

Monoxyde d'azote et physiopathologie cardiovasculaire

par le Professeur Pierre Corvol

Laboratoire de Médecine Expérimentale, Collège de France, 11, place Marcelin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05

Pendant longtemps, on a considéré l'endothélium des parois vasculaires comme une barrière passive entre le sang et les autres constituants de la paroi des vaisseaux. Or, l'endothélium assure de nombreuses fonctions : inhibition de la coagulation du sang, métabolisme de certaines hormones circulantes, synthèse de facteurs de croissance qui agissent sur les éléments figurés du sang et au niveau des cellules musculaires lisses sous-jacentes, transport sélectif de protéines, de lipoprotéines et de substances vasoactives dans la paroi vasculaire. Ces différentes fonctions impliquent la mise en jeu de signaux et de communications locales pour capter et décoder les différents messages, tant au niveau hémodynamique que chimique et biologique, afin de les transmettre à la paroi vasculaire. L'idée que l'endothélium lui-même pourrait contrôler la structure de la paroi artérielle et l'état de tension du vaisseau – par là réglant le débit sanguin tissulaire – est toute nouvelle. Elle doit beaucoup à la découverte du monoxyde d'azote.

En 1980, Furchgott et Zawadzki faisaient une observation d'importance considérable : l'acétylcholine entraîne une vasorelaxation dans les anneaux aortiques dont l'endothélium est intact. Lorsque l'endothélium est mécaniquement ou chimiquement détruit, l'acétyl choline n'exerce plus aucun effet ou devient contracturante. Ceci impliquait la présence d'un facteur dérivé de l'endothélium, capable de médier la vasorelaxation de l'acétylcholine (Endothelium Derived Relaxing Factor, EDRF). Sept années plus tard, l'EDRF était identifié comme le monoxyde d'azote. Les cellules endothéliales stimulées par des conditions physiques (variation de débit, de pression, ...), hormonales (bradykinine, ...) et de nombreux facteurs protéiques ou lipoprotéiques libèrent le monoxyde d'azote, lui-même synthétisé dans les cellules endothéliales à partir de la L-arginine par la NO-

synthase. Le monoxyde d'azote interagit de façon paracrine avec la guanylate cyclase soluble des cellules musculaires lisses vasculaires sous-jacentes pour produire le GMP cyclique qui, par une induction de séries de phosphorylations, entraîne une vasorelaxation. Qui plus est, le monoxyde d'azote inhibe l'agrégation plaquettaire.

Le tonus vasculaire artériel, au moins chez l'animal d'expérience, semble influencé par une libération permanente, constitutive, de monoxyde d'azote qui contribuerait donc au niveau de la pression artérielle basale et aux flux sanguins régionaux. En effet, l'inhibition aiguë de la NO-synthase par des leures de la L-arginine ou l'inactivation génique de la NO-synthase endothéliale entraînent une élévation de la pression artérielle chez l'animal. Le monoxyde d'azote exercerait un effet vasodilatateur variable en fonction des territoires vasculaires, le rein semblant être particulièrement sensible à l'administration de bloqueurs de la NO-synthase.

L'observation princeps de Furchgott soulevait une question essentielle, non encore complètement résolue, celle du rôle du monoxyde d'azote en pathologie cardiovasculaire. Les fonctions vasodilatatrices et antiagrégantes de l'endothélium sont altérées lors de maladies cardiovasculaires dégénératives telles que l'athérosclérose et les complications vasculaires du diabète ou au cours de l'hypercholestérolémie. La fonction endothéliale peut s'apprécier *in vivo* et *in vitro* expérimentalement et chez l'Homme. L'incapacité à générer correctement du monoxyde d'azote pourrait avoir comme conséquence une diminution de la vasorelaxation, une propension à l'agrégation plaquettaire et peut être un effet permissif sur la prolifération cellulaire. Les différents articles rassemblés dans cette revue font le point sur le monoxyde d'azote en physiopathologie cardiovasculaire.