Notice de EDIT-B®

Test basé sur la détection des biomarqueurs sanguins d'ARN pour le diagnostic différentiel des troubles bipolaires et de la dépression unipolaire

Ce document détaille le protocole d'utilisation du test EDIT-B® et est disponible sur la plateforme EDIT-B®.

EDIT-B® n'est pas un test d'autodiagnostic.

EDIT-B® n'est pas un test compagnon.

EDIT-B® doit être utilisé exclusivement par des professionnels qualifiés.

Identification du dispositif de DIV	Fabricant	Mandataire en Suisse
Nom du produit: **EDIT-B®** Référence du produit: **0100**	ALCEDIAG Cap Gamma 1682 rue de la Valsiere 34790 GRABELS FRANCE Email: support.edit-b@alcediag-alcen.com Site: https://www.alcediag-alcen.com	EUMEDIQ AG Grafenauweg 8 6300 Zug SUISSE Email: complaint@eumediq.eu

EDIT-B® est un dispositif médical de diagnostic in vitro marqué CE selon la directive européenne 98/79/CE.

IVD

CE

L'IFU est disponible en trois langues (FR, EN et IT) au format électronique.

Cette version est compatible à partir de la version logicielle suivante : **EDITBV1260917**

Table des matières

1. Description du test ... 3
Utilisation prévue ... 3
Description du test ... 3
Description du protocole biologique ... 4
Description du logiciel ... 5
Présentation du test ... 6
2. Principes scientifiques et techniques du test ... 6
3. Conditions d'utilisation ... 7
4. Précautions d'emploi ... 7
5. Limites d'utilisation et recommandations techniques ... 8
Limite d'utilisation ... 8
Recommandations Techniques ... 8
Protocole ... 8
Logiciel et informatique ... 8
6. Mesures de sécurité informatique associées à EDIT-B® ... 9
7. Prélèvement et conservation des échantillons ... 9
8. Méthode d'analyse des échantillons ... 10
Réactif ... 10
Matériel ... 11
9. Plateforme EDIT-B® ... 11
10. Résultats du test EDIT-B® ... 12
Règles de décision pour les résultats du test EDIT-B® ... 12
Spécifications du test EDIT-B® ... 12
11. Performances du test EDIT-B® ... 13
Performances cliniques ... 13
Performances analytiques ... 14
12. Contact ... 18
13. Symboles ... 18
14. Abréviations ... 19
15. Références bibliographiques ... 20

1. Description du test

Utilisation prévue

EDIT-B® est est un dispositif médical in vitro (DIV) qualitatif destiné à différencier le trouble bipolaire du trouble dépressif majeur afin d'aider au diagnostic.

EDIT-B® associe la technologie de séquençage d'ARN pour mesurer les cibles d'édition de l'ARN (à partir d'un panel de biomarqueurs dans le sang total) et les données individuelles du patient (âge, sexe, traitements, consommations ou addictions [tabac, alcool]) [1].

La prescription d'EDIT-B® est exclusivement réservée aux médecins habilités à poser un diagnostic de maladie mentale.

EDIT-B® fait partie du processus de diagnostic des troubles de l'humeur, en complément des méthodes habituelles de diagnostic de type critères DSM-5 et CIM-11 ainsi que les échelles d'observation clinique (MADRS, HDRS, BDI, etc.) [2, 3]. Les résultats du test doivent venir compléter les arguments cliniques et comportementaux généralement utilisés par le médecin pour poser son diagnostic final.

EDIT-B® doit être utilisé sur des patients âgés d'au moins 18 ans, de sexe masculin ou féminin, présentant un épisode dépressif caractérisé (modéré ou sévère) et traités* pour cette dépression au moment du test.

**Selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC), cinq catégories de traitements sont prises en compte : les antiépileptiques, les antipsychotiques, les anxiolytiques, les hypnotiques/sédatifs et les antidépresseurs.*

Description du test

Le dispositif est composé de deux parties :

- Un protocole biologique de traitement in vitro de l'échantillon sanguin
- Un logiciel de traitement bioinformatique des données de séquençage obtenues (composé d'une plateforme et d'un algorithme)

Les étapes d'utilisation du produit EDIT-B® sont présentées ci-dessous :

1. Clinicien

EDIT-B® ne peut être délivré que sur ordonnance et l'ordonnance ne peut être délivrée que par des médecins qualifiés pour diagnostiquer des maladies psychiatriques.

2. Echantillon sanguin

L'échantillon sanguin est collecté auprès du patient dans un laboratoire clinique agréé (accréditation Alcediag).

3. Laboratoire central

Le laboratoire clinique traite l'échantillon sanguin selon le protocole EDIT-B®. Ensuite, les données de séquençage et les métadonnées patient EDIT-B® sont téléchargées par l'utilisateur sur la plateforme EDIT-B®.

4. Analyse des données Alcediag

L'algorithme EDIT-B® traite les données précédemment téléchargées. Alcediag effectue un contrôle des résultats avant de les rendre disponibles sur la platforme EDIT-B®.

5. Transmission des résultats par Alcediag à l'utilisateur

Une fois le rapport de résultats validé par Alcediag, celui-ci est libéré et rendu accessible pour l'utilisateur qui pourra le télécharger depuis la platforme EDIT-B®.

6. Transmission des résultats par l'utilisateur au clinicien

Le laboratoire central prépare son propre rapport de résultats sur la base du rapport libéré dans la plarforme EDIT-B®. La laboratoire central envoie au clinicien ce nouveau rapport généré.

7. Diagnostic annoncé au patient

Le patient est informé des résultats du test par le clinicien.

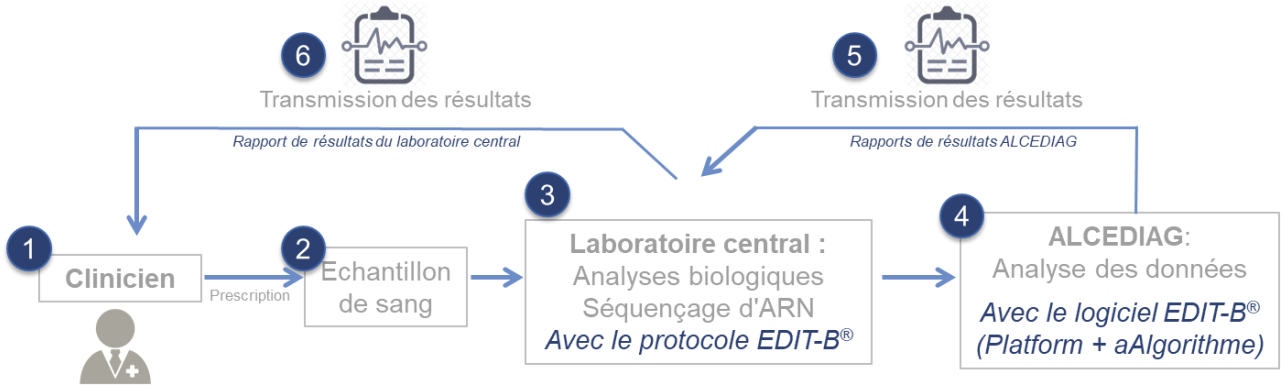

*Figure 1 - Processus global d'utilisation d'**EDIT-B®***

Description du protocole biologique

Alcediag a développé un protocole biologique réalisé par un laboratoire médical accrédité par Alcediag.

A partir d'un échantillon de sang prélevé dans un tube PAXgene®, les ARN totaux sont extraits et analysés.

Plusieurs contrôles qualité sont réalisés pour vérifier la concentration et l'intégrité des ARN par mesure du RNA Integrity Number (RIN).

Les ARN sont ensuite rétro-transcrits en ADN complémentaire.

Pour chaque cible, une étape de PCR utilisant des amorces spécifiques est réalisée séparément.

Les différents produits de PCR sont dilués et poolés par patient pour réaliser une PCR d'indexation, permettant de préparer la banque de séquençage.

L'étape finale de ce protocole biologique est le séquençage de nouvelle génération sur NextSeq 500/550 Illumina. L'étape d'extraction et l'étape de banque finale sont ponctuées de contrôles qualité pour assurer le bon déroulement de l'expérience (concentration d'ARN après extraction / Profil, pureté et concentration de la banque).

Les données brutes de séquençage sont ensuite transférées à ALCEDIAG par le laboratoire médical dans un format adapté (*.fastq.gz) via un portail web sécurisé pour traitement et analyse bioinformatique à l'aide du logiciel EDIT-B®.

Description du logiciel

Le système logiciel EDIT-B® est composé d'un algorithme et d'une plateforme Web. La figure suivante décrit l'architecture logicielle globale :

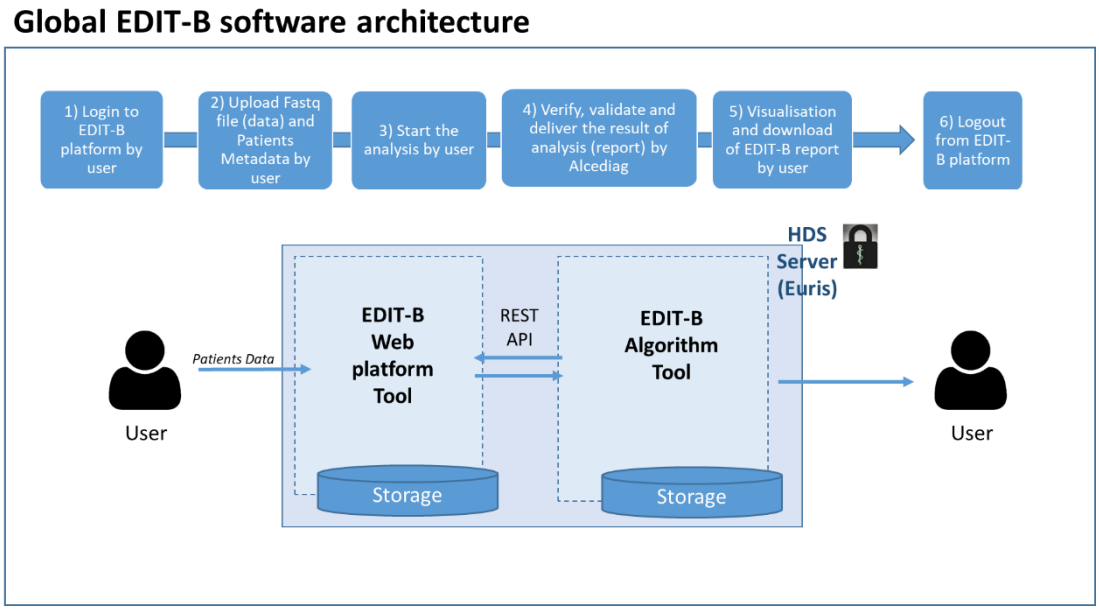

Figure 2 – Architecture logicielle globale EDIT-B®

Une fois le protocole biologique terminé et les données transférées sur la plateforme (données de séquençage NGS et métadonnées), les séquences d'ARN sont nettoyées et leur qualité est vérifiée. Ensuite, les séquences sont alignées avec le génome de référence et le niveau d'édition d'ARN A à I est mesuré pour chaque marqueur cible. Grâce aux niveaux d'édition d'ARN calculés combinés aux métadonnées des patients, l'algorithme EDIT-B® d'ALCEDIAG permet de déterminer un diagnostic qualitatif pour chaque échantillon évalué.

Un rapport est ensuite créé avec toutes les données pertinentes pour le biologiste qui a analysé l'échantillon: diagnostic qualitatif, profondeur et qualité du séquençage, qualité du contrôle d'alignement des séquences, etc.

Le rapport obtenu est disponible via le portail web EDIT-B® sécurisé afin que le laboratoire clinique puisse le télécharger, le signer et l'envoyer au médecin prescripteur.

Présentation du test

Un échantillon de sang prélevé dans un tube PAXgene® Blood RNA dans les centres de collecte habituels fait l'objet d'analyses biologiques réalisées par des laboratoires de biologie médicale habilités à effectuer un séquençage d'ARN et agréés par ALCEDIAG.

Un logiciel développé par ALCEDIAG calcule ensuite un score. Il contient des modules de contrôle qualité et un algorithme permettant de déterminer le résultat du patient. L'algorithme de calcul du score est hébergé sur une plate-forme de type SaaS (logiciel en tant que service), accessible via le site web http://edit-b.alcediag-alcen.com/. La plate-forme propose un accès dédié à des laboratoires de biologie médicale (autorisation d'accès octroyée par ALCEDIAG). Elle est conforme aux normes européennes relatives à la sécurité et à la gestion des données de santé, ainsi qu'au règlement général sur la protection des données (RGPD). Les processus d'analyse et de calcul par algorithme sont brevetés.

2. Principes scientifiques et techniques du test

La composante biologique du test EDIT-B® concerne une sous-catégorie spécifique de la biologie moléculaire appelée épigénétique. Tandis que la génétique est l'étude des gènes et de l'hérédité, l'épigénétique se concentre sur un aspect complémentaire, plus particulièrement sur la façon dont les facteurs environnementaux activent/désactivent ou régulent les gènes et affectent l'expression génique [4, 5]. Les processus épigénétiques sont réversibles et dynamiques car ils évoluent avec le temps. Ils subissent les effets de facteurs environnementaux au sens large (pathologies, alimentation, activité physique, stress, médication, etc.) [6, 7]. Ainsi, les biomarqueurs épigénétiques permettent une approche dynamique du diagnostic [8], en tenant compte de l'état du patient, de l'évolution possible de la maladie et de l'impact du traitement [9, 10].

L'édition de l'ARN est l'un des phénomènes épigénétiques. Il s'agit d'un mécanisme physiologique qui survient chez tous les individus, il est influencé entre autres facteurs par la pathologie et/ou la médication [11-13]. Il s'agit de remplacer une adénosine par une inosine à des emplacements bien spécifiques de l'ARN, sous l'action spécifique d'enzymes [11, 14]. Plusieurs études ont démontré que l'édition de l'ARN était impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques et pouvait avoir une incidence sur les protéines et sur les mécanismes de régulation [4].

L'un des processus les plus étudiés survenant au niveau de l'ARN est la désamination de l'adénosine en inosine, qui se trouve modifiée dans plusieurs troubles neuropsychiatriques. Plus spécifiquement, l'édition de l'ARN régule certaines fonctions synaptiques par le biais d'une altération du fonctionnement de certains récepteurs clés, ce qui a un impact direct sur la neurotransmission [15]. L'édition de l'ARN est un mécanisme qui fait le lien entre inflammation et neuropsychiatrie [11, 16-19], les variations dans l'édition de l'ARN étant associées à certaines maladies mentales (dépression, tendances suicidaires, etc.) mais également à certaines maladies inflammatoires[20] et certains cancers [21]. ALCEDIAG a utilisé le séquençage d'ARN

ciblé sur 8 gènes sélectionnés à travers diverses études scientifiques et cliniques associé à l'intelligence artificielle,[46-50] pour objectiver et quantifier le mécanisme d'édition de l'ARN et pour développer un outil destiné au diagnostic différentiel de la dépression unipolaire et des troubles bipolaires [47].

3. Conditions d'utilisation

EDIT-B® doit être prescrit par un médecin habilité à identifier un épisode dépressif. La prescription médicale doit faire mention des informations générales du patient, des classes thérapeutiques du traitement pris par le patient inherante au test EDIT-B®et des consommations et addictions éventuelles (tabac/Alcool).

Les détails nécessaires à fournir lors de la prescription sont décrits dans le manuel d'utilisation d' EDIT-B®.

Le test doit être réalisé au cours de l'épisode dépressif du patient dans le cadre d'une consultation médicale.

En tant qu'aide au diagnostic, le résultat du test EDIT-B® fournit au médecin des données supplémentaires sur le patient.

EDIT-B® est réalisé conformément à une méthode standardisée qui nécessite le strict respect des procédures préanalytiques, analytiques et post-analytiques, comme indiqué dans le protocole EDIT-B® fourni au laboratoire par ALCEDIAG. Pour réaliser ce test, les laboratoires doivent être agréés par ALCEDIAG.

4. Précautions d'emploi

Précautions préanalytiques du test EDIT-B®:

- L'échantillon de sang doit être prélevé rapidement après la prescription (dans les jours qui suivent) afin que le patient soit toujours dans le même état dépressif.
- Le laboratoire doit respecter les recommandations préanalytiques et analytiques figurant dans le protocole EDIT-B®.

Précautions d'interprétation des résultats du test EDIT-B® pour les professionnels de santé :

- Un résultat indiquant un profil de dépression unipolaire n'exclut pas nécessairement la présence d'un trouble bipolaire. Il est impératif d'établir le diagnostic en tenant compte de l'ensemble des facteurs cliniques et biologiques liés au patient, et de maintenir une surveillance constante du patient.
- Un résultat indiquant un profil de trouble bipolaire ne signifie pas nécessairement que le patient souffre effectivement de troubles bipolaires. Il est impératif d'établir le diagnostic en tenant compte de l'ensemble des facteurs cliniques et biologiques liés au patient, et de maintenir une surveillance constante du patient.

- S'il y a une différence entre le résultat du test EDIT-B® et d'autres outils de diagnostic (DSM-5, CIM-11, MADRS, HDRS, BDI, etc.), il faut impérativement consulter les conclusions du prescripteur.
- EDIT-B® ne saurait remplacer le diagnostic clinique du prescripteur. Les causes de ces différences peuvent être d'origines préanalytiques, analytiques ou post-analytiques, imputables au non-respect des conditions d'utilisation du test diagnostique et/ou au non-respect du protocole et/ou aux pourcentages de faux positifs et faux négatifs.

5. Limites d'utilisation et recommandations techniques

Limite d'utilisation

EDIT-B® n'est pas indiqué dans les cas suivants :

- patient de moins de 18 ans ;
- patient présentant des symptômes maniaques
- à des fins de diagnostic autonome

EDIT-B® n'a pas été testé pour les type de patients suivants :

- Femme enceinte

Recommandations Techniques

Protocole

EDIT-B® doit être utilisé :

- au minimum pour 8 échantillons (1 NTC + 7 échantillons patient) et au maximum pour 96 échantillons (1 NTC + 95 échantillons patient)
- avec les réactifs, le matériel et les amorces indiquées dans le manuel d'utilisation EDIT-B®.
- avec un contrôle sans matrice (NTC), à savoir de l'eau dans un processus de contrôle qualité.

Le prélèvement sanguin dans les tubes PAXgene® doit suivre les recommandations du fabricant (référence 762165 de PreAnalytix).

Tous les réactifs et échantillons doivent être manipulés avec les précautions habituelles. La mise au rebut des déchets doit respecter la réglementation locale en vigueur.

Logiciel et informatique

L'utilisation d'EDIT-B® est soumise aux conditions techniques suivantes :

- Sequencing Analysis Viewer (SAV) : version 2.4 et supérieure

- Gestionnaire d'expériences IEM Illumina : version 1.19 ou ultérieure
- Illumina BaseSpace Hub ou Illumina BCL convert
- Ordinateur avec une connexion internet
- Navigateur web (incluant Mozilla Firefox (version 133.0 ou plus), Google Chrome (version 131.0.6778 ou plus), Apple Safari (version 14 ou plus), Microsoft Edge (version 130.0.2849 ou plus) and Opera Browser (version 115.0.5322.68 ou plus)).

6. Mesures de sécurité informatique associées à EDIT-B®

Les mesures de sécurité informatiques suivantes ont été mises en place par ALCEDIAG :

- Serveur HDS
- Sécurité par conception (architecture du logiciel à 3 niveaux)
- Chiffrement des données
- Contrôle d'accès (authentification à facteurs multiples, mécanisme CAPTCHA)
- Segmentation et surveillance du réseau
- Test d'intrusion périodique
- Sauvegarde des données et stockage hors site (stockage redondant)

7. Prélèvement et conservation des échantillons

EDIT-B® est réalisé à partir d'un échantillon de sang total prélevé dans un tube PAXgene® Blood RNA de 2,5 ml (dispositif marqué CE). Le prélèvement d'échantillons sanguins peut être effectué à tout moment de la journée. L'échantillon doit être agité et conservé conformément aux instructions d'utilisation des tubes PAXgene®.

Recommandations du fabricant de PAXgene®

Les tubes PAXgene® Blood RNA contiennent une composition exclusive de réactif basée sur une technologie brevetée de stabilisation de l'ARN (brevets américains 6 602 718 et 6 617 170). Ce réactif aide à protéger les molécules d'ARN de la dégradation par les ARNases et minimise les changements ex vivo dans l'expression des gènes.

Les tubes PAXgene Blood RNA sont conçus pour le prélèvement de sang total et la stabilisation de l'ARN intracellulaire. Immédiatement après le prélèvement sanguin, les tubes PAXgene Blood RNA doivent être doucement retournés 8 à 10 fois. Les tubes doivent ensuite rester debout à température ambiante (18-25 °C) pendant au moins 2 heures et au maximum 72 heures avant d'être traités ou transférés dans un réfrigérateur (2-8 °C) ou un congélateur (-20 °C). Si un stockage à −70 °C ou −80 °C est requis, les tubes doivent d'abord être congelés à −20 °C pendant 24 heures, puis transférés à −70 °C ou −80 °C.

La stabilité de l'ARN dans les tubes PAXgene est de :

- Jusqu'à 3 jours à température ambiante (18-25 °C)
- Jusqu'à 5 jours à 2-8 °C

- 11 ans à –20 °C ou –70 °C.

Compte tenu des instructions ci-dessus, ALCEDIAG prend en compte les spécifications de stabilité des échantillons de PreAnalytiX. En conclusion, Alcediag considère qu'il n'est pas nécessaire de procéder à des tests complémentaires.

8. Méthode d'analyse des échantillons

Le protocole de préparation des banques EDIT-B® est fourni par ALCEDIAG aux laboratoires agréés en vue de réaliser le test EDIT-B®.

Le mode d'emploi du test EDIT-B® est destiné aux professionnels qui réaliseront le test.

EDIT-B® doit être utilisé avec un dispositif d'extraction automatisé d'ARN PAXgene®, suivi d'un traitement manuel jusqu'à l'étape du séquençage.

Réactif

EDIT-B® doit être utilisé avec certains réactifs listés dans le tableau ci-dessous selon les critères suivants:

- **Référence critique** : la référence est obligatoire dans le protocole EDIT-B®.
- **Référence non critique** : la référence n'est pas obligatoire dans le protocole EDIT-B®. Vous pouvez utiliser une autre référence d'un autre fabricant.

Table 1 - Liste des réactifs à utiliser pour EDIT-B®

Function		Product name	Reference	CE/RUO	Manufacturer
Sample Extraction	Blood collection	Tubes PAXgene Blood ARN-2,5ml-16x100mm-CE/IVD-100	762165	CE	PreAnalytiX
	Tube preparation	DPBS	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
	Automated RNA PAXgene extraction Kit	RNA PAXgene extraction kit of QIAsymphony SP instrument / QIAsymphony® PAXgene Blood RNA kit	762635	RUO	QIAGEN
		RNA PAXgene extraction kit of MagNA Pure 96 Instrument / MagNA Pure 96 Cellular RNA Large Volume Kit	05467535001	RUO	ROCHE
	QC RNA	RNA Reagent Kit corresponding to the Automated eclectrophresis (5 ng/µl sensitivity)	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
Library preparation process	Reverse transcription	Prime Script Reagent kit 200rxns Tak	RR037A	RUO	Takara
	Amplification Target (PCR1)	Q5® Hot Start High-Fidelity 2X	M0494S	RUO	NEB
	Purification of PCR1 pool	magnetic beads - CleanPCR - 50ML	CPCR0050	RUO	Cleanna
		Ethanol absolut	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
	Index samples (PCR2)	Q5® Hot Start High-Fidelity 2X	M0494S	RUO	NEB
		Nextera XT Index Kit v2 Set A (96 indexes, 384 samples)	FC-131-2001 / 15052163	RUO	ILLUMINA
	Purification of library	magnetic beads - CleanPCR - 50ML	CPCR0050	RUO	Cleanna
		Ethanol absolu	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
	QC library	Qubit® dsDNA BR Assay kit	Q32853	RUO	Thermo Fisher
		DNA Reagent Kit corresponding to the Automated eclectrophresis (analysis under DNA 1000 pb)	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
	Library preparation	NaOH 10N	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
		Nextseq Phix control Kit	15041963 / FC-110-3002	RUO	ILLUMINA
		Tris HCl pH=7,0	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
	Sequencing Nextseq	NextSeq 500/550 Mid Output Reagent Cartridge v2 (300 cycles)	15057939	RUO	ILLUMINA
		Nextseq 500/550 Mid Output Reagent Cartridge V2 (150 cycles)	15057940	RUO	ILLUMINA
		Buffer v2 Nextseq 500/550	15057941	RUO	ILLUMINA
		Nextseq Accessory Box V2	15058251	RUO	ILLUMINA
		Nextseq 500/550 Mid output flowcell cartridge V2.5	20022409	RUO	ILLUMINA
		Tween 20	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
	Primers	Custom-designed, lyophilized primers, HPSF-purified, 0.05 µmol synthesis scale; identity QC by MALDI-TOF MS - ZNF 267_F2 / ZNF267_R1	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*
		Custom-designed, lyophilized primers, HPSF-purified, 0.05 µmol synthesis scale; identity QC by MALDI-TOF MS - PTPRC_F4 / PTPRC_R4	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*
		Custom-designed, lyophilized primers, HPSF-purified, 0.05 µmol synthesis scale; identity QC by MALDI-TOF MS - IL17RA_F1 / IL17RA_R1	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*
		Custom-designed, lyophilized primers, HPSF-purified, 0.05 µmol synthesis scale; identity QC by MALDI-TOF MS - LYN_F1 / LYN_R1	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*
		Custom-designed, lyophilized primers, HPSF-purified, 0.05 µmol synthesis scale; identity QC by MALDI-TOF MS - GAB2_F1 / GAB2_R2	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*
		Custom-designed, lyophilized primers, HPSF-purified, 0.05 µmol synthesis scale; identity QC by MALDI-TOF MS - MDM2_F5 / MDM2_R5	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*
		Custom-designed, lyophilized primers, HPSF-purified, 0.05 µmol synthesis scale; identity QC by MALDI-TOF MS - PRKCB_F1 / PRKCB_R2	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*
		Custom-designed lyophilized primers , HPSF-purified, 0,05 µmol syntheis scale; indentity QC by MALDI-TOF MS -IFNAR1_F1 / IFNAR1_R1	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*

* *Note : pour les amorces (primers), le fabricant n'est pas un critère déterminant dans la mesure où les séquences sont spécifiées par Alcediag et fournies dans le Manuel d'utilisation EDIT-B®*

Matériel

*Table 2 - Liste du matériel à utiliser pour **EDIT-B®***

Device & Function	Name	Reference	Supplier
Paxgene centrifuge & Plate centrifuge	Non critical material	Non critical reference	Non critical supplier
Automated RNA PAXgene device (RNA Extraction)	MagNA Pure 96 Instrument	06541089001	ROCHE
	QIAsymphony SP instrument	9001297	QIAGEN
Automated Electrophoresis device (RNA & DNA QC)	Non critical material *(e.g. Agilent 2100 bioanalyzer / Agilent TapeStation / Revvity Labchip)*	Non critical reference	Non critical supplier
Sequencing device	ILLUMINA NEXTSEQ 500/550	ILLUMINA	ILLUMINA
Thermocycler (PCR) / *the same reference material needs to be used for all PCR*	Non critical material	Non critical reference	Non critical supplier
DNA Quantification device	QUBIT INVITROGEN	2286613612	Invitrogen
Purification device	Magnetic plate	MYMAG-96	MAGBIOGENOMICS

Le protocole EDIT-B® est décrit dans le manuel d'utilisation de EDIT-B® disponible sur la plateforme EDIT-B® (http://edit-b.alcediag-alcen.com/).

9. Plateforme EDIT-B®

L'accès à la plateforme EDIT-B® est fourni aux laboratoires accrédités par Alcediag pour utiliser le test EDIT-B®.

10. Résultats du test EDIT-B®

Au terme de l'analyse EDIT-B®, un rapport médical contenant les résultats fournis par le logiciel est remis au laboratoire de biologie médicale via la plate-forme EDIT-B®. Le laboratoire valide alors ce rapport puis l'adresse au médecin qui a réalisé la prescription.

Règles de décision pour les résultats du test EDIT-B®

L'algorithme du test EDIT-B® renvoie une probabilité d'avoir un profil bipolaire comprise entre 0 et 1. Le seuil de classification, également appelé seuil de décision dans l'algorithme EDIT-B®, nous permet de faire correspondre la sortie de l'algorithme EDIT-B® à une catégorie qualitative (Unipolaire / Bipolaire). Ce seuil de décision a été sélectionné de façon à avoir une sensibilité, une spécificité et une précision supérieure à 80%. A l'aide de ces critères, le seuil de décision de l'algorithme EDIT-B® a été fixé à 0,5 pour définir l'algorithme EDIT-B® comme qualitatif (un patient a un profil bipolaire lorsque le score EDIT-B® est ≥ 0,5 et un profil unipolaire lorsqu'il est < 0.5).

Ainsi, les résultats sont présentés sous forme qualitative (Bipolaire/Unipolaire).

Table 3 - Présentation des résultats EDIT-B®

Résultats	Score de l'algorithme	Description
Bipolaire	≥ 0,5	Le profil d'édition de l'ARN mesuré par EDIT-B® correspond à un profil de patient bipolaire.
Unipolaire	< 0.5	Le profil d'édition de l'ARN mesuré par EDIT-B® correspond à un profil de patient unipolaire.
Pas de résultat	Non interprétable	Les conditions requises pour réaliser le test EDIT-B® ne sont pas réunies.

No Template Control (NTC) (Contrôle qualité à l'eau)

EDIT-B® doit être utilisé avec un contrôle sans matrice (NTC), à savoir de l'eau dans un processus de contrôle qualité. Le contrôle qualité avec de l'eau permet de détecter une éventuelle contamination ou une amplification non spécifique dans la plaque analysée. Si le nombre de lectures est anormalement élevé, contactez l'assistance technique d'ALCEDIAG.

Spécifications du test EDIT-B®

Afin d'établir un rapport d'aide au diagnostic pertinent, le test EDIT-B® doit répondre à plusieurs critères de qualité et spécifications. Ces critères sont présentés dans le tableau suivant :

Contrôle qualité	Description	Condition minimale requise

Profondeur de séquençage	La couverture par biomarqueur après filtrage et cartographie doit être supérieure à la condition minimale requise.	10 000 reads
Contrôle qualité du séquençage	La qualité moyenne des biomarqueurs doit être supérieure à la condition minimale requise.	Score Phred = 30
Qualité d'alignement	La qualité d'alignement moyenne des biomarqueurs doit être supérieure à la condition minimale requise.	MAPQ = 30

11. Performances du test EDIT-B®

Performances cliniques

Les résultats des performances cliniques du test EDIT-B® mené sur une étude indépendante multicentrique sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Type d'échantillon : Sang total collecté avec des tubes PAXgene® Blood RNA

Méthodologie d'évaluation des performances cliniques du dispositif EDIT-B

L'évaluation des performances cliniques du dispositif EDIT-B a été conduite sur une population totale de 339 patients, répartis en deux cohortes. La première, cohorte de développement interne (n = 245 ; 155 MDD et 90 BD ; CHRU Montpellier, France), a été subdivisée en ensembles d'apprentissage (n = 147) et de validation interne (n = 98) selon un ratio 6:4. La seconde, cohorte de validation externe multicentrique indépendante (n = 94 patients; 66 MDD et 28 BD ; Cliniques Les Toises), a été recrutée au sein de quatre centres psychiatriques en Suisse (Lausanne, Fribourg, Sion et Yverdon).

L'inclusion reposait sur les critères suivants : patients majeurs (≥ 18 ans), ayant signé un consentement éclairé, aptes à réaliser les évaluations cliniques, et présentant un diagnostic principal d'épisode dépressif majeur et/ou de trouble bipolaire selon les critères du DSM-5. Seuls les patients présentant une dépression modérée à sévère ont été inclus (score MADRS ≥ 20 et/ou IDS-C30 ≥ 24). D'autres critères d'exclusion ont également été appliqués : patients euthymiques, patients présentant un trouble maniaque (YMRS ≥ 12), autres troubles psychiatriques, ou ne répondant pas aux critères de qualité techniques ou par manque d'information clinique. Afin d'assurer la comparabilité des groupes, les patients ont été appariés pour le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), les addictions aux substances et la sévérité de la dépression, ne révélant aucune différence statistique significative entre les populations.

L'ensemble des prélèvements biologiques a été réalisé et traité conformément au protocole biologique détaillé dans le présent document, incluant le recueil de deux échantillons de sang total dans des tubes PAXgene™ pour permettre l'extraction de l'ARN total et la mesure de l'édition de l'ARN. Le traitement des échantillons a été effectué via une chaîne bio-informatique entièrement reproductible, automatisée, parallélisée et spécialisée dans l'analyse et la quantification des événements d'édition d'adénosine en inosine (A-to-I). Cette chaine intègre des

étapes strictes de prétraitement, de contrôle qualité et d'alignement sur séquence de référence pour garantir la précision de la mesure des taux d'édition.

La performance clinique du test EDIT-B repose sur un algorithme d'apprentissage automatique utilisant la méthode *Extra-Trees* (ET)[62]. Pour prévenir tout biais, le modèle intègre des variables cliniques (âge, sexe, addictions et traitements psychiatriques) ainsi qu'une signature biologique mesurant l'édition de l'ARN sur huit gènes cibles : *GAB2*, *IFNAR1*, *IL17RA*, *LYN*, *MDM2*, *PRKCB*, *PTPRC* et *ZNF267*. Le modèle a été intégralement verrouillé (variables, hyperparamètres, prétraitement et seuil de décision) avant l'analyse de la cohorte externe, excluant ainsi tout réentraînement ou optimisation a posteriori. Les performances ont été quantifiées via des métriques standardisées : l'aire sous la courbe ROC (AUC ROC), la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la précision (Acc), ainsi que les valeurs prédictives positive (PPV) et négative (NPV))[63].

Résultat d'évaluation des performances cliniques du dispositif EDIT-B

Performances cliniques	Résultats*
Nombre de patients total Dont: • 38,3% Hommes / 61,7% Femmes • 70,2% Unipolaires / 29,8% Bipolaire	94
Sensibilité (%)	85,7
Spécificité (%)	81,8
Taux de Faux Positif (%)	18.2
Taux de Faux Négatif (%)	14.3
Valeur Prédictive Positive (%)	66.7
Valeur Predictive Négative (%)	93.1
Précision clinique (%)	83,0
AUC	0.887

**Résultats de l'étude clinique de réplication/validation menée au centre psychiatrique Les Toises en Suisse*

Performances analytiques

Des études ont été menées afin de déterminer les performances analytiques du test **EDIT-B®**.

Type d'échantillon : Sang total collecté avec des tubes PAXgene® Blood RNA, IQC (Internal Quality Control)

Méthodologies, conditions et critères d'acceptation des études de performances analytiques

Performances analytiques	Méthode de référence	Description	Condition	Critère d'acceptation
Précision intra-essai / Répétabilité	Guideline CLSI EP05-A3	Score de classification EDIT-B® mesuré sur 3 échantillons, chacun répliqué 22 fois au sein d'un même run (variabilité intra-run).	1 système instrumental (NextSeq 500/550) / mêmes lots de réactifs / 1 run / 1 opérateur par run	CV < 20 %
Précision intermédiaire / Reproductibilité	Guideline CLSI EP05-A3	Score de classification EDIT-B® mesuré sur 3 échantillons, chacun répliqué 22 fois, traités et séquencés lors de 3 runs différents (variabilité inter-run / d'un jour à l'autre).	1 système instrumental (NextSeq 500/550) / mêmes lots de réactifs / 3 runs (3 périodes) / 3 opérateurs	CV < 20 %
Limite de Blanc (LoB) – Limite de Détection (LoD)	Guideline CLSI EP17-A2	Évaluation du taux d'édition des biomarqueurs sur un contrôle qualité interne synthétique non édité (CIQNE) : 16 réplicats par flow cell × 3 flow cells (n = 48). Détermination de la LoB et de la LoD.	1 système instrumental (NextSeq 500/550) / mêmes lots de réactifs / 3 périodes (3 jours) / 3 opérateurs (1 opérateur par workflow)	LoB ≤ 0,06 % d'édition pour tous les variants LoD ≤ 0,1 % d'édition pour tous les variants
Spécificité (contamination croisée)	Guideline CLSI EP05-A3	Pourcentage de puits contaminés : puits d'IQC édité (N = 40) et d'IQC non édité (N = 46) disposés en damier (1 flow cell, 96 puits). Un puits CIQNE est considéré comme potentiellement contaminé lorsque le pourcentage d'édition des biomarqueurs artificiels est supérieur à la LoD ; comptage par cible/biomarqueur puis par réplicat.	1 système instrumental (NextSeq 500/550) / 1 lot de réactifs / 1 jour / 1 opérateur	EDIT-B® ne doit pas être sensible aux événements de contamination croisée et/ou de carry-over. Le statut des échantillons ne doit pas changer lors de l'évaluation de ces événements. Spécification : < 5 % de puits d'IQC non édité contaminés

Performances analytiques	Méthode de référence	Description	Condition	Critère d'acceptation
Spécificité (réactivité croisée)	Analyse in silico	Évaluation in silico de la spécificité : alignement des paires d'amorces PCR1 d'EDIT-B® (8 cibles) et des amplicons associés sur le génome humain.	NA	Les amorces utilisées pour EDIT-B® ne doivent pas présenter de réactivité croisée avec des séquences humaines non ciblées. La réactivité croisée in silico est définie par une homologie > 80 % entre une amorce et toute séquence non ciblée. Spécification : ≤ 80 % d'homologie avec les séquences humaines non ciblées
Justesse (exactitude / biais)	Guideline CLSI EP09	Évaluation du biais de mesure sur des IQC de taux d'édition connus : 40 réplicats (80 points de données), sur des biomarqueurs artificiels mimant des sites, des isoformes et des formes non éditées ; 6 réplicats d'IQC non édité (CIQNE) pour évaluer le bruit de signal et la contamination.	1 système instrumental (NextSeq 500/550) / 1 lot de réactifs / 1 jour / 1 opérateur	Biais global (%) du taux d'édition ≤ 30 %
Substances interférentes	Guidelines CLSI EP07-A3 et EP37-A1	Évaluation du score de probabilité sur des pools de sang total PAXgene (2 pools de 10 donneurs sains, EFS) dopés avec / sans (témoin solvant) des substances potentiellement interférentes aux concentrations les plus défavorables : bilirubine non conjuguée 0,4 mg/mL (ictère) ; hémoglobine humaine 10 mg/mL (hémolyse) + triglycérides 15 mg/mL (lipémie), testées en combinaison ; protéinase K 3× la concentration expérimentale (12 %, exogène). 6 réplicats par pool et par condition (72 puits).	1 système instrumental (NextSeq 500/550) / 1 lot de réactifs / 1 jour / 1 flow cell / 1 opérateur	Une substance est considérée comme interférente lorsque la différence entre les scores de probabilité moyens des échantillons testés et des témoins est supérieure à la variabilité propre des témoins (intervalle de confiance à 95 %, 1,96 × SD/SE).

Conclusions des études de performances analytiques

Performances analytiques	Résultats	Conclusion
Précision intra-essai / Répétabilité	Répétabilité intra-run moyenne = 16,5 % CV (0,07 SD) sur le score rendu par l'algorithme **EDIT-B®**.	Validé (CV % moyen < 20 %, conforme aux exigences d'entrée de conception)
Précision intermédiaire / Reproductibilité	Reproductibilité inter-run moyenne = 10,3 % CV (0,05 SD) sur le score rendu par l'algorithme **EDIT-B®**.	Validé (CV % moyen < 20 %, conforme aux exigences d'entrée de conception)
Limite de Blanc (LoB) – Limite de Détection (LoD)	Limite de Blanc (LoB) = 0,06 % d'édition / Limite de Détection (LoD) = 0,09 % d'édition	Validé (conforme aux exigences d'entrée de conception)
Spécificité (contamination croisée)	Contamination croisée = 4,4 % de puits contaminés (< 5 %)	Validé (conforme aux exigences d'entrée de conception)
Spécificité (réactivité croisée)	Les amorces **EDIT-B®** s'alignent uniquement sur les régions cibles attendues (100 % d'homologie avec les cibles visées) ; les amplicons associés ne sont similaires à aucune autre séquence humaine. Aucune amplification non spécifique n'est prédite à l'étape PCR1.	Validé (conforme aux exigences d'entrée de conception)
Justesse (exactitude / biais)	Biais global = 14,9 % (± 4,8 SD) (% d'édition)	Validé (conforme aux exigences d'entrée de conception)
Substances interférentes	Aucune interférence observée : pour les 3 conditions (bilirubine ; hémoglobine + triglycérides ; protéinase K) et les deux pools, la différence des moyennes entre témoins et échantillons dopés est inférieure à la variabilité des témoins.	Validé (conforme aux exigences d'entrée de conception)

Résultats des performances analytiques

Performances analytiques	Résultats
Précision - Répétabilité intra-run pour n= 3 runs, CV% (SD) sur le score rendu de l'algorithme **EDIT-B®**	16.5% CV (ou 0.07 SD)
Précision - Reproductibilité inter-run pour n= 3 runs, CV% (SD) sur le score rendu de l'algorithme **EDIT-B®**	10.3% CV (ou 0.05 SD)
Justesse (biais) (editing en % (±SD))	14.9% (±4.8) de biais moyen
Limite de Blanc (LoB) (editing en %)	0.06%
Limite de Détection (LoD) (editing en %)	0.09%
Contamination croisée (% des puits contaminés)	4.4%
Réactivité des amorces EDIT-B® (% de spécificité)	100%
Interférences endogènes et exogènes connues, réactions croisées	Aucune différence statistique significative n'a été observée entre les conditions de test et les

	conditions de référence pour les substances testées (Bilirrubine, Hemoglobine, Triglicérides et Proteïnase K)

12. Contact

Pour obtenir une assistance technique, contactez le support technique d'ALCEDIAG via :

- Le site web : https://www.alcediag-alcen.com/fr/nous-contacter/
- L'e-mail : support.edit-b@alcediag-alcen.com

13. Symboles

Fabricant : ALCEDIAG, 1682 RUE DE LA VALSIÈRE, 34790 GRABELS, FRANCE	
Conforme aux exigences de la directive 98/79/CE	
Dispositif médical de DIV	
Numéro de référence : 0100	
Consulter le mode d'emploi	

14. Abréviations

ATC : *Anatomical Therapeutic Chemical* – Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique
BDI : *Beck Depression Inventory* – Inventaire de dépression de Beck
DSM-5 : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition
ANG : anglais
FASTQ : format texte d'enregistrement d'une séquence biologique et de ses scores de qualité
RGPD : règlement général sur la protection des données
HDRS : *Hamilton Depression Rating Scale* – Échelle de dépression de Hamilton
CIM-11 : classification internationale des maladies, onzième révision
IFU : Instruction d'utilisation
ITA : italien
DIV : dispositif de diagnostic in vitro
MADRS : *Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale* – Échelle de dépression de Montgomery et Åsberg
MAPQ : *MAPping Quality* – Qualité de la cartographie
NTC : *No Template Control* – Contrôle sans matrice (contrôle qualité avec de l'eau)
Phred : score de qualité permettant d'évaluer la qualité de l'identification des nucléobases séquencées
ARN : acide ribonucléique

15. Références bibliographiques

1. Vismara, M., et al., Peripheral Biomarkers in DSM-5 Anxiety Disorders: An Updated Overview. Brain Sci, 2020. **10**(8).
2. Jentsch, M.C., et al., Biomarker approaches in major depressive disorder evaluated in the context of current hypotheses. Biomark Med, 2015. **9**(3): p. 277-97.
3. Lin, E. and S.J. Tsai, Epigenetics and Depression: An Update. Psychiatry Investig, 2019. **16**(9): p. 654-661.
4. Garcia-Gimenez, J.L., et al., Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory. Crit Rev Clin Lab Sci, 2017. **54**(7-8): p. 529-550.
5. Gatsiou, A., et al., Adenosine-to-Inosine RNA Editing in Health and Disease. Antioxid Redox Signal, 2018. **29**(9): p. 846-863.
6. Wang, Q., et al., RNA Editing, ADAR1, and the Innate Immune Response. Genes (Basel), 2017. **8**(1).
7. Morabito, M.V. and R.B. Emeson, RNA editing as a therapeutic target for CNS disorders. Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(1): p. 246.
8. Jeon, S.W. and Y.K. Kim, Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. J Neuroimmunol, 2017. **313**: p. 92-98.
9. Asnis, G.M., et al., IFN-induced depression: a role for NSAIDs. Psychopharmacol Bull, 2003. **37**(3): p. 29-50.
10. Dowlati, Y., et al., A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry, 2010. **67**(5): p. 446-57.
11. Liu, H., et al., Tumor-derived IFN triggers chronic pathway agonism and sensitivity to ADAR loss. Nat Med, 2019. **25**(1): p. 95-102.
12. Rifai, M.A. and M.A. Sabouni, Utilizing genomic polymorphisms to personalize hepatitis C therapies. Curr Opin Organ Transplant, 2012. **17**(2): p. 198-203.
13. Yoshida, K., et al., Promoter polymorphisms of the interferon-alpha receptor gene and development of Interferon-induced depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C: preliminary findings. Neuropsychobiology, 2005. **52**(2): p. 55-61.
14. Avila, M., et al., Lyn kinase controls TLR4-dependent IKK and MAPK activation modulating the activity of TRAF-6/TAK-1 protein complex in mast cells. Innate Immun, 2012. **18**(4): p. 648-60.
15. O'Neill, M.J., et al., AMPA receptor potentiators for the treatment of CNS disorders. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 2004. **3**(3): p. 181-94.
16. Zhang, S.F., et al., Comparison of cognitive impairments with lipid profiles and inflammatory biomarkers in unipolar and bipolar depression. J Psychiatr Res, 2022. **150**: p. 300-306.
17. Wang, H., et al., GAB2 regulates type 2 T helper cell differentiation in humans. Cytokine, 2017. **96**: p. 234-237.
18. Reiman, E.M., et al., GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers. Neuron, 2007. **54**(5): p. 713-20.
19. Hu, Y., et al., GAB2 rs2373115 variant contributes to Alzheimer's disease risk specifically in European population. J Neurol Sci, 2017. **375**: p. 18-22.
20. Zhu, Z., et al., Increased expression of PRKCB mRNA in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. Ann Hum Genet, 2018. **82**(4): p. 200-205.
21. Guo, X., et al., Down-regulation of PRKCB1 expression in Han Chinese patients with subsyndromal symptomatic depression. J Psychiatr Res, 2015. **69**: p. 1-6.
22. Costas, J., et al., Association study of 44 candidate genes with depressive and anxiety symptoms in post-partum women. J Psychiatr Res, 2010. **44**(11): p. 717-24.
23. Jacobsen, M., et al., A point mutation in PTPRC is associated with the development of multiple sclerosis. Nat Genet, 2000. **26**(4): p. 495-9.
24. Colledge, M., et al., Ubiquitination regulates PSD-95 degradation and AMPA receptor surface expression. Neuron, 2003. **40**(3): p. 595-607.
25. Brown, V.K., et al., Multiple components of the B cell antigen receptor complex associate with the protein tyrosine phosphatase, CD45. J Biol Chem, 1994. **269**(25): p. 17238-44.
26. Tan, J., T. Town, and M. Mullan, CD45 inhibits CD40L-induced microglial activation via negative regulation of the Src/p44/42 MAPK pathway. J Biol Chem, 2000. **275**(47): p. 37224-31.
27. Aw, E., Y. Zhang, and M. Carroll, Microglial responses to peripheral type 1 interferon. J Neuroinflammation, 2020. **17**(1): p. 340.
28. Basterzi, A.D., et al., Effects of venlafaxine and fluoxetine on lymphocyte subsets in patients with major depressive disorder: a flow cytometric analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010. **34**(1): p. 70-5.
29. Yao, Z., et al., Molecular characterization of the human interleukin (IL)-17 receptor. Cytokine, 1997. **9**(11): p. 794-800.
30. Beurel, E., L.E. Harrington, and R.S. Jope, Inflammatory T helper 17 cells promote depression-like behavior in mice. Biol Psychiatry, 2013. **73**(7): p. 622-30.
31. Slyepchenko, A., et al., T helper 17 cells may drive neuroprogression in major depressive disorder: Proposal of an integrative model. Neurosci Biobehav Rev, 2016. **64**: p. 83-100.
32. Rouillard, A.D., et al., The harmonizome: a collection of processed datasets gathered to serve and mine knowledge about genes and proteins. Database (Oxford), 2016. **2016**.
33. Chen, Y., et al., Emerging tendency towards autoimmune process in major depressive patients: a novel insight from Th17 cells. Psychiatry Res, 2011. **188**(2): p. 224-30.

34. Yang, H., et al., Knockdown of zinc finger protein 267 suppresses diffuse large B-cell lymphoma progression, metastasis, and cancer stem cell properties. Bioengineered, 2022. **13**(1): p. 1686-1701.
35. Schnabl, B., et al., Increased expression of zinc finger protein 267 in non-alcoholic fatty liver disease. Int J Clin Exp Pathol, 2011. **4**(7): p. 661-6.
36. Schnabl, B., et al., Zinc finger protein 267 is up-regulated during the activation process of human hepatic stellate cells and functions as a negative transcriptional regulator of MMP-10. Biochem Biophys Res Commun, 2005. **335**(1): p. 87-96.
37. Schnabl, B., et al., Zinc finger protein 267 is up-regulated in hepatocellular carcinoma and promotes tumor cell proliferation and migration. Exp Mol Pathol, 2011. **91**(3): p. 695-701.
38. Patel, S., et al., Characterization of Human Genes Modulated by Porphyromonas gingivalis Highlights the Ribosome, Hypothalamus, and Cholinergic Neurons. Front Immunol, 2021. **12**: p. 646259.
39. Bahado-Singh, R.O., et al., Artificial intelligence and placental DNA methylation: newborn prediction and molecular mechanisms of autism in preterm children. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021: p. 1-10.
40. Hirschfeld, R.M., et al., Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic. J Am Board Fam Pract, 2005. **18**(4): p. 233-9.
41. Fried, E.I., The 52 symptoms of major depression: Lack of content overlap among seven common depression scales. J Affect Disord, 2017. **208**: p. 191-197.
42. Salvetat, N., et al., A game changer for bipolar disorder diagnosis using RNA editing-based biomarkers. Transl Psychiatry, 2022. **12**(1): p. 182.
43. Schwarz, E., et al., Identification of a blood-based biological signature in subjects with psychiatric disorders prior to clinical manifestation. World J Biol Psychiatry, 2012. **13**(8): p. 627-32.
44. Ren, J., et al., Identification of plasma biomarkers for distinguishing bipolar depression from major depressive disorder by iTRAQ-coupled LC-MS/MS and bioinformatics analysis. Psychoneuroendocrinology, 2017. **86**: p. 17-24.
45. Kittel-Schneider, S., et al., Proteomic Profiling as a Diagnostic Biomarker for Discriminating Between Bipolar and Unipolar Depression. Front Psychiatry, 2020. **11**: p. 189.
46. Bai, Y.M., et al., A comparison study of metabolic profiles, immunity, and brain gray matter volumes between patients with bipolar disorder and depressive disorder. J Neuroinflammation, 2020. **17**(1): p. 42.
47. Sayana, P., et al., A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. J Psychiatr Res, 2017. **92**: p. 160-182.
48. Wollenhaupt-Aguiar, B., et al., Differential biomarker signatures in unipolar and bipolar depression: A machine learning approach. Aust N Z J Psychiatry, 2020. **54**(4): p. 393-401.
49. Rajagopalan, A., et al., Digital Platforms in the Assessment and Monitoring of Patients with Bipolar Disorder. Brain Sci, 2017. **7**(11).
50. Stanislaus, S., et al., Smartphone-based activity measurements in patients with newly diagnosed bipolar disorder, unaffected relatives and control individuals. Int J Bipolar Disord, 2020. **8**(1): p. 32.
51. Dargel, A.A., et al., Toi Meme, a Mobile Health Platform for Measuring Bipolar Illness Activity: Protocol for a Feasibility Study. JMIR Res Protoc, 2020. **9**(8): p. e18818.
52. Frye, M.A., et al., Feasibility of investigating differential proteomic expression in depression: implications for biomarker development in mood disorders. Transl Psychiatry, 2015. **5**: p. e689.
53. Nurnberger, J.I., Jr., et al., Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis. JAMA Psychiatry, 2014. **71**(6): p. 657-64.
54. Kato, T., Whole genome/exome sequencing in mood and psychotic disorders. Psychiatry Clin Neurosci, 2015. **69**(2): p. 65-76.
55. Gatt, J.M., et al., Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. J Psychiatr Res, 2015. **60**: p. 1-13.
56. Lee, S.Y., et al., Serum miRNA as a possible biomarker in the diagnosis of bipolar II disorder. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 1131.
57. Wang, Z., et al., MiRNA-206 and BDNF genes interacted in bipolar I disorder. J Affect Disord, 2014. **162**: p. 116-9.
58. Liebers, D.T., et al., Discriminating bipolar depression from major depressive disorder with polygenic risk scores. Psychol Med, 2021. **51**(9): p. 1451-1458.
59. Polyakova, M., et al., BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. J Affect Disord, 2015. **174**: p. 432-40.
60. Idemoto, K., et al., Platelet-derived growth factor BB: A potential diagnostic blood biomarker for differentiating bipolar disorder from major depressive disorder. J Psychiatr Res, 2021. **134**: p. 48-56.
61. Stamm, S., et al., The activity of the serotonin receptor 2C is regulated by alternative splicing. Hum Genet, 2017. **136**(9): p. 1079-1091.
62. Geurts P, Ernst D, Wehenkel L. Extremely randomized trees. Mach Learn. 2006;63:3–42. doi: 10.1007/s10994-006-6226-1
63. Salvetat N, Checa-Robles FJ, Delacrétaz A, et al. AI algorithm combined with RNA editing-based blood biomarkers to discriminate bipolar from major depressive disorders in an external validation multicentric cohort. Journal of Affective Disorders. 2024;356:385–93. doi: 10.1016/j.jad.2024.04.022

Fin du document