



Référence document : Phy2	Rédigé par : Professeur Jean-François ABGRALL	Indice 0	Page 1 de 1
Titre du document : Physiologie de l'hémostase primaire			

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE

Professeur Jean-François ABGRALL



	Référence document : Phy2	Rédigé par : Professeur Jean-François ABGRALL	Indice 0	Page 2 de 2
Titre du document : Physiologie de l'hémostase primaire				

TABLE DES MATIERES

1. FACTEUR VON WILLEBRAND	3
1.1. Gène	3
1.2. Structure	3
1.3. Action	4
1.4. Inactivation	4

	Référence document : Phy2	Rédigé par : Professeur Jean-François ABGRALL	Indice 0	Page 3 de 3
Titre du document : Physiologie de l'hémostase primaire				

1. Facteur von Willebrand

Le facteur von Willebrand (vWF) est une glycoprotéine présente dans le plasma, les granules \square des plaquettes, les cellules endothéliales et le sous-endothélium. Le vWF a plusieurs fonctions :

- dans l'hémostase primaire : adhésion et agrégation plaquettaires,
- dans la coagulation : transport et protection du facteur VIII.

1.1. Gène

Le gène du vWF est très grand (180 kb), contient 52 exons, et est localisé au sommet du Bras court du chromosome 12 : 12p12-12pter. Un pseudogène non traduit existe sur le chromosome 22. Le gène n'est exprimé que dans les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. L'expression du vWF n'est pas identique dans tout le lit vasculaire.

Le produit du gène comporte 2813 résidus : le pré-pro-vWF. Le propeptide fait 741 aa, relargué pendant la biosynthèse, correspond au von Willebrand antigen II (vWAgII). Le vWAgII est présent dans le plasma et les plaquettes. Le vWF et le vWAgII sont formés de 4 domaines différents : A,B,C,D : [D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2].

Le domaine C1 contient la séquence RGD, site de reconnaissance pour les récepteurs de la superfamille des intégrines.

1.2. Structure

Le vWF est présent dans le plasma sous forme de multimères : l'unité la plus petite est le dimère fait de 2 sous-unités identiques contenant 2050 aa.

Le vWF contient 10-19 % de carbohydrates, correspondant à 22 chaînes au maximum : 10 O-linkées sur Ser ou Thr, et 12 N-linkées sur Asn. Le nombre maximum de sous-unités est estimé à 50 à 100. Le PM varie de 540 kDa à plusieurs millions de Da.

Le poids d'une sous-unité est d'environ 270 kDa.

Le vWF plaquettaire est constitué uniquement de sous-unités de 225 kDa (Dent, JCI, 1991 ;88 :774-782.).

Le degré de polymérisation dépend de la localisation anatomique du vWF : les multimères les plus grands sont présents dans les plaquettes et les cellules endothéliales, mais pas dans le plasma.

Le plasma normal contient une métalloprotéase qui clive le vWF entre Tyr842 et Met843, ce qui génère des multimères de PM différent.

La sécrétion du vWF de la cellule endothéliale se fait selon deux voies :


- la voie constitutive où le vWF est sécrété dès qu'il est synthétisé
- la voie régulée où le vWF est stocké (corps de Weibel-Palade) et sécrété après action de substances sécrétagogues (multimères de plus haut PM que l'autre voie)

Le vWF sécrété est sécrété vers la lumière vasculaire et vers le sous-endothélium.

Le vWF présent dans les plaquettes n'intervient dans l'hémostase qu'après activation plaquettaire et sécrétion.

Domaines du vWF :

- domaines interagissant avec la matrice extracellulaire : A1 et A3 : liaison au collagène ; A1 : liaison aussi à d'autres molécules adhésives ; site de liaison à l'héparine : dans la boucle Cys509-Cys695.
- Interaction avec Gp Iba : A1

	Référence document : Phy2	Rédigé par : Professeur Jean-François ABGRALL	Indice 0	Page 4 de 4
Titre du document : Physiologie de l'hémostase primaire				

- Interaction avec les récepteurs d'intégrines $\alpha_{Ib}\beta_3$ et $\alpha_v\beta_3$: la séquence RGD (Arg1744Gly1745Asp1746) est le site essentiel de liaison de $\alpha_{Ib}\beta_3$, et peut interagir avec $\alpha_v\beta_3$.
- Interaction avec le facteur VIII : région entre aa 1 et 272, avec rôle crucial pour aa 78-96.
- Interactions avec autres ligands : avec glycolipides sulfatés de la membrane cellulaire (plaquettes) : A1 ; liaison à la chaîne α fibrine (rôle important dans l'adhésion)

Concentration plasmatique : 5-10 mg/l.

1.3. Action

Le vWF a un rôle dans l'adhésion des plaquettes à hautes forces de cisaillement (shear rate), par exemple dans les capillaires où le shear rate est de l'ordre de 1700 s^{-1} .

La liaison initiale des plaquettes sur la paroi vasculaire lésée se fait entre le vWF immobilisé et GP Ib α : ceci freine les plaquettes, permettant les interactions médiées par les intégrines qui sont indispensables pour une adhésion irréversible.

Les intégrines les plus importantes pour l'adhésion stable des plaquettes et l'agrégation, à haut shear rate (artérioles), sont $\alpha_2\beta_1$ et $\alpha_{IIb}\beta_3$. Le récepteur $\alpha_{IIb}\beta_3$ est le récepteur-clé pour les protéines adhésives impliquées dans l'agrégation : fibrinogène et vWF. La seule fonction de $\alpha_2\beta_1$ est d'agir en concert avec GPIb α et $\alpha_{IIb}\beta_3$ pour promouvoir une adhésion stable et l'activation des plaquettes.

A faible shear rate (veines), l'interaction fibrinogène/ $\alpha_{IIb}\beta_3$ permet aux plaquettes de se lier entre-elles. En flux artériel, fibrinogène et vWF sont complémentaires et synergiques pour le développement d'un thrombus.

1.4. Inactivation