

LAM ET CATHEPSINE K

Pneumologue, le Pr. Sylvain MARCHAND-ADAM est Coordinateur du Centre de compétence des pathologies pulmonaires rares de Tours. Il dirige un projet de recherche « LAM – Cathepsine K (CAK) », auquel collabore Marion PRONOST, interne en pneumologie au CHRU de Tours.

L'association FLAM (Alain Mancel, président) soutient financièrement cette initiative.

Cette recherche a été présentée à l'association FLAM lors de sa réunion annuelle à Tours, le 18 juin 2022

La lymphangioliéiomyomatose (LAM) est une maladie rare caractérisée par une destruction kystique pulmonaire, des anomalies lymphatiques (lymphangiomes) et des tumeurs abdominales, comme les angiomyolipomes rénaux. Elle touche quasi exclusivement la femme en âge de procréer, de manière sporadique ou associée à une pathologie génétique, la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

Selon les recommandations européennes, le diagnostic de LAM repose sur des critères anatomo-pathologiques pulmonaires ou sur une combinaison de critères comprenant un aspect caractéristique ou compatible du scanner thoracique et des atteintes extra-pulmonaires. Le dosage sérique du VEGF-D, un facteur de prolifération lymphatique, est actuellement le seul biomarqueur diagnostique de la LAM.

La cathepsine K pourrait participer à la physiopathologie de la LAM. Il s'agit d'une protéinase principalement connue pour participer à l'ostéogénèse en promouvant la destruction osseuse par les ostéoclastes. Elle intervient également dans l'homéostasie pulmonaire. Dans la LAM, il a été observé que la cathepsine K est surexprimée au niveau des cellules musculaires lisses anormales des kystes pulmonaires. De même, il existe une surexpression de la cathepsine K dans les tumeurs de type angiomyolipome.

D'autre part, la LAM est associée à un risque plus important de fractures osseuses, en lien avec une ostéoporose, en comparaison à la population générale. L'activité de résorption osseuse de la cathepsine K dépend de la formation d'un complexe avec les chondroïtines sulfates qui régulent son activité de collagénase à l'origine notamment de la dégradation du collagène de type 1 en télopeptides N-terminal et C-terminal.

Enfin, la cystatine C est le plus puissant inhibiteur de la cathepsine K. C'est une protéine ubiquitaire retrouvée dans l'ensemble des fluides biologiques du corps humain. Son taux est augmenté dans les pathologies fibrosantes pulmonaires.

Nous émettons l'hypothèse que la cathepsine K intervient dans la physiopathologie de la LAM en participant à la destruction kystique pulmonaire, aux angiomyolipomes rénaux et à la dégradation osseuse. Le principal objectif de notre étude exploratrice est d'évaluer l'expression de la cathepsine K au cours de la LAM en comparant les taux protéiques urinaires de la cathepsine K et son activité chez des femmes atteintes de LAM à ceux de femmes volontaires ou témoins (atteintes de STB sans LAM). Il nous semble essentiel d'étudier également la régulation de l'activité de cette protéinase par le dosage de la cystatine C et des chondroïtines sulfates, mais également ces conséquences sur la résorption osseuse par le dosage des telopeptides N et C-terminal.

Nous souhaitons montrer par notre étude, qui sera réalisée au CHRU de Tours, que la cathepsine K intervient dans la physiopathologie de la LAM. Une augmentation des taux urinaires de la cathepsine K, de la cystatine C, des N-télopeptides de collagène de type 1 ou le taux sérique des chondroïtines sulfates pourrait servir de biomarqueurs diagnostiques ou d'activité de la LAM. Si les résultats sont prometteurs, nous étendrons l'étude au niveau national pour préciser l'intérêt dans la prise en charge des patients atteintes de LAM. Des inhibiteurs de la cathepsine K en cours de développement telle que MIV-711 pourrait être une nouvelle voie thérapeutique de la LAM.

Sylvain Marchand-Adam, *Coordinateur du Centre de compétence des pathologies pulmonaires rares de Tours*

Marion Pronost, *interne en pneumologie au CHRU de Tours*