2023
22 au 24 novembre
CARREFOUR PATHOLOGIE
CNIT Forest
www.carrefour-pathologie.org

Impact du degré d'inflammation dans la fibrose de la corticale rénale sur le diagnostic des lésions de rejet et la survie du greffon

CHRU HÔPITAUX DE TOURS

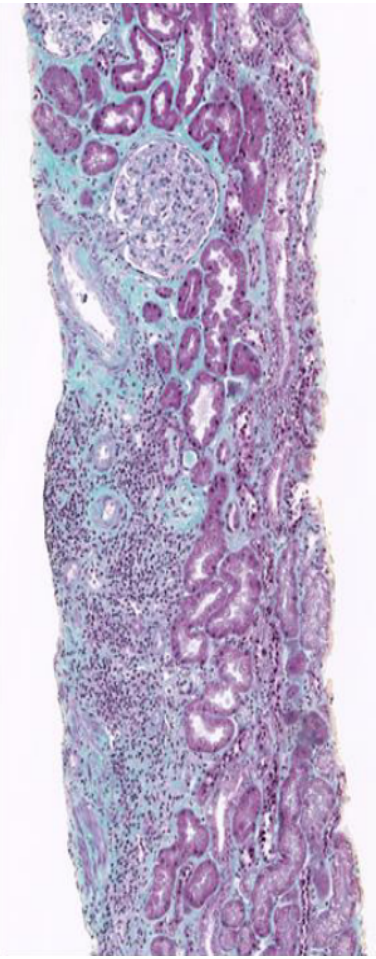
Antoine Taillandier
Interne de 7ème semestre en ACP

université de TOURS

avec l'aide du Dr Elodie MIQUELESTORENA-STANDLEY, Dr Juliette GUEGUEN,
Dr Tristan DE NATTES (CHU Rouen), Dr Marie-Christine MACHET et du Dr Damien SIZARET

Introduction

- Classification de Banff 1993 : inflammation interstitielle (i) sans distinction du caractère fibreux ou non de la corticale
- Classification de Banff 2015 : intégration de l'i-IFTA = inflammation dans les zones de fibrose
- Classification de Banff 2017 : i-IFTA≥2 = un des critères diagnostiques de rejet cellulaire chronique actif (TCMR CA)



Introduction

- i-IFTA dans la 1ère année plutôt associée à des lésions TCMR

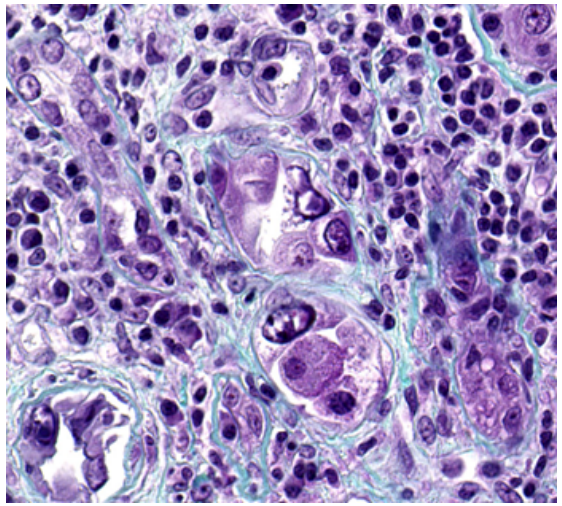
ORIGINAL ARTICLE AJT

Molecular phenotype of kidney transplant indication biopsies with inflammation in scarred areas

Philip F. Halloran[1,2] | Arthur Matas[3] | Bertram L. Kasiske[4] | Katelynn S. Madill-Thomsen[2] | Martina Mackova[1] | Konrad S. Famulski[1]

Halloran et al. AJT 2017

- Lésion non spécifique qui peut être associée :
  - Aux différents types de rejets
  - Aux infections (PNA, Néphropathie à BK virus)



Objectifs de l'étude :

- Evaluer l'impact de l'introduction de l'i-IFTA sur le reclassement diagnostique
- Evaluer le pronostic associé à la sévérité des lésions d'i-IFTA précoces

Relecture des scores i-IFTA et i par deux pathologistes en aveugle du scoring initial sur 113 biopsies ci≥1

i-IFTA		PATHOLOGISTE EN FORMATION				Total
		0	1	2	3	
PATHOLOGISTE EXPERT	0	39	11	0	0	50
	1	3	24	4	1	32
	2	1	6	9	0	16
	3	1	2	0	12	15
	Total	44	43	13	13	113

κ = 0.714 {0.609-0.818}

Concordance sur 84 biopsies

Relecture des scores i-IFTA et i par deux pathologistes en aveugle du scoring initial sur 113 biopsies ci≥1

i-IFTA		PATHOLOGISTE EN FORMATION				Total
		0	1	2	3	
PATHOLOGISTE EXPERT	0	39	11	0	0	50
	1	3	24	4	1	32
	2	1	6	9	0	16
	3	1	2	0	12	15
	Total	44	43	13	13	113

κ = 0.714 {0.609-0.818}
Concordance sur 84 biopsies

i		PATHOLOGISTE EN FORMATION					Total
		0	1	2	3	X	
PATHOLOGISTE EXPERT	0	95	3	3	0	0	101
	1	1	5	1	1	0	8
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	X	3	0	0	1	0	4
	Total	99	8	4	2	0	113

κ = 0.388 {0.152-0.623}
Concordance sur 100 biopsies

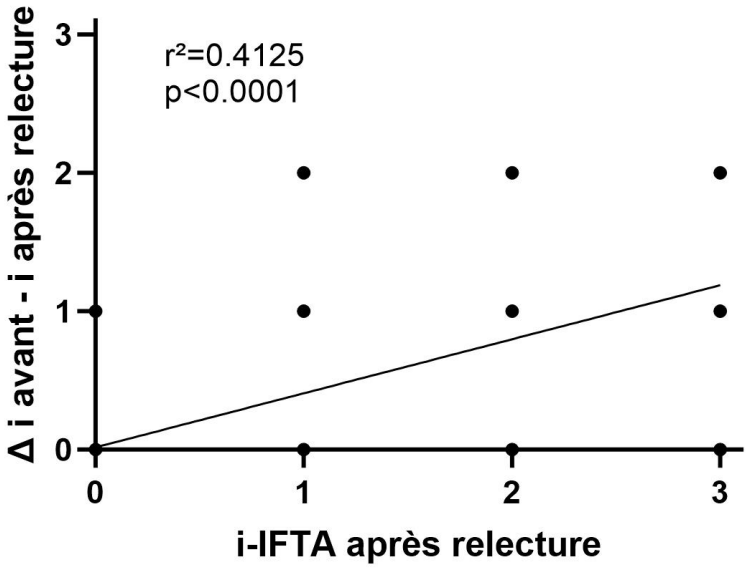
Caractéristiques à la 1ère biopsie	Population totale n =103
Délai greffe-1ère biopsie (jours, Med{Q1;Q3})	89 {18;96}
Indication (n(%)) - Biopsie pour cause - Systématique	 43 (41%) 60 (59%)
DFG estimé (ml/min/1,73m^2, Med{Q1;Q3})	36 {24;50}
Protéinurie/créatininurie (g/g Med{Q1;Q3})	0,3 {0,12;0,64}

=> Biopsies réalisées précocement après la greffe

	Avant relecture	Après relecture	p
Score i (Moy±ET)	0.47± 0.77	0.12± 0.37	<0.001

Taillandier et al. Manuscrit en cours de rédaction

	Avant relecture	Après relecture	p
Score i (Moy±ET)	0.47± 0.77	0.12± 0.37	<0.001



Après relecture :

Diminution du score i corrélée à une valeur élevée d'i-IFTA

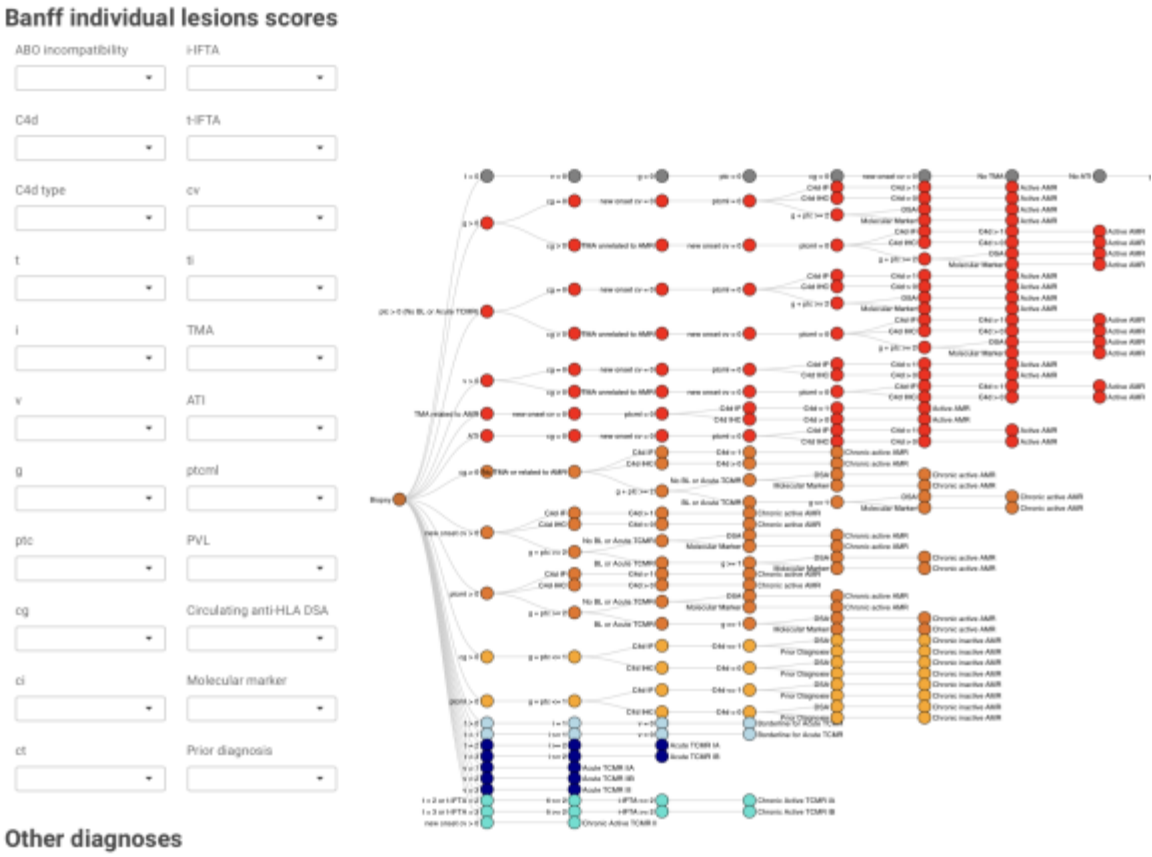
Taillandier et al. Manuscrit en cours de rédaction

Article
https://doi.org/10.1038/s41591-023-02323-6

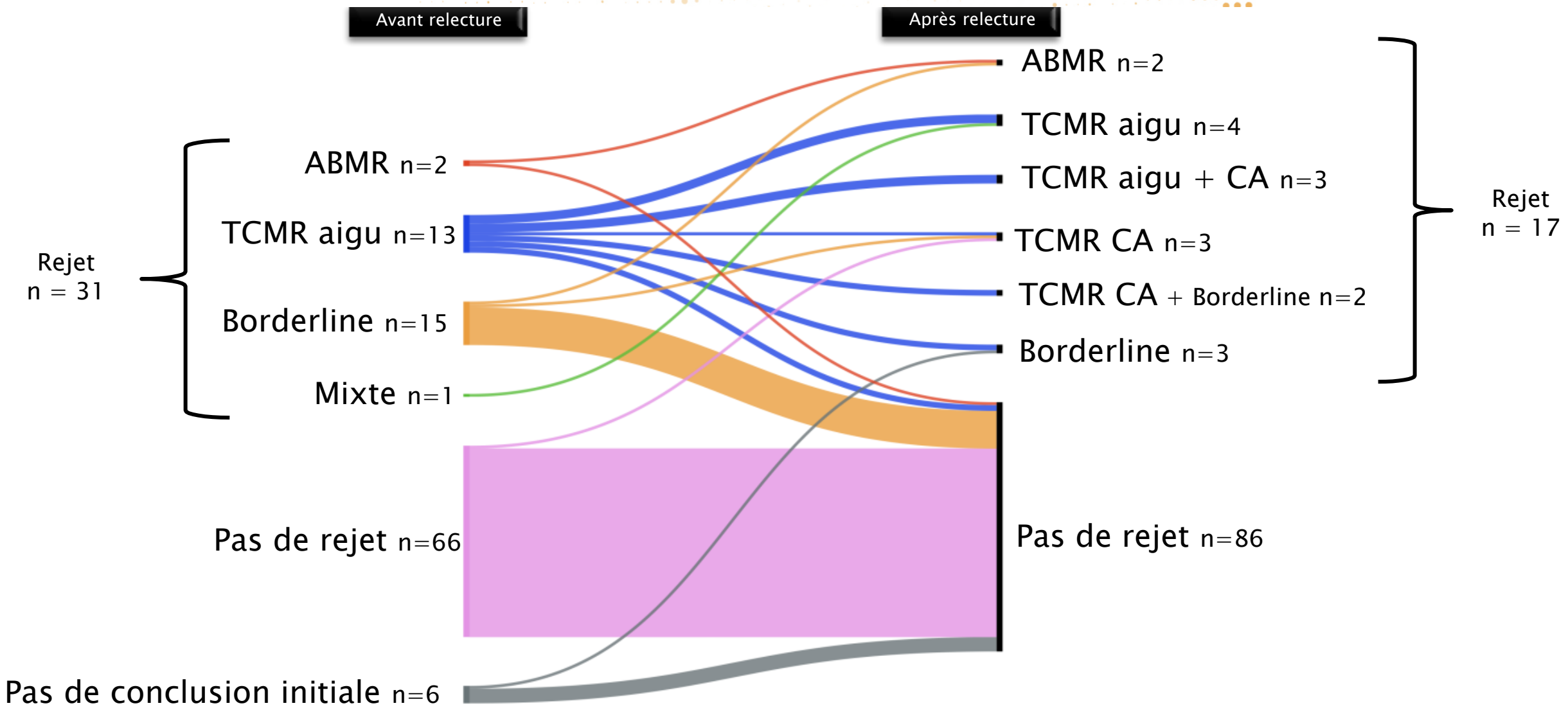
An automated histological classification system for precision diagnostics of kidney allografts

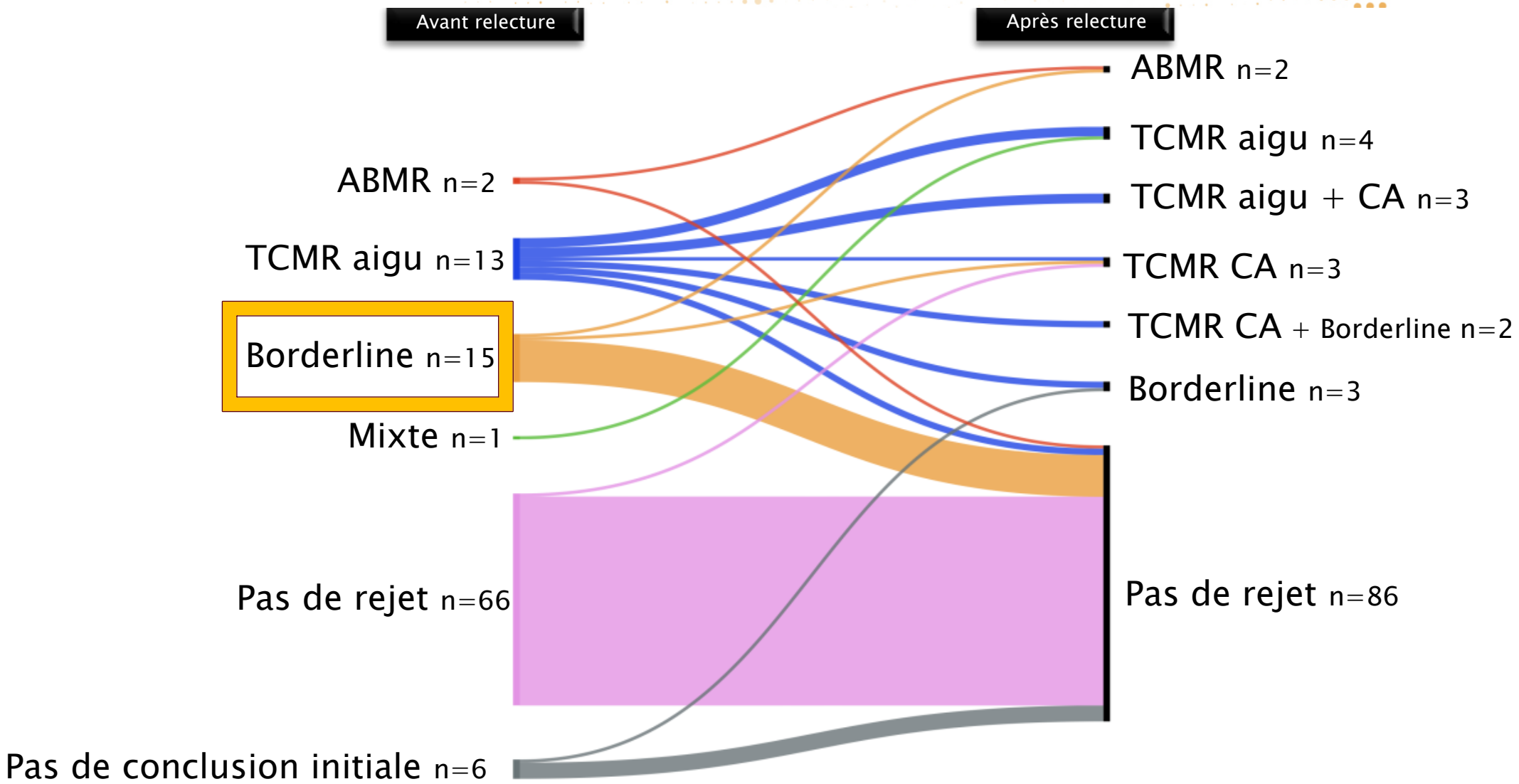
Daniel Yoo[1,28], Valentin Goutaudier[1,2,28], Gillian Divard[1,3], Juliette Gueguen[4], Brad C. Astor[5], Olivier Aubert[1,2], Marc Raynaud[1], Zeynep Demir[1,6], Julien Hogan[1,7], Patricia Weng[8], Jodi Smith[9], Rouba Garro[10], Bradley A. Warady[11], Rima S. Zahr[12], Marta Sablik[1], Katherine Twombley[13], Lionel Couzi[14], Thierry Berney[15], Olivia Boyer[16], Jean-Paul Duong-Van-Huyen[17], Magali Giral[18], Alaa Alsadi[19], Pierre A. Gourraud[18], Emmanuel Morelon[20], Moglie Le Quintrec[21], Sophie Brouard[18], Christophe Legendre[1,2], Dany Anglicheau[2], Jean Villard[22], Weixiong Zhong[19], Nassim Kamar[23], Oriol Bestard[24], Arjang Djamali[25], Klemens Budde[26], Mark Haas[27], Carmen Lefaucheur[1,3], Marion Rabant[1,17] & Alexandre Loupy[1,2]

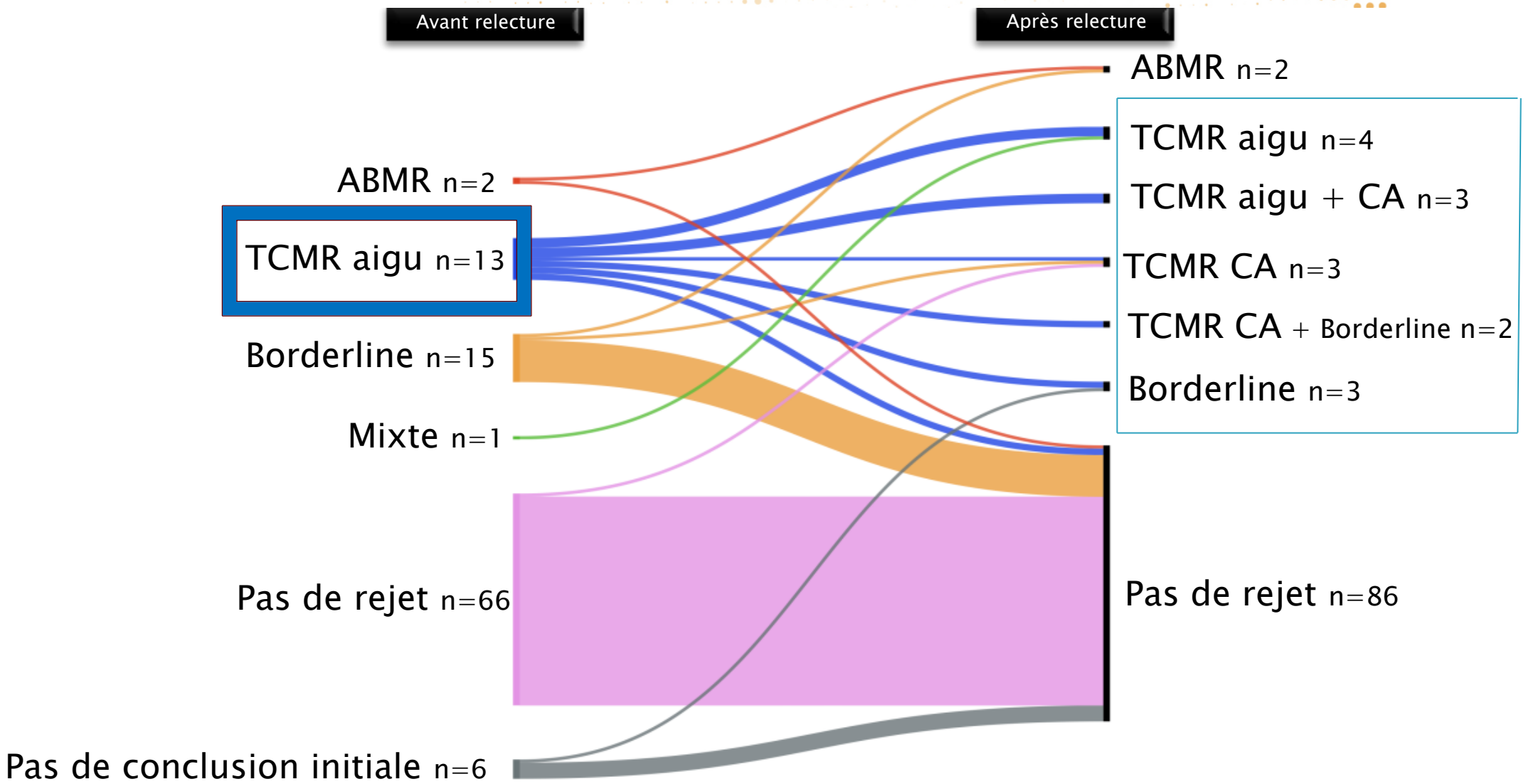
Yoo et al. Nature Med. 2023

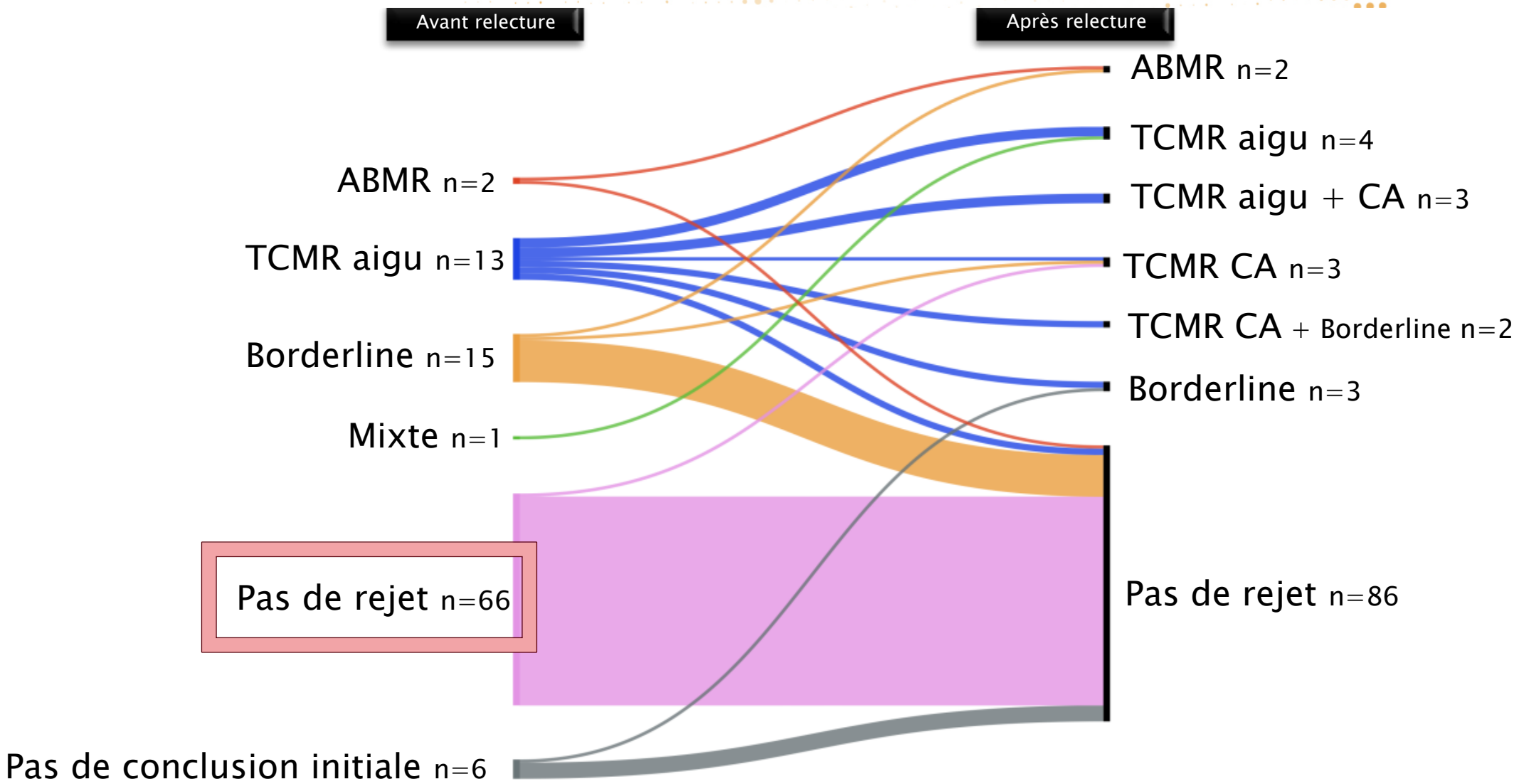


Conservation des autres paramètres du compte rendu initial


Avant relecture
Après relecture
Rejet
n = 31
ABMR n=2
TCMR aigu n=13
Borderline n=15
Mixte n=1
Pas de rejet n=66
Pas de conclusion initiale n=6
ABMR n=2
TCMR aigu n=4
TCMR aigu + CA n=3
TCMR CA n=3
TCMR CA + Borderline n=2
Borderline n=3
Rejet
n = 17
Pas de rejet n=86


Avant relecture
Après relecture
ABMR n=2
TCMR aigu n=13
Borderline n=15
Mixte n=1
Pas de rejet n=66
Pas de conclusion initiale n=6
ABMR n=2
TCMR aigu n=4
TCMR aigu + CA n=3
TCMR CA n=3
TCMR CA + Borderline n=2
Borderline n=3
Pas de rejet n=86


Avant relecture
Après relecture
ABMR n=2
TCMR aigu n=13
Borderline n=15
Mixte n=1
Pas de rejet n=66
Pas de conclusion initiale n=6
ABMR n=2
TCMR aigu n=4
TCMR aigu + CA n=3
TCMR CA n=3
TCMR CA + Borderline n=2
Borderline n=3
Pas de rejet n=86


Avant relecture
Après relecture
ABMR n=2
TCMR aigu n=13
Borderline n=15
Mixte n=1
Pas de rejet n=66
Pas de conclusion initiale n=6
ABMR n=2
TCMR aigu n=4
TCMR aigu + CA n=3
TCMR CA n=3
TCMR CA + Borderline n=2
Borderline n=3
Pas de rejet n=86

A Simple Molecular Tool for the Assessment of Kidney Transplant Biopsies

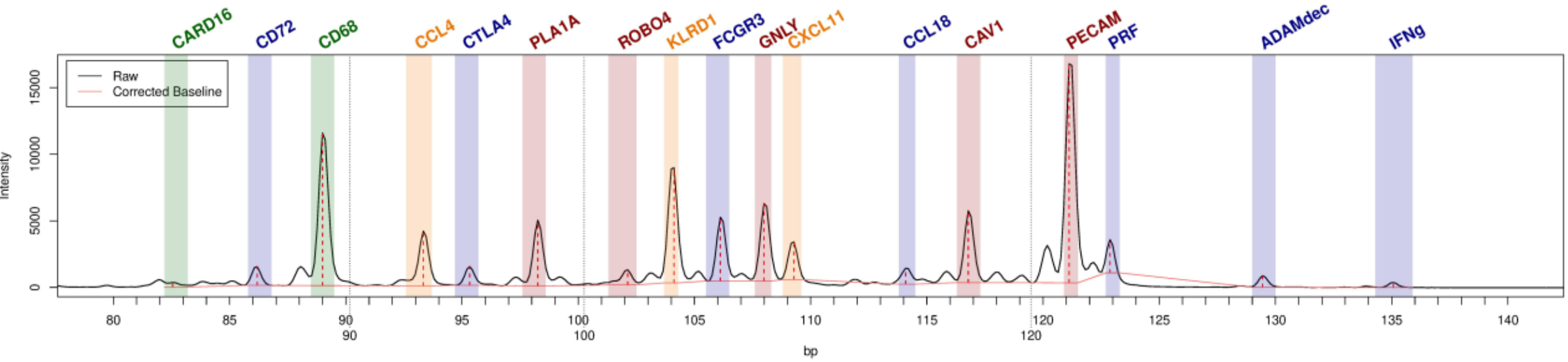
Tristan de Nattes [1 2 3], Jack Beadle [3], Frederic Toulza [3], Edvin Candon [1], Philippe Ruminy [4], Arnaud François [5], Dominique Bertrand [1], Dominique Guerrot [1], Fanny Drieux [4 5], Candice Roufosse [3], Sophie Candon [2]

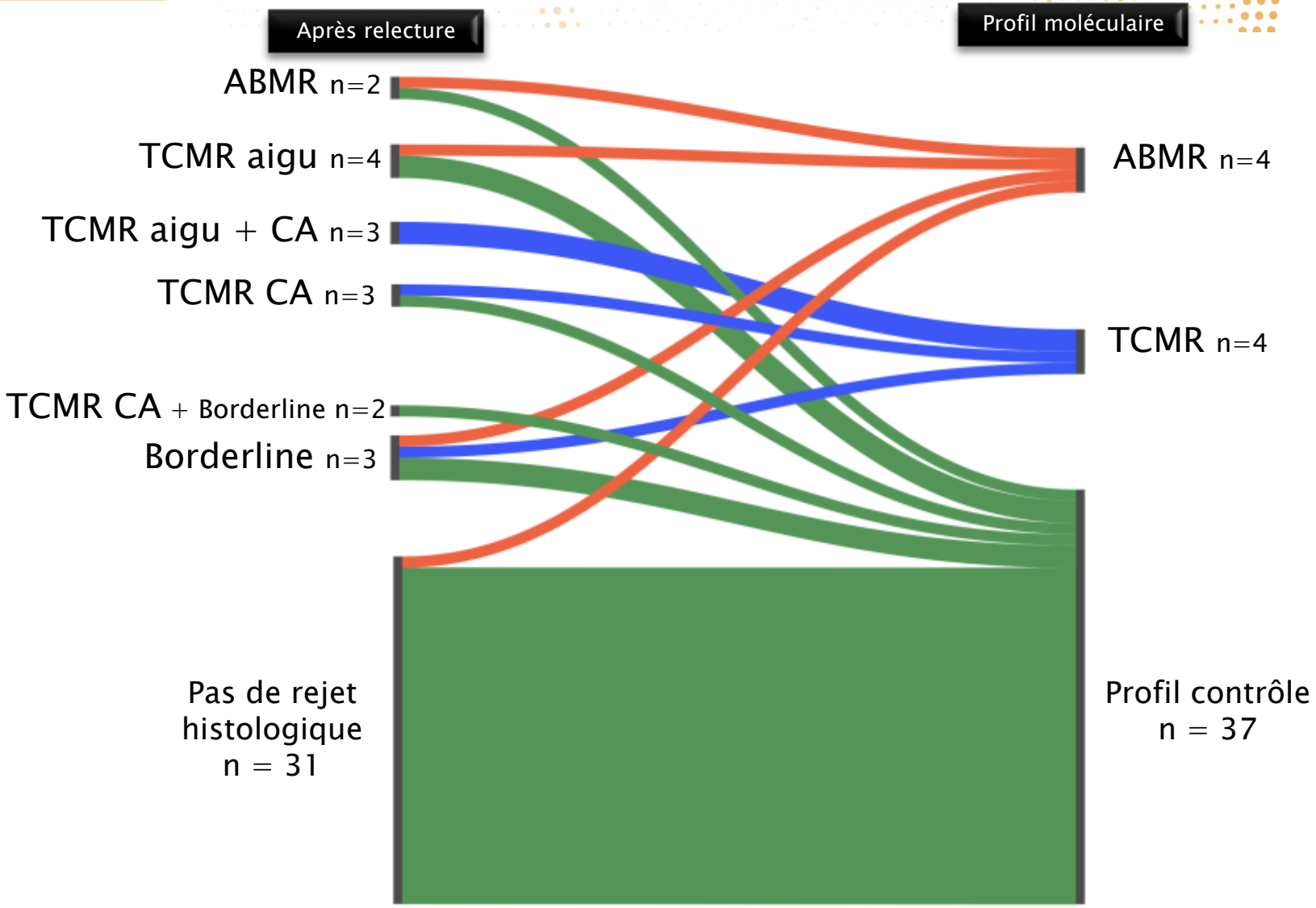
de Nattes et al. cJASN 2023

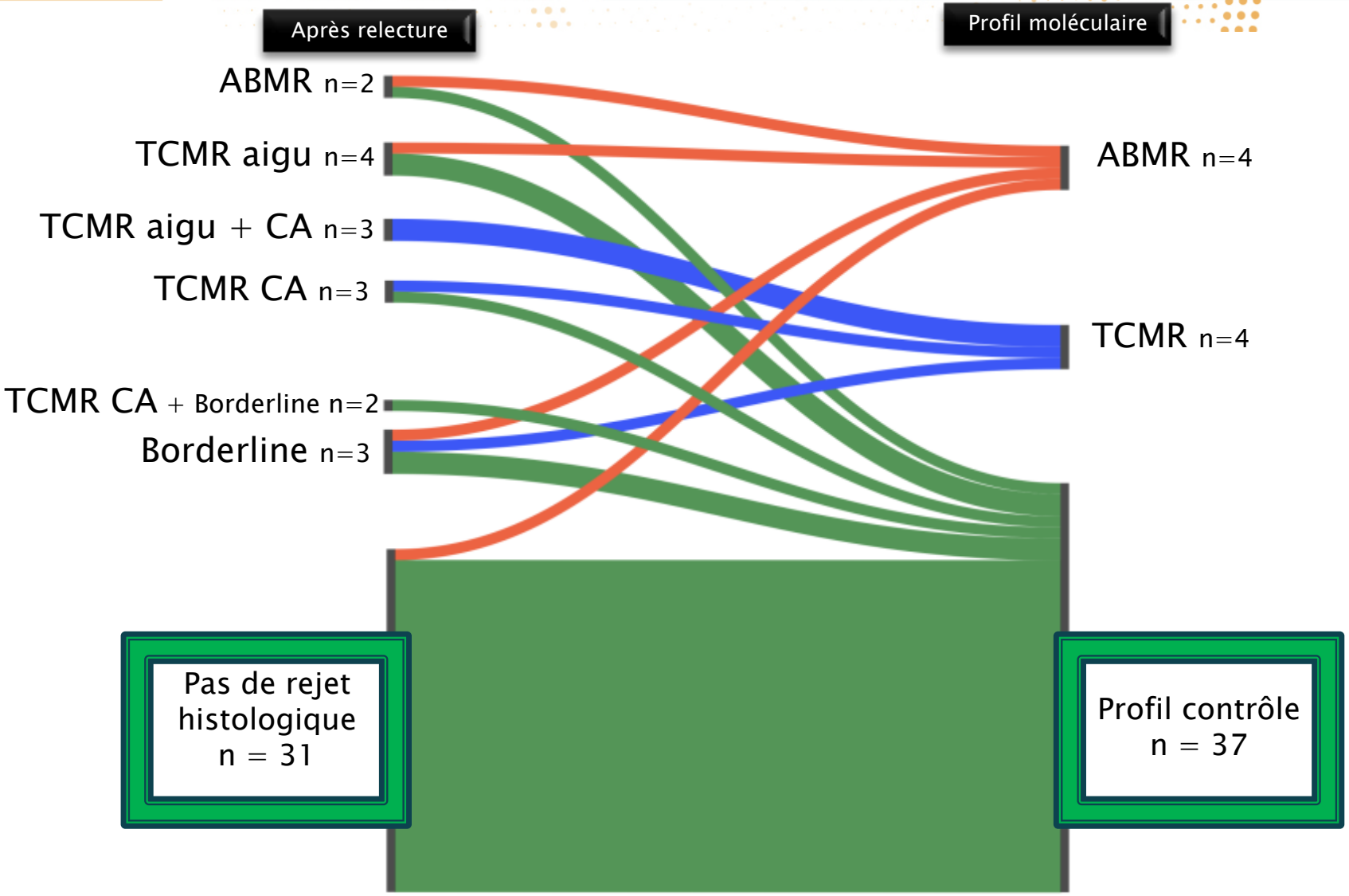
RT-MLPA

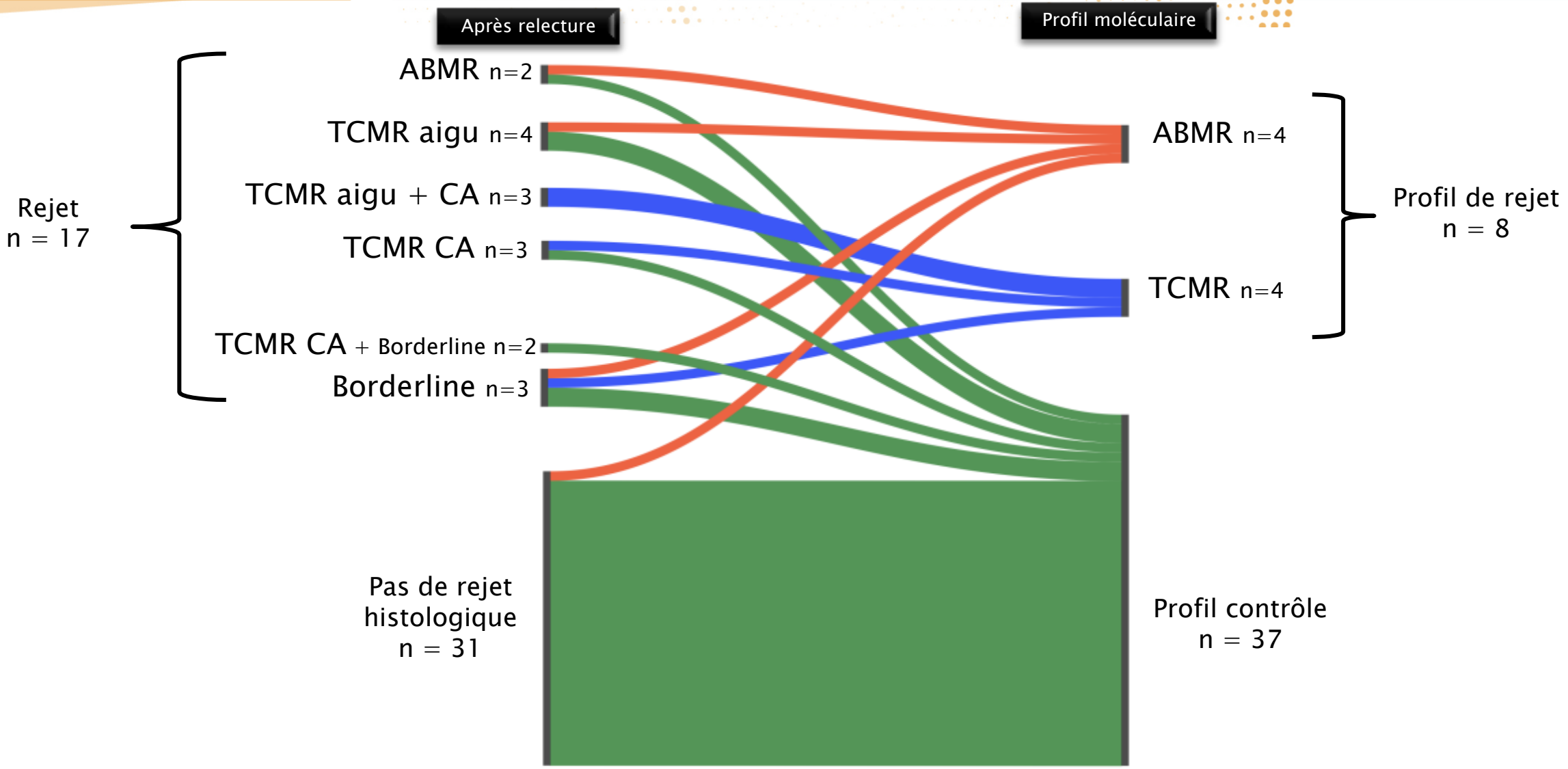
- Panel 17 transcrits cibles
- Niveau d'expression et utilisation d'un classifier
- TCMR/ABMR/Control

Résultats sur 45 patients



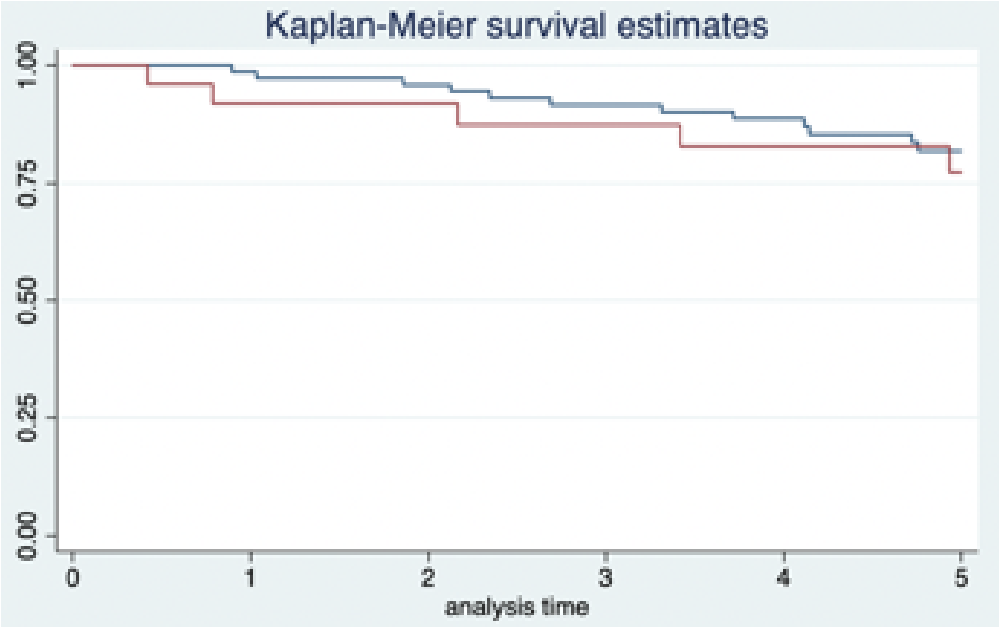

Après relecture
Profil moléculaire
ABMR n=2
TCMR aigu n=4
TCMR aigu + CA n=3
TCMR CA n=3
TCMR CA + Borderline n=2
Borderline n=3
Pas de rejet histologique n = 31
ABMR n=4
TCMR n=4
Profil contrôle n = 37


Après relecture
Profil moléculaire
ABMR n=2
TCMR aigu n=4
TCMR aigu + CA n=3
TCMR CA n=3
TCMR CA + Borderline n=2
Borderline n=3
ABMR n=4
TCMR n=4
Pas de rejet histologique n = 31
Profil contrôle n = 37


Après relecture
Profil moléculaire
Rejet
n = 17
ABMR n=2
TCMR aigu n=4
TCMR aigu + CA n=3
TCMR CA n=3
TCMR CA + Borderline n=2
Borderline n=3
Pas de rejet
histologique
n = 31
ABMR n=4
TCMR n=4
Profil de rejet
n = 8
Profil contrôle
n = 37

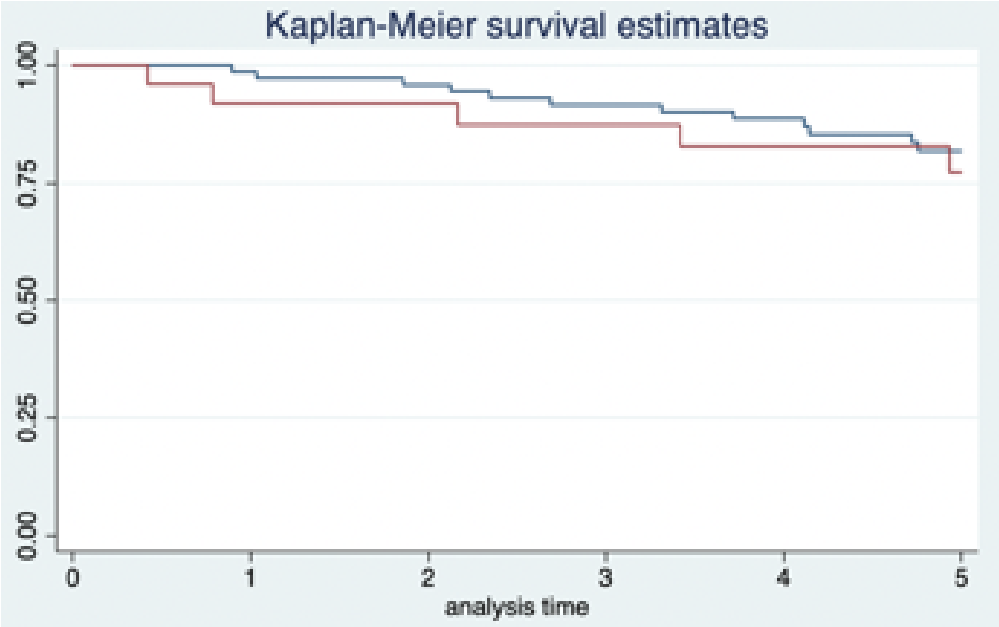
Diagnostic de rejet Borderline/TCMR/TCMRCA/ ABMR/ABMRCA/Mixte	Groupe i-IFTA faible 0/1 n = 77	Groupe i-IFTA sévère 2/3 N = 26	p
Avant relecture (CR initial)	17 (22%)	14 (53%)	<0.01
Après relecture (Banff Automation)	7 (9%)	10 (38%)	<0.01

Survie du greffon
i-IFTA faible vs i-IFTA severe



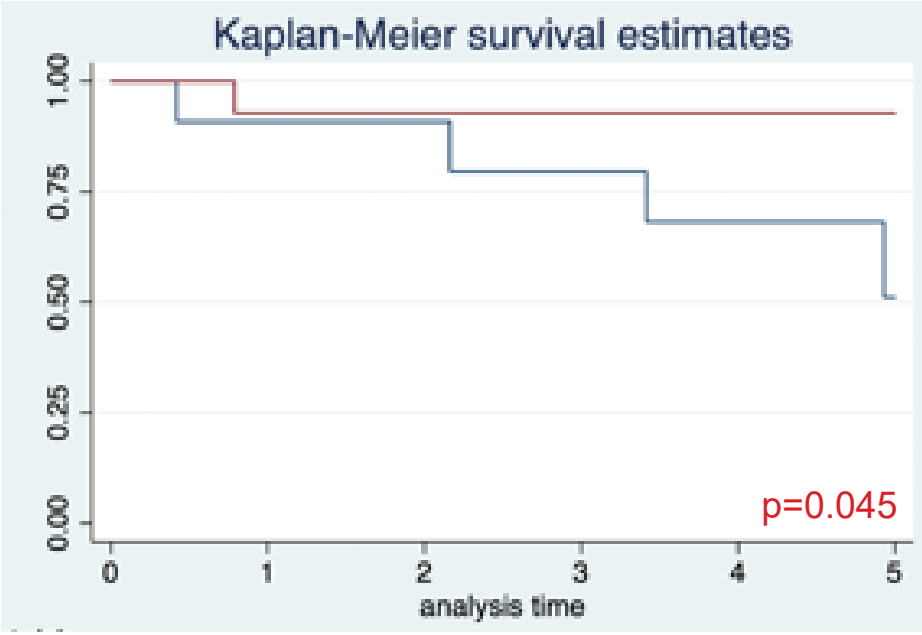
n =103

Survie du greffon
i-IFTA faible vs i-IFTA severe



n =103

Survie du greffon i-IFTA sévère
traitée vs non traitée



n =26

Discussion

- Bonne concordance pour l'i-IFTA κ = 0.714
- Concordance acceptable pour le i κ = 0.388

=> effet centre ?

Unsatisfactory reproducibility of interstitial inflammation scoring in allograft kidney biopsy

Shun-Chen Huang[1,10], Yi-Jia Lin[2,10], Mei-Chin Wen[3], Wei-Chou Lin[4], Pei-Wei Fang[5], Peir-In Liang[6], Hao-Wen Chuang[7], Hui-Ping Chien[8] & Tai-Di Chen[9]

Huang et al. Sci Rep. 2023

Variable	Intra-rater reliability ($n = 8$; Mean ± SD)	Inter-rater reliability ($n = 28$; Mean ± SD)
i score	0.37 ± 0.14	0.27 ± 0.07
ti score	0.49 ± 0.15	0.30 ± 0.11
i-IFTA	0.44 ± 0.15	0.26 ± 0.11

Reclassement des diagnostics

Baisse du nombre de rejets

(31 *vs* 17)

- Baisse du i au profit de l'i-IFTA
- Banff 2019 : t>1 et i=0 insuffisant pour Borderline

Reclassement des diagnostics

Baisse du nombre de rejets
(31 *vs* 17)

Apparition du TCMR CA
n = 8

- Pertinence de la notion de rejet chronique sur des lésions précoces (délai greffe-PBR =40j)
- Lésions du donneur ? Rejet sur rein fibreux ?

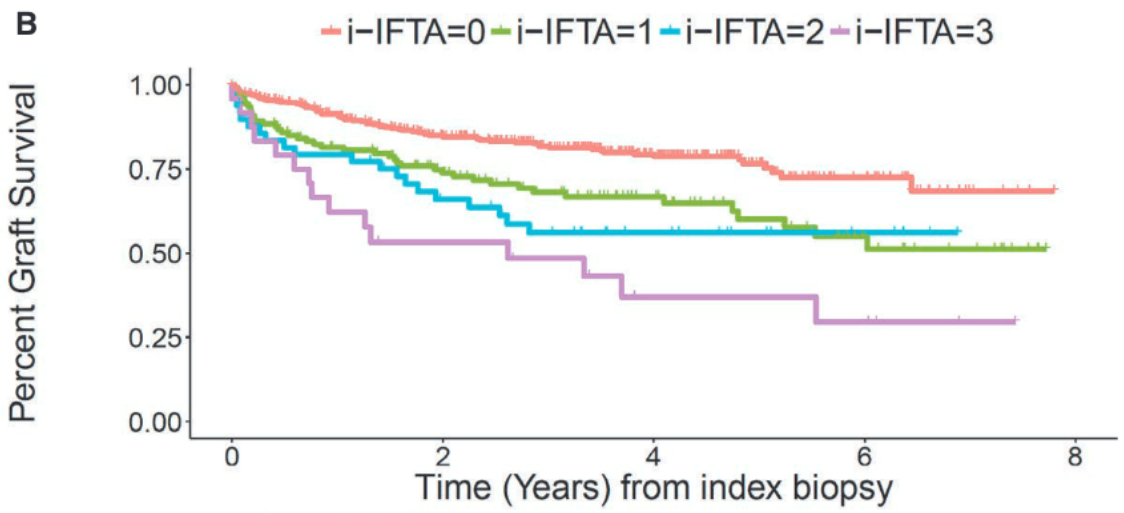
Et les transcrits ?

- Difficile de conclure sur ces résultats préliminaires
- Discordance Histo/RT-MLPA sur 10 cas/45

Inflammation in areas of fibrosis: The DeKAF prospective cohort

Arthur J. Matas[1] | Erika S. Helgeson[2] | Robert Gaston[3] | Fernando Cosio[4] | Roslyn Mannon[3] | Bertram L. Kasiske[5] | Lawrence Hunsicker[6] | Sita Gourishankar[7] David Rush[8] | J Michael Cecka[9] | John Connett[2] | Joseph P. Grande[4]

- Pas de différence de survie du greffon entre i-IFTA faible et sévère
  - Contraste avec les données de la littérature
  - Etude de l'i-IFTA plus tardive : 19 mois (vs 3 mois)
  - Plus de patients +++



Matas et al. AJT. 2020

Merci pour votre attention