



Le risque thrombogène induit par l'infusion portale de cellules souches mésenchymateuse hépatiques humaines chez le rat Wistar peut être contrôlé par un cocktail d'anticoagulants, comprenant l'héparine et la bivalirudine.

Coppin Louise, Rozzi Milena, Komuta Mina, Horman Sandrine, Sokal Etienne, Stephenne Xavier; IREC, Université Catholique de Louvain

Contexte : La thérapie cellulaire par cellules souches mésenchymateuse (MSC) est un traitement en plein essor. Cependant les MSCs présentent une activité procoagulante (APC) induisant un risque thrombogène chez les patients receveurs. Ce risque résulte d'une activation de la cascade de coagulation, initié par le Facteur Tissulaire (FT), conduisant in vitro à une production de complexe thrombine-antithrombine (TAT), de fibrine et une consommation de plaquettes. L'APC des MSCs hépatiques humaines peut être contrôlée in vitro par un cocktail d'anticoagulants, comprenant un activateur de l'antithrombine (Héparine) et un inhibiteur de la thrombine (Bivalirudine).

Objectif : L'objectif principal est de réduire le risque thrombogène induit par l'infusion cellulaire chez les patients receveurs. Pour cela nous étudions in vivo l'APC des MSCs hépatiques humaines et l'effet du cocktail anticoagulant sur celle-ci.

Méthodes : Différentes doses de MSCs hépatiques humaines (50, 12.5 et 5 million cellules/kg) ont été infusés par voie intraportale à des rats Wistar avec ou sans cocktail anticoagulant (n=3 par condition). Du PBS a été administré au groupe contrôle. Des prélèvements sanguins ont été réalisés avant et 1 heure après l'infusion, au sacrifice. Par un système d'imagerie digitale, Visiopharm et TissuelA, nous avons analysé la présence de fibrine et des cellules sur des coupes sériées hépatiques.

Résultats : L'infusion cellulaire de 50 millions cellules/kg tend à induire après 1heure une consommation plaquettaire avec production du complexe TAT, absent dans le groupe contrôle (PBS). L'anticoagulation a tendance à réduire cette chute de plaquettes, de $70\% \pm 24$ à $18\% \pm 7$. L'infusion de 12.5×10^6 cellules/kg tend à diminuer la chute plaquettaire et la production du TAT, et à être absente avec l'administration d'anticoagulation. L'infusion de 5×10^6 cellules/kg n'induit pas de chute plaquettaire ou de production du TAT. L'infusion de 50 et 12.5×10^6 cellules/kg a induit une production de fibrine entourant les ADHLSCs dans les veines portes (VP). L'anticoagulant diminue significativement ($p < 0.01$) cette production de fibrine de $85\% \pm 8$ à $29\% \pm 10$, non influencée par le dosage cellulaire. De nouvelles expériences seront effectuées pour augmenter le nombre de rat par condition et obtenir des valeurs statistiquement significatives.

Conclusion : L'infusion intraportale de MSCs hépatiques humaines active la cascade de coagulation in vivo 1 heure après infusion. Cependant en utilisant des dosages cellulaires plus faibles et/ou un cocktail anticoagulant, héparine et bivalirudine, le risque thrombogène peut être contrôlé.