

---

## nature medicine

Article

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

# An automated histological classification system for precision diagnostics of kidney allografts

*Daniel Yoo\**, *Valentin Goutaudier\**, Gillian Divard, Juliette Gueguen, Brad C. Astor, Olivier Aubert, Marc Raynaud, Zeynep Demir, Julien Hogan, Patricia Weng, Jodi Smith, Rouba Garro, Bradley A. Warady, Rima S. Zahr, Marta Sablik, Katherine Twombly, Lionel Couzi, Thierry Berney, Olivia Boyer, Jean-Paul Duong-Van-Huyen, Magali Giral, Alaa Alsadi, Pierre A. Gourraud, Emmanuel Morelon, Moglie Le Quintrec, Sophie Brouard, Christophe Legendre, Dany Anglicheau, Jean Villard, Weixiong Zhong, Nassim Kamar, Oriol Bestard, Arjang Djamali, Klemens Budde, Mark Haas, Carmen Lefaucheur, Marion Rabant, Alexandre Loupy \*Co-premiers auteurs

**Publication:** An automated histological classification system for precision diagnostics of kidney allografts. Nat Med. 2023 May 4. [doi: 10.1038/s41591-023-02323-6](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02323-6) Epub ahead of print. PMID: 37142762.

**Mots-clés :** transplantation – rejet – automatisation – médecine de précision

### Introduction

Malgré toutes les avancées majeures dans le développement des traitements immunosuppresseurs, le rejet reste la principale cause de perte des greffons à long terme en transplantation rénale. La classification de Banff est la référence pour le diagnostic du rejet et constitue donc un pilier pour la prise en charge des patients transplantés rénaux. Initialement centrée sur une analyse histologique standard des biopsies, elle s'est enrichie au cours des 30 dernières années avec l'ajout de données multimodales complexes – cliniques, biologiques, immunologiques, mais aussi transcriptomiques – afin d'évoluer vers la médecine de précision. Cette évolution nécessaire pour prendre en compte de manière exhaustive l'ensemble des types, grades et phénomènes physiopathologiques impliqués dans le rejet, s'est cependant

traduite en une réelle complexité d'interprétation et donc d'erreurs diagnostiques avec des conséquences thérapeutiques pour les patients.

L'hypothèse des auteurs était qu'une automatisation de la classification permettrait de standardiser l'interprétation des données nécessaires pour définir les rejets, afin d'améliorer leur diagnostic et de mieux stratifier le risque de perte des greffons.

Les objectifs de cette étude étaient 1) de développer un système d'automatisation de la classification de Banff en transplantation rénale, et 2) de valider son utilité clinique en démontrant sa capacité à correctement identifier les rejets et mieux stratifier le risque de perte des greffons à long terme.

## Méthodes

Dans un premier temps, un consortium multidisciplinaire incluant anatomopathologistes, cliniciens, *data scientists* et développeurs, a traduit toutes les règles diagnostiques publiées jusqu'en 2019 dans un algorithme qui applique strictement la classification et couvre tous les scénarios de rejets possibles. Cet algorithme a ensuite été intégré dans une application qui attribue automatiquement les diagnostics – le système *Banff Automation*. Ce système a été testé en vie réelle pour rechercher des incohérences potentielles et corriger l'algorithme si besoin.

Dans un second temps, les auteurs ont évalué l'utilité clinique du système *Banff Automation* chez 3504 patients transplantés rénaux (hommes 62,05%, femmes 37,95%) adultes et pédiatriques provenant de trois cohortes prospectives internationales (cohorte du Paris Transplant Group, cohorte de l'université du Wisconsin-Madison, cohorte pédiatrique NIH) et deux essais cliniques multicentriques (KTD-Innov, EU-TRAIN), totalisant 20 centres de transplantation en Europe et en Amérique du Nord, pour lesquels ils disposaient de 4409 biopsies. Ils ont évalué la capacité du système à reclasser les diagnostics et l'impact des reclassifications diagnostiques sur la survie des greffons.

## Résultats

Le système *Banff Automation* a été développé et mis à disposition dans une application simple d'utilisation et disponible en ligne ([https://transplant-prediction-system.shinyapps.io/Banff\\_automation/](https://transplant-prediction-system.shinyapps.io/Banff_automation/)). Les résultats sont rendus sous la forme de comptes-rendus individualisés PDF et/ou de tableurs Excel (utiles pour les grandes bases de données),

avec un arbre décisionnel qui explique le raisonnement de l'algorithme pour définir le diagnostic. Des notes et suggestions, issues des recommandations des experts de Banff, sont fournies pour les cas complexes et/ou en cas de données manquantes.

Parmi les biopsies réalisées chez l'adulte, 83/279 (29,7%) rejets humoraux et 57/105 (54,3%) rejets cellulaires ont été reclassés en non-rejet, tandis que 237/3239 (7,3%) biopsies sans rejet ont été reclassées en rejet (**Figure 3a de la publication**). Parmi les biopsies pédiatriques, les taux de reclassification étaient de 8/26 (30,8%) et de 12/39 (30,8%) respectivement pour les rejets humoraux et cellulaires.

Les principales causes des reclassifications diagnostiques étaient : 1) une mauvaise interprétation de la classification (28,8%) ; 2) des cas complexes de rejet avec une mauvaise application des règles diagnostiques (48,3) ; et 3) des erreurs liées à des modifications de la classification au cours du temps (22,9%), dont 16,7% étaient liées au fait que les anatomopathologistes avaient utilisé une version obsolète de la classification lors de l'évaluation de la biopsie.

Enfin, les patients reclassés en rejet par l'application avaient une survie du greffon significativement moins bonne que les patients sans rejet ( $p < 0.001$ ). De plus, les patients avec un rejet d'après les médecins mais reclassés sans rejet par l'application avaient une survie du greffon excellente, similaire à celle des autres patients sans rejet ( $p = 0.754$ ).

### Points forts

- Cette étude présente le premier système automatisé de la classification de Banff et sa capacité à reclasser les diagnostics. Un arbre décisionnel a été intégré pour que le système soit transparent et explicable (afin d'éviter tout effet « boîte noire ») et mais aussi à visée pédagogique.
- Le système *Banff Automation* a permis de reclasser environ 40 % d'erreurs diagnostiques et d'améliorer la stratification du risque de perte de greffons à long terme. Ces résultats ont été confirmés dans toutes les analyses de sensibilité, y compris en excluant les erreurs de classification liées à des changements de la classification au cours du temps.
- Il s'agit de la première étude, toutes spécialités médicales confondues, qui démontre qu'un assistant informatique automatisé peut aider les médecins à améliorer leur

diagnostic. Il pourrait permettre d'aider à la formation et à standardiser les diagnostics de rejet en soin courant et dans les essais cliniques.

### **Points faibles**

- Le système *Banff automation* ne standardise pas la cotation des lésions histologiques (d'autres approches comme la pathologie digitale pourraient être intéressantes pour répondre à cette question de recherche).
- Il ne prend pas en compte toute l'histoire clinique du patient, qui peut parfois amener les médecins à décider d'un diagnostic de rejet sans respecter tous les critères de la classification de Banff.

Numéro d'enregistrement de l'étude sur ClinicalTrials.gov : [NCT05306795](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05306795).

**Dr Valentin GOUTAUDIER pour le consortium *Banff Automation***

