

# VOIE DU MONOXYDE D'AZOTE

Pr. V. LEBLAIS  
Faculté de Pharmacie – Bâtiment Henri-Moissan  
Bâtiment HM1, 3ème étage, UMRs1180.  
veronique.leblais@universite-paris-saclay.fr

## VOIE DU MONOXYDE D'AZOTE

### 1- Voie de biosynthèse du NO

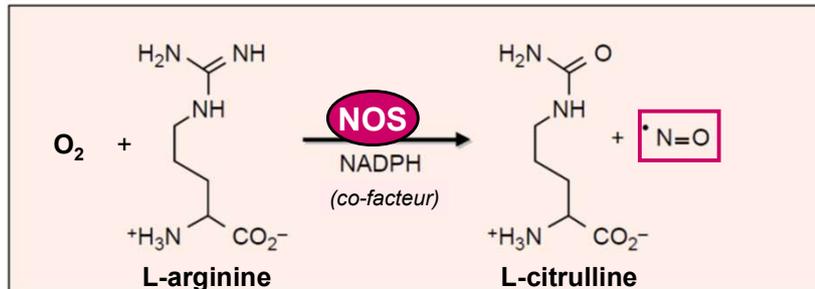
### 2- Cibles moléculaires et effets du NO

#### 2-1- Voies de signalisation du NO

#### 2-1- Effets physiologiques du NO

### 3- Modifications pharmacologiques de la voie du NO

## Biosynthèse du NO par les NO synthases

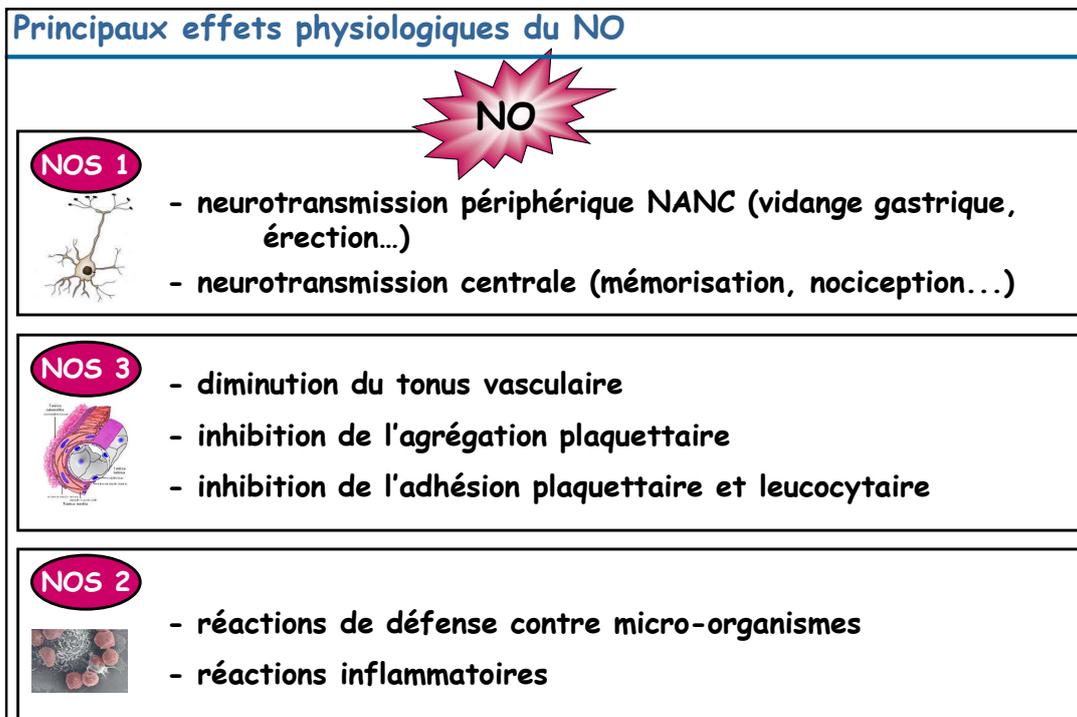
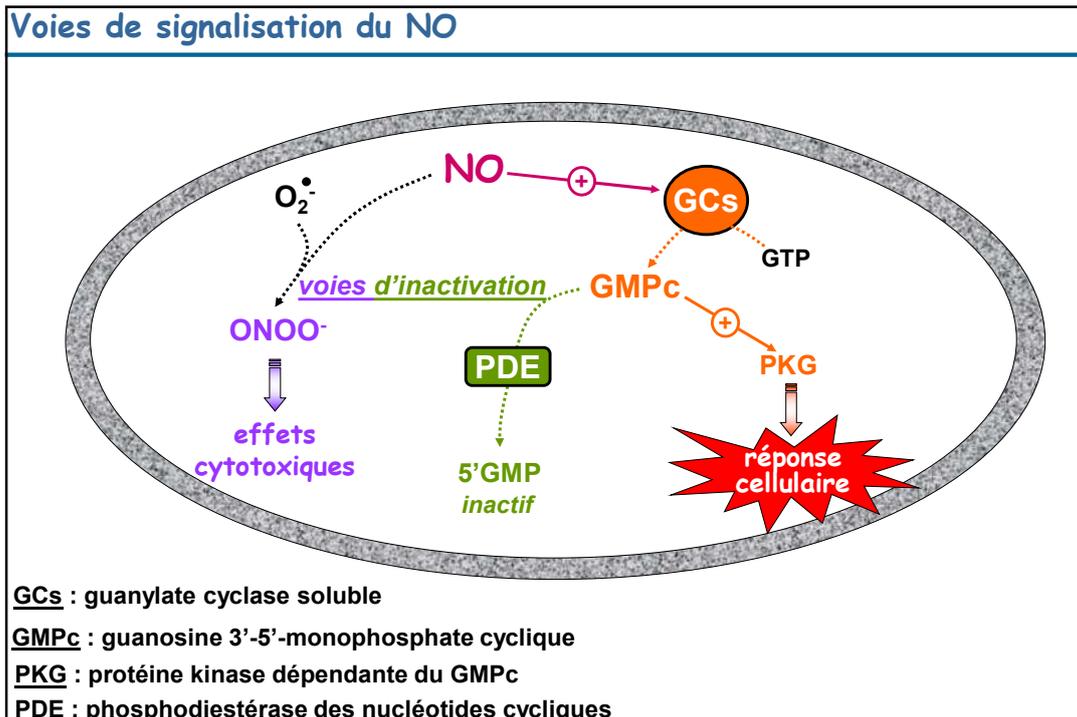


NOS : NO synthase

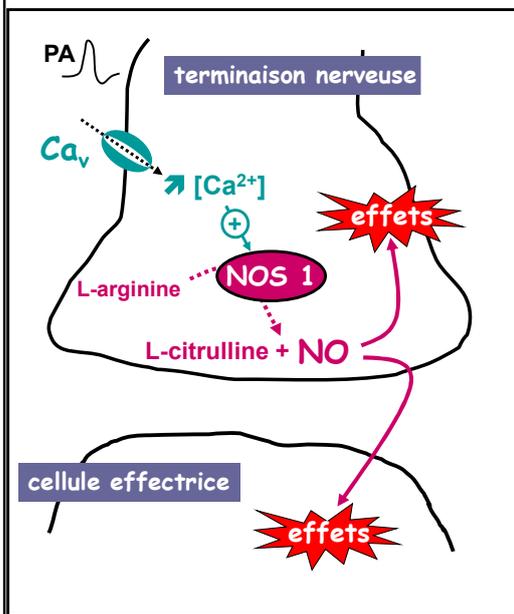
D'après Sennequier et coll. (1998) *Med/Sci.* 14:1185-1195

## Isoformes de NO synthases

	NOS 1	NOS 3	NOS 2
<b><u>Caractéristiques</u></b>	enzymes constitutives		enzyme inductible
<b><u>Activité</u></b>	activation par ↗ de [Ca <sup>2+</sup> ] cytosolique et liaison réversible du complexe Ca <sup>2+</sup> /CaM		complexe Ca <sup>2+</sup> /CaM lié en permanence
	production de [NO] faible		production de [NO] élevée
<b><u>Localisation principale</u></b>	neurones	cellules endothéliales	macrophages, tout type cellulaire



**NO = neuromédiateur**



➤ neuromédiateur périphérique :

**Transmission NANC**

- "non-adrénergique, non cholinergique"
- pluralité de neuromédiateur

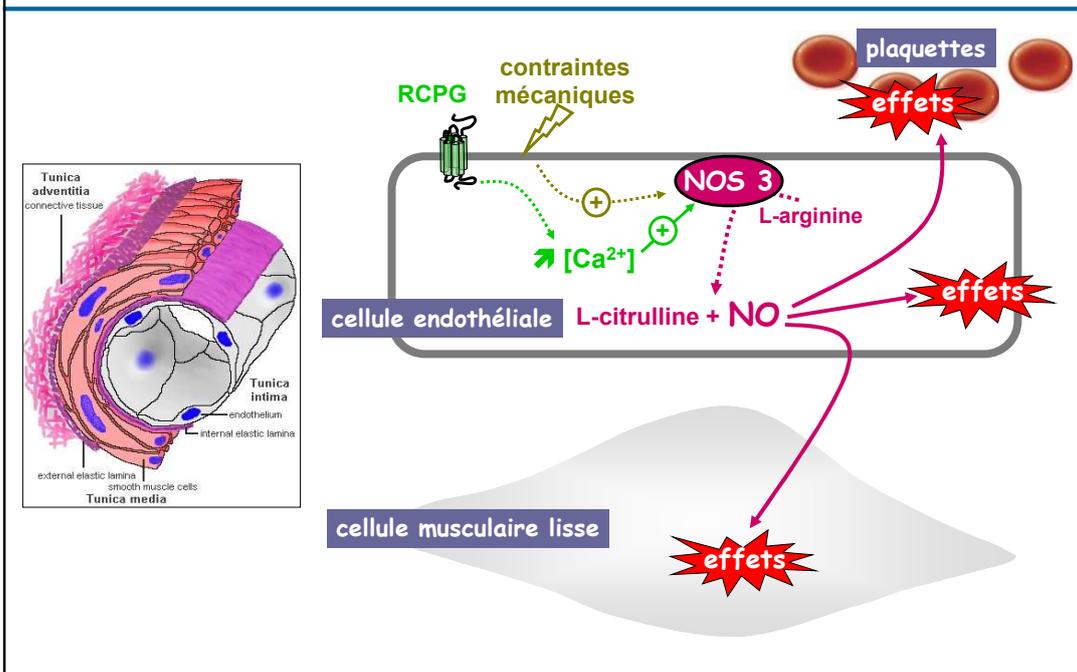
⇒ NO = l'un des neuromédiateurs du système NANC

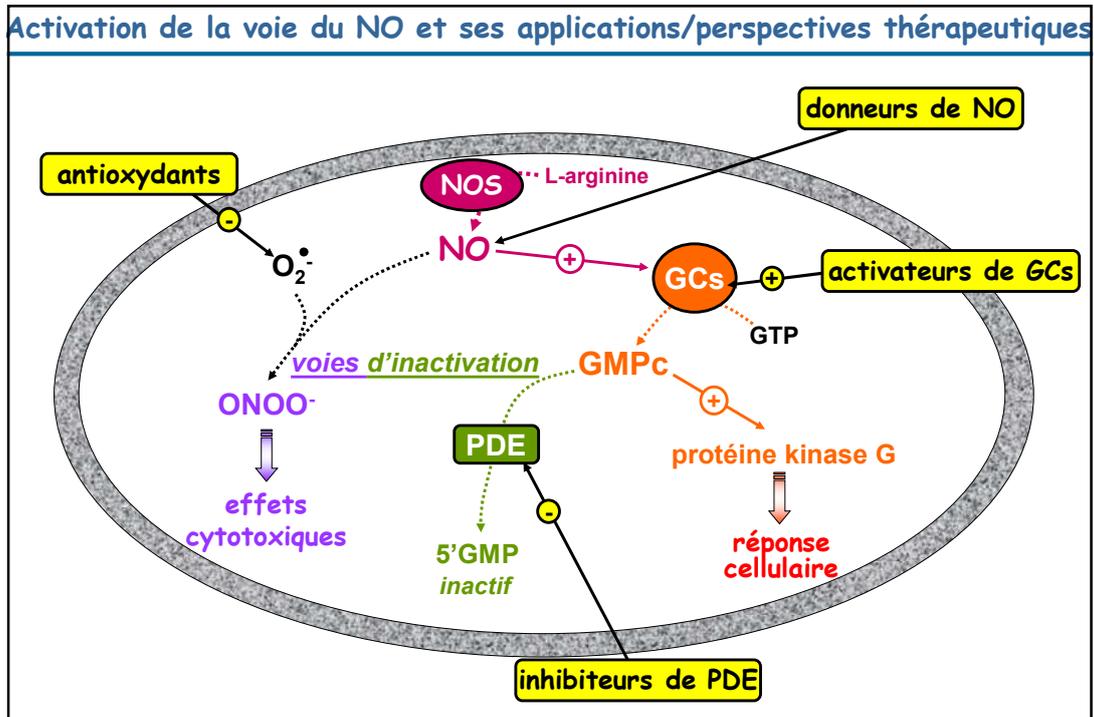
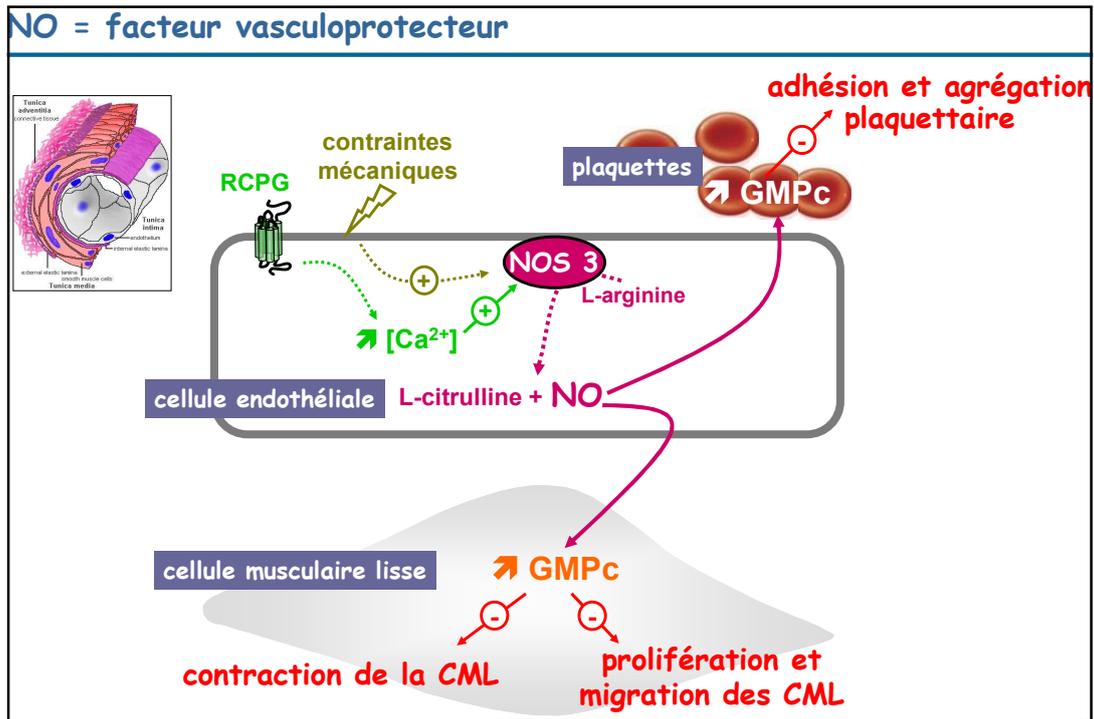
(nerfs pelviens et gastriques)

➤ médiateur central :

- rôle de neuromédiateur
- rôle dans la neuromodulation :  
*messenger rétrograde dans la transmission glutamatergique (rôle dans mémorisation, LTP...)*

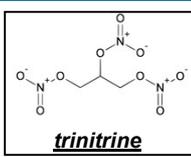
**NO = médiateur de type autacoïde**





### Applications thérapeutiques des activateurs de la voie du NO (1)

**donneurs de NO** Trinitrine (NATISPRAY®), Isosorbide (RISORDAN®), Molsidomine (CORVASAL®)...

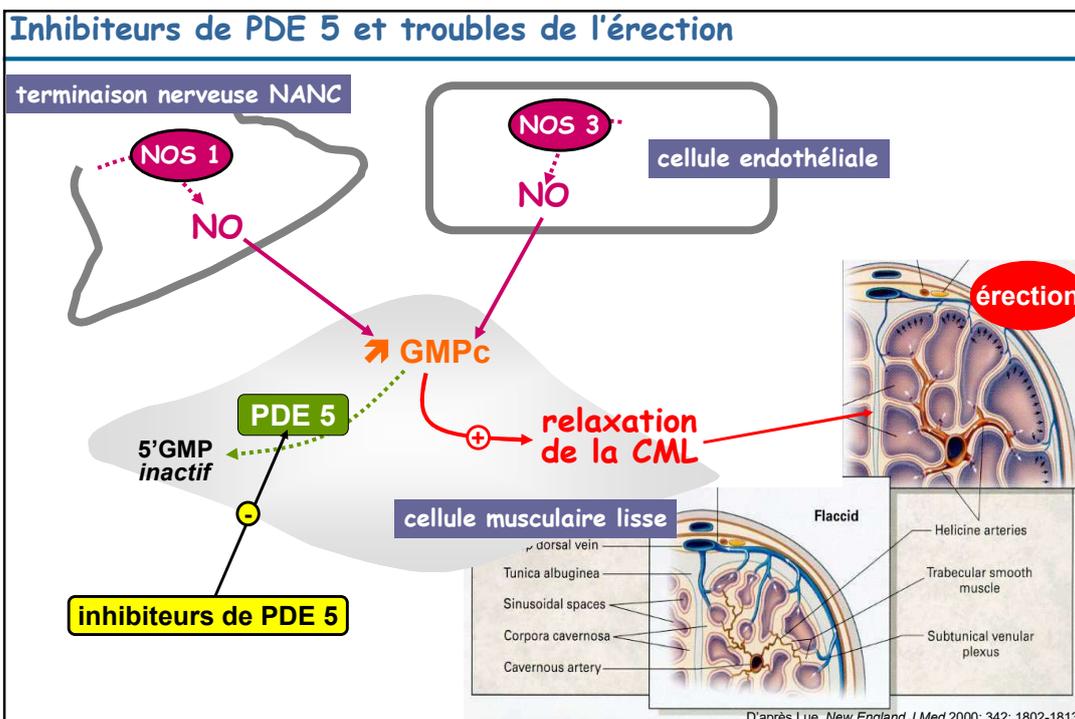


**trinitrine**

- effet recherché : mimer les effets vasculaires du NO endogène
  - ⇒ effets vasodilatateurs : veinodilatateur et coronarodilatateur
- indications thérapeutiques :  - insuffisance coronarienne  
- insuffisance cardiaque

**inhibiteurs de PDE 5** Sildénafil (VIAGRA®), Tadalafil (CIALIS®), Vardénafil (LEVITRA®)

- effet recherché : potentialisation des effets du NO endogène endothélial et neuronal au niveau des corps caverneux
  - ⇒ effet relaxant sur les CML des artères péniennes et du tissu intra-caverneux
  - ⇒ indication thérapeutique : dysfonction érectile
- Autre indication des inhibiteurs de PDE 5 : HTAP
  - Sildénafil (REVATIO®), Tadalafil (ADCIRCA®)  Prescription/délivrance hospitalières - voie orale



## Applications thérapeutiques des activateurs de la voie du NO (2)

### Stimulateurs de GCs

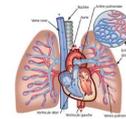
augmentation de l'activité de la GCs dose-dépendante ;  
effet synergique en présence de faibles concentrations de NO.

#### Riociquat (ADEMPAS®)

AMM en 2013



➤ effet recherché ⇒ effets bénéfiques de la voie du GMPc vasculaire pulmonaire



➤ indications thérapeutiques :

- hypertension artérielle pulmonaire (classes II et III)
- hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (classes II et III)

#### Vericiquat (VERQUVO®)

AMM en 2021



➤ effet recherché ⇒ effets bénéfiques de la voie du GMPc au niveau cardiaque, vasculaire et rénal

➤ indication thérapeutique :

- insuffisance cardiaque chronique symptomatique, après une décompensation récente

Avis d'efficacité de la HAS (2022): SMR modéré et ASMR inexistante