

Classification de Banff

Historique

- Élaborée initialement en 1991 par un comité d'experts internationaux réunis dans la ville de Banff au Canada

➤ **Définir et quantifier les lésions de rejet afin de faciliter le diagnostic**

- Permet d'harmoniser les données histologiques dans le cadre d'essais cliniques.
- **Conférence internationale biennale depuis 1993**, en tenant compte des nouvelles données de la recherche anatomo-clinique: 15 conférences de 1991 à 2019. Dernière à Pittsburgh en Sept. 2019.
- 1ère publication en 1993 (Solez K. Kidney int,1993)

Définition des lésions élémentaires, Premières graduations, Rejet aigu/chronique

- Groupes de travail depuis 2009 (Banff Working groups)

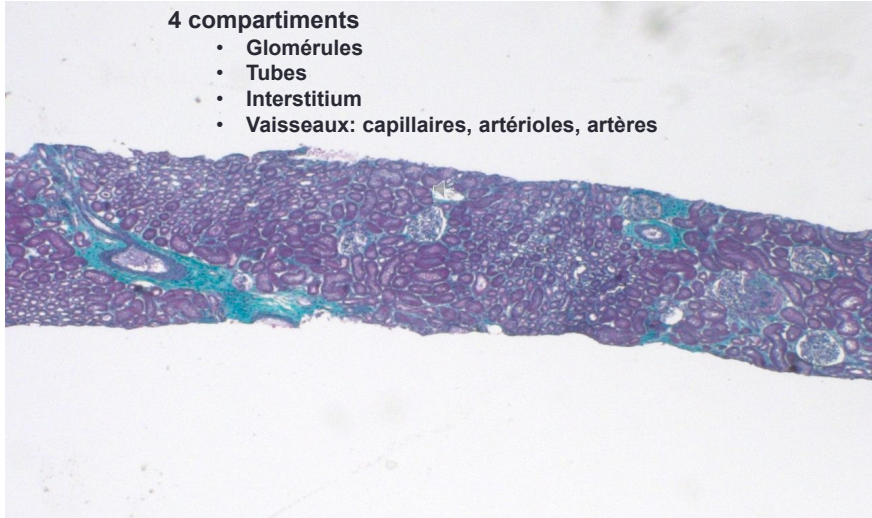


CRITERES SEMI-QUANTITATIFS

Glomérules, tubes, interstitium et vaisseaux

4 compartiments

- Glomérules
- Tubes
- Interstitium
- Vaisseaux: capillaires, artérioles, artères



CRITERES SEMI-QUANTITATIFS: 0 à 3

Glomérules, tubes, interstitium et vaisseaux

Compartiments	Lésions aiguës		Lésions chroniques	
Glomérules	<i>Glomérulite</i>	g	<i>Doubles contours</i>	cg
			<i>Épaissist mésangial</i>	mm
Interstitium	<i>Inflammation</i>	i/ti i-IFTA	<i>Fibrose interstitielle</i>	ci
Tubules	<i>Tubulite</i>	t/t- IFTA	<i>Atrophie tubulaire</i>	ct
Vaisseaux				
- Artères	<i>Artérite intinale</i>	v	<i>Fibrose intinale</i>	cv
- Artérioles			<i>Hyalinose artériolaire</i>	ah/ aah
- Capillaires péricubulaires	<i>Capillarite péricubulaire</i>	cpt		

Définir, quantifier les lésions et les associer pour aboutir à un diagnostic

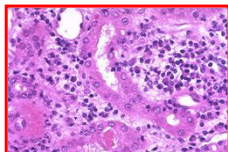
CRITERES SEMI-QUANTITATIFS Glomérules, tubes, interstitium et vaisseaux

Un minimum de structures tissulaires est requis pour une analyse fiable :

- **Biopsie « adéquate »** : ≥ 10 glomérules et ≥ 2 artères de moyen calibre
- **Biopsie « limite »** : entre 7 et 9 glomérules et/ou 1 artère de moyen calibre
- **Biopsie « insuffisante »** : < 7 glomérules et/ou pas d'artère de moyen calibre

La classification de Banff: de 1991 à 2017, 6 catégories

Banff 1991	Banff 2017
1- Normal	1- Normal kidney or non specific changes
2- Hyperacute rejection	2- Antibody-mediated changes
3- Borderline changes t0-1, i0-1	3- Borderline changes: suspicious for acute TCMR
4- Acute rejection Grade I i2-i3/t2 Grade II t3 and/or v1-v2 Grade III v3	4- T-cell mediated rejection
5- Chronic allograft nephropathy	5- Interstitial fibrosis and tubular atrophy (IF/TA)
6- Others	6- Others
<i>Solez, Kidney, 1993</i>	<ul style="list-style-type: none"> • BK virus nephropathy • Post transplant lymphoproliferative disorders • CNI nephrotoxicity • Acute tubular injury • Recurrent disease • De novo glomerulopathy • Pyelonephritis • Drug-induced interstitial nephritis •



Catégorie 2- lésions à médiation humorale

Table 1. Banff 97 diagnostic categories for renal allograft biopsies*

1. Normal, see Definitions
2. Antibody-mediated rejection
 Rejection demonstrated to be due, at least in part, to anti-donor antibody
 A. Immediate (hyperacute)
 B. Delayed (accelerated acute)
3. Borderline changes: "Suspicious" for acute rejection
 This category is used when no intimal arteritis is present, but there are foci of mild tubulitis (1 to 4 mononuclear cells/tubular cross section) and at least 1i
4. Acute/active rejection

Type (Grade)	Histopathological findings
IA =I2	Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected) and foci of moderate tubulitis (>4 mononuclear cells/tubular cross section or group of 10 tubular cells)
IB =I3	Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected) and foci of severe tubulitis (>10 mononuclear cells/tubular cross section or group of 10 tubular cells)
IIA =v1	Cases with mild to moderate intimal arteritis (v1)
IIIB =v2	Cases with severe intimal arteritis comprising >25% of the luminal area (v2)
III =v3	Cases with "transmural" arteritis and/or arterial fibrinoid change and necrosis of medial smooth muscle cells (v3 with accompanying lymphocytic inflammation)
5. Chronic/sclerosing allograft nephropathy*

Grade	Histopathological findings
Grade I (mild)	Mild interstitial fibrosis and tubular atrophy without (a) or with (b) specific changes suggesting chronic rejection
Grade II (moderate) (a) or (b)	Moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy (a) or (b)
Grade III (severe)	Severe interstitial fibrosis and tubular atrophy and tubular loss (a) or (b)
6. Other
 Changes not considered to be due to rejection, see Table 14.

The Banff 97 working classification of renal allograft pathology

LORRAINE C. RACUSEN, KIM SOLEZ, ROBERT B. COLVIN, STEPHEN M. BONSDI, MARIA C. CASTRO, TYTO CAVALLO, BYRON P. CROKER, A. JAKE DEMETRI, CYNTHIA B. DRACHENBERG, AGNES B. FOGO, PETER FURNESS, LILLIAN W. GABER, IAN W. GIBSON, DENNIS GLOTZ, JULIO C. GOLDBERG, JOSEPH GRANDE, PHILIP F. HALLORAN, H. E. HANSEN, BARRY HARTLEY, PEKKA J. HAYRY, CLAIRE M. HILL, ERNESTO O. HOFFMAN, LAWRENCE G. HUNICKER, ANNE S. LINDBLAD, NIELS MARCUSSEN, MICHAEL J. MHAJESKI, TIBOR NADASY, PETER NICKERSON, T. STEEN OLSEN, JOHN C. PAPADIMITRIOU, PARMJEET S. RANDHAWA, DAVID C. RAYNER, IAN ROBERTS, STEPHEN ROSE, DAVID RUSH, LUIS SALINAS-MADRIGAL, DANIEL R. SALOMON, STALE SUNDT, EERO TASKINEN, KIRIL TRPKOV, and YUTAKA YAMAGUCHI

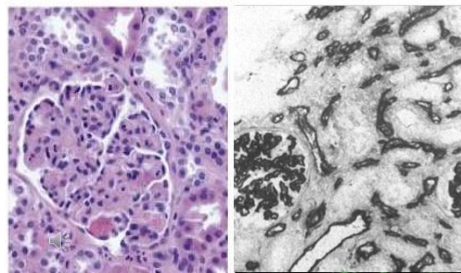
[Racusen, Kidney, 1999]

Identification du rejet à médiation humorale

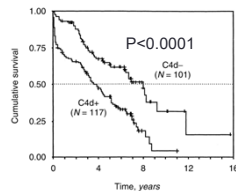
A new marker: the C4d.

[Feucht HE, Clin Exp Immunol, 1991]

and is involved in the metabolism of immune complexes (Zwirner *et al.*, 1989a), complement deposition in renal transplants could result from a direct, antibody-mediated attack against vascular endothelial cells. Several arguments are in favour of this hypothesis, despite a paucity of vascular immuno-

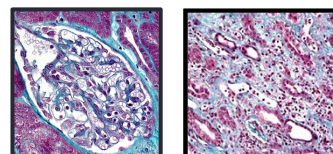


- C4d detected in 54% of cases with acute dysfunction [Feucht HE et al, Kidney Int

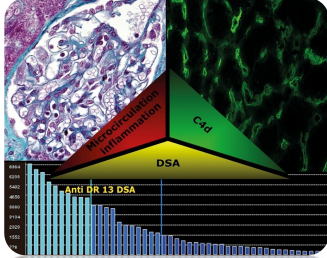


[[Lederer SR et al, Kidney Int 2001]

- The significance of anti-class I antibody response [Halloran PF, Transplantation 1990]



DIAGNOSTIC DU REJET AIGU HUMORAL DE 2001 À 2013



The cornerstone of the Banff classification

- Rejet humoral aigu
- Rejet humoral chronique
- C4d isolé

Patient: 14 days after tx rapid rise in creatinine

A definite diagnosis of acute antibody-mediated rejection requires:

Histological features, 'suspicious' for acute AMR:

Type 1: ATN-like minimal inflammation
Type 2: peritubular capillaritis, glomerulitis, or thrombosis
Type 3: arterial fibrinoid necrosis

Immunohistochemistry

Immunofluorescence

C4d deposition in peritubular capillaries

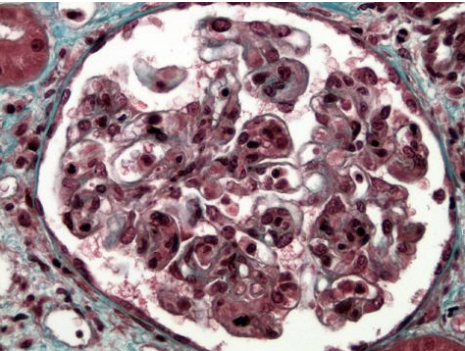
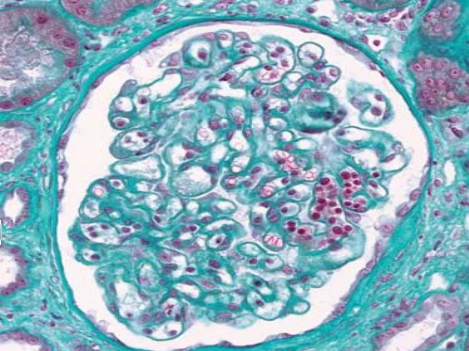
Diffuse (>50% ptc)	Focal (>10-50% ptc)	Minimal or absent (0-10% ptc)
Consider positive	Consider positive when performed by immunohistochemistry	Consider negative

Presence of donor-specific antibodies against:

- Donor-specific HLA molecules
- Blood group antigen (ABO) isoagglutinins
- Endothelial cell antigens

[Cohen et al. Kidney Int 2012]
[Racusen, AJT 2003]

Signes histologiques d'agression tissulaire Inflammation de la microcirculation: la glomérulite

La définition de la glomérulite a changé en 2013:

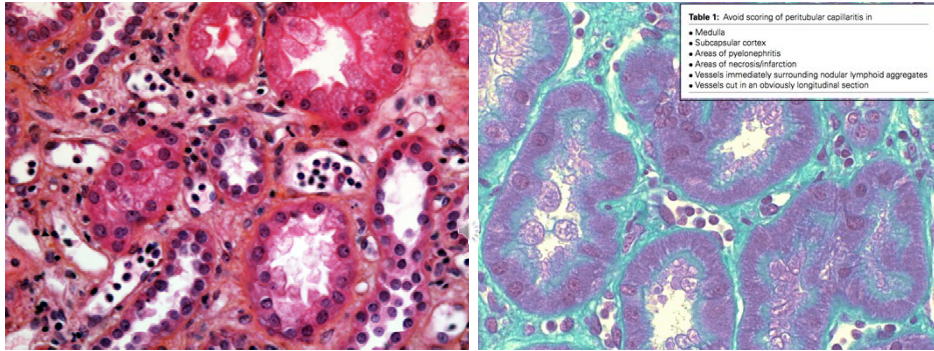
- **occlusion complète ou partielle de la lumière d'une ou plusieurs anses capillaires glomérulaires par des cellules inflammatoires et/ou turgescence endothéliale**

Elle est gradée en fonction du pourcentage de glomérules atteints:

- g0:** pas de glomérulite
- g1:** glomérulite dans moins de 25% des glomérules
- g2:** glomérulite dans 25 à 75% des glomérules
- g3:** glomérulite dans plus de 75% des glomérules

[Batal et al. AJT 2010]

Signes histologiques d'agression tissulaire Inflammation de la microcirculation: la capillarite péri-tubulaire



➤ **La capillarite péri-tubulaire (cpt):**

Elle est définie comme la présence de cellules inflammatoires dans la lumière des capillaires péri-tubulaires. Elle doit concerner plus de 10% des capillaires pour être significative.

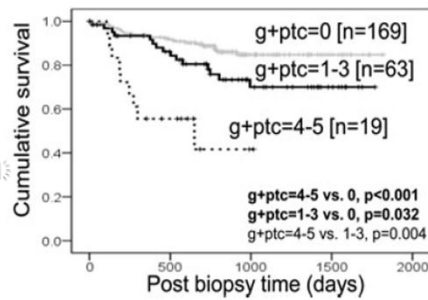
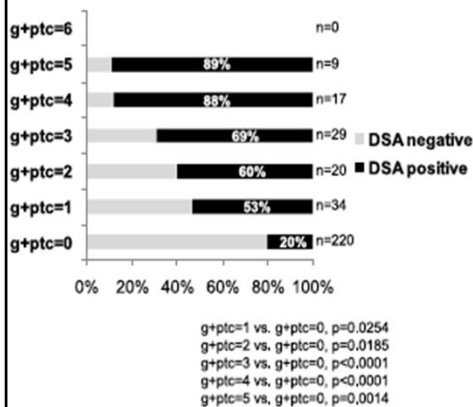
Elle est gradée en fonction du nombre de cellules dans le capillaire le plus atteint:

- cpt 0: pas de capillarite ou <3 cellules dans le capillaire le plus atteint
- cpt 1: 3 ou 4 cellules inflammatoires dans le capillaire le plus atteint
- cpt 2: 5 à 10 cellules
- cpt 3: plus de 10 cellules

Caractère
focal <50%
ou diffus >50%

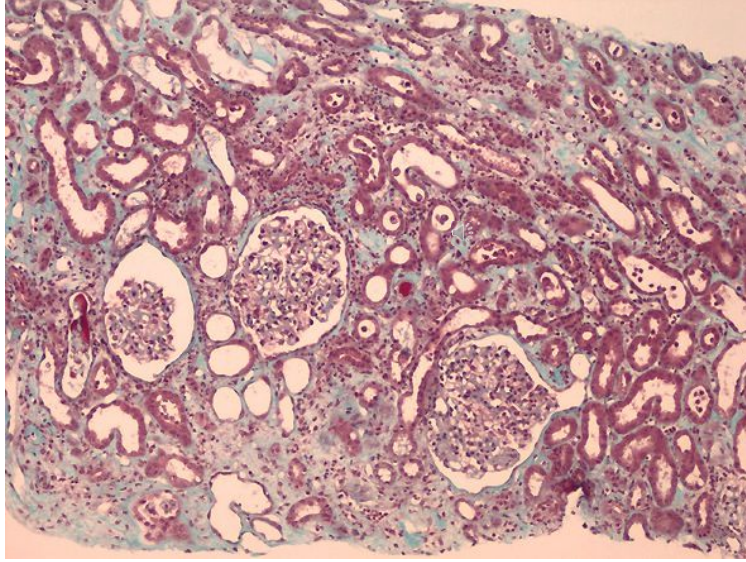
[Gibson et al. AJT 2008]

Relation entre inflammation de la microcirculation et DSA



[Sis et al. AJT 2012]

Autres signes histologiques: Nécrose tubulaire aiguë

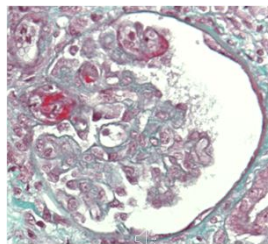


Après
exclusion
des autres
causes

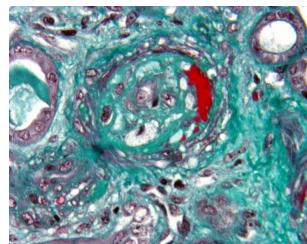
Autres signes histologiques: Microangiopathie thrombotique

Après exclusion des autres
causes

- Mésangiolyse
- Double contours
- Thromboses dans les glomérules et les artérioles
- obstruction mucoïde des artérioles



MAT glomérulaire



MAT artériolaire

TMA : 3-15% incidence [Schwimmer AJKD 2003]

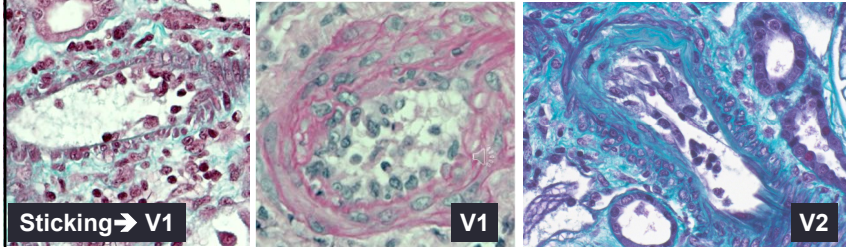
Calcineurine inhibitors toxicity
Recurrence of aHUS [Le Quintrec AJT 2008]
HIV, CMV

ABMR +++
[Satokar AJT 2010] : retrospective study 2003-2008
De novo TMA occurred in 6.1% of biopsies = 55% were C4d+.
C4d+ (n=243): 13.6% TMA+ P<0.0001
C4d- (n=715): 3.6% TMA+

Autres signes histologiques: Artérite intimale: lésion "V"

➤ **L'artérite intimale (v)**

Elle correspond à la présence d'1 ou plusieurs cellules inflammatoires qui s'immiscent sous l'endothélium ou pour les lésions sévères (v3) à la présence de nécrose fibrinoïde de la paroi.



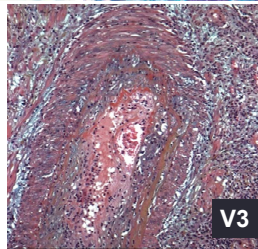
Sticking → V1

V1

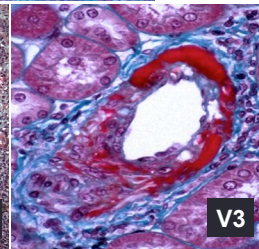
V2

Elle est gradée en fonction du pourcentage de réduction du calibre de la lumière artérielle pour les lésions v1 et v2.

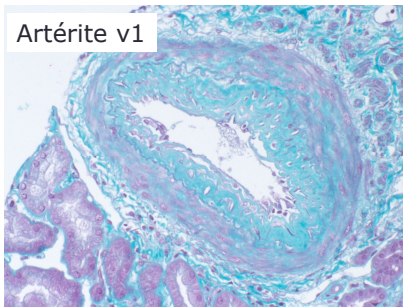
- v0: pas d'artérite
- v1: artérite avec réduction de moins de 25% du calibre
- v2: artérite avec réduction \geq 25% du calibre
- v3: artérite transmurale et/ou présence de nécrose fibrinoïde.



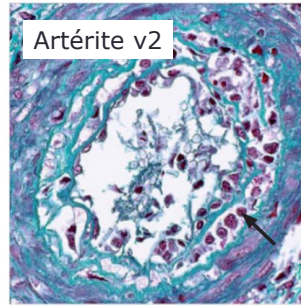
V3



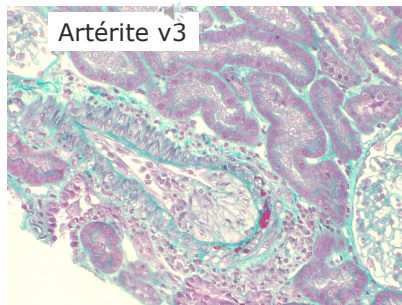
V3



Artérite v1



Artérite v2



Artérite v3

Le C4d

a

Classical pathway

- Antibody-antigen interaction
- Immune complex deposition

Lectin pathway

- Carbohydrate ligands (microorganisms)
- Injured tissue (apoptosis, necrosis)

↓

C1q → C4 → C3

C4b (labile thioester) → C4d

C4d Split product without known biological function

- Generation of anaphylatoxins C3a, C5a and recruitment of inflammatory cells
- Generation of the membrane attack complex
- Endothelial activation, endothelial injury

Il est gradé en fonction du pourcentage de capillaires péritubulaires marqués. On considère pour le score les cpt du cortex et les vasa recta de la médullaire, dans les zones fibreuses ou non fibreuses. le marquage doit être linéaire et circonférentiel. L'échantillonnage minimal est de 5 champs à fort grandissement

c4d 0: absence de marquage

c4d 1: positivité de 1 à 9% des capillaires

c4d 2: positivité de 10 à 50% des capillaires

c4d 3: positivité de plus de 50% des capillaires

Positivité:

- C4d 1, 2 ou 3 pour IHC
- C4d 2 or 3 pour immunofluorescence

Rejet humoral C4d négatif

Sensitivity = 0.69
Specificity = 0.83
PPV = 0.93
NPV = 0.44

Kidney transplant recipients with preformed DSA (n=80)

Protocol biopsies at 3 months and 1 year post transplant (n=157)

C4d positive (n=90)

C4d negative (n=67)

Microvascular inflammation + (n=84)

Microvascular inflammation - (n=6)

Microvascular inflammation + (n=37)

Microvascular inflammation - (n=30)

Humoral parameters at 3 months	Prevalence of CAMR at 1 year
MI-/C4d-	22.2%
MI+/C4d-	40%
MI+/C4d+	50%
Diffuse	61.8%

Pearson chi2: 9.750, p=0.02

43% des biopsies de patients DSA+ sont C4d négatives
40% des biopsies MI+/C4d- à 3 mois sont associés à un rejet humoral chronique à 1 an

Concept du rejet humoral C4d négatif

[Loupy et al. AJT 2011]

Changements majeurs dans la définition du rejet humoral en 2013

→ Les 3 critères doivent être présents

Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions

1. Signes histologiques (au moins un)

- Inflammation microvasculaire ($g > 0^*$ et/ou $cpt > 0$)
- Artérite intimale ou transmurale ($v > 0$)
- Microangiopathie thrombotique en l'absence d'autre cause
- Nécrose tubulaire aigue en l'absence d'autre cause

2. Interaction entre les Ac et l'endothelium (au moins un)

- C4d positif (C4d2 / C4d3 en IF, ou C4d > 0 en IHC sur paraffine).
- $[g + ptc] \geq 2^{**}$
- Marqueurs moléculaires: ENDATS.

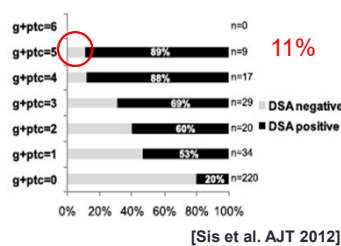
3. Positivité des DSA (anti-HLA ou autres).

- * en l'absence de récurrence de glomérulopathie
- ** il faut que $g > 0$ en présence d'inflammation interstitielle

[Haas et al, Am J T 2014 feb; 14:272-283]

Nouveaux changements en 2017

- De nombreuses biopsies ont de l'inflammation de la microcirculation sans DSA anti HLA détectables
- Il est admis que les méthodes actuelles de recherche des DSA ne permettent pas de détecter tous les DSA, notamment les DSA non anti-HLA



➤ Des alternatives au critère « DSA » ont été proposées pour le diagnostic d'ABMR:

- **C4d** (très spécifique)
- **Marqueurs moléculaires**: augmentation de l'expression de transcrits/classifiers (si validés) dans la biopsie, fortement associés à l'ABMR

- Le terme de rejet humoral « aigu/actif » devient « actif »

Mark Haas, *Evolving criteria for the diagnosis of ABMR in renal allografts*, *Current Opinion in nephrology and hypertension*, 2017; 26

Changements en 2017: ABMR actif

→ Les 3 critères doivent être présents

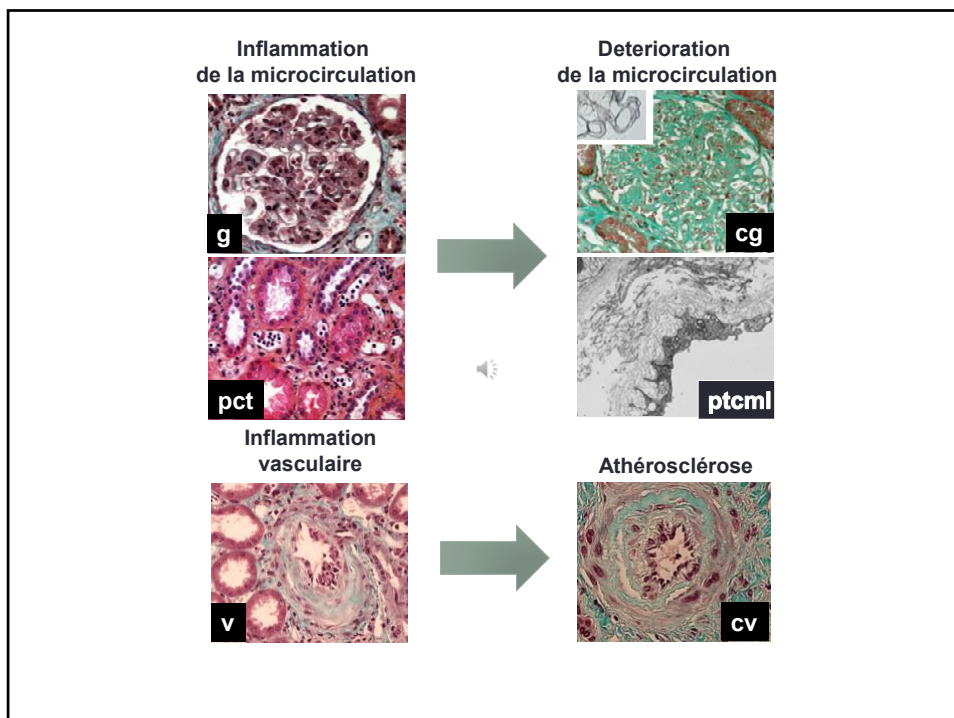
1. Signes histologiques (au moins un)

- Inflammation microvasculaire ($g > 0$ et/ou $cpt > 0$)
- Artérite intinale ou transmurale ($v > 0$)
- Microangiopathie thrombotique en l'absence d'autre cause
- Nécrose tubulaire aiguë en l'absence d'autre cause

2. Interaction entre les Ac et l'endothelium (au moins un)

- C4d positif (C4d2 / C4d3 en IF, ou C4d > 0 en IHC sur paraffine).
- $[g + ptc] \geq 2$
- Marqueurs moléculaires: augmentation de l'expression de transcrits dans la biopsie si validés

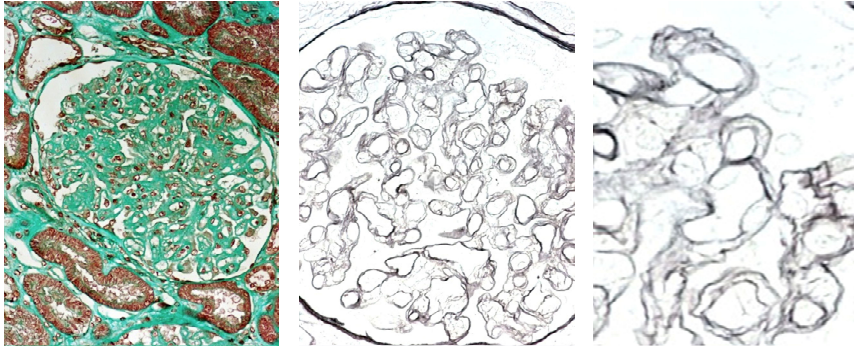
3. Positivité des DSA (anti-HLA ou autres). *Le C4d ou l'expression de marqueurs moléculaires peuvent se substituer aux DSA . Cependant il est nécessaire de réaliser une recherche exhaustive des DSA anti HLA ou non anti HLA.*



Détérioration de la microcirculation "glomerulopathie d'allogreffe"

➤ Les doubles contours (cg)

Cela correspond à la présence de doubles contours sur la membrane basale glomérulaire



Cette lésion est gradée en fonction du pourcentage de membrane basale glomérulaire affectée dans le glomérule le plus atteint

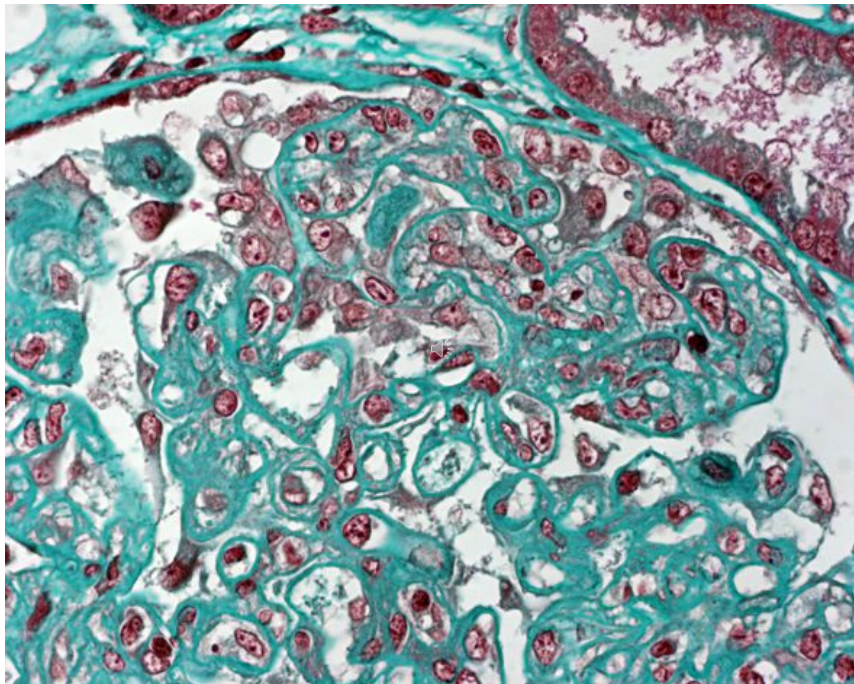
cg0: absence de double contours

cg1a: doubles contours en microscopie électronique uniquement, dans au moins 3 anses capillaires glomérulaires avec turgescence endothéliale et/ou espace-clair sous endothélial.

cg1b: doubles contours ≤25% en microscopie optique

cg2: doubles contours dans 26 à 50% de la MBG du glomérule le plus atteint

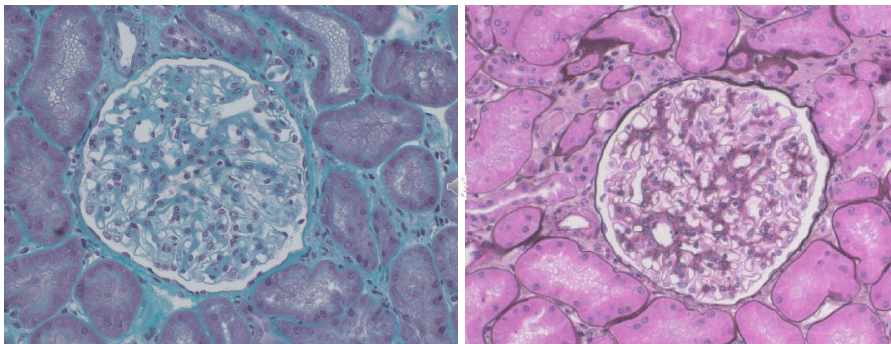
cg3: doubles contours dans plus de 50% de la MBG





➤ L'expansion mésangiale (mm)

Cette lésion prend en compte l'expansion au moins modérée de la matrice mésangiale, définie par une expansion dépassant la largeur de 2 noyaux de cellules mésangiales dans au moins 2 tiges.



Cette lésion est gradée en fonction du pourcentage de glomérules présentant une expansion mésangiale dans au moins 2 axes mésangiaux

mm0: absence

mm1: expansion au moins modérée dans moins de 25% des glomérules non scléreux

mm2: expansion au moins modérée dans 26 à 50% des glomérules non scléreux

mm3: expansion au moins modérée dans plus de 50% des glomérules non scléreux

Détérioration de la microcirculation: multilamellation de la membrane basale péritubulaire (ptcml)

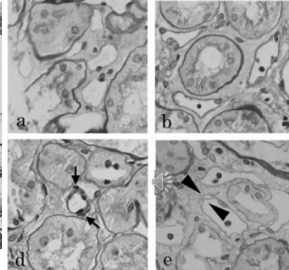
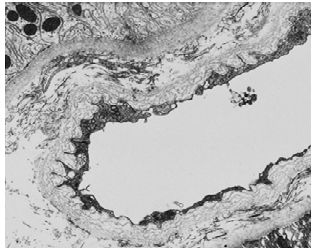


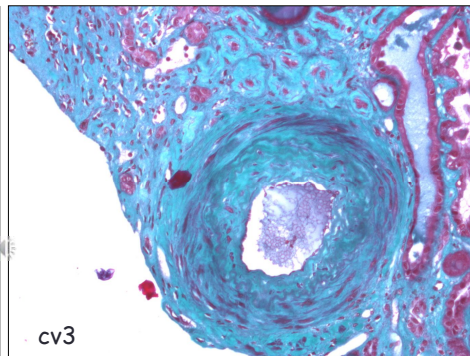
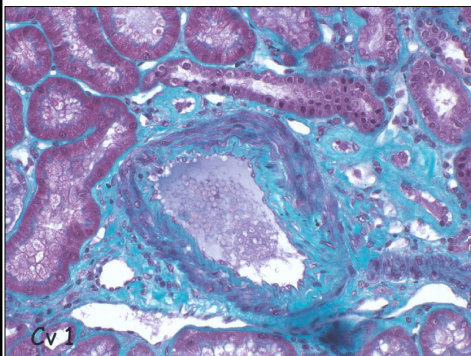
Table 3: Trial schema of the ptcml score
 ptcml0 - The ptcml is normal/not thickened.
 ptcml1 - Moderate thickening of the basement membrane. The circumference of the PTC is clearly recognizable.
 ptcml2 - Severe thickening of the basement membrane, which is as thick as or thicker than the basement membrane of the proximal tubule without atrophy.
 The score should be judged at the most severely affected lesion. Higher score should not be applied if only one or two thickened PTCs are present in the whole specimen. At least ten moderately or severely thickened PTCs in five viewfields at $\times 200$ magnification are desirable to apply ptcml1 or ptcml2, respectively.
 PTCs = peritubular capillaries; TBM = tubular basement membrane.

[Aita, AJT 2007]

Duplication et multilamellation de la membrane basale péritubulaire en microscopie électronique:

Définition: 7 couches ou + dans un cpt cortical et au moins 5 couches dans 2 autres cpt.
 En évitant les coupes tangentielles.

Epaississement fibreux intimal: cv score



➤ **L'épaississement fibreux intimal (cv)**

Il correspond à l'épaississement fibreux intimal dans l'artère la plus sévèrement atteinte.

Cette lésion est gradée en fonction du pourcentage de réduction de la lumière artérielle

- cv0: absence de réduction de la lumière
- cv1: réduction jusqu'à 25% de la lumière artérielle
- cv2: réduction de 26 à 50% de la lumière artérielle
- cv3: réduction de plus de 50% de la lumière artérielle

Changements en 2017: ABMR chronique/actif

→ Les 3 critères doivent être présents

1. Signes histologiques (au moins un)

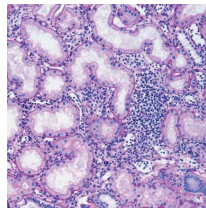
- Doubles contours (cg > 0)
- Multilamellation des capillaires péri-tubulaires (EM++)
- Epaissement intimal: artériosclérose (cv)

2. Interaction entre les Ac et l'endothélium (au moins un)

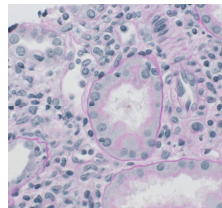
- C4d positif (C4d2 / C4d3 en IF, ou C4d > 0 en IHC sur paraffine).
- [g + ptc] ≥ 2
- Marqueurs moléculaires: augmentation de l'expression de transcrits dans la biopsie si validés

3. Positivité des DSA (anti-HLA ou autres). *Le C4d ou l'expression de marqueurs moléculaires peuvent se substituer aux DSA . Cependant il est nécessaire de réaliser une recherche exhaustive des DSA anti HLA ou non anti HLA.*

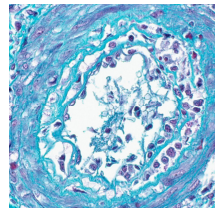
Catégorie 4- Rejet cellulaire (TCMR)



Inflammation interstitielle
(i)



Tubulite
(t)



Artérite intimale
(v)

Inflammation interstitielle

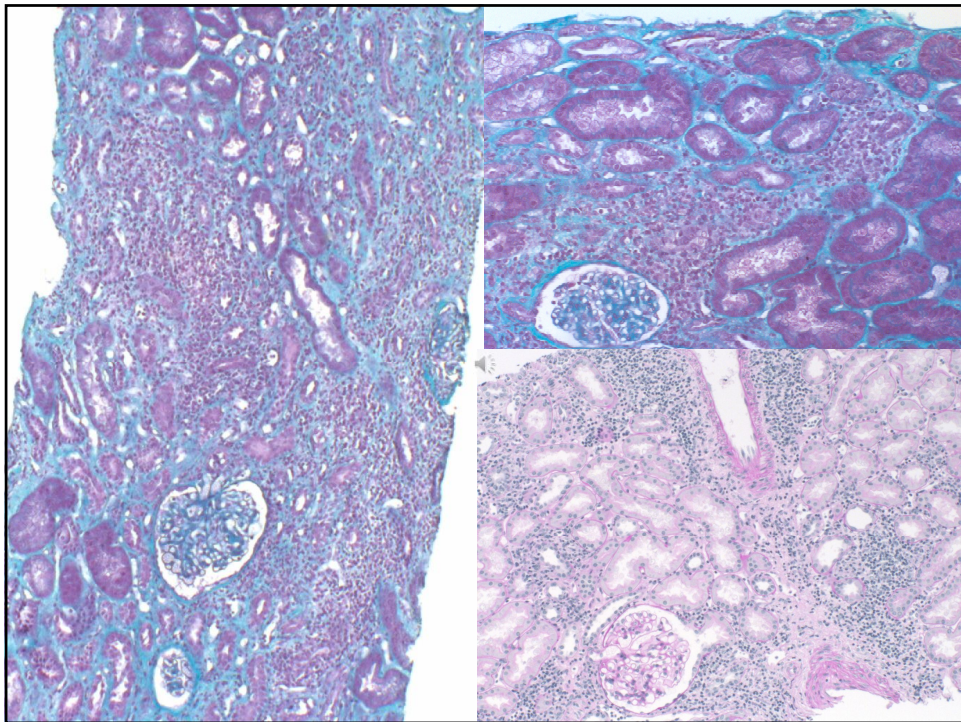
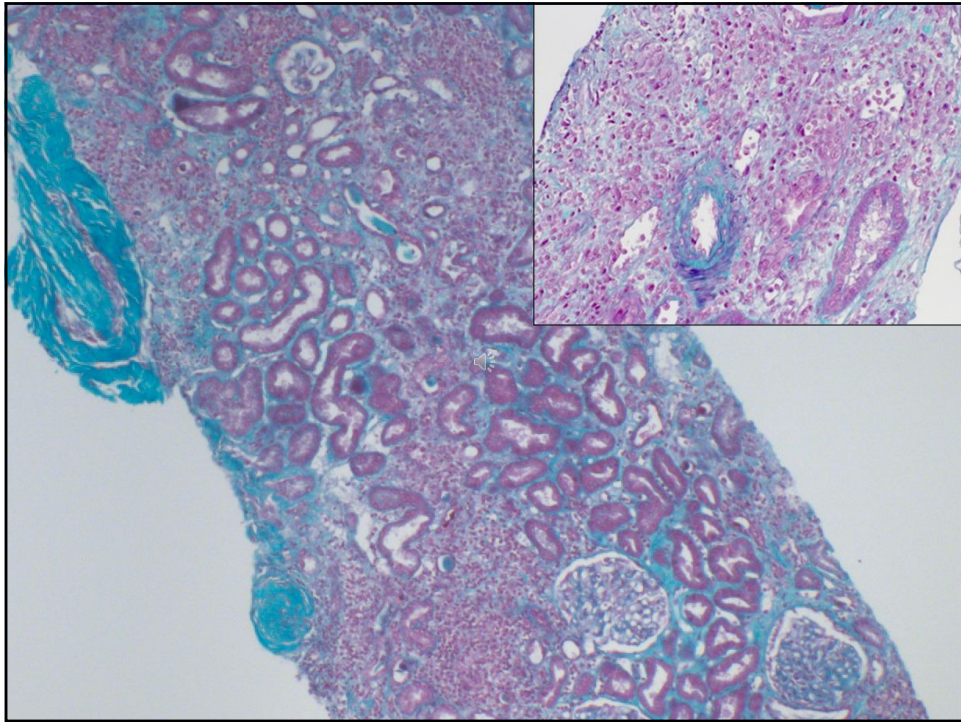
Elle est gradée en fonction du pourcentage de surface corticale **non fibreuse** atteinte

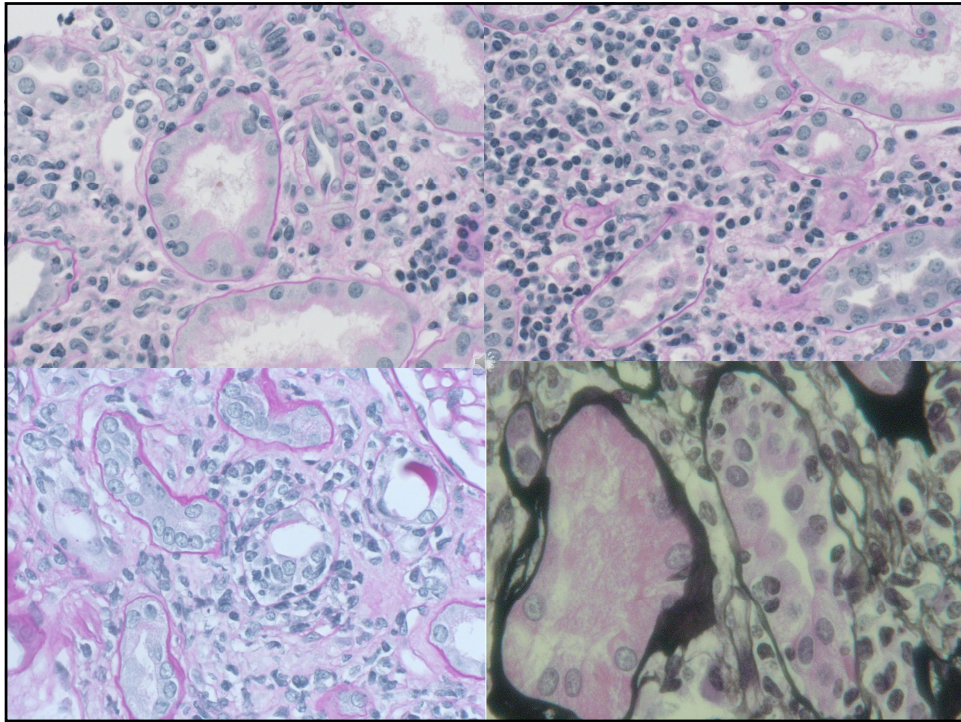
- i0: absence d'inflammation ou sur moins de 10%
- i1: inflammation concernant 10 à 25%
- i2: inflammation concernant 26 à 50%
- i3: inflammation concernant plus de 50%

Tubulite (t)

Elle correspond à l'exocytose d'éléments mononucléés dans les cellules épithéliales tubulaires. Pour être significative elle doit être présente dans au moins 2 tubules. Elle est gradée en fonction du nombre de cellules dans le tube le plus atteint. Dans des tubes non sévèrement atrophiques

- t0: absence de tubulite ou un seul tube atteint
- t1: 1 à 4 cellules en exocytose dans au moins 2 tubes
- t2: 5 à 10 cellules en exocytose dans au moins 2 tubes
- t3: plus de 10 cellules ou destruction des vitrées tubulaires avec lésions t2 associées.





Catégorie 4- Rejet cellulaire (TCMR)

Table 1. Banff 97 diagnostic categories for renal allograft biopsies*

1. Normal, see Definitions
2. Antibody-mediated rejection
Rejection demonstrated to be due, at least in part, to anti-donor antibody
 - A. Immediate (hyperacute)
 - B. Delayed (accelerated acute)
3. Borderline changes: "Suspicious" for acute rejection
This category is used when no intimal arteritis is present, but there are foci of mild tubulitis (1 to 4 mononuclear cells/tubular cross section) and at least 11
4. Acute/active rejection

TCMR grade IA: i2 ou i3 + t2

TCMR grade IB: i2 ou i3+ t3

TCMR grade IIA: v1

TCMR Grade IIB: v2

TCMR Grade III: v3

Grade	Histopathological findings
Grade I (mild)	Mild interstitial fibrosis and tubular atrophy without (a) or with (b) specific changes suggesting chronic rejection
Grade II (moderate)	Moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy (a) or (b)
Grade III (severe)	Severe interstitial fibrosis and tubular atrophy and tubular loss (a) or (b)
6. Other	Changes not considered to be due to rejection, see Table 14.

The Banff 97 working classification of renal allograft pathology

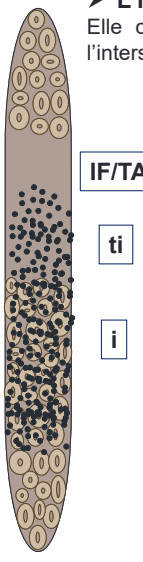
LORRAINE C. RACUSEN, KIM SOLEZ, ROBERT B. COLVIN, STEPHEN M. BONSB, MARIA C. CASTRO, THO CAVALLO, BYRON P. CROOKER, A. JAKE DEMETRIAS, CYNTHIA B. DRACHENBERG, AGNES B. FOGO, PETER FURNESS, LILLIAN W. GABER, IAN W. GIBSON, DENNIS GLOTT, JULIO C. GOLDBERG, JOSEPH GRANDE, PHILIP F. HALLORAN, H. E. HANSEN, BARRY HARTLEY, PEKKA J. HAYRY, CLAIRE M. HILL, ERNESTO O. HOFFMAN, LAWRENCE G. HUNSICKER, ANNE S. LINDBLAD, NIELS MARCUSSEN, MICHAEL J. MBIATSI, TIBOR NADASDY, PETER NICKERSON, T. STEEN OLSEN, JOHN C. PAPADIMITRIOU, PARMEET S. RANJANA, DAVID C. RAYNER, IAN ROBERTS, STEPHEN ROSE, DAVID RUSH, LUIS SALINAS-MADRIGAL, DANIEL R. SALOMON, STALE SUNN, EERO TASKINEN, KIRIL TERPOV, and YUTAKA YAMAGUCHI

[Racusen, Kidney, 1999]

Variables	Total	3-month protocol biopsies	12-month protocol biopsies	Indication biopsies
Biopsies				
Number of biopsies, n	774	247	232	295
Informative biopsies*, n (%)	739 (95.5)	233 (94.3)	225 (97.0)	281 (95.3)
Primary pathological diagnosis				
Normal or minimal changes, n (%)	251 (34)	107 (45.9)	67 (29.8)	77 (27.4)
Borderline lesions, n (%)	36 (4.9)	14 (6)	10 (4.4)	12 (4.3)
T cell mediated rejection, n (%)	16 (2.2)	3 (1.3)	4 (1.8)	9 (3.2)
Antibody mediated rejection, n (%)	85 (11.5)	17 (7.3)	23 (10.2)	45 (16.0)
Mixed rejection ² , n (%)	10 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	6 (2.1)
Interstitial fibrosis/tubular atrophy, n (%)	329 (44.5)	89 (38.2)	115 (51.1)	125 (44.5)
BK virus nephropathy, n (%)	10 (1.4)	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (0.9)
Recurrence of initial disease, n (%)	12 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.7)

Expérience de Necker: biopsies faites au cours de la première année dans une cohorte de 300 patients greffés entre 2010 et 2012

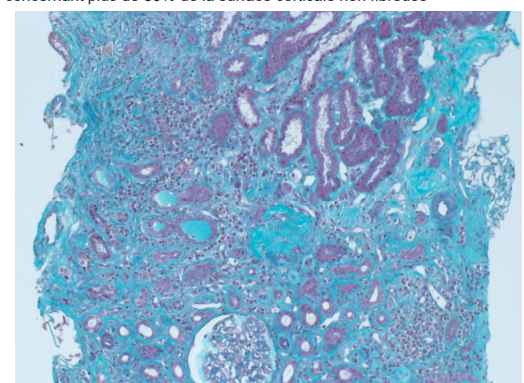
INFLAMMATION totale: le score « ti »



➤ **L'inflammation interstitielle totale (ti)**
 Elle correspond à la présence de cellules inflammatoires dans l'ensemble de l'interstitium cortical qu'il soit fibreux ou non fibreux.

Elle est gradée en fonction du pourcentage de surface corticale atteinte

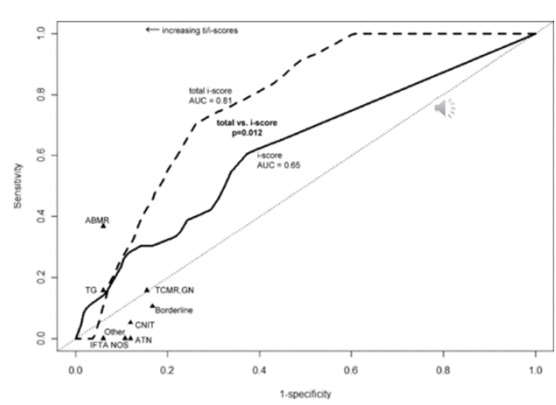
- ti0: absence d'inflammation ou inflammation sur moins de 10% de la surface
- ti1: inflammation concernant 10 à 25% de la surface corticale non fibreuse
- ti2: inflammation concernant 26 à 50% de la surface corticale non fibreuse
- ti3: inflammation concernant plus de 50% de la surface corticale non fibreuse



Solez, Am J Transplant 2008; 8: 753-760

INFLAMMATION totale: le score « ti »

Scoring Total Inflammation Is Superior to the Current Banff Inflammation Score in Predicting Outcome and the Degree of Molecular Disturbance in Renal Allografts
M. Mengel American Journal of Transplantation 2009; 9: 1859-1867

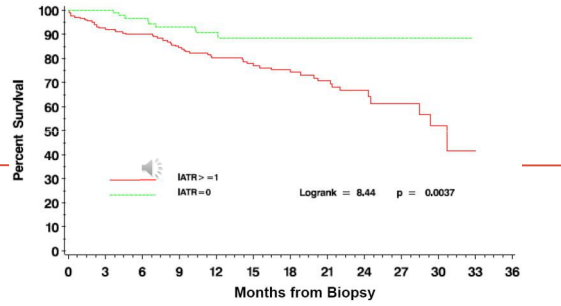


Ajouté dans la classification de Banff 2007, comme lésion élémentaire

INFLAMMATION dans la fibrose : le score de « i-IFTA »



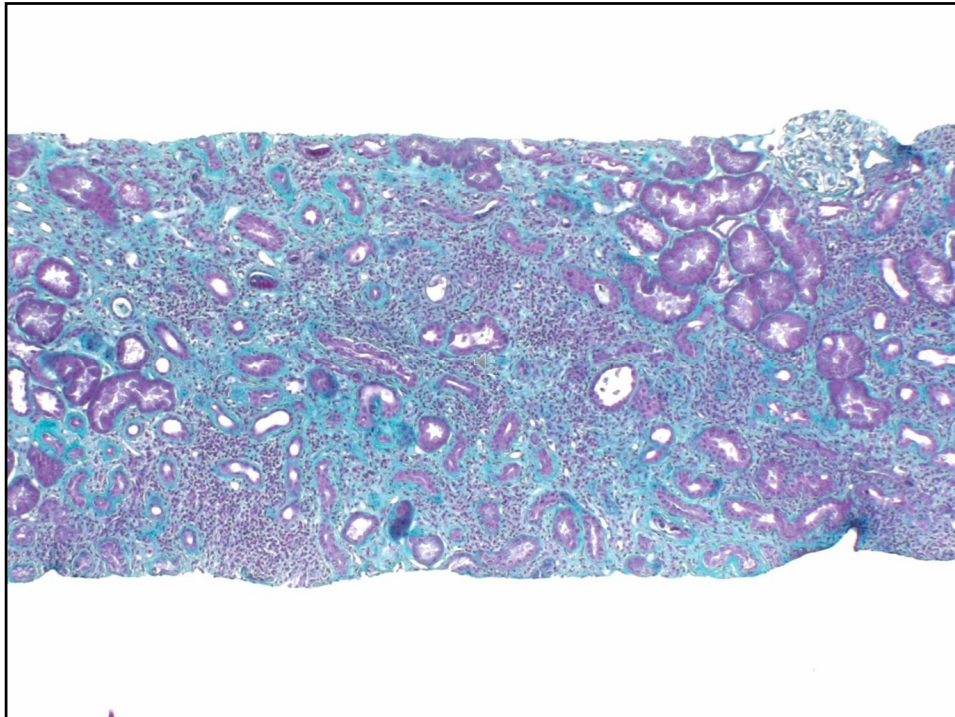
Inflammation in Areas of Tubular Atrophy in Kidney Allograft Biopsies: A Potent Predictor of Allograft Failure
 R. B. Mannon *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 2066-2073



***IATR* (=i-IFTA) >25% associated with graft failure even after adjusting for:**

- Interstitial fibrosis (HR=2.31, [1.10-4.83]; p=0.026)
- Tubular atrophy (HR=2.42, [1.16-5.08]; p=0.191)
- Serum creatinine
- Time to biopsy
- *i* score

Mannon RB, *Am J Transplant* 2010;10:2066-2073



i-IF/TA: nouvelle lésion dans le BANFF 2015

The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology

A. Loupy *American Journal of Transplantation* 2017, 17: 28-41

In light of the established deleterious effect on graft survival of i-IFTA and IFTA with Banff inflammation (i) score >0, it was agreed that i-IFTA should be included as part of the Banff lesion scoring.

Nouvelle définition du TCMR chronique en 2015

“Chronic, active TCMR may be manifest in the tubulo-interstitial as well as in the vascular compartment”

Le score de i-IFTA

Il est gradé en fonction du pourcentage de surface corticale fibreuse atteinte

i-IFTA 0: absence d'inflammation ou inflammation sur moins de 10% de la fibrose

i-IFTA 1: inflammation concernant 10 à 25% de la fibrose

i-IFTA 2: inflammation concernant 26 à 50% de la fibrose

i-IFTA 3 : inflammation concernant plus de 50% de la fibrose

[Loupy, Am J Transplant. 2017 Jan;17(1):28-41]

i-IF/TA: BANFF 2017

ORIGINAL ARTICLE

AJT

T cell-mediated rejection is a major determinant of inflammation in scarred areas in kidney allografts

Carmen Lefaucheur^{1,2} | Clément Gosset³ | Marion Rabant⁴ | Denis Viglietti^{1,2} |

Jérôme Verine³ | Olivier Aubert² | Kevin Louis² | Denis Glotz^{1,2} |

Christophe Legendre^{2,5} | Jean-Paul Duong Van Huyen^{2,4} | Alexandre Loupy^{2,5}

ORIGINAL ARTICLE

AJT

The causes, significance and consequences of inflammatory fibrosis in kidney transplantation: The Banff i-IFTA lesion

Brian J. Nankivell¹ | Meena Shingde² | Karen L. Keung¹ | Caroline L-S. Fung² |

Richard J. Borrows¹ | Philip J. O'Connell¹ | Jeremy R. Chapman¹

Lefaucheur C, *Am J Transplant.* 2018 Feb;18(2):377-390.

Nankivell B, *Am J Transplant.* 2018;18:364–376.

Critères pour le rejet cellulaire chronique actif BANFF 2017

- **Chronic active TCMR Grade IA:**

Interstitial inflammation involving >25% of the total cortex (**ti 2/3**)

and >25% of the sclerotic cortical parenchyma (**i-IFTA 2/3**)

with moderate tubulitis (**t2**) involving **1 or more** tubules, not including severely atrophic tubules; other known causes of i-IFTA should be ruled out (BK, ABMR, GN, obstruction)

- **Chronic active TCMR Grade IB:**

ti 2/3 and i-IFTA 2/3

with severe tubulitis (**t3**) involving **1 or more** tubules,

- **Chronic active TCMR Grade II:**

Chronic allograft arteriopathy (arterial intimal fibrosis with mononuclear cell inflammation in fibrosis and formation of neointima)

- **No Borderline or suspicious category for chronic active TCMR**

- **A biopsy fulfilling the diagnostic criteria for chronic active TCMR should not be given a second diagnosis of Borderline or acute TCMR.**

Haas M, Am J Transplant. 2017 Jan;17(1):28-41

Catégorie 3- Lésions Borderline (suspicion de TCMR)

- Pas de changements entre 2005 et 2019

- Définition:

Soit

➤ lésions de tubulite (t1, t2, or t3) avec inflammation interstitielle minime (i0 or i1)

soit

➤ Inflammation interstitielle (i2,i3) avec tubulite minime (t1)

Depuis 2019: le seuil de i1 pour les lésions Borderline est nécessaire

Catégorie 5- IF/TA

Pas de changements depuis Banff 2005

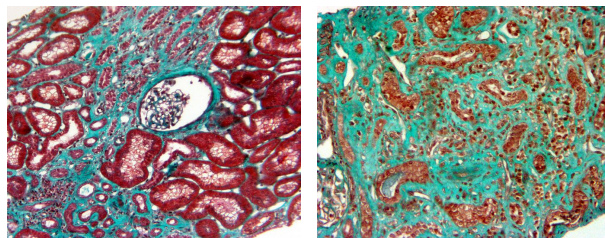
*American Journal of Transplantation 2007; 7: 518-526
Blackwell Munksgaard*

© 2007 The Authors
Journal compilation © 2006 The American Society of
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

Meeting Report

doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01688.x

Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy ('CAN')



➤ La fibrose interstitielle (ci)

Elle correspond à la fibrose du cortex. Une fibrose jusqu'à 5% est considérée comme normale.

Elle est gradée en fonction du pourcentage de surface corticale fibreuse

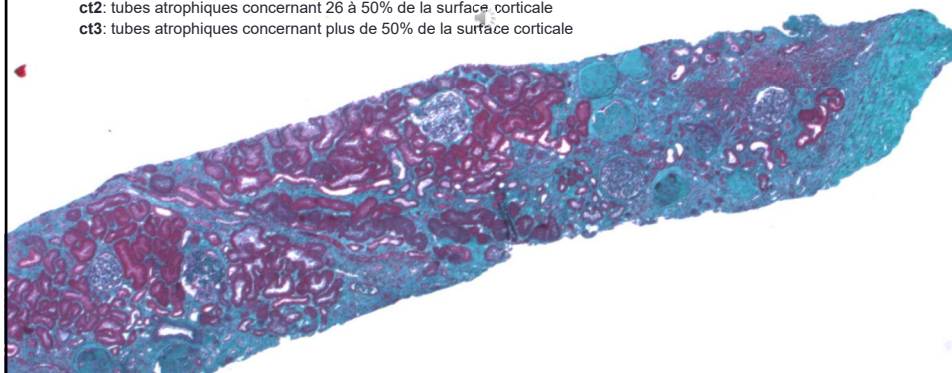
- ci0: fibrose interstitielle jusqu'à 5% de la surface corticale
- ci1: fibrose interstitielle concernant 6 à 25% de la surface corticale
- ci2: fibrose interstitielle concernant 26 à 50% de la surface corticale
- ci3: fibrose interstitielle concernant plus de 50% de la surface corticale

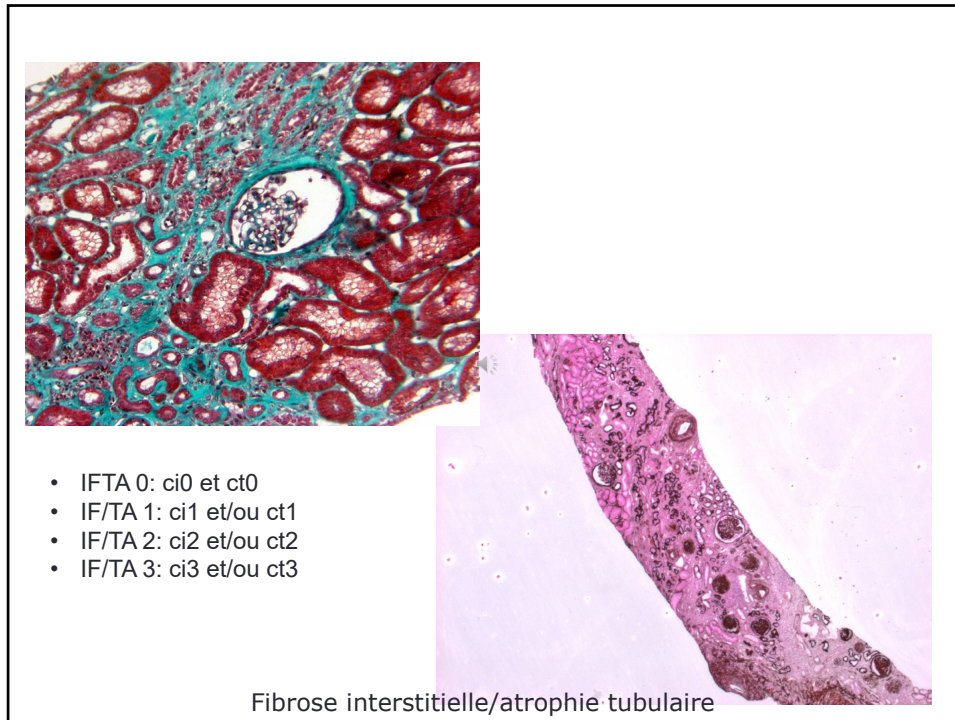
➤ L'atrophie tubulaire (ct)

Elle correspond à la surface de cortex contenant des tubes atrophiques

Elle est gradée en fonction du pourcentage de surface avec atrophie tubulaire

- ct0: pas de tubes atrophiques
- ct1: tubes atrophiques concernant ≤ 25% de la surface corticale
- ct2: tubes atrophiques concernant 26 à 50% de la surface corticale
- ct3: tubes atrophiques concernant plus de 50% de la surface corticale





Fibrose interstitielle /atrophie tubulaire

Causes non immunologiques de FI/AT

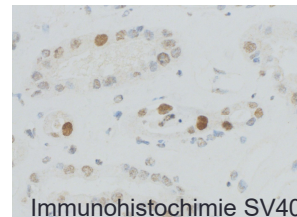
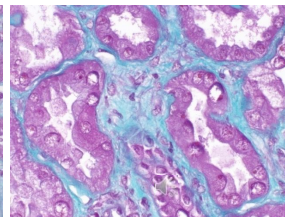
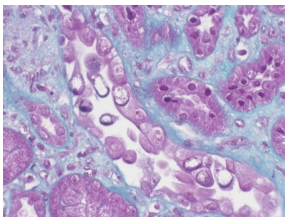
ETIOLOGIE	MORPHOLOGIE
HTA	Épaississement intimal avec prolifération LEI Dépôts hyalins artériolaires
Toxicité des anticalcineurines	Hyalinose artériolaire Dépôts hyalins périphériques Vacuolisations tubulaires isovolumétriques
Obstruction chronique	Dilatations tubulaires Cylindres de protéine de TH
Pyélonéphrite	PNN dans les tubes
Virus	Inclusions virales (BK virus, JC, CMV)
Glomérulonéphrite (récidive ou de novo)	MO, IF, ME

Catégorie 6- Autres diagnostics

- Néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine
- Nécrose tubulaire aigue
- Néphropathie à BK virus
- Récidive de glomérulopathie
- Glomérulopathie de novo
- Pyélonéphrite
- PTLD (Post transplant lymphoproliferative disorders)
- Néphrite immunoallergique
- ...

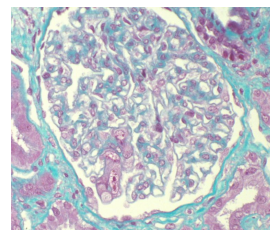
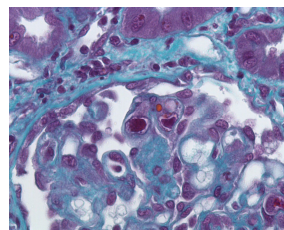
Infections virales

- BK virus/ JC virus: inclusions nucléaires



Immunohistochimie SV40

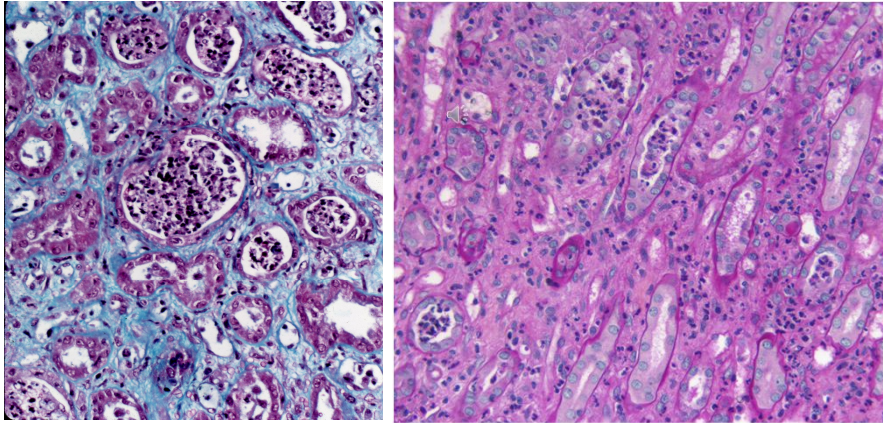
- Infiltrat interstitiel, tubulite
- Inclusions virales
- Infection ascendante, focale



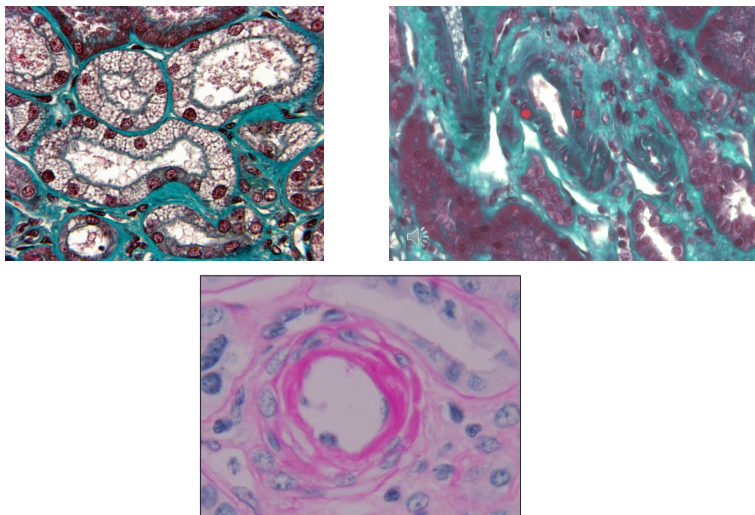
- CMV
- Adénovirus

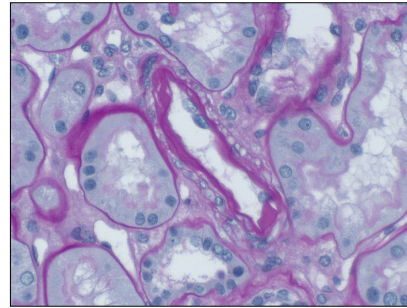
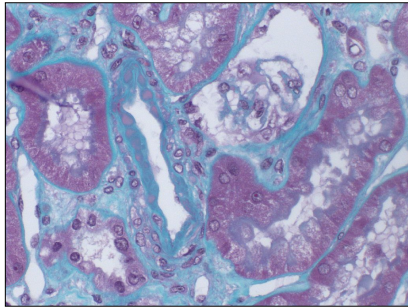
Pyélonéphrite

inflammation interstitielle riche en PNN
cylindres granuleux



Néphrotoxicité des CNI





➤ La hyalinose artériolaire (ah) ou (aah)

Il correspond à la présence de dépôts hyalins dans les parois artériolaires soit en position sous intima soit périphérique.

Cette lésion peut être gradée de 2 façons différentes

ah0: absence

ah1: hyalinose légère à modérée dans une ou plusieurs artérioles

ah2: hyalinose modérée à sévère dans plus d'une artériole

ah3: hyalinose sévère dans de nombreuses artérioles

aah0: absence

aah1: dépôt hyalin non circonférentiel dans 1 artériole

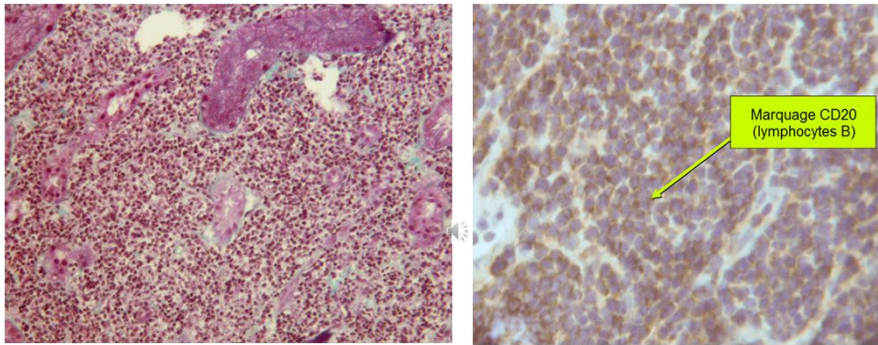
aah2: dépôt hyalin non circonférentiel dans plusieurs artérioles

aah3: dépôts hyalins circonférentiels

Glomérulopathies *de novo*

- **GEM**: rare, le plus souvent après 2 ans de TR
- **HSF**: le plus souvent >1 an après TR, +/- associé à glomérulopathie d'allogreffe, lésions d'ischémie, tox des inhrs de la calcineurine (HSF secondaire)
- **MAT**: 3,5% des cas, 2^{re} aux traitements, rejet humoral
- **LGM**
- **Anti GBM** après transplantation pour Alport: 5% des cas (Ac dirigés contre Ag du domaine non collagénique du collagène de type IV)
- Anecdotiques:
 - **GNMP**
 - **Vascularites ANCA**

Syndrome lymphoprolifératif post transplantation (PTLD)



QCM N°1

Concernant la classification de Banff:

- A. Elle a été créée en 2001
- B. Elle a été créée pour harmoniser la reproductibilité des lésions élémentaires
- C. Elle définit des lésions élémentaires aiguës et chroniques
- D. Elle a toujours compté 6 catégories diagnostiques
- E. Elle se réunit tous les ans

QCM N°1

Concernant la classification de Banff:

- A. Elle a été créée en 2001. *FAUX, en 1991*
- B. Elle a été créée pour harmoniser la reproductibilité des lésions élémentaires
- C. Elle définit des lésions élémentaires aiguës et chroniques
- D. Elle a toujours compté 6 catégories diagnostiques
- E. Elle se réunit tous les ans. *FAUX, tous les 2 ans*

QCM N°2

La glomérulite

- A- est spécifique du rejet humoral
- B- est un critère histologique nécessaire au diagnostic de rejet humoral
- C- est caractérisée par la présence de plus de 5 cellules inflammatoires circulantes dans les capillaires glomérulaires
- D- est caractérisée par l'obstruction partielle ou complète de la lumière d'un capillaire glomérulaire
- E- est gradée g3 quand elle touche plus de 50% des glomérules

QCM N°2

La glomérulite

A- est spécifique du rejet humoral.

B- est un critère histologique nécessaire au diagnostic de rejet humoral

C- est caractérisée par la présence de plus de 5 cellules inflammatoires circulantes dans les capillaires glomérulaires

D- est caractérisée par l'obstruction partielle ou complète de la lumière d'un capillaire glomérulaire

E- est gradée g3 quand elle touche plus de 50% des glomérules. *Non, >75%*

QCM N°4

L'inflammation interstitielle est un signe histologique de :

A- Rejet cellulaire

B- Rejet humoral

C- Rejet mixte

D- Néphrite à BK virus

E- Toxicité des inhibiteurs de la calcineurine

QCM N°4

L'inflammation interstitielle est un signe histologique de :

- A- Rejet cellulaire
- B- Rejet humoral
- C- Rejet mixte
- D- Néphrite à BK virus
- E- Toxicité des inhibiteurs de la calcineurine

REFERENCES:

- K. Solez et al, « International standardization of criteria for the diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working Classification of kidney transplant pathology » , *Kidney International* Vol 44(1993), pp 411-422
- M. Haas et al, « Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-Negative Antibody-Mediated Rejection and Antibody-Associated Arterial Lesions »; *American Journal of transplantation* 2014; 14: 272-283
- A. Loupy et al, « The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology » , *American Journal of transplantation* 2016
- C. Roufosse et al, « A 2018 Reference Guide to the banff classification of renal allograft » , *Transplantation* November 2018, Volume 102, Number 11
- M. Haas et al, « Banff 2017
- Loupy et al, «The Banff 2019 Kidney meeting report (1): updates on and clarification of criteria for T cell and antibody mediated rejection», *American Journal of transplantation* 2020