

## P-056 Biomarqueurs sanguins dans la schizophrénie et le trouble bipolaire

Jean-Philippe Lang<sup>a</sup>, Francisco J. Checa-Robles<sup>b</sup>, Nicolas Salvetat<sup>b</sup>, Mary Menhem<sup>b</sup>, Mirian A.F. Hayashi<sup>c,d</sup>, Dinah Weissmann<sup>b</sup>

a. Les Toises, Center for psychiatry and psychotherapy, Lausanne, Switzerland; b. ALCEDIAG / Sys2Diag CNRS UMR9005, Parc Euromédecine, Montpellier, France; c. Department of Pharmacology, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), SP, Brazil; d. National Institute for Translational Medicine (INCT-TM, CNPq/FAPESP/CAPES), Ribeirão Preto, Brazil.

### Introduction:

- Les troubles bipolaires (BD), la schizophrénie (SZ) et la schizophrénie dysthymique (SA) sont des affections fréquentes et invalidantes qui peuvent partager une symptomatologie dimensionnelle pouvant compliquer leur diagnostic. Au regard de leur clinique parfois complexe, il est nécessaire de disposer d'outils d'aide au diagnostic complémentaires.
- Des recherches récentes ont révélé des modifications épigénétiques liées à l'édition de l'ARN, qui pourraient contribuer à différencier les patients atteints de BD ou de dépression unipolaire, améliorant ainsi la précision diagnostique et les stratégies de traitement<sup>1</sup>.
- Nous avons recherché en utilisant les mesures d'édition d'ARN couplées à des méthodes d'intelligence artificielle, à différencier les patients atteints BD, SZ et SA des sujets sains<sup>2</sup>.

### Méthode:

Cette étude a impliqué les approches méthodologiques suivantes:

- Les échantillons de patients inclus dans cette étude proviennent de deux cohortes distinctes (CEP No.1427/16 ; NCT02855918). Les principes directeurs de la Déclaration d'Helsinki ont été strictement respectés tout au long de l'étude.
- Une analyse comparative a été réalisée avec 85 sujets témoins sains, 39 patients atteints de BD, 31 de SZ et 14 de SA.
- Les évaluations diagnostiques ont été effectuées à l'aide des outils SCID-1, HDRS, YMRS et M.I.N.I., tandis que les témoins sains n'avaient aucun antécédent de troubles mentaux ni d'utilisation de médicaments psychotropes.

	Échantillon Total	Ctrl	SZ	SA	BD
<b>Nombre, n</b>	169	85	31	14	39
<b>Âge</b>					
Âge (min-max)	18-64	18-63	22-62	35-63	18-64
Âge (moyenne ±ET)	42.2 ±10.5	40.3 ±11.2	42.8 ±9.8	45.6 ±6.7	44.7 ±9.7
p value (vs Ctrl)			0.24	<b>0.02</b>	<b>0.03</b>
p value (vs SZ)				0.27	0.42
p value (vs SA)					0.71
<b>Sexe</b>					
Homme (n(%))	91 (53.8)	47 (55.3)	23 (74.2)	10 (71.4)	11 (28.2)
Femme (n(%))	78 (46.1)	38 (44.7)	8 (25.8)	4 (28.6)	28 (71.8)
p value (vs Ctrl)			<0.0001	<b>0.001</b>	<0.0001
p value (vs SZ)				0.52	<0.0001
p value (vs SA)					<0.0001
<b>Traitements Psychotropes</b>					
Anxiolytiques (n (%))	7(4.1)	0	5 (16.1)	2 (14.3)	0 (0.0)
Hypnotiques/Sédatifs (n (%))	1 (0.59)	0	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antidépresseurs (n (%))	31 (18.3)	0	18 (58.0)	8 (57.1)	5 (12.8)
Antipsychotiques (n (%))	71(42.0)	0	29 (93.6)	14 (100.0)	28 (71.8)
Antiepileptiques (n (%))	43 (25.4)	0	12 (38.7)	5 (35.7)	26 (66.7)
p value (vs SZ)				0.39	<0.0001
p value (vs SA)					<0.0001

### Tableau 1: Caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée.

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type. Ctrl= Volontaire en bonne santé; SA= Patients atteints de troubles schizoaffectifs; SZ = Patients atteints de schizophrénie; BD= Patients atteints de troubles bipolaires.

- L'extraction de l'ARN a été réalisée à partir des échantillons sanguins des individus recrutés, suivie d'un séquençage ciblé de nouvelle génération (NGS) d'un panel de gènes préalablement défini (*CAMK1D*, *GAB2*, *IFNAR1*, *KCNJ15*, *LYN*, *MDM2*, *PDE8A*, *PRKCB*), impliqués dans l'édition de l'ARN.
- L'analyse et le calcul des niveaux/profils d'édition d'ARN A→I de ces gènes ont été réalisés à l'aide du pipeline bioinformatique propriétaire d'Alcediag.
- Les biomarqueurs d'édition de l'ARN A→I (BMQs) ont été combinés pour identifier les signatures optimales permettant de différencier chaque groupe.

### Résultats:

#### ➤ Indice d'édition des gènes ciblés:

- Une liste finale de 32 BMQs a été sélectionnée à l'aide d'une approche rigoureuse incluant analyse des corrélations, p-value et importance des variables.
- Les 32 biomarqueurs inclus: 3 BMQs pour *CAMK1D*, 7 BMQs *GAB2*, 6 BMQs pour *IFNAR1*, 3 BMQs pour *KCNJ15*, 3 BMQs pour *LYN*, 6 BMQs pour *MDM2*, 1 BMQs pour *PDE8A* et 3 BMQs pour *PRKCB*.
- Les 32 biomarqueurs ont été résumés sous la forme d'un indice d'édition pour chaque gène et chaque groupes (Figure 1).

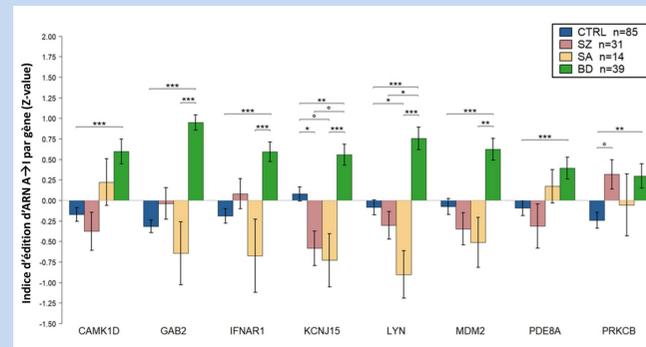


Figure 1 : L'analyse de l'Indice d'édition par gènes permet de différencier significativement les quatre groupes (CTRL, BD, SZ et SA).

#### ➤ Modèle basé uniquement sur les biomarqueurs

Les 32 biomarqueurs ont été combinés pour définir, pour chaque comparaison, la signature linéaire optimale permettant de distinguer les groupes.

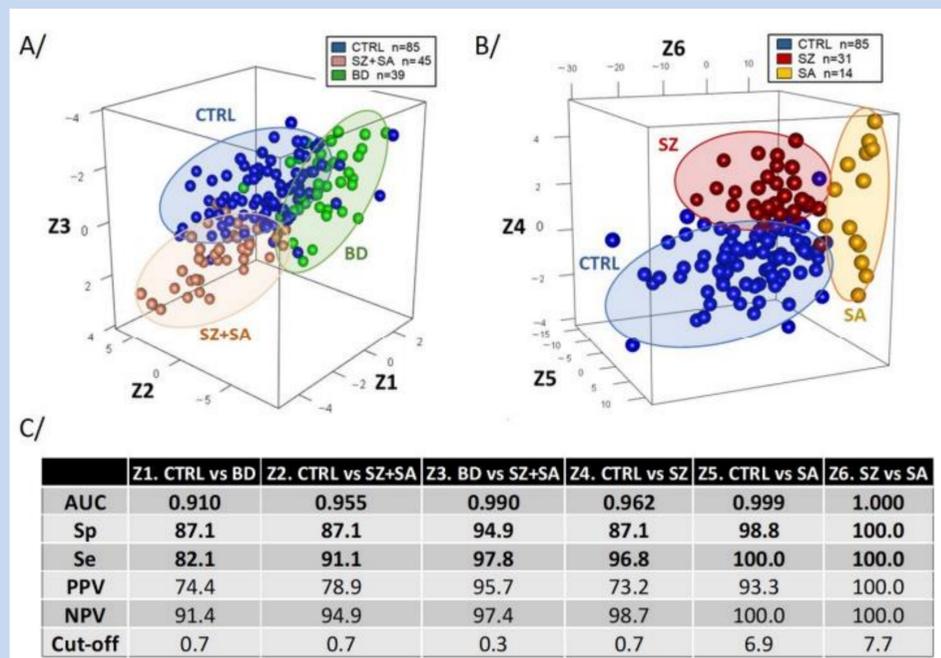


Figure 2: Signatures d'édition de l'ARN pour différencier CTRL, BD, SA et SZ

A/ Diagramme en nuage de points 3D montrant la meilleure combinaison pour discriminer les sous-groupes CTRL, BD et SZ+SA.

B/ Diagramme en nuage de points 3D montrant la meilleure combinaison pour discriminer les sous-groupes CTRL, SA et SZ.

C/ Tableau présentant les performances de comparaison par groupe et le seuil de décision (cut-off).

Z représente une combinaison de 32 biomarqueurs significatifs d'édition de l'ARN maximisant l'aire sous la courbe ROC (méthode mROC).

AUC : Aire sous la courbe ROC ; Sp : Spécificité ; Se : Sensibilité ; PPV : Valeur prédictive positive ; NPV : Valeur prédictive négative ; Cut-off : Seuil de décision.

### Conclusion:

- L'édition de l'ARN, associée à l'intelligence artificielle, ouvre de nouvelles perspectives pour une classification plus précise des troubles de l'humeur, notamment la schizophrénie et la schizophrénie dysthymique.
- Cette approche ouvre la voie à la psychiatrie de précision, visant à une meilleure classification des troubles psychiatriques et une meilleure adaptation du traitement aux patients.
- Cette étude reste à confirmer sur des cohortes plus importantes et indépendantes.

### Références:

1/. Salvetat et al.2024 Journal of Affective Disorders; 2/ Checa-Robles et al.2024 International Journal of Molecular Sciences.