

Le facteur von Willebrand

**Aspects moléculaires,
physiologiques et pathologiques**

Jean-Hugues François

Association luxembourgeoise des ATM de laboratoire

Centre Hospitalier de Luxembourg

27 mars 2014

Le facteur von Willebrand

Découverte

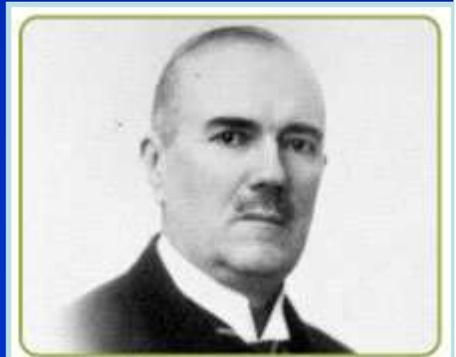
1926 Erik von Willebrand

- Famille atteinte par des troubles hémorragiques
- Touche les 2 sexes
- TS allongé avec numération plaquettaire normale
- *Pseudohémophilie héréditaire* (trouble d'origine plaquettaire)

Années 1950

- Diminution du facteur VIII
- Transfusion de plasma corrige le TS

...même le plasma d'un hémophile A



Erik von Willebrand

01/02/1870-12/12/1949

Le facteur von Willebrand

Découverte (2)

Début années 1970

- Synthèse d'anticorps anti-FVIII...reconnaît en réalité le FvW
- FVIII et FvW complexés
- La ristocétine fait chuter les plaquettes *in vivo*
- La ristocétine agrège les plaquettes *in vitro*
- Les plaquettes de certains patients vWD agrègent peu en présence de ristocétine

1984

- Synthèse de l'ADNc
- Début de l'étude moléculaire du FvW

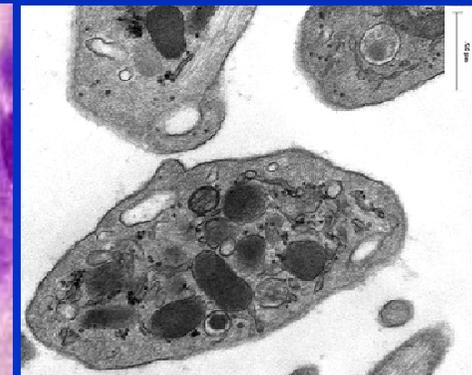
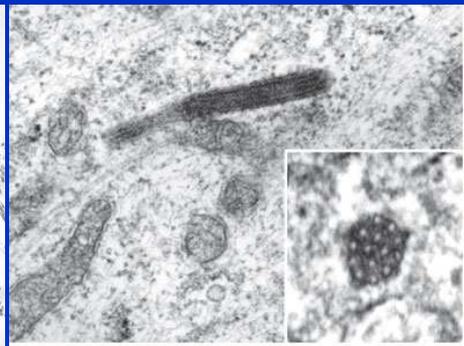
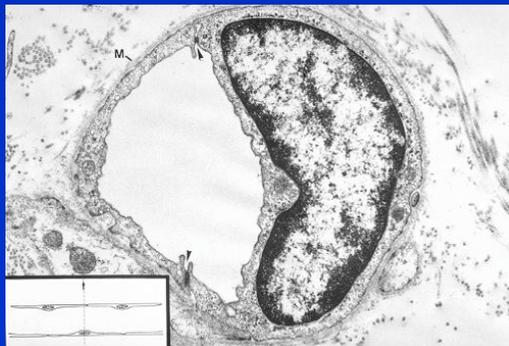
Le facteur von Willebrand

Biologie moléculaire

Le facteur von Willebrand

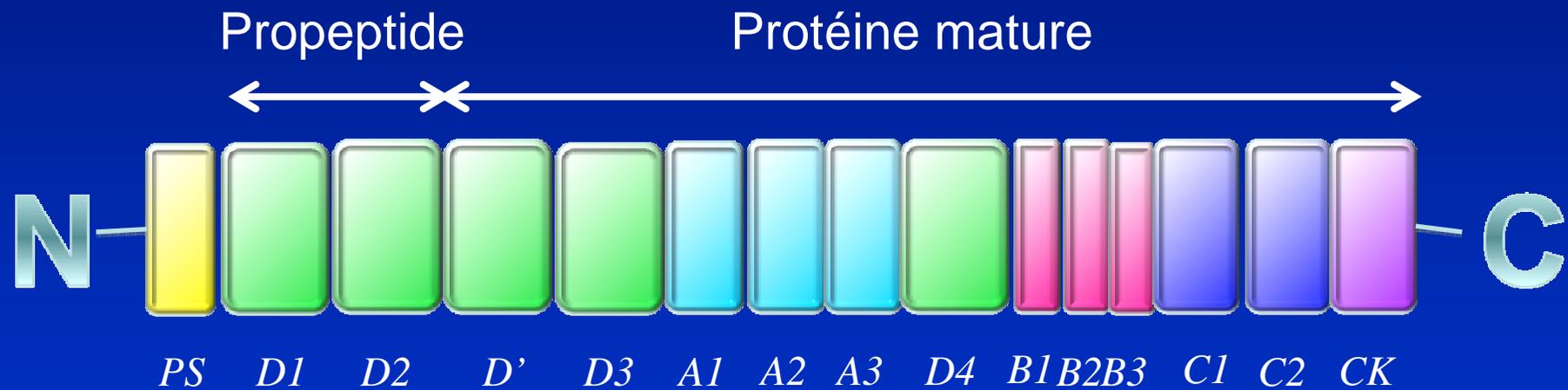
Biologie moléculaire

- Glycoprotéine multimérique
- Gène situé sur le bras court du chromosome 12 (12p13.3)
- ARNm de 9kb
- Prepropeptide, 2813 aa, 300 kDa
- Synthétisé par les cellules endothéliales et mégacaryocytes
- Sécrétion constitutive dans sous-endothélium et plasma
- Stocké dans les corps de Weibel-Palade et les granules alpha



Le facteur von Willebrand

Biologie moléculaire (2)



2813 aa
300 kDa

Le facteur von Willebrand

Biologie moléculaire (3)

Prépropeptide

Réticulum endoplasmique

Clivage du PS
N-glycosylation (13 sites)
Dimérisation (CK)

Appareil de Golgi

O-glycosylation (10 sites)
Sulfatation
Multimérisation (D3)

Réseau trans-Golgien

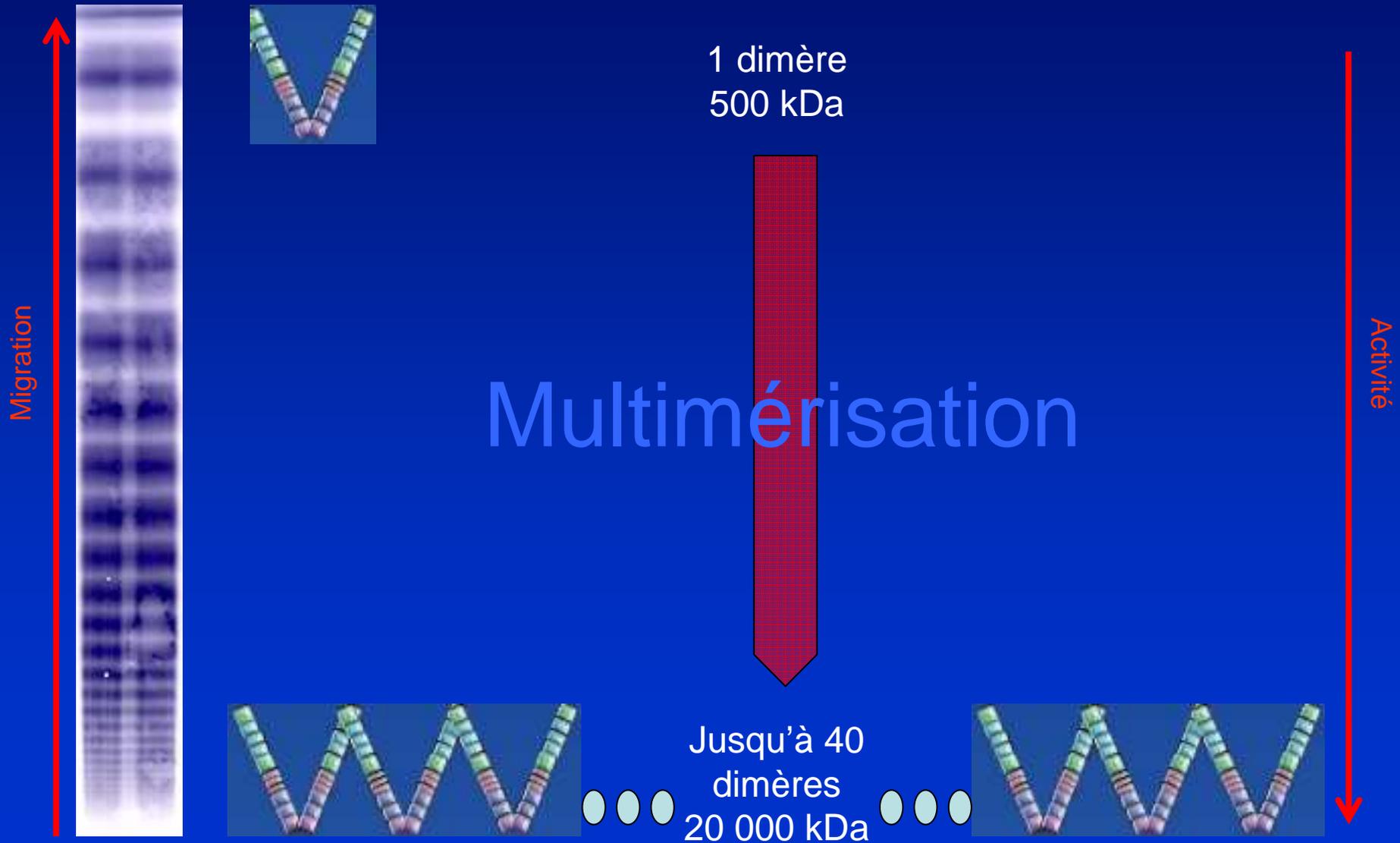
Clivage du propeptide



2813 aa
300 kDa

Le facteur von Willebrand

Biologie moléculaire (4)



Le facteur von Willebrand

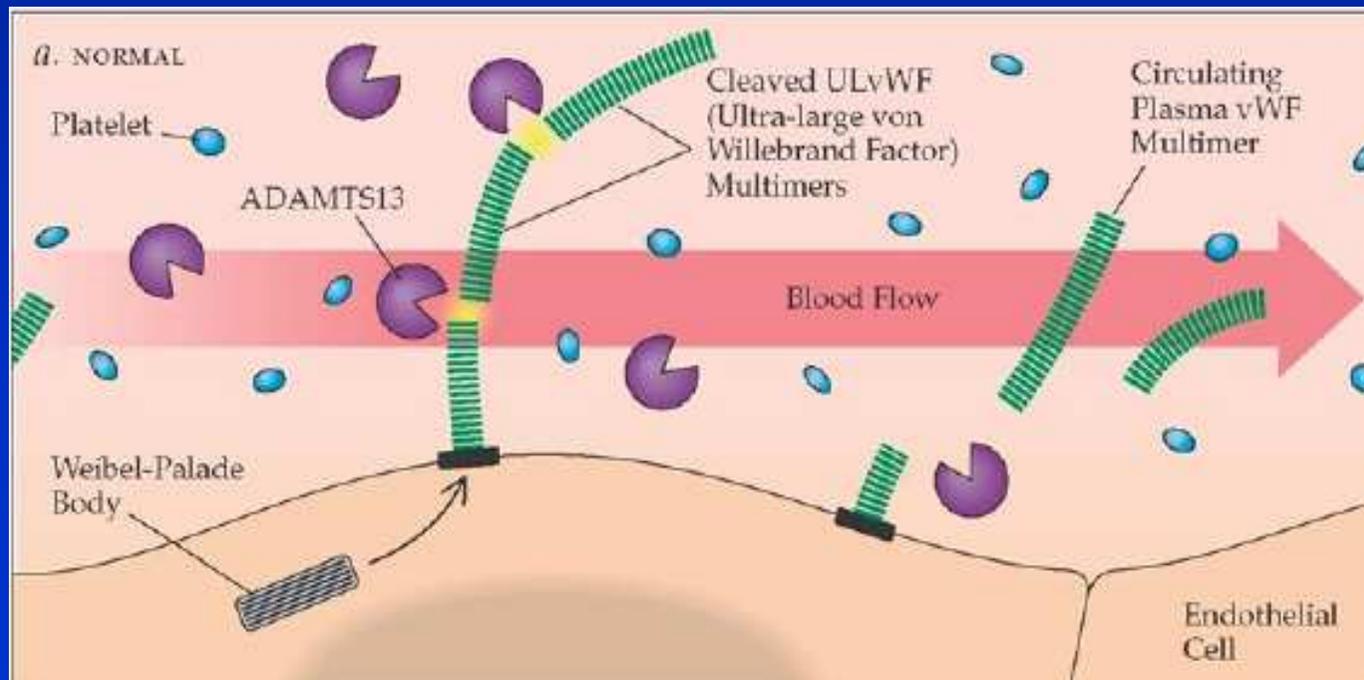
Biologie moléculaire (5)

- Protéase spécifique du FvW : ADAMTS-13 (découverte en 2001)

« A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type-1 repeats -13 »

- Régulation de la taille des multimères

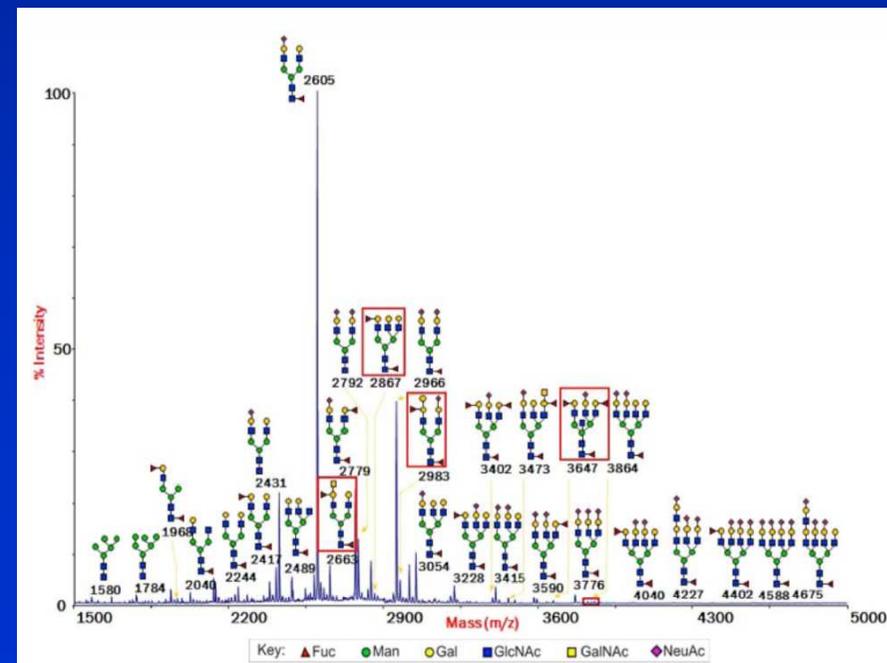
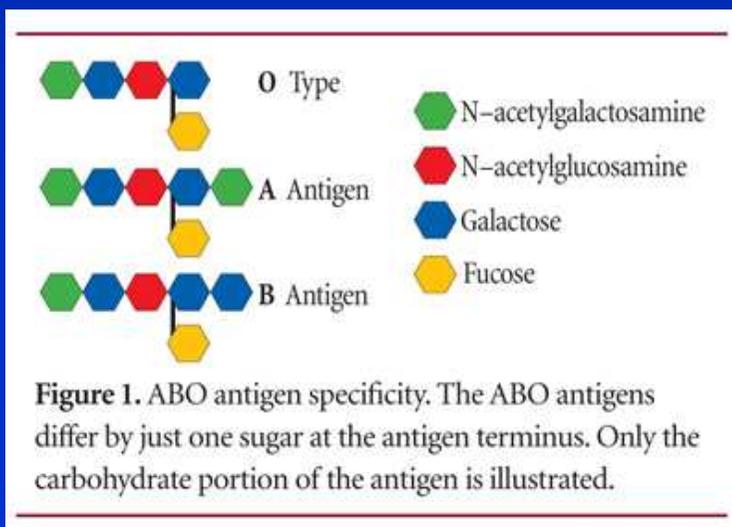
Activité trop importante des multimères de très haut poids moléculaire



Le facteur von Willebrand

Biologie moléculaire (6)

- Clairance du FvW par les macrophages hépatospléniques
dépendante du profil de glycosylation spécifique e.a du groupe sanguin ABO
indépendante de la taille des multimères
- Les personnes de groupe O ont une clairance augmentée du FvW et des taux plasmatiques plus bas

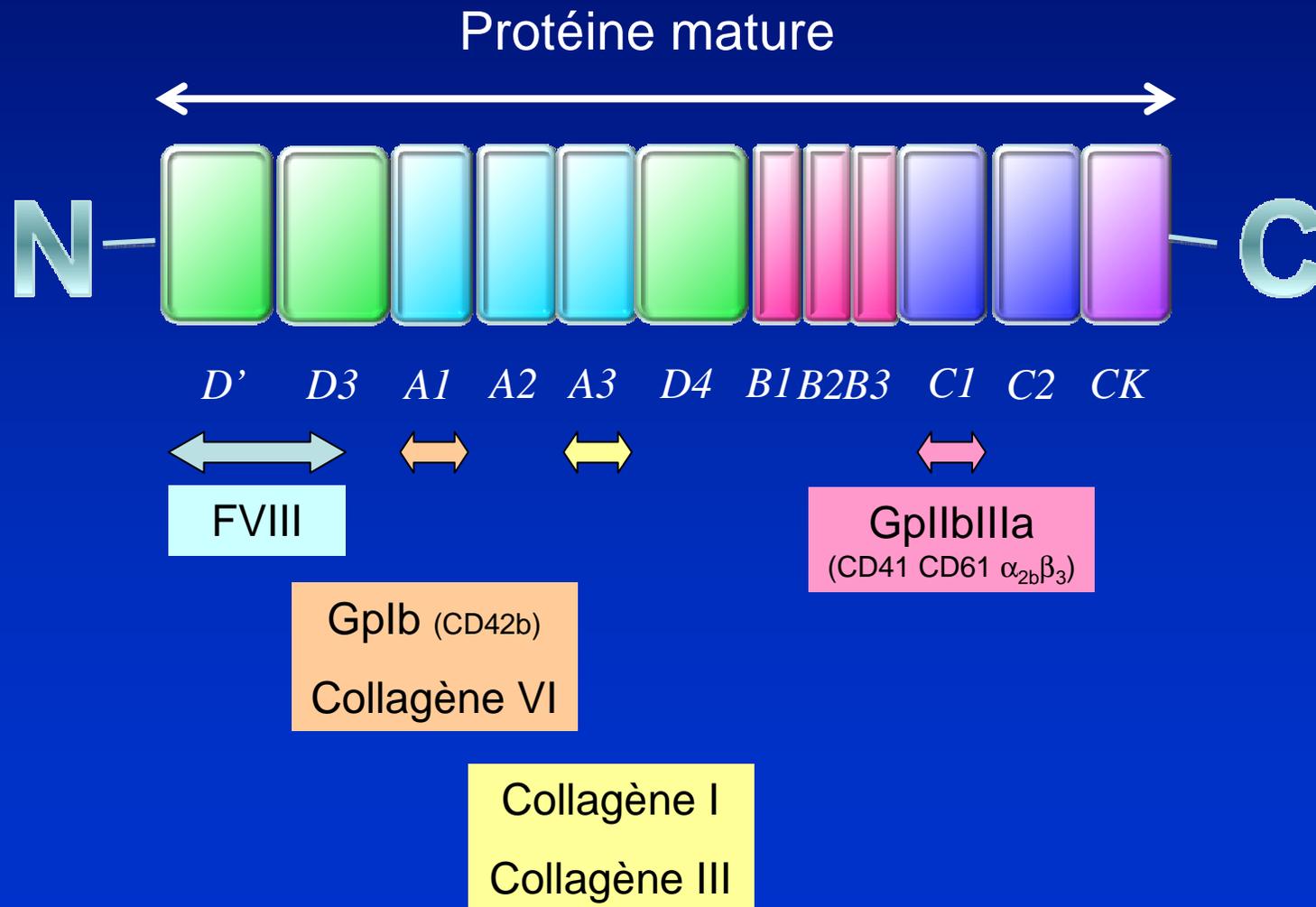


Le facteur von Willebrand

Physiologie

Le facteur von Willebrand

Rôles physiologiques

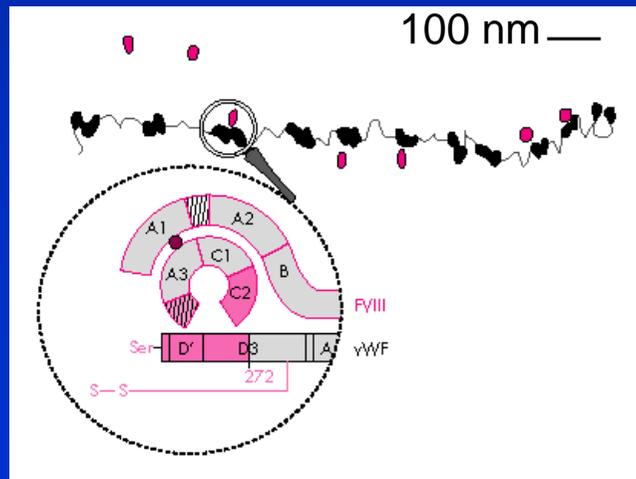


Le facteur von Willebrand

Rôles physiologiques (2)

Liaison au facteur VIII

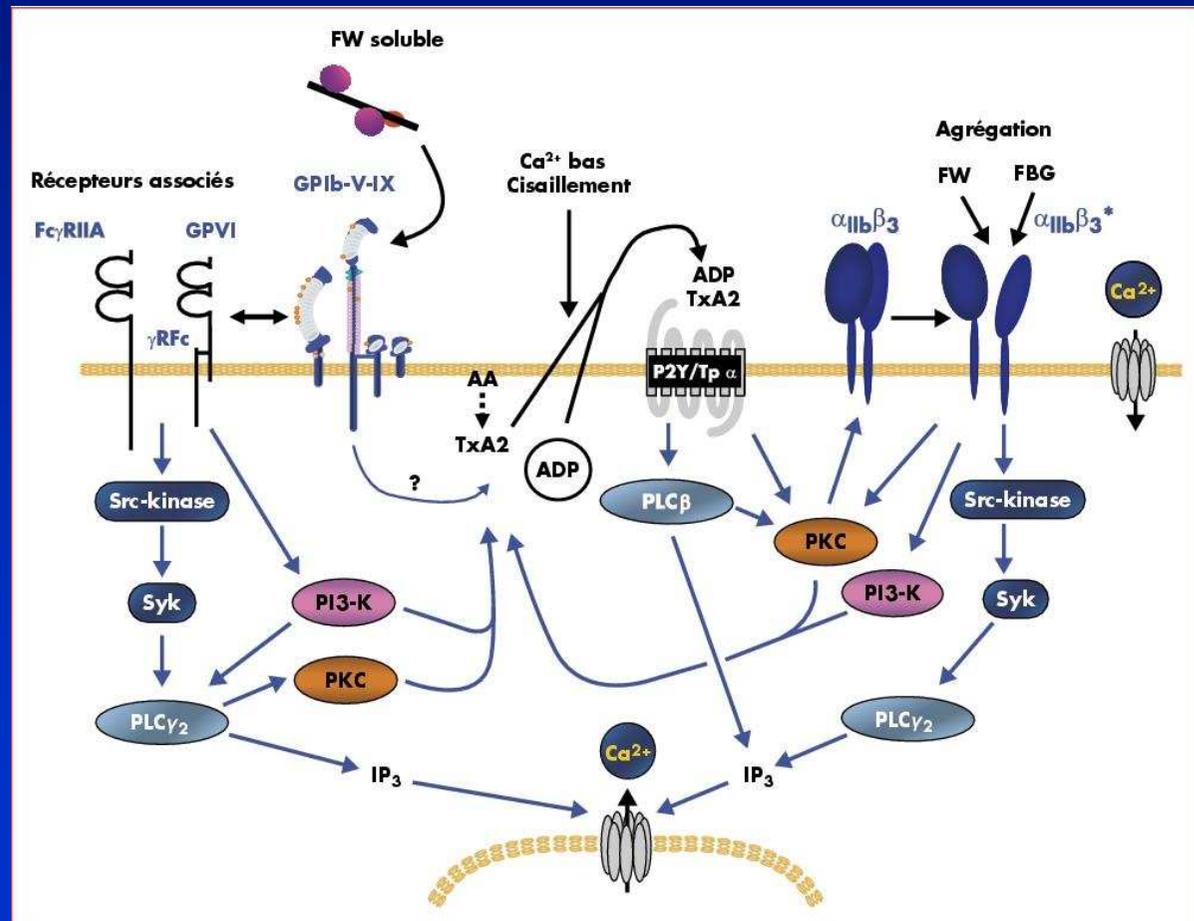
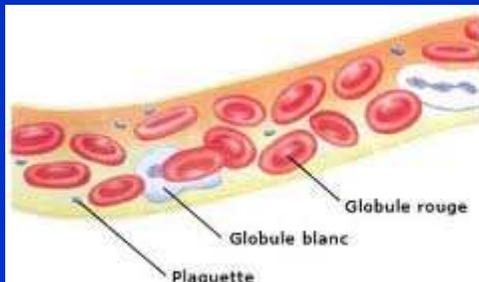
- liaison non covalente
- nécessaire à la stabilité du FVIII en circulation
- stoechiométrie plasmatique 1 à 2 FVIII / 100 monomères FvW



Le facteur von Willebrand

Rôles physiologiques (3)

Adhésion plaquettaire

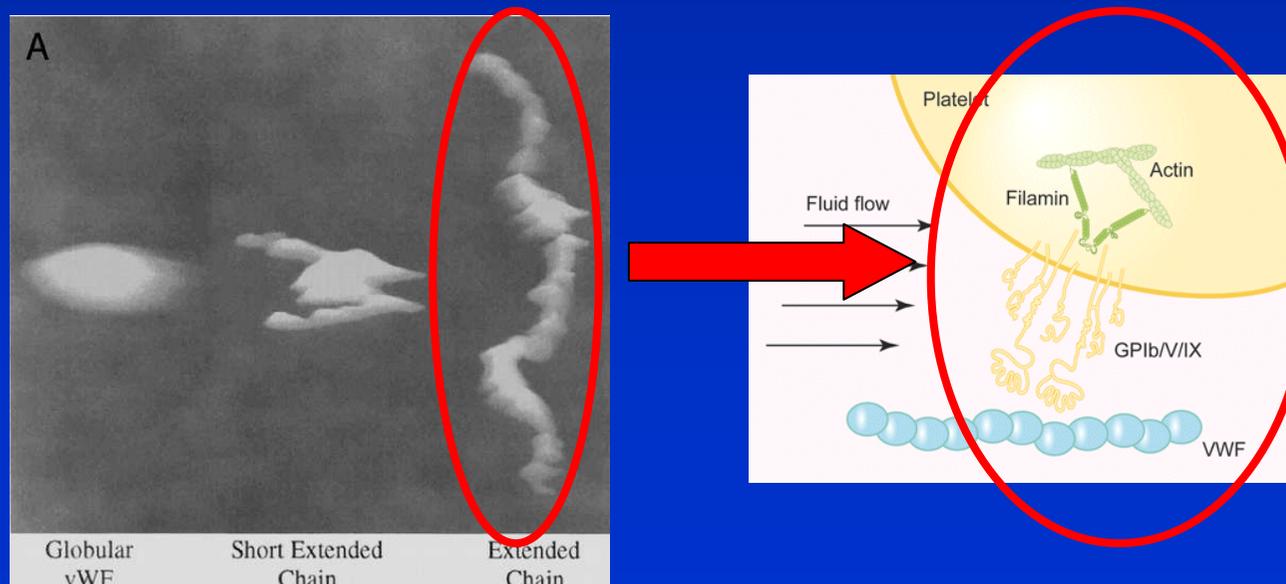


Le facteur von Willebrand

Rôles physiologiques (4)

Adhésion plaquettaire

- première étape de l'hémostase primaire
- pont collagène – **A3...FvW...A1** – GpIb plaquettaire
- permet de ralentir la plaquette au niveau de la lésion endothéliale
- **conditions de cisaillement** nécessaires



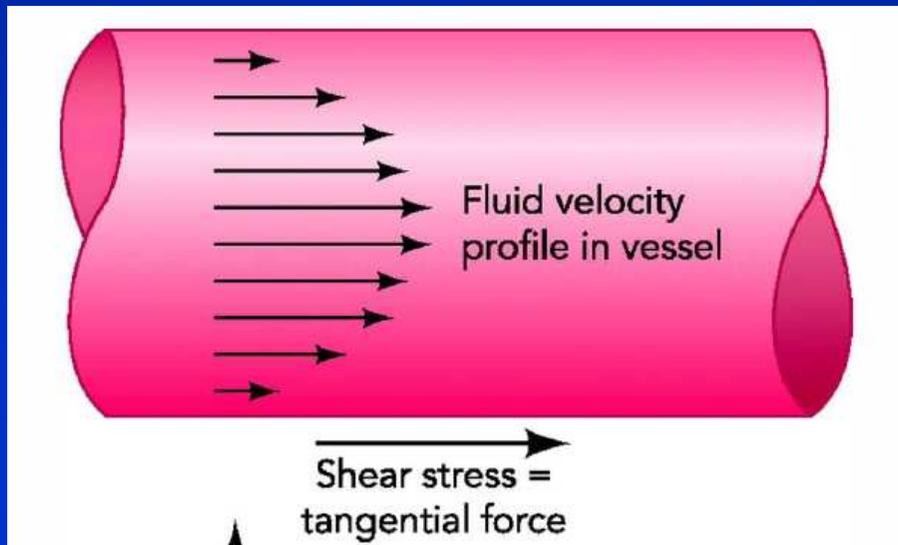
Le facteur von Willebrand

Rôles physiologiques (5)

...petit rappel sur la dynamique des fluides visqueux...

Contrainte de cisaillement (*shear stress*) au niveau de la paroi:

- proportionnelle à la viscosité du fluide (sang)
- proportionnelle au débit
- inversement proportionnelle au cube du rayon du vaisseau



Shear stress

$$\tau = 4\eta Q / \pi r^3$$

η viscosité

Q débit

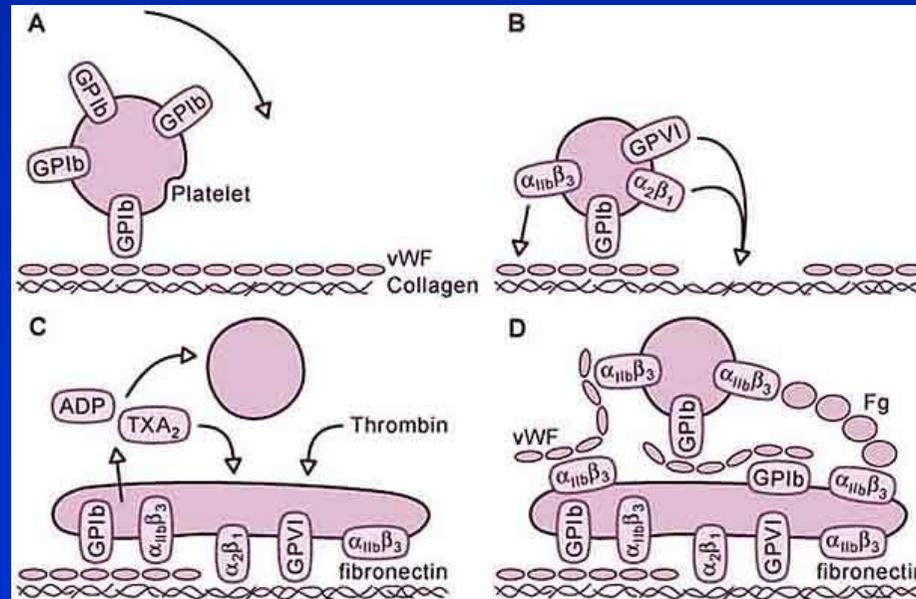
r rayon

Le facteur von Willebrand

Rôles physiologiques (6)

Adhésion plaquettaire

- Interactions GpIb / A1 ralentissent la plaquette sur le sous-endothélium
- Les récepteurs plaquettaires au collagène fixent la plaquette (GpVI et $\alpha_2\beta_1$)
- Etalement et signalisation intracellulaire
- Dégranulation et changement de conformation de GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$)
- Agrégation

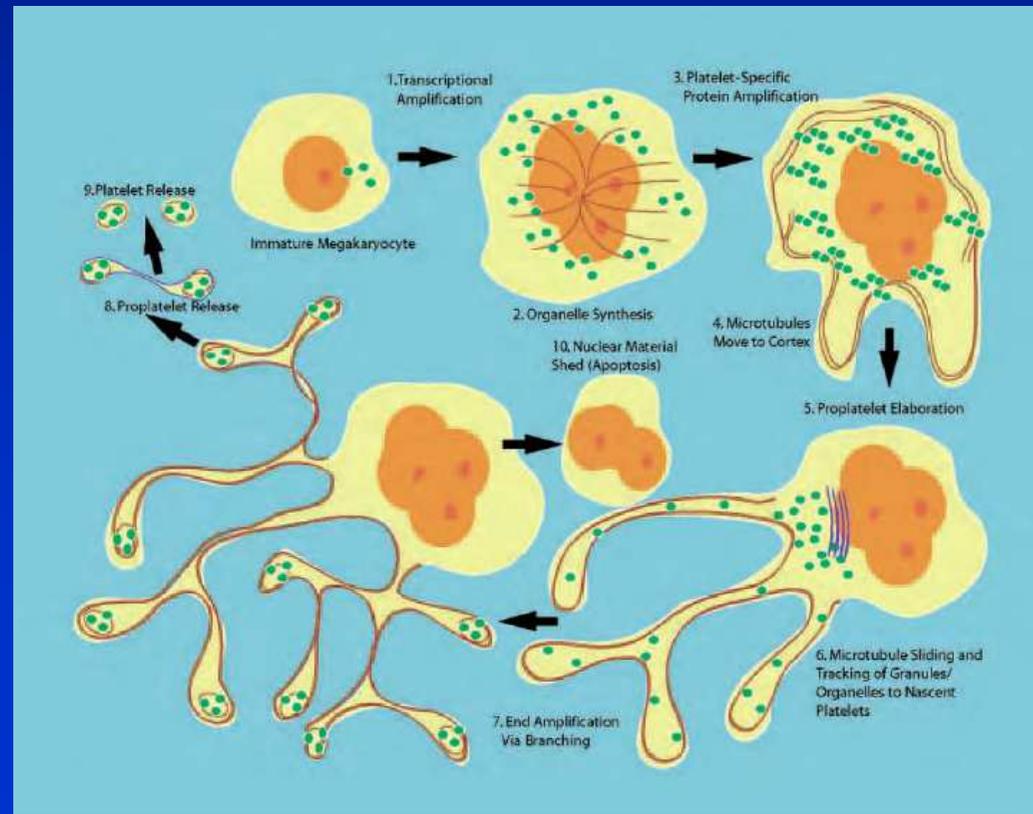


Le facteur von Willebrand

Rôles physiologiques (7)

Etape ultime de la maturation mégacaryocytaire: plaquettogenèse

- Le mécanisme et le(s) lieu(x) exacts de la formation des plaquettes n'est pas encore élucidé
- Le FvW pourrait être impliqué dans la formation des plaquettes à partir des proplaquettes

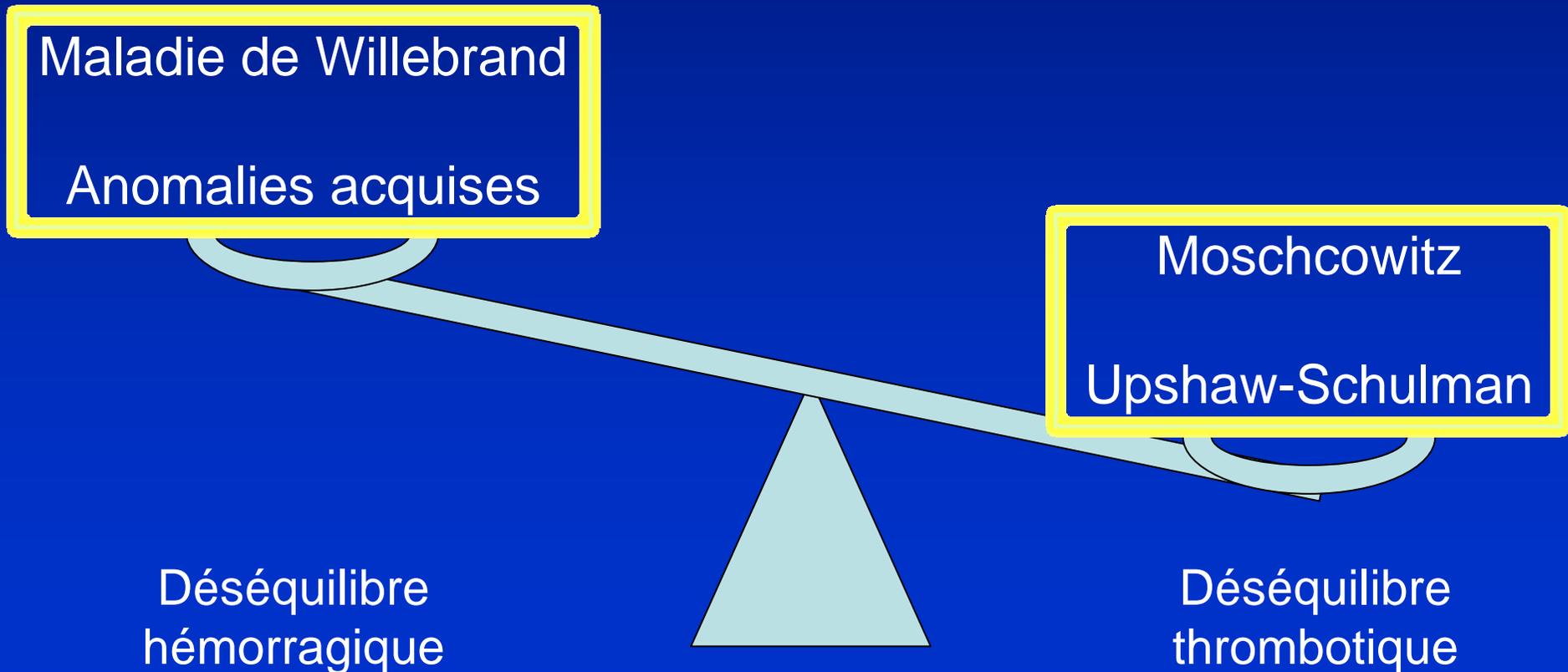


Le facteur von Willebrand

Pathologie

Le facteur von Willebrand

La pathologie



La maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand

- Constitutionnelle
- Mode de transmission dépendant du type
- Prévalence globale 1% (formes graves 0,01%)
- Hémorragies cutanéomuqueuses et/ou profondes (cas graves)
- Diminution de la concentration en FvW (types I et III)
ou de l'activité du FvW (types II)

La maladie de Willebrand (2)

La maladie de Willebrand

Déficits quantitatifs

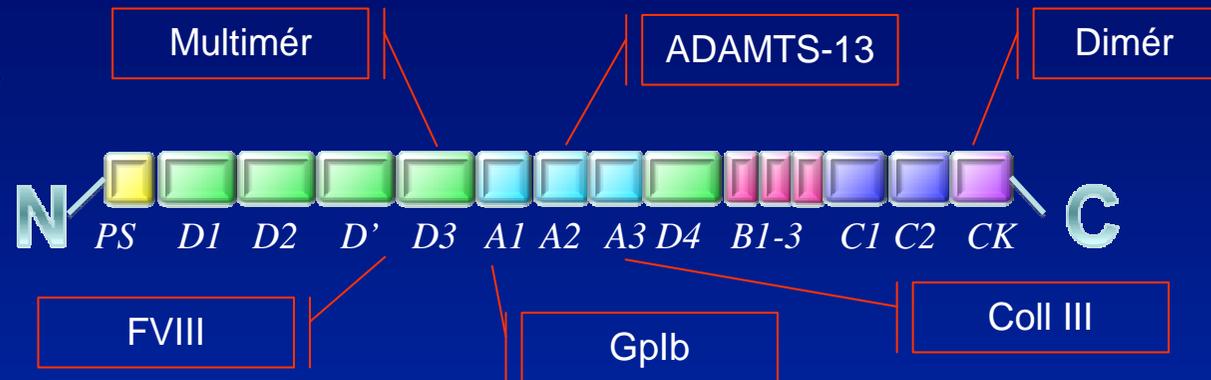
Type	Déficit	Transmission	Anomalie	Localisation mutation
1	Partiel	Dominante	Δ sécrétion ou clairance	Sur tout le gène
3	Complet	Récessive	Allèle silencieux	Sur tout le gène

- vWD type 1 la plus fréquente (50-75%)
- Discernement parfois difficile entre vWD type 1 et une diminution « physiologique » chez les personnes de groupe O
- Souvent pas de mutation trouvée sur le gène FvW dans le type 1 avec taux plasmatique compris entre 30 et 50%

La maladie de Willebrand (3)

La maladie de Willebrand

Déficits qualitatifs



Type	Sous type	Transmission	Anomalie	Localisation
2A	IIA	Dominante	↗ protéolyse ADAMTS 13	A2
	IIC	Récessive	Δ multimérisation	D1, D2
	IID	Récessive	Δ dimérisation	CK
2B		Dominante	↗ affinité Gplb	A1
2M		Dominante	↘ affinité Gplb	A1
	collagène	Dominante	↘ affinité pour le collagène	A3
2N		Récessive	↘ affinité pour le FVIII	D3, D'

Il existe une « *platelet type vWD 2B* »: FvW normal, Gplb hyper-affine

La maladie de Willebrand (4)

Diagnostic biologique

Evaluation initiale

NFS
TQ, TCA
TS, TO PFA-100
Groupe ABO

Tests spécifiques 1

FvW Ag
FvW R:Co
FVIII

Types 1 et 3

Rapports R:Co/Ag et FVIII/Ag

RIPA

Tests spécifiques 2

FvW:Coll B
FvW:FVIII B
FvW:Gpla B
Multimères
FvW pp

Types 2

Génotypage

Selon recommandations

La maladie de Willebrand (5)

Par exemple:

NFS normale
Goupe A

Maladie de Willebrand type 1
probablement

Quick normal
TCA allongé
Fibrinogène normal
FVIII diminué

La quantité de protéine est diminuée
mais son activité sur les plaquettes et
le FVIII semble normale

TO Epi et ADP allongés
Antigène FvW diminué (25%)
Activité cofacteur de la ristocétine diminuée
Rco/Ag = 1
FVIII/Ag = 1

La maladie de Willebrand (6)

Par exemple:

Plaquettes (90 G/L)
Goupe A

Quick normal
TCA et FVIII normaux
Fibrinogène normal

TO Epi et ADP allongés
Antigène FvW normal
Activité cofacteur de la ristocétine diminué
Rco/Ag 0,6
CB/Ag 0,5
FVIII/Ag normal

RIPA anormal

Maladie de Willebrand type 2B probablement

La quantité de protéine est normale mais son activité sur les plaquettes et le collagène est diminuée

Le test RIPA est anormal

Complexes FvW/plaquettes éliminés

Multimères anormaux



La maladie de Willebrand (7)

Traitement de la maladie de Willebrand

Décision de traiter dépend de la symptomatologie et du contexte

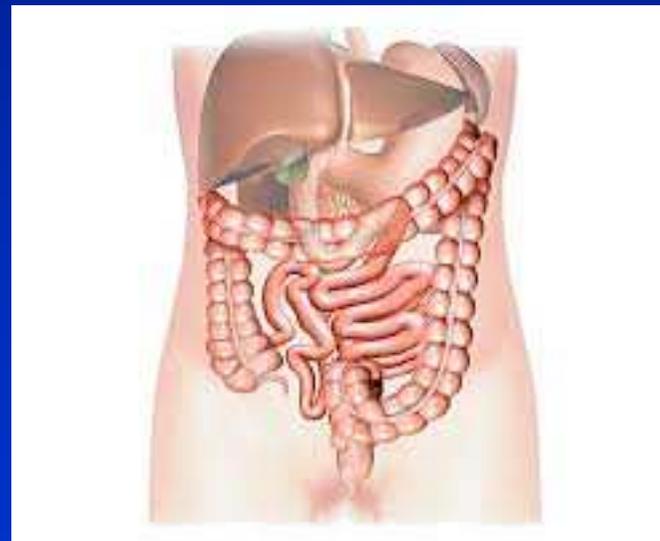
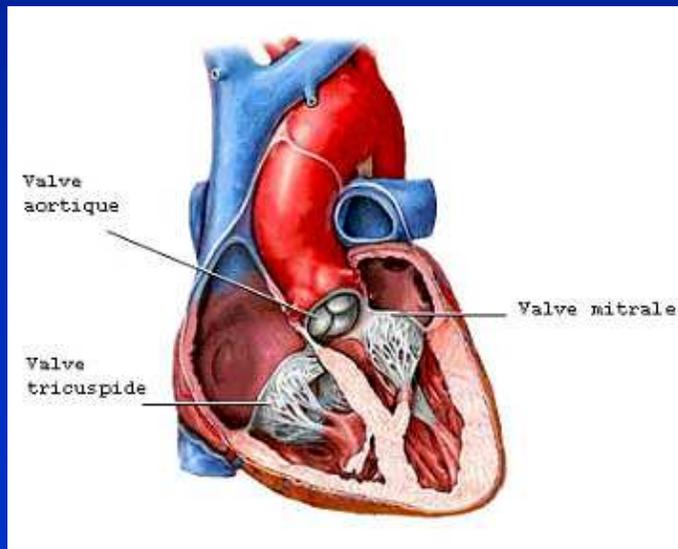
- Desmopressine (DDAVP ou *1-déamino-8-D-arginine vasopressine*)
 - induit la sécrétion du FvW endogène stocké dans les cell endo
 - variabilité de la réponse inter-individuelle
 - nécessité d'effectuer un test d'épreuve (« test au Minirin »)
 - peut être efficace dans le type 1 et 2N
 - contre indiquée dans le type 2B (thrombopénie)
 - effets secondaires vasomoteur et antidiurétique
- Concentré de facteur Willebrand
 - associé ou non au FVIII
 - actif dans tous les types de maladies de Willebrand
 - en pratique réservé aux cas hémorragiques
 - ou en cas de contre indication de la DDAVP

Exemple d'anomalie acquise du FvW

Syndrome de Heyde

Association

sténose aortique
hémorragies digestives
maladie de Willebrand 2A (IIA) acquise



Exemple d'anomalie acquise du FvW

Syndrome de Heyde

...l'explication fait malheureusement appel à la dynamique des fluides visqueux...

$$\tau = 4\eta Q/\pi r^3$$

- Les contraintes de cisaillement dans la sténose sont pathologiquement élevées
- Le FvW change de conformation et se déplie
- Le domaine A2 devient accessible à ADAMTS-13
- Le FvW est clivé et les plus haut poids moléculaires sont éliminés
- L'individu devient plus susceptible aux hémorragies
- et saigne sur des angiodysplasies digestives préexistantes

Pathologie par excès d'activité du FvW

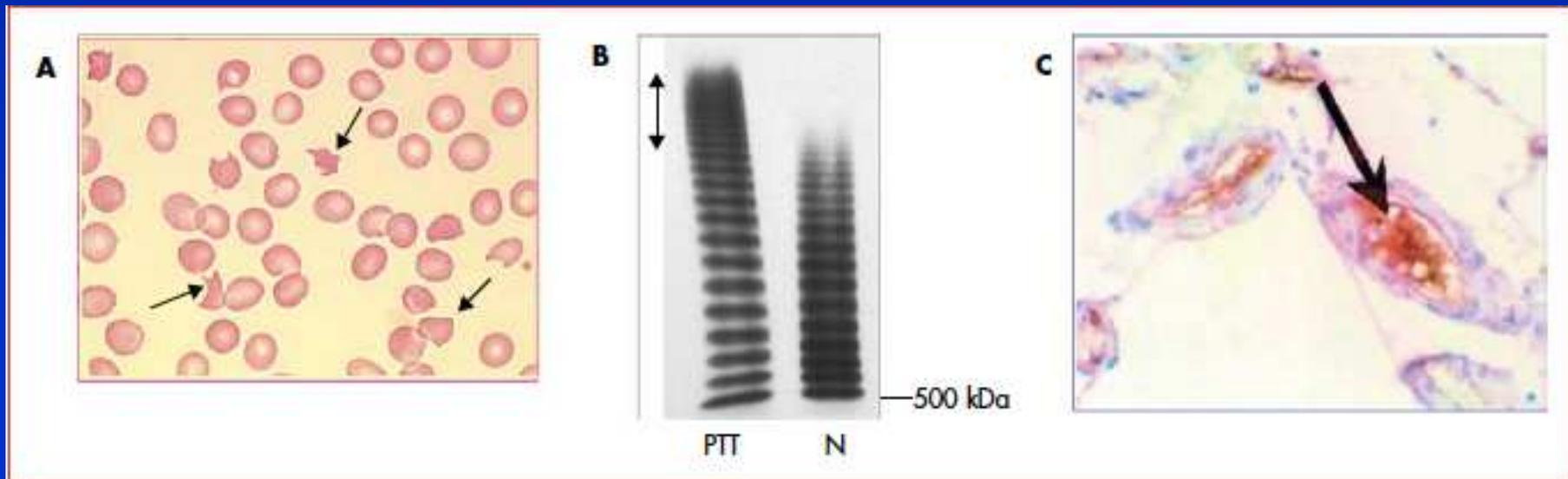
Le purpura thrombotique thrombocytopénique héréditaire ou *maladie d'Upshaw-Schulman* acquis ou *maladie de Moschcowitz*

- Déficit de l'activité ADAMTS-13 en raison d'un défaut de production/sécrétion (héréditaire) ou de la présence d'un auto-anticorps dirigé contre la protéase (acquis)
- Présence pathologique des multimères de très haut poids moléculaire du FvW (activité +++)

Pathologie par excès d'activité du FvW

Le purpura thrombotique thrombocytopénique héréditaire ou *maladie d'Upshaw-Schulman* acquis ou *maladie de Moschowitz*

- Provoque une microangiopathie thrombotique:
 - hémolyse intravasculaire avec schizocytes
 - thrombopénie
 - ischémie et défaillance d'organes (reins, SNC, coeur,...)



Le facteur von Willebrand

Conclusions et fin

Conclusions

Facteur de Willebrand → protéine complexe → évolution longue



Bombyx mori

Hémocytine

D, B, C, CK

FV, FVIII



Drosophila

Hémolectine

D, B, C, CK

FV, FVIII, Cpl



P. Falciparum

TRAP

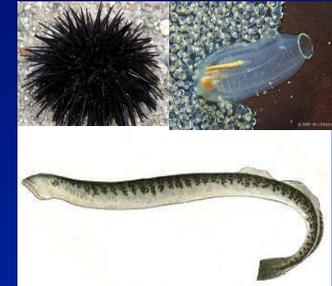
A



Hydra vulgaris

Collagène VI

A



Oursins de mer

Lamproie

Ascidie

Complement factor B-like protein

A



Domaines homologues présents dans d'autres protéines humaines (mucines,...), chez de nombreux vertébrés et invertébrés

Conclusions

Facteur de Willebrand

- protéine majeure de l'hémostase primaire (adhésion plaquettaire)
- rôle très important dans des conditions de cisaillement élevé
- protection du FVIII

Maladie de Willebrand

- Plusieurs types et sous-types
- Diagnostic parfois pas évident
- Gravité variable dépendante du contexte
- Non liée au sexe (chr12) contrairement à l'hémophilie A et B

Bibliographie

« La maladie de Willebrand »

Veyradier A.

Hématologie, volume 17 numéro 4 Juillet-Août 2011

« Molecular Evolution of Blood Clotting Factors with Special Reference to Fibrinogen and von Willebrand Factor »

Sadaaki Iwanaga

In *Recent Advances in Thrombosis and Hemostasis 2008*

Springer