

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Antoine TAILLANDIER

Né le 25 Mars 1995 à Paris (75)

**I-IFTA PRECOCE (BANFF 2019) : CARACTERISATION HISTOLOGIQUE ET
MOLECULAIRE, RECLASSEMENT DIAGNOSTIQUE ET IMPACT SUR
L'EVOLUTION DU GREFFON**

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 21 Mars 2024 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe GATAULT, Néphrologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Docteur Juliette GUEGUEN, Néphrologie, PH, CHU - Tours

Docteur Nolwenn RABOT, Néphrologie, PH, CHU - Tours

Docteur Marie-Christine MACHET, Anatomie et cytologie pathologiques, MCU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Directeur de thèse : Docteur Elodie MIQUELESTORENA-STANDLEY, Anatomie et cytologie pathologiques, MCU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Antoine TAILLANDIER

Né le 25 Mars 1995 à Paris (75)

I-IFTA PRECOCE (BANFF 2019) : CARACTERISATION HISTOLOGIQUE ET MOLECULAIRE, RECLASSEMENT DIAGNOSTIQUE ET IMPACT SUR L'EVOLUTION DU GREFFON

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 21 Mars 2024 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe GATAULT, Néphrologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Docteur Juliette GUEGUEN, Néphrologie, PH, CHU - Tours

Docteur Nolwenn RABOT, Néphrologie, PH, CHU - Tours

Docteur Marie-Christine MACHET, Anatomie et cytologie pathologiques, MCU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Directeur de thèse : Docteur Elodie MIQUELESTORENA-STANDLEY, Anatomie et cytologie pathologiques, MCU-PH, Faculté de Médecine - Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Gérard LORETTE

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOTBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien

Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....

Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVAREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....Orthophoniste
SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Remerciements

À Monsieur le président du jury, le Professeur Philippe GATAULT, pour avoir accepté de présider ce jury et pour son aide dans la relecture du manuscrit de cet article qui vient clôturer ce travail de thèse.

À Madame le Docteur Marie-Christine MACHET, pour avoir une fois de plus accepté, pour la toute dernière fois, de participer à un jury de thèse, et pour sa bienveillance lors de mon passage en ACP à Trousseau.

À Madame le Docteur Nolwenn RABOT, pour ta présence dans ce jury mais également pour les échanges lors de tes venues en anapath, que ce soit sur la néphrologie ou sur les divers sujets que l'on a pu aborder.

À Madame le Docteur Juliette GUEGUEN, pour ton aide et ta gentillesse tout au long de ce travail et pour ces quelques après-midis de recueil de données. Un grand merci d'être membre du jury pour cette thèse, et je te souhaite le meilleur concernant l'heureux évènement à venir.

À Monsieur le Docteur Damien SIZARET, quand bien même tu ne puisses pas être présent ce jour, je tiens à te remercier pour le semestre passé à Trousseau, les échanges concernant la néphropathologie ou l'anapath en général et ta bienveillance envers les internes. Mais je tiens également te remercier pour tout le travail préliminaire que tu as mené dans le cadre de ton DU de néphropathologie.

À Madame le Docteur MIQUELESTORENA-STANDLEY, pour tout ce que tu m'as apporté, autant sur le plan médical, pédagogique, scientifique ou humain. Merci pour ton implication sur ce travail de thèse et le temps que tu y as consacré, pour tes enseignements en néphropathologie et merci de m'avoir proposé de venir donner cours avec toi. Je te souhaite toute la réussite dans ta carrière universitaire, hospitalière et sur le plan personnel.

Je souhaiterais sincèrement et chaleureusement remercier toute l'équipe du service d'anapath du **CHU d'Orléans**, avec qui j'ai découvert et approfondi cette merveilleuse spécialité. Merci pour votre accueil, vos enseignements, votre bonne humeur, votre gentillesse à tous et surtout merci de me faire confiance à propos de notre projet commun. À tous les docteurs : Patrick MCHENET, Carole BONNEAU, Flore DELALANDE, Rémy KERDRAON, Claire BLECHET, Myriam EL GANI-MESRAR, Sophie RICHARD, Anne HEITZMANN et Mathilde BECMEUR-LEFEBVRE, ainsi que toute l'équipe de techniciens et de secrétaires (en particulier Wen, Elise, Diane, Valérie et Karine) : je vous dis à très bientôt.

À l'équipe du **CHU de Trousseau**, pour son accueil et pour les enseignements et informations que j'ai pu acquérir à vos côtés. Un grand merci aux médecins qui m'ont encadré : le Dr Fanny DUJARDIN, Dr Elodie MIQUELESTORENA-STANDLEY, le Pr Gonzague DE PINIEUX et également le Dr Thibault KERVARREC pour son aide sur ma courte carrière universitaire.

À l'équipe de la **PGMC**, Dr Adrien PETEREAU, Dr Mathias TALLEGAS, Claire KIZLIK, Dr Anne TALLET et Christine BONENFANT ainsi qu'aux techniciens de biomol pour m'avoir aidé et accueilli pour réaliser mes périlleuses extractions d'ARN.

Au Pr Serge GUYETANT pour son aide dans ce rôle de référent, ses conseils au cours des entretiens annuels et son aide pour ma démarche d'interCHU.

À toute l'équipe de l'**IHP** merci de m'avoir accueilli pendant ce semestre, tout particulièrement au Dr Isabelle DE PINIEUX pour s'être occupé de moi, je suis vraiment ravi d'avoir eu la chance de vivre cette expérience du libéral dans une équipe comme la vôtre.

À toute l'équipe du **CHU de Bretonneau**, le Dr Cendra BARBEY, Dr Flavie ARBION, Dr Anne-Marie BERGEMER-FOUQUET, Dr Cécilia ROUSSELOT, Dr Corinne ROGEZ et le Pr Gaëlle FROMONT pour leur accueil lors de mon deuxième semestre et de m'avoir fait découvrir l'uropathologie et la gynécopathologie.

Aux équipes de techniciens et secrétaires des deux CHUs de Tours, un grand merci pour votre aide, vos conseils et votre bonne humeur au quotidien sans oublier Léa, Arnaud et Romain (ARC).

Un grand merci à **tous mes co-internes** au fil de ces années, Diane, Caroline, Simon, Jean-Baptiste, Rodolphe, Jordan, Paul-Louis, Claire, Nathanael, Lola, Benjamin et ceux avec qui je n'ai pas eu la chance de partager un semestre William, Mélanie, Aymeric, Kerman, Antoine et Jeanne. **MÊME SI C'EST COMPLIQUÉ D'AVOIR VOS PROCURATIONS CHAQUE SEMESTRE.**

Mention spéciale au semestre du trio magique avec Claire et Paul-Louis et à ce dernier semestre pré-thèse avec Lola, Nath, Benjamin et Simon (même si t'es plus vraiment interne).

Au **Pr Alexandre KARRAS**, qui doit sûrement ne plus se souvenir de moi, mais qui à lui seul, a réussi à me redonner goût à la médecine et à mon métier.

À toutes les personnes qui m'ont encadré de près ou de loin lors de ces longues années de médecine.

À la carte jeune SNCF - petit ange parti trop tôt.

À mes amis,

Au groupe frère, Ibrahim, Simon, Lucas, Rayan et Aleksandar (et même les +1), merci d'avoir été là toutes ces années, depuis la seconde pour certains. Merci d'être venus la veille de ce p**** de concours P1 pour me motiver. Merci pour votre « bienveillance » et la « douceur » qui nous caractérisent. J'espère pouvoir continuer à vous côtoyer encore longtemps, même si vous avez tous décidé d'avoir des vraies vies d'adultes désormais.

À mon camarade de galère depuis ce premier jour à la pré-rentree de Paces, à deux contre le monde, sortant de notre petit lycée public, le futur Dr Yann LORET, avec qui on a quasiment tout traversé. Je te souhaite le meilleur. Finalement tu vois, on va faire des métiers pas si différents. Il ne manquerait plus qu'on finisse par bosser ensemble. Hâte de venir t'embrouiller à des RCP d'hémato frerot.

À mon second camarade de galère, le Dr Romain MILLOT, dire que je t'ai détesté le premier jour pour une simple histoire d'entrée non faite et pour m'avoir refilé la grippe. Merci d'avoir été là pendant la période la plus sombre de ma vie. Je te souhaite la carrière HU que tu mérites, tant que tu ne me demandes pas de venir te remplir des tableaux. (Après si on peut gratter 2, 3 points SIGAPS on ne sait jamais ...). De toutes façons j'ai lâché une larme le jour de ta thèse donc à partir de là j'ai plus trop besoin d'en dire plus. Content de t'avoir dans mon cercle proche.

À Alix, ou devrais-je dire au Dr Alix Fontaine, merci d'avoir été une grande sœur durant ces quatre années. Merci de m'avoir hébergé, merci pour tes conseils, ta présence, l'urbex au B32, le tour de France, ta bonne humeur et ton amitié précieuse. J'espère qu'on ne se lâchera pas avec le temps, les kilomètres et ta vie de maman. Et j'espère qu'on arrivera à aller voir un match à Bollaert ensemble un jour, que tu t'épanouiras comme il se doit dans ton travail et ta vie personnelle. Merci pour tout ce que tu m'as apporté cheffe.

À Dylan, ami depuis la maternelle, content de te connaître depuis tout ce temps et pour ces journées passées à geeker pendant tellement d'heures, je resterai toujours meilleur que toi.

À Kouider, Elyas, Giulia, Virginia et la team Chaussade pour toute ces conneries pendant l'externat et à cette bouteille de punch devenue légendaire.

À Clotilde et Mathilde ma doublette d'urgentiste préférée, difficile de vous séparer, un plaisir de vous retrouver à chaque fois, toujours dans les mêmes cafés. Vous déchirez toutes les deux. Mathilde, merci d'avoir regardé le Roi Lion 2 après des années de propagande. Clotilde un énorme merci pour ton travail de relecture : de mail, de manuscrit et de ne pas « trop » juger mes lacunes grammaticales.

À Sonia pour son soutien durant toutes ces années même si je ne suis jamais disponible.

À Paul-Louis, pour la quantité astronomique de conneries envoyées et ces heures à discuter de tout et surtout de rien jusqu'à tard dans ce merveilleux bureau des internes à Orléans.

À Aleksandar et Tina, et à la petite Milena qui vient de vous rejoindre. Aleks merci d'avoir joué le rôle de grand frère kéké depuis une douzaine d'années, de m'avoir forcé à passer mon permis moto et pour toutes les fois où tu m'as aidé ou guidé même si tes goûts musicaux sont vraiment discutables. Merci à vous deux pour le nombre de repas offerts et merci d'avoir été là à des moments importants ! Maintenant bon courage pour les nuits.

À ma famille,

À mon père, je tiens à te remercier pour les valeurs et les passions que tu m'as transmises. Merci d'avoir toujours été là. Merci pour tous ces matchs à se taper dans la main comme des brutes pour un énième match moyen de l'ASM. Merci de m'avoir fait découvrir la montagne, la pêche, le ski, le vélo (même si je ne suis pas forcément devenu le cycliste escompté). Merci de m'avoir montré l'exemple sur la véritable nature de l'amitié que tu peux entretenir avec les Moiroux depuis maintenant une bonne soixantaine d'année. Oui, ça commence à faire vieux. Finalement, je pense qu'on se ressemble plus que je ne veux l'admettre. Je suis fier d'être ton fils.

À ma mère, les mots me manquent pour exprimer ce que je te dois depuis tout petit. Merci de t'être toujours inquiétée de mon bien-être et surtout de savoir si j'étais bien rentré. Merci pour ton soutien indéfectible et les quantités astronomiques de chocolat achetées. C'est et ça restera un énorme plaisir de te retrouver comme tous ces week-ends durant l'internat. Merci pour ta bienveillance infinie envers moi. Je suis incroyablement reconnaissant de t'avoir dans ma vie. Tu es un véritable ange gardien (un peu stressé) pour papa comme pour moi. J'ai de la chance d'être ton fils.

À Yannick et au Dr Pascal ARAKELIAN, pour leur soutien et surtout cette bibliothèque improvisée que vous m'avez permis de créer chez vous pendant cette période de révision covid où rien n'était ouvert.

À Elsa et Anthony, mes cousins avec qui j'ai passé tant de temps, merci pour ces moments partagés. Même si le temps nous a un peu éloignés, je pense fort à vous et à vos parents.

Au Dr Michel LOSS, qui a certainement dû jouer un rôle dans le fait que je sois là aujourd'hui et qui fait forcément un peu partie de la famille.

Abréviations

ah : arteriolar hyaline thickening

AMR : antibody-mediated rejection

ATI : acute tubular injury

ATG : Anti-Thymocyte Globulin

BL : borderline change (suspicious) for acute TCMR

CA TCMR : chronic active T cell-mediated rejection

cg : allograft glomerulopathy

ci : interstitial fibrosis

cv : vascular fibrous intimal thickening

CMV : cytomegalovirus

DSA : Donor Specific Antibodies

d : day

eGFR : estimated glomerular filtration rate

ESRD : end-stage renal disease

g : glomerulitis

HLA : Human Leukocyte Antigen

i : interstitial inflammation

IFTA : interstitial fibrosis and tubular atrophy

i-IFTA : interstitial inflammation in areas with interstitial fibrosis and tubular atrophy

IQR : interquartile range

med : median

m : month

no. : number

ptc : peritubular capillaritis

PCR : Polymerase Chain Reaction

PKD : polycystic renal disease

PVN : BK Polyomavirus nephropathy

RNA : ribonucleic acid

RT-MLPA : Reverse Transcriptase Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

SD: standard deviation

t : tubulitis

TCMR : T cell-mediated rejection

ti : total inflammation

TMA : thrombotic microangiopathy

v : intimal arteritis

y : year

Table des matières

I.	Résumé	19
II.	Abstract	20
III.	Introduction	21
	a. Historique	21
	b. Contexte de l'étude.....	22
	c. Hypothèse de travail et objectifs de l'étude	23
IV.	Article	24
V.	Discussion.....	60
	a. Synthèse des résultats	60
	b. Reproductibilité inter-observateur.....	60
	c. Conséquences de l'introduction de l'i-IFTA.....	61
	d. Origine de l'i-IFTA précoce.....	61
	e. i-IFTA précoce et rejet	62
	f. Pronostic de l'i-IFTA précoce.....	63
	g. Limites.....	63
	h. Conclusion.....	64
VI.	Références	65

I. Résumé

Introduction : L'évaluation de l'inflammation dans la fibrose interstitielle de la corticale (i-IFTA) sur les ponctions-biopsies rénales de patients greffés est apparue dans la classification de Banff en 2015. Il s'agit d'une lésion peu spécifique, jusque-là, peu explorée et principalement sur des biopsies réalisées après un an de greffe. Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer les conséquences diagnostiques de l'introduction de l'i-IFTA et d'évaluer l'impact de la sévérité de l'i-IFTA précoce sur la survie du greffon.

Matériel et Méthodes : La cohorte rétrospective incluait des patients greffés entre 2009 et 2020 et présentant une fibrose interstitielle occupant au moins 6% de la corticale ($ci \geq 1$) sur la première biopsie après la greffe. Un reclassement diagnostique a été fait à l'aide de l'algorithme Banff Automation System, après relecture indépendante par deux pathologistes des paramètres i-IFTA, ci, i, ti et en intégrant le profil moléculaire de la biopsie obtenu par technique de RT-MLPA. L'impact de l'i-IFTA précoce a été évalué par comparaison de critères biologiques et de survie, entre un groupe de patients avec i-IFTA0/1 ($\leq 25\%$ de la fibrose) et un groupe avec i-IFTA2/3 ($> 25\%$ de la fibrose).

Résultats : La cohorte était composée de 103 patients dont la première biopsie a été réalisée dans un délai médian de 89 jours après la greffe. Après relecture, la concordance entre les deux pathologistes était bonne pour l'i-IFTA ($Kappa=0,714$). Nous avons observé une baisse significative du i au profit de l'i-IFTA ($r=0,574$, $p<0,001$) se traduisant par une baisse du nombre de rejet (30% vs 15,5%, $p=0,013$). Comparativement aux biopsies avec i-IFTA0/1, les biopsies avec i-IFTA2/3 présentaient une proportion plus importante de néphropathies à BK virus (1% vs 15%, $p=0,014$), de rejets (8% vs 38%, $p<0,001$) notamment de TCMR, et une tendance à être plus souvent associées à un profil moléculaire de type TCMR (4% vs 17%, $p=0,056$). L'i-IFTA2/3 précoce n'était pas associée à une plus mauvaise survie du greffon ($p=0,888$), néanmoins, les patients avec i-IFTA2/3 ayant été traités par bolus de corticoïdes présentaient une meilleure survie du greffon que les patients non traités ($p=0,045$).

Conclusion : Après relecture, l'introduction du paramètre i-IFTA a entraîné une baisse du nombre de diagnostics de rejet, notamment en lien avec une baisse du score du i. Lorsqu'elle est sévère, l'i-IFTA est plus souvent associée à un diagnostic de rejet cellulaire, notamment chronique actif, questionnant la pertinence d'une telle appellation sur des biopsies précoces. Son traitement par bolus de corticoïdes permet de limiter son impact sur la survie du greffon.

Mots clés

Transplantation rénale, IFTA, i-IFTA, Rejet cellulaire, TCMR, AMR

II. Abstract

Introduction: The assessment of interstitial inflammation in sclerotic cortical parenchyma (i-IFTA) emerged in 2015 kidney graft Banff classification and was included in chronic active T cell-mediated rejection (TCMR) in 2017 update. The origin and impact of this non-specific injury has primarily been explored in biopsies occurring after the first year of graft. Our study aimed to evaluate the consequences of i-IFTA introduction on diagnosis, using histological and molecular tools, and to assess the impact of the severity of i-IFTA appearing during the first year on graft evolution.

Materials and Methods: The retrospective cohort included graft recipients from 2009 to 2020 with $ci \geq 1$ in the first post-transplant biopsy. A diagnosis reclassification was performed using the Banff Automation System algorithm after biopsy re-examination and integrating molecular profiles. Biopsies were independently observed by two pathologists, quantifying i-IFTA, ci, i, and ti. Molecular profiles were obtained through RT-MLPA and a classifier. The impact of early i-IFTA was assessed based on biological criteria and graft evolution, comparing i-IFTA0/1 (inflammation in $\leq 25\%$ of sclerotic parenchyma) and i-IFTA2/3 ($>25\%$) groups.

Results: The cohort comprised 103 patients with a median time to the first biopsy of 89 days. Pathologist agreement was good for i-IFTA (Kappa=0.714), ci (0.709), and ti (0.778), but lower for i (0.388). Biopsy reevaluation revealed a significant decrease of i score in favor of i-IFTA ($p < 0.001$), and a significant reduction of rejection diagnoses (30% vs 15.5%, $p = 0.013$). Early biopsies with i-IFTA2/3 presented more PVN ($p = 0.014$), and more rejections ($p < 0.001$), mainly acute and chronic active TCMR, and tended to be more associated with TCMR molecular profile ($p = 0.056$) compared to i-IFTA0/1 biopsies. I-IFTA0/1 and 2/3 presented comparable death-censored graft survival ($p = 0.888$), however patients with i-IFTA2/3 had a better graft survival when treated with corticosteroid ($p = 0.045$).

Conclusion: After re-examination, the introduction of i-IFTA led to a decrease of rejection diagnoses, notably by reducing the i score in favor of i-IFTA. Severe early i-IFTA is more frequently associated with PVN and TCMR, mainly CA TCMR, and seems to have a better prognosis when treated with corticosteroids.

Keywords

Kidney transplant, IFTA, i-IFTA, T-Cell mediated rejection, TCMR, AMR

III. Introduction

a. Historique

L'un des principaux enjeux dans le domaine du suivi en transplantation rénale est l'évaluation de l'état du greffon et surtout la recherche d'argument en faveur d'un rejet. C'est pour répondre à cette question qu'un groupe d'expert a publié en 1993, la première classification de Banff¹ établissant certains critères histologiques diagnostiques pour différentes catégories de rejet. Ce groupe se réunit tous les deux ans pour mettre à jour cette classification et établir une classification de référence, cela dans le but de guider les néphrologues et pathologistes dans la prise en charge des patients transplantés rénaux. Au fil du temps et des différentes classifications, certains critères ou catégories diagnostiques ont connu des changements de définition.

Dans sa première édition¹, un des éléments nécessaires au diagnostic de « rejet aigu » était la présence d'inflammation interstitielle (i) dans le « parenchyme » rénal sans autre précision. A partir de 1997², l'évaluation du score i ne devait porter que sur les secteurs de parenchyme cortical non fibreux, excluant alors l'inflammation se trouvant dans le parenchyme cortical fibreux. Par la suite en 2007³, l'inflammation interstitielle totale de la corticale (ti) a été introduite, englobant les zones de corticale fibreuse et non fibreuse. Les travaux portant sur l'introduction de ce nouveau paramètre ti ont rapporté qu'il était un meilleur indicateur pour prédire la survie du greffon et le rejet, principalement du rejet médié par les lymphocytes T (rejet cellulaire ou TCMR)⁴. De plus, la fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire de la corticale (IFTA) a également été reconnue comme facteur péjoratif sur la survie du greffon, d'autant plus lorsqu'elle est associée à de l'inflammation⁵⁻⁹. Par conséquent, l'évaluation spécifique de l'inflammation interstitielle dans les zones de fibrose corticale est apparue dans la mise à jour de Banff 2015¹⁰, introduisant l'inflammation dans les zones de fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire (i-IFTA).

L'i-IFTA est évaluée, comme les autres critères de la classification de Banff, de façon semi-quantitative de la manière suivante : 0 = inflammation occupant moins 10%, 1 = de 10% à 25%, 2 = de 26 à 50%, 3 = plus de 50% de la surface corticale fibreuse. Après son introduction en 2015, l'i-IFTA est devenue, lorsqu'elle est associée à un score ti $\geq$ 2 (inflammation dans plus de 25% de la surface corticale) et à de la tubulite t $\geq$ 2 (5 à 10 cellules inflammatoires dans

l'épithélium d'au moins un tube), un des critères diagnostiques du rejet TCMR chronique actif (CA TCMR) dans la mise à jour de la classification de Banff 2017¹¹.

b. Contexte de l'étude

L'introduction du paramètre i-IFTA, distinguant l'inflammation dans les zones non fibreuses de celle dans les zones fibreuses, soulève quelques interrogations pour les pathologistes et néphrologues. Premièrement, l'évaluation de ce nouveau critère pourrait être soumise, comme les autres paramètres histologiques de la classification de Banff, à un manque de reproductibilité inter- et intra-observateur. Ce nouveau paramètre amène un élément supplémentaire à intégrer, lors de l'évaluation des biopsies de greffons, auquel les pathologistes doivent se familiariser et pour lequel, établir un score, peut constituer un défi¹²⁻¹⁷.

La deuxième interrogation que soulève ce nouveau paramètre est, comme les lésions d'IFTA, son éventuel manque de spécificité. En effet, IFTA et i-IFTA peuvent être associées à de nombreuses lésions du parenchyme cortical, d'origines variées, telles que le rejet médié par les anticorps (rejet humoral ou AMR), le TCMR ou encore la néphropathie à BK polyomavirus (PVN)¹⁷⁻²¹. De plus pour certains auteurs, ces lésions pourraient également être la conséquence d'une immunosuppression insuffisante, d'une toxicité médicamenteuse, de lésions d'ischémie/reperfusion, d'une pathologie hématologique ou encore correspondre à la séquelle d'un épisode de TCMR aigu, d'une pyélonéphrite ou d'un reflux vésico-urétéral¹⁸⁻²¹.

Enfin, si le pronostic de l'i-IFTA semble péjoratif sur la survie du greffon, son rôle et son implication dans les différents types de rejet restent encore débattus^{8,17,21-25}. Les travaux d'Halloran *et al.* ont montré que l'i-IFTA survenant sur des biopsies d'indication tardive, après la première année de greffe, était plus souvent associée à de l'AMR sur le plan histologique mais aussi moléculaire, à la présence d'anticorps spécifiques du donneur (DSA) et à des lésions de glomérulopathie chronique d'allogreffe²². D'autres travaux, notamment ceux de Nankivell *et al.*, ont quant à eux rapporté une association de l'i-IFTA présente sur les biopsies effectuées un an après la greffe, avec des lésions d'inflammation interstitielle i et de tubulite t, ces deux lésions étant des critères diagnostiques du TCMR^{21,23}. Dans ce contexte, Nankivell *et al.* suggèrent que le TCMR précéderait l'apparition de l'i-IFTA²¹.

L'i-IFTA, son origine et son impact sur la survie du greffon ont, à l'heure actuelle, été peu étudiés et la majorité des travaux rapportés dans la littérature se sont intéressés à l'i-IFTA survenant au-delà de la première année de greffe. A notre connaissance, l'i-IFTA survenant sur les biopsies précoces réalisées durant la première année de greffe, a été peu explorée. Les biopsies précoces réalisées sur indication comportent, pour un certain nombre d'entre elles, du TCMR, en particulier chez les patients peu observants, ou encore une PVN, notamment au-delà de 6 mois de greffe²⁶. Néanmoins, une majorité des biopsies précoces sont dépourvues d'anomalies, notamment car elles correspondent fréquemment à des biopsies dites protocolaires. Ces biopsies précoces, sur indication ou protocolaires, peuvent présenter des lésions d'i-IFTA, lésions qui pourraient être imputées à des lésions d'ischémie/reperfusion et à du TCMR. En effet, afin de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant l'i-IFTA, certains auteurs ont analysé les profils moléculaires des biopsies et ont rapporté une association de la sévérité de l'i-IFTA précoce avec un score moléculaire de type TCMR élevé²². Cependant, l'utilisation des transcrits moléculaires, qui est devenu un critère pour le diagnostic de l'AMR en 2013²⁷, reste encore peu claire pour le TCMR probablement en lien avec sa faible spécificité, notamment pour le distinguer de profils de pyélonéphrite ou de PVN²⁸.

c. Hypothèse de travail et objectifs de l'étude

Dans ce contexte nous avons émis l'hypothèse que l'introduction de l'i-IFTA dans la classification de Banff pourrait avoir un impact sur l'évaluation des autres paramètres mais aussi sur les diagnostics établis. Nous supposons également que l'i-IFTA observée dans les biopsies précoces, réalisées dans la première année de greffe, pourrait être associée à un profil moléculaire et à un pronostic distincts de celle observée dans les biopsies réalisées plus tardivement, précédemment décrites dans la littérature.

Les objectifs de notre étude étaient, premièrement, d'évaluer les conséquences de l'introduction du paramètre i-IFTA sur le diagnostic en utilisant des outils histologiques et moléculaires, et, deuxièmement, d'évaluer l'impact de la sévérité de l'i-IFTA précoce sur l'évolution du greffon.

IV. Article

Early i-IFTA (Banff 2019): histological and molecular characterization, diagnostic reclassification, and impact on transplant evolution

Antoine Taillandier¹, Tristan De Nattes^{2,3}, Damien Sizaret¹, Philippe Gatault^{4,5,6}, Christine Bonenfant⁷, Claire Kizlik⁷, Marie-Christine Machet¹, Juliette Gueguen⁴, Elodie Miquelestorena-Standley^{1,5,6}

¹ Service d'anatomie pathologique, CHU Tours, Tours, France

² Service de Néphrologie, CHU Rouen, Rouen, France

³ INSERM U1234, Université de Rouen Normandie, Rouen, France

⁴ Service de néphrologie, CHU Tours, Tours, France

⁵ INSERM U1327 ISCHEMIA Membrane signalling and inflammation in reperfusion injuries, Université de Tours, Tours, France

⁶ Fédération Hospitalo-Universitaire SURvival oPtimization in ORgan Transplantation (FHU SUPPORT), Tours, France

⁷ Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers, CHU Tours, Tours, France

Corresponding author:

Dr Elodie Miquelestorena-Standley

Email: elodie.standley@univ-tours.fr

Service d'anatomie pathologique, CHU Tours, Tours, France

Inserm U1327 ISCHEMIA "Membrane signalling and inflammation in reperfusion injuries",
Université de Tours – Faculté de médecine

Abstract

Introduction: The assessment of interstitial inflammation in sclerotic cortical parenchyma (i-IFTA) emerged in 2015 kidney graft Banff classification and was included in chronic active T cell-mediated rejection (TCMR) in 2017 update. The origin and impact of this non-specific injury has primarily been explored in biopsies occurring after the first year of graft. Our study aimed to evaluate the consequences of i-IFTA introduction on diagnosis, using histological and molecular tools, and to assess the impact of the severity of i-IFTA appearing during the first year on graft evolution.

Materials and Methods: The retrospective cohort included graft recipients from 2009 to 2020 with $ci \geq 1$ on the first post-transplant biopsy. A diagnosis reclassification was performed using the Banff Automation System algorithm after biopsy re-examination and integrating molecular profiles. Biopsies were independently observed by two pathologists, quantifying i-IFTA, ci, i, and ti. Molecular profiles were obtained through RT-MLPA and a classifier. The impact of early i-IFTA was assessed based on biological criteria and graft evolution, comparing i-IFTA0/1 (inflammation in $\leq 25\%$ of sclerotic parenchyma) and i-IFTA2/3 ($>25\%$) groups.

Results: The cohort comprised 103 patients with a median time to the first biopsy of 89 days. Pathologist agreement was good for i-IFTA (Kappa=0.714), ci (0.709), and ti (0.778), but lower for i (0.388). Biopsy reevaluation revealed a significant decrease of i score in favor of i-IFTA ($p < 0.001$), and a significant reduction of rejection diagnoses (30% vs 15.5%, $p = 0.013$). Early biopsies with i-IFTA2/3 presented more PVN ($p = 0.014$), and more rejections ($p < 0.001$), mainly acute and chronic active TCMR, and tended to be more associated with TCMR molecular profile ($p = 0.056$) compared to i-IFTA0/1 biopsies. I-IFTA0/1 and 2/3 presented comparable death-censored graft survival ($p = 0.888$), however patients with i-IFTA2/3 had a better graft survival when treated with corticosteroid ($p = 0.045$).

Conclusion: After re-examination, the introduction of i-IFTA led to a decrease of rejection diagnoses, notably by reducing the i score in favor of i-IFTA. Severe early i-IFTA is more frequently associated with PVN and TCMR, mainly CA TCMR, and seems to have a better prognosis when treated with corticosteroids.

Keywords

Kidney transplant, IFTA, i-IFTA, T-Cell mediated rejection, TCMR, AMR.

Abbreviations:

ah: arteriolar hyaline thickening, AMR: antibody-mediated rejection, ATI: acute tubular injury, ATG: Anti-thymocyte globulin, BL: borderline change (suspicious) for acute TCMR, CA TCMR: chronic active T cell-mediated rejection, cg: allograft glomerulopathy, ci: interstitial fibrosis, cv: vascular fibrous intimal thickening, CMV: cytomegalovirus, DSA: donor specific antibodies, d: day, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESRD: end-stage renal disease, g: glomerulitis, HLA: human leukocyte antigen, i: interstitial inflammation, IFTA: interstitial fibrosis and tubular atrophy, i-IFTA: interstitial inflammation in areas with interstitial fibrosis and tubular atrophy, IQR: interquartile range, Med: median, m: month, no.: number, ptc: peritubular capillaritis, PCR: polymerase chain reaction, PKD: polycystic renal disease, PVN: BK polyomavirus nephropathy, RNA: ribonucleic acid, RT-MLPA: reverse transcriptase multiplex ligation-dependent probe amplification, SD: standard deviation, t: tubulitis, TCMR: T cell-mediated rejection, ti: total inflammation, TMA: thrombotic microangiopathy, v: intimal arteritis. y: year.

Introduction

The initial Banff Classification for renal allograft rejection reported¹, in 1993, the diagnostic criteria for the different rejection categories. In this first edition, the cortical interstitial inflammation (i) was defined without considering whether the renal cortical was fibrous or not. In 1997², the notion of interstitial inflammation in “unscarred parenchyma” was added to the i score. Total cortical interstitial inflammation (ti), encompassing scarred and unscarred cortical areas, was introduced in 2007³, and was then reported to be a better parameter to predict allograft survival and rejection, mainly cellular rejection⁴. Indeed, if interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) has been recognized to be a pejorative factor for graft survival, studies previously reported that its prognostic impact worsened when associated with inflammation⁵⁻⁹. As a consequence, the specific assessment of the inflammation in scarred areas appeared in the Banff 2015 update, introducing the inflammation in areas with interstitial fibrosis and tubular atrophy (i-IFTA) that became a criteria of chronic active TCMR (CA TCMR) in the 2017 Banff update^{10,11}.

In the Banff classification, the i-IFTA parameter distinguishes inflammation in unscarred areas from inflammation in fibrous cortex, however, pathologists and nephrologists may face difficulties regarding this parameter. First, the lack of inter- and intra-observer reproducibility, as observed for the other Banff parameters, may be challenging when evaluating kidney graft biopsies¹²⁻¹⁷.

The second issue is the lack of specificity of i-IFTA and IFTA lesions since it can be associated with many cortical injuries, such as antibody-mediated rejection (AMR), T-cell mediated rejection (TCMR) or BK polyomavirus nephropathy (PVN). Moreover, for some authors these lesions can be a sequel of underimmunosuppression or of an acute TCMR episode¹⁷⁻²¹. Some biopsies with IFTA and i-IFTA may also not be associated with rejection and be caused by other conditions.

Finally, impact of i-IFTA on prognosis and biological signification, particularly its correlation with graft failure and renal dysfunction, has been reported^{8,17,21-25}. I-IFTA occurring in late indication biopsies, after the first year was reported to be histologically and molecularly associated with AMR, chronic transplant glomerulopathy and donor specific antibodies (DSA)²². I-IFTA in 1-year post-graft biopsies was previously reported to be associated with interstitial inflammation (i) and tubulitis (t), and to precede the occurrence of interstitial

fibrosis. It was then supposed to be a consequence of early episodes of TCMR and borderline changes (suspicious) for acute TCMR (BL)^{21,23}. On the contrary, early biopsies (<1 year) usually show no abnormalities, TCMR, BL, and or may display PVN²⁶. However, these biopsies may also display i-IFTA. This association was reported to be mainly associated with donation-implantation injury and TCMR²², but the features and consequences of early i-IFTA has not yet been well characterized. In order to better understand underlying mechanisms of i-IFTA, some authors analyzed molecular transcripts and reported that severe early i-IFTA was associated with a higher molecular TCMR score²². However, the use of molecular transcripts, that became a tool for the diagnosis of AMR in 2013²⁷, remains unclear for TCMR since the molecular pattern may overlap with other lesion as pyelonephritis and PVN²⁸.

In this context, we hypothesized that introduction of the i-IFTA parameter in the Banff classification may have an impact on the assessment of others Banff parameters and on diagnosis, and that early post-graft biopsies with i-IFTA may have a distinct molecular profile and prognostic, compared to late i-IFTA as previously described.

The aims of our study were, first, to evaluate the consequences of the introduction of the i-IFTA parameters on the diagnosis using histological and molecular tools, and then to evaluate the impact of the severity of early i-IFTA on the transplant evolution.

Methods and Material

Inclusion criteria

We retrospectively included kidney transplant recipients from the ASTRE database transplanted between 2009 and 2020 and displaying interstitial fibrosis involving in at least 6% of the cortical parenchyma ($ci \geq 1$) in the first biopsy after transplantation. Informed consent was obtained from all subjects and samples used belong to the BIOSUPPORT collection (reference: 2019-A00847-50).

Clinical data

Clinical and biological data were collected using ASTRE database and fulfilled with data from the patient file. It included age, gender, initial nephropathy, graft range, ABO incompatibility, donor's information, delay between graft and kidney biopsy, induction and maintenance therapy, donor/recipient CMV antibody status, cold ischemia duration. Biological parameters included creatinemia, glomerular filtration rate estimated (eGFR) using the CKD-EPI

(ml/min/1.73m²), proteinuria/creatininuria ratio, BK and CMV viremia, donor specific antibodies (DSA) at the time of the graft and of the biopsy. Follow-up criteria included eGFR and proteinuria/creatininuria ratio at 6 months, 1 year, 3 years and 5 years post-graft, rejection occurring the first year after the biopsy, DSA development, end-stage renal disease (ESRD) occurrence, graft loss, and death.

Renal biopsy specimens

Biopsies were studied by light microscopy and immunofluorescence techniques. Biopsies were fixed in Bouin's fluid (2009-2017) or formalin aceto-alcohol (after 2017). Slides from the paraffin-embedded samples were examined using periodic acid-Schiff, Masson's trichrome stain, hematoxylin phloxin and saffron, and Jones silver stain. Immunofluorescence technique was made in frozen sections at the time of the biopsy using C4d antibody (clone A213, QuidelOrtho Corporation, San Diego, California, USA) in a BenchMark XT Platform (Ventana Medical Systems, Oro Valley, Arizona, USA) following the manufacturer's instructions. If necessary, immunohistochemistry was also performed using C4d (clone A24T, prediluted, DB Biotech, Kosice, Slovakia) and Sv40 antibodies (clone MRQ4, prediluted, Roche, Bâle, Suisse).

Renal biopsies re-examination

The first renal biopsies performed after transplant were retrospectively and independently evaluated by two pathologists (EMS and DS) blinded to the initial pathology report and clinical data. One pathologist was experienced in kidney graft pathology (EMS) whereas the second was involved in a process of training in this field (DS). Both pathologists quantified i-IFTA (not scored on the initial report) and re-quantified cortical fibrosis (ci), inflammation in non-sclerotic cortex (i) and total inflammation of sclerotic and non-sclerotic cortex (ti) according to the Banff classification²⁹. Biopsies with discordant scores were re-evaluated to obtain a consensual score. For the other parameters of the Banff classification, initial scores established by the pathologist at the time of biopsy were retained. Iterative/reevaluation biopsies performed during the first year after the first biopsy were examined, and ci, i-IFTA, i and ti scores were re-quantified by one pathologist (EMS).

RNA extraction

Three consecutive 10µm-sections were made from the first biopsy paraffin block and stored at 4°C. Then, RNA were extracted with a Maxwell 16 LEV RNA FFPE Kit (ref AS1260,

Promega, Madison, Wisconsin, USA) on a Maxwell 16 device (Promega) following the manufacturer's instructions. The NanoDrop™ Lite Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) was used to evaluate RNA quality and concentration. The collected RNA samples were preserved at -80°C until the reverse transcriptase multiplex ligation-dependent probe amplification (RT-MLPA) step.

Reverse transcriptase multiplex ligation-dependent probe amplification (RT-MLPA) and biopsy classifier

We performed a reverse transcriptase multiplex ligation-dependent probe amplification (RT-MLPA) using a panel of 17 genes and a validated open-access online biopsy classifier designed by de Nattes *et al.*³⁰ to determine the gene expression levels and to classify biopsies. The gene panel selection is composed of transcripts involved in different physiological, pathological, and molecular pathways including inflammation-related transcripts, T cells-, B cells- and NK cells-associated transcripts, as well as monocytes-, macrophages- and endothelial-associated transcripts.

The RT-MLPA assay has been previously detailed in de Nattes *et al.* study³⁰. Briefly, reverse transcription was performed using 2 µL of RNA, followed by hybridization, ligation, and PCR amplification steps. Capillary electrophoresis was employed for amplicon analysis. After normalization of RNA quantity, gene expression values and presence of DSA were analyzed with an open-access vector machine classifier and separated into three diagnostic categories: antibody-mediated rejection (AMR), T cell mediated rejection (TCMR) or control without rejection.

Reclassification Banff 2019

After re-examination, histological scores as well as molecular profiles of all the biopsies were submitted to the Banff Automation System algorithm³¹. A diagnosis according to the Banff 2019 classification, among the following categories, was obtained: active antibody-mediated rejection (AMR), acute T cell-mediated rejection (TCMR), chronic active TCMR (CA TCMR), borderline change (suspicious) for acute TCMR (BL)^{31–33}.

Statistical analyses

Inter-rater reliability for histological scores was assessed using the weighted Cohen's kappa coefficient. Categorical variables were presented as percentages and compared using the Chi-

square test and Fisher's exact test for groups with small effectives ($n < 5$). Continuous variables were presented as medians with interquartile ranges, while Banff parameter scores were expressed as means with standard deviations; these data were compared using the Mann-Whitney U test. Correlations were analyzed using Spearman's rank correlation coefficient. Death-censored graft survival analysis employed Kaplan-Meier curves with group comparisons via the log-rank test. Differences were considered significant for a $p < 0.05$. All statistical analyses and figures were performed with GraphPad Prism version 10 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA). The Sankey diagram depicting evolution of Banff diagnoses after biopsies re-examination and molecular data was created using an open-access tool (<https://sankeymatic.com>).

Results

Population characteristics

Flowchart of the study is presented in **Figure 1**. We obtained a cohort of 115 transplanted patients, two of them were excluded because of missing slides. After re-examination 10 biopsies did not fulfill the inclusion criteria, interstitial fibrosis involving less than 5% of the cortical surface ($ci=0$) and were excluded. The molecular transcript analysis was performed on 97 available paraffins blocks, and interpretable molecular profile were obtained for 95 samples. Data from re-examination and, when available, molecular analyses, were then submitted to the Banff Automation algorithm to obtain a diagnosis. Secondly, two groups based on the scoring of the i-IFTA were compared: i-IFTA0/1 group and i-IFTA2/3 group.

Clinical characteristics of the study population are detailed in **Table 1**. Patients were predominantly male (69%), with a median age at transplant of 61 years (IQR: 51-70). The initial renal disease was mainly undetermined (33%), less frequently non-diabetic glomerulonephritis (16.5%), diabetes (13.5%), polycystic kidney diseases (PKD) (11.5%) and hypertension (11.5%). Most transplants were obtained from deceased donors (98%) with a median age at death of 63 years (IQR: 52-72). The median cold ischemia was 15 hours (IQR: 13-18). One third of the patients had full HLA mismatch (33%), 6 patients (5%) had DSA at the day of transplantation. First graft biopsies were performed within a median of 89 days (IQR: 18-96) after transplantation and most were protocol biopsies performed 3 months after kidney graft (59%). At the time of biopsy, 7 patients had DSA (7%), median eGFR was 36ml/min/1.73m² (IQR: 24-50) and median proteinuria/creatininuria ratio was 0.3 g/g (IQR: 0.1-0.6).

Assessment and inter-rater reliability for interstitial fibrosis and inflammation

The re-examination of the initial biopsies was made for 113 patients. Of the 113 biopsies retained for the analysis, 109 were adequate for interpretation and 4 were “minimal sample” due to a low number of glomeruli². Biopsies scoring is shown in **Figure 2**. Agreement was observed for 84 biopsies (74.3%) for ci and i-IFTA scores, for 90 biopsies (79.6%) for ti score, and for 100 (88.5%) biopsies for i score, with a weighted kappa coefficient of 0.709 (95% CI, 0.606-0.811), 0.714 (95% CI, 0.609-0.818), 0.778 (95% CI, 0.690-0.867) and 0.388 (95% CI, 0.152-0.623), respectively.

Correlation of i-IFTA severity with histological and clinical parameters

Among 103 biopsies retained after assessment and consensus for ci, i-IFTA, ti and i scores, 44 had i-IFTA=0 (42%), 33 had i-IFTA=1 (32%), 13 had i-IFTA=2 (13%) and 13 had i-IFTA=3 (13%). Comparison of the i, ci and ti scores before and after re-examination are shown in **Table 2**. Mean i-IFTA, a parameter that was not assessed in the initial report, was 0.95 ± 1.03 after re-examination. The i score decreased from 0.48 ± 0.79 to 0.12 ± 0.38 after re-examination ($p < 0.001$), and ci increased from 1.20 ± 0.80 to 1.46 ± 0.85 ($p = 0.039$). The ti score, available in the initial report for 45 biopsies, did not significantly vary after re-examination.

We observed a positive correlation between the severity of initial i score and the i-IFTA score after re-examination ($r = 0.596$, $p < 0.001$). Observing a decrease of i after re-examination, we aimed to evaluate the correlation between this decrease and the severity of i-IFTA. We then observed a positive correlation between those parameters ($r = 0.574$, $p < 0.001$) (**Figure 3A and 3B**).

Assessing the possible impact of early i-IFTA on the development of ci on iterative biopsies, we did not observe any correlation between i-IFTA on the first biopsy and ci intensity in biopsies performed 6 months post-biopsy ($r = -0.117$, $p = 0.568$).

Evaluating the association of histological parameters with clinical data, we observed a positive correlation between cold ischemia time and ci score in the first biopsy ($r = 0.256$, $p = 0.009$) but no significant correlation with i-IFTA ($r = 0.113$, $p = 0.254$), ti ($r = 0.152$, $p = 0.124$), and i scores ($r = -0.041$, $p = 0.678$) (**Figure 3C and 3D**). Donor's age was not correlated with ci ($r = 0.090$, $p = 0.365$), ti ($r = -0.007$, $p = 0.9427$) or i-IFTA ($r = 0.087$, $p = 0.380$), but tended to be negatively correlated with i ($r = -0.189$, $p = 0.057$).

Diagnostic reclassification after re-examination and molecular analyses

A diagnosis reclassification was performed to evaluate the consequences of the introduction of the i-IFTA on diagnoses. We compared the initial diagnosis made at the time of the biopsy, using 2007 to 2015 Banff classifications, to the Banff Automation System results, including histological scores after re-examination (103 biopsies), molecular profiles (95 biopsies), and biological criteria. The evolution of each diagnosis reclassification and its association with molecular profiles is shown in **Figure 4**.

For most patients (70%), no rejection was noticed in the initial report (left part of the Sankey diagram, **Figure 4**). This category included 5 BK polyomavirus nephropathy (PVN) biopsies. Rejection diagnosis was reported for 31 biopsies (30%), with 15 cases of BL, 13 cases of TCMR, 2 cases of AMR, and 1 case of mixed rejection (BL with AMR).

Molecular profiles using RT-MLPA technique and classifier results were distributed as follows (right part of the Sankey diagram, **Figure 4**): 82 samples (86%) had a control profile, 7 samples (7.5%) had a TCMR profile, and 6 samples (6.5%) had an AMR profile.

After applying the Banff Automation System algorithm, most biopsies had no rejection (84.5%), including the 5 biopsies with PVN (middle of the Sankey diagram, **Figure 4**). Rejection diagnosis was retained in 16 cases (15.5%), comprising 2 cases of AMR, 7 cases of acute TCMR, 5 cases of BL and 8 cases of CA TCMR, alone or associated with other type of rejection.

Comparing diagnoses, we noticed that most of the initial cases without rejection remained diagnosed as biopsy without rejection (70 out of 72) after the reclassification. The two remaining cases were classified as BL and CA TCMR. We observed significantly less rejection after using the algorithm than on the initial report (31 vs 16 cases, $p=0.013$), related to the reclassification of 14 out of 15 BL, 2 out of 13 TCMR and 1 out of 2 AMR into biopsies without rejection. One BL was reclassified as CA TCMR. Among other initial cases of TCMR, 6 remained classified as TCMR, 4 were reclassified as BL, and 6 as CA TCMR, alone or mainly associated with each other. The remaining initial case of TCMR with g2 and ptc2 but no DSA or C4d, was finally classified into mixed AMR with TCMR rejection because of an AMR molecular profile. One of the initial cases was misdiagnosed as AMR because of thrombotic microangiopathy, g1 and ptc1, however without DSA or C4d and with a molecular control

profile, it was finally reclassified as no rejection. A case with v1, initially misclassified as mixed AMR with BL, was reclassified as TCMR.

Comparing molecular profiles and final Banff Automation System diagnosis, most cases without diagnosis of rejection (73 out of 80) had a control molecular profile. All acute TCMR (n=3), some CA TCMR and BL (n=2 for each diagnosis) and all CA TCMR associated with BL (n=2) had a control profile. Among 6 biopsies with an AMR molecular profile, 2 had a final diagnosis of AMR (33%), 4 had a no rejection diagnosis (67%). Among 7 biopsies with a TCMR molecular profile, 3 had a final diagnosis of acute or CA TCMR (1 CA TCMR, 2 TCMR with CA TCMR) (43%), 1 had a BL (14%), 3 were not associated with a diagnosis of rejection (43%), including one PVN. Two of the 5 PVN diagnosed were available for molecular testing, one had a TCMR profile, and one had a control without rejection profile.

Follow-up of the cohort

Of the 7 patients with DSA at the time of biopsy, one displayed AMR diagnosis, one had TCMR, and the four remaining were classified as no rejection biopsies. The patient with TCMR and 2 patients with no rejection diagnosis developed AMR during the first year on iterative biopsies. One patient with DSA and no rejection at the time of biopsy did not develop rejection during the first year.

Of the two biopsies finally classified as AMR after Banff Automation System analysis, one was diagnosed as TCMR on the initial report and reclassified because of the presence of an AMR molecular profile. However, this patient neither developed DSA nor AMR during the follow-up.

In our cohort, rejection molecular profiles were not associated with a worst prognosis ($p=0.224$) (**Figure 5A**). Analyzing the Banff Automation System diagnosis (**Figure 5B**), we observed a worst graft survival in the AMR group ($p=0.002$). However, this group was composed of samples from 2 patients, among which one lost his graft during the first year. TCMR and no rejection groups did not display graft survival difference ($p=0.520$).

After evaluating the consequences of the introduction of i-IFTA on the diagnosis, and to determine the prognostic significance of i-IFTA in early biopsies, we compared histological, clinical and survival data of two groups: early i-IFTA0/1 group (n=77) and early i-IFTA2/3 group (n=26).

Clinical and histological characteristics of early i-IFTA0/1 and i-IFTA2/3 groups

Patients from the two i-IFTA groups presented comparable clinical and biological characteristics (**Table 3**). The two groups presented a comparable proportion of male (p=0.597), age (p=0.103) and cold ischemia duration (p=0.634). Induction treatment was similar, predominantly Basiliximab (79% vs 92% respectively, p=0.229) and maintenance treatment mainly associated Tacrolimus (80% vs 69%, p=0.232) with Mycophenolate Mofetil (73% vs 82%, p=0.414). Proportion of positive BK and CMV viremia at the time of biopsy was also comparable (p=0.699 and p= 0.710, respectively).

Other Banff parameters observed in the first biopsies are shown for both groups in **Table 4**. The biopsies from the i-IFTA2/3 group presented significantly higher scores of inflammation, including i (mean = 0.3 vs 0.1, p<0.001), ti (1.9 vs 0.3, p<0.001), t (1.6 vs 0.3, p<0.001), v (0.2 vs 0, p=0.018), ptc (0.8 vs 0.1, p<0.001) compared to biopsies from i-IFTA0/1 group. Biopsies with i-IFTA2/3 also had higher ci (1.8 vs 1.4, p=0.004), combined ci+ct scores (3.3 vs 2.6, p=0.009). These biopsies also displayed higher combined inflammatory scores as g+ptc (1 vs 0.4, p=0.006), and i+t (1.9 vs 0.4, p<0.001). There was no difference for g, cg, ct, ah and cv scores. The same proportion of biopsies presented with C4d $\geq$ 2, acute tubular injury and thrombotic microangiopathy in both groups.

Diagnoses repartition in early i-IFTA 0/1 and i-IFTA 2/3 groups

All Banff Automation System diagnoses are shown in **Table 5**. As previously described, early i-IFTA2/3 was associated with higher i, t, ti, ptc, and v scores which are AMR and/or TCMR diagnostic criteria, implying a significantly higher rate of rejection in the i-IFTA2/3 compared to the i-IFTA0/1 group (38% vs 8%, p<0.001). The proportion of TCMR in i-IFTA2/3 group tended to be higher than in i-IFTA0/1 group (15% vs 4%, p=0.066) and there was a similar proportion of BL and AMR in both groups. CA TCMR was diagnosed in 31% of the i-IFTA2/3 group biopsies (p<0.001). There was significantly more PVN in i-IFTA2/3 group (15% vs 1%, p=0.014).

The results were comparable when we excluded i-IFTA0 biopsies from the i-IFTA0/1 group. The diagnoses obtained from the i-IFTA1 biopsies were predominantly no rejection (91%), and in a less frequent proportion, TCMR (6%), BL (3%), AMR (3%), alone or mixed.

Analyzing the molecular profiles, we observed that the proportion of TCMR molecular profile tended to be higher in i-IFTA2/3 group than in i-IFTA0/1 group (17% vs 4%, $p=0.056$). We did not observe any statistical differences concerning the proportion of biopsies with AMR (0% vs 8% respectively, $p=0.330$) and the proportion of control molecular profile (83% vs 87.5% respectively, $p=0.509$).

Follow-up and prognosis of early i-IFTA0/1 and i-IFTA 2/3 groups

The median follow-up duration was 5 years for both groups (**Table 6**). There were significantly more patients treated with corticosteroid boluses after biopsy in i-IFTA2/3 compared to i-IFTA 0/1 group (58% vs 17%, $p<0.001$). Biological criteria including eGFR and proteinuria/creatininuria ratio were not different between the two groups, at 6 months, 1 year, 3 years and 5 years post-graft. DSA occurred in 23% of the patients from the i-IFTA 2/3 group and 18% in the i-IFTA 0/1 group ($p=0.585$), with a mean delay of 24 months and 30 months, respectively ($p=0.262$).

For 48 patients, iterative biopsies performed during the first year after the first biopsy were available. Rejection occurrence was observed in a similar proportion in i-IFTA2/3 and i-IFTA0/1 groups (23% vs 14%, $p=0.361$), as well as graft loss proportion (19%, $p=0.977$).

To investigate the prognostic of early i-IFTA, we explored death-censored graft survival (DC-GS) between the two groups and observed non-significant differences ($p=0.888$) (**Figure 6A**). DC-GS was not statistically different between ci2/3 and ci1 ($p=0.115$), ti2/3 and ti0/1 ($p=0.553$), or i2/3 and i0/1 ($p=0.223$) groups.

Comparing the impact of corticosteroid treatment of i-IFTA2/3 we noticed that patients with i-IFTA2/3 who received corticosteroid had a significantly DC-GS than patients with i-IFTA2/3 who were not treated ($p=0.045$) (**Figure 6B**).

Aiming to assess the precursor nature of early i-IFTA for future rejection development, we evaluated the survival without rejection during the first year after the first biopsy and did not observe difference between i-IFTA2/3 and i-IFTA0/1 groups ($p=0.294$) (**Figure 6C**).

Finally, we explored the impact of early i-IFTA on overall survival and observed no difference between the two groups ($p=0.127$) (**Figure 6D**), even if there was a higher proportion of deaths in the i-IFTA2/3 group compared to i-IFTA0/1 group (42% vs 22%, $p=0.045$) (**Table 6**).

I-IFTA0/1 group including patients with no i-IFTA, we compared i-IFTA1 and i-IFTA2/3, and did not observe any differences in DC-GS ($p=0.84$) or survival without rejection ($p=0.779$) between these 2 groups. However, overall survival tended to be better for i-IFTA1 compared to i-IFTA2/3 group ($p=0.09$).

Discussion

In this study, we focused on early i-IFTA (<1 year), its reproducibility, the impact of its introduction on Banff scores, and its potential association with rejection molecular profiles and diagnoses. Our study revealed a good inter-rater reproducibility for i-IFTA, ti, and ci, while the reliability for i was not as strong as for the other parameters. After biopsy re-examination and diagnostic reclassification, we observed a substantial decrease of the i score in favor of i-IFTA. This resulted in a significant decrease of the number of rejection diagnoses, particularly for the biopsies initially diagnosed as borderline. We noticed that most biopsies with i-IFTA were not associated with rejection, but that biopsies with i-IFTA2/3 were more frequently associated with rejection, particularly chronic active and acute TCMR, and PVN. If early i-IFTA2/3 was not associated with a worse death-censored graft survival, it was when not treated with corticosteroid.

One of the aims of our study was to evaluate the inter-rater reproducibility of different Banff semi-quantitative scores. Our observations highlight the good reproducibility of i-IFTA, as well as of ci and ti evaluation, that may be, at least partly, due to Banff classification updates that helped to performed more homogeneous quantifications¹². Moreover, our results were obtained from two observers working in the same department, leading us to assume a potential influence of a shared working environment and training. Our results are comparable to results of Lefaucheur *et al.* who reported, on 150 biopsies, an overall Cohen's kappa coefficient of 0.62 for i-IFTA, between three experienced nephropathologists from two centers¹⁷. On the contrary, Huang *et al.* reported a poor inter-rater reproducibility comparing evaluation of i-IFTA (0.26), ti (0.30) and i (0.27) between 8 experienced nephropathologists working in 8 different centers, on 45 biopsies¹⁶. These results underline the difficulty in obtaining homogeneous scores with an increasing number of observers from different centers. Despite the evolution and

increasingly complexity of Banff classification, a few studies already explored this question and extended the analysis of inter- or intra-rater reproducibility in a larger scale^{12–14}. As previously reported by Huang *et al.*, the results from large-scale studies showed a poor inter- or intra-rater reproducibility. Furness *et al.* explored reproducibility between pathologists from 22 European centers on 55 biopsies showing a kappa of 0.34 for interstitial inflammation score and lower for other tested parameters. However, in spite of poor inter-rater reproducibility, authors conclude that it may have no impact on individual patient care whether clinicians are accustomed to a way of quantifying rejection¹³.

Analyzing the evolution of i and i-IFTA scores after slides re-examination, we found a substantial decrease of the i score, correlated to the severity of i-IFTA, suggesting that i score decreased in favor of i-IFTA. Same results were observed when we explored i and i-IFTA in the 48 available iterative biopsies (data not shown). This reclassification of i into i-IFTA led us to hypothesize that for some biopsies, i-IFTA has been included in the i score in the initial report, and that i-IFTA introduction may have improved the accuracy of interstitial inflammation evaluation in both sclerotic and non-sclerotic parenchyma. This reclassification of i into i-IFTA resulted in a remarkable reduction of rejection diagnoses after re-examination, particularly for the BL category. All but one BL case were reclassified as no rejection biopsies, attributable not only to the decrease of the i score upon reevaluation but also to the evolution of diagnostic criteria, notably exclusion of isolated tubulitis ($t > 1$ with $i = 0$) for BL diagnosis with the 2019 Banff Classification updates³³.

The advent of i-IFTA in the 2015 Banff classification update has been pivotal and led to the distinction of inflammation in sclerotic and in non-sclerotic cortical parenchyma, since inflammation in non-sclerotic area has long been the only type of interstitial inflammation evaluated and included in diagnosis criteria. Some authors hypothesized that i-IFTA could be associated with TCMR or AMR, or even be a consequence of PVN, ischemia/reperfusion injury, or with posttransplant lymphoproliferative disease, calcineurin inhibitor toxicity, or pyelonephritis, making this lesion non-specific, and its origin and consequences not fully understood^{18–22}. In our cohort, 15% of the patients with i-IFTA2/3 presented with PVN whereas only 1% of the patients with i-IFTA0/1 did, suggesting that BK virus infection could favor inflammation development. However, according to Menter *et al.*, i and t scores tend to be low during increasing viremia, then i-IFTA could rather be associated with resolving PVN inflammation³⁴. We also compared the proportion of positive CMV viremia in both groups but observed that i-IFTA0/1 and 2/3 were comparably associated with positive CMV viremia,

representing about 10% of the biopsies. Early i-IFTA might also be, as described for late biopsies, associated with rejection, mainly T cell-mediated²². We then can suppose that, as observed in our cohort reporting a lower proportion of rejection in i-IFTA0/1 compared to i-IFTA2/3 group, i-IFTA0/1 may represent a low-grade inflammation insufficient to enable the diagnosis of rejection. This can be an obvious consequence of the CA or acute TCMR definition, requiring interstitial inflammation in more than 50% of the cortex. Nevertheless, one can assume that, for some biopsies, this lesion can correspond to an equivalent of BL changes occurring in sclerotic parenchyma. In our study, 84.5% of the biopsies had no rejection, representing 78% of biopsies with i-IFTA $\geq$ 1 and 61.5% of biopsies with i-IFTA $\geq$ 2. Consequently, we can suppose that early i-IFTA may also represent a non-specific lesion that can be due to non-rejection etiologies, particularly i-IFTA developing during the first 3 months. However, in our cohort, most clinical and biological analyzed, including cause of donor's death, DSA, HLA mismatches or immunosuppressive treatment, did not differ between the two groups. Finally, we noticed a positive correlation between cold ischemia duration and ci score in the first biopsy, but this parameter was not correlated with i-IFTA score in our study. Ischemia/reperfusion injury has been previously reported to trigger many proinflammatory pathways leading to the recruitment of inflammatory cells from innate and adaptive immune system, which can lead to the appearance of fibrosis^{20,35}. In this context, as described by Halloran *et al.*, i-IFTA might be, in the first months post-transplant, a consequence of acute kidney injury and of donation-implantation injury²². Finally, we can suppose that a proportion of these lesions may be the consequence of inflammation involving cortical fibrosis inherited from the donor, particularly in biopsies performed early after the kidney graft.

After reclassification, 15.5% of the biopsies presented a diagnosis of rejection, 2 AMR and 14 cases including BL, acute TCMR, and CA TCMR. CA TCMR is a diagnosis that appeared in the 2017 Banff Classification¹¹, after i-IFTA that appeared in 2015¹⁰. It requires i-IFTA $\geq$ 2, ti $\geq$ 2 and t $\geq$ 2 to be made, explaining the absence of CA TCMR in the initial report of biopsies in our cohort. Moreover, as noticed above, the evolution of i into i-IFTA after re-examination participated to the reclassification of 8 cases in CA TCMR. These cases were initially diagnosed as TCMR, BL, and, for one case, as no rejection biopsy. Misclassification, an issue particularly challenging with the increasing complexity of Banff Classification that pathologist must face, was rare in our study. Based on Yoo *et al.* study that reported a reclassification of 30% of the AMR and 50% of the TCMR using The Banff Automation System, these misclassification can be reduced using automated tools³¹. This tool may be helpful to reduce the lack of

reproducibility, classification misinterpretations and to integrate classification evolution over time. To date, artificial intelligence has not been used routinely in renal pathology and transplantation, but it seems to be a promising approach for improved reproducibility^{36,37}.

Molecular profiles introduce an additional layer of complexity but may be helpful to understand the mechanisms underlying development of i-IFTA. Molecular analyzes confirmed histological observations in most cases since 91% of no rejection histological biopsies displayed control molecular profile. These results are consistent with de Nattes *et al.* study reporting that 88% of control biopsies had a control molecular profile³⁰. Moreover, similarly to their results, 5% of no rejection biopsies in our cohort had an AMR molecular profile. This raises the possibility of a misclassification, but also of AMR transcripts expression at the time of biopsy even if patients never developed AMR or DSA. The interpretation of results obtained in biopsies with AMR diagnosis remains limited and difficult to compare with de Nattes *et al.* results. Indeed, we included early biopsies, mainly performed the first 3 months after transplant, and a high proportion of per protocol biopsies, those biopsies not classically displaying a high frequency of AMR diagnosis. As the Banff classification does not include molecular data to the TCMR diagnosis category, molecular results did not have impact on final diagnosis. However, in our cohort, 25% of TCMR diagnoses, including acute and CA TCMR, were associated with a TCMR molecular profile in our study. These results contrast with de Nattes *et al.* results reporting that 60% of biopsies with TCMR histological diagnoses presented TCMR molecular profile. As suggested by the authors, these results can be due to lower performances of the test for TCMR diagnosis, but also question the T cell-mediated nature of severe i-IFTA and of CA TCMR diagnoses on early biopsies. Finally, our results highlight the nuanced interpretation required for molecular profiles analyzes in our specific context, potentially influenced by the early timing of biopsies, the potential lower rate of AMR during the first year and the fact that TCMR molecular profile is not integrated to the Banff Classification criteria for TCMR. Moreover, molecular results should be interpreted as part of the diagnostic, as DSA or C4d, and cannot replace the histological diagnosis. This concern has been raised by the 2022 Banff Classification Update³⁸, and in this last classification, molecular profile can no longer replace DSA for AMR diagnostic while TCMR molecular profile remains excluded.

Association of i-IFTA with rejection diagnosis has rarely been studied but a few teams reported some interesting results. Halloran *et al.* demonstrated that about 30% of biopsies performed lately (500 days after transplant) presented rejection²². This proportion varied according to the degree of i-IFTA, with about 50% of rejection in biopsies with i-IFTA>25%, as observed in

our cohort. Moreover, as observed in our cohort, with a trend towards a higher proportion of TCMR molecular profile in i-IFTA2/3 group, Halloran *et al.* reported higher amount of TCMR profiles in i-IFTA>25% biopsies. However, contrary to our results reporting only TCMR in i-IFTA2/3 biopsies, they reported about 30% of AMR in biopsies with i-IFTA>25%. This apparent contradiction may be explained by the timing of biopsies, Halloran *et al.* having included late biopsies contrary to our work that was performed in early biopsies. As discussed above, TCMR and PVN are more frequent whereas AMR is rare in early biopsies^{26,39}. We also must remain cautious concerning the i-IFTA molecular profile, since RNA extraction is most often realized on the entire biopsy, involving both sclerotic and non-sclerotic areas, and that the expression of TCMR or AMR transcripts may originate from non-sclerotic areas. A study of i-IFTA focusing on the inflammatory fibrous areas and including micro-dissection of sclerotic areas, could be helpful to obtain more precise molecular profiles⁴⁰.

The impact of i-IFTA has been previously studied in cohorts, concluding to an increasingly worse graft survival with increasing i-IFTA^{22–24}. However, all these studies included biopsies performed lately after kidney transplant, between 1- and 1.7-year post-transplant. To our knowledge, no similar study has been performed on early biopsies, yet. In our cohort of biopsies performed the first months after transplant, we observed that early i-IFTA2/3 does not appear to be a potential predictive factor for future rejection since it presented a comparable proportion of rejection on iterative biopsies compared to i-IFTA0/1 group. Same results were observed comparing death-censored graft survival in i-IFTA0/1 and i-IFTA2/3 groups. Taken together, these results seem contradictory compared to literature data, and suggest that early i-IFTA might represent a distinct unique type of i-IFTA with a less severe renal prognosis^{17,21–23}. These observations strengthen the hypothesis that early i-IFTA is frequently associated with TCMR in case of rejection biopsies, with a good prognosis even for severe i-IFTA because severe i-IFTA is treated with corticosteroid⁴⁰. On the contrary, late i-IFTA might be more frequently associated with AMR, and associated with a worse prognosis²². These results must be taken with caution since we observed a higher proportion of death, but no tendency to a worse overall survival, in the i-IFTA2/3 group. However, we did not observe any difference concerning the cause of death, and there was the same proportion of infection and cancer in both i-IFTA0/1 and 2/3 groups. Finally, we can suppose that i-IFTA may be associated with the development of cortical fibrosis. However, if we observed that i-IFTA2/3 biopsies had a higher ci score at the time of biopsy, consistent with previous studies¹⁷, we did not observe any correlation between i-IFTA severity and ci on biopsies performed at least 200 days later. This contrast with

Nankivell *et al.* who noticed an association between ci development and the presence of i-IFTA at one-year biopsy²¹. This discordance could be explained by a limited follow-up period of one year after the first biopsy compared with several years in Nankivell *et al.* study but we can also hypothesize that early i-IFTA may induce less fibrosis in graft evolution.

As discussed above, a consequence of i-IFTA implementation is the identification of CA TCMR. The presentation of these lesions in early biopsies raises questions given that the median time to onset was 40 days in our cohort. Indeed, i-IFTA corresponds, by definition, to inflammation in sclerotic cortical parenchyma, suggesting its chronic nature. Nevertheless, until now no clear minimal delay post-graft cutoff has been established in the Banff classification to make CA TCMR diagnosis. Since most studies dealing with i-IFTA and CA TCMR were performed in >1-year post-transplant biopsies, we can suppose that CA TCMR might not be diagnosed during the first year. However, with the present study and by experience, nephropathologists have been confronted with early i-IFTA, and with difficulties in establishing a diagnosis. Early i-IFTA is, in a vast majority of cases, a non-specific lesion, with no associated rejection, however, when associated with tubulitis, we can suppose that it may be a part of acute TCMR developing in sclerotic cortical parenchyma inherited from the donor. It is interesting to note that, in the previous i-IFTA studies, donor's median age was about 40 years and about 50% of the transplant were collected from deceased donors^{22,23}. In our cohort, the donor's median age was 60 years and almost 100% of the transplant were collected from deceased donors, explaining at least in part, the presence of cortical fibrosis at the time of the biopsy, and the possibility of inherited sclerosis. In our cohort, CA TCMR was associated, in 5 cases, with $i>1$ (TCMR or BL) which highlights the possibility of lesions developing in both sclerotic and non-sclerotic parenchyma, leading to both CA and acute TCMR. As the management of CA TCMR is not uniform between centers, this diagnosis also raises the question of the treatment of i-IFTA on early biopsies, especially in the case of isolated without tubulitis^{33,41}. In our cohort, patients with i-IFTA2/3, including CA TCMR, had a better renal prognosis when treated with corticosteroid, suggesting that presence of $t\geq 2$ should be treated with corticosteroids, whether it is associated with $i\geq 2$ or with i-IFTA ≥ 2 .

Despite these interesting results, it is crucial to acknowledge the limitations of our study. The relatively small sample size raises concerns about the possibility to generalize our findings to larger cohorts. It also probably was responsible for limited interpretations particularly analyzing survival data. The reliability of molecular profiling, specifically using RT-MLPA, is more established for AMR, and caution must be exercised when analyzing the predominantly TCMR-

focused early biopsies of our study. Additionally, the inter-rater variability assessed with only two observers within our center may not fully capture the broader variability that may exist across different centers and countries.

In conclusion, early i-IFTA is, in a small proportion of the biopsies, associated with rejection, particularly severe i-IFTA2/3 that is most frequently associated with CA TCMR, but remains of good prognosis whether treated with corticosteroid. Our study questions the relevance of CA TCMR diagnosis in biopsies performed during the first-year post-transplant. The emphasis on histological criteria remains essential, particularly given the dynamic nature of molecular profiling and the nuances associated with early biopsy assessments. These findings underscore the need for continued research and collaborative efforts to refine our understanding of graft rejection mechanisms and to improve diagnostic in renal transplantation.

REFERENCES

1. Solez, K. *et al.* International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int.* **44**, 411–422 (1993).
2. Racusen, L. C. *et al.* The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.* **55**, 713–723 (1999).
3. Solez, K. *et al.* Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. *Am. J. Transplant.* **8**, 753–760 (2008).
4. Mengel, M. *et al.* Scoring total inflammation is superior to the current Banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **9**, 1859–1867 (2009).
5. Moreso, F. *et al.* Subclinical Rejection Associated with Chronic Allograft Nephropathy in Protocol Biopsies as a Risk Factor for Late Graft Loss. *Am. J. Transplant.* **6**, 747–752 (2006).
6. Shishido, S. *et al.* The Impact of Repeated Subclinical Acute Rejection on the Progression of Chronic Allograft Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **14**, 1046–1052 (2003).
7. Cosio, F. G. *et al.* Predicting Subsequent Decline in Kidney Allograft Function from Early Surveillance Biopsies. *Am. J. Transplant.* **5**, 2464–2472 (2005).
8. Mannon, R. B. *et al.* Inflammation in Areas of Tubular Atrophy in Kidney Allograft Biopsies: A Potent Predictor of Allograft Failure. *Am. J. Transplant.* **10**, 2066–2073 (2010).
9. Cosio, F. G. *et al.* Kidney Allograft Fibrosis and Atrophy Early After Living Donor Transplantation. *Am. J. Transplant.* **5**, 1130–1136 (2005).
10. Loupy, A. *et al.* The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **17**, 28–41 (2017).
11. Haas, M. *et al.* The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **18**, 293–307 (2018).
12. Gough, J. *et al.* Reproducibility of the Banff schema in reporting protocol biopsies of stable renal allografts. *Nephrol. Dial. Transplant.* **17**, 1081–1084 (2002).
13. Furness, P. N. & Taub, N. International variation in the interpretation of renal transplant biopsies: Report of the CERTAP Project. *Kidney Int.* **60**, 1998–2012 (2001).
14. Furness, P. N. *et al.* International Variation in Histologic Grading Is Large, and Persistent Feedback Does Not Improve Reproducibility. *Am. J. Surg. Pathol.* **27**, 805 (2003).
15. Marcussen, N., Olsen, T. S., Benediktsson, H., Racusen, L. & Solez, K. Reproducibility of the Banff classification of renal allograft pathology. Inter- and intraobserver variation. *Transplantation* **60**, 1083–1089 (1995).

16. Huang, S.-C. *et al.* Unsatisfactory reproducibility of interstitial inflammation scoring in allograft kidney biopsy. *Sci. Rep.* **13**, 7095 (2023).
17. Lefaucheur, C. *et al.* T cell-mediated rejection is a major determinant of inflammation in scarred areas in kidney allografts. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **18**, 377–390 (2018).
18. Haas, M. Chronic allograft nephropathy or interstitial fibrosis and tubular atrophy: what is in a name? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **23**, 245–250 (2014).
19. Akioka, Y. *et al.* Screening of vesicoureteral reflux in pediatric patients with kidney transplantation showing non-specific interstitial fibrosis and tubular atrophy with interstitial Tamm–Horsfall protein deposits in protocol allograft biopsy. *Clin. Transplant.* **23**, 2–5 (2009).
20. Menke, J., Sollinger, D., Schamberger, B., Heemann, U. & Lutz, J. The effect of ischemia/reperfusion on the kidney graft. *Curr. Opin. Organ Transplant.* **19**, 395–400 (2014).
21. Nankivell, B. J. *et al.* The causes, significance and consequences of inflammatory fibrosis in kidney transplantation: The Banff i-IFTA lesion. *Am. J. Transplant.* **18**, 364–376 (2018).
22. Halloran, P. F. *et al.* Molecular phenotype of kidney transplant indication biopsies with inflammation in scarred areas. *Am. J. Transplant.* **19**, 1356–1370 (2019).
23. Matas, A. J. *et al.* Inflammation in areas of fibrosis: The DeKAF prospective cohort. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **20**, 2509–2521 (2020).
24. Lefaucheur, C., Viglietti, D. & Loupy, A. Recognition of i-IF/TA as a component of the T cell-mediated rejection spectrum: Unselected population approach vs random case selection. *Am. J. Transplant.* **18**, 771–772 (2018).
25. Helgeson, E. S. *et al.* i-IFTA and chronic active T cell-mediated rejection: A tale of 2 (DeKAF) cohorts. *Am. J. Transplant.* **21**, 1866–1877 (2021).
26. Sellarés, J. *et al.* Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *Am. J. Transplant.* **12**, 388–399 (2012).
27. Haas, M. *et al.* Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions. *Am. J. Transplant.* **14**, 272–283 (2014).
28. Reeve, J. *et al.* Molecular Diagnosis of T Cell-Mediated Rejection in Human Kidney Transplant Biopsies. *Am. J. Transplant.* **13**, 645–655 (2013).
29. Roufosse, C. *et al.* A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation* **102**, 1795–1814 (2018).
30. de Nattes, T. *et al.* A Simple Molecular Tool for the Assessment of Kidney Transplant Biopsies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 499–509 (2023).
31. Yoo, D. *et al.* An automated histological classification system for precision diagnostics of kidney allografts. *Nat. Med.* **29**, 1211–1220 (2023).
32. Mengel, M. *et al.* Banff 2019 Meeting Report: Molecular diagnostics in solid organ transplantation—Consensus for the Banff Human Organ Transplant (B-HOT) gene panel and open

- source multicenter validation. *Am. J. Transplant.* **20**, 2305–2317 (2020).
33. Loupy, A. *et al.* The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **20**, 2318–2331 (2020).
34. Menter, T. *et al.* Pathology of Resolving Polyomavirus-Associated Nephropathy. *Am. J. Transplant.* **13**, 1474–1483 (2013).
35. Nieuwenhuijs-Moeke, G. J. *et al.* Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair. *J. Clin. Med.* **9**, 253 (2020).
36. Feng, C. & Liu, F. Artificial intelligence in renal pathology: Current status and future. *Biomol. Biomed.* **23**, 225–234 (2023).
37. Farris, A. B. *et al.* Banff Digital Pathology Working Group: Image Bank, Artificial Intelligence Algorithm, and Challenge Trial Developments. *Transpl. Int.* **36**, 11783 (2023).
38. Naesens, M. *et al.* The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. *Am. J. Transplant.* S1600613523008183 (2023) doi:10.1016/j.ajt.2023.10.016.
39. Hara, S. The Chronology of Renal Allograft Dysfunction: The Pathological Perspectives. *Nephron* **147**, 67–73 (2023).
40. Nankivell, B. J. Reply: i-IFTA is better appreciated by its pathology rather than molecules. *Am. J. Transplant.* **18**, 769–770 (2018).
41. Yamamoto, I. *et al.* Challenges Posed by the Banff Classification: Diagnosis and Treatment of Chronic Active T-Cell-Mediated Rejection. *Nephron* **147**, 74–79 (2023).

TABLES

Table 1. Patient characteristics

Abbreviations: DSA: donor specific antibodies, d: day, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HLA: Human Leukocyte Antigen, IQR: interquartile range, Med: median, m: month, no.: number, y: year.

	All patients n=103
Graft data	
Male, no. (%)	71 (69)
Age, y Med (IQR)	61 (52-69)
Initial renal disease, no. (%)	
- Diabetes mellitus	14 (13.5)
- Glomerulonephritis	17 (16.5)
- Malformative uropathy	5 (5)
- Hypertension	12 (11.5)
- Cystic kidney disease	12 (11.5)
- Tubulointerstitial nephropathy	2 (2)
- Other	7 (7)
- Unknown	34 (33)
ABO compatibility, no. (%)	103 (100)
Cold ischemia time, h Med (IQR)	15 (13-18)
Deceased donor, no. (%)	101 (98)
Donor's age, m Med (IQR)	63 (52-72)
Full HLA mismatch, no. (%)	34 (33)
DSA at transplant, no. (%)	6 (6)
At the time of biopsy	
Graft-first biopsy delay, d Med (IQR)	89 (18-96)
Biopsies, no. (%)	
- Systematic/Per protocol	60 (59)
- Indication	43 (41)
DSA, no. (%)	7 (7)
eGFR, ml/min/1,73m² Med (IQR)	36 (25-50)
Proteinuria/creatininuria ratio, g/g Med (IQR)	0,3 (0.1-0.6)

Table 2. Evolution of i-IFTA, i, ci and ti scores before and after re-examination

Scores are presented as mean $\pm$ SD. Continuous variables were compared using U Mann-Whitney test.

Abbreviations: ci: interstitial fibrosis, i: interstitial inflammation, i-IFTA: interstitial inflammation in areas with interstitial fibrosis and tubular atrophy, N/A: not applicable, SD: standard deviation, ti: total inflammation.

Histological parameters	Initial report	After re-examination	p
i-IFTA	N/A	0.95 $\pm$ 1.03	N/A
i	0.47 $\pm$ 0.77	0.12 $\pm$ 0.38	<0.001
ci	1.20 $\pm$ 0.80	1.46 $\pm$ 0.85	0.014
ti*	0.82 $\pm$ 0.61	0.69 $\pm$ 0.79	0.199

*ti initial score was available for only 45 biopsies.

Table 3. Comparison of patient characteristics in i-IFTA0/1 and i-IFTA2/3 groups

Qualitative data were compared using Fisher's exact test or Chi-square test. Continuous variables were compared using U Mann-Whitney test.

Abbreviations: ATG: anti-thymocyte globulin, CMV: cytomegalovirus, DSA: donor specific antigen, d: day, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HLA: Human Leukocyte Antigen, IQR: interquartile range, Med: Median, m: month, no: number, y: year.

	Early i-IFTA0/1group n=77	Early i-IFTA2/3 group n=26	p
Graft data			
Male, no. (%)	52 (68)	19 (73)	0.597
Age, y Med (IQR)	58 (50-69)	65 (56-72)	0.106
CMV status, no. (%)			
R+	77 (100)	26 (100)	1
D+	13 (17)	6 (23)	0.560
First transplantation, no. (%)	74 (96)	25 (96)	1
Initial renal disease, no. (%)			
- Diabetes mellitus	11 (14)	3 (12)	0.930
- Glomerulonephritis	13 (17)	4 (15)	
- Malformative uropathy	3 (4)	2 (8)	
- Hypertension	8 (10.5)	4(15)	
- Cystic kidney disease	8 (10.5)	4 (15)	
- Tubulointerstitial nephropathy	2 (2.5)	0 (0)	
- Other	6 (8)	1 (4)	
- Unknown	26 (33.5)	8 (31)	
ABO compatibility, no. (%)	77 (100)	26 (100)	1
Cold ischemia time, h Med (IQR)	15 (12-19)	15 (14-17)	0.634
Deceased donor, no. (%)	75 (97)	26 (100)	1
Donor's age, m Med (IQR)	62 (52-67)	66 (52-76)	0.138
Donor's cause of death, no. (%)			
- Accidental death	16 (21.5)	4 (15)	0.776
- Vascular death	52 (69.5)	19 (73)	
- Anoxia	6 (8)	2 (8)	
- Other	1 (1)	1 (4)	
Full HLA mismatch, no. (%)	23 (30)	11 (42)	0.243

DSA at Transplant, no. (%)	5 (6)	1 (4)	1
Induction therapy, no. (%)			
- Basiliximab	61 (79)	24 (92)	0.342
- ATG	13 (17)	2 (8)	
Maintenance therapy, no. (%)			
- Tacrolimus	62 (80)	18 (69)	0.232
- Mycophenolate Mofetil	56 (73)	21 (82)	0.414
- Cyclosporine	7 (9)	3 (12)	0.710
Hemodialysis <7d post-graft, no. (%)	12 (16)	9 (35)	0.203
At the time of biopsy			
Graft-1st biopsy delay, d Med (IQR)	89 (20-96)	91 (16-96)	0.810
Biopsies, no. (%)			
- Systematic/Per Protocol	47 (61)	13 (50)	0.323
- By indication	30 (39)	13 (50)	
DSA, no. (%)	7 (9)	0 (0)	0.187
eGFR, ml/min/1.73m² Med (IQR)	36 (28-50)	38 (21-46)	0.482
Proteinuria/creatininuria ratio, g/g Med (IQR)	0.3 (0.1-0.6)	0.3 (0.2-0.6)	0.406
Positive BK virus viremia, no. (%)*	5 (9)	4 (25)	0.103
Positive CMV viremia, no. (%)	7 (9)	3 (12)	0.710

*BK virus viremia available for 72 patients.

Table 4. Comparison of the Banff parameters in the two groups

Results are expressed as mean $\pm$ SD. Qualitative data were compared using Fisher's exact test or Chi-square test. Continuous variables were compared using U Mann-Whitney test.

Abbreviations: ah: arteriolar hyaline thickening, ATI: acute tubular injury, cg: allograft glomerulopathy, ci: interstitial fibrosis, ct: tubular atrophy, cv: vascular fibrous intimal thickening, g: glomerulitis, i: interstitial inflammation, i-IFTA: interstitial inflammation in areas with interstitial fibrosis and tubular , no: number, ptc: peritubular capillaritis, SD: Standard deviation, t: tubulitis, ti: total inflammation, TMA: thrombotic microangiopathy, v: intimal arteritis.

Banff parameters on the first biopsy	Early i-IFTA 0/1 group n=77	Early i-IFTA 2/3 group n=26	p
i	0.1 $\pm$ 0.3	0.3 $\pm$ 0.6	<0.001
ti	0.3 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.9	<0.001
t	0.3 $\pm$ 0.7	1.6 $\pm$ 1.1	<0.001
v	0.0 $\pm$ 0.3	0.2 $\pm$ 0.5	0.018
g	0.3 $\pm$ 0.6	0.2 $\pm$ 0.6	0.349
ptc	0.1 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 1.0	<0.001
cg	0.0 $\pm$ 0.2	0.0 $\pm$ 0.0	0.312
ci	1.4 $\pm$ 0.7	1.8 $\pm$ 0.9	0.004
ct	1.1 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.9	0.095
ah	1.0 $\pm$ 1.0	1.0 $\pm$ 1.3	0.881
cv	1.5 $\pm$ 1.0	1.5 $\pm$ 1.1	0.900
g+ptc	0.4 $\pm$ 0.8	1.0 $\pm$ 1.3	0.006
ci+ct	2.6 $\pm$ 1.2	3.3 $\pm$ 1.5	0.009
i+t	0.4 $\pm$ 0.9	1.9 $\pm$ 1.4	<0.001
C4d $\geq$ 2	2 (3%)	0 (0%)	1
TMA, no. (%)	1 (1%)	0 (0%)	1
ATI, no. (%)	52 (68%)	22 (85%)	0.131

Table 5. Comparison of Banff Automation System diagnoses and molecular profiles in the two groups

Qualitative data were compared using Fisher's exact test.

Abbreviations: AMR: antibody-mediated rejection, BL: borderline change (suspicious) for acute TCMR, CA TCMR: chronic active T cell mediated rejection, PVN: BK polyomavirus nephropathy, TCMR: T cell mediated rejection.

	Early i-IFTA 0/1 group	Early i-IFTA 2/3 group	p
Banff Automation System diagnosis no. (%)			
	n=77	n=26	
No rejection	71 (92)	16 (62)	<0.001
PVN	1 (1)	4 (15)	0.014
TCMR	3 (4)	4 (15)	0.066
CA TCMR	0 (0)	8 (31)	<0.001
BL	2 (2.5)	3 (12)	0.100
AMR	2 (2.5)	0 (0)	1
Molecular profiles no. (%)			
	n=72	n=23	
Control	63 (87.5)	19 (83)	0.509
TCMR	3 (4)	4 (17)	0.056
AMR	6 (8)	0 (0)	0.330

Table 6. Follow-up in the early i-IFTA 0/1 and i-IFTA2/3 groups

Qualitative data were compared using Fisher's exact test or Chi-square test. Continuous variables were compared using U Mann-Whitney test.

Abbreviations: d: day, DSA: donor specific antigen, eGFR: estimated glomerular filtration rate, IQR: interquartile range, m: month, med: median, no: number, y: year.

	Early i-IFTA0/1 group n=77	Early i-IFTA2/3 group n=26	p
Follow-up time, y Med (IQR)	5 (3-8)	5 (2-8)	0.639
Corticosteroid boluses after the first biopsy, no. (%)	13 (17)	15 (58)	<0.001
eGFR, ml/min/1.73m², Med (IQR)			
- M6	41 (32-52)	42 (28-50)	0.700
- Y1	41 (34-59)	49 (34-60)	0.508
- Y3	44 (33-58)	44 (33-52)	0.996
- Y5	45 (36-61)	47 (33-64)	0.657
Proteinuria/creatininuria ratio, g/g Med (IQR)			
- M6	0.2 (0.1-0.4)	0.3 (0.1-0.5)	0.502
- Y1	0.2 (0.1-0.4)	0.3 (0.1-0.4)	0.358
- Y3	0.2 (0.1-0.3)	0.1 (0.1-0.3)	0.439
- Y5	0.1 (0.1-0.3)	0.2 (0.1-0.3)	0.745
DSA occurrence during follow-up, no. (%)	14 (18)	6 (23)	0.585
Delay DSA m Med (IQR)	30 (12-56)	24 (10-32)	0.262
Rejection on iterative biopsies <1 year, no. (%)	11 (14)	6 (23)	0.361
Delay Rejection, d Med (IQR)	77 (63-173)	81 (50-158)	0.880
Graft loss, no. (%)	15 (19)	5 (19)	0.977
Delay, m Med (IQR)	44 (27-57)	25 (9-40)	0.205
Death, no. (%)	17 (22)	11 (42)	0.045
Delay Death, m Med (IQR)	66 (21-92)	79 (39-97)	0.869
Causes			
- Infectious	2	3	0.669
- Neoplasia	5	1	
- Cardiac	1	2	
- Vascular	2	1	
- ESRD	2	1	
- Unknown	5	3	

FIGURES

Figure 1. Flowchart of the cohort.

Abbreviations: ci: interstitial fibrosis, i: interstitial inflammation, i-IFTA: interstitial inflammation in areas with interstitial fibrosis and tubular atrophy, ti: total inflammation.

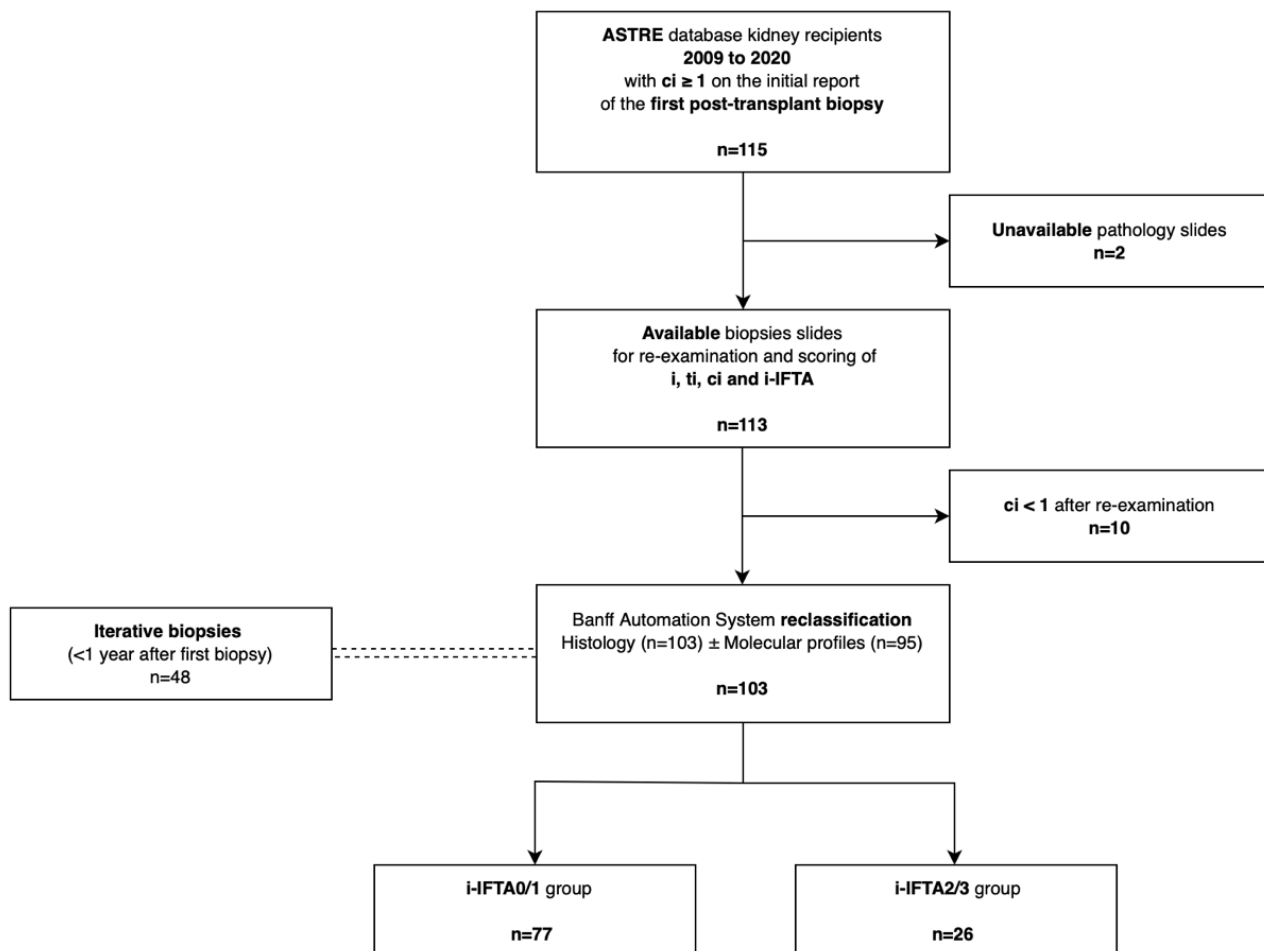


Figure 2. Inter-rater reliability for ci, i-IFTA, ti, and i evaluation.

Inter-rater reliability for the scoring of ci (A), i-IFTA (B), ti (C), and i (D) parameters. Analyses were performed on 113 biopsies. Inter-rater reliability was analyzed using weighted Cohen's Kappa.

Abbreviations: ci: interstitial fibrosis, i: interstitial inflammation, i-IFTA: interstitial inflammation in areas with interstitial fibrosis and tubular atrophy, ti: total inflammation, X: not applicable.

ci score		PATHOLOGIST IN TRAINING				Total
		0	1	2	3	
EXPERIENCED PATHOLOGIST	0	9	1	0	0	10
	1	1	39	14	0	54
	2	1	6	23	3	33
	3	0	0	3	13	16
A Total		11	46	40	16	113

i-IFTA score		PATHOLOGIST IN TRAINING				Total
		0	1	2	3	
EXPERIENCED PATHOLOGIST	0	39	11	0	0	50
	1	3	24	4	1	32
	2	1	6	9	0	16
	3	1	2	0	12	15
B Total		44	43	13	13	113

ti score		PATHOLOGIST IN TRAINING				Total
		0	1	2	3	
EXPERIENCED PATHOLOGIST	0	52	11	1	0	64
	1	3	22	6	0	31
	2	0	0	8	1	9
	3	0	0	1	8	9
C Total		55	33	16	9	113

i score		PATHOLOGIST IN TRAINING					Total
		0	1	2	3	X	
EXPERIENCED PATHOLOGIST	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
D Total		99	8	4	2	0	113

Figure 3. Correlation of i-IFTA score and histological or clinical parameters.

Correlation between i-IFTA and initial i score (A), i-IFTA and evolution of i score before and after re-examination (B), i-IFTA and cold ischemia duration (C), ci and cold ischemia duration (D).

" Δ initial i score – after re-examination i" represents the difference between the i score in the initial report and the i score after re-examination. Correlations were analyzed using Spearman's rank correlation coefficient.

Abbreviations: ci: interstitial fibrosis, h: hour, i: interstitial inflammation, i-IFTA: interstitial inflammation in areas with interstitial fibrosis and tubular atrophy.

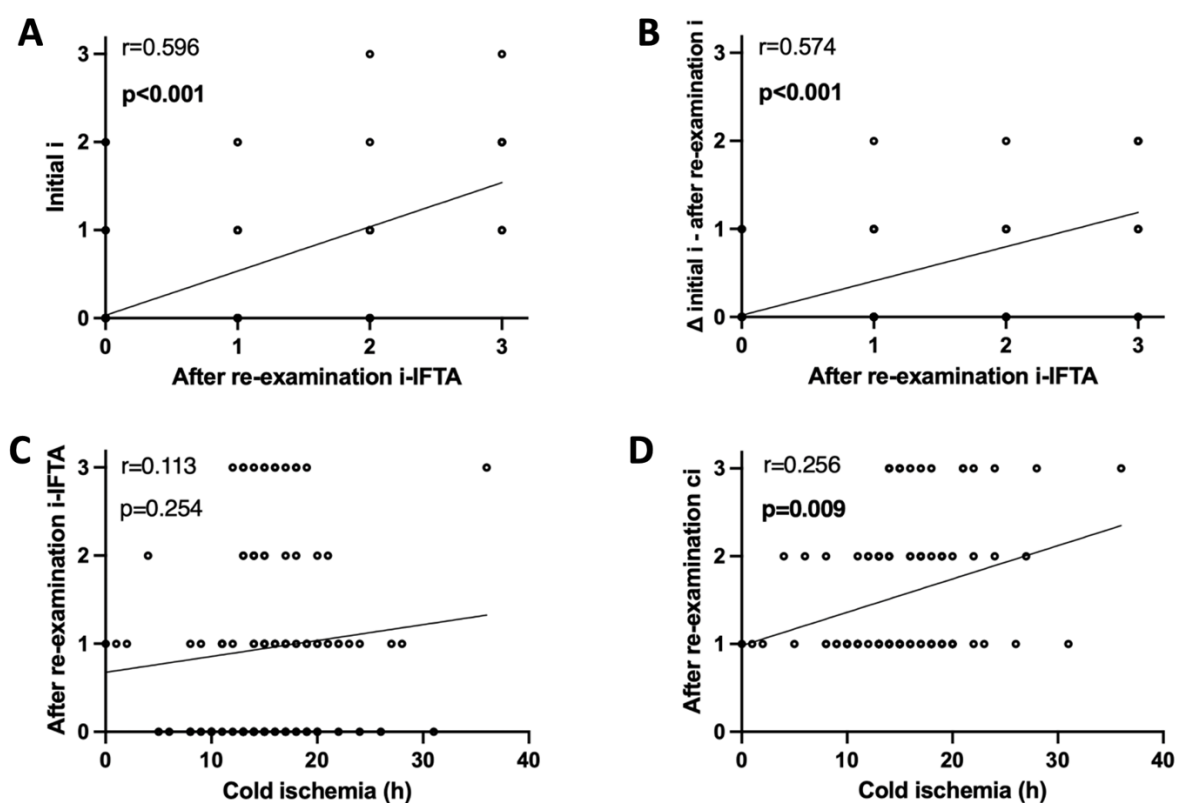


Figure 4. Diagnoses from the initial report and after reclassification by the Banff Automation System including histological re-examination and molecular profile.

The left part of the figure (“Diagnosis on initial report”) represents the diagnosis from the initial report. The right part of the figure (“Molecular profiles”) represents the molecular profiles obtained after RT-MLPA and classifier analyses. The middle part of the figure (“Banff Automation System Banff 2019”) represents the final diagnosis obtained using the Banff Automation System algorithm, after histological re-examination of the 103 biopsies and molecular results obtained for 95 biopsies.

Abbreviations: AMR: antibody-mediated rejection, BL: borderline change (suspicious) for acute TCMR, CA TCMR: chronic active T cell-mediated rejection, i-IFTA: interstitial inflammation in areas with interstitial fibrosis and tubular atrophy, TCMR: T cell-mediated rejection.

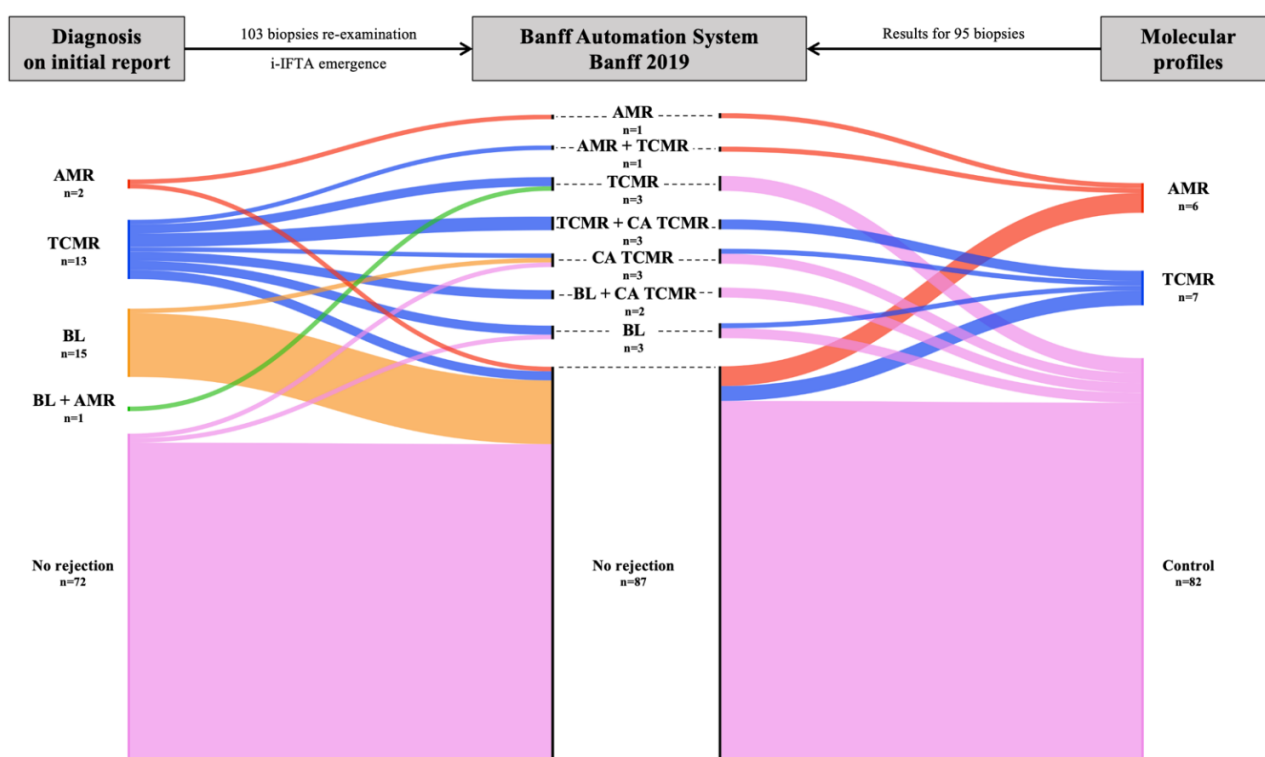


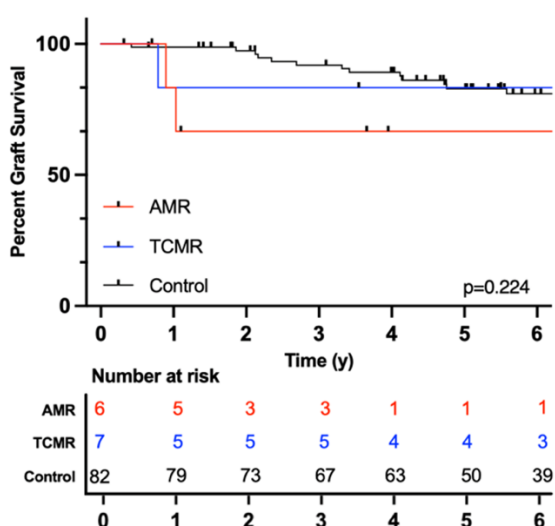
Figure 5. Death-censored graft survival according to histological and molecular profiles.

Comparison of death-censored graft survival between the different molecular profiles obtained from RT-MLPA technique (A), and the different diagnostic categories after Banff Automation System (B).

Statistical analysis was performed using Kaplan-Meier curves and log-rank tests.

Abbreviations: AMR: antibody-mediated rejection, BL: borderline change (suspicious) for acute TCMR, CA TCMR: chronic active T cell-mediated rejection, DC-GS: death-censored graft survival, i-IFTA: interstitial inflammation in areas with interstitial fibrosis and tubular atrophy, y: years

A DC-GS of different molecular profiles



B DC-GS of different diagnostic categories

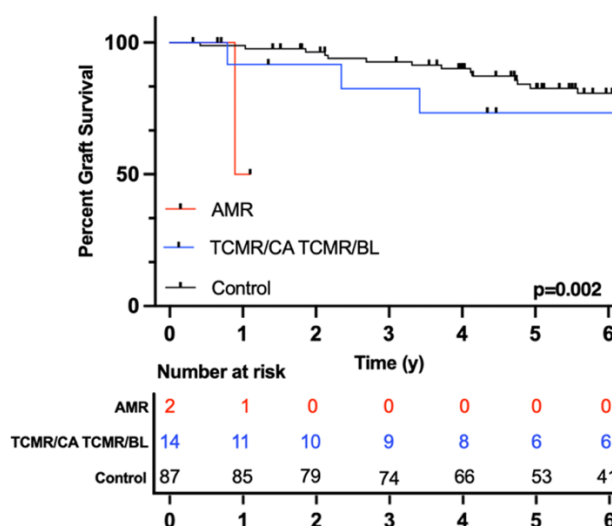
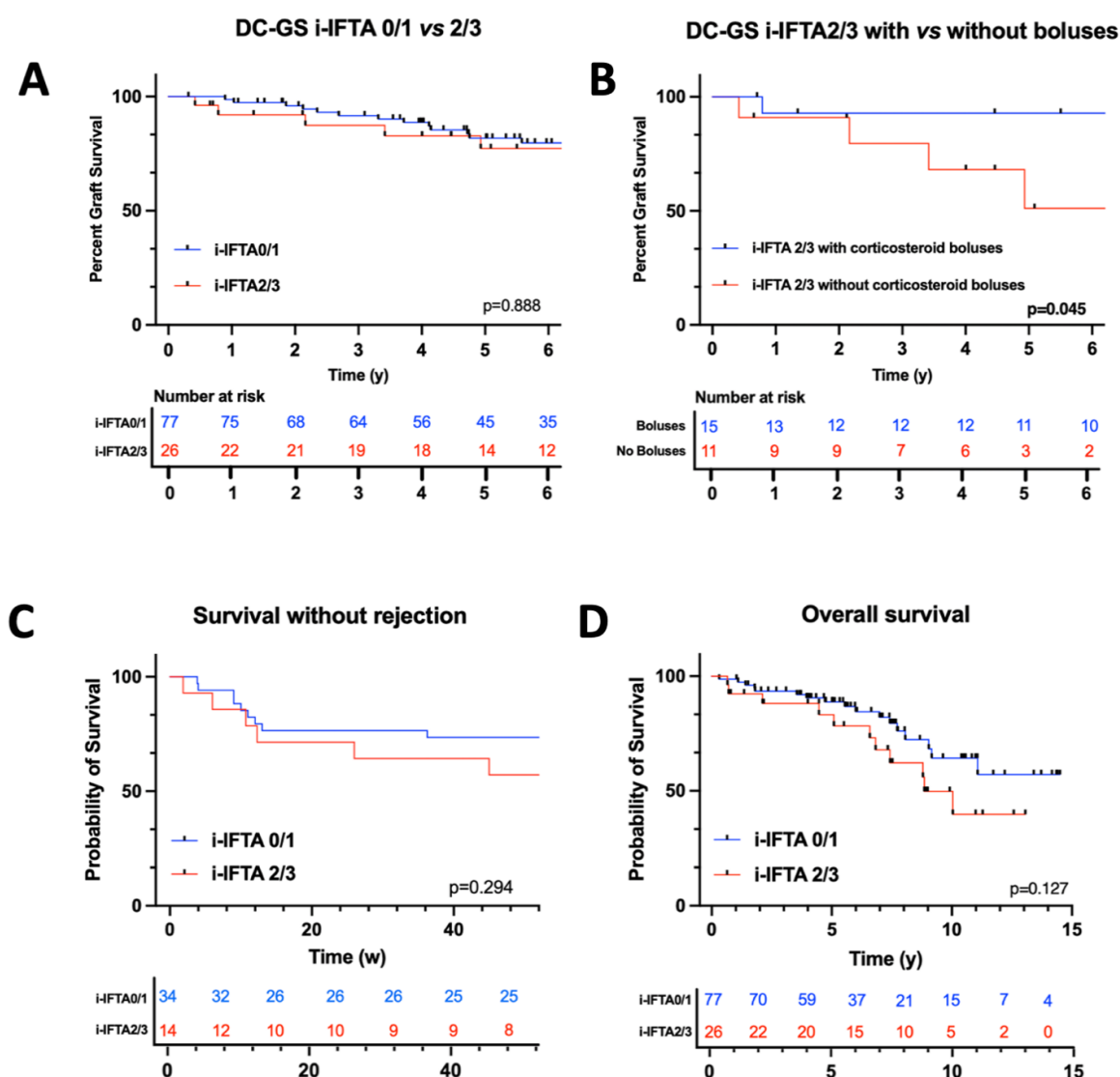


Figure 6. Survival analyses according to the degree of i-IFTA.

Comparison of death-censored graft survival between i-IFTA0/1 group and i-IFTA2/3 group (A), and early i-IFTA2/3 treated or not treated with corticosteroid boluses (B). Comparison of survival without rejection (C) and overall survival (D) between i-IFTA0/1 and i-IFTA2/3 groups.

Statistical analysis was performed using Kaplan-Meier curves and log-rank tests.

Abbreviations: DC-GS: death-censored graft survival, i-IFTA: interstitial inflammation in areas with interstitial fibrosis and tubular atrophy, w: weeks, y: years



V. Discussion

a. Synthèse des résultats

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'i-IFTA précoce (<1 an), à sa reproductibilité, à l'impact de son introduction sur les scores de Banff, et à son association potentielle avec différents profils moléculaires et diagnostics de rejet. Notre étude a révélé une bonne reproductibilité inter-observateur pour l'évaluation de l'i-IFTA, du ti et du ci, alors qu'elle était plus faible pour le i. Après relecture des lames, nous avons observé une diminution du score i en faveur de l'i-IFTA se traduisant par une diminution significative du nombre de diagnostics de rejet, en particulier pour les biopsies initialement classées comme Borderline (BL). L'analyse globale de la cohorte a montré que la plupart des biopsies comportant de l'i-IFTA n'avaient pas de diagnostic de rejet associé. Cependant lorsque l'i-IFTA était sévère ($i\text{-IFTA} \geq 2$), ces biopsies avaient plus fréquemment un diagnostic de rejet, en particulier de rejet cellulaire aigu (TCMR) ou chronique actif (CA TCMR), ou encore un diagnostic de PVN. Si nos résultats ont montré que la sévérité de l'i-IFTA sur biopsie précoce n'était pas associée à une plus mauvaise survie du greffon, nous avons observé un bénéfice du traitement de l'i-IFTA sévère par bolus de corticoïdes.

b. Reproductibilité inter-observateur

Nos observations mettent en évidence une bonne reproductibilité pour l'évaluation de l'i-IFTA, ainsi que pour les paramètres ci et ti. Dans notre étude, la concordance a été évaluée entre deux pathologistes travaillant dans le même service, soulevant ainsi la possibilité d'un « effet centre » correspondant à l'influence d'une formation similaire et d'un environnement de travail commun. Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature pour un nombre d'observateurs et de centres limité¹⁷. Cependant, ils divergent des résultats rapportés par des études impliquant un plus grand nombre de pathologistes provenant de différents centres et témoignant d'une reproductibilité plus faible^{12-14,16}. Une des conclusions, peut-être la plus importante de l'étude de Furness *et al.*¹³, est qu'il semblerait que cette variabilité inter-centre n'ait que peu de conséquences sur la prise en charge des patients, dès lors que les cliniciens sont habitués à une

certaine évaluation du rejet par l'équipe locale de pathologistes. Cette information renforcerait l'importance de la reproductibilité intra-centre et intra-observateur.

c. Conséquences de l'introduction de l'i-IFTA

Après relecture des lames, nous avons observé une diminution marquée du score i corrélée à la sévérité de l'i-IFTA, suggérant ainsi une diminution du score i au profit de l'i-IFTA. Ces résultats nous amènent à émettre l'hypothèse que, pour certaines biopsies, l'i-IFTA a été incluse, à tort, dans le score i lors de l'analyse initiale de la biopsie et que l'introduction de l'i-IFTA a pu améliorer la précision de l'évaluation de l'inflammation interstitielle dans la corticale fibreuse et non fibreuse. Ce reclassement du score i vers de l'i-IFTA a entraîné une réduction significative du nombre de diagnostics de rejet après relecture, en particulier une réduction majeure du nombre de biopsies avec lésions de BL. Cette observation s'explique non seulement par la diminution du score i lors de la relecture, mais aussi par l'évolution des critères diagnostiques. En effet, à partir de 2019, la tubulite isolée ($t > 1$ avec $i = 0$) ne permettait plus de porter le diagnostic de BL, contrairement aux précédentes classifications³³.

d. Origine de l'i-IFTA précoce

Les données de la littérature concernant l'origine et les conséquences de l'i-IFTA restent actuellement incomplètes. Elle a été décrite, entre autres diagnostics, comme étant associée à du TCMR, de l'AMR, comme conséquence d'une PVN ou encore de lésions d'ischémie/reperfusion, rendant ainsi cette lésion non spécifique¹⁸⁻²². Dans notre cohorte, 84,5% des biopsies n'avaient pas de rejet, représentant 78% des biopsies avec de l'i-IFTA ≥ 1 et 61,5% des biopsies avec de l'i-IFTA ≥ 2 , supportant l'hypothèse de la faible spécificité de ces lésions d'i-IFTA, notamment survenant au cours des trois premiers mois de greffe. Notre travail a également pu rapporter que 15% des patients avec de l'i-IFTA 2/3 contre 1% des patients avec de l'i-IFTA 0/1 présentaient une PVN, suggérant que l'infection par le BK virus pourrait favoriser le développement de l'i-IFTA. L'i-IFTA précoce pourrait également être, comme décrit pour les biopsies tardives, associée à des lésions de rejet, principalement de rejet

cellulaire²². Nos résultats confirment ces observations. En effet, nous avons rapporté une proportion plus importante de rejet chez les patients présentant des lésions d'i-IFTA2/3. Ces diagnostics de rejet correspondaient uniquement à du TCMR, du CA TCMR et des lésions de type BL dans le groupe i-IFTA2/3. Enfin, le concept d'ischémie/reperfusion comme élément déclencheur de nombreuses voies pro-inflammatoires conduisant au recrutement de cellules inflammatoires responsable de l'apparition de fibrose²² n'a pu être confirmé par nos résultats. En effet, nous avons remarqué une corrélation positive entre la durée de l'ischémie froide et le score ci, mais pas avec l'i-IFTA. Enfin, on ne peut exclure, surtout sur des biopsies très précoces, qu'une proportion de l'i-IFTA pourrait correspondre à de l'inflammation survenant sur un rein déjà fibreux hérité du donneur.

e. i-IFTA précoce et rejet

Il existe peu de travaux sur l'association entre i-IFTA et rejet, mais quelques équipes ont rapporté des résultats intéressants. Halloran *et al.*²² ont démontré qu'environ 30 % des biopsies réalisées tardivement présentaient des lésions de rejet et que cette proportion variait selon le degré d'i-IFTA, avec environ 50 % de rejets sur les biopsies avec de l'i-IFTA > 25 %, comme observé dans notre cohorte. Nos résultats soulignent, également, une tendance, comme décrit par Halloran *et al.*²², vers une proportion plus élevée de profils moléculaires de TCMR dans le groupe i-IFTA2/3. Il est important de noter que l'analyse des transcrits pour le TCMR n'est toujours pas considérée comme un élément diagnostique dans la dernière version du Banff 2022³⁸. Contrairement à nos résultats, Halloran *et al.*²² rapportent environ 30 % d'AMR dans les biopsies avec i-IFTA > 25 %. Cette contradiction apparente peut s'expliquer par la chronologie des biopsies, Halloran *et al.* ayant inclus des biopsies tardives où l'AMR est un diagnostic plus fréquent, contrairement à notre cohorte comportant des biopsies précoces pour lesquelles l'AMR est rare alors que le TCMR et la PVN sont plus fréquents, notamment en cas d'i-IFTA sévère^{26,39}.

Une des conséquences directes de l'introduction de l'i-IFTA a été, dans notre travail, l'apparition de biopsies avec un diagnostic de CA TCMR, en lien avec l'évolution de la classification de Banff^{10,11}. Nos résultats soulèvent la question de la pertinence de porter le diagnostic de rejet chronique actif sur des biopsies réalisées précocement après la greffe. La

classification de Banff n'a établi, jusqu'à présent, aucun délai minimal pour poser le diagnostic de CA TCMR, mais la plupart des études portant sur l'i-IFTA et le CA TCMR ont été réalisées sur des biopsies faites plus d'un an après la transplantation, laissant supposer que le CA TCMR ne pourrait être un diagnostic de la première année. Cependant, même si l'i-IFTA précoce est, dans une grande majorité des cas, une lésion non spécifique et non impliquée dans un processus de rejet, il n'est pas exclu qu'elle pourrait correspondre, lorsqu'elle est associée à des lésions de tubulite, à l'inflammation interstitielle d'un TCMR se développant dans un parenchyme cortical présentant des lésions de fibrose héritées du donneur. Dans notre cohorte, 5 cas de CA TCMR étaient associés à un score $i > 1$ (TCMR ou BL), ce qui souligne la possibilité de lésions se développant à la fois dans le parenchyme scléreux et non scléreux.

f. Pronostic de l'i-IFTA précoce

Les quelques études, réalisées sur des biopsies faites au minimum un an après la transplantation rénale, étaient unanimes sur le caractère péjoratif de la présence d'i-IFTA sur le devenir du greffon^{17,21-23}. À notre connaissance, aucune étude similaire n'a encore été réalisée sur des biopsies précoces. Dans notre cohorte, nous avons observé que l'i-IFTA2/3 précoce ne semblait pas être un facteur prédictif pour la survenue de rejets futurs et ne semblait pas non plus associée à un pronostic défavorable. Cependant, ce bon pronostic était le fait d'un traitement adapté des lésions notamment de TCMR, puisque l'on a noté que les patients avec une i-IFTA sévère, traités par bolus de corticoïdes, avaient une meilleure survie du greffon que ceux n'ayant pas été traités. Ces résultats suggèrent que l'i-IFTA précoce pourrait représenter un type distinct d'i-IFTA avec un pronostic moins grave, probablement lié à son caractère non spécifique mais aussi à son association plus fréquente à du rejet cellulaire plutôt qu'à du rejet humoral.

g. Limites

Malgré ces résultats intéressants, il est crucial de reconnaître les limites de notre étude. La taille de notre échantillon relativement petite interroge sur la possibilité de généraliser nos conclusions à des cohortes plus larges. Ce manque de puissance a également limité

l'interprétation de nos résultats, en particulier lors de l'analyse des données de survie. La fiabilité du profil moléculaire basé sur une technique de RT-MLPA plus adaptée à la recherche d'AMR, nous oblige à rester prudents lors de l'analyse des biopsies précoces présentant principalement des lésions de TCMR.

h. Conclusion

L'i-IFTA précoce est, dans une faible proportion des biopsies, et notamment lorsqu'elle est sévère, associée à du rejet, en particulier le CA TCMR. Elle semble cependant être de bon pronostic lorsqu'elle est traitée par corticoïdes. Notre étude remet en question la pertinence du diagnostic de CA TCMR pour des biopsies réalisées au cours de la première année après la transplantation. Nos résultats soulignent l'importance des critères histologiques, des nuances et de la prudence à apporter lors de l'évaluation moléculaire des biopsies précoces ainsi que la nécessité de poursuivre la recherche et les efforts collaboratifs pour affiner notre compréhension des mécanismes de rejet et améliorer le diagnostic dans le domaine de la transplantation rénale.

VI. Références

1. Solez, K. *et al.* International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int.* **44**, 411–422 (1993).
2. Racusen, L. C. *et al.* The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.* **55**, 713–723 (1999).
3. Solez, K. *et al.* Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. *Am. J. Transplant.* **8**, 753–760 (2008).
4. Mengel, M. *et al.* Scoring total inflammation is superior to the current Banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **9**, 1859–1867 (2009).
5. Moreso, F. *et al.* Subclinical Rejection Associated with Chronic Allograft Nephropathy in Protocol Biopsies as a Risk Factor for Late Graft Loss. *Am. J. Transplant.* **6**, 747–752 (2006).
6. Shishido, S. *et al.* The Impact of Repeated Subclinical Acute Rejection on the Progression of Chronic Allograft Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **14**, 1046–1052 (2003).
7. Cosio, F. G. *et al.* Predicting Subsequent Decline in Kidney Allograft Function from Early Surveillance Biopsies. *Am. J. Transplant.* **5**, 2464–2472 (2005).
8. Mannon, R. B. *et al.* Inflammation in Areas of Tubular Atrophy in Kidney Allograft Biopsies: A Potent Predictor of Allograft Failure. *Am. J. Transplant.* **10**, 2066–2073 (2010).
9. Cosio, F. G. *et al.* Kidney Allograft Fibrosis and Atrophy Early After Living Donor Transplantation. *Am. J. Transplant.* **5**, 1130–1136 (2005).
10. Loupy, A. *et al.* The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **17**, 28–41 (2017).
11. Haas, M. *et al.* The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **18**, 293–307 (2018).
12. Gough, J. *et al.* Reproducibility of the Banff schema in reporting protocol biopsies of stable renal allografts. *Nephrol. Dial. Transplant.* **17**, 1081–1084 (2002).
13. Furness, P. N. & Taub, N. International variation in the interpretation of renal transplant biopsies: Report of the CERTPAP Project. *Kidney Int.* **60**, 1998–2012 (2001).
14. Furness, P. N. *et al.* International Variation in Histologic Grading Is Large, and Persistent Feedback Does Not Improve Reproducibility. *Am. J. Surg. Pathol.* **27**, 805 (2003).
15. Marcussen, N., Olsen, T. S., Benediktsson, H., Racusen, L. & Solez, K. Reproducibility of the Banff classification of renal allograft pathology. Inter- and intraobserver variation. *Transplantation* **60**,

1083–1089 (1995).

16. Huang, S.-C. *et al.* Unsatisfactory reproducibility of interstitial inflammation scoring in allograft kidney biopsy. *Sci. Rep.* **13**, 7095 (2023).

17. Lefaucheur, C. *et al.* T cell-mediated rejection is a major determinant of inflammation in scarred areas in kidney allografts. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **18**, 377–390 (2018).

18. Haas, M. Chronic allograft nephropathy or interstitial fibrosis and tubular atrophy: what is in a name? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **23**, 245–250 (2014).

19. Akioka, Y. *et al.* Screening of vesicoureteral reflux in pediatric patients with kidney transplantation showing non-specific interstitial fibrosis and tubular atrophy with interstitial Tamm–Horsfall protein deposits in protocol allograft biopsy. *Clin. Transplant.* **23**, 2–5 (2009).

20. Menke, J., Sollinger, D., Schamberger, B., Heemann, U. & Lutz, J. The effect of ischemia/reperfusion on the kidney graft. *Curr. Opin. Organ Transplant.* **19**, 395–400 (2014).

21. Nankivell, B. J. *et al.* The causes, significance and consequences of inflammatory fibrosis in kidney transplantation: The Banff i-IFTA lesion. *Am. J. Transplant.* **18**, 364–376 (2018).

22. Halloran, P. F. *et al.* Molecular phenotype of kidney transplant indication biopsies with inflammation in scarred areas. *Am. J. Transplant.* **19**, 1356–1370 (2019).

23. Matas, A. J. *et al.* Inflammation in areas of fibrosis: The DeKAF prospective cohort. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **20**, 2509–2521 (2020).

24. Lefaucheur, C., Viglietti, D. & Loupy, A. Recognition of i-IF/TA as a component of the T cell-mediated rejection spectrum: Unselected population approach vs random case selection. *Am. J. Transplant.* **18**, 771–772 (2018).

25. Helgeson, E. S. *et al.* i-IFTA and chronic active T cell-mediated rejection: A tale of 2 (DeKAF) cohorts. *Am. J. Transplant.* **21**, 1866–1877 (2021).

26. Sellarés, J. *et al.* Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *Am. J. Transplant.* **12**, 388–399 (2012).

27. Haas, M. *et al.* Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions. *Am. J. Transplant.* **14**, 272–283 (2014).

28. Reeve, J. *et al.* Molecular Diagnosis of T Cell-Mediated Rejection in Human Kidney Transplant Biopsies. *Am. J. Transplant.* **13**, 645–655 (2013).

29. Roufosse, C. *et al.* A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation* **102**, 1795–1814 (2018).

30. de Nattes, T. *et al.* A Simple Molecular Tool for the Assessment of Kidney Transplant Biopsies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 499–509 (2023).

31. Yoo, D. *et al.* An automated histological classification system for precision diagnostics of kidney allografts. *Nat. Med.* **29**, 1211–1220 (2023).

32. Mengel, M. *et al.* Banff 2019 Meeting Report: Molecular diagnostics in solid organ transplantation—Consensus for the Banff Human Organ Transplant (B-HOT) gene panel and open source multicenter validation. *Am. J. Transplant.* **20**, 2305–2317 (2020).
33. Loupy, A. *et al.* The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* **20**, 2318–2331 (2020).
34. Menter, T. *et al.* Pathology of Resolving Polyomavirus-Associated Nephropathy. *Am. J. Transplant.* **13**, 1474–1483 (2013).
35. Nieuwenhuijs-Moeke, G. J. *et al.* Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair. *J. Clin. Med.* **9**, 253 (2020).
36. Feng, C. & Liu, F. Artificial intelligence in renal pathology: Current status and future. *Biomol. Biomed.* **23**, 225–234 (2023).
37. Farris, A. B. *et al.* Banff Digital Pathology Working Group: Image Bank, Artificial Intelligence Algorithm, and Challenge Trial Developments. *Transpl. Int.* **36**, 11783 (2023).
38. Naesens, M. *et al.* The Banff 2022 Kidney Meeting Report: Reappraisal of microvascular inflammation and the role of biopsy-based transcript diagnostics. *Am. J. Transplant.* S1600613523008183 (2023) doi:10.1016/j.ajt.2023.10.016.
39. Hara, S. The Chronology of Renal Allograft Dysfunction: The Pathological Perspectives. *Nephron* **147**, 67–73 (2023).
40. Nankivell, B. J. Reply: i-IFTA is better appreciated by its pathology rather than molecules. *Am. J. Transplant.* **18**, 769–770 (2018).
41. Yamamoto, I. *et al.* Challenges Posed by the Banff Classification: Diagnosis and Treatment of Chronic Active T-Cell-Mediated Rejection. *Nephron* **147**, 74–79 (2023).

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a final horizontal stroke.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

TAILLANDIER Antoine

71 pages – 6 tableaux – 6 figures

Résumé :

Introduction : L'évaluation de l'inflammation dans la fibrose interstitielle de la corticale (i-IFTA) sur les ponctions-biopsies rénales de patients greffés est apparue dans la classification de Banff en 2015. Il s'agit d'une lésion peu spécifique, jusque-là, peu explorée et principalement sur des biopsies réalisées après un an de greffe. Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer les conséquences diagnostiques de l'introduction de l'i-IFTA et d'évaluer l'impact de la sévérité de l'i-IFTA précoce sur la survie du greffon.

Matériel et Méthodes : La cohorte rétrospective incluait des patients greffés entre 2009 et 2020 et présentant une fibrose interstitielle occupant au moins 6% de la corticale ($ci \geq 1$) sur la première biopsie après la greffe. Un reclassement diagnostique a été fait à l'aide de l'algorithme Banff Automation System, après relecture indépendante par deux pathologistes des paramètres i-IFTA, ci, i, ti et en intégrant le profil moléculaire de la biopsie obtenu par technique de RT-MLPA. L'impact de l'i-IFTA précoce a été évalué par comparaison de critères biologiques et de survie, entre un groupe de patients avec i-IFTA0/1 ($\leq 25\%$ de la fibrose) et un groupe avec i-IFTA2/3 ($> 25\%$ de la fibrose).

Résultats : La cohorte était composée de 103 patients dont la première biopsie a été réalisée dans un délai médian de 89 jours après la greffe. Après relecture, la concordance entre les deux pathologistes était bonne pour l'i-IFTA (Kappa=0,714). Nous avons observé une baisse significative du i au profit de l'i-IFTA ($r=0,574$, $p<0,001$) se traduisant par une baisse du nombre de rejet (30% vs 15,5%, $p=0,013$). Comparativement aux biopsies avec i-IFTA0/1, les biopsies avec i-IFTA2/3 présentaient une proportion plus importante de néphropathies à BK virus (1% vs 15%, $p=0,014$), de rejets (8% vs 38%, $p<0,001$) notamment de TCMR, et une tendance à être plus souvent associées à un profil moléculaire de type TCMR (4% vs 17%, $p=0,056$). L'i-IFTA2/3 précoce n'était pas associée à une plus mauvaise survie du greffon ($p=0,888$), néanmoins, les patients avec i-IFTA2/3 ayant été traités par bolus de corticoïdes présentaient une meilleure survie du greffon que les patients non traités ($p=0,045$).

Conclusion : Après relecture, l'introduction du paramètre i-IFTA a entraîné une baisse du nombre de diagnostics de rejet, notamment en lien avec une baisse du score du i. Lorsqu'elle est sévère, l'i-IFTA est plus souvent associée à un diagnostic de rejet cellulaire, notamment chronique actif, questionnant la pertinence d'une telle appellation sur des biopsies précoces. Son traitement par bolus de corticoïdes permet de limiter son impact sur la survie du greffon.

Mots clés : Transplantation rénale, IFTA, i-IFTA, Rejet cellulaire, TCMR, AMR

Jury :

Président du Jury :	Professeur Philippe GATAULT
Directeur de thèse :	<u>Docteur Elodie MIQUELESTORENA-STANDLEY</u>
Membres du Jury :	Docteur Juliette GUEGUEN
	Docteur Nolwenn RABOT
	Docteur Marie-Christine MACHET

Date de soutenance : 21 Mars 2024