer entre autres :

- la défense contre les infections,
- l'ostéoporose,
- le fonctionnement du système nerveux,
- le diabète,
- l'impuissance.

Il est établi que le NO est un médiateur de l'érection. Via une augmentation de la GMPc il est responsable de l'afflux de sang dans le corps caverneux. Ces travaux ont conduit indirectement à la mise au point du Viagra !

8. IMMUNITÉ DES PLANTES

Il a été montré récemment que le monoxyde d'azote joue un rôle lors de la défense des plantes contre les agressions des agents pathogènes [11]. Pour certaines plantes, exposées à un virus, par exemple, on observe une augmentation de l'activité de la NO synthase. Le NO formé activant alors le mécanisme de mort cellulaire. Dans cette zone le virus ne peut alors plus se multiplier.

CONCLUSION

Le monoxyde d'azote a été proclamé «molécule de l'année», par le magazine «Science» en 1992. Cependant cette molécule possède un double caractère se manifestant dans de nombreuses situations physiopathologiques. Son action thérapeutique ou toxique découle de la nature des enzymes impliqués dans sa synthèse.

Ce prix Nobel est certainement l'occasion d'inclure dans notre enseignement l'actualité scientifique, dans diverses sections et dans divers niveaux. Je pense en particulier aux chapitres : propriétés des alcools, complexes, propriétés chimiques des amines, structures électroniques... Il est certainement aussi l'occasion d'un travail interdisciplinaire, en particulier avec la biologie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. TROOST : «*Traité élémentaire de chimie*» - Édition Masson 1881.
- [2] Biofutur n° 183 - p. 10 (1998).
- [3] FURCHGOTT et ZAWADAZKI - Nature n° 288 - p. 373 (1980).
- [4] PALMER, FERRIGE et MONCADA : «*Nitric oxide release accounts for the biological activity of EDRF*» - Nature n° 327 - p. 524 (1987).
- [5] S. DOMINE : «*Le NO en gynécologie et en obstétrique*» - Thèse de doctorat en médecine à l'université Louis Pasteur de Strasbourg - n° 144 (1998).
- [6] Biofutur n° 153 - p. 25 (1996).
- [7] JAENICKE : «*Stickstoffmonoxid*» - Chemie in unserer Zeit - 28/5 p. 239 (1994).
- [8] S. KIRKIACHARIAN : «*Guide de chimie thérapeutique*» - Éditions Ellipses.
- [9] Greffage de NO₂ - Info Chimie magazine n° 404 - p. 66 (1998).
- [10] R.H. LIU et J.P. HOTCHYISS : «*Potential genotoxicity of chronically elevated nitric oxide*» - Mutation Research n° 339 - p. 73 (1995).
- [11] Monoxyde d'azote et immunité des plantes - Palais de la Découverte n° 264 - p. 13 (janvier 1999).