

L'infusion intraportale de cellules souches mésenchymateuse hépatiques humaines chez le rat induit une altération transitoire du flux vasculaire : analyse par microscopie intravitale et anapathologique.

Coppin Louise, Stephenne Xavier, Van Der Smissen Patrick, Dollet Pierre-Edouard, Catherine Lombard, Sokal Etienne : Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

Contexte : Des études antérieures in vitro ont démontré que les cellules souches mésenchymateuses (MSC) hépatiques humaines possèdent une activité pro-coagulante (APC) due au facteur tissulaire qui peut être contrôlée en utilisant un cocktail anticoagulant, combinant de l'héparine et un inhibiteur de la thrombine. Ce cocktail anticoagulant pourrait diminuer l'implantation cellulaire.

Objectif : L'objectif principal de notre recherche est de contrôler l'APC induite par l'infusion cellulaire sans réduire l'implantation cellulaire. Pour cela, nous souhaitons étudier l'APC des MSCs hépatiques humaines et sa modulation par le cocktail anticoagulant ainsi que leur implantation dans un modèle in vivo murin.

Methodes: Cinquante millions de cellules/kg (MSCs hépatiques humaines fluorescentes) ont été infusées par voie intraportale à des rats Wistar avec (n=12) ou sans (n=13) cocktail anticoagulant. Du FITC-Dextran et du Hoechst ont été injectés par un cathéter fémoral pour visualiser la vascularisation hépatique et les noyaux cellulaires. Par microscopie intravitale (MIV) en temps réel et examen anatomo-pathologique; nous avons analysé la localisation et l'implantation cellulaire et les altérations vasculaires et tissulaires induites par l'infusion.

Résultats : Par MIV, nous avons observé que pendant la 1^{ère} heure, les cellules forment des agrégats dans les gros vaisseaux hépatiques, puis migrent dans les sinusoides, pour finalement être éliminées après 7jours. Après 24h d'importantes obstructions vasculaires hépatiques ont été observés dans les 2 groupes, régressant après 48h. Ces observations ont été confirmées par examen anatomo-pathologique. Après 24h les cellules infusées sont entourées par de large zones nécrotiques, comprenant 14.7% et 19.5% du tissu hépatique dans le groupe sans et avec anticoagulant. Cette nécrose régresse après 48h à 0.5% et 1.9%. L'utilisation des anticoagulants n'influence pas le taux de nécrose ($p>0.05$). Nous avons confirmé que le taux de cellules infusées diminue rapidement avec le temps, après 1h, 24h, 48h et 7jours nous retrouvons 1.3%, 0.3%, 0.07% et 0.03% des cellules infusées. Nous n'avons pas observé de différence dans le taux d'implantation entre les 2 groupe ($p>0.05$).

Conclusion: L'infusion intraportale de MSCs hépatiques humaines chez le rat induit une altération transitoire du flux hépatique après 24h. Ceci peut s'expliquer par une obstruction transitoire des vaisseaux du système porte par les MSCs hépatiques, associée à une activation de la coagulation par le facteur tissulaire cellulaire et une éventuelle réaction due à la xénotransplantation. Les anticoagulants ne semblent ni empêcher l'obstruction des vaisseaux, ni empêcher la nécrose vasculaire transitoire associée.