

Facteur von Willebrand et maladie de Willebrand : nouvelles approches

Antoine Rauch^{a,*}, Claudine Caron^a, Sophie Susen^a, Jenny Goudemand^a

RÉSUMÉ

Le facteur von Willebrand (VWF) est une glycoprotéine multimérique qui joue un rôle essentiel dans la formation du thrombus plaquettaire en présence de forces de cisaillement élevées. La maladie de Willebrand (MW) est une pathologie hémorragique, d'origine constitutionnelle ou acquise, résultant d'un déficit quantitatif ou qualitatif en VWF, et qui se caractérise par une grande hétérogénéité clinique et biologique, témoignant de la physiologie complexe du VWF. Si de nombreux progrès ont été réalisés concernant la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la MW, son diagnostic reste difficile et justifie un avis spécialisé. Au-delà de son rôle dans l'hémostase, le VWF pourrait jouer un rôle actif dans l'inflammation, l'angiogenèse, l'apoptose et la prolifération cellulaire.

Facteur von Willebrand – maladie de Willebrand.

1. Introduction

La maladie de Willebrand (MW) est une pathologie hémorragique, d'origine constitutionnelle ou acquise, consécutive à un déficit quantitatif ou qualitatif en facteur von Willebrand (VWF). La diversité des tests biologiques utilisés au laboratoire dans l'exploration d'un déficit en VWF témoigne de l'hétérogénéité de la MW en lien avec une physiopathologie complexe. Cet article propose une revue d'ensemble sur les multiples fonctions du VWF, la physiopathologie de la MW et la démarche diagnostique clinico-biologique en cas de suspicion de MW.

2. Physiologie du VWF

2.1. Synthèse, sécrétion et catabolisme du VWF plasmatique

2.1.1. Du gène à la protéine multimérique

Le gène *VWF* (178 kb), localisé sur le bras court du chromosome 12 est un très long gène comportant 52 exons. Il est exprimé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes

où il code pour un précurseur monomérique de 2813 résidus, le pré-pro-VWF, constitué d'un peptide signal (22 aa), du propeptide (741 aa) et de la sous-unité mature (2050 aa). Après clivage du peptide signal, le pro-VWF (propeptide et sous-unité mature) est constitué d'une succession de différents domaines (A, B, C, D et CK) selon la séquence D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK [1]. Cette structure comporte des sites fonctionnels permettant la liaison du VWF au Facteur VIII (domaines D' et D3), à la glycoprotéine Ib α plaquettaire (GpIb α) (domaine A1), au collagène sous-endothélial (domaines A1 et A3) et à la glycoprotéine IIb/IIIa plaquettaire (GpIIb/IIIa) (domaine C4) (*figure 1*). Le pro-VWF subit un ensemble complexe de modifications post-traductionnelles : dimérisation (réticulum endoplasmique), glycosylation, assemblage des dimères en multimères (appareil de Golgi). Les étapes de dimérisation et de multimérisation reposent sur des résidus cystéine, qui permettent la formation de liaisons disulfures inter-chaînes entre les extrémités C-terminales des monomères pro-VWF (domaine CK) pour la dimérisation et N-terminales des dimères pro-VWF (domaine D3) pour le processus de multimérisation qui débute après clivage du propeptide (*figure 2*). Après cette étape, le VWF revêt une forme hautement multimérisée (multimères de très haut poids moléculaire, VWF-THPM) correspondant à la répétition du tétramère de base et se trouve stocké avec le propeptide au sein des corps de Weibel-Palade (granules α pour les plaquettes).

SUMMARY

Von Willebrand factor and von Willebrand disease: novel insights

Von Willebrand factor is a multimeric glycoprotein that plays an essential role in platelet-rich thrombi formation under high shear stress. The heterogeneity of Von Willebrand disease (VWD), a constitutional or acquired bleeding diathesis secondary to a quantitative or qualitative VWF deficiency, illustrates the complex physiology of this protein. Despite significant progresses in our comprehension of the numerous pathophysiological mechanisms underlying VWD, its diagnosis remains challenging and skill demanding in clinical practice. Besides its role in haemostasis, VWF has been recently involved with inflammation, angiogenesis, apoptosis and cell-proliferation paving the way for new approaches towards this intriguing protein.

Von Willebrand factor – von Willebrand disease.

^a Institut d'hématologie-transfusion,
Centre de biologie pathologie génétique
Centre hospitalier universitaire de Lille
Bd du Pr Jules-Leclercq
59037 Lille cedex

* Correspondance
antoine.rauch@chru-lille.fr

article reçu le 7 février, accepté le 12 février 2014.

© 2014 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Figure 1 – Structure du pré-pro-VWF (précurseur monomérique).

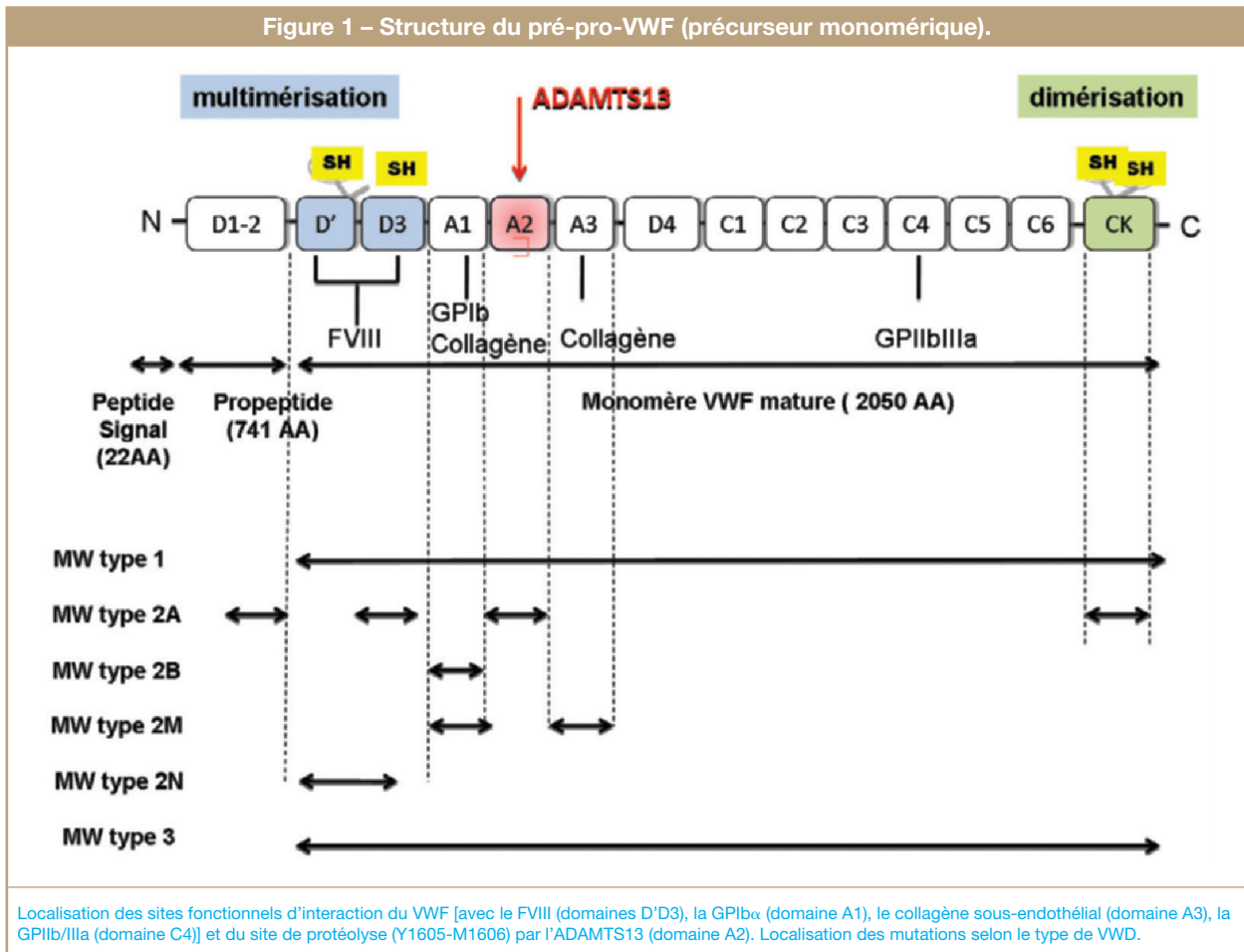
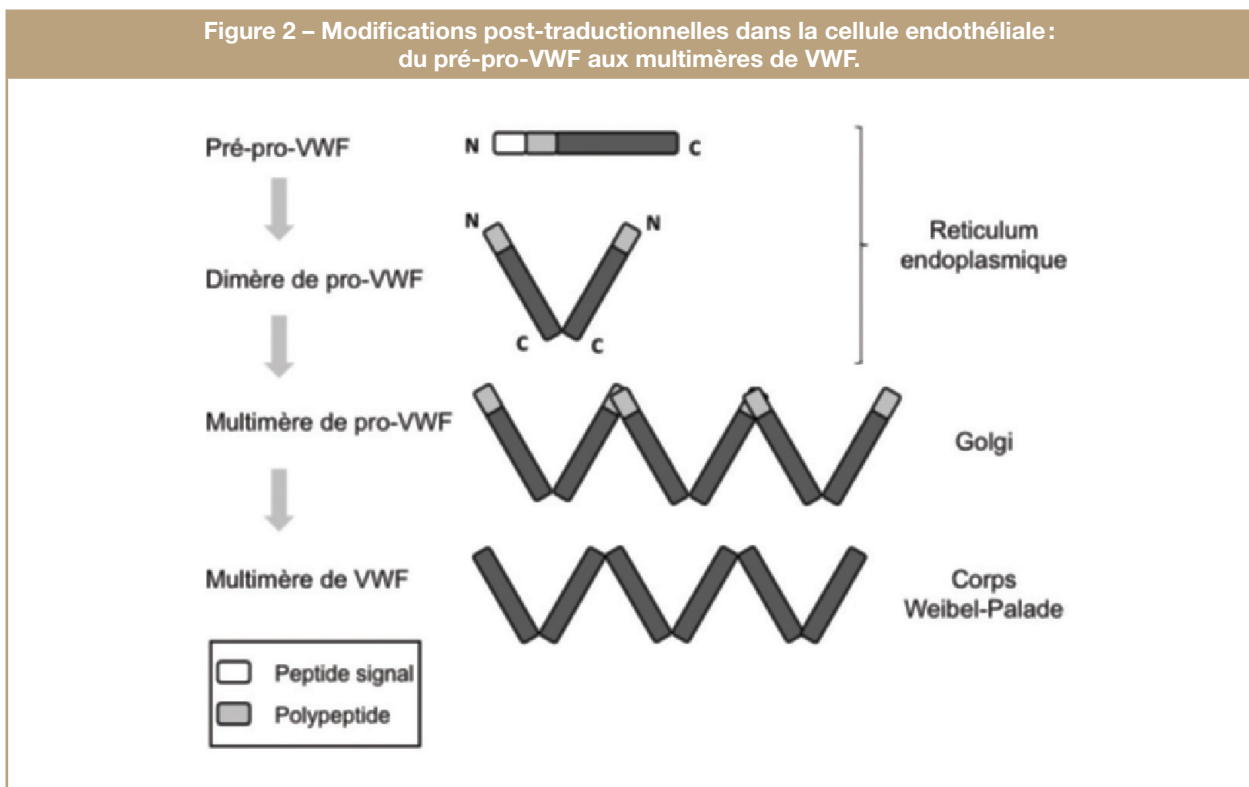


Figure 2 – Modifications post-traductionnelles dans la cellule endothéliale : du pré-pro-VWF aux multimères de VWF.



Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7649243>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7649243>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)