

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

⑪ N° de publication : **3 138 815**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

⑳ N° d'enregistrement national : **22 08298**

⑤① Int Cl⁸ : **C 12 Q 1/688** (2022.01), C 12 Q 1/04, 1/70, 1/686

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 12.08.22.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 16.02.24 Bulletin 24/07.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : *bioMérieux Société anonyme à conseil
d'administration* — FR.

⑦② Inventeur(s) : MOMMERT Marine, BRENGEL
PESCE Karen, ORIOL GUY et GUICHARD Audrey.

⑦③ Titulaire(s) : *bioMérieux Société anonyme à conseil
d'administration.*

⑦④ **Matériaux de la nature virale ou bactérienne
d'une infection.**

⑦⑤ La présente invention a pour objet des méthodes in vitro

ou ex vivo et des kits pour déterminer à partir d'un échantillon biologique d'un sujet la nature d'une infection, à savoir virale ou bactérienne, par l'intermédiaire de l'identification de la variation du niveau d'expression de plusieurs biomarqueurs. En

particulier, la méthode comprenant les étapes de (a) mesure de l'expression d'au moins deux gènes choisis parmi les gènes cibles SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8, de (b) comparaison des expressions mesurées à l'étape (a) avec des valeurs d'expression de références desdits gènes cibles, et de (c) conclusion quant à la nature virale ou bactérienne de l'infection sur la base des résultats de comparaison.

FR 3 138 815 - A1



Description

Titre de l'invention : Détermination de la nature virale ou bactérienne d'une infection

Domaine technique

[0001] La présente invention concerne le domaine technique des méthodes et kits de diagnostic *in vitro*. En particulier, l'invention a pour objet des méthodes et kits pour déterminer à partir d'un échantillon biologique d'un sujet la nature d'une infection, à savoir virale ou bactérienne, par l'intermédiaire de l'identification de la variation du niveau d'expression de biomarqueurs.

Technique antérieure

[0002] Les virus et les bactéries interagissent avec différents récepteurs de reconnaissance à la surface des leucocytes présents dans le sang circulant. Cette interaction entraîne chez l'hôte des événements transcriptionnels spécifiques qui régulent la réponse immunitaire (Takeuchi et al. 2010). Par conséquent, l'activation différentielle des programmes transcriptionnels de l'hôte génère des signatures transcriptomiques uniques qui peuvent permettre de distinguer les causes virales des causes bactériennes.

[0003] Dans ce contexte, l'analyse du profil transcriptomique de l'hôte peut fournir une approche indirecte de la détection de la nature d'une infection, complétant ainsi les approches directes, telles que la culture ou l'amplification des acides nucléiques (Ramilo et al. 2009). Cela représente également un intérêt particulier car les infections virales sont fréquemment la cause de fièvre sans source apparente, notamment chez les jeunes enfants.

[0004] De plus, en considérant la pratique courante dans les hôpitaux à administrer systématiquement, à titre préventif, des antibiotiques aux patients fébriles jusqu'à l'obtention des résultats des tests de culture implique malheureusement que de nombreuses infections virales sont traitées à tort par des médicaments antimicrobiens.

[0005] En outre, il a été démontré que l'administration excessive d'antibiotiques conduit à une augmentation de la résistance bactérienne, non seulement au niveau individuel mais aussi à un niveau plus global. Par conséquent, le mauvais usage et la surutilisation des antibiotiques disponibles contribuent activement au développement des résistances antimicrobiennes (Fauci et al. 2014). De surcroît, en raison des difficultés à distinguer les étiologies virales, bactériennes ou non infectieuses, un certain nombre de patients sont traités de manière inappropriée avec des antibiotiques à des taux élevés.

[0006] Une distinction précoce entre les patients présentant une infection virale et ceux présentant une infection bactérienne pourrait donc permettre une prise en charge plus précise et plus fine desdits patients, tout en réduisant de manière significative

l'utilisation inutile d'antibiotique.

- [0007] Depuis quelques années, la découverte de biomarqueurs capables de distinguer, à partir de l'expression génétique du sang total, les infections virales des infections bactériennes présentant des phénotypes cliniques initiaux similaires, suscite un intérêt croissant. Des auteurs ont par exemple décrits que les profils transcriptionnels des enfants fébriles viropositifs et des enfants fébriles atteints d'infection bactérienne aiguë diffèrent des profils des enfants non fébriles viropositifs et négatifs (Hu et al. 2013).
- [0008] Des efforts croissants sont ainsi déployés pour développer des biomarqueurs de l'hôte permettant de distinguer les infections virales des infections bactériennes, notamment chez les enfants fébriles (D. Brown et al. 2016).
- [0009] Cet intérêt découle non seulement de la nécessité de distinguer les infections bactériennes potentiellement mortelles des infections virales, mais aussi d'éviter la prescription inutile d'une antibiothérapie empirique, quelle que soit la gravité de l'infection. Comme mentionné précédemment, la surconsommation d'antibiotiques dans le monde entier accélère la résistance aux antimicrobiens (AMR), qui est reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé comme l'une des plus grandes menaces pour la santé humaine dans les années à venir.
- [0010] Par exemple, le document WO2018011316 décrit une méthode pour identifier un sujet présentant une infection bactérienne. En particulier, la méthode consiste à détecter dans un échantillon d'ARNm la modulation de l'expression de 2 à 10 gènes choisis parmi la signature génique suivante : IFI44L, FAM89A, IFI27L, IFT11, RSAD2, IFIT3, OTOF, IFIT2, EPSTI1, SERPING1, OAS1, IFI6, HLA-DRB6, HBZ, HS.386275, EIF2AK2, IFIT1L, FCER1A, C21ORF7, GYPE, GYPB, HBM, EIF1AY, LOC649143, HBD, FBX07, KCNMA1, MERTK, EBI3, UPB1, EMR1, PTPN20, TMEM119, SLPI, S100P et PI3.
- [0011] Cependant, des efforts supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la précision et l'utilité diagnostique des biomarqueurs, notamment transcriptomiques, avant qu'ils puissent être transformés en test cliniquement applicable pour déterminer l'origine virale ou bactérienne d'une infection.
- [0012] Ainsi, bien que des solutions existent, il demeure toujours un besoin de développer de nouvelles signatures transcriptomiques permettant d'identifier la nature d'une infection et de discriminer ainsi les étiologies virales et bactériennes. Cela revêt une importance toute particulière afin d'améliorer la prise en charge des patients, notamment des enfants fébriles, de réduire l'utilisation inappropriée d'antibiotiques et participer à la lutte contre le développement de la résistance aux antibiotiques.

Résumé

- [0013] La présente invention est basée sur l'identification de signatures transcriptomiques associées aux infections virales et bactériennes. La méthode selon l'invention permet

d'identifier chez un sujet diagnostiqué comme ayant une infection, ou suspecté d'avoir une infection, la nature de ladite infection, afin de sélectionner la prise en charge la plus adaptée.

- [0014] Ainsi, un premier aspect de l'invention concerne une méthode *in vitro* ou *ex vivo* pour déterminer la nature d'une infection chez un sujet par la mesure, à partir d'une échantillon biologique dudit sujet, de la variation du niveau d'expression d'au moins deux, trois, quatre, cinq, six, sept, huit ou neuf gènes cibles choisis parmi les gènes cibles suivants : SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.
- [0015] La méthode selon l'invention, à partir d'un échantillon biologique d'un sujet infecté ou susceptible d'être infecté, comprend ainsi les étapes suivantes:
- (a) mesure de l'expression d'au moins deux gènes choisis parmi les gènes cibles SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8,
 - (b) comparaison des expressions mesurées à l'étape (a) avec des valeurs d'expression de références prédéterminées desdits gènes cibles, et
 - (c) conclusion quant à la nature virale ou bactérienne de l'infection sur la base des résultats de comparaison.
- [0016] Les avantages de la méthode selon l'invention sont nombreux, notamment :
- (i) différencier de façon précise la nature virale ou bactérienne de l'infection avec un niveau de performance élevée, la majorité des combinaisons ayant une AUC d'au moins 0,80.
 - (ii) identifier rapidement des variations significatives du niveau d'expression des gènes, notamment par la mise en œuvre de systèmes automatisés ou par l'intermédiaire des kits de détection selon l'invention,
 - (iii) éviter l'identification de faux positifs correspondant à la présence de bactéries ou de virus non pathogéniques naturellement présents chez les sujets,
 - (iv) permettre un diagnostic de la nature de l'infection lorsque le pathogène n'est pas identifiable ou lorsqu'il est inaccessible. En effet, la présente méthode ne nécessite pas un accès direct au pathogène, seul un échantillon biologique du sujet est nécessaire.
- [0017] Il est ainsi du mérite des inventeurs d'avoir identifié une signature transcriptomique dont l'expression est caractéristique de la nature virale ou bactérienne de l'infection et d'utiliser la mesure de la variation de cette expression pour identifier la source de l'infection. L'identification de la nature de l'infection permet d'accompagner le clinicien dans une prise en charge adaptée et personnalisée, notamment pour éviter la prescription inutile d'antibiotique lorsque l'infection est de nature virale.
- [0018] De préférence, l'étape (a) de mesure comprend ou consiste en la mesure d'au moins un gène cible choisi parmi SIGLEC1, ISG15 et HERC6, et d'au moins un autre gène cible choisi parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.

- [0019] De préférence, l'étape (a) comprend ou consiste en la mesure de l'expression du gène cible SIGLEC1 et d'au moins un autre gène cible choisi parmi ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, de préférence parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN, et de préférence encore parmi IL1R2, OLAH et FAM20A.
- [0020] De préférence, l'étape (a) comprend ou consiste en la mesure de l'expression du gène cible HERC6 et d'au moins un autre gène cible choisi parmi SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8, de préférence parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN, de préférence encore parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH et FAM20A.
- [0021] De préférence, l'étape (a) comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'une combinaison de deux gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes : SIGLEC1_IL1R2 ; SIGLEC1_FAM20A ; HERC6_IL1R2 ; SIGLEC1_OLAH ; HERC6_OLAH ; ISG15_IL1R2 ; SIGLEC1_RETN ; HERC6_FAM20A ; SLC1A2_OLAH ; HERC6_RETN ; SIGLEC1_SLC1A2 ; ISG15_OLAH ; SIGLEC1_MMP8 ; HERC6_MMP8 ; IL1R2_OLAH ; IL1R2_FAM20A ; SIGLEC1_HERC6 ; HERC6_SLC1A2 ; SIGLEC1_ISG15 ; FAM20A_OLAH ; ISG15_FAM20A ; SLC1A2_IL1R2 ; ISG15_RETN ; OLAH_MMP8 ; OLAH_RETN ; ISG15_HERC6 ; IL1R2_MMP8 ; IL1R2_RETN ; ISG15_MMP8 et ISG15_SLC1A2, et de préférence choisie parmi les combinaisons de gènes suivantes : SIGLEC1_IL1R2 ; SIGLEC1_FAM20A ; HERC6_IL1R2 ; SIGLEC1_OLAH et HERC6_OLAH.
- [0022] De préférence, l'étape (a) comprend ou consiste en la mesure d'au moins un gène cible choisi parmi SIGLEC1, ISG15 et HERC6, et d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN et MMP8, et de préférence IL1R2, OLAH et FAM20A.
- [0023] De préférence, l'étape (a) comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et IL1R2, et d'au moins un autre gène cible choisi parmi ISG15, HERC6, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, et de préférence choisi parmi SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.
- [0024] De préférence, l'étape (a) comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'une combinaison de trois gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes SIGLEC1_IL1R2_FAM20A, HERC6_IL1R2_FAM20A, SIGLEC1_SLC1A2_OLAH, SIGLEC1_HERC6_IL1R2, SIGLEC1_FAM20A_OLAH, SIGLEC1_IL1R2_MMP8, SIGLEC1_ISG15_IL1R2, SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2, SIGLEC1_IL1R2_OLAH, SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A et HERC6_FAM20A_OLAH, et de préférence encore parmi SIGLEC1_IL1R2_FAM20A, HERC6_IL1R2_FAM20A et SIGLEC1_SLC1A2_OLAH.

- [0025] De préférence, l'étape (a) comprend ou consiste en la mesure d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15 et HERC6, et d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, et de préférence IL1R2, OLAH et FAM20A.
- [0026] De préférence, l'étape (a) comprend ou consiste en la mesure de l'expression du gène cible SIGLEC1 et d'au moins trois gènes cibles choisis parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN.
- [0027] De préférence, l'étape (a) comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'une combinaison de quatre gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes : SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_MMP8, SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A, SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A, SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_OLAH, SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_RETN, SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A, SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A_OLAH, ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A, SIGLEC1_FAM20A_OLAH_MMP8, et HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH.
- [0028] De préférence, l'étape (a) comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15 et HERC6 et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi IL1R2, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.
- [0029] De préférence, l'étape (a) comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et MMP8 et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi HERC6, ISG15, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et IL1R2, de préférence parmi OLAH, SLC1A2, FAM20A et IL1R2.
- [0030] De préférence, l'étape (a) comprend la mesure de l'expression d'une combinaison de cinq gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes :
- SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_MMP8
 - SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8
 - SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_MMP8
 - SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8
 - SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_MMP8
 - SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A
 - SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH
 - SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A_OLAH_MMP8, et
 - SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_OLAH.
- [0031] De préférence, l'étape (a) comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et MMP8, et d'au moins quatre autres gènes cibles choisis parmi HERC6, ISG15, IL1R2, SLC1A2, OLAH, FAM20A et RETN.
- [0032] De préférence, l'étape (a) comprend ou consiste en la mesure de l'expression gènes cibles SIGLEC1, FAM20A et MMP8 et d'au moins trois autres gènes cibles choisis

parmi ISG15, HERC6, IL1R2, SLC1A2, OLAH, et RETN.

[0033] De préférence, l'étape (a) comprend ou consiste en la mesure de l'expression gènes cibles SIGLEC1, ISG15 et SLC1A2, et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi HERC6, IL1R2, OLAH, FAM20A, MMP8 et RETN.

[0034] De préférence l'étape (a) comprend la mesure de l'expression d'une combinaison de six gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes :

- SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
- SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
- SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_MMP8 ;
- SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
- SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
- SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ; et
- SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8.

[0035] De préférence, dans la méthode selon l'invention, la valeur d'expression de référence des gènes cibles correspond à l'expression respectives desdits gènes cibles dans un échantillon biologique de référence obtenu chez un sujet ayant une infection bactérienne. Ainsi, il peut être conclu à une infection de nature virale lorsque les résultats de comparaison d'expression des gènes cibles met en évidence au moins deux variations choisies parmi les variations suivantes :

- une surexpression de SIGLEC1,
- une surexpression de ISG15,
- une surexpression de HERC6,
- une sous expression de SLC1A2,
- une sous expression de IL1R2,
- une sous expression de FAM20A,
- une sous expression de OLAH,
- une sous expression de RETN, et
- une sous expression de MMP8.

[0036] De préférence, dans la méthode selon l'invention la valeur d'expression de référence desdits gènes cibles correspond à l'expression respectives desdits gènes cibles dans un échantillon biologique de référence obtenu chez un sujet ayant une infection virale.

Ainsi, il peut être conclu à une infection de nature bactérienne lorsque les résultats de comparaison d'expression des gènes cibles met en évidence au moins deux variations choisies parmi les variations suivantes :

- une sous expression de SIGLEC1,
- une sous expression de ISG15,
- une sous expression de HERC6,
- une surexpression de SLC1A2,

- une surexpression de IL1R2,
- une surexpression de FAM20A,
- une surexpression de OLAH,
- une surexpression de RETN, et
- une surexpression de MMP8.

- [0037] De préférence, la méthode selon l'invention comprend en outre une étape (a') de mesure de l'expression d'au moins un gène cible additionnel choisi parmi RSAD2, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI44L, PI3, EBI3, ADGRE1 et S100P, une étape (b') de comparaison des expressions mesurées à l'étape (a') avec des valeurs d'expression de références desdits gènes cibles additionnels et une étape (c') de conclusion quant à la nature virale ou bactérienne de l'infection sur la base des résultats comparaisons.
- [0038] De préférence, dans la méthode selon l'invention, la mesure de l'expression des gènes cibles est réalisée au niveau des ARNm.
- [0039] De préférence, dans la méthode selon l'invention, la mesure de la variation d'expression est réalisée par amplification via une RT-PCR, de préférence une RT-PCR quantitative, ou une PCR nichée.
- [0040] De préférence, dans la méthode selon l'invention, l'expression est normalisée par rapport à l'expression d'un ou plusieurs gènes de ménage choisis parmi DECR1, HPRT1, PPIB, GAPDH, et ACTB.
- [0041] De préférence, dans la méthode selon l'invention le sujet est un enfant, de préférence un enfant de moins de 4 ans, et de préférence encore, un enfant de moins de 4 ans.
- [0042] De préférence, dans la méthode selon l'invention, l'échantillon biologique est un échantillon de sang, de préférence un échantillon de sang total.
- [0043] L'invention concerne également un kit de mesure *in vitro* ou *ex vivo* de l'expression d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8, ledit kit comprenant des réactifs spécifiques des produits d'expression desdits gènes cibles, lesdits réactifs étant de préférence des amorces ou des sondes. Le kit est particulièrement adapté pour la mise en œuvre de la méthode selon l'invention et permet ainsi de déterminer la nature virale ou bactérienne d'une infection à partir d'un échantillon biologique d'un sujet.

Brève description des figures

Fig. 1

- [0044] [Fig.1] représente les box plot de l'expression des gènes cibles obtenue à partir des valeurs brutes de RT-PCR normalisées avec les gènes de ménage DECR1, HPRT1 et PPIB ; A : Infection bactérienne (n=68) ; B : Infection virale (n=123).

Description détaillée des modes de réalisation

- [0045] Le transcriptome est l'ensemble des ARNs issus de la transcription du génome.

L'analyse transcriptomique peut caractériser le transcriptome entier ou partiel, d'un tissu particulier, d'un type cellulaire, ou comparer les transcriptomes entre différentes conditions expérimentales ou cliniques. Les agents pathogènes tels que les virus et les bactéries interagissent chez l'hôte avec différents récepteurs de reconnaissance à la surface des leucocytes présents dans le sang circulant. Comme mentionné précédemment, cette interaction entraîne des événements transcriptionnels spécifiques qui régulent la réponse immunitaire, générant ainsi des signatures transcriptomiques spécifiques.

[0046] Les signatures transcriptomiques peuvent donc être des outils d'aide à la décision basées sur une analyse de transcrits de gènes préalablement sélectionnés.

[0047] Un premier objet de l'invention concerne une méthode *in vitro* ou *ex vivo* pour déterminer la nature virale ou bactérienne d'une infection chez un sujet. Plus particulièrement, les inventeurs ont identifié que la mise en évidence, à partir d'un échantillon biologique d'un sujet infecté ou susceptible d'être infecté, de la variation du niveau d'expression de plusieurs gènes cibles permettait de caractériser la nature virale ou bactérienne de l'infection.

[0048] Ainsi, la méthode selon l'invention comprend les étapes suivantes de :

(a) mesure, à partir de l'échantillon biologique d'un sujet infecté, de l'expression d'au moins deux gènes cibles choisis parmi les gènes cibles SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8,

(b) comparaison des expressions mesurées à l'étape (a) avec des valeurs d'expression de références prédéterminées desdits gènes cibles, et

(c) conclusion quant à la nature virale ou bactérienne de l'infection dudit sujet sur la base des résultats de comparaison.

[0049] L'expression « sujet infecté », fait référence à un sujet ayant une infection, en d'autres termes, un sujet ayant été diagnostiqué comme ayant une infection. Le diagnostic de la présence de l'infection peut être réalisé par n'importe quelle méthode connue de la personne du métier permettant d'apporter une telle conclusion. Le diagnostic peut ainsi être réalisé par une méthode moléculaire, comme par exemple un dosage protéique de la procalcitonine (PCT), ou directement par le clinicien sur la base de(s) symptôme(s) ou signe(s) clinique(s) du sujet.

[0050] Les symptômes ou signes cliniques associés à la présence d'une infection sont également bien connus de la personne du métier, et on citera à titre d'exemple les maux de tête, des douleurs dans une partie spécifique du corps (l'abdomen par exemple), de la fièvre ($>38^{\circ}\text{C}$) avec ou pas des frissons, une température corporelle inférieure à $35,5^{\circ}\text{C}$, un symptôme respiratoire choisi dans le groupe comprenant la toux, l'expectoration, la dyspnée, la tachypnée et la douleur pleurétique; une constatation à l'auscultation, une nausée avec ou sans vomissement, une pression ar-

térielle systolique supérieure à 90 mmHg, une fréquence cardiaque supérieure à 120 battements/min, un symptôme d'infection d'un organe ou d'un système organique choisi dans le groupe constitué par les infections des voies respiratoires, les infections des voies digestives, les infections vaginales, les méningites, les septicémies, les érysipèles, les péritonites, les cholangites, les cholécystites et les ostéomyélites.

[0051] Dès lors, la méthode selon l'invention permet d'identifier la nature de l'infection dudit sujet.

[0052] L'expression « nature de l'infection » fait référence uniquement à l'étiologie de ladite infection, à savoir une infection de nature virale ou une infection de nature bactérienne.. La méthode selon l'invention permet ainsi de distinguer une infection virale d'une infection bactérienne, ou inversement.

[0053] Au sens de la présente description, le terme « sujet » désigne un être humain et de préférence, le sujet est un patient. Par définition, le patient est une personne entrée en contact avec un professionnel de santé, notamment un médecin, une structure médicale ou un établissement de santé.

[0054] Selon un mode de réalisation particulier, le sujet est un patient au sein d'un hôpital, de préférence au sein du service des urgences, du service de réanimation, en unité de soins intensifs (USI) ou en unité de soins continus, et tout particulièrement, un patient au sein du service des urgences.

[0055] Selon un mode de réalisation préféré, le sujet est un patient âgé de moins de 6 ans, de préférence de moins de 4 ans, et de préférence encore, de moins de 2 ans. Selon ce mode de réalisation, le patient peut être au sein du service des urgences, et notamment en urgence pédiatrique.

[0056] Les gènes cibles impliqués dans la méthode selon l'invention sont bien connus de la personne du métier mais il est du mérite des inventeurs d'avoir identifié que des signatures transcriptomiques basées sur la variation d'expression desdits gènes pouvaient permettre de déterminer de manière efficace la nature virale ou bactérienne d'une infection.

[0057] Les positions chromosomiques des gènes cibles selon la présente invention sont données dans le tableau 1 ci-dessous :

[0058] [Tableaux1]

Gène	Localisation chromosomique (GRCh38/hg38)	Nom Anglais
SIGLEC1	Chr20: 3,686,970-3,712,600	Sialic Acid Binding Ig Like Lectin 1
ISG15	Chr1: 1,001,138-1,014,540	ISG15 Ubiquitin Like Modifier
HERC6	Chr4: 88378739-88443097	HECT And RLD Domain Containing E3 Ubiquitin Protein Ligase Family Member 6
SLC1A2	Chr11: 35251205-35420063	Solute Carrier Family 1 Member 2
IL1R2	Chr2: 101991960-102028544	Interleukin 1 Receptor Type 2
FAM20A	Chr17: 68535113-68601367	Golgi Associated Secretory Pathway Pseudokinase
OLAH	Chr10: 15032227-15073853	Oleoyl-ACP Hydrolase
RETN	Chr19: 7669049-7670455	Resistin
MMP8	Chr11: 102711796-102727050	Matrix Metallopeptidase 8

[0059] Le gène SIGLEC1 code pour un membre de la superfamille des immunoglobulines. La protéine codée est une molécule d'adhésion de type lectine qui se lie aux ligands glycoconjugués sur les surfaces cellulaires de manière dépendante de l'acide sialique. Il s'agit d'une protéine transmembranaire de type I exprimée uniquement par une sous-population de macrophages et qui est impliquée dans la médiation des interactions cellule-cellule.

[0060] Le gène ISG15 code pour une protéine de type ubiquitine qui est conjuguée à des protéines cibles intracellulaires lors de l'activation par l'interféron-alpha et l'interféron-bêta. Plusieurs fonctions ont été attribuées à la protéine codée, notamment l'activité chimiotactique envers les neutrophiles, la direction des protéines cibles conjuguées aux filaments intermédiaires, la signalisation intercellulaire et l'activité antivirale pendant les infections virales.

[0061] Le gène HERC6 appartient à la famille HERC des ubiquitine ligases, qui contiennent toutes a minima un domaine HECT de 350 acides aminés catalysant la formation d'un thioester avec l'ubiquitine avant de la transférer à un substrat.

[0062] Le gène SLC1A2 code pour un membre d'une famille de protéines transporteuses de

solutés. Cette protéine liée à la membrane est le principal transporteur qui élimine le glutamate, un neurotransmetteur excitateur, de l'espace extracellulaire au niveau des synapses du système nerveux central. La clairance du glutamate est nécessaire pour une activation synaptique correcte et pour prévenir les dommages neuronaux dus à une activation excessive des récepteurs du glutamate.

- [0063] Le gène IL1R2 code pour une protéine récepteur de cytokine qui appartient à la famille des récepteurs de l'interleukine 1. Cette protéine lie l'interleukine alpha (IL1A), l'interleukine bêta (IL1B) et le récepteur de l'interleukine 1 de type I (IL1R1/IL1RA), et agit comme un récepteur leurre qui inhibe l'activité de ses ligands. L'interleukine 4 (IL4) antagoniserait l'activité de l'interleukine 1 en induisant l'expression et la libération de cette cytokine. Ce gène et trois autres gènes forment un groupe de gènes de récepteurs de cytokines sur le chromosome 2q12. L'épissage alternatif donne lieu à de multiples variantes de transcription et isoformes de protéines membranaires et solubles.
- [0064] Le gène FAM20A code pour une protéine vraisemblablement sécrétée qui pourrait jouer un rôle dans l'hématopoïèse. Une mutation à ce locus a été associée à l'amélogénèse imparfaite et au syndrome d'hyperplasie gingivale.
- [0065] Le gène OLAH permet l'activité hydrolase du dodécanoyl-[porteuse d'acyle-protéine] ; l'activité hydrolase du myristoyl-[porteuse d'acyle-protéine] ; et l'activité hydrolase du palmitoyl-[porteuse d'acyle-protéine]. Il intervient dans le processus de biosynthèse des acides gras à chaîne moyenne.
- [0066] Le gène RETN code pour une protéine ayant un rôle antimicrobien au niveau de la peau via une activité antibactérienne contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif.
- [0067] Le gène MMP8 code pour un membre de la famille des protéines de la matrice métalloprotéinase (MMP). Ces protéines sont impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire au cours du développement embryonnaire, de la reproduction et du remodelage des tissus, ainsi que dans les processus pathologiques, tels que l'arthrite et les métastases. La protéolyse à différents sites sur cette protéine donne lieu à plusieurs formes actives de l'enzyme avec des extrémités N-terminales distinctes. Cette protéine fonctionne dans la dégradation des collagènes de type I, II et III.
- [0068] Selon la présente description, l'identification ou la mesure du niveau d'expression génique consiste à mettre en évidence une variation de l'expression au niveau transcriptomique desdits gènes, ladite variation étant mise en évidence par rapport à une expression de référence desdits gènes. Pour cette raison, on parlera notamment de signature transcriptomique, les transcrits pouvant donc être définis comme des biomarqueurs.
- [0069] Par « biomarqueur » ou « marqueur », on entend une caractéristique biologique

mesurable objectivement qui représente un indicateur des processus biologiques normaux ou pathologiques suite à une infection.

[0070] Les transcrits des gènes cibles selon la présente invention sont également connus de la personne du métier et leurs séquences sont mises à disposition dans les bases de données NCBI ou Ensembl. Des exemples sont présentés dans le tableau 2 ci-après :

[0071] [Tableaux2]

Gène	Référence Transcrit (base de données NCBI)
SIGLEC1	NM_023068.4 NM_001367089.1
ISG15	NM_005101.4
HERC6	NM_017912.4 NM_001165136.2
SLC1A2	NM_004171.4 NM_001195728.3 NM_001252652.2
IL1R2	NM_004633.4 NM_001261419.2
FAM20A	NM_017565.4 NM_001243746.2
OLAH	NM_001039702.3 NM_018324.3
RETN	NM_020415.4 NM_001385725.1 NM_001385726.1 NM_001385727.1 NM_001193374.2
MMP8	NM_002424.3 NM_001304442.2 NM_001304441.2

[0072] Selon un mode de réalisation préféré, la mesure de l'expression des gènes cibles est réalisée au niveau des transcrits ARNm, et de préférence au niveau des transcrits choisis parmi les transcrits (base de données NCBI) NM_023068.4, NM_001367089.1, NM_005101.4, NM_017912.4, NM_001165136.2, NM_017565.4, NM_001243746.2, NM_002424.3, NM_001304442.2, NM_001304441.2, NM_001039702.3, NM_018324.3, NM_004633.4, NM_001261419.2, NM_003256.4, NM_004171.4,

NM_001195728.3, NM_001252652.2, NM_020415.4, NM_001385725.1, NM_001385726.1, NM_001385727.1, NM_001193374.2 et leurs combinaisons.

[0073] N'importe quelle méthode connue de la personne du métier permettant de mesurer le niveau d'expression génique, ou une variation d'expression génique, au niveau transcriptionnel peut être utilisée dans le cadre de la méthode selon l'invention.

[0074] Ainsi, la mesure peut être réalisée via une méthode directe permettant de déterminer la présence dudit transcrit dans l'échantillon biologique, ou par détection indirecte du transcrit après transformation de ce dernier en ADN.

[0075] Les techniques couramment utilisées pour mesurer simultanément la concentration d'un grand nombre de types différents d'ARN messagers sont connues de la personne du métier et il n'est pas nécessaire d'en donner le détail. A titre d'exemple, on citera notamment les puces à ADN, le CAGE, le SAGE et, plus récemment, le séquençage d'ARN à haut débit dit RNA-Seq.

[0076] Selon la présente description, l'expression des gènes au niveau transcriptionnel peut être mesurée par toute méthode connue de détection moléculaire. Ainsi, la variation de l'expression génique peut être mesurée par amplification via notamment une Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction ou RT-PCR, par séquençage (de préférence par séquençage haut débit) ou par des techniques d'hybridation (par exemple avec des micropuces d'hybridation ou par des techniques du type NanoString® nCounter®). Toutes ces méthodes sont également bien connues de la personne du métier et il n'est pas nécessaire de les détailler ici.

[0077] Selon un mode de réalisation particulier, la détermination de l'expression des gènes peut être réalisée de la manière suivante :

(1) extraction des ARN totaux d'un échantillon sanguin ou des PBMC et réalisation d'une étape de transcription inverse afin d'obtenir les différents ADN complémentaires des différents ARN messagers initialement présents dans l'échantillon ou les PBMC (ou ADNc),

(2) amplification spécifique des ADNc. Dans ce cas, le réactif spécifique utilisé comprend au moins une amorce d'amplification spécifique du gène. Cette étape peut être réalisée par une réaction d'amplification de type PCR ou par tout autre technique d'amplification appropriée,

(3) détermination de l'expression du gène en quantifiant les ADNc.

[0078] Selon un mode de réalisation préféré, la mesure de l'expression génique est réalisée par RT-PCR, de préférence RT-PCR quantitative ou semi-quantitative, ou par PCR nichée également appelée « Nested » PCR, par exemple en utilisant la technologie FilmArray® (Poritz et al. 2011) ou la plateforme Biomark™ de Fluidigm. Selon ce mode de réalisation, l'expression est mesurée au niveau des transcrits ARNm des gènes cibles.

- [0079] La personne du métier est tout en fait en mesure de déterminer les séquences des amorces ou couples d'amorces nécessaires à l'amplification des transcrits des gènes cibles, et éventuellement des gènes cibles additionnels définis plus loin dans la description, pour déterminer leurs niveaux d'expressions respectifs. En effet, de nombreux outils sont disponibles, par exemple Geneious ou Primer 3, lesdites séquences pouvant ensuite être ajustées si besoin par la personne du métier.
- [0080] La mesure du niveau d'expression permet de déterminer la quantité des transcrits dans l'échantillon biologique ou également d'en donner une valeur dérivée.
- [0081] Selon un mode de réalisation particulier, le niveau d'expression des gènes cibles de la signature est une valeur dérivée ou normalisée de la quantité des transcrits, notamment ARNm, desdits gènes cibles.
- [0082] Selon un mode de réalisation particulier, l'expression génique est normalisée par rapport à l'expression d'un ou plusieurs gènes de ménage (ou gènes de référence) selon les méthodes connues de la personne du métier. Ainsi, l'expression est normalisée en utilisant un ou plusieurs des gènes de ménage suivants : DECR1 (localisation chromosomique : chr8, 90001352-90053633), HPRT1 (localisation chromosomique: chrX, 134452842-134520513) et PPIB (localisation chromosomique: chr15:64155812-64163205), RPLP0 (localisation chromosomique : chr12 , 120196699-120201111), PPIA (localisation chromosomique : chr7 , 44795960-44803117), GLYR1 (localisation chromosomique : chr16 , 4803203-4847288), RANBP3 (localisation chromosomique : chr19 , 5916139-5978140), B2M (localisation chromosomique : chr15, 44711492-44718145), TBP (localisation chromosomique : chr6, 170554369-170572859), GAPDH (localisation chromosomique : chr12, 6534517-6538371) et ACTB (localisation chromosomique : chr14 , 5527148-5530601). Les localisations chromosomiques sont données selon le GRCh38/hg38. De préférence, l'expression est normalisée en utilisant un ou plusieurs gènes de ménage choisis parmi : DECR1, HPRT1, PPIB, GAPDH, ACTB et leurs combinaisons, de préférence encore, choisis parmi DECR1, HPRT1, PPIB et leurs combinaisons.
- [0083] Dans un tel cas, le niveau de référence utilisé est également normalisé au préalable, de la même manière. La normalisation, que ce soit pour le niveau de référence ou pour le niveau de transcrits de l'échantillon biologique à tester, est réalisée avant la comparaison, notamment avant le calcul d'un rapport entre le niveau de transcrits dudit échantillon à tester et le niveau de référence. Lorsqu'une valeur seuil différente d'un niveau de référence est utilisée pour émettre une conclusion, il pourra être tenu compte de cette normalisation, pour le choix de la valeur seuil.
- [0084] Dans le cas où le niveau de(s) transcrits des gènes est normalisé par rapport au niveau de transcrits d'un ou plusieurs gènes de ménage, bien entendu, cela implique que la

présente méthode inclut la détermination du niveau de transcrits du ou des gènes de ménage utilisé(s) pour la normalisation.

- [0085] D'une manière générale, selon la méthode de la présente invention, et quels que soient ses modes de réalisations, le niveau d'expression d'un gène cible (de préférence l'expression normalisée) dans l'échantillon biologique du sujet est comparé à une valeur d'expression prédéterminée de ce même gène (de préférence l'expression normalisée) dans un échantillon biologique de référence. Cette comparaison permet d'obtenir la variation de l'expression dudit gène cible mesurée selon la présente méthode.
- [0086] Pour un gène cible donné, la valeur d'expression de référence correspond à un niveau d'expression de transcrits dudit gène obtenu à partir d'un échantillon biologique de référence issu d'un sujet ayant une infection de nature déterminée. L'échantillon biologique de référence est de même nature que l'échantillon biologique à tester ou tout du moins d'une nature compatible pour constituer une référence quant à la détermination du niveau d'expression des gènes cibles. Avantageusement, et notamment pour les modes de réalisation ci-après, la valeur de référence pour un gène donné correspond à la moyenne du niveau de transcrits ARNm dudit gène obtenue à partir d'échantillons biologiques de références issus d'une population de sujets présentant une infection.
- [0087] Au sens de la présente description, l'expression « valeur de référence » ou « valeur de référence prédéterminée », est synonyme des expressions « valeur contrôle » ou « valeur seuil », et sert de point de comparaison pour déterminer si le niveau d'expression d'un gène cible est diminué ou augmenté.
- [0088] Selon un mode de réalisation particulier, la valeur de référence des gènes cibles correspond au niveau d'expression des transcrits ARNm desdits gènes obtenus à partir d'un échantillon biologique de référence issu d'un sujet ayant une infection bactérienne.
- [0089] Selon un mode de réalisation particulier, la valeur de référence des gènes cibles correspond au niveau d'expression des transcrits ARNm desdits gènes obtenus à partir d'un échantillon biologique de référence issu d'un sujet ayant une infection virale.
- [0090] La comparaison peut être effectuée par toutes méthodes connues de la personne du métier et peut par exemple impliquer le calcul d'un rapport ou d'une différence. Avantageusement, dans le cadre de la présente méthode, la(les) comparaison(s) et l'émission d'une conclusion quant à la nature de l'infection chez le sujet dont est issu l'échantillon biologique, est effectuée par une technique automatisée, réalisée par un ordinateur ou assistée par ordinateur.
- [0091] Ainsi, la nature virale ou bactérienne de l'infection du sujet est déterminée lorsque les comparaisons des niveaux d'expression des gènes cibles avec leurs valeurs de ré-

férences respectives permet d'identifier une différence statistiquement significative, en d'autres termes, une variation dudit niveau d'expression. Par conséquent, on parlera de surexpression lorsqu'une expression significativement augmentée est mise en évidence, et à l'inverse de sous-expression, lorsqu'une expression significativement diminuée est mise en évidence.

[0092] La personne du métier est en mesure de déterminer le test statistique à utiliser pour déterminer cette valeur de référence avec laquelle le niveau d'expression des gènes cibles doit être comparé. Les exemples de réalisation présentent une des méthodes possibles.

[0093] Selon une première variante de réalisation de l'invention, la valeur d'expression de référence de chaque gène cible est déterminée à partir d'un échantillon biologique de référence issu de sujets atteints d'une infection bactérienne. Ainsi, il pourra être conclu à une infection de nature virale lorsque la comparaison du niveau d'expression des gènes cibles au niveau des transcrits ARNm par rapport aux valeurs de référence respectives, met en évidence au moins deux variations d'expressions choisies parmi:

- une surexpression de SIGLEC1,
- une surexpression de ISG15,
- une surexpression de HERC6,
- une sous expression de SLC1A2,
- une sous expression de IL1R2,
- une sous expression de FAM20A,
- une sous expression de OLAH,
- une sous expression de RETN, et
- une sous expression de MMP8.

[0094] Selon une deuxième variante de réalisation de l'invention, la valeur de référence de chaque gène cible est déterminée à partir d'un échantillon biologique de référence issu de sujets atteints d'une infection virale. Ainsi, il pourra être conclu à une infection de nature bactérienne lorsque la comparaison du niveau d'expression des gènes cibles au niveau des transcrits ARNm par rapport aux valeurs de référence respectives, met en évidence au moins deux variations d'expressions choisies parmi:

- une sous expression SIGLEC1,
- une sous expression ISG15,
- une sous expression HERC6,
- une surexpression de SLC1A2,
- une surexpression de IL1R2,
- une surexpression de FAM20A,
- une surexpression de OLAH,
- une surexpression de RETN, et

- une surexpression de MMP8.

[0095] La personne du métier est en mesure d'opter pour l'une ou l'autre des variantes en fonction des échantillons biologiques de référence à disposition.

[0096] Pour tous les modes de réalisation particuliers ci-après, la conclusion quant à la nature de l'infection est réalisée en tenant compte des surexpression/sous expression des différents gènes cibles mises en évidence à partir de l'échantillon biologique du sujet, et telles que définies précédemment dans l'une ou l'autre des deux variantes de réalisation.

[0097] Selon un mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN, et de préférence choisi parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH et FAM20A.

[0098] Selon un mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression de trois, quatre, cinq, six ou sept gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, MMP8 et RETN, et de préférence choisi parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH et FAM20A.

[0099] Selon un mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure d'au moins un gène cible choisi parmi SIGLEC1, ISG15 et HERC6, et d'au moins un gène cible choisi parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8. De préférence, selon ce mode de réalisation, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure d'au moins un gène cible choisi parmi SIGLEC1, ISG15 et HERC6, et d'au moins un gène cible choisi parmi IL1R2, OLAH, et FAM20A.

[0100] Selon un autre mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression du gène cible SIGLEC1 et d'au moins un autre gène cible choisi parmi ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, de préférence parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN, et de préférence encore parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH et FAM20A.

[0101] Selon un autre mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression du gène cible ISG15 et d'au moins un autre gène cible choisi parmi SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, de préférence parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN, et de préférence encore parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH et FAM20A.

[0102] Selon un autre mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression du gène cible HERC6 et d'au moins un autre gène cible choisi parmi SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, de préférence parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN, et de préférence encore parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH et FAM20A.

- [0103] Selon un autre mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'une combinaison de deux gènes cibles choisie parmi les combinaisons de gènes suivantes : SIGLEC1_IL1R2 ; SIGLEC1_FAM20A ; HERC6_IL1R2 ; SIGLEC1_OLAH ; HERC6_OLAH ; ISG15_IL1R2 ; SIGLEC1_RETN ; HERC6_FAM20A ; SLC1A2_OLAH ; HERC6_RETN ; SIGLEC1_SLC1A2 ; ISG15_OLAH ; SIGLEC1_MMP8 ; HERC6_MMP8 ; IL1R2_OLAH ; IL1R2_FAM20A ; SIGLEC1_HERC6 ; HERC6_SLC1A2 ; SIGLEC1_ISG15 ; FAM20A_OLAH ; ISG15_FAM20A ; SLC1A2_IL1R2 ; ISG15_RETN ; OLAH_MMP8 ; OLAH_RETN ; ISG15_HERC6 ; IL1R2_MMP8 ; IL1R2_RETN ; ISG15_MMP8 et ISG15_SLC1A2, et de préférence choisis parmi les combinaisons de gènes suivantes : SIGLEC1_IL1R2 ; SIGLEC1_FAM20A ; HERC6_IL1R2 ; SIGLEC1_OLAH et HERC6_OLAH. Selon un autre mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'au moins trois gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8.
- [0104] Selon une variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure d'au moins un gène cible choisi parmi SIGLEC1, ISG15 et HERC6, et d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN et MMP8, et de préférence IL1R2, OLAH et FAM20A.
- [0105] Selon une variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression du gène cible SIGLEC1 et d'au moins deux autres gènes cibles choisis parmi le groupe constitué de OLAH SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN et MMP8.
- [0106] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression du gène cible HERC6 et d'au moins deux autres gènes cibles choisis parmi le groupe constitué de OLAH SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN et MMP8.
- [0107] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression du gène cible ISG15 et d'au moins deux autres gènes cibles choisis parmi le groupe constitué de OLAH SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN et MMP8.
- [0108] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et OLAH, et d'au moins un autre gène cible choisi parmi le groupe constitué de ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN et MMP8.
- [0109] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et IL1R2, et d'au moins un autre gène cible choisi parmi ISG15, HERC6, SLC1A2,

OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, et de préférence choisi parmi SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.

[0110] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et ISG15, et d'au moins un autre gène cible choisi parmi IL1R2, HERC6, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.

[0111] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles HERC6 et IL1R2, et d'au moins un autre gène cible choisi parmi ISG15, SIGLEC1, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.

[0112] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'une combinaison de trois gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes : SIGLEC1_IL1R2_FAM20A, HERC6_IL1R2_FAM20A, SIGLEC1_SLC1A2_OLAH, SIGLEC1_HERC6_IL1R2, SIGLEC1_FAM20A_OLAH, SIGLEC1_IL1R2_MMP8, SIGLEC1_ISG15_IL1R2, SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2, SIGLEC1_IL1R2_OLAH, SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A, HERC6_FAM20A_OLAH, SIGLEC1_FAM20A_RETN, SIGLEC1_HERC6_FAM20A, SIGLEC1_FAM20A_MMP8, SIGLEC1_IL1R2_RETN, ISG15_IL1R2_FAM20A, SIGLEC1_ISG15_FAM20A, ISG15_HERC6_IL1R2, HERC6_IL1R2_OLAH, SIGLEC1_HERC6_OLAH, HERC6_SLC1A2_OLAH, HERC6_IL1R2_RETN, HERC6_IL1R2_MMP8, SIGLEC1_OLAH_MMP8, SIGLEC1_ISG15_OLAH, SIGLEC1_OLAH_RETN, HERC6_SLC1A2_IL1R2, ISG15_SLC1A2_OLAH, HERC6_FAM20A_RETN, HERC6_OLAH_RETN, ISG15_SLC1A2_IL1R2, HERC6_OLAH_MMP8, SIGLEC1_HERC6_RETN, ISG15_IL1R2_OLAH, ISG15_HERC6_OLAH, SIGLEC1_SLC1A2_RETN, ISG15_IL1R2_RETN, ISG15_FAM20A_OLAH, ISG15_IL1R2_MMP8, SIGLEC1_SLC1A2_MMP8, ISG15_HERC6_RETN, SIGLEC1_ISG15_RETN, HERC6_SLC1A2_FAM20A, ISG15_HERC6_FAM20A, HERC6_FAM20A_MMP8, SLC1A2_FAM20A_OLAH, SIGLEC1_RETN_MMP8, HERC6_SLC1A2_RETN, SIGLEC1_HERC6_SLC1A2, SLC1A2_IL1R2_OLAH, SIGLEC1_HERC6_MMP8, ISG15_OLAH_RETN, SIGLEC1_ISG15_SLC1A2, ISG15_OLAH_MMP8, SLC1A2_OLAH_MMP8, SLC1A2_OLAH_RETN, HERC6_RETN_MMP8, HERC6_SLC1A2_MMP8, SIGLEC1_ISG15_MMP8, IL1R2_FAM20A_OLAH, ISG15_HERC6_MMP8, ISG15_SLC1A2_FAM20A, ISG15_FAM20A_RETN, IL1R2_OLAH_MMP8, SLC1A2_IL1R2_FAM20A, IL1R2_OLAH_RETN, SIGLEC1_ISG15_HERC6, FAM20A_OLAH_MMP8, ISG15_SLC1A2_RETN, IL1R2_FAM20A_MMP8, ISG15_HERC6_SLC1A2, ISG15_SLC1A2_MMP8, ISG15_FAM20A_MMP8,

IL1R2_FAM20A_RET_N, SLC1A2_IL1R2_RET_N, FAM20A_OLAH_RET_N, OLAH_RET_N_MMP8, SLC1A2_IL1R2_MMP8, ISG15_RET_N_MMP8, IL1R2_RET_N_MMP8, SLC1A2_FAM20A_RET_N, SLC1A2_FAM20A_MMP8, SLC1A2_RET_N_MMP8, et FAM20A_RET_N_MMP8.

- [0113] De préférence, selon cette variante, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'une combinaison de trois gènes cibles choisis parmi les combinaisons suivantes : SIGLEC1_IL1R2_FAM20A, HERC6_IL1R2_FAM20A, SIGLEC1_SLC1A2_OLAH, SIGLEC1_HERC6_IL1R2, SIGLEC1_FAM20A_OLAH, SIGLEC1_IL1R2_MMP8, SIGLEC1_ISG15_IL1R2, SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2, SIGLEC1_IL1R2_OLAH, SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A et HERC6_FAM20A_OLAH, et de préférence encore parmi SIGLEC1_IL1R2_FAM20A, HERC6_IL1R2_FAM20A et SIGLEC1_SLC1A2_OLAH.
- [0114] Selon un autre mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'au moins quatre gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8.
- [0115] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15 et HERC6, et d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, et de préférence IL1R2, OLAH et FAM20A.
- [0116] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de SIGLEC1 et d'au moins trois gènes cibles choisis parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN
- [0117] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et IL1R2, et d'au moins deux autres gènes cibles choisis parmi ISG15, HERC6, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, de préférence parmi SLC1A2, OLAH et FAM20A.
- [0118] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et HERC6, et d'au moins deux autres gènes cibles choisis parmi ISG15, IL1R2, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8. Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1, IL1R2 et FAM20A, et d'au moins un autre gène cible choisi parmi ISG15, HERC6, SLC1A2, OLAH, RETN et MMP8.
- [0119] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et

SLC1A2, et d'au moins deux autres gènes cibles choisis parmi ISG15, IL1R2, HERC6, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, et de préférence IL1R2, OLAH, FAM20A et MMP8.

[0120] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'une combinaison de quatre gènes cibles choisie parmi les combinaisons présentées dans le tableau 3 ci-dessous :

[0121] [Tableaux3]

Combinaisons préférées de 4 gènes	
SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_MMP8	ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2
SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A	HERC6_SLC1A2_OLAH_RETN
SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A	ISG15_SLC1A2_IL1R2_OLAH
SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_OLAH	HERC6_IL1R2_OLAH_RETN
SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_RETN	HERC6_IL1R2_OLAH_MMP8
SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A	HERC6_IL1R2_RETN_MMP8
SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A_OLAH	SIGLEC1_ISG15_OLAH_MMP8
ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A	SIGLEC1_ISG15_OLAH_RETN
SIGLEC1_FAM20A_OLAH_MMP8	ISG15_HERC6_OLAH_RETN
HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH	HERC6_SLC1A2_IL1R2_RETN
SIGLEC1_SLC1A2_OLAH_MMP8	HERC6_SLC1A2_FAM20A_RETN
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_OLAH	HERC6_OLAH_RETN_MMP8
SIGLEC1_HERC6_FAM20A_OLAH	HERC6_SLC1A2_IL1R2_MMP8
SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_OLAH	SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_RETN
SIGLEC1_ISG15_FAM20A_OLAH	ISG15_SLC1A2_OLAH_MMP8
HERC6_IL1R2_FAM20A_MMP8	ISG15_SLC1A2_OLAH_RETN
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_OLAH	SIGLEC1_ISG15_HERC6_RETN
SIGLEC1_HERC6_IL1R2_MMP8	ISG15_SLC1A2_IL1R2_RETN
HERC6_IL1R2_FAM20A_RETN	ISG15_HERC6_OLAH_MMP8
SIGLEC1_FAM20A_RETN_MMP8	HERC6_FAM20A_RETN_MMP8
SIGLEC1_HERC6_FAM20A_RETN	SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_RETN
SIGLEC1_SLC1A2_OLAH_RETN	SIGLEC1_HERC6_RETN_MMP8
SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2	ISG15_SLC1A2_IL1R2_MMP8
SIGLEC1_FAM20A_OLAH_RETN	ISG15_IL1R2_OLAH_MMP8
SIGLEC1_HERC6_IL1R2_OLAH	SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_MMP8
SIGLEC1_IL1R2_OLAH_MMP8	HERC6_SLC1A2_FAM20A_MMP8
HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A	ISG15_IL1R2_OLAH_RETN
SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_MMP8	SIGLEC1_SLC1A2_RETN_MMP8
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2	ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A

SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2	ISG15_HERC6_FAM20A_MMP8
SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_RETN	ISG15_HERC6_SLC1A2_RETN
HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH	ISG15_IL1R2_RETN_MMP8
SIGLEC1_ISG15_FAM20A_RETN	SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_MMP8
SIGLEC1_ISG15_IL1R2_MMP8	SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH
SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A_MMP8	ISG15_FAM20A_OLAH_MMP8
SIGLEC1_ISG15_IL1R2_OLAH	SLC1A2_FAM20A_OLAH_MMP8
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_FAM20A	ISG15_FAM20A_OLAH_RETN
SIGLEC1_HERC6_IL1R2_RETN	ISG15_HERC6_RETN_MMP8
SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A_RETN	SIGLEC1_ISG15_RETN_MMP8
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_FAM20A	SLC1A2_FAM20A_OLAH_RETN
HERC6_FAM20A_OLAH_RETN	SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2
SIGLEC1_IL1R2_RETN_MMP8	ISG15_OLAH_RETN_MMP8
HERC6_FAM20A_OLAH_MMP8	HERC6_SLC1A2_RETN_MMP8
ISG15_HERC6_FAM20A_OLAH	ISG15_HERC6_SLC1A2_MMP8
ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A	SLC1A2_IL1R2_OLAH_RETN
SIGLEC1_ISG15_HERC6_FAM20A	SIGLEC1_ISG15_HERC6_MMP8
ISG15_IL1R2_FAM20A_OLAH	SLC1A2_IL1R2_OLAH_MMP8
SIGLEC1_ISG15_FAM20A_MMP8	ISG15_SLC1A2_FAM20A_RETN
SIGLEC1_ISG15_IL1R2_RETN	SLC1A2_OLAH_RETN_MMP8
SIGLEC1_IL1R2_OLAH_RETN	IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8
SIGLEC1_HERC6_FAM20A_MMP8	ISG15_SLC1A2_FAM20A_MMP8
ISG15_HERC6_FAM20A_RETN	IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN
ISG15_IL1R2_FAM20A_MMP8	ISG15_FAM20A_RETN_MMP8
ISG15_HERC6_IL1R2_RETN	SLC1A2_IL1R2_FAM20A_MMP8
ISG15_SLC1A2_FAM20A_OLAH	SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RETN
SIGLEC1_HERC6_OLAH_MMP8	ISG15_SLC1A2_RETN_MMP8
ISG15_HERC6_IL1R2_MMP8	IL1R2_OLAH_RETN_MMP8
ISG15_HERC6_IL1R2_OLAH	FAM20A_OLAH_RETN_MMP8
SIGLEC1_HERC6_OLAH_RETN	IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8
ISG15_HERC6_SLC1A2_OLAH	SLC1A2_IL1R2_RETN_MMP8

ISG15_IL1R2_FAM20A_RETN	HERC6_SLC1A2_OLAH_MMP8
SIGLEC1_OLAH_RETN_MMP8	SIGLEC1_ISG15_HERC6_OLAH
HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH	

- [0122] De préférence, selon cette variante, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'une combinaison de quatre gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes : SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_MMP8, SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A, SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A, SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_OLAH, SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_RETN, SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A, SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A_OLAH, ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A, SIGLEC1_FAM20A_OLAH_MMP8, et HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH.
- [0123] Selon un autre mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'au moins cinq gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8.
- [0124] Selon une variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15 et HERC6 et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi IL1R2, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.
- [0125] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1, ISG15 et HERC6 et d'au moins deux autres gènes cibles choisis parmi IL1R2, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, de préférence parmi IL1R2, OLAH et FAM20A.
- [0126] Selon une variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et ISG15 et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi HERC6, IL1R2, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, de préférence parmi IL1R2, OLAH, FAM20A et MMP8.
- [0127] Selon une variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et IL1R2 et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi HERC6, ISG15, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, de préférence parmi OLAH, SLC1A2, FAM20A et MMP8.
- [0128] Selon une variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et MMP8 et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi HERC6, ISG15, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et IL1R2, de préférence parmi OLAH, SLC1A2, FAM20A et IL1R2.
- [0129] Selon une variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et HERC6 et d'au

moins trois autres gènes cibles choisis parmi ISG15, IL1R2, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, de préférence parmi IL1R2, OLAH, FAM20A et MMP8.

[0130] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1, FAM20A et MMP8, et d'au moins deux autres gènes cibles choisis parmi IL1R2, ISG15, HERC6, SLC1A2, OLAH, et RETN, de préférence parmi IL1R2, ISG15, SLC1A2 et OLAH.

[0131] Selon une variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1, IL1R2 et HERC6 et d'au moins deux autres gènes cibles choisis parmi ISG15, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.

[0132] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1, IL1R2 et ISG15 et d'au moins deux autres gènes cibles choisis parmi HERC6, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.

[0133] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'une combinaison de cinq gènes cibles choisis parmi les combinaisons présentées dans le tableau 4 ci-dessous.

[0134] [Tableaux4]

Combinaisons préférées de 5 gènes	
SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_MP8	SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_RET N
SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_OLAH_MM P8	SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_FAM20A_R ETN
SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_MM P8	SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_RE TN
SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_RET_N_MM P8	HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RE TN
SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_M MP8	SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_OLAH_RE TN
SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM2 0A	SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_RET_N_MM P8
SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_OL AH	SIGLEC1_ISG15_IL1R2_RET_N_MMP8
SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A_OLAH_M MP8	SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_FAM20A_ MMP8
SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_OLA H	HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_MM P8
SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_RET N	HERC6_FAM20A_OLAH_RET_N_MMP 8
SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_RE TN	SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_FA M20A
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FA M20A	HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH_RE TN
SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_O LAH	ISG15_HERC6_FAM20A_OLAH_RET_N
SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_OLAH_RET N	SIGLEC1_IL1R2_OLAH_RET_N_MMP8
SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_R ETN	SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_RET_N
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM 20A	SIGLEC1_HERC6_IL1R2_OLAH_RET N

SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_FAM20A_OLAH	ISG15_HERC6_FAM20A_OLAH_MMP8
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH	SIGLEC1_ISG15_HERC6_FAM20A_MMP8
SIGLEC1_HERC6_FAM20A_OLAH_MMP8	SIGLEC1_ISG15_IL1R2_OLAH_RET
SIGLEC1_FAM20A_OLAH_RET	SIGLEC1_HERC6_OLAH_RET
SIGLEC1_ISG15_FAM20A_OLAH_MMP8	ISG15_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8
ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH	ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RET
SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A_OLAH_RET	ISG15_HERC6_IL1R2_RET
ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_MMP8	ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_MMP8
ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_RET	SIGLEC1_ISG15_HERC6_OLAH_RET
HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8	ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH
SIGLEC1_ISG15_HERC6_FAM20A_OLAH	ISG15_HERC6_SLC1A2_OLAH_MMP8
SIGLEC1_HERC6_FAM20A_RET	ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A_RET
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_OLAH_MMP8	SIGLEC1_ISG15_HERC6_OLAH_MMP8
SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_OLAH_MMP8	ISG15_HERC6_SLC1A2_OLAH_RET
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_OLAH	SIGLEC1_ISG15_OLAH_RET
SIGLEC1_HERC6_FAM20A_OLAH_RET	ISG15_IL1R2_FAM20A_OLAH_RET
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_OLAH_MMP8	ISG15_SLC1A2_FAM20A_OLAH_MMP8

HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN	HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH_RETN
SIGLEC1_ISG15_HERC6_FAM20A_RE TN	ISG15_HERC6_IL1R2_OLAH_MMP8
SIGLEC1_ISG15_FAM20A_RET MP8	ISG15_HERC6_IL1R2_OLAH_RET N
SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_OLAH_RE TN	ISG15_IL1R2_FAM20A_RET MP8
SIGLEC1_HERC6_IL1R2_OLAH_MMP 8	HERC6_IL1R2_OLAH_RET MP8
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_OL AH	HERC6_SLC1A2_OLAH_RET MP8
SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_OL AH	ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_RET N
SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_MMP8	HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH_MMP8
ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20 A	ISG15_HERC6_FAM20A_RET MP8
SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A_RET MP8	ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_MMP8
HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OL AH	ISG15_SLC1A2_FAM20A_OLAH_RET N
SIGLEC1_ISG15_FAM20A_OLAH_RET N	ISG15_HERC6_OLAH_RET MP8
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_OLAH_RET N	ISG15_SLC1A2_IL1R2_OLAH_RET N
SIGLEC1_HERC6_IL1R2_RET MP8	ISG15_SLC1A2_IL1R2_OLAH_MMP8
HERC6_IL1R2_FAM20A_RET MP8	SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_RE TN
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_MM P8	HERC6_SLC1A2_IL1R2_RET MP8
SIGLEC1_SLC1A2_OLAH_RET MP8	HERC6_SLC1A2_FAM20A_RET MP8

ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH	SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_RETNUMP8
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_FAM20A_RETNUMP8	SIGLEC1_ISG15_HERC6_RETNUMP8
SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_OLAH	ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A_MMP8
SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2	ISG15_SLC1A2_OLAH_RETNUMP8
ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH	SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_RETNUMP8
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_MMP8	SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_MMP8
SIGLEC1_ISG15_IL1R2_OLAH_MMP8	ISG15_SLC1A2_IL1R2_RETNUMP8
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_FAM20A_MMP8	ISG15_IL1R2_OLAH_RETNUMP8
HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH_MMP8	ISG15_FAM20A_OLAH_RETNUMP8
SLC1A2_FAM20A_OLAH_RETNUMP8	SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8
SLC1A2_IL1R2_OLAH_RETNUMP8	ISG15_HERC6_SLC1A2_RETNUMP8
ISG15_SLC1A2_FAM20A_RETNUMP8	SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETNUMP8
IL1R2_FAM20A_OLAH_RETNUMP8	SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RETNUMP8

[0135] De préférence, selon cette variante, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'une combinaison de cinq gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes :

- SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_MMP8
- SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8
- SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_MMP8
- SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_RETNUMP8
- SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_MMP8
- SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A
- SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH

- SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A_OLAH_MMP8, et

- SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_OLAH.

- [0136] Selon un autre mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'au moins six gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8.
- [0137] Selon une variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1, ISG15 et HERC6 et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi IL1R2, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.
- [0138] Selon une variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1, FAM20A et MMP8 et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi ISG15, HERC6, IL1R2, SLC1A2, OLAH, et RETN.
- [0139] Selon une variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1, ISG15 et SLC1A2, et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi HERC6, IL1R2, OLAH, FAM20A, MMP8 et RETN.
- [0140] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et IL1R2, et d'au moins quatre autres gènes cibles choisis parmi, HERC6, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.
- [0141] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et HERC6, et d'au moins quatre autres gènes cibles choisis parmi ISG15, IL1R2, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.
- [0142] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et MMP8, et d'au moins quatre autres gènes cibles choisis parmi HERC6, ISG15, IL1R2, SLC1A2, OLAH, FAM20A, et RETN.
- [0143] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et OLAH, et d'au moins quatre autres gènes cibles choisis parmi HERC6, ISG15, IL1R2, SLC1A2, MMP8, FAM20A, et RETN.
- [0144] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'une combinaison de six gènes cibles choisis parmi les combinaisons suivantes :
- SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
- SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;

SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_MMP8 ;
SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_MMP8 ;
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_MMP8 ;
SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH ;
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN ;
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH ;
SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN ;
SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_RETN ;
SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A ;
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RETN ;
SIGLEC1_HERC6_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH ;
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RETN ;
SIGLEC1_ISG15_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_FAM20A_OLAH_RETN ;
ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_FAM20A_RETN_MMP8 ;
ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH_RETN ;
ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_FAM20A_OLAH_RETN ;
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_OLAH_MMP8 ;
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_OLAH_MMP8 ;
HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH ;

SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH ;
SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_OLAH_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_OLAH_RETN ;
HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A_RETN ;
ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RETN ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_OLAH_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_HERC6_IL1R2_OLAH_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_OLAH_MMP8 ;
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_OLAH_RETN_MMP8 ;
HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN ;
ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_MMP8 ;
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH_RETN ;
ISG15_HERC6_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_OLAH_RETN ;
SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_RETN_MMP8 ;
ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH_RETN ;
HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A_MMP8 ;
ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_RETN_MMP8 ;
HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_RETN ;
SIGLEC1_ISG15_IL1R2_OLAH_RETN_MMP8 ;
ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_OLAH_RETN ;
ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN ;
SIGLEC1_ISG15_HERC6_OLAH_RETN_MMP8 ;
ISG15_HERC6_IL1R2_OLAH_RETN_MMP8 ;
ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH_RETN ;
ISG15_HERC6_SLC1A2_OLAH_RETN_MMP8 ;
ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH_MMP8 ;
HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH_RETN_MMP8 ;
ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
ISG15_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;

ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
 ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_RETN_MMP8 ;
 ISG15_SLC1A2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_RETN_MMP8 ;
 ISG15_SLC1A2_IL1R2_OLAH_RETN_MMP8 ; et
 SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8.

[0145] De préférence, selon cette variante, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'une combinaison de six gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes :

SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
 SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_MMP8 ;
 SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
 SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ; et
 SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8

[0146] Selon un autre mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'au moins sept gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8.

[0147] Selon une variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression du gène cible SIGLEC1 et de six autres gènes cibles choisis parmi ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8.

[0148] Selon une variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression du gène cible MMP8 et de six autres gènes cibles choisis parmi ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et SIGLEC1.

[0149] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et MMP8, et d'au moins quatre autres gènes cibles choisis parmi ISG15, HERC6, IL1R2, SLC1A2, OLAH, FAM20A, et RETN, de préférence parmi ISG15, HERC6, IL1R2, OLAH, FAM20A, et RETN.

[0150] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et ISG15, et de cinq autres gènes cibles choisis parmi HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8.

[0151] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1, ISG15

et HERC6, et de quatre autres gènes cibles choisis parmi SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8.

- [0152] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1, FAM20A et MMP8, et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi ISG15, HERC6, IL1R2, SLC1A2, OLAH et RETN, et de préférence parmi ISG15, HERC6, IL1R2, OLAH et RETN.
- [0153] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1, FAM20A, IL1R2 et MMP8, et d'au moins deux autres gènes cibles choisis parmi ISG15, HERC6, SLC1A2, OLAH et RETN, et de préférence parmi ISG15, HERC6, OLAH et RETN.
- [0154] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression de sept gènes cibles choisis parmi les combinaisons suivantes :
- [0155] SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
 SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN ;
 SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RETN ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH_RETN ;
 ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH_MMP8 ;

SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_OLAH_RET_N_MMP8 ;
 ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RET_N_MMP8 ;
 ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
 SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH_RET_N_MMP8 ;
 ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RET_N ;
 HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RET_N_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_OLAH_RET_N_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_OLAH_RET_N_MMP8 ;
 ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH_RET_N_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH_RET_N ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_RET_N_MMP8 ;
 ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RET_N_MMP8 ;
 et ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH_RET_N_MMP8.

[0156] De préférence, selon cette variante, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression de sept gènes cibles choisis parmi les combinaisons suivantes :

SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
 SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_OLAH_RET_N_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_RET_N_MMP8 ;
 SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_RET_N_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_MMP8 ; et
 SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RET_N_MMP8.

[0157] Selon un autre mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'au moins huit gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8.

[0158] Selon une variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression de SIGLEC1 et ISG15, et d'au moins six autres gènes cibles choisis parmi HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8.

[0159] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression de SIGLEC1, MMP8 et d'au moins six autres gènes cibles choisis parmi HERC6, ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, et RETN.

[0160] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure comprend ou consiste en la mesure de l'expression de SIGLEC1, MMP8 et ISG15, et d'au moins cinq autres gènes cibles choisis parmi HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, et RETN.

[0161] Selon une autre variante de ce mode de réalisation particulier, l'étape de mesure

comprend ou consiste en la mesure de l'expression d'une combinaison de huit gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes :

SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8 ;
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN ;
 ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8, et
 SIGLEC1_ISG15_HERC6_SLC1A2_IL1R2_OLAH_RETN_MMP8.

- [0162] Selon un autre mode de réalisation particulier, la méthode comprend une étape de mesure de la variation de l'expression des neuf gènes cibles SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8.
- [0163] Par « échantillon biologique », on se réfère dans la présente description à tout échantillon provenant d'un sujet et pouvant être de différentes natures, comme le sang ou ses dérivés, les expectorations, l'urine, les selles, la peau, le liquide céphalo-rachidien, le liquide de lavage broncho-alvéolaire, le liquide de ponction de la cavité abdominale, la salive, les sécrétions gastriques, le sperme, le liquide séminal, les larmes, la moelle épinière, ganglion du nerf trijumeau, tissu adipeux, tissu lymphoïde, tissu placentaire, tissu du tractus gastro-intestinal, tissu du tractus génital, ou le tissu du système nerveux central.
- [0164] L'expression « échantillon biologique de référence », ou «échantillon contrôle, fait référence à l'échantillon biologique à partir duquel les niveaux d'expressions des gènes cibles, et éventuellement ceux des gènes additionnels, dans l'échantillon biologique à tester sont comparés. L'échantillon biologique de référence est de même nature que l'échantillon biologique à tester ou tout du moins d'une nature compatible pour constituer une référence quant à la détermination du niveau d'expression des gènes cibles. Cet échantillon est issu de d'un sujet présentant une infection bactérienne ou virale, ou d'un pool d'échantillons biologiques tous issus de patients présentant une infection de même nature, à savoir virale ou bactérienne.
- [0165] Selon un mode de réalisation particulier, l'échantillon biologique de référence est calibré pour contenir la quantité de transcrits d'au moins deux gènes cibles, et éventuellement d'un ou plusieurs gènes additionnels, correspondant à la quantité ou à la concentration représentative du niveau d'expression mesurée dans un pool d'échantillons de sujets présentant une infection bactérienne ou une infection virale. En d'autres termes, l'échantillon biologique de référence est calibré pour contenir la quantité moyenne des transcrits desdits gènes cibles obtenue à partir d'un pool

d'échantillons de sujets ayant une infection bactérienne ou de sujets ayant une infection virale.

- [0166] En particulier, l'échantillon biologique peut être un fluide biologique, comme un échantillon de sang ou un échantillon dérivé du sang, qui peut notamment être choisi parmi le sang total (tel que collecté par voie veineuse, c'est-à-dire contenant les cellules blanches et rouges, les plaquettes et le plasma), le plasma, le sérum, ainsi que tous les types de cellules extraites à partir du sang, comme par exemple les cellules mononuclées sanguines périphériques (ou PBMC, contenant les lymphocytes B, les lymphocytes T, les cellules NK, les cellules dendritiques et les monocytes), des sous-populations de lymphocytes B et T, des monocytes purifiés, ou encore des neutrophiles.
- [0167] Selon un mode de réalisation préféré, l'échantillon biologique mis en œuvre dans la méthode selon l'invention est un échantillon de sang, de préférence un échantillon de sang total.
- [0168] Selon un mode de réalisation particulier, la méthode permet d'identifier la nature de l'infection avec une sensibilité d'au moins 80%, 85%, 90% ou encore d'au moins 95%. La sensibilité correspond à la probabilité d'identifier correctement la nature virale ou bactérienne de l'infection lorsque le sujet est infecté et peut être définie par la formule suivante :
- [0169]
$$\text{Sensibilité} = \frac{\text{nombre de vrais positifs}}{\text{nombre de vrais positifs} + \text{nombre de faux négatifs}}$$
- [0170] Selon un mode de réalisation particulier, la méthode permet d'identifier la nature de l'infection avec une spécificité d'au moins 80%, 85%, 90% ou encore d'au moins 95%.
- [0171] La spécificité correspond à la probabilité d'identifier de manière erronée la nature virale ou bactérienne de l'infection. En d'autres termes, d'identifier la présence d'une infection virale alors qu'il s'agit d'une infection bactérienne, ou inversement. La spécificité peut être définie par la formule suivante :
- [0172]
$$\text{Spécificité} = \frac{\text{nombre de vrais négatifs}}{\text{nombre de vrais négatifs} + \text{nombre de faux positifs}}$$
- [0173] La sensibilité et la spécificité d'un test diagnostic, telle que la méthode selon la présente invention, peuvent également être résumées par l'intermédiaire d'une courbe ROC (de l'anglais « Receiver Operating Characteristics»), en particulier de l'aire sous la courbe ROC, qui est bien connue de la personne du métier.
- [0174] Bien que les performances de la méthode selon l'invention soient tout à fait satisfaisantes, dans certaines situations, la mesure de la variation d'expression des gènes cibles peut être complétée par la mesure de la variation d'expression de gènes additionnels.
- [0175] Ainsi, la méthode selon l'invention, dans tous ses modes de réalisations, peut en outre comprendre la mesure de la variation d'au moins un gène additionnel choisi

parmi les gènes suivants : RSAD2, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI44L, PI3, EBI3, ADGRE1 et S100P.

[0176] Ces gènes additionnels sont également connus de la personne du métier et les positions chromosomiques sont données dans le tableau 5 ci-dessous :

[0177] [tableau 5] :

Biomarqueur additionnel	Localisation chromosomique (GRCh38/hg38)	Nom anglais
RSAD2	Chr2: 6865557-6898239	Radical S-Adenosyl Methionine Domain Containing 2
IFI27	Chr14: 94104836-94116698	Interferon Alpha Inducible Protein 27
OAS1	Chr12: 112905856-112933219	2'-5'-Oligoadenylate Synthetase 1
IFIT1	Chr10: 89392546-89406487	Interferon Induced Protein With Tetra- tricopeptide Repeats 1
IFI44L	Chr1: 78619902-78646145	Interferon Induced Protein 44 Like
PI3	Chr20: 45174902-45176544	Peptidase Inhibitor 3
EBI3	Chr19: 4229523-4237528	Epstein-Barr Virus Induced 3
ADGRE1	Chr19: 6887566-6940459	Adhesion G Protein-Coupled Receptor E1
S100P	Chr4: 6693878-6697170	S100 Calcium Binding Protein P

[0178] De la même manière que précédemment, pour un gène additionnel donné, la valeur de référence correspond à un niveau d'expression de transcrits dudit gène obtenu à partir d'un échantillon biologique de référence issu d'un sujet présentant une infection. Avantagusement, et notamment pour les variantes définies ci-après, la valeur de référence pour un gène additionnel donné correspond à la moyenne du niveau de transcrits ARNm dudit gène obtenue à partir d'échantillons biologiques de références issus d'une population de sujets présentant une infection.

[0179] Selon une première variante, la valeur de référence de chaque gène additionnel est déterminée à partir d'un échantillon biologique de référence issu d'un sujet atteint d'une infection bactérienne. Ainsi, il pourra être conclu à la présence d'une infection de nature virale lorsque la comparaison du niveau d'expression des gènes additionnels au niveau des transcrits ARNm par rapport aux valeurs de référence respectives met en évidence au moins une variation d'expression choisi parmi :

- une surexpression de RSAD2,
- une surexpression de IFI27,

- une surexpression de OAS1,
- une surexpression de IFIT1,
- une surexpression de IFI44L,
- une sous expression de PI3,
- une sous expression de EBI3,
- une sous expression de ADGRE1, et
- une sous expression de S100P.

[0180] Selon une deuxième variante, la valeur de référence de chaque gène additionnel est déterminée à partir d'un échantillon biologique de référence issu de sujets atteints d'une infection virale. Ainsi, il pourra être conclu à la présence d'une infection de nature bactérienne lorsque la comparaison du niveau d'expression des gènes additionnels au niveau des transcrits ARNm par rapport aux valeurs de référence respectives met en évidence au moins une variation d'expression choisi parmi :

- une sous expression de RSAD2,
- une sous expression de IFI27,
- une sous expression de OAS1,
- une sous expression de IFIT1,
- une sous expression de IFI44L,
- une surexpression de PI3,
- une surexpression de EBI3,
- une surexpression de ADGRE1, et
- une surexpression de S100P.

[0181] Selon un mode de réalisation particulier, la méthode selon l'invention comprend la mesure de la variation de l'expression de l'ensemble des gènes cibles et des gènes additionnels suivants : SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8, RSAD2, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI44L, PI3, EBI3, ADGRE1 et S100P.

[0182] La conclusion quant à la nature virale ou bactérienne de l'infection est faite telle que définie précédemment sur la base de la surexpression ou de la sous expression desdits gènes en fonction des valeurs de références déterminées.

[0183] Ainsi, selon un mode de réalisation particulier, la méthode comprend les étapes :

- obtention d'un échantillon biologique de sang, de préférence de sang total, d'un sujet présentant une infection,
- mise en contact dudit échantillon biologique avec des réactifs spécifiques des produits d'expression des gènes cibles SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8, et éventuellement d'un ou plusieurs gènes additionnels choisis parmi RSAD2, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI44L, PI3, EBI3, ADGRE1 et S100P
- mesure de l'expression desdits gènes cibles, et éventuellement du ou des gènes ad-

ditionnels.

- [0184] Un autre objet de l'invention concerne un kit de mesure *in vitro* ou *ex vivo* de l'expression d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8, ledit kit comprenant des réactifs spécifiques des produits d'expression desdits gènes cibles.
- [0185] Selon un mode de réalisation particulier, le kit comprend des réactifs spécifiques des produits d'expression d'au moins trois gènes cibles, quatre gènes cibles, cinq gènes cibles, six gènes cibles, sept gènes cibles, huit gènes cibles ou de l'ensemble des gènes cibles.
- [0186] Tout particulièrement, le kit permet la mise en œuvre de la méthode selon l'invention. Ainsi, tous les modes de réalisations particuliers et préférés décrits pour la méthode selon l'invention, notamment sur les combinaisons de gènes cibles dont l'expression est mesurée, s'appliquent également pour le kit.
- [0187] Les réactifs spécifiques permettant de mesurer l'expression des gènes sont connus de la personne du métier et selon un mode de réalisation particulier, il s'agit des amorces d'amplification et/ou des sondes d'hybridation.
- [0188] De tels réactifs permettent de déterminer quantitativement le niveau de transcrits dudit gène sélectionné dans l'échantillon biologique test. Comme expliqué précédemment, le niveau de transcrits déterminé peut ne pas correspondre directement à la quantité de transcrits présents dans l'échantillon biologique, mais être une valeur dérivée représentative de la quantité de transcrits. En effet, de manière classique, la détermination quantitative peut inclure une étape d'amplification et/ou de normalisation et/ou de calcul d'un rapport...
- [0189] Par kit, on entend un ensemble de produits et/ou outils à utiliser ensemble pour obtenir, en particulier, la détermination du niveau de transcrits des gènes cibles définis dans le cadre de l'invention. Les réactifs nécessaires peuvent ou non être rassemblés au sein d'un même kit ou d'un même dispositif.
- [0190] On entend par « amorce d'amplification » ou « amorce », un fragment nucléotidique pouvant être constitué de 5 à 100 nucléotides, de préférence de 15 à 30 nucléotides, et possédant une spécificité d'hybridation avec une séquence nucléotidique cible, dans des conditions déterminées pour l'initiation d'une polymérisation enzymatique, par exemple dans une réaction d'amplification enzymatique de la séquence nucléotidique cible. Généralement, on utilise des « couples d'amorces », constitués de deux amorces. Lorsque l'on souhaite réaliser l'amplification de plusieurs biomarqueurs (e.g des gènes ou des ARNm desdits gènes) différents, plusieurs couples d'amorces différents sont de préférence utilisés, ayant préférentiellement chacun une capacité à s'hybrider spécifiquement avec un biomarqueur différent.
- [0191] La personne du métier est tout à fait en mesure à partir de la séquence d'un gène, et

notamment de la séquence des transcrits correspondants, par exemple ceux listés dans le tableau 2, de déterminer les séquences nucléotidiques des amorces afin de permettre une amplification des transcrits.

[0192] Selon un mode de réalisation particulier, des amorces sont présentes dans le kit, lesdites amorces comprenant, ou consistant en, une séquence nucléotidique complémentaire d'au moins une partie d'une séquence des transcrits tels que présentés dans le tableau 2 précédemment.

[0193] On entend par « sonde » ou « sonde d'hybridation », un fragment nucléotidique constitué typiquement de 5 à 100 nucléotides, de préférence de 15 à 90 nucléotides, de manière encore plus préférée de 15 à 35 nucléotides, possédant une spécificité d'hybridation dans des conditions déterminées pour former un complexe d'hybridation avec une séquence nucléotidique cible. La sonde comporte également un rapporteur (tel qu'un fluorophore, une enzyme ou tout autre système de détection), qui va permettre la détection de la séquence nucléotidique cible. Dans la présente invention, la séquence nucléotidique cible peut être une séquence nucléotidique comprise dans un ARN messenger (ARNm) ou une séquence nucléotidique comprise dans un ADN complémentaire (ADNc) obtenu par transcription inverse dudit ARNm. Lorsque l'on souhaite cibler plusieurs biomarqueurs (e.g. des gènes ou des ARNm desdits gènes) différents, plusieurs sondes différentes sont de préférence utilisées, ayant préférentiellement chacune une capacité à s'hybrider spécifiquement avec un biomarqueur différent.

[0194] Par « hybridation », on entend le processus au cours duquel, dans des conditions appropriées, deux fragments nucléotidiques, tels que par exemple une sonde d'hybridation et un fragment nucléotidique cible, ayant des séquences suffisamment complémentaires, sont susceptibles de former un double brin avec des liaisons hydrogènes stables et spécifiques.

[0195] Un fragment nucléotidique "capable de s'hybrider" avec un polynucléotide est un fragment pouvant s'hybrider avec ledit polynucléotide dans des conditions d'hybridation, qui peuvent être déterminées dans chaque cas de façon connue. Les conditions d'hybridation sont déterminées par la stringence, c'est-à-dire la rigueur des conditions opératoires. L'hybridation est d'autant plus spécifique qu'elle est effectuée à plus forte stringence.

[0196] La stringence est définie notamment en fonction de la composition en bases d'un duplex sonde/cible, ainsi que par le degré de mésappariement entre deux acides nucléiques. La stringence peut également être fonction des paramètres de la réaction, tels que la concentration et le type d'espèces ioniques présentes dans la solution d'hybridation, la nature et la concentration d'agents dénaturants et/ou la température d'hybridation. La stringence des conditions dans lesquelles une réaction d'hybridation

doit être réalisée dépendra principalement des sondes d'hybridation utilisées. Toutes ces données sont bien connues et les conditions appropriées peuvent être déterminées par la personne du métier.

[0197] En général, selon la longueur des sondes d'hybridation utilisées, la température pour la réaction d'hybridation est comprise entre environ 20 et 70°C, en particulier entre 35 et 65°C dans une solution saline à une concentration d'environ 0,5 à 1 M. On réalise ensuite une étape de détection de la réaction d'hybridation.

[0198] Selon un mode de réalisation préféré, le kit comprend un échantillon contrôle calibré pour contenir la quantité de transcrits d'au moins deux gènes cibles, et éventuellement d'un ou plusieurs gènes additionnels, correspondant à la quantité ou à la concentration représentative du niveau d'expression mesurée dans un pool d'échantillons de sujets présentant une infection bactérienne et/ou un échantillon contrôle calibré pour contenir la quantité de transcrits d'au moins deux gènes cibles, et éventuellement d'un ou plusieurs gènes additionnels, correspondant à la quantité ou à la concentration représentative du niveau d'expression mesurée dans un pool d'échantillons de sujets présentant une infection virale.

[0199] En d'autres termes, l'échantillon contrôle est calibré pour contenir la quantité moyenne des transcrits desdits gènes cibles obtenue à partir d'un pool d'échantillons de sujets ayant une infection bactérienne ou de sujets ayant une infection virale.

[0200] Selon un mode de réalisation, les réactifs spécifiques de l'expression des gènes cibles, plus précisément, des produits d'amplification et/ou produits de détection, tels que par exemple des amorces ou des sondes, peuvent être liés à un même support solide. Le kit peut donc comprendre un support solide comprenant un ou plusieurs oligonucléotide(s) adapté(s) à la détermination du niveau de transcrits du ou de chaque gène cible, voire un ou plusieurs oligonucléotide(s) adapté(s) à la détermination du niveau de transcrits du gène ou de chaque gène de ménage sélectionné, voire un ou plusieurs oligonucléotide(s) adapté(s) à la détection d'au moins un gène cible, comme précédemment décrit. De tels supports solides sont bien connus de la personne du métier, et notamment décrits dans les demandes WO2008/140568 et WO2017/093672 auxquelles on pourra se référer pour plus de détails.

[0201] Le kit, dans tous ses modes de réalisation, peut également comprendre en outre des réactifs spécifiques des produits d'expression d'un ou plusieurs gènes additionnels choisis parmi RSAD2, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI44L, PI3, EBI3, ADGRE1 et S100P et leurs combinaisons.

[0202] Le kit peut également comprendre, de la même manière que définie précédemment, une valeur du niveau d'expression des gènes additionnels et/ou des échantillons contrôles (positifs ou négatifs) desdits gènes additionnels.

[0203] Le kit, dans tous ses modes de réalisation, peut également comprendre en outre des

réactifs spécifiques des produits d'expression d'un ou plusieurs gènes de ménage. Là encore, le kit selon l'invention peut comprendre des réactifs spécifiques des produits d'expression de chaque gène de ménage sélectionné.

- [0204] Selon un mode de réalisation particulier, le kit se présente sous la forme d'un consommable intégrant la purification des acides nucléiques, la PCR nichée multiplexe et la détection en un seul consommable sous la forme d'une cassette ou poche FilmArray®. Un tel consommable est notamment destiné à être utilisé avec les systèmes BioFire® FilmArray® V2.0 et Torch.
- [0205] Un autre objet concerne l'utilisation d'un kit tel que défini précédemment pour déterminer la nature virale ou bactérienne d'une infection chez un sujet.
- [0206] Un autre objet de la présente description concerne une méthode comprenant la mesure quantitative, notamment par RT-qPCR, des ARNm d'au moins un gène choisi parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8, et éventuellement d'un ou plusieurs gènes additionnels tels que définis précédemment, dans un échantillon biologique de sang d'un sujet présentant une infection.
- [0207] La description concerne également les méthodes de détermination de la nature virale ou bactérienne d'une infection chez un sujet infecté telles que définies précédemment, qui comprennent en outre une étape de traitement de l'infection virale ou bactérienne.
- [0208] Selon un mode de réalisation particulier, lorsqu'une infection virale est identifiée, le traitement comprend l'administration d'au moins un agent antiviral. La personne du métier est en mesure de choisir l'agent antiviral le plus adapté parmi les agents connus. A titre d'exemple, l'agent antiviral peut être choisi parmi les agents suivants : amantadine, rimantadine, ritonavir, cobicistat, interferon alfa-2b/ribavirin, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, maraviroc, raltegravir, dolutegravir, elvitegravir, sofosbuvir, enfuvirtide, foscarnet, fomivirsen, zanamivir, oseltamivir, peramivir, nevirapine, etravirine, efavirenz, rilpivirine, delavirdine, nevirapine, daclatasvir, entacavir, lamivudine, adefovir, didanosine, tenofovir, abacavir, lamivudine, zidovudine, stavudine, emtricitabine, zalcitabine, telbivudine, didanosine, boceprevir, simeprevir, telaprevir, lopinavir, fosamprenavir, darunavir, ritonavir, tipranavir, atazanavir, nelfinavir, amprenavir, indinavir, saquinavir, ribavirin, valacyclovir, famciclovir, acyclovir, ganciclovir, valganciclovir et cidofovir.
- [0209] Selon un mode de réalisation particulier, lorsqu'une infection virale est identifiée, le traitement comprend l'administration d'au moins un antibiotique. La personne du métier est en mesure de choisir l'antibiotique le plus adapté parmi les antibiotiques connus. A titre d'exemple, l'antibiotique peut être choisi parmi les antibiotiques suivants : erythromycine, clindamucine, gentamicine, tetracycline, l'amoxicilline,

amikacine, aztréonam, chloramphénicol, ceftazidime, clindamycine, céfalotine, ciprofloxacin, colistine, céfotétan, céfotaxime, érythromycine, acide fusidique, fosfomycine, céfoxitine, furanes, gentamicine, imipénème, kanamycine, lincomycine, céfamandole, minocycline, latamoxef, métronidazole, acide nalidixique, nétilmicine, oxacilline, benzylpénicilline, péfloxacin, pipéracilline, pristinamycine, rifampicine, spiramycine, sulfamides, streptomycine, triméthoprim, sulfaméthoxazole, tétracycline, téicoplanine, ticarcilline, tobramycine, triméthoprim, vancomycine, meclocycline, sulfacetamide, ceftobiprole, ceftaroline, dalbavancine, daptomycine, linezolid, mupirocine, oritavancine, telavancine, tigecycline, vancomycine, aminoglycosides, carbapénemes, ceftazidime, cefepime, ceftobiprole, fluorquinolones, piperacilline/tazobactame, ticarcilline/acide clavulanic, linezolid, streptogramines, daptomycine, amikacine, kanamycine, neomycine, netilmicine, tobramycine, paromomycine, spectinomycine, geldanamycine, herbimycine et rifaximine.

[0210] La présente invention est illustrée de manière non limitative à partir des exemples suivants.

Exemples

1. Matériel et méthode

[0211] **1.1 Caractéristiques cliniques des patients & échantillons**

[0212] Des échantillons cliniques de sang total ont été collectés dans des tubes PAXgène® lors de l'admission du patient au sein service des urgences (J0) en suivant les recommandations du fabricant. Au total, 191 échantillons ont été collectés avec la répartition suivantes : 68 échantillons issus d'une infection bactérienne caractérisée et 123 échantillons issus d'une infection virale caractérisée.

[0213] L'origine et la répartition des échantillons sont résumées ci-dessous :

[0214] Patients : Femme – 82 (42,9%) ; Homme 109(57,1%)

[0215] Age moyen : 3,4 ans

[0216] Infection bactérienne (GRAM-), n(%) : 28 (14,6)

[0217] Infection bactérienne (GRAM+), n(%) : 24 (12,6)

[0218] Infection bactérienne probable, n(%) : 16 (8,4)

[0219] Infection virale, n(%) : 123 (64,4)

[0220] **1.2. Identification et validation des biomarqueurs**

[0221] Une première sélection de biomarqueurs transcriptomiques caractéristiques des infections virales et bactériennes a été effectuée par l'intermédiaire de la base de donnée interne de la Demanderesse. Plusieurs centaines de biomarqueurs ont ainsi été identifiés.

[0222] Pour chacun d'entre eux, plusieurs scores ont alors été attribués afin d'évaluer une multitude de critères, à savoir notamment la capacité d'expression à partir des

données de RNAseq issus de banque d'échantillons, la capacité de discrimination entre une infection virale et bactérienne à partir de données de micro-array issues des bases de données publiques, ou encore la possibilité de mettre au point des paires d'amorces pour l'amplification dans un système de PCR automatisé (FilmArray® par exemple).

- [0223] En tenant compte des différents scores obtenus pour chaque biomarqueur, un score global a été calculé afin de permettre une sélection optimale et l'identification des biomarqueurs les plus prometteurs pour l'identification de la nature de l'infection. Plusieurs dizaines de biomarqueurs ont ainsi été sélectionnés.
- [0224] Pour finalement valider les biomarqueurs identifiés, les échantillons des patients ont été divisés en deux groupes de données. Le premier groupe, dit set « TRAIN » (n=128), permet d'entraîner le modèle d'apprentissage sur les données, tandis que le second groupe, dit set « TEST » (n=63), est utilisé pour la validation indépendante des performances.
- [0225] Pour évaluer les performances individuelles des biomarqueurs, l'aire sous la courbe ROC a été calculée avec un indice de confiance à 95% (IC95%). Concernant les performances des combinaisons, des analyses ont été effectuées à l'aide de classificateurs complexes basés sur l'apprentissage automatique en utilisant la version 3.6.1 de R.
- [0226] Deux méthodes ont particulièrement été utilisées pour évaluer l'importance des variables. La première est la fonction "explain" du package FastShap qui est dérivée de la théorie des jeux. Une récompense (poids) est donnée aux biomarqueurs qui apportent le plus dans le modèle d'apprentissage automatique pour classer les patients et permettre l'identification de la nature de l'infection (virale ou bactérienne).
- [0227] La deuxième méthode est la fonction "FeatureImp" du paquet IML qui renvoie le facteur par lequel l'erreur de prédiction du modèle augmente lorsqu'une caractéristique est mélangée.
- [0228] En définitive, neuf biomarqueurs ont été retenus à l'issue de la sélection, à savoir les biomarqueurs suivants : SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8.
- [0229] Les performances ont également été évaluées et confirmées sur deux autres modèles d'apprentissage automatique, à savoir le Random Forest et la régression « Partial Least Squares-Discriminant » (PLS).

2. Résultats

2.1 BoxPlot

- [0230] L'analyse des BoxPlot révèle les surexpression/sous-expression des différents gènes cibles selon la nature de l'infection. Ainsi, lorsque l'on compare les expressions des gènes cibles entre les infections virales et bactérienne, on constate que les gènes SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP sont surexprimés lors d'une

infection bactérienne alors que les gènes SIGLEC1, ISG15 et HERC6 sont surexprimés lors d'une infection virale par rapport.

[0231] **2.2 Analyse des performances des biomarqueurs selon l'invention**

[0232] Les performances des gènes cibles de la méthode selon l'invention pour déterminer la nature virale ou bactérienne d'une infection sont présentées dans les tableaux ci-dessous. Pour chaque modèle, les performances ont été évaluée plusieurs fois et les AUC du modèle correspondent donc à la moyenne des différentes AUC obtenues.

[0233] Performances obtenues pour l'identification de la nature virale ou bactérienne de l'infection sur la base des combinaisons à 2 gènes :

[0234] [Tableaux6]

Modèle	AUC (modèle)	IC 95%			AUC (Train)	IC 95% (Train)		AUC (Test)	IC 95% (Test)	
SIGLEC1_IL1R2	0,890	0,882	0,898	0,897	0,835	0,959	0,960	0,920	1	
SIGLEC1_FAM2 0A	0,888	0,878	0,897	0,890	0,817	0,963	0,955	0,893	1	
HERC6_IL1R2	0,885	0,877	0,893	0,895	0,836	0,954	0,927	0,865	0,990	
SIGLEC1_OLAH	0,882	0,873	0,890	0,890	0,821	0,959	0,949	0,900	0,998	
HERC6_OLAH	0,876	0,867	0,885	0,886	0,819	0,953	0,941	0,889	0,993	
ISG15_IL1R2	0,874	0,866	0,882	0,885	0,824	0,945	0,933	0,865	1	
SIGLEC1_RETN	0,869	0,859	0,879	0,875	0,797	0,953	0,948	0,898	0,997	
HERC6_FAM20 A	0,866	0,856	0,876	0,874	0,802	0,945	0,925	0,838	1	
SLC1A2_OLAH	0,865	0,855	0,874	0,880	0,817	0,942	0,845	0,737	0,952	
HERC6_RETN	0,864	0,853	0,874	0,872	0,795	0,950	0,928	0,867	0,990	
SIGLEC1_SLC1 A2	0,864	0,855	0,872	0,877	0,811	0,944	0,957	0,914	0,999	
ISG15_OLAH	0,863	0,854	0,872	0,873	0,805	0,941	0,940	0,886	0,994	
SIGLEC1_MMP8	0,858	0,848	0,868	0,863	0,786	0,940	0,926	0,866	0,987	
HERC6_MMP8	0,851	0,841	0,862	0,859	0,784	0,935	0,877	0,791	0,964	
IL1R2_OLAH	0,851	0,842	0,860	0,862	0,796	0,928	0,843	0,733	0,954	

IL1R2_FAM20A	0,847	0,839	0,856	0,863	0,797	0,929	0,849	0,736	0,962
SIGLEC1_HERC6	0,847	0,837	0,857	0,854	0,778	0,930	0,946	0,896	0,995
HERC6_SLC1A2	0,842	0,833	0,851	0,857	0,787	0,926	0,902	0,820	0,984
SIGLEC1_ISG15	0,842	0,832	0,852	0,849	0,772	0,927	0,945	0,895	0,994
FAM20A_OLAH	0,839	0,829	0,849	0,852	0,782	0,922	0,871	0,776	0,965
ISG15_FAM20A	0,838	0,828	0,848	0,846	0,769	0,923	0,924	0,844	1
SLC1A2_IL1R2	0,838	0,829	0,846	0,852	0,785	0,918	0,826	0,709	0,943
ISG15_RETN	0,836	0,827	0,846	0,851	0,777	0,926	0,949	0,896	1
OLAH_MMP8	0,836	0,826	0,845	0,847	0,778	0,916	0,861	0,761	0,960
OLAH_RETN	0,834	0,824	0,844	0,850	0,780	0,921	0,848	0,738	0,958
ISG15_HERC6	0,829	0,819	0,840	0,839	0,763	0,914	0,921	0,856	0,986
IL1R2_MMP8	0,828	0,820	0,836	0,849	0,781	0,916	0,812	0,696	0,928
IL1R2_RETN	0,828	0,819	0,837	0,850	0,782	0,918	0,820	0,705	0,935
ISG15_MMP8	0,819	0,810	0,829	0,832	0,754	0,910	0,898	0,823	0,972
ISG15_SLC1A2	0,803	0,793	0,813	0,820	0,744	0,895	0,911	0,839	0,983

[0235] Performances obtenues pour l'identification de la nature virale ou bactérienne de l'infection sur la base des combinaisons à trois gènes :

[0236] [Tableaux7]

Modèle	AUC (modèle)	IC 95%		AUC (Train)	IC 95% (Train)		AUC (Test)	IC 95% (Test)	
SIGLEC1_IL1R2_FAM20A	0,896	0,888	0,905	0,909	0,846	0,973	0,963	0,912	1
HERC6_IL1R2_FAM20A	0,892	0,883	0,900	0,907	0,847	0,966	0,922	0,833	1
SIGLEC1_SLC1A2_OLA	0,892	0,883	0,900	0,912	0,857	0,968	0,951	0,904	0,998
SIGLEC1_HERC6_IL1R2	0,889	0,881	0,897	0,902	0,841	0,962	0,953	0,909	0,998
SIGLEC1_FAM20A_OLA	0,889	0,879	0,898	0,897	0,825	0,969	0,962	0,918	1
SIGLEC1_IL1R2_MM8	0,887	0,879	0,895	0,901	0,842	0,960	0,962	0,923	1
SIGLEC1_ISG15_IL1R2	0,886	0,878	0,894	0,899	0,837	0,961	0,962	0,923	1
SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2	0,886	0,878	0,894	0,908	0,853	0,964	0,964	0,927	1
SIGLEC1_IL1R2_OLA	0,885	0,877	0,894	0,901	0,840	0,963	0,960	0,918	1
SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A	0,885	0,876	0,894	0,902	0,839	0,966	0,949	0,877	1
HERC6_FAM20A_OLA	0,884	0,875	0,894	0,898	0,833	0,963	0,942	0,875	1
SIGLEC1_FAM20A_RET	0,884	0,875	0,894	0,893	0,821	0,966	0,954	0,895	1
SIGLEC1_HERC6_FAM20A	0,884	0,874	0,894	0,893	0,821	0,965	0,952	0,879	1
SIGLEC1_FAM20A_MM8	0,883	0,873	0,893	0,890	0,817	0,964	0,959	0,897	1
SIGLEC1_IL1R2_RET	0,883	0,874	0,891	0,896	0,832	0,961	0,960	0,918	1

ISG15_IL1R2_FAM20 A	0,882	0,87 4	0,89 1	0,900	0,83 8	0,961	0,926	0,844	1
SIGLEC1_ISG15_FA M20A	0,882	0,87 3	0,89 2	0,890	0,81 6	0,963	0,955	0,893	1
ISG15_HERC6_IL1R2	0,882	0,87 4	0,89 0	0,895	0,83 6	0,954	0,941	0,888	0,99 5
HERC6_IL1R2_OLAH	0,879	0,87 0	0,88 8	0,898	0,83 9	0,957	0,935	0,878	0,99 1
SIGLEC1_HERC6_OL AH	0,879	0,87 0	0,88 8	0,893	0,82 5	0,961	0,957	0,914	0,99 9
HERC6_SLC1A2_OL AH	0,879	0,87 0	0,88 8	0,902	0,84 4	0,960	0,937	0,880	0,99 3
HERC6_IL1R2_RETN	0,878	0,86 9	0,88 7	0,893	0,82 9	0,958	0,929	0,869	0,99 0
HERC6_IL1R2_MMP 8	0,877	0,86 9	0,88 6	0,896	0,83 7	0,955	0,926	0,865	0,98 8
SIGLEC1_OLAH_MM P8	0,877	0,86 8	0,88 7	0,890	0,82 2	0,958	0,954	0,910	0,99 9
SIGLEC1_ISG15_OL AH	0,876	0,86 7	0,88 5	0,890	0,82 1	0,959	0,949	0,900	0,99 8
SIGLEC1_OLAH_RE TN	0,876	0,86 6	0,88 5	0,890	0,81 9	0,961	0,945	0,890	0,99 9
HERC6_SLC1A2_IL1 R2	0,876	0,86 7	0,88 5	0,901	0,84 7	0,956	0,914	0,835	0,99 3
ISG15_SLC1A2_OLA H	0,875	0,86 6	0,88 3	0,895	0,83 5	0,954	0,922	0,854	0,98 9
HERC6_FAM20A_RE TN	0,875	0,86 4	0,88 5	0,887	0,81 6	0,958	0,939	0,861	1
HERC6_OLAH_RETN	0,874	0,86 4	0,88 4	0,889	0,81 8	0,959	0,942	0,891	0,99 3
ISG15_SLC1A2_IL1R 2	0,872	0,86 4	0,88 0	0,894	0,83 6	0,952	0,917	0,838	0,99 7
HERC6_OLAH_MMP 8	0,872	0,86 2	0,88 1	0,887	0,82 0	0,955	0,941	0,889	0,99 4

SIGLEC1_HERC6_RE TN	0,871	0,86 1	0,88 1	0,878	0,79 9	0,958	0,959	0,916	1
ISG15_IL1R2_OLAH	0,871	0,86 2	0,87 9	0,889	0,82 7	0,950	0,938	0,876	1,00 0
ISG15_HERC6_OLAH	0,870	0,86 1	0,88 0	0,885	0,81 8	0,952	0,950	0,904	0,99 6
SIGLEC1_SLC1A2_R ETN	0,870	0,86 1	0,87 9	0,893	0,82 9	0,957	0,950	0,902	0,99 8
ISG15_IL1R2_RET N	0,867	0,85 9	0,87 6	0,889	0,82 7	0,952	0,935	0,869	1
ISG15_FAM20A_OL A H	0,867	0,85 7	0,87 7	0,887	0,82 0	0,954	0,945	0,892	0,99 7
ISG15_IL1R2_MMP8	0,866	0,85 8	0,87 4	0,884	0,82 4	0,944	0,933	0,865	1,00 0
SIGLEC1_SLC1A2_M MP8	0,866	0,85 7	0,87 4	0,884	0,81 9	0,949	0,937	0,882	0,99 2
ISG15_HERC6_RET N	0,865	0,85 5	0,87 6	0,878	0,80 1	0,955	0,954	0,908	1
SIGLEC1_ISG15_RET N	0,864	0,85 4	0,87 4	0,875	0,79 8	0,952	0,953	0,907	0,99 9
HERC6_SLC1A2_FA M20A	0,864	0,85 4	0,87 4	0,886	0,82 4	0,949	0,928	0,843	1
ISG15_HERC6_FAM2 0A	0,864	0,85 4	0,87 4	0,875	0,80 3	0,947	0,930	0,845	1
HERC6_FAM20A_M MP8	0,863	0,85 3	0,87 4	0,878	0,80 8	0,949	0,927	0,845	1
SLC1A2_FAM20A_O LAH	0,863	0,85 3	0,87 2	0,884	0,82 2	0,945	0,859	0,754	0,96 3
SIGLEC1_RET N_MM P8	0,861	0,85 1	0,87 2	0,873	0,79 6	0,951	0,953	0,906	1
HERC6_SLC1A2_RE TN	0,861	0,85 1	0,87 1	0,885	0,81 8	0,953	0,933	0,866	0,99 9
SIGLEC1_HERC6_SL C1A2	0,860	0,85 2	0,86 9	0,877	0,81 0	0,944	0,954	0,908	1

SIGLEC1_ISG15_HE RC6	0,840	0,83 0	0,85 0	0,854	0,77 8	0,931	0,942	0,891	0,99 3
FAM20A_OLAH_MM P8	0,839	0,82 9	0,84 9	0,861	0,79 5	0,927	0,876	0,785	0,96 7
ISG15_SLC1A2_RET N	0,838	0,82 9	0,84 8	0,865	0,79 7	0,933	0,927	0,863	0,99 2
IL1R2_FAM20A_MM P8	0,837	0,82 9	0,84 6	0,863	0,79 8	0,928	0,854	0,745	0,96 3
ISG15_HERC6_SLC1 A2	0,836	0,82 7	0,84 5	0,859	0,79 0	0,927	0,922	0,848	0,99 5
ISG15_SLC1A2_MMP 8	0,836	0,82 7	0,84 5	0,861	0,79 2	0,931	0,896	0,817	0,97 4
ISG15_FAM20A_MM P8	0,835	0,82 5	0,84 5	0,855	0,78 0	0,930	0,929	0,854	1
IL1R2_FAM20A_RET N	0,834	0,82 5	0,84 4	0,862	0,79 6	0,928	0,847	0,733	0,96 1
SLC1A2_IL1R2_RET N	0,831	0,82 2	0,84 0	0,854	0,78 8	0,921	0,822	0,702	0,94 1
FAM20A_OLAH_RET N	0,831	0,82 1	0,84 1	0,852	0,78 2	0,922	0,872	0,777	0,96 6
OLAH_RET_N_MMP8	0,830	0,82 0	0,84 0	0,855	0,78 7	0,924	0,866	0,767	0,96 6
SLC1A2_IL1R2_MMP 8	0,829	0,82 0	0,83 7	0,851	0,78 4	0,918	0,825	0,707	0,94 3
ISG15_RET_N_MMP8	0,828	0,81 8	0,83 8	0,849	0,77 4	0,925	0,941	0,884	0,99 8
IL1R2_RET_N_MMP8	0,815	0,80 6	0,82 4	0,847	0,77 8	0,916	0,817	0,704	0,93 1

[0237] Performances obtenues pour l'identification de la nature virale ou bactérienne de l'infection sur la base des combinaisons à 4 gènes :

[0238] [Tableaux8]

Modèle	AUC (modèle)	IC 95%		AUC (Train)	IC 95% (Train)		AUC (Test)	IC 95% (Test)	
SIGLEC1, IL1R2, FAM20A, MMP8	0,902	0,893	0,910	0,917	0,858	0,976	0,961	0,900	1
SIGLEC1, HERC6, IL1R2, FAM20A	0,895	0,886	0,903	0,912	0,849	0,974	0,958	0,897	1
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, FAM20A	0,892	0,883	0,900	0,908	0,845	0,972	0,963	0,912	1
SIGLEC1, IL1R2, FAM20A, OLAH	0,892	0,883	0,900	0,910	0,847	0,973	0,963	0,912	1
SIGLEC1, IL1R2, FAM20A, RETN	0,891	0,882	0,900	0,907	0,844	0,971	0,962	0,907	1
SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, FAM20A	0,889	0,881	0,898	0,916	0,862	0,970	0,954	0,890	1
SIGLEC1, SLC1A2, FAM20A, OLAH	0,889	0,880	0,898	0,913	0,855	0,971	0,950	0,890	1
ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A	0,889	0,880	0,898	0,907	0,847	0,966	0,932	0,849	1
SIGLEC1, FAM20A, OLAH, MMP8	0,887	0,877	0,897	0,901	0,832	0,970	0,965	0,920	1

HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH	0,886	0,877	0,895	0,907	0,847	0,966	0,930	0,853	1
SIGLEC1, SLC1A2, OLAH, MMP8	0,886	0,877	0,895	0,912	0,856	0,967	0,957	0,914	0,999
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, OLAH	0,886	0,877	0,894	0,912	0,856	0,967	0,948	0,899	0,997
SIGLEC1, HERC6, FAM20A, OLAH	0,885	0,875	0,895	0,902	0,834	0,970	0,960	0,907	1
SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, OLAH	0,885	0,876	0,893	0,913	0,858	0,968	0,963	0,925	1
SIGLEC1, ISG15, FAM20A, OLAH	0,884	0,875	0,894	0,897	0,825	0,968	0,962	0,918	1
HERC6, IL1R2, FAM20A, MMP8	0,884	0,876	0,893	0,909	0,852	0,966	0,920	0,828	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, OLAH	0,884	0,875	0,894	0,912	0,856	0,968	0,952	0,907	0,997
SIGLEC1, HERC6, IL1R2, MMP8	0,884	0,875	0,892	0,903	0,844	0,962	0,964	0,927	1
HERC6, IL1R2, FAM20A, RETN	0,884	0,874	0,893	0,907	0,846	0,967	0,926	0,840	1
SIGLEC1, FAM20A, RETN, MMP8	0,883	0,873	0,893	0,900	0,829	0,970	0,958	0,896	1

SIGLEC1, HERC6, FAM20A, RETN	0,883	0,873	0,893	0,898	0,827	0,968	0,955	0,890	1
SIGLEC1, SLC1A2, OLAH, RETN	0,883	0,874	0,892	0,913	0,857	0,969	0,949	0,899	0,998
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2	0,883	0,874	0,891	0,902	0,841	0,963	0,953	0,909	0,998
SIGLEC1, FAM20A, OLAH, RETN	0,882	0,872	0,892	0,896	0,823	0,968	0,963	0,920	1
SIGLEC1, HERC6, IL1R2, OLAH	0,882	0,873	0,891	0,903	0,842	0,964	0,959	0,918	1,000
SIGLEC1, IL1R2, OLAH, MMP8	0,882	0,873	0,890	0,905	0,847	0,963	0,963	0,925	1
HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A	0,881	0,872	0,891	0,912	0,860	0,965	0,916	0,818	1
SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, MMP8	0,881	0,873	0,889	0,910	0,855	0,964	0,966	0,930	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2	0,881	0,873	0,889	0,908	0,853	0,964	0,964	0,927	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2	0,881	0,873	0,890	0,908	0,853	0,963	0,961	0,922	1
SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, RETN	0,881	0,873	0,889	0,910	0,855	0,965	0,962	0,922	1
HERC6,	0,881	0,871	0,890	0,911	0,856	0,967	0,929	0,849	1

SLC1A2, FAM20A, OLAH									
SIGLEC1, ISG15, FAM20A, RETN	0,881	0,871	0,890	0,893	0,821	0,966	0,954	0,895	1
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, MMP8	0,881	0,873	0,889	0,903	0,844	0,962	0,962	0,923	1
SIGLEC1, SLC1A2, FAM20A, MMP8	0,880	0,870	0,890	0,902	0,838	0,966	0,951	0,877	1
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, OLAH	0,880	0,872	0,888	0,902	0,841	0,963	0,961	0,920	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, FAM20A	0,880	0,871	0,889	0,901	0,837	0,965	0,949	0,877	1
SIGLEC1, HERC6, IL1R2, RETN	0,880	0,870	0,889	0,897	0,831	0,964	0,960	0,919	1
SIGLEC1, SLC1A2, FAM20A, RETN	0,880	0,870	0,889	0,902	0,838	0,966	0,948	0,875	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, FAM20A	0,880	0,870	0,889	0,901	0,837	0,964	0,954	0,881	1
HERC6, FAM20A, OLAH, RETN	0,879	0,870	0,889	0,903	0,839	0,967	0,945	0,879	1
SIGLEC1,	0,879	0,870	0,888	0,899	0,835	0,963	0,968	0,935	1

IL1R2, RETN, MMP8									
HERC6, FAM20A, OLAH, MMP8	0,879	0,869	0,889	0,899	0,835	0,963	0,942	0,875	1
ISG15, HERC6, FAM20A, OLAH	0,879	0,869	0,888	0,899	0,835	0,964	0,946	0,881	1
ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A	0,879	0,870	0,887	0,905	0,849	0,962	0,916	0,826	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, FAM20A	0,878	0,868	0,888	0,892	0,820	0,964	0,952	0,879	1
ISG15, IL1R2, FAM20A, OLAH	0,878	0,869	0,887	0,901	0,839	0,963	0,927	0,851	1
SIGLEC1, ISG15, FAM20A, MMP8	0,878	0,868	0,888	0,889	0,816	0,963	0,958	0,896	1
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, RETN	0,878	0,869	0,886	0,898	0,833	0,963	0,965	0,926	1
SIGLEC1, IL1R2, OLAH, RETN	0,878	0,869	0,887	0,898	0,833	0,963	0,960	0,918	1
SIGLEC1, HERC6, FAM20A, MMP8	0,877	0,867	0,887	0,893	0,821	0,965	0,952	0,879	1
ISG15, HERC6, FAM20A, RETN	0,875	0,865	0,885	0,895	0,827	0,964	0,942	0,867	1
ISG15, IL1R2,	0,875	0,866	0,883	0,901	0,842	0,959	0,917	0,831	1

FAM20A, MMP8									
ISG15, HERC6, IL1R2, RETN	0,874	0,865	0,884	0,896	0,832	0,960	0,948	0,898	0,997
ISG15, SLC1A2, FAM20A, OLAH	0,874	0,865	0,883	0,901	0,842	0,961	0,912	0,830	0,994
SIGLEC1, HERC6, OLAH, MMP8	0,874	0,864	0,884	0,893	0,826	0,961	0,957	0,914	0,999
ISG15, HERC6, IL1R2, MMP8	0,874	0,865	0,883	0,897	0,838	0,955	0,941	0,889	0,994
ISG15, HERC6, IL1R2, OLAH	0,874	0,865	0,883	0,899	0,838	0,959	0,943	0,893	0,994
SIGLEC1, HERC6, OLAH, RETN	0,874	0,864	0,884	0,893	0,821	0,964	0,957	0,914	0,999
ISG15, HERC6, SLC1A2, OLAH	0,874	0,864	0,883	0,902	0,844	0,960	0,940	0,886	0,995
ISG15, IL1R2, FAM20A, RETN	0,873	0,864	0,882	0,900	0,838	0,961	0,925	0,842	1
SIGLEC1, OLAH, RETN, MMP8	0,873	0,863	0,883	0,892	0,821	0,962	0,964	0,925	1
HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH	0,873	0,864	0,881	0,902	0,845	0,959	0,932	0,869	0,994
HERC6, SLC1A2, OLAH, MMP8	0,872	0,863	0,882	0,902	0,844	0,960	0,936	0,878	0,993
SIGLEC1, ISG15, HERC6, OLAH	0,872	0,863	0,881	0,891	0,822	0,960	0,954	0,911	0,998
ISG15, HERC6,	0,872	0,863	0,881	0,901	0,846	0,957	0,936	0,871	1

SLC1A2, IL1R2									
HERC6, SLC1A2, OLAH, RETN	0,872	0,862	0,881	0,903	0,844	0,962	0,935	0,874	0,995
ISG15, SLC1A2, IL1R2, OLAH	0,872	0,863	0,880	0,897	0,839	0,956	0,921	0,847	0,994
HERC6, IL1R2, OLAH, RETN	0,871	0,862	0,881	0,896	0,832	0,961	0,940	0,887	0,993
HERC6, IL1R2, OLAH, MMP8	0,871	0,862	0,880	0,897	0,838	0,956	0,935	0,877	0,992
HERC6, IL1R2, RETN, MMP8	0,871	0,862	0,881	0,893	0,828	0,958	0,930	0,867	0,994
SIGLEC1, ISG15, OLAH, MMP8	0,871	0,861	0,880	0,890	0,822	0,958	0,953	0,908	0,999
SIGLEC1, ISG15, OLAH, RETN	0,871	0,861	0,880	0,891	0,820	0,962	0,949	0,897	1
ISG15, HERC6, OLAH, RETN	0,870	0,860	0,880	0,892	0,822	0,962	0,953	0,909	0,998
HERC6, SLC1A2, IL1R2, RETN	0,869	0,860	0,879	0,899	0,841	0,958	0,915	0,839	0,992
HERC6, SLC1A2, FAM20A, RETN	0,869	0,859	0,879	0,896	0,833	0,960	0,934	0,851	1
HERC6, OLAH, RETN, MMP8	0,869	0,859	0,879	0,892	0,822	0,962	0,957	0,915	0,998
HERC6, SLC1A2, IL1R2, MMP8	0,869	0,860	0,878	0,900	0,845	0,955	0,910	0,828	0,991
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, RETN	0,868	0,858	0,877	0,893	0,827	0,960	0,955	0,910	1

ISG15, SLC1A2, OLAH, MMP8	0,868	0,858	0,877	0,894	0,835	0,954	0,922	0,856	0,988
ISG15, SLC1A2, OLAH, RETN	0,868	0,858	0,877	0,897	0,838	0,956	0,924	0,856	0,992
SIGLEC1, ISG15, HERC6, RETN	0,866	0,856	0,877	0,879	0,801	0,958	0,959	0,916	1
ISG15, SLC1A2, IL1R2, RETN	0,866	0,857	0,874	0,898	0,840	0,956	0,915	0,834	0,996
ISG15, HERC6, OLAH, MMP8	0,866	0,856	0,875	0,888	0,820	0,955	0,946	0,897	0,994
HERC6, FAM20A, RETN, MMP8	0,865	0,855	0,876	0,888	0,817	0,959	0,941	0,864	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, RETN	0,865	0,856	0,874	0,893	0,830	0,957	0,951	0,903	0,999
SIGLEC1, HERC6, RETN, MMP8	0,864	0,854	0,874	0,879	0,799	0,958	0,955	0,911	0,999
ISG15, SLC1A2, IL1R2, MMP8	0,863	0,855	0,871	0,894	0,837	0,951	0,917	0,837	0,998
ISG15, IL1R2, OLAH, MMP8	0,863	0,854	0,872	0,889	0,830	0,949	0,938	0,877	0,999
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, MMP8	0,863	0,854	0,872	0,887	0,822	0,952	0,934	0,877	0,991
HERC6, SLC1A2, FAM20A, MMP8	0,863	0,853	0,873	0,888	0,824	0,952	0,922	0,836	1
ISG15, IL1R2, OLAH, RETN	0,862	0,853	0,871	0,889	0,826	0,953	0,940	0,878	1
SIGLEC1, SLC1A2, RETN,	0,862	0,852	0,871	0,892	0,828	0,957	0,951	0,904	0,998

MMP8									
ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A	0,862	0,852	0,871	0,886	0,822	0,950	0,933	0,850	1
ISG15, HERC6, FAM20A, MMP8	0,861	0,850	0,871	0,882	0,812	0,953	0,929	0,848	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, RETN	0,860	0,851	0,870	0,886	0,819	0,954	0,940	0,877	1
ISG15, IL1R2, RETN, MMP8	0,860	0,851	0,869	0,888	0,825	0,950	0,935	0,871	0,999
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, MMP8	0,860	0,851	0,869	0,884	0,818	0,949	0,936	0,881	0,991
SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH	0,859	0,850	0,869	0,887	0,827	0,947	0,858	0,752	0,963
ISG15, FAM20A, OLAH, MMP8	0,859	0,850	0,869	0,886	0,820	0,952	0,947	0,894	0,999
SLC1A2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,859	0,849	0,869	0,890	0,832	0,949	0,873	0,777	0,969
ISG15, FAM20A, OLAH, RETN	0,859	0,849	0,868	0,887	0,819	0,955	0,945	0,891	0,998
ISG15, HERC6, RETN, MMP8	0,857	0,847	0,868	0,877	0,801	0,954	0,945	0,893	0,996
SIGLEC1, ISG15, RETN, MMP8	0,857	0,847	0,867	0,874	0,797	0,952	0,958	0,914	1
SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN	0,856	0,846	0,866	0,883	0,821	0,945	0,862	0,759	0,965
SIGLEC1,	0,854	0,846	0,863	0,880	0,814	0,946	0,950	0,901	0,999

ISG15, HERC6, SLC1A2									
ISG15, OLAH, RETN, MMP8	0,853	0,843	0,863	0,879	0,811	0,948	0,957	0,912	1
HERC6, SLC1A2, RETN, MMP8	0,853	0,843	0,863	0,882	0,814	0,950	0,923	0,853	0,993
ISG15, HERC6, SLC1A2, MMP8	0,852	0,843	0,861	0,881	0,814	0,947	0,905	0,828	0,983
SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN	0,852	0,843	0,861	0,879	0,818	0,941	0,840	0,729	0,951
SIGLEC1, ISG15, HERC6, MMP8	0,852	0,842	0,862	0,871	0,795	0,946	0,915	0,849	0,981
SLC1A2, IL1R2, OLAH, MMP8	0,852	0,843	0,861	0,879	0,818	0,940	0,850	0,745	0,955
ISG15, SLC1A2, FAM20A, RETN	0,851	0,841	0,861	0,880	0,812	0,948	0,921	0,837	1
SLC1A2, OLAH, RETN, MMP8	0,850	0,840	0,860	0,881	0,819	0,942	0,858	0,757	0,958
IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,848	0,838	0,857	0,878	0,818	0,938	0,871	0,773	0,968
ISG15, SLC1A2, FAM20A, MMP8	0,845	0,835	0,855	0,875	0,806	0,944	0,914	0,826	1
IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN	0,840	0,830	0,850	0,870	0,805	0,935	0,864	0,763	0,965
ISG15, FAM20A, RETN, MMP8	0,839	0,829	0,849	0,868	0,799	0,938	0,936	0,865	1
SLC1A2, IL1R2, FAM20A,	0,835	0,827	0,844	0,868	0,806	0,930	0,855	0,741	0,970

MMP8									
SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN	0,834	0,825	0,844	0,866	0,802	0,929	0,847	0,730	0,964
ISG15, SLC1A2, RETN, MMP8	0,832	0,823	0,842	0,865	0,796	0,934	0,921	0,851	0,990
IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,832	0,822	0,842	0,866	0,803	0,930	0,861	0,761	0,960
FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,830	0,820	0,841	0,863	0,797	0,929	0,877	0,786	0,968
IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,824	0,815	0,833	0,863	0,798	0,928	0,854	0,746	0,963
SLC1A2, IL1R2, RETN, MMP8	0,821	0,812	0,829	0,854	0,788	0,921	0,823	0,705	0,940

[0239] Performances obtenues pour l'identification de la nature virale ou bactérienne de l'infection sur la base des combinaisons à 5 gènes :

[0240] [Tableaux9]

Modèle	AUC (modèle)	IC 95%		AUC (Train)	IC 95% (Train)		AUC (Test)	IC 95% (Test)	
SIGLEC1, HERC6, IL1R2, FAM20A, MMP8	0,897	0,88 8	0,90 5	0,917	0,85 8	0,97 6	0,961	0,90 0	1
SIGLEC1, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,896	0,88 8	0,90 5	0,918	0,85 9	0,97 6	0,964	0,90 9	1
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, FAM20A, MMP8	0,896	0,88 7	0,90 4	0,915	0,85 5	0,97 4	0,961	0,90 0	1
SIGLEC1, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,894	0,88 5	0,90 3	0,917	0,85 8	0,97 6	0,961	0,90 1	1
SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, MMP8	0,893	0,88 4	0,90 2	0,922	0,87 2	0,97 2	0,957	0,88 7	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A	0,889	0,88 0	0,89 8	0,912	0,85 0	0,97 4	0,959	0,90 0	1
SIGLEC1, HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH	0,889	0,88 0	0,89 8	0,911	0,84 8	0,97 4	0,959	0,90 0	1
SIGLEC1, SLC1A2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,889	0,87 9	0,89 8	0,919	0,86 3	0,97 4	0,951	0,88 8	1
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, FAM20A, OLAH	0,887	0,87 8	0,89 5	0,908	0,84 5	0,97 2	0,963	0,91 2	1
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, FAM20A, RETN	0,886	0,87 7	0,89 5	0,906	0,84 2	0,97 1	0,962	0,90 7	1
SIGLEC1, HERC6,	0,886	0,87	0,89	0,911	0,84	0,97	0,959	0,89	1

IL1R2, FAM20A, RETN		7	5		8	3		8	
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A	0,886	0,87 6	0,89 5	0,917	0,86 4	0,97 1	0,948	0,87 5	1
SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH	0,885	0,87 7	0,89 4	0,915	0,86 0	0,97 0	0,954	0,89 3	1
SIGLEC1, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN	0,885	0,87 6	0,89 4	0,907	0,84 3	0,97 1	0,962	0,90 7	1
SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN	0,885	0,87 6	0,89 4	0,916	0,86 2	0,96 9	0,953	0,88 5	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A	0,885	0,87 6	0,89 3	0,914	0,85 9	0,96 9	0,953	0,88 8	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, FAM20A, OLAH	0,884	0,87 4	0,89 3	0,913	0,85 4	0,97 1	0,950	0,89 1	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH	0,883	0,87 4	0,89 3	0,914	0,85 7	0,97 2	0,947	0,87 4	1
SIGLEC1, HERC6, FAM20A, OLAH, MMP8	0,883	0,87 2	0,89 3	0,902	0,83 5	0,97 0	0,963	0,91 4	1
SIGLEC1, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,882	0,87 2	0,89 3	0,905	0,83 8	0,97 3	0,970	0,92 9	1
SIGLEC1, ISG15, FAM20A, OLAH, MMP8	0,882	0,87 3	0,89 2	0,902	0,83 4	0,97 0	0,963	0,91 9	1
ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH	0,882	0,87 3	0,89 2	0,906	0,84 6	0,96 6	0,935	0,85 8	1

SIGLEC1, SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN	0,882	0,873	0,892	0,913	0,854	0,972	0,950	0,890	1
ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A, MMP8	0,882	0,873	0,891	0,907	0,848	0,965	0,927	0,841	1
ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A, RETN	0,882	0,872	0,891	0,907	0,847	0,967	0,933	0,849	1
HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,881	0,872	0,890	0,908	0,851	0,965	0,932	0,851	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, FAM20A, OLAH	0,881	0,871	0,891	0,902	0,835	0,970	0,957	0,901	1
SIGLEC1, HERC6, FAM20A, RETN, MMP8	0,881	0,870	0,891	0,905	0,836	0,973	0,957	0,891	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, OLAH, MMP8	0,880	0,872	0,889	0,912	0,857	0,968	0,952	0,907	0,997
SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, OLAH, MMP8	0,880	0,872	0,889	0,912	0,858	0,967	0,966	0,931	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, OLAH	0,879	0,870	0,887	0,913	0,858	0,968	0,962	0,924	1
SIGLEC1, HERC6, FAM20A, OLAH, RETN	0,879	0,869	0,889	0,902	0,834	0,970	0,960	0,905	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, OLAH, MMP8	0,878	0,869	0,888	0,911	0,855	0,967	0,955	0,913	0,998
HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH,	0,878	0,869	0,888	0,904	0,843	0,966	0,932	0,855	1

RETN									
SIGLEC1, ISG15, HERC6, FAM20A, RETN	0,878	0,86 8	0,88 8	0,897	0,82 7	0,96 8	0,955	0,89 0	1
SIGLEC1, ISG15, FAM20A, RETN, MMP8	0,878	0,86 8	0,88 8	0,900	0,82 9	0,97 0	0,958	0,89 6	1
SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN	0,878	0,86 9	0,88 7	0,913	0,85 7	0,96 8	0,961	0,92 0	1
SIGLEC1, HERC6, IL1R2, OLAH, MMP8	0,878	0,86 9	0,88 7	0,905	0,84 6	0,96 4	0,966	0,93 1	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH	0,878	0,86 8	0,88 7	0,912	0,85 6	0,96 7	0,959	0,91 7	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, OLAH	0,878	0,86 8	0,88 7	0,910	0,85 3	0,96 6	0,950	0,90 3	0,99 7
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, MMP8	0,877	0,86 9	0,88 6	0,903	0,84 4	0,96 3	0,964	0,92 7	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A	0,877	0,86 7	0,88 7	0,912	0,85 9	0,96 4	0,922	0,82 9	1
SIGLEC1, SLC1A2, FAM20A, RETN, MMP8	0,877	0,86 7	0,88 7	0,903	0,83 9	0,96 7	0,953	0,88 2	1
HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH	0,877	0,86 8	0,88 6	0,914	0,86 1	0,96 7	0,922	0,83 5	1
SIGLEC1, ISG15, FAM20A, OLAH, RETN	0,877	0,86 7	0,88 7	0,896	0,82 5	0,96 8	0,962	0,91 9	1
SIGLEC1, ISG15,	0,877	0,86	0,88	0,914	0,85	0,97	0,950	0,90	0,99

SLC1A2, OLAH, RETN		8	6		8	0		1	9
SIGLEC1, HERC6, IL1R2, RETN, MMP8	0,877	0,86 7	0,88 6	0,901	0,83 5	0,96 6	0,970	0,93 7	1
HERC6, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,877	0,86 7	0,88 6	0,905	0,84 4	0,96 7	0,925	0,83 6	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, MMP8	0,876	0,86 8	0,88 5	0,907	0,85 2	0,96 2	0,963	0,92 5	1
SIGLEC1, SLC1A2, OLAH, RETN, MMP8	0,876	0,86 6	0,88 5	0,909	0,85 1	0,96 7	0,962	0,92 3	1
ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH	0,876	0,86 6	0,88 5	0,908	0,85 0	0,96 5	0,924	0,84 4	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, FAM20A, RETN	0,875	0,86 5	0,88 6	0,903	0,83 9	0,96 6	0,950	0,87 6	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, OLAH	0,875	0,86 6	0,88 5	0,903	0,84 2	0,96 4	0,959	0,91 8	1,00 0
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2	0,875	0,86 7	0,88 4	0,908	0,85 3	0,96 3	0,962	0,92 3	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH	0,875	0,86 6	0,88 5	0,911	0,85 5	0,96 7	0,932	0,85 2	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, MMP8	0,875	0,86 8	0,88 3	0,910	0,85 6	0,96 4	0,966	0,93 0	1
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, OLAH, MMP8	0,875	0,86 7	0,88 4	0,905	0,84 7	0,96 3	0,963	0,92 5	1

SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, FAM20A, MMP8	0,875	0,86 5	0,88 5	0,900	0,83 6	0,96 4	0,952	0,88 0	1
HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,875	0,86 6	0,88 5	0,911	0,85 6	0,96 6	0,928	0,84 6	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, RETN	0,875	0,86 7	0,88 3	0,909	0,85 4	0,96 4	0,965	0,92 7	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, FAM20A, RETN	0,875	0,86 5	0,88 5	0,902	0,83 9	0,96 6	0,948	0,87 5	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, RETN	0,875	0,86 6	0,88 4	0,909	0,85 3	0,96 5	0,960	0,91 9	1
HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN	0,875	0,86 5	0,88 4	0,912	0,85 8	0,96 6	0,918	0,82 4	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, OLAH, RETN	0,875	0,86 5	0,88 5	0,910	0,85 1	0,96 8	0,958	0,91 5	1,00 0
SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, RETN, MMP8	0,875	0,86 6	0,88 3	0,912	0,85 8	0,96 6	0,968	0,93 5	1
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, RETN, MMP8	0,874	0,86 5	0,88 3	0,901	0,83 7	0,96 4	0,971	0,93 8	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, FAM20A, MMP8	0,874	0,86 4	0,88 4	0,901	0,83 8	0,96 4	0,954	0,88 1	1
HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, MMP8	0,874	0,86 5	0,88 3	0,913	0,86 2	0,96 4	0,917	0,81 9	1
HERC6, FAM20A, OLAHA, RETN,	0,874	0,86 4	0,88 4	0,900	0,83 5	0,96 5	0,949	0,88 5	1

MMP8									
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A	0,874	0,86 4	0,88 4	0,901	0,83 8	0,96 4	0,952	0,87 9	1
HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN	0,874	0,86 4	0,88 4	0,910	0,85 4	0,96 6	0,928	0,84 7	1
ISG15, HERC6, FAM20A, OLAH, RETN	0,874	0,86 4	0,88 3	0,899	0,83 3	0,96 5	0,950	0,88 7	1
SIGLEC1, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,873	0,86 4	0,88 3	0,901	0,83 8	0,96 4	0,968	0,93 5	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, RETN	0,873	0,86 4	0,88 3	0,898	0,83 1	0,96 4	0,962	0,92 3	1
SIGLEC1, HERC6, IL1R2, OLAH, RETN	0,873	0,86 3	0,88 3	0,900	0,83 5	0,96 6	0,960	0,91 9	1
ISG15, HERC6, FAM20A, OLAH, MMP8	0,873	0,86 3	0,88 3	0,899	0,83 4	0,96 3	0,945	0,87 8	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, FAM20A, MMP8	0,872	0,86 1	0,88 2	0,891	0,81 9	0,96 3	0,952	0,88 1	1
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, OLAH, RETN	0,871	0,86 2	0,88 0	0,900	0,83 6	0,96 4	0,964	0,92 4	1
SIGLEC1, HERC6, OLAH, RETN, MMP8	0,871	0,86 1	0,88 2	0,892	0,82 0	0,96 5	0,961	0,92 2	1,00 0
ISG15, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,870	0,86 1	0,87 9	0,900	0,84 0	0,96 0	0,930	0,85 5	1
ISG15, SLC1A2,	0,869	0,86	0,87	0,906	0,85	0,96	0,916	0,82	1

IL1R2, FAM20A, RETN		0	9		0	3		6	
ISG15, HERC6, IL1R2, RETN, MMP8	0,869	0,85 9	0,87 8	0,897	0,83 3	0,96 0	0,948	0,89 5	1
ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, MMP8	0,869	0,86 0	0,87 7	0,906	0,85 2	0,96 1	0,914	0,82 2	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, OLAH, RETN	0,868	0,85 8	0,87 9	0,892	0,82 0	0,96 4	0,957	0,91 4	0,99 9
ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH	0,868	0,85 9	0,87 7	0,904	0,84 8	0,96 1	0,936	0,87 8	0,99 4
ISG15, HERC6, SLC1A2, OLAH, MMP8	0,868	0,85 8	0,87 7	0,903	0,84 5	0,96 0	0,940	0,88 6	0,99 5
ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A, RETN	0,868	0,85 8	0,87 8	0,899	0,83 5	0,96 3	0,940	0,86 0	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, OLAH, MMP8	0,868	0,85 8	0,87 7	0,891	0,82 3	0,95 9	0,954	0,91 1	0,99 8
ISG15, HERC6, SLC1A2, OLAH, RETN	0,867	0,85 8	0,87 7	0,903	0,84 4	0,96 3	0,943	0,88 8	0,99 9
SIGLEC1, ISG15, OLAH, RETN, MMP8	0,867	0,85 7	0,87 7	0,891	0,82 0	0,96 1	0,964	0,92 5	1
ISG15, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN	0,867	0,85 7	0,87 7	0,901	0,83 9	0,96 2	0,927	0,85 1	1
ISG15, SLC1A2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,867	0,85 7	0,87 7	0,901	0,84 3	0,96 0	0,921	0,84 2	0,99 9

HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN	0,867	0,85 8	0,87 6	0,904	0,84 6	0,96 1	0,932	0,86 7	0,99 6
ISG15, HERC6, IL1R2, OLAH, MMP8	0,867	0,85 7	0,87 6	0,900	0,84 0	0,95 9	0,949	0,90 2	0,99 6
ISG15, HERC6, IL1R2, OLAH, RETN	0,867	0,85 7	0,87 7	0,899	0,83 5	0,96 3	0,951	0,90 5	0,99 7
ISG15, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,866	0,85 8	0,87 5	0,901	0,84 2	0,96 0	0,921	0,83 6	1
HERC6, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,866	0,85 6	0,87 7	0,899	0,83 6	0,96 2	0,953	0,90 9	0,99 7
HERC6, SLC1A2, OLAH, RETN, MMP8	0,866	0,85 7	0,87 6	0,902	0,84 2	0,96 2	0,943	0,89 0	0,99 7
ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, RETN	0,866	0,85 7	0,87 6	0,901	0,84 3	0,95 9	0,936	0,87 1	1
HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, MMP8	0,866	0,85 7	0,87 5	0,901	0,84 4	0,95 8	0,935	0,87 4	0,99 5
ISG15, HERC6, FAM20A, RETN, MMP8	0,866	0,85 5	0,87 6	0,895	0,82 6	0,96 3	0,942	0,86 9	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, MMP8	0,865	0,85 6	0,87 4	0,901	0,84 5	0,95 6	0,932	0,86 6	0,99 7
ISG15, SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN	0,865	0,85 5	0,87 5	0,903	0,84 4	0,96 2	0,913	0,83 1	0,99 5
ISG15, HERC6, OLAH, RETN,	0,865	0,85 4	0,87 5	0,892	0,82 2	0,96 2	0,961	0,92 2	1,00 0

MMP8									
ISG15, SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN	0,864	0,85 5	0,87 3	0,899	0,84 0	0,95 7	0,921	0,84 6	0,99 5
ISG15, SLC1A2, IL1R2, OLAH, MMP8	0,863	0,85 4	0,87 2	0,896	0,83 8	0,95 4	0,926	0,85 6	0,99 7
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, RETN	0,862	0,85 3	0,87 2	0,893	0,82 6	0,96 0	0,960	0,91 6	1
HERC6, SLC1A2, IL1R2, RETN, MMP8	0,862	0,85 3	0,87 2	0,899	0,84 1	0,95 7	0,922	0,84 7	0,99 7
HERC6, SLC1A2, FAM20A, RETN, MMP8	0,861	0,85 1	0,87 1	0,896	0,83 2	0,96 0	0,936	0,85 4	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, RETN, MMP8	0,861	0,85 1	0,87 0	0,893	0,82 7	0,96 0	0,955	0,91 0	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, RETN, MMP8	0,859	0,84 9	0,87 0	0,879	0,80 0	0,95 8	0,959	0,91 6	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A, MMP8	0,859	0,84 8	0,86 9	0,890	0,82 6	0,95 5	0,925	0,84 0	1
ISG15, SLC1A2, OLAHA, RETN, MMP8	0,858	0,84 9	0,86 8	0,898	0,83 9	0,95 7	0,935	0,87 3	0,99 6
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, RETN, MMP8	0,856	0,84 7	0,86 6	0,893	0,82 9	0,95 8	0,953	0,90 6	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, MMP8	0,856	0,84 7	0,86 5	0,887	0,82 2	0,95 2	0,934	0,87 7	0,99 1
ISG15, SLC1A2,	0,856	0,84	0,86	0,897	0,84	0,95	0,918	0,83	0,99

IL1R2, RETN, MMP8		7	5		0	4		8	9
ISG15, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,855	0,84 6	0,86 5	0,892	0,83 0	0,95 4	0,943	0,88 6	1
ISG15, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,854	0,84 4	0,86 5	0,891	0,82 6	0,95 6	0,950	0,89 9	1
SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,854	0,84 5	0,86 4	0,891	0,83 5	0,94 7	0,877	0,78 2	0,97 3
ISG15, HERC6, SLC1A2, RETN, MMP8	0,853	0,84 3	0,86 3	0,886	0,81 8	0,95 4	0,935	0,87 0	0,99 9
SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN	0,852	0,84 3	0,86 2	0,884	0,82 3	0,94 5	0,862	0,75 9	0,96 5
SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,850	0,84 0	0,86 0	0,891	0,83 3	0,94 9	0,874	0,77 8	0,97 0
SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,844	0,83 5	0,85 3	0,879	0,81 8	0,93 9	0,852	0,74 6	0,95 8
ISG15, SLC1A2, FAM20A, RETN, MMP8	0,842	0,83 2	0,85 3	0,881	0,81 3	0,94 9	0,918	0,83 4	1
IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,837	0,82 7	0,84 6	0,877	0,81 6	0,93 8	0,871	0,77 3	0,96 8
SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,827	0,81 8	0,83 6	0,869	0,80 7	0,93 1	0,857	0,74 2	0,97 1

[0241] Performances obtenues pour l'identification de la nature virale ou bactérienne de l'infection sur la base des combinaisons à 6 gènes :

[0242] [Tableaux10]

Modèle	AUC (modèle)	IC 95%		AUC (Train)	IC 95% (Train)		AUC (Test)	IC 95% (Test)	
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,891	0,883	0,900	0,916	0,857	0,974	0,964	0,909	1
SIGLEC1, HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,891	0,882	0,900	0,918	0,859	0,976	0,964	0,909	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A, MMP8	0,891	0,882	0,900	0,915	0,855	0,974	0,962	0,903	1
SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,888	0,879	0,897	0,922	0,872	0,972	0,957	0,890	1
SIGLEC1, HERC6, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,888	0,878	0,897	0,918	0,859	0,976	0,960	0,898	1
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,888	0,879	0,896	0,915	0,855	0,975	0,962	0,902	1
SIGLEC1, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,887	0,878	0,897	0,918	0,860	0,977	0,963	0,909	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2,	0,887	0,879	0,896	0,924	0,877	0,972	0,958	0,890	1

IL1R2, FAM20A, MMP8									
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, MMP8	0,887	0,878	0,897	0,923	0,873	0,973	0,959	0,893	1
SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,886	0,876	0,895	0,922	0,872	0,973	0,957	0,887	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,884	0,874	0,893	0,916	0,860	0,971	0,951	0,889	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH	0,883	0,874	0,893	0,911	0,849	0,974	0,958	0,899	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,882	0,872	0,892	0,918	0,863	0,973	0,951	0,883	1
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN	0,881	0,872	0,890	0,906	0,841	0,970	0,963	0,910	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH	0,881	0,871	0,890	0,919	0,865	0,972	0,947	0,874	1
SIGLEC1,	0,880	0,871	0,889	0,916	0,863	0,970	0,957	0,896	1

SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN									
SIGLEC1, SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,880	0,870	0,890	0,916	0,858	0,973	0,948	0,879	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH	0,880	0,871	0,889	0,915	0,861	0,970	0,954	0,893	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A, RETN	0,880	0,870	0,889	0,910	0,848	0,972	0,959	0,898	1
SIGLEC1, HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN	0,880	0,870	0,889	0,910	0,846	0,973	0,960	0,901	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A	0,879	0,870	0,889	0,919	0,866	0,972	0,949	0,876	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN	0,879	0,870	0,888	0,915	0,862	0,969	0,953	0,885	1
SIGLEC1, HERC6, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,878	0,868	0,889	0,909	0,842	0,975	0,963	0,910	1

SIGLEC1, ISG15, HERC6, FAM20A, OLAH, MMP8	0,878	0,868	0,888	0,903	0,835	0,970	0,964	0,916	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH	0,878	0,868	0,888	0,914	0,857	0,970	0,946	0,872	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN	0,878	0,868	0,887	0,918	0,865	0,971	0,948	0,875	1
SIGLEC1, ISG15, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,877	0,867	0,887	0,904	0,837	0,972	0,970	0,929	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN	0,877	0,867	0,886	0,914	0,856	0,971	0,949	0,887	1
ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,876	0,867	0,886	0,908	0,850	0,966	0,935	0,855	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, FAM20A, RETN, MMP8	0,875	0,865	0,886	0,904	0,835	0,972	0,957	0,891	1
ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,875	0,866	0,885	0,910	0,850	0,969	0,932	0,848	1
SIGLEC1,	0,875	0,864	0,885	0,914	0,856	0,971	0,947	0,874	1

HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN									
ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN	0,874	0,865	0,884	0,906	0,845	0,967	0,937	0,862	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, FAM20A, OLAH, RETN	0,874	0,864	0,884	0,900	0,833	0,968	0,958	0,902	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, OLAH, MMP8	0,874	0,866	0,883	0,913	0,859	0,966	0,965	0,929	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, MMP8	0,874	0,864	0,883	0,911	0,857	0,966	0,965	0,929	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, OLAH, MMP8	0,873	0,863	0,882	0,910	0,853	0,966	0,951	0,905	0,997
HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,873	0,863	0,883	0,909	0,850	0,968	0,939	0,862	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, FAM20A, RETN, MMP8	0,873	0,863	0,883	0,904	0,840	0,968	0,953	0,880	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A,	0,873	0,863	0,883	0,911	0,857	0,966	0,926	0,842	1

OLAH									
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH	0,872	0,863	0,881	0,912	0,857	0,966	0,957	0,914	0,999
SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,872	0,862	0,881	0,914	0,859	0,968	0,968	0,935	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, FAM20A, RETN, MMP8	0,872	0,862	0,882	0,903	0,840	0,967	0,953	0,882	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN	0,872	0,863	0,881	0,913	0,857	0,968	0,961	0,920	1
HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,872	0,862	0,881	0,912	0,861	0,964	0,921	0,830	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A, RETN	0,871	0,861	0,881	0,901	0,838	0,965	0,950	0,876	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN	0,871	0,861	0,881	0,912	0,858	0,966	0,926	0,837	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, RETN, MMP8	0,871	0,861	0,880	0,901	0,836	0,966	0,970	0,937	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2,	0,871	0,861	0,880	0,910	0,852	0,968	0,959	0,917	1,000

OLAH, RETN, MMP8									
SIGLEC1, HERC6, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,871	0,861	0,881	0,901	0,836	0,965	0,968	0,935	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, OLAH, MMP8	0,871	0,861	0,880	0,904	0,845	0,963	0,964	0,927	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, OLAH, RETN, MMP8	0,871	0,860	0,881	0,909	0,850	0,968	0,964	0,927	1
HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN	0,870	0,860	0,880	0,913	0,859	0,967	0,922	0,834	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, MMP8	0,870	0,860	0,880	0,915	0,864	0,966	0,921	0,824	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, MMP8	0,870	0,861	0,878	0,907	0,852	0,962	0,963	0,925	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN	0,870	0,860	0,880	0,914	0,860	0,969	0,959	0,917	1
ISG15, HERC6, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,869	0,859	0,880	0,903	0,838	0,968	0,951	0,888	1
SIGLEC1,	0,869	0,859	0,879	0,909	0,850	0,967	0,954	0,910	0,999

ISG15, HERC6, SLC1A2, OLAH, RETN									
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, RETN, MMP8	0,869	0,860	0,879	0,909	0,854	0,965	0,971	0,939	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN	0,869	0,859	0,879	0,911	0,855	0,968	0,932	0,851	1
HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,869	0,859	0,879	0,911	0,854	0,967	0,934	0,855	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A, MMP8	0,869	0,859	0,879	0,900	0,838	0,963	0,952	0,879	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,869	0,859	0,879	0,912	0,857	0,966	0,929	0,847	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, RETN, MMP8	0,868	0,860	0,877	0,912	0,858	0,966	0,970	0,937	1
HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,868	0,859	0,878	0,913	0,860	0,966	0,924	0,831	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2,	0,868	0,859	0,877	0,909	0,853	0,965	0,960	0,919	1

RETN									
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,868	0,858	0,877	0,902	0,839	0,965	0,970	0,937	1
ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,867	0,858	0,876	0,910	0,856	0,964	0,923	0,840	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, OLAH, RETN	0,866	0,856	0,876	0,900	0,835	0,966	0,959	0,918	1,000
ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN	0,866	0,857	0,876	0,908	0,851	0,965	0,924	0,844	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, OLAH, RETN, MMP8	0,865	0,854	0,875	0,892	0,819	0,964	0,961	0,922	1,000
ISG15, HERC6, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,862	0,852	0,872	0,900	0,837	0,964	0,961	0,922	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN	0,861	0,852	0,871	0,907	0,851	0,964	0,941	0,884	0,999
ISG15, HERC6, SLC1A2, OLAH, RETN, MMP8	0,861	0,851	0,871	0,905	0,846	0,964	0,952	0,905	0,999
ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, MMP8	0,861	0,852	0,870	0,904	0,848	0,961	0,940	0,885	0,996
HERC6,	0,861	0,851	0,870	0,904	0,846	0,962	0,939	0,881	0,997

SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8										
ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,860	0,851	0,869	0,906	0,851	0,961	0,916	0,826	1	
ISG15, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,860	0,851	0,870	0,901	0,842	0,961	0,935	0,864	1	
ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A, RETN, MMP8	0,860	0,850	0,870	0,900	0,836	0,965	0,940	0,862	1	
ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, RETN, MMP8	0,859	0,849	0,868	0,902	0,845	0,959	0,942	0,881	1	
ISG15, SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,859	0,849	0,869	0,904	0,848	0,961	0,923	0,847	0,999	
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, RETN, MMP8	0,855	0,845	0,865	0,893	0,826	0,960	0,960	0,916	1	
ISG15, SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,854	0,845	0,864	0,900	0,843	0,958	0,930	0,862	0,999	
SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,846	0,836	0,855	0,891	0,835	0,947	0,876	0,780	0,972	

[0243] Performances obtenues pour l'identification de la nature virale ou bactérienne de l'infection sur la base des combinaisons à 7 gènes :

[0244] [Tableaux11]

Modèle	AUC (modèle)	IC 95%		AUC (Train)	IC 95% (Train)		AUC (Test)	IC 95% (Test)	
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,885	0,876	0,895	0,916	0,858	0,974	0,964	0,909	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,883	0,874	0,892	0,924	0,875	0,973	0,958	0,892	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,883	0,873	0,892	0,922	0,872	0,972	0,960	0,898	1
SIGLEC1, ISG15, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,882	0,873	0,892	0,915	0,855	0,975	0,965	0,911	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,882	0,873	0,891	0,915	0,855	0,975	0,961	0,900	1
SIGLEC1, HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,881	0,871	0,891	0,918	0,859	0,976	0,965	0,911	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, MMP8	0,881	0,871	0,890	0,924	0,876	0,972	0,959	0,893	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,880	0,871	0,889	0,924	0,875	0,973	0,955	0,885	1

SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,879	0,870	0,889	0,923	0,872	0,973	0,958	0,892	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,878	0,869	0,888	0,922	0,872	0,973	0,957	0,889	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,877	0,867	0,887	0,919	0,865	0,973	0,947	0,876	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,876	0,866	0,886	0,915	0,858	0,972	0,949	0,882	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN	0,875	0,865	0,884	0,918	0,865	0,970	0,955	0,894	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,875	0,864	0,885	0,917	0,860	0,974	0,949	0,877	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN	0,874	0,865	0,884	0,908	0,845	0,971	0,960	0,901	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH	0,874	0,864	0,884	0,917	0,863	0,971	0,948	0,875	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,874	0,863	0,884	0,907	0,840	0,975	0,962	0,910	1

SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN	0,873	0,862	0,883	0,918	0,864	0,971	0,947	0,874	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN	0,872	0,861	0,882	0,918	0,866	0,970	0,950	0,878	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN	0,870	0,859	0,880	0,912	0,855	0,970	0,945	0,871	1
ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,869	0,859	0,879	0,909	0,850	0,969	0,939	0,863	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A, RETN, MMP8	0,867	0,857	0,878	0,904	0,840	0,968	0,953	0,880	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, MMP8	0,867	0,858	0,876	0,912	0,859	0,966	0,963	0,926	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,866	0,857	0,875	0,912	0,857	0,967	0,966	0,931	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,866	0,856	0,875	0,917	0,864	0,970	0,927	0,838	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,866	0,856	0,875	0,915	0,865	0,966	0,926	0,839	1

SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,865	0,856	0,875	0,913	0,858	0,968	0,967	0,933	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN	0,865	0,855	0,876	0,913	0,858	0,968	0,926	0,840	1
HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,865	0,855	0,875	0,914	0,862	0,967	0,925	0,838	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,864	0,855	0,874	0,901	0,836	0,965	0,968	0,935	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, OLAH, RETN, MMP8	0,864	0,854	0,874	0,910	0,850	0,969	0,958	0,916	0,999
ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,864	0,854	0,874	0,911	0,854	0,968	0,935	0,856	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN	0,864	0,854	0,874	0,915	0,860	0,969	0,959	0,917	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, RETN, MMP8	0,863	0,854	0,872	0,909	0,853	0,965	0,970	0,937	1
ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,858	0,848	0,867	0,911	0,857	0,964	0,923	0,842	1

ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,855	0,845	0,864	0,908	0,853	0,964	0,951	0,902	1
--	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	---

[0245] Performances obtenues pour l'identification de la nature virale ou bactérienne de l'infection sur la base des combinaisons à 8 gènes :

[0246] [Tableaux12]

Modèle	AUC (modèle)	IC 95%		AUC (Train)	IC 95% (Train)		AUC (Test)	IC 95% (Test)	
SIGLEC1, ISG15, HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,877	0,868	0,887	0,916	0,857	0,976	0,965	0,911	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, MMP8	0,876	0,867	0,886	0,924	0,876	0,973	0,959	0,895	1
SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,875	0,865	0,884	0,923	0,874	0,973	0,957	0,890	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN, MMP8	0,873	0,864	0,883	0,925	0,876	0,974	0,955	0,885	1
SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,872	0,862	0,883	0,923	0,872	0,973	0,958	0,892	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,870	0,859	0,880	0,918	0,862	0,974	0,948	0,875	1
SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN	0,866	0,856	0,876	0,918	0,865	0,971	0,948	0,875	1
ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN, MMP8	0,860	0,850	0,870	0,916	0,865	0,968	0,928	0,843	1

SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN, MMP8	0,860	0,850	0,869	0,912	0,856	0,968	0,965	0,929	1
---	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	---

[0247] Performances obtenues pour l'identification de la nature virale ou bactérienne de l'infection sur la base des combinaisons à 9 gènes :

[0248] [Tableaux13]

Modèle	AUC (modèle)	IC 95%		AUC (Train)	IC 95%		AUC (Test)	IC 95%	
SIGLEC1 ISG15 HERC6 SLC1A2 IL1R2 FAM20A OLAH RETN MMP8	0,869	0,859	0,879	0,923	0,873	0,972	0,957	0,890	1

[0249] Performances obtenues pour l'identification de la nature virale ou bactérienne de l'infection sur la base des combinaisons des neuf gènes cibles et des gènes additionnels:

[0250] [Tableaux14]

Modèle	AUC (modèle)	IC 95%		AUC (Train)	IC 95%		AUC (Test)	IC 95%	
SIGLEC1 ISG15 HERC6 SLC1A2 IL1R2 FAM20A OLAH RETN MMP8 RSAD2, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI44L, PI3, EBI3, ADGRE1 et S100P	0,814	0,797	0,831	0,959	0,925	0,993	0,928	0,861	0,995

[0251] Ainsi, les signatures transcriptomiques selon l'invention permettent de déterminer la nature virale ou bactérienne d'une infection chez un patient infecté avec un niveau robuste de performance car les AUC obtenues sur le set TEST sont généralement égales ou supérieures aux AUC obtenues sur le set TRAIN.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [0252] Takeuchi O, Akira S (2010), “Pattern recognition receptors and inflammation”; *Cell* 140 (6):805–820.
- [0253] Ramilo O, Mejías A (2009), “Shifting the paradigm: Host gene signatures for diagnosis of infectious diseases”; *Cell Host Microbe* 6(3):199–200.
- [0254] Fauci, A. S et al. (2014), “The perpetual challenge of antimicrobial resistance”; *JAMA* 311, 1853–1854.
- [0255] Hu et al. (2013), “Gene expression profiles in febrile children with defined viral and bacterial infection”; *PNAS* 12792-12797, vol.110, no. 31.
- [0256] Eric D. Brown et al. (2016), « Antibacterial drug discovery in the resistance era » - Review – doi :10.1038/nature17042.
- [0257] Mark A. Poritz et al. (2011), « FilmArray, an automated Nested Multiplex PCR System for Multi-Pathogen Detection: development and application to respiratory tract infection”, *PLoS ONE* 6(10):e26047.

Revendications

- [Revendication 1] Méthode *in vitro* ou *ex vivo* pour déterminer la nature virale ou bactérienne d'une infection à partir d'un échantillon biologique d'un sujet infecté, ou susceptible d'être infecté, comprenant les étapes suivantes :
- (a) mesure de l'expression au niveau ARNm d'au moins deux gènes choisis parmi les gènes cibles SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8,
- (b) comparaison des expressions mesurées à l'étape (a) avec des valeurs d'expression de références desdits gènes cibles, lesdites valeurs d'expressions de référence correspondant soit à l'expression respective desdits gènes cibles dans un échantillon biologique de référence obtenu chez un sujet ayant une infection virale, soit à l'expression respectives desdits gènes cibles dans un échantillon biologique de référence obtenu chez un sujet ayant une infection bactérienne, et
- (c) conclusion quant à la nature virale ou bactérienne de l'infection sur la base des résultats de comparaison.
- [Revendication 2] Méthode selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend en la mesure d'au moins un gène cible choisi parmi SIGLEC1, ISG15 et HERC6, et d'au moins un autre gène cible choisi parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.
- [Revendication 3] Méthode selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression du gène cible SIGLEC1 et d'au moins un autre gène cible choisi parmi ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, de préférence parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN, et de préférence encore parmi IL1R2, OLAH et FAM20A.
- [Revendication 4] Méthode selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression du gène cible HERC6 et d'au moins un autre gène cible choisi parmi SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8, de préférence parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN, de préférence encore parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH et FAM20A.
- [Revendication 5] Méthode selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression d'une combinaison de deux gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes : SIGLEC1_IL1R2 ; SIGLEC1_FAM20A ; HERC6_IL1R2 ; SIGLEC1_OLAH ; HERC6_OLAH ; ISG15_IL1R2 ; SIGLEC1_RETN ;

HERC6_FAM20A ; SLC1A2_OLAH ; HERC6_RETN ;
 SIGLEC1_SLC1A2 ; ISG15_OLAH ; SIGLEC1_MMP8 ;
 HERC6_MMP8 ; IL1R2_OLAH ; IL1R2_FAM20A ;
 SIGLEC1_HERC6 ; HERC6_SLC1A2 ; SIGLEC1_ISG15 ;
 FAM20A_OLAH ; ISG15_FAM20A ; SLC1A2_IL1R2 ;
 ISG15_RETN ; OLAH_MMP8 ; OLAH_RETN ; ISG15_HERC6 ;
 IL1R2_MMP8 ; IL1R2_RETN ; ISG15_MMP8 et ISG15_SLC1A2, et
 de préférence choisie parmi les combinaisons de gènes suivantes :
 SIGLEC1_IL1R2 ; SIGLEC1_FAM20A ; HERC6_IL1R2 ;
 SIGLEC1_OLAH et HERC6_OLAH.

- [Revendication 6] Méthode selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression de trois gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8, et de préférence parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, et OLAH.
- [Revendication 7] Méthode selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure d'au moins un gène cible choisi parmi SIGLEC1, ISG15 et HERC6, et d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN et MMP8, et de préférence IL1R2, OLAH et FAM20A.
- [Revendication 8] Méthode selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et IL1R2, et d'au moins un autre gène cible choisi parmi ISG15, HERC6, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, et de préférence choisi parmi SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.
- [Revendication 9] Méthode selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression d'une combinaison de trois gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes
 SIGLEC1_IL1R2_FAM20A, HERC6_IL1R2_FAM20A,
 SIGLEC1_SLC1A2_OLAH, SIGLEC1_HERC6_IL1R2,
 SIGLEC1_FAM20A_OLAH, SIGLEC1_IL1R2_MMP8,
 SIGLEC1_ISG15_IL1R2, SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2,
 SIGLEC1_IL1R2_OLAH, SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A et
 HERC6_FAM20A_OLAH, et de préférence encore parmi
 SIGLEC1_IL1R2_FAM20A, HERC6_IL1R2_FAM20A et
 SIGLEC1_SLC1A2_OLAH.
- [Revendication 10] Méthode selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression de quatre gènes cibles choisis parmi

SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8, et de préférence parmi SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, et MMP8.

- [Revendication 11] Méthode selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15 et HERC6, et d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8, et de préférence IL1R2, OLAH et FAM20A.
- [Revendication 12] Méthode selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression du gène cible SIGLEC1 et d'au moins trois gènes cibles choisis parmi SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN.
- [Revendication 13] Méthode selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression d'une combinaison de quatre gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes :
- SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_MMP8,
 SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A,
 SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A,
 SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_OLAH,
 SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_RETN,
 SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A,
 SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A_OLAH,
 ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A,
 SIGLEC1_FAM20A_OLAH_MMP8, et
 HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH.
- [Revendication 14] Méthode selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression de cinq gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8, et de préférence parmi SIGLEC1, HERC6, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8.
- [Revendication 15] Méthode selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression d'au moins deux gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15 et HERC6 et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi IL1R2, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.
- [Revendication 16] Méthode selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et MMP8 et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi HERC6,

ISG15, SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et IL1R2, de préférence parmi OLAH, SLC1A2, FAM20A et IL1R2.

- [Revendication 17] Méthode selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression d'une combinaison de cinq gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes :
- SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_MMP8
 - SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8
 - SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_MMP8
 - SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8
 - SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_MMP8
 - SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A
 - SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH
 - SIGLEC1_SLC1A2_FAM20A_OLAH_MMP8, et
 - SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_OLAH.
- [Revendication 18] Méthode selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression de six gènes cibles choisis parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8.
- [Revendication 19] Méthode selon la revendication 18, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression des gènes cibles SIGLEC1 et MMP8, et d'au moins quatre autres gènes cibles choisis parmi HERC6, ISG15, IL1R2, SLC1A2, OLAH, FAM20A et RETN.
- [Revendication 20] Méthode selon la revendication 18, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression gènes cibles SIGLEC1, FAM20A et MMP8 et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi ISG15, HERC6, IL1R2, SLC1A2, OLAH, et RETN.
- [Revendication 21] Méthode selon la revendication 18, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression gènes cibles SIGLEC1, ISG15 et SLC1A2, et d'au moins trois autres gènes cibles choisis parmi HERC6, IL1R2, OLAH, FAM20A, MMP8 et RETN.
- [Revendication 22] Méthode selon la revendication 18, caractérisée en ce que l'étape (a) comprend la mesure de l'expression d'une combinaison de six gènes cibles choisie parmi les combinaisons suivantes :
- SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
 - SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
 - SIGLEC1_ISG15_HERC6_IL1R2_FAM20A_MMP8 ;
 - SIGLEC1_SLC1A2_IL1R2_FAM20A_OLAH_MMP8 ;
 - SIGLEC1_HERC6_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ;

- SIGLEC1_ISG15_IL1R2_FAM20A_RETN_MMP8 ; et
- SIGLEC1_IL1R2_FAM20A_OLAH_RETN_MMP8

[Revendication 23]

Méthode selon l'une des revendications 1 à 22, caractérisée en ce que la valeur d'expression de référence des gènes cibles correspond à l'expression respectives desdits gènes cibles dans un échantillon biologique de référence obtenu chez un sujet ayant une infection bactérienne et en ce qu'il est conclu à une infection de nature virale lorsque les résultats de comparaison d'expression des gènes cibles mettent en évidence au moins deux variations choisies parmi les variations suivantes :

- une surexpression de SIGLEC1,
- une surexpression de ISG15,
- une surexpression de HERC6,
- une sous expression de SLC1A2,
- une sous expression de IL1R2,
- une sous expression de FAM20A,
- une sous expression de OLAH,
- une sous expression de RETN, et
- une sous expression de MMP8.

[Revendication 24]

Méthode selon l'une des revendications 1 à 22, caractérisée en ce que la valeur d'expression de référence desdits gènes cibles correspond à l'expression respectives desdits gènes cibles dans un échantillon biologique de référence obtenu chez un sujet ayant une infection virale et en ce qu'il est conclu à une infection de nature bactérienne lorsque les résultats de comparaison d'expression des gènes cibles mettent en évidence au moins deux variations d'expression choisies parmi les variations suivantes :

- une sous expression de SIGLEC1,
- une sous expression de ISG15,
- une sous expression de HERC6,
- une surexpression de SLC1A2,
- une surexpression de IL1R2,
- une surexpression de FAM20A,
- une surexpression de OLAH,
- une surexpression de RETN, et
- une surexpression de MMP8.

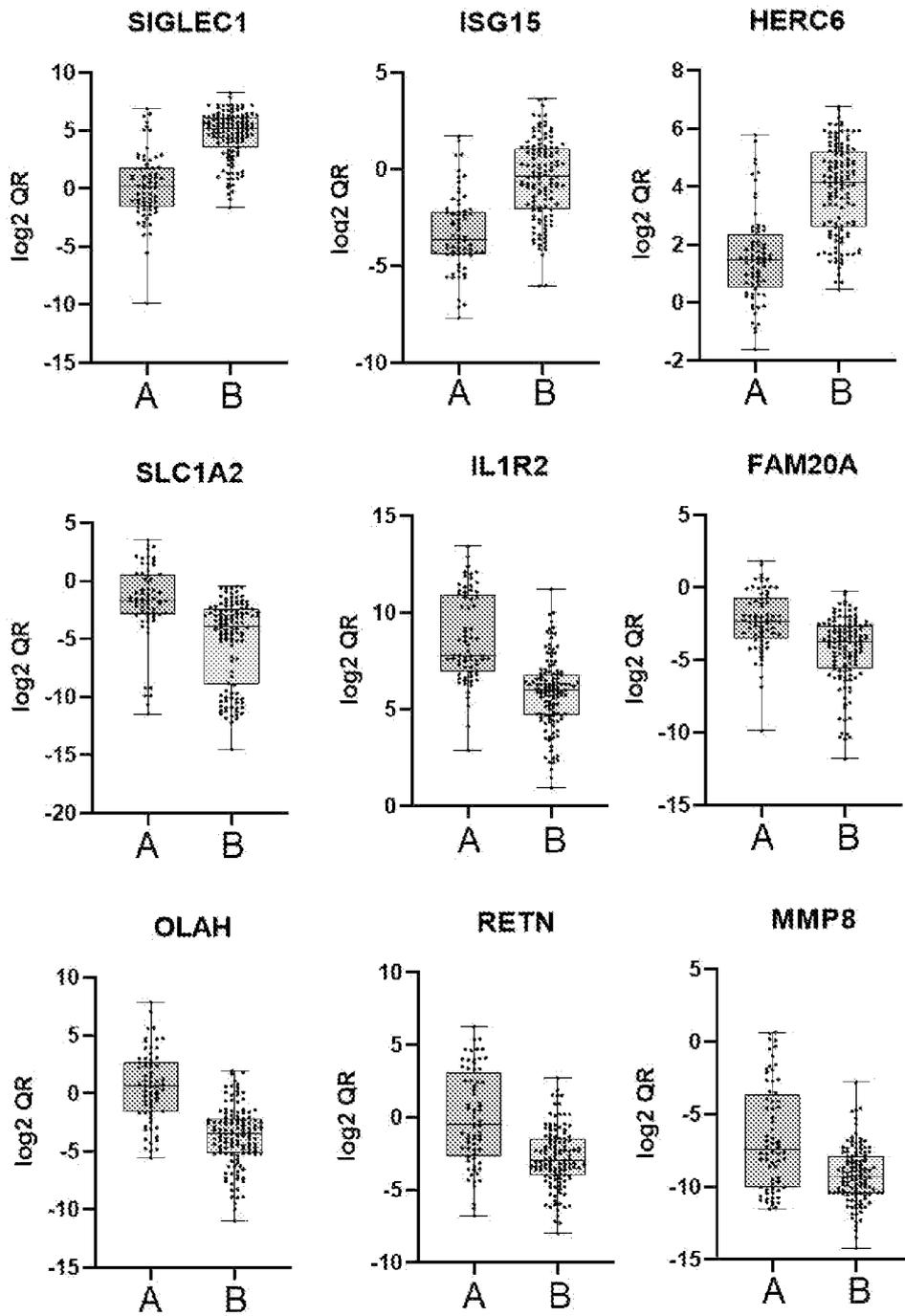
[Revendication 25]

Méthode selon l'une des revendications 1 à 24, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre une étape (a') de mesure de l'expression d'au

moins un gène cible additionnel choisi parmi RSAD2, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI44L, PI3, EBI3, ADGRE1 et S100P, une étape (b') de comparaison des expressions mesurées à l'étape (a') avec des valeurs d'expression de références desdits gènes cibles additionnels, lesdites valeurs de références correspondant soit à l'expression respective desdits gènes cibles additionnels dans un échantillon biologique de référence obtenu chez un sujet ayant une infection virale, soit à l'expression respective desdits gènes cibles additionnels dans un échantillon biologique de référence obtenu chez un sujet ayant une infection bactérienne.

- .
- [Revendication 26] Méthode selon l'une des revendications 1 à 25, caractérisée en ce que la mesure de la variation d'expression est réalisée par amplification via une RT-PCR, de préférence une RT-PCR quantitative, ou une PCR nichée.
- [Revendication 27] Méthode selon l'une des revendications 1 à 26, caractérisée en ce que l'expression est normalisée par rapport à l'expression d'un ou plusieurs gènes de ménage, de préférence choisis parmi DECR1, HPRT1, PPIB, GAPDH, et ACTB.
- [Revendication 28] Méthode selon l'une des revendications 1 à 27, caractérisée en ce que l'échantillon biologique est issu d'un enfant, de préférence un enfant de moins de 4 ans, et de préférence encore un enfant de moins de 2 ans.
- [Revendication 29] Méthode selon l'une des revendications 1 à 28, caractérisée en ce que l'échantillon biologique est un échantillon de sang, de préférence un échantillon de sang total.
- [Revendication 30] Kit pour la mesure *in vitro* ou *ex vivo* dans un échantillon biologique de l'expression génique au niveau ARNm, ledit kit comprenant des moyens de détermination de la variation du niveau d'expression d'au moins deux gènes choisis parmi SIGLEC1, ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, TIMP4, FAM20A, OLAH, RETN et MMP8, lesdits moyens étant des amorces ou des sondes.
- [Revendication 31] Utilisation du kit selon la revendication 30 pour déterminer la nature virale ou bactérienne d'une infection à partir d'un échantillon biologique d'un sujet.

[Fig. 1]





**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement national

FA 913413

FR 2208298

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 8 821 876 B2 (GINSBURG GEOFFREY S [US]; LUCAS LTD JOSEPH [US] ET AL.) 2 septembre 2014 (2014-09-02)	1, 3, 5, 23-29, 31	C12Q1/6888 C12Q1/04 C12Q1/70
	Y * revendications 1, 7 *		
A	* abrégé * * le document en entier * -----	2, 6-13 14-22	C12Q1/686
X	US 2010/143372 A1 (YAO YIHONG [US] ET AL) 10 juin 2010 (2010-06-10) * alinéas [0427] - [0440] * * abrégé * * le document en entier * -----	30	
Y	WO 2021/205461 A1 (MEMED DIAGNOSTICS LTD [IL]) 14 octobre 2021 (2021-10-14)	2, 6-13	
A	* page 1, lignes 15-16 * * revendication 21 * * page 15, lignes 8-9 * * page 61, lignes 27-28 * * page 20, lignes 5-8 * * abrégé * * le document en entier * -----	14-22	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C12Q
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
6 juin 2023		Helliot, Bertrand	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 913413

FR 2208298

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

1. revendications: 3 (complètement); 1, 2, 5-31 (en partie)

Methode in vitro ou ex vivo pour determiner la nature virale ou bac-
terienne d'une infection a partir d'un echantillon biologique d'un sujet infecte, ou susceptible d'etre infecte, caracterisee en ce que l'etape (a) comprend la mesure de l'expression du gene cible SIGLEC1 et d'au moins un autre gene cible choisi parmi ISG15, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.

2. revendications: 1, 2, 5-31 (toutes en partie)

Methode in vitro ou ex vivo pour determiner la nature virale ou bac-
terienne d'une infection a partir d'un echantillon biologique d'un sujet infecte, ou susceptible d'etre infecte, caracterisee en ce que l'etape (a) comprend la mesure de l'expression du gene cible ISG15 et d'au moins un autre gene cible choisi parmi SIGLEC1, HERC6, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.

3. revendications: 4 (complètement); 1, 2, 5-31 (en partie)

Methode in vitro ou ex vivo pour determiner la nature virale ou bac-
terienne d'une infection a partir d'un echantillon biologique d'un sujet infecte, ou susceptible d'etre infecte, caracterisee en ce que l'etape (a) comprend la mesure de l'expression du gene cible HERC6 et d'au moins un autre gene cible choisi parmi SIGLEC1, ISG15, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.

4. revendications: 1, 2, 5-31 (toutes en partie)

Methode in vitro ou ex vivo pour determiner la nature virale ou bac-
terienne d'une infection a partir d'un echantillon biologique d'un sujet infecte, ou susceptible d'etre infecte, caracterisee en ce

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 913413

FR 2208298

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

que l'etape (a)
comprend la mesure de l'expression du gene cible SLC1A2 et
d'au
moins un autre gene cible choisi parmi ISG15, HERC6,
SIGLEC1,
IL1R2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.

5. revendications: 1, 2, 5-31(toutes en partie)

Methode in vitro ou ex vivo pour determiner la nature virale
ou bac-
terienne d'une infection a partir d'un echantillon
biologique d'un sujet
infecte, ou susceptible d'etre infecte, caracterisee en ce
que l'etape (a)
comprend la mesure de l'expression du gene cible IL1R2 et
d'au
moins un autre gene cible choisi parmi ISG15, HERC6,
SIGLEC1,
SLC1A2, OLAH, FAM20A, RETN et MMP8.

6. revendications: 1, 2, 5-31(toutes en partie)

Methode in vitro ou ex vivo pour determiner la nature virale
ou bac-
terienne d'une infection a partir d'un echantillon
biologique d'un sujet
infecte, ou susceptible d'etre infecte, caracterisee en ce
que l'etape (a)
comprend la mesure de l'expression du gene cible OLAH et
d'au
moins un autre gene cible choisi parmi ISG15, HERC6,
SIGLEC1,
SLC1A2, IL1R2, FAM20A, RETN et MMP8.

7. revendications: 1, 2, 5-31(toutes en partie)

Methode in vitro ou ex vivo pour determiner la nature virale
ou bac-
terienne d'une infection a partir d'un echantillon
biologique d'un sujet
infecte, ou susceptible d'etre infecte, caracterisee en ce
que l'etape (a)
comprend la mesure de l'expression du gene cible FAM20A et
d'au
moins un autre gene cible choisi parmi ISG15, HERC6,
SIGLEC1,
SLC1A2, IL1R2, OLAH, RETN et MMP8.

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 913413
FR 2208298

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

8. revendications: 1, 2, 5-31(toutes en partie)

Methode in vitro ou ex vivo pour determiner la nature virale ou bacterienne d'une infection a partir d'un echantillon biologique d'un sujet infecte, ou susceptible d'etre infecte, caracterisee en ce que l'etape (a) comprend la mesure de l'expression du gene cible RETN et d'au moins un autre gene cible choisi parmi ISG15, HERC6, SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et MMP8.

9. revendications: 1, 2, 5-31(toutes en partie)

Methode in vitro ou ex vivo pour determiner la nature virale ou bacterienne d'une infection a partir d'un echantillon biologique d'un sujet infecte, ou susceptible d'etre infecte, caracterisee en ce que l'etape (a) comprend la mesure de l'expression du gene cible MMP8 et d'au moins un autre gene cible choisi parmi ISG15, HERC6, SIGLEC1, SLC1A2, IL1R2, OLAH, FAM20A et RETN.

La première invention a été recherchée.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2208298 FA 913413**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **06-06-2023**
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication	
US 8821876	B2	02-09-2014	US 2012077767 A1	29-03-2012
			US 2012114661 A1	10-05-2012
			US 2016194715 A1	07-07-2016
			WO 2010138618 A1	02-12-2010
			WO 2011008349 A2	20-01-2011

US 2010143372	A1	10-06-2010	AU 2007327993 A1	12-06-2008
			AU 2007327995 A1	12-06-2008
			BR PI0719912 A2	04-03-2014
			BR PI0720035 A2	07-05-2019
			CA 2670594 A1	12-06-2008
			CA 2670897 A1	12-06-2008
			EP 2073844 A2	01-07-2009
			EP 2077858 A2	15-07-2009
			EP 2712930 A2	02-04-2014
			JP 2010512313 A	22-04-2010
			JP 2010512315 A	22-04-2010
			JP 2014014370 A	30-01-2014
			JP 2014040430 A	06-03-2014
			KR 20090088931 A	20-08-2009
			KR 20090088932 A	20-08-2009
			RU 2009125616 A	27-07-2011
			RU 2014127178 A	27-01-2016
			US 2010143372 A1	10-06-2010
			US 2010143373 A1	10-06-2010
			US 2015044222 A1	12-02-2015
			US 2015147336 A1	28-05-2015
US 2017121771 A1	04-05-2017			
WO 2008070135 A2	12-06-2008			
WO 2008070137 A2	12-06-2008			

WO 2021205461	A1	14-10-2021	AUCUN	
