

Procédé de préparation, contrôles de qualité et spécifications des immunosélections CD34+ : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Boris Calmels¹, Éric Gautier², Alessandra Magnani³, Élisabeth Magrin³, Anne-Claire Mamez⁴, Alix Vaissière⁵, Ibrahim Yakoub-Agha⁶, Étienne Baudoux⁷

Reçu le 3 mars 2020

Accepté le 22 juin 2020

Disponible sur internet le :

1. Centre de thérapie cellulaire, institut Paoli-Calmettes, 13009 Marseille, France
2. EFS Île-de-France, unité d'ingénierie et de thérapie cellulaire, 94017 Créteil, France
3. Hôpital Necker-Enfants Malades, laboratoire de thérapie cellulaire génique, 75015 Paris, France
4. Hôpitaux universitaires de Genève, laboratoire de thérapie cellulaire, 1211 Genève, Suisse
5. CHU de Lille, plateforme de biothérapies, 59000 Lille, France
6. Université de Lille, CHU de Lille, Infinite, U1286, Inserm, 59000 Lille, France
7. CHU de Liège, thérapie cellulaire, 4000 Liège, Belgique

Correspondance :

Étienne Baudoux, CHU de Liège, thérapie cellulaire, 4000 Liège, Belgique.
e.baudoux@chuliege.be

Mots clés

Allogreffe de cellules
souches hématopoïétiques
Immunosélection CD34+
Boost CD34+

■ Résumé

L'immunosélection CD34+ consiste à isoler, le plus fréquemment à partir d'un prélèvement d'aphérese chez un donneur préalablement mobilisé, les progéniteurs hématopoïétiques CD34+ des autres cellules mononucléées et, notamment, des populations d'effecteurs immuns matures. Cette préparation de thérapie cellulaire est principalement destinée aux rares cas de bi- ou tri-cytopenies sévères symptomatiques persistantes post-allogreffe (environ 2 % des patients allogreffés en France), afin de permettre une reconstitution de l'hématopoïèse tout en limitant le risque de survenue de GvHD. Cette technique d'immunosélection, complexe mais robuste, conduit à l'obtention d'un produit cellulaire dont les caractéristiques et spécifications, basées sur des contrôles qualité mis en œuvre tout au long du procédé, font l'objet de ces recommandations.

Keywords

Allogeneic transplantation
CD34 selection
Boost

■ Summary

CD34+ cell selection methods, quality controls and expected results: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

CD34+ immunomagnetic positive selection allows for CD34+ hematopoietic progenitors separation from CD3+ lymphocytes subsets, usually from an apheresis product collected from a

previously mobilized donor. This T-cell depleted stem cell graft is primarily intended for rare cases (around 2% of allotransplanted patients in France) of severe, persistent, symptomatic bi- or tri-cytopenia post-allotransplantation, in order to allow for hematologic reconstitution without increasing the risk of GvHD occurrence. Although semi-manual and complex, the process is of sufficient robustness to consistently generate a cellular product with distinctive features and specifications, based on iterative in-process quality controls, that are discussed within these guidelines.

Questions posées

Les questions posées sont :

- quelles sont les techniques disponibles et mises en œuvre ? ;
- quelles sont les sources cellulaires utilisables ? ;
- quels sont les résultats obtenus sur le produit cellulaire après immunosélection ? ;
- quelles sont les méthodes de contrôle qualité utilisées ? ;
- quelles sont les spécifications attendues/recommandées sur le produit fini ? ;
- quels sont les problèmes techniques rencontrés au décours de l'immunosélection ?

État actuel de la question

L'immunosélection CD34+ consiste à séparer, dans la majorité des cas, à partir d'un prélèvement d'aphérèse sur un donneur préalablement mobilisé, la population des progéniteurs hématopoïétiques CD34+ des autres cellules mononucléées et, notamment, des populations d'effecteurs immuns matures assurant ainsi, entre autres, une déplétion lymphocytaire T. Les indications cliniques sont assez rares (entre 30 et 50 immunosélections ou *boost* CD34+ réalisées chaque année, en France, pour environ 1900 patients allogreffés en 2018) mais bien définies [1] et visent principalement à la reconstitution d'une hématopoïèse normale dans les rares cas de bi- ou tri-cytopenies sévères symptomatiques persistantes post-allogreffe, tout en limitant le risque de survenue de GvHD (*Graft versus Host Disease*). Plus rarement, en pédiatrie essentiellement, la T-déplétion d'un prélèvement de CSSP allogénique peut être indiquée en situation apparentée haplo-identique. En l'état actuel de la réglementation, l'immunosélection des cellules CD34+ dans cette indication représente une modification non substantielle du produit cellulaire collecté conduisant à la production d'une préparation de thérapie cellulaire allogénique. La technique d'immunosélection repose sur l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-CD34 de grade clinique couplé à une bille magnétique. À ce jour, le seul automate de grade clinique commercialisé pour la purification des progéniteurs CD34+ est le dispositif médical CliniMACS Plus (Miltenyi Biotec). L'automate CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec) offre des possibilités techniques élargies, mais sa validation pour la sélection des cellules CD34+ est en attente.

La qualité du produit fini (fraction CD34+) dépend ainsi principalement de la richesse en progéniteurs CD34+ et de l'origine du produit cellulaire de départ. Les techniques de contrôle qualité mises en œuvre aux différentes étapes du procédé d'immunosélection servent à définir des spécifications sur le produit fini qui permettent de s'assurer, d'une part, de l'efficacité de la déplétion lymphocytaire et, d'autre part, de la récupération des progéniteurs CD34+.

Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [2].

Analyse bibliographique

L'analyse des études publiées mentionnant l'utilisation du CliniMACS Plus [3-21], présentée dans le *tableau 1*, met en évidence les éléments suivants :

- la source cellulaire la plus couramment utilisée pour l'immunosélection CD34+ est le prélèvement par apherèse, après un traitement de mobilisation, de cellules souches hématopoïétiques (CSH) du sang périphérique (CSSP) ;
- la quantité de progéniteurs CD34+ dans le produit fini dépend de l'origine des CSH (sang périphérique ou moelle osseuse) et du type de régime de mobilisation pour les CSH prélevées par apherèse (rhG-CSF vs Plerixafor) ;
- l'efficacité d'immunosélection est homogène, avec une déplétion lymphocytaire très significative (≥ 2 log), qui s'accompagne d'une perte incompressible en progéniteurs CD34+, de l'ordre de 30-40 %.

Données de l'enquête auprès des unités de thérapie cellulaire francophones

En complément des données de la littérature, un questionnaire a été adressé aux centres francophones affiliés à la SFGM-TC : vingt centres ont répondu. Les indications rapportées pour la mise en œuvre d'une immunosélection CD34+ sont majoritairement des *boost* (injection d'une fraction CD34+ immunosélectionnée pour des bi- ou tri-cytopenies sévères symptomatiques après échec ou impossibilité de modulation de l'immunosuppression) [1], mais il existe d'autres indications, plus rares, telles que les greffes apparentées haplo-identiques ou certains protocoles de recherche clinique.

Douze des vingt unités de thérapie cellulaire (UTC) disposent des autorisations et équipements requis pour effectuer des

Procédé de préparation, contrôles de qualité et spécifications des immunosélections CD34+ : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

TABLEAU I

Données relatives à la composition du produit fini issues des principales publications mentionnant la mise en œuvre d'une immunosélection CD34+

Automate	Source de CSH	Nombre de patients	CD34 ⁺ 10 ⁶ /kg dans le produit fini	CD3 ⁺ 10 ⁴ /kg dans le produit fini	Récupération CD34 ⁺	Centre	Références
CliniMACS Plus	CSSP	39	1,5 [0,4-5,5]	0,2 ¹ [0,1-2,3]	57 % [21-89 %]	Marseille, France	[3]
CliniMACS Plus ²	MO, CSSP ³	10	4,8 [2,9-8,0]	0,1 [0,03-0,2]	nd	Paris, France	[4]
CliniMACS Plus	CSSP	12 ⁴	25 [3,3-116]	0,8 [0,3-4,9]	nd	Cincinnati, USA	[5]
CliniMACS Plus	CSSP	50 ⁴	3,15 [0,7-27,9]	0,2 [0,01-2,3]	nd	Tübingen, Allemagne	[6]
CliniMACS Plus ⁵ , Isolex ⁶	CSSP	241	7,7 [1,6-28,6]	0,2 [0,03-3,7]	nd	New York, USA	[7]
CliniMACS Plus	CSSP	18	10,9 ⁷ 3,1 ⁸	nd	66 % ⁷ 69 % ⁸	Saint Louis, USA	[8]
		8 ⁹	1		28 %		
CliniMACS Plus	CSSP	25	429 ¹⁰ ±262	17 ¹¹ ±17	65 % ±16 %	Bethesda, USA	[9]
CliniMACS Prodigy		11	342 ¹⁰ ±177	113 ¹¹ ±61	51 % ±8 %		
CliniMACS Plus	CSSP	nd	293 ¹⁰	31,8 ¹¹	72 % ±3 %	Francfort, Allemagne	[10]
CliniMACS Prodigy		9	342 ¹⁰	94,4 ¹¹	74 % ±13 %		
CliniMACS Plus	CSSP	20	4,6 [1,1,6-9]	0,2 [0,04-0,6]	56 %	Tübingen, Allemagne	[11]
CliniMACS Plus	CSSP	18	4,9 [1,2,2-13]	1,1 [0,2-8,4]	nd	Copenhague, Danemark	[12]
CliniMACS Plus	CSSP	41	3,45 [0,05-22,5]	0,6 [0,25-1,0]	nd	Gène, Milan, Italie	[13]
CliniMACS Plus	CSSP	32	3,4 [0,9-8,3]	0,9 [0,2-7,0]	nd	Hambourg, Allemagne Marseille, France	[14]
CliniMACS Plus	CSSP	44	8,8	1,5	65 % [30-126 %]	Multicentrique, USA	[15]
CliniMACS Plus	CSSP	21 ¹²	8,8 [2,1-30]	7,6 [5,7-35,0]	nd	Madrid, Espagne	[16]
		26 ¹³	5,3 [1,5-39,9]	1,2 [0,15-30,0]			
CliniMACS Plus	CSSP	19	2,6 [0,7-31,4]	nd	nd	Gène, Milan, Italie	[17]
CliniMACS Plus	CSSP	102	8 [1,3-18]	1,3 [0,2-6,6]	nd	Ulm, Allemagne	[18]
CliniMACS Plus	CSSP	32	7,8 [4,7-17,0]	nd	60 % [46-72 %]	Essen, Allemagne	[19]

TABLEAU I (Suite).

Automate	Source de CSH	Nombre de patients	CD34 ⁺ 10 ⁶ /kg dans le produit fini	CD3 ⁺ 10 ⁴ /kg dans le produit fini	Récupération CD34 ⁺	Centre	Références
CliniMACS Plus	CSSP	28	7,1 [2,8,8-18]	nd	70 % [47-87 %]	Mainz, Allemagne	[20]
CliniMACS Plus	CSSP	16	5,1 [0,2-26,5]	nd	52 % [15-146 %]	Multicentrique, Europe	[21]

nd : non disponible.

¹Chiffres publiés dans l'erratum.

²Non précisé dans l'article.

³8 CSSP, 2 MO.

⁴Patients pédiatriques.

⁵n = 171.

⁶n = 70, automate retiré du marché en 2005.

⁷rhg-CSF + plerixafor.

⁸rhg-CSF.

⁹Décongelées.

¹⁰10⁶ et non 10⁶/kg.

¹¹10⁴ et non 10⁴/kg.

¹²HLA-mismatched.

¹³HLA-matched.

immunosélections et autres UTC (huit sur les 20 ayant répondu à l'enquête) adressent, lorsque l'indication se présente, le produit cellulaire prélevé à une UTC autorisée. Le nombre médian d'immunosélections LCD34+ effectuées par UTC est de trois par an entre 2016 et 2018 (ce qui correspond à deux ou 3 patients, un donneur « mauvais mobilisateur » pouvant être prélevé deux fois, entraînant la mise en œuvre de deux immunosélections consécutives). Seuls trois centres déclarent une activité plus importante, liée, soit à la réalisation d'immunosélections pour d'autres UTC, soit à la mise en œuvre de protocoles cliniques particuliers (thérapie génique, par exemple).

Corroborant les données de la littérature, la majorité des centres francophones effectuent les immunosélections exclusivement à partir de CSH du sang périphérique (n = 13), et une minorité à partir de CSH de moelle osseuse (n = 6) ou de produits cellulaires cryopréservés (n = 2).

Parmi les douze centres effectuant des immunosélections, sept réalisent le prélèvement des CSH la veille de l'immunosélection, quatre le jour même et un indifféremment ; les 8 centres qui prélèvent les CSH la veille les conservent jusqu'au lendemain entre +4 °C et +10 °C.

Quatre des douze centres réalisent des contrôles de qualité sur le produit cellulaire de départ et sur le produit fini, huit UTC effectuent en sus des contrôles sur des produits intermédiaires, *in process* (durant le procédé d'immunosélection).

La nature des contrôles de qualité réalisés sur le produit fini par les douze centres effectuant des immunosélections CD34+ sont représentés sur la [figure 1](#). Tous les centres réalisent la quantification des progéniteurs CD34+, des lymphocytes CD3+, ainsi que la viabilité des progéniteurs CD34+ ; certains centres effectuent en plus la quantification des lymphocytes B CD19+ et des tests clonogéniques (CFU).

Ces contrôles de qualité permettent, outre la quantification des progéniteurs purifiés et des lymphocytes T résiduels, la détermination de deux indicateurs indispensables à la surveillance de l'efficacité du procédé d'immunosélection : le rendement de récupération en progéniteurs CD34+ et le logarithme de déplétion lymphocytaire T (CD3+).

Les contrôles de qualité effectués sur le produit de départ et sur le produit fini permettent d'établir des spécifications relatives, d'une part, à la qualité du produit fini et, d'autre part, à l'efficacité du procédé. Ces spécifications, propres à chaque centre (voir détails dans le [tableau II](#)), sont les suivantes :

- une quantité de progéniteurs CD34+ comprise entre 1 et 5.10e6/kg, avec une viabilité de 70-90 % ;
- une quantité résiduelle maximale de lymphocytes CD3+ comprise entre 0,5 et 5.10e4/kg ;
- un logarithme de déplétion lymphocytaire T (CD3+) de 2 à 3 log ;
- un rendement de récupération en progéniteurs CD34+ de l'ordre de 50 % à 80 %.

La majorité des centres (neuf sur douze) procèdent à un remplacement du tampon d'immunosélection (PBS-EDTA) avant injection, soit par de l'albumine 4 % (n = 8), soit par une solution macromoléculaire (n = 1).

Le produit fini, enrichi en cellules CD34+ (fraction CD34+) est le plus souvent injecté dans les suites immédiates de l'immunosélection (huit centres sur douze), mais peut être cryopréservé en totalité ou en partie (quatre centres).

Enfin, la fraction déplétée en progéniteurs CD34+, (fraction CD34-) peut être cryopréservée (sept centres sur douze), essentiellement à visée d'injection de lymphocytes du donneur (DLI) ultérieure.

Contrôles de qualité réalisés sur le produit fini par les UTC

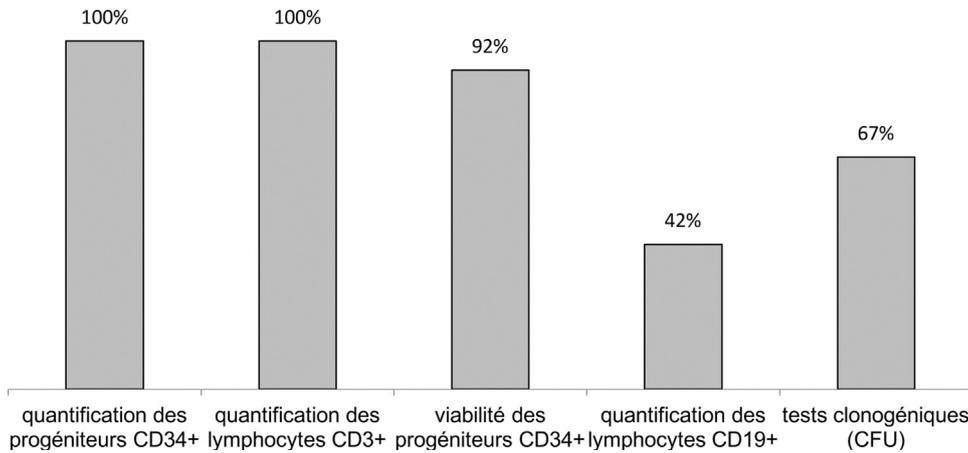


FIGURE 1
Pourcentage de réalisation des différents types de contrôles de qualité sur le produit fini (fraction CD34+) par les 12 UTC francophones ayant répondu à l'enquête et réalisant des immunosélections CD34+

Les problèmes techniques sont rares, sous réserve que les préconisations du fabricant soient respectées. Ils sont principalement liés à la qualité ou au délai de traitement du produit cellulaire de départ.

Les données de la littérature, ainsi que celles collectées auprès de vingt centres francophones, montrent que les résultats obtenus avec le CliniMACS Plus sont homogènes et reproductibles.

Recommandations de l'atelier

Produit de départ

Les CSSP représentent la source cellulaire idéale pour la mise en œuvre de l'immunosélection CD34+, sous réserve de disposer d'un produit d'aphérèse de qualité, avec un hémocrite inférieur ou égal à 2 %, et de procéder à l'immunosélection dans les 24 heures qui suivent la fin du prélèvement.

TABLEAU II

Détail des spécifications sur le produit fini des 12 centres francophones ayant répondu à l'enquête et réalisant des immunosélections CD34+

Centre	Spécifications sur le produit fini			Spécifications techniques	
	CD34 ⁺ 10 ⁶ /kg	CD3 ⁺ 10 ⁴ /kg	Viabilité CD34 ⁺	Récupération CD34 ⁺	Déplétion CD3 ⁺
1	ns	ns	> 85 %	> 50 %	> 3 log
2	> 2,0	< 100	≥ 90 %	≥ 50 %	≥ 3 log
3	> 5,0	3	80 %	50 %	ns
4	5,0	ns	80 %	ns	ns
5	ns	< 5	ns	> 50 %	ns
6	> 1,0	< 1	> 90 %	> 50 %	> 3 log
7	≥ 3,0	≤ 2	≥ 70 %	ns	ns
8	1,5	< 0,5	80 %	ns	ns
9	> 2,0	< 2	ns	≥ 50 %	≥ 3 log
10	> 2,5	ns	> 90 % ¹	> 80 %	≥ 2 log
11	> 2,0	< 2	> 70 %	ns	ns
12	ns	ns	ns	ns	ns

ns : non spécifié.
¹70 % si décongelé.

L'immunosélection CD34+ étant réalisée sur un automate, il est essentiel de respecter les préconisations du fabricant, et particulièrement celles relatives aux quantités cellulaires de départ en fonction du type de colonne et de la quantité d'anticorps à utiliser.

La réalisation d'une immunosélection à partir d'un prélèvement médullaire est techniquement réalisable mais exigera une étape préalable de concentration des cellules mononucléées et d'élimination des érythrocytes du produit collecté sur séparateur semi-automatisé de type Spectra Optia, afin d'obtenir un produit cellulaire intermédiaire déplété en érythrocytes qui constituera le produit de départ pour l'immunosélection CD34+. La mise en œuvre de l'immunosélection à partir de produits cellulaires décongelés n'est pas recommandée, y compris par le fabricant, en raison du risque élevé de colmatage de la colonne par les débris cellulaires, avec comme conséquence des rendements cellulaires médiocres [8].

Lorsque le prélèvement cellulaire a lieu la veille de l'immunosélection, il est recommandé, suivant les préconisations des agences (recommandations ANSM d'octobre 2012) et les pratiques des centres, de conserver les prélèvements à +4-+10 °C, et ce, malgré les recommandations du fabricant de stocker les prélèvements à +18-+24 °C. Plus généralement, il est essentiel de réduire au minimum le délai entre la fin du prélèvement et l'initiation de l'immunosélection, et de systématiquement conserver et transporter le prélèvement cellulaire entre +4 °C et +10 °C, conformément aux recommandations ANSM d'octobre 2012.

Produit fini (fraction CD34+)

À l'issue de l'immunosélection, les progéniteurs CD34+ sont en suspension dans un tampon à base de PBS, contenant de l'EDTA. Cette solution n'étant pas autorisée pour l'injection, il sera nécessaire de resuspendre les cellules dans une solution injectable de type albumine 4 % ou HES. La fraction CD34+ ainsi obtenue doit être conservée et transportée à +4-10 °C et injectée dans les meilleurs délais, idéalement dans les 4 heures après resuspension. Cette fraction CD34+ est cependant stable

jusqu'à 72 heures à +4-10 °C [10]. La cryopréservation de la fraction CD34+ est possible [15].

Contrôles de qualité

Compte tenu du coût et de la complexité du procédé d'immunosélection, il est recommandé, d'une part, de mettre en place des contrôles qualité *in process* (vérification de la perte cellulaire post-centrifugation, par exemple) et, d'autre part, d'utiliser des techniques de cytométrie validées, incluant un marqueur de viabilité, ainsi qu'une détermination de la limite de quantification des lymphocytes CD3+ en raison de la faible quantité de lymphocytes dans la fraction immunosélectionnée CD34+.

Il est recommandé de réaliser *a minima* :

- sur le produit de départ, avant toute manipulation : une numération CNT et formule leucocytaire avec quantification des populations CD45+, CD34+ et CD3+ viables et viabilité des progéniteurs CD34+ ;
- sur le produit fini (fraction CD34+) : une numération CNT avec quantification des populations CD34+ et CD3+ viables, viabilité des progéniteurs CD34+, ainsi qu'un contrôle microbiologique ;
- sur la fraction CD34- : une numération CNT (en cas de rendement hors spécifications ou de conservation pour DLI ultérieure, une quantification des populations CD34+ et/ou CD3+ pourront être considérées).

La réalisation de CFU peut être envisagée si le produit cellulaire de départ présente des caractéristiques susceptibles de compromettre la fonctionnalité des progéniteurs CD34+ (produit décongelé, viabilité faible...).

Spécifications du produit fini

Compte tenu de la finalité de l'immunosélection, la quantification des lymphocytes CD3+ résiduels et des progéniteurs CD34+ sont des critères essentiels de caractérisation du produit fini (tableau III).

En cas de dépassement du seuil de lymphocytes CD3+ résiduels dans le produit fini, une concertation avec l'équipe médicale en charge du patient permettra de définir la conduite à tenir (injection d'une fraction du greffon, par exemple).

TABLEAU III

Recommandations relatives aux spécifications sur le produit fini et aux spécifications techniques

	Spécifications sur le produit fini			Spécifications techniques	
	CD34+ 10 ⁶ /kg	CD3+ 10 ⁴ /kg	Viabilité CD34+	Récupération CD34+	Déplétion CD3+
	≥ 2 ¹	2 à 5 ^{2,3}	> 80 %	≥ 50 % ⁴	≥ 3 log
Critère libérateur	Non	Oui	Non	Non	Non

¹En fonction des caractéristiques du produit de départ et de l'indication.

²En concertation avec l'équipe médicale en charge du patient et en fonction de l'indication.

³Un seuil à 0,5.10⁴/kg est en général retenu en contexte de greffe haplo-identique.

⁴Calculé, soit à partir de la numération réalisée sur le produit avant toute manipulation, soit sur le produit intermédiaire après déplaquettisation.

Procédé de préparation, contrôles de qualité et spécifications des immunosélections CD34+ : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

L'efficacité du procédé d'immunosélection est, quant à elle, validée par des indicateurs tels que le rendement de récupération des cellules CD34+ et le logarithme de déplétion en lymphocytes CD3+.

Questions résiduelles

L'élimination du tampon PBS-EDTA après immunosélection entraîne une perte cellulaire notable ainsi qu'un risque de contamination, et peut faire l'objet d'une évaluation bénéfique risque au cas par cas avec l'équipe clinique.

À ce jour, tous les centres français utilisent le CliniMACS Plus pour l'immunosélection CD34+ et automate, sur le marché depuis bientôt 25 ans, sera à terme remplacé par son successeur plus automatisé, le CliniMACS Prodigy, comme en témoignent de

récentes publications [9,10]. La validation du procédé d'immunosélection CD34+ . Csur ce nouvel automate pose cependant de multiples problèmes, à la fois techniques (difficulté, voire impossibilité, d'obtention de CSH non cryopréservées) et financiers (coût élevé des réactifs d'immunosélection) qui risquent de compromettre sa mise en œuvre : une concertation entre agences réglementaires, fabricant et utilisateurs sera nécessaire afin de permettre à cette technologie d'évoluer.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

la SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leur soutien financier qui ont permis la réussite de cette dixième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : BIOTEST, CELGENE, CHUGAI, GILEAD, INCYTE, JANSSEN, JAZZ PHARMACEUTICALS, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NOVARTIS, OCTAPHARMA, SANOFI.

ANNEXE 1

Recommandations ANSM concernant le transport des CSH et des CMN (octobre 2012)

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1399ac81a9b19e90a3e547598c3d961f.pdf.

CliniMACS user manual for the CD34 reagent system

<https://www.miltenyibiotec.com/upload/assets/IM0021158.PDF>.

Références

- [1] Cornillon J, Sicre de Fontbrune F, Chantepie S, Coiteux V, Gauthier J, Masouridi-Levrat S, et al. Management of graft failure and erythroblastopenia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Bull Cancer 2016;103(11S):S248–54.
- [2] Tipton R, Yakoub-Agha I. How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers? Bull Cancer 2016;103(11S):S193–7.
- [3] Velier M, Granata A, Bramanti S, Calmels B, Furst S, Legrand F, et al. A matched-pair analysis reveals marginally reduced CD34+ cell mobilization on second occasion in 27 related donors who underwent peripheral blood stem cell collection twice at the same institution. Transfusion 2019;59(11):3442–7.
- [4] Mohty R, Brissot E, Battipaglia G, Ruggeri A, Sestili S, Mediavilla C, et al. CD34. Curr Res Transl Med 2019;67(3):112–4.
- [5] Chandra S, Bleasing JJ, Jordan MB, Grimley MS, Khandelwal P, Davies SM, et al. Post-Transplant CD34. Biol Blood Marrow Transplant 2018;24(7):1527–9.
- [6] Mainardi C, Ebinger M, Enkel S, Feuchtinger T, Teltschik HM, Eyrich M, et al. CD34. Br J Haematol 2018;180(1):90–9.
- [7] Barba P, Hilden P, Devlin SM, Maloy M, Dierov D, Nieves J, et al. Ex Vivo CD34. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(3):452–8.
- [8] Ghobadi A, Fiala MA, Ramsingh G, Gao F, Abboud CN, Stockerl-Goldstein K, et al. Fresh or Cryopreserved CD34. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(7):1072–7.
- [9] Stroncek DF, Tran M, Frodigh SE, David-Ocampo V, Ren J, Laroche A, et al. Preliminary evaluation of a highly automated instrument for the selection of CD34+ cells from mobilized peripheral blood stem cell concentrates. Transfusion 2016;56(2):511–7.
- [10] Spohn G, Wiercinska E, Karpova D, Bunos M, Hümmel C, Wingenfeld E, et al. Automated CD34+ cell isolation of peripheral blood stem cell apheresis product. Cytotherapy 2015;17(10):1465–71.
- [11] Haen SP, Schumm M, Faul C, Kanz L, Bethge WA, Vogel W. Poor graft function can be durably and safely improved by CD34 ± selected stem cell boosts after allogeneic unrelated matched or mismatched hematopoietic cell transplantation. J Cancer Res Clin Oncol 2015;141(12):2241–51.
- [12] Askaa B, Fischer-Nielsen A, Vindeløv L, Haastруп EK, Sengeløv H. Treatment of poor graft function after allogeneic hematopoietic cell transplantation with a booster of CD34-selected cells infused without conditioning. Bone Marrow Transplant 2014;49(5):720–1.
- [13] Stasia A, Ghiso A, Galaverna F, Raiola AM, Gualandi F, Luchetti S, et al. CD34 selected cells for the treatment of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(9):1440–3.
- [14] Klyuchnikov E, El-Cheikh J, Sputtek A, Lioznov M, Calmels B, Furst S, et al. CD34 (+)-selected stem cell boost without further conditioning for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(3):382–6.
- [15] Keever-Taylor CA, Devine SM, Soiffer RJ, Mendizabal A, Carter S, Pasquini MC, et al. Characteristics of CliniMACS® System CD34-enriched T cell-depleted grafts in a multicenter trial for acute myeloid leukemia-Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) protocol 0303. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(5):690–7.
- [16] Gonzalez-Vicent M, Perez A, Abad L, Sevilla J, Ramirez M, Diaz MA. Graft manipulation and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from mismatched unrelated and mismatched/haploidentical related donors in pediatric leukemia patients. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32(3):e85–90.
- [17] Larocca A, Piaggio G, Podestà M, Pitto A, Bruno B, Di Grazia C, et al. Boost of CD34 ± selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplantation. Haematologica 2006;91(7):935–40.
- [18] Ringhoffer M, Wiesneth M, Harsdorf S, Schlenk RF, Schmitt A, Reinhardt PP, et al. CD34 cell selection of peripheral blood progenitor cells using the CliniMACS device for allogeneic transplantation: clinical results in 102 patients. Br J Haematol 2004;126(4):527–35.
- [19] Elmaagacli AH, Peceny R, Steckel N, Trenschel R, Ottinger H, Grosse-Wilde H, et al. Outcome of transplantation of highly purified peripheral blood CD34+ cells with T-cell add-back compared with unmanipulated bone marrow or peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling donors in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia. Blood 2003;101(2):446–53.
- [20] Després D, Flohr T, Uppenkamp M, Baldus M, Hoffmann M, Huber C, et al. CD34+ cell enrichment for autologous peripheral blood stem cell transplantation by use of the CliniMACS device. J Hematother Stem Cell Res 2000;9(4):557–64.
- [21] Richel DJ, Johnsen HE, Canon J, Guillaume T, Schaafsma MR, Schenkeveld C, et al. Highly purified CD34+ cells isolated using magnetically activated cell selection provide rapid engraftment following high-dose chemotherapy in breast cancer patients. Bone Marrow Transplant 2000;25(3):243–9.