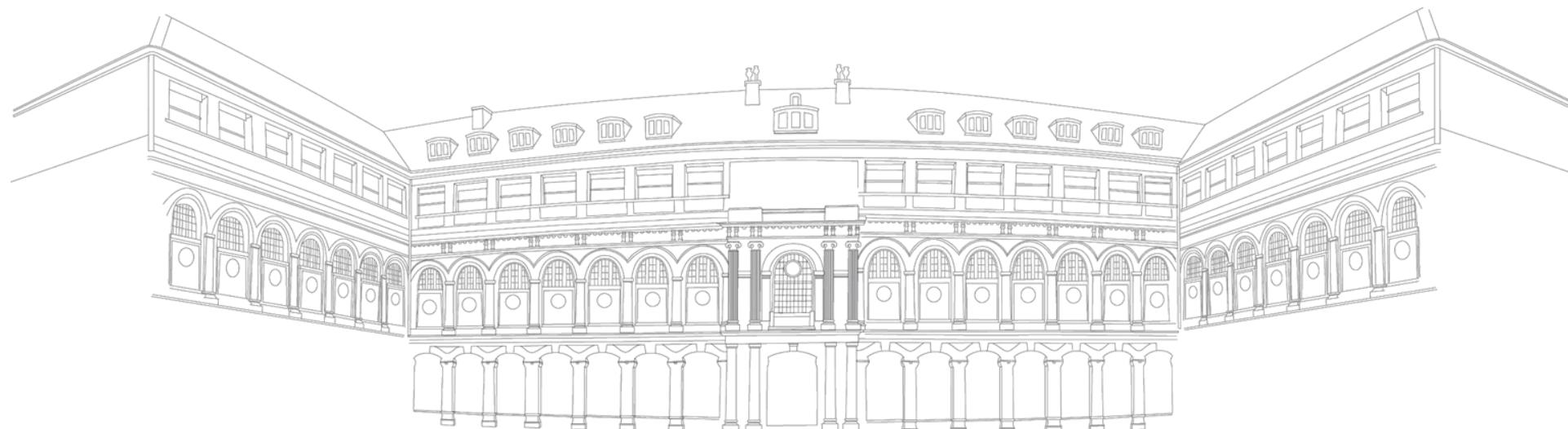


Optimisation thérapeutique en neuropharmacologie
UMR-S 1144 Paris, France

Biomarqueurs épigénétiques de la réponse au lithium dans le trouble bipolaire

Cynthia Marie-Claire, PhD



Collège de France
12 Janvier 2026

Biomarqueurs épigénétiques de la réponse au lithium dans le trouble bipolaire

- Introduction
 - Epigénétique
 - Trouble bipolaire
- Réponse au lithium
 - Evaluation
 - Prédicteurs cliniques
 - Marqueurs moléculaires
- Perspectives



Biomarqueurs épigénétiques de la réponse au lithium dans le trouble bipolaire

□ Introduction

□ Epigénétique

Définitions

Interaction gène/environnement

Héritabilité

□ Trouble bipolaire

□ Réponse au lithium

□ Evaluation

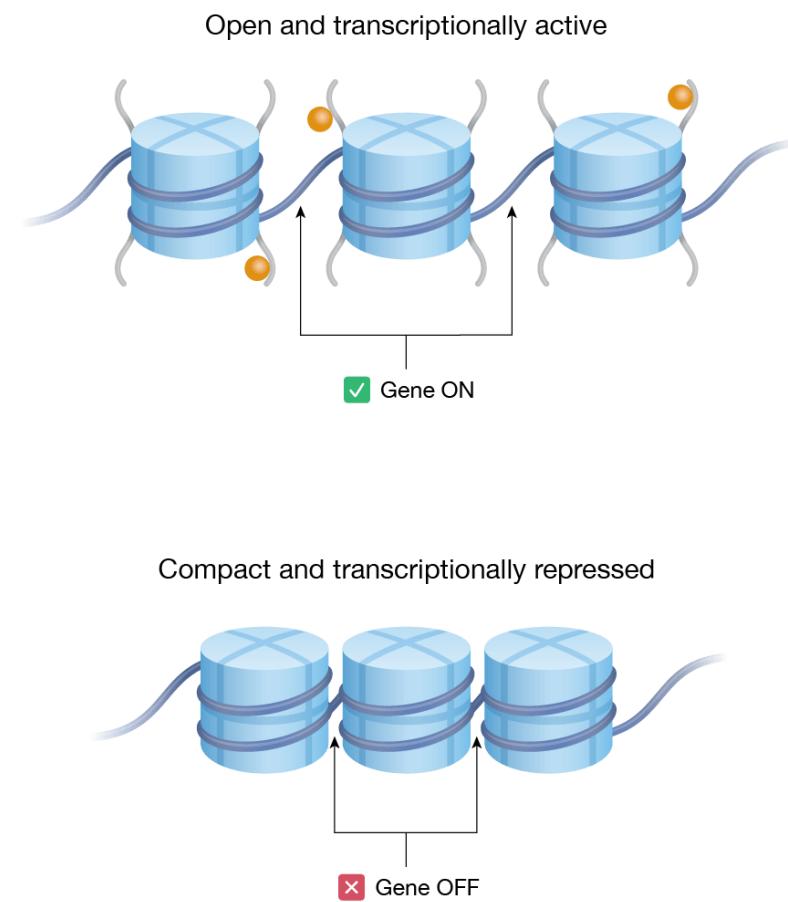
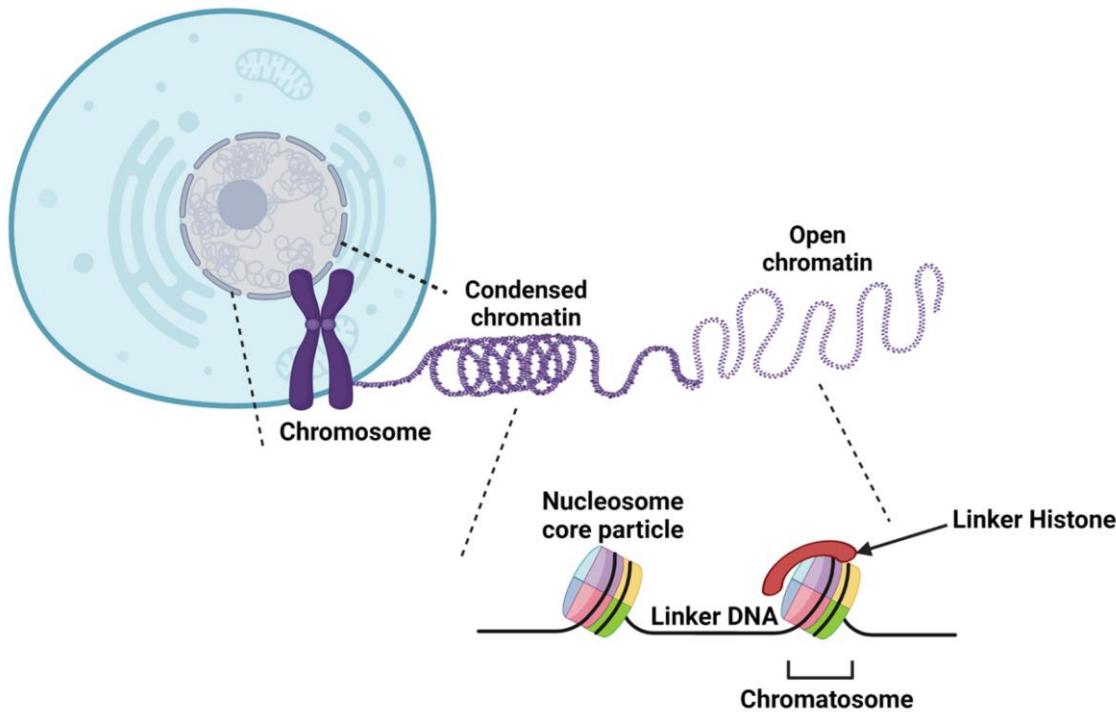
□ Prédicteurs cliniques

□ Marqueurs moléculaires

□ Perspectives

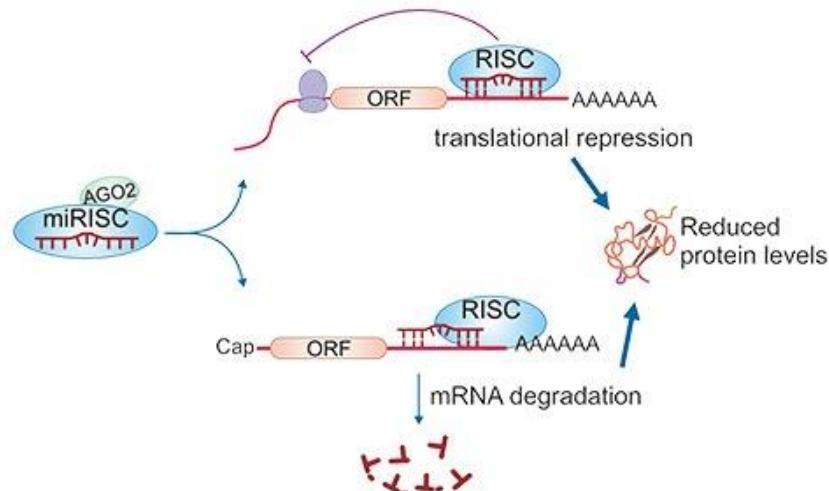
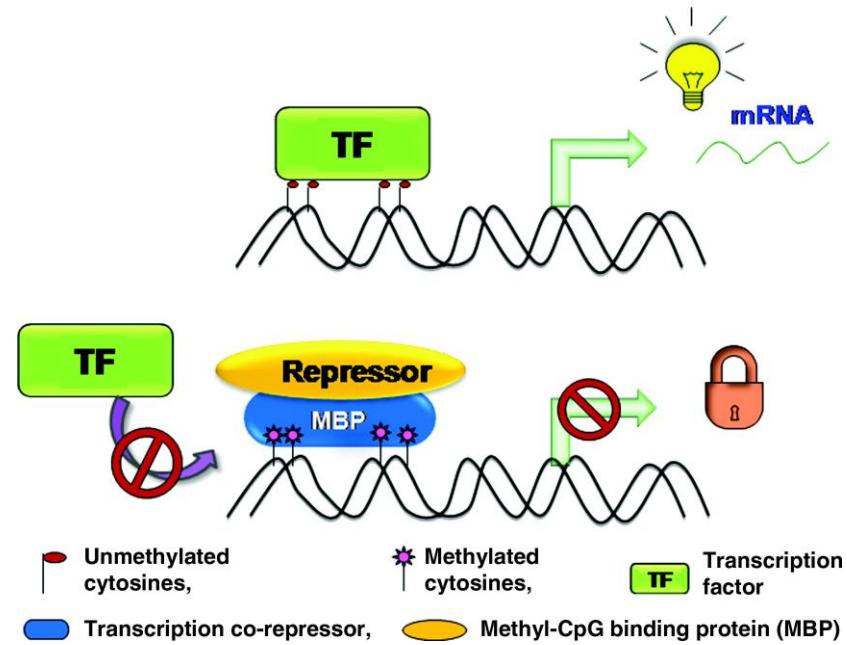
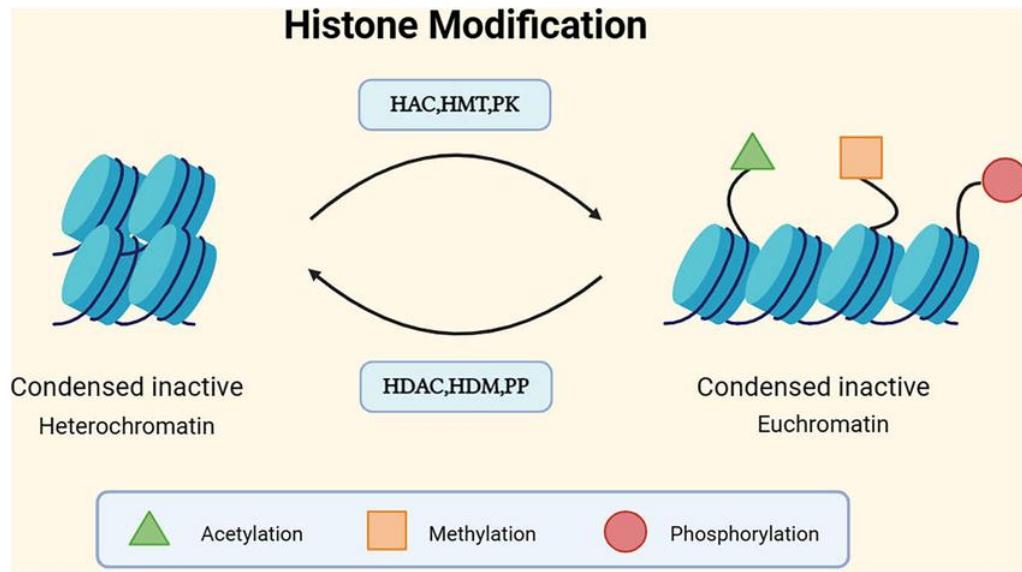


Structure de la Chromatine



L'épigénétique est l'étude des modifications d'expression de gènes sans modifications de la séquence d'ADN

Mécanismes épigénétiques



Epigénétique : fonctions

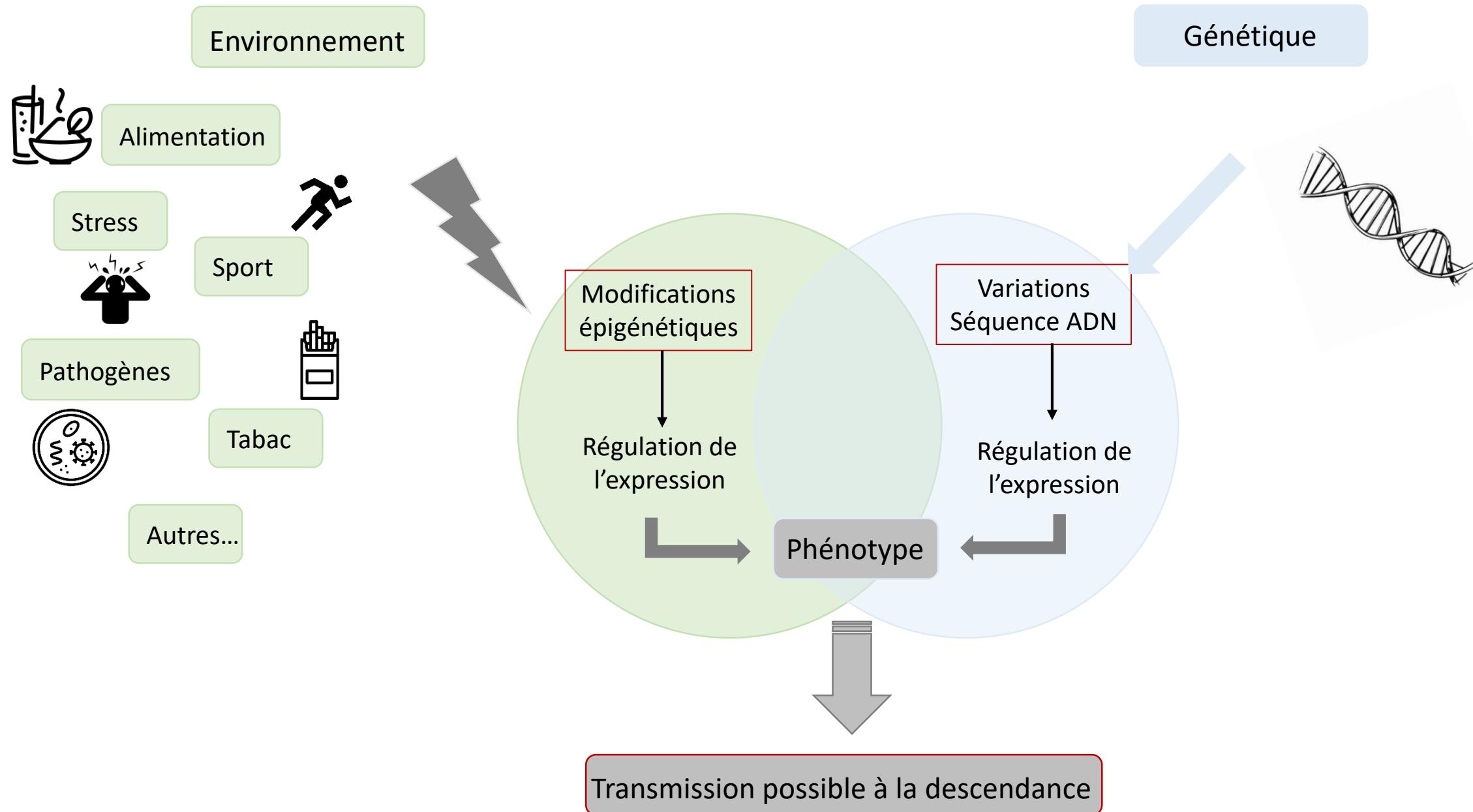
Conditions physiologiques

- Développement (in utero et enfance) et différenciation cellulaire
- Vieillissement
- Inactivation du chromosome X

Conditions pathologiques

- Cancers
- Maladies métaboliques
- Troubles mentaux
- Médicaments

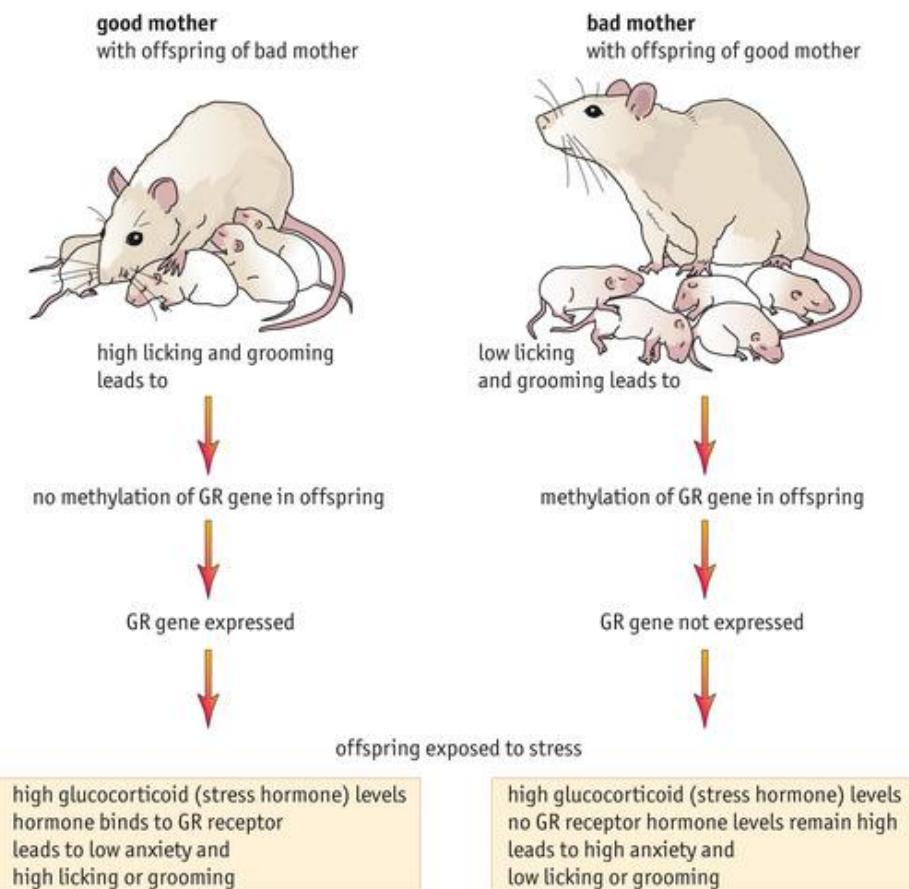
Interaction gène X environnement



Epigénétique et héritabilité

Les marques épigénétiques pourraient être transmises à la descendance

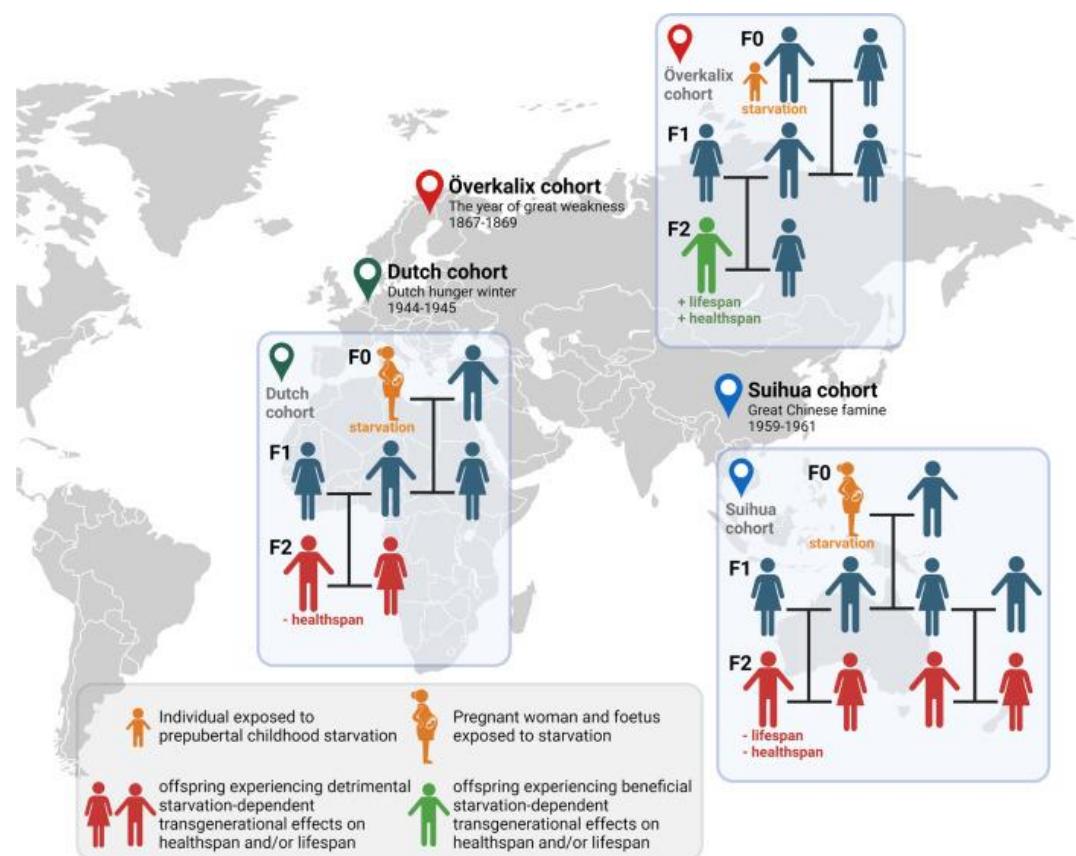
L'exposition, **durant le développement**, à certaines **conditions environnementales** peut influencer l'adaptation à des expériences postnatales



Epigénétique et héritabilité

Phénomène étudié en particulier suite à des famines

Les marques épigénétiques contribuent à cet héritage transgénérationnels



Biomarqueurs épigénétiques de la réponse au lithium dans le trouble bipolaire

□ Introduction

- Epigénétique
- Trouble bipolaire

Présentation

Génétique

Epigénétique

□ Réponse au lithium

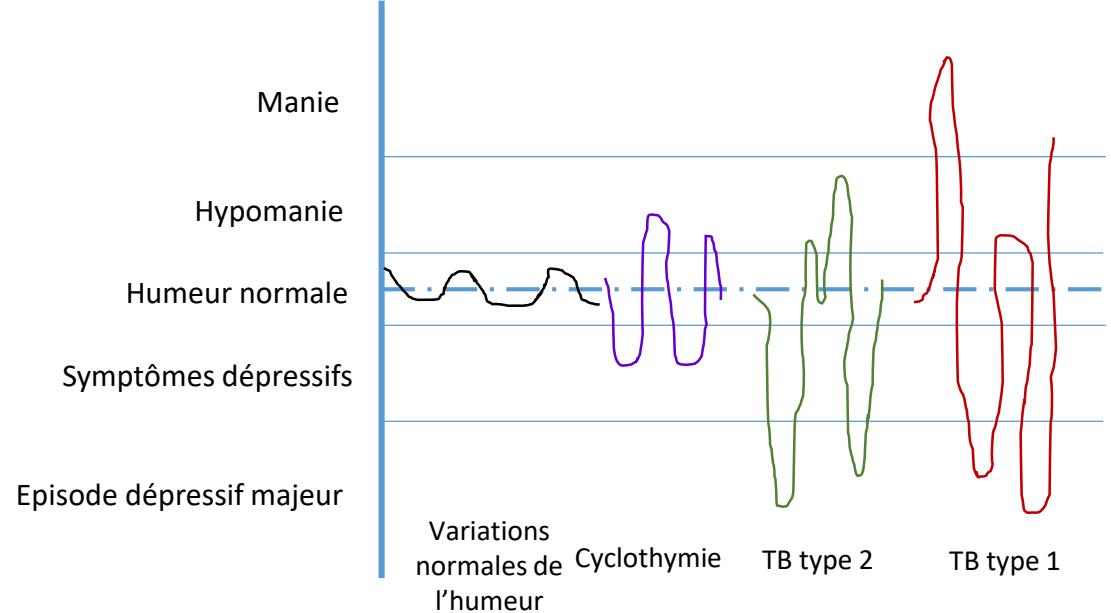
- Evaluation
- Prédicteurs cliniques
- Marqueurs moléculaires

□ Perspectives



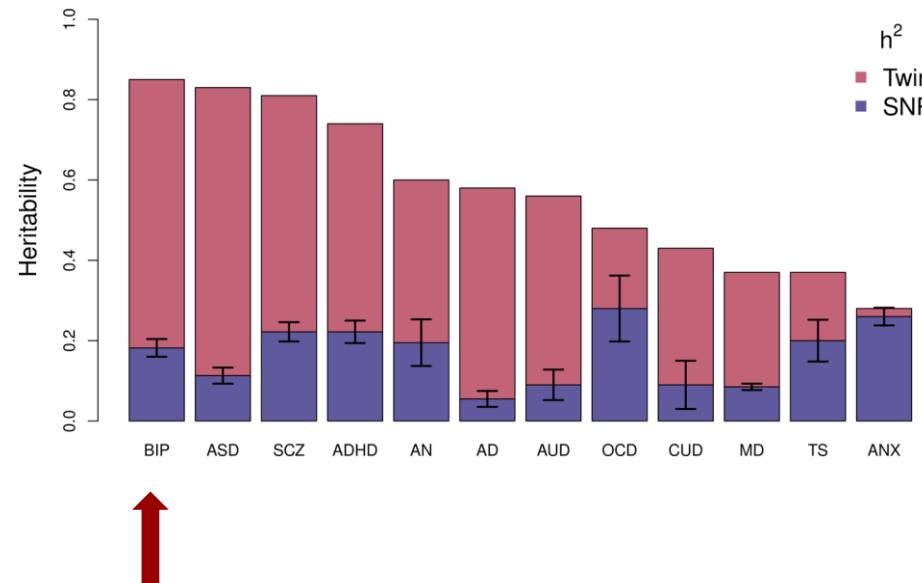
Le trouble Bipolaire : une maladie récurrente et sévère

- Alternance d'épisodes maniaques ou hypomaniaques et des épisodes dépressifs avec des périodes de rémission
- Concerne 1 à 4% population mondiale
- Age de début ~15-25 ans



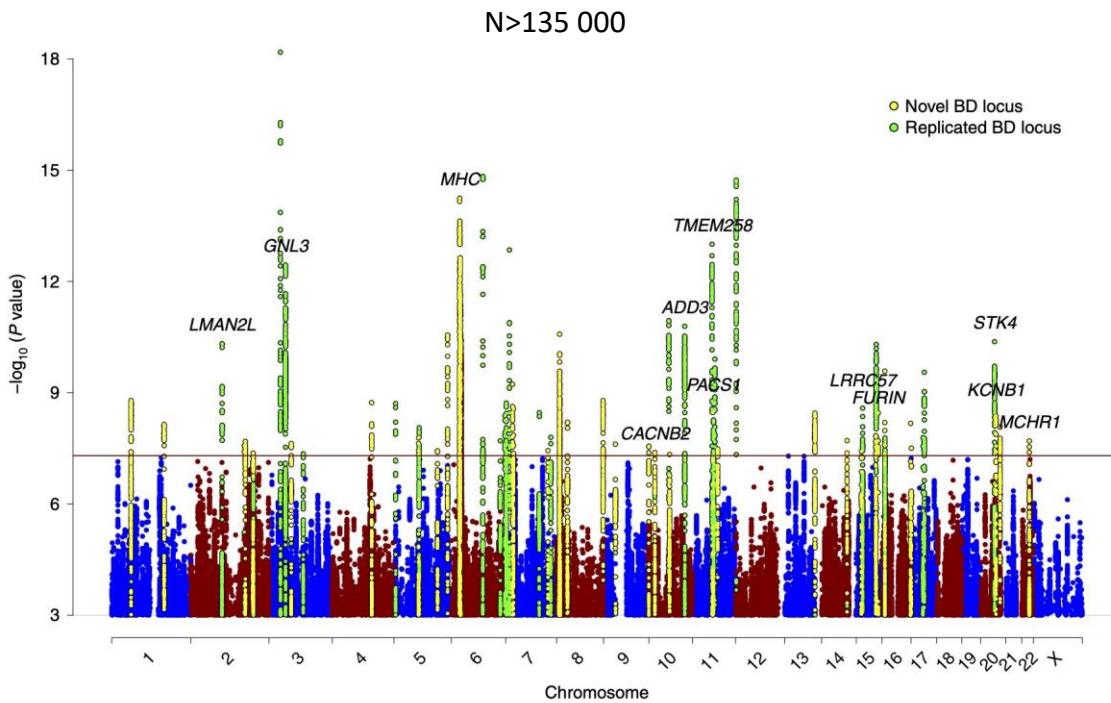
Le trouble Bipolaire : une maladie récurrente et sévère

- Héritabilité : 80%

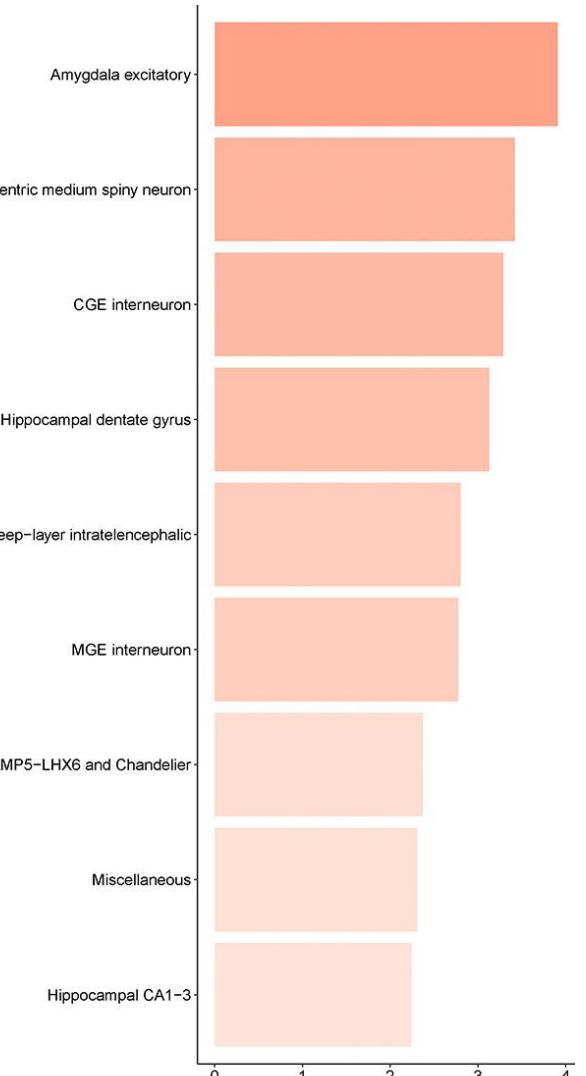


Génétique du trouble Bipolaire

Mise en place de consortia internationaux et avancées technologiques
Mais les cohortes sont euro-centrées



>116 gènes associés au risque de développer un TB
Le TB est hétérogène et polygénique



👉 Il faudrait des cohortes de plus de 2 millions de patients pour expliquer 50% de la variabilité

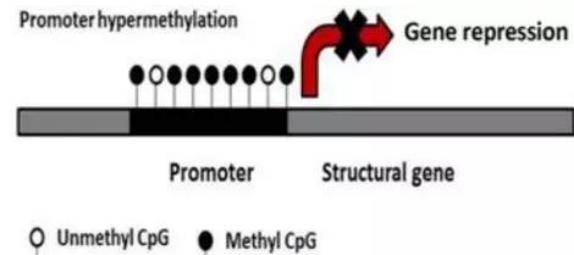
Epigénétique du trouble Bipolaire

- La méthylation de l'ADN est la modification la plus étudiée
- Spécificité des modifications épigénétiques selon les tissus étudiés

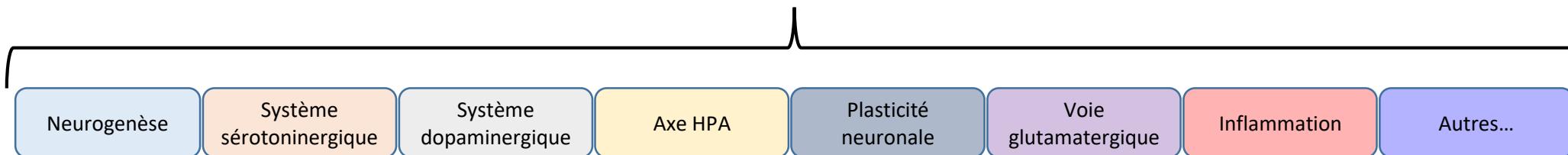
Hyperméthylation globale dans le cortex (post-mortem)

Hypométhylation globale dans les lymphocytes

Pas de différence dans les leukocytes



- Modifications épigénétiques de gènes impliqués dans plusieurs voies importantes dans la physiopathologie du TB



- Intérêt pour le développement de biomarqueurs de diagnostic
- Cependant les patients étudiés recevaient des traitements médicamenteux qui pourraient influencer l'épigénétique

Biomarqueurs épigénétiques de la réponse au lithium dans le trouble bipolaire

- Introduction
 - Epigénétique
 - Trouble bipolaire
- Réponse au lithium
 - Evaluation
 - Prédicteurs cliniques
 - Marqueurs moléculaires
- Perspectives



Variabilité de réponse au lithium dans le trouble bipolaire

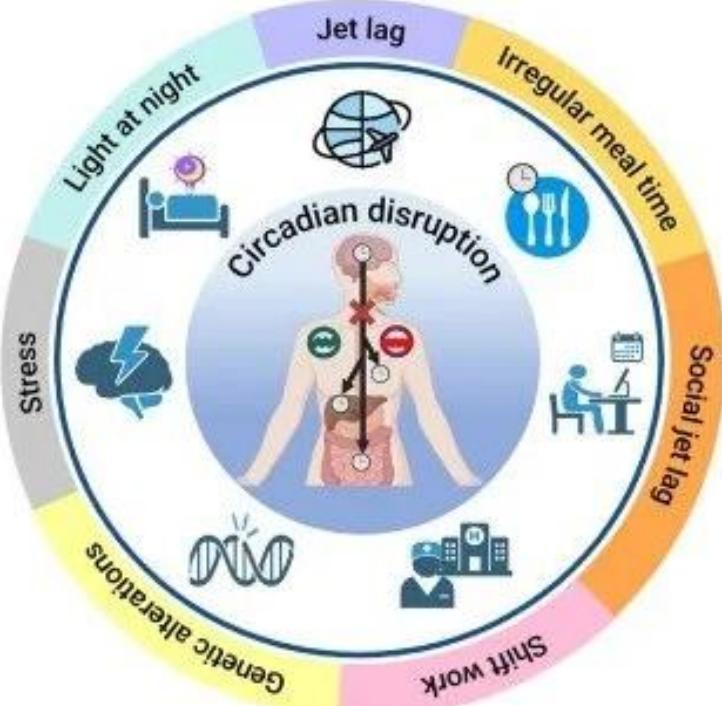


- Le lithium (Li) est le traitement de première intention du TB dans les recommandations internationales
- Effets
 - Préviennent les rechutes d'épisodes d'humeur de toutes polarités
 - Préviennent le risque suicidaire
 - Stabilise et prévient la désynchronisation des rythmes circadiens
 - Réduit toutes les causes de mortalité
- Inconvénients
 - Fenêtre thérapeutique étroite
 - Seuls 30 % des patients répondent très bien au lithium dans le cadre clinique quotidien

Evaluation de la réponse au lithium

En clinique

Suivi des épisodes d'humeur sur une période 18 à 24 mois

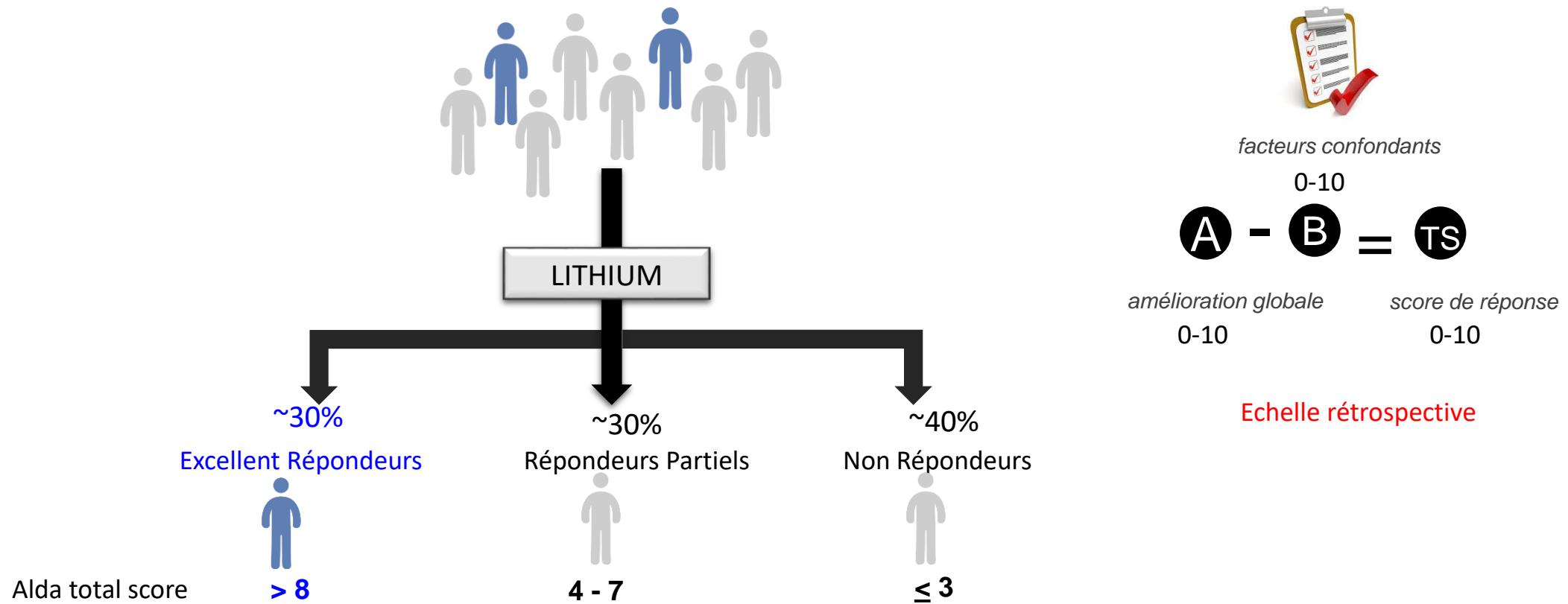


↳ Répondeurs au Li = stabilisation globale des épisodes d'humeur

Evaluation de la réponse au lithium

En recherche

Retrospective criteria of long-term treatment response in research subjects with bipolar disorder (*échelle ALDA*)



Biomarqueurs épigénétiques de la réponse au lithium dans le trouble bipolaire

□ Introduction

- Epigénétique
- Trouble bipolaire

□ Réponse au lithium

- Evaluation
- Prédicteurs cliniques

Etudes rétrospectives

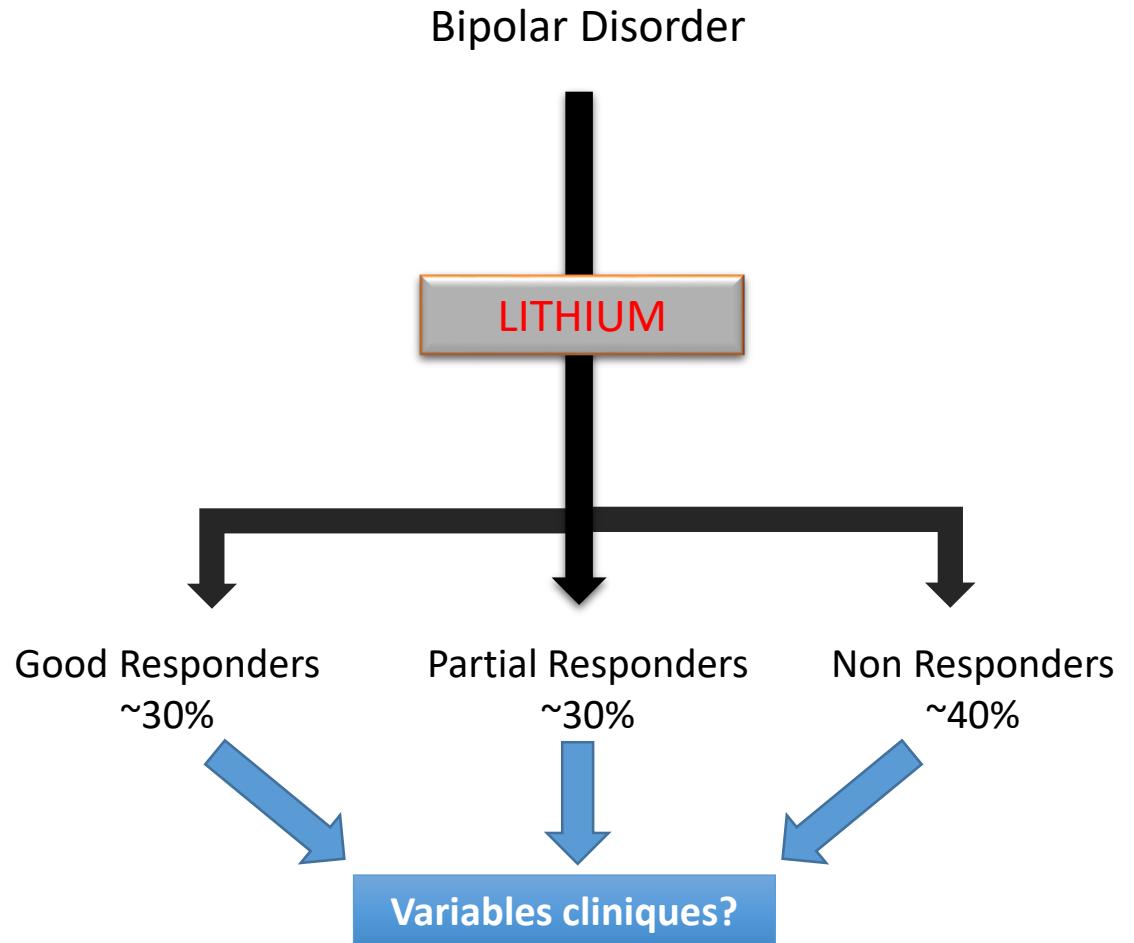
Etudes rétrospectives

- Marqueurs moléculaires

□ Perspectives



Predicteurs cliniques de la réponse au Li?



Prédicteurs cliniques de la réponse au lithium

Grillault Laroche et al. *Int J Bipolar Disord* (2020) 8:40
<https://doi.org/10.1186/s40345-020-00203-3>

International Journal of
Bipolar Disorders

REVIEW

Open Access



Socio-demographic and clinical predictors of outcome to long-term treatment with lithium in bipolar disorders: a systematic review of the contemporary literature and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium

Diane Grillault Laroche^{1,2}, Bruno Etain^{1,2,3,4*}, Emanuel Severus⁵, Jan Scott^{3,4,6}, Frank Bellivier^{1,2,3} and On behalf of the ISBD-IGSLI Joint Task Force on Lithium Treatment

Prospectif

- Aucun facteur associé à une bonne réponse :
- Facteurs associés à une mauvaise réponse
 - Nombre d'hospitalisations vie entière
 - Cycles rapides

Rétrospectif

- Facteurs associés à une bonne réponse :
 - Soutien social
 - Evolution épisodique de la maladie
- Facteurs associés à une mauvaise réponse
 - Trouble de la personnalité
 - Trouble de l'usage de l'alcool
 - Nombre d'hospitalisations vie entière
 - Cycles rapides

Biomarqueurs épigénétiques de la réponse au lithium dans le trouble bipolaire

□ Introduction

- Epigénétique
- Trouble bipolaire

□ Réponse au lithium

- Evaluation
- Prédicteurs cliniques
- Marqueurs moléculaires

Génétique

Epigénétiques

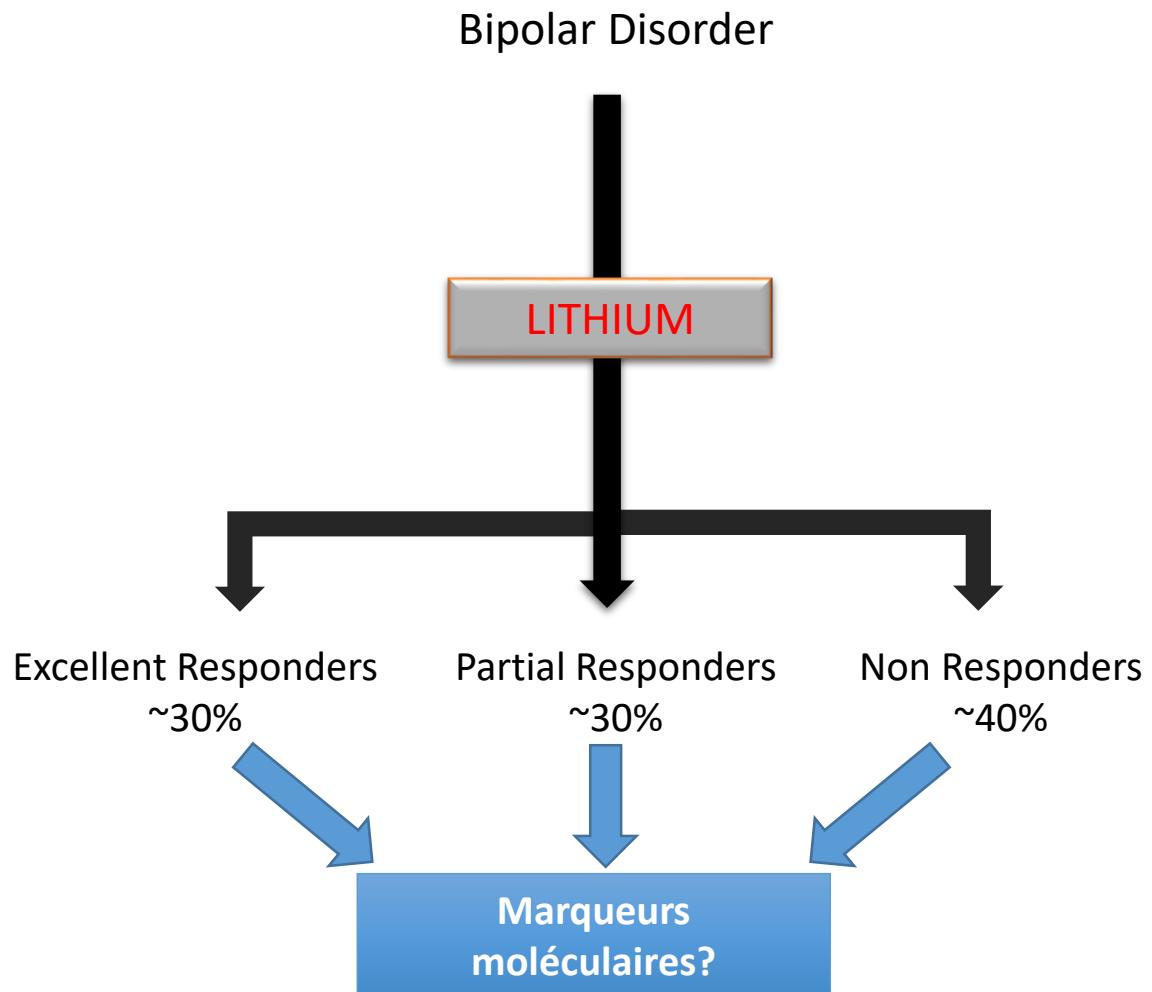
Transcriptomiques

Protéomiques

□ Perspectives



Signature moléculaire de la réponse au Li?



Genetique
Polymorphisms



Régulation de la transcription
DNA methylation/hydroxymethylation
Histones modifications

Transcription



Repression de la traduction (miRNA)
Dégradation mRNA
Bloquage traduction

Traduction



Protéines

Modifications post-traductionnelles
Phosphorylation
....

Fonctions

Phénotype
Bon répondeurs/répondeurs partiels/non répondeurs

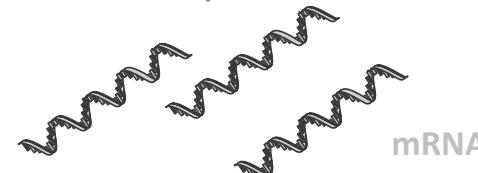
Genetique
Polymorphisms



Régulation de la transcription

DNA methylation/hydroxymethylation
Histones modifications

Transcription

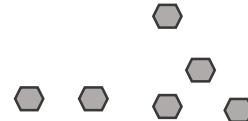


Repression de la traduction (miRNA)

Dégradation mRNA
Bloquage traduction

Traduction

Protéines



Modifications post-traductionnelles
Phosphorylation

....

Fonctions

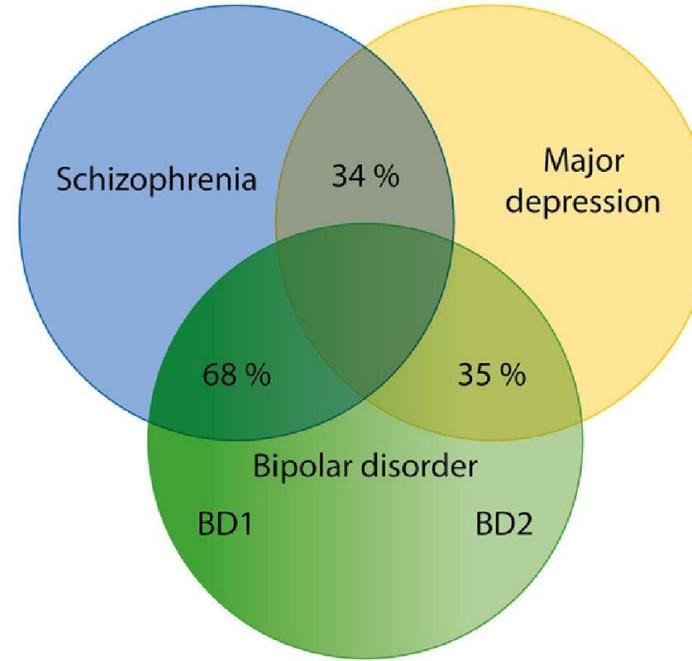
Phénotype

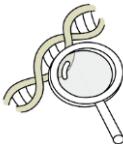
Bon répondeurs/répondeurs partiels/non répondeurs

De nombreux facteurs génétiques associés à la réponse au Li



- Clusters familiaux de répondeurs au Li
- Score polygénique pour SCZ ou MDD inversement associé à la réponse au Li chez les sujets atteints de TB





De nombreux facteurs génétiques associés à la réponse au Li

- Clusters familiaux de répondeurs au Li
- Score polygénique pour SCZ ou MDD inversement associé à la réponse au Li chez les sujets atteints de TB
- > 450 publications
- Etudes gènes candidats
 - variants de >35 gènes associés à la réponse au Li
 - Parmi lesquels seuls 11 répliqués dans au moins 2 études
- 5 études GWAS

Sample	Definition of Li Response	Main Findings
Discovery: 458 patients with BD; replication: 359 patients with BD	Time to recurrence under Li treatment	No genome-wide significant SNPs. Strongest association for a region on chromosome 10p15 (rs10795189 , $p = 5.5 \times 10^{-7}$)
Discovery: 52 patients with BD; replication: 204 patients with BD	Alda scale	No genome-wide significant SNPs. Strongest signal for SNP rs11869731 ($p = 7.21 \times 10^{-6}$) located in the ACCN1 gene
Discovery: 294 patients with BD I; replication: 100 and 24 patients with BD I	Alda scale	Two SNPs in LD (rs17026688 , $p = 5.50 \times 10^{-37}$ and rs17026651 , $p = 2.52 \times 10^{-37}$), located in the intronic region of the GADL1 gene, were significantly associated with lithium response
2698 and 1176 patients with BD with selfreported or clinically documented lithium response; 15583 HC	Self-reported and register data	No genome-wide significant SNPs when comparing R with NR. When comparing R with HC, significant association between rs116323614 ($p = 2.74 \times 10^{-8}$) in the SESTD1 gene and lithium responsive BD
Discovery: 2563 patients with BD; replication: 73 patients with BD	Alda scale	Four SNPs in LD on chromosome 21 (rs79663003 , rs78015114 , rs74795342 , rs75222709) were associated with lithium response evaluated as a quantitative trait (lowest p for rs74795342 , $p = 3.3 \times 10^{-9}$)

Genetique
Polymorphisms

ADNg

Régulation de la transcription

DNA methylation/hydroxymethylation
Histones modifications

Transcription

mRNA

Repression de la traduction (miRNA)

Dégradation mRNA
Bloquage traduction

Traduction

Protéines

Modifications post-traductionnelles
Phosphorylation
....

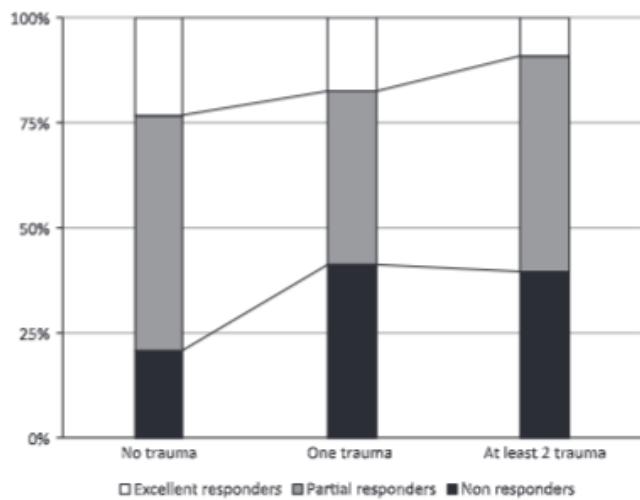
Fonctions

Phénotype
Bon répondeurs/répondeurs partiels/non répondeurs

Epigénétique et réponse au Li

➤ Interaction gène/environnement

Nombre d'hospitalisation vie entière
Exposition aux maltraitances dans l'enfance



Mauvaise réponse au Li

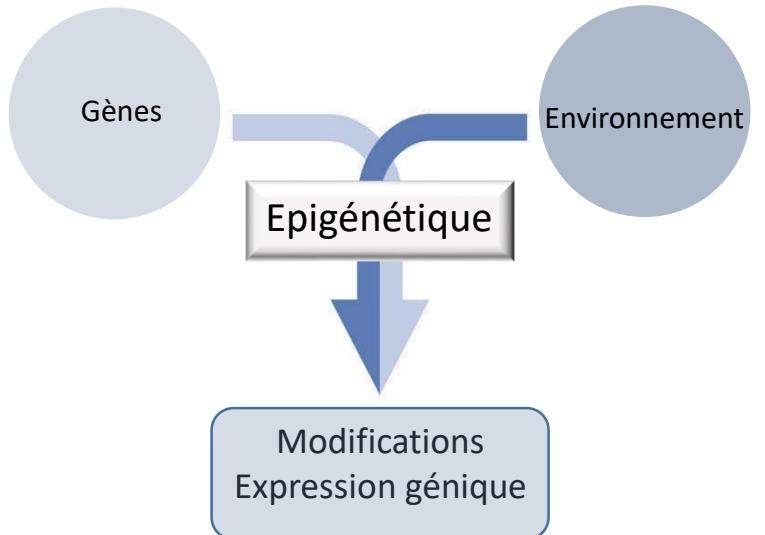


Fig. 1. Percentage of excellent, partial and non-responders according to the number of traumas.

➤ Effets du lithium sur la méthylation de l'ADN dans des modèles cellulaires

Identification d'une signature épigénétique de la réponse au lithium (N=26)



www.nature.com/scientificreports/

**SCIENTIFIC
REPORTS**
nature research

Check for updates

OPEN

A DNA methylation signature discriminates between excellent and non-response to lithium in patients with bipolar disorder type 1

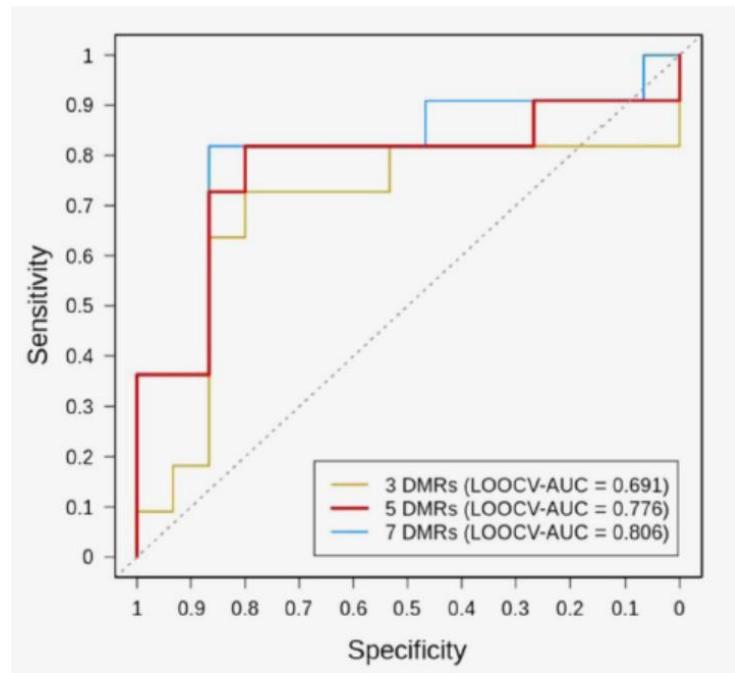
C. Marie-Claire^{1,2}, F. X. Lejeune⁵, E. Mundwiller⁴, D. Ulveling⁵, I. Moszer⁵, F. Bellivier^{1,2,3,6} & B. Etain^{1,2,3,6}

- Cohorte TB1, ADN sang total 11 NR vs 15 ER
- Methyl capture sequencing (SeqCapEpi)
- Identification de régions différentiellement méthylées (DMR)
- Ajustement en fonction de la composition cellulaire sanguine et des effets confondants des co-traitements



Identification d'une signature épigénétique de la réponse au lithium (N=26)

➤ Analyse ROC

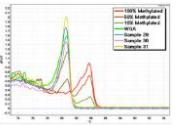


DMR ID	FDR	# CpGs	Location	Gene	Mean difference in % methylation
DMR67206	5.4E-08	45	Intergenic	NA	15.99 ± 7.80
DMR24332	7.2E-12	25	Intron	LINC01237	-9.89 ± 2.77
DMR30347	1.1E-16	44	TTS	EIF2B5/ VWA5B2	16.25 ± 5.44
DMR17107	1.7E-02	25	Exon	C2orf81	12.49 ± 5.16
DMR106540	3.6E-02	20	Intergenic	NA	11.66 ± 3.55
DMR101660	7.30E-13	15	Promoter-TSS	RALGAPA1	-12.2 ± 3.46
DMR57278	4.1E-02	33	Intergenic	NA	-3.48 ± 2.55

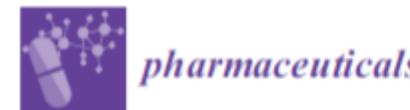
EIF2B5/VWA5B2 :
Subunit of the translation initiation factor
Downregulated by Li in rat brain

RALGAPA1/TULIP1 :
Catalytic subunit of the RAL-GTPase activating protein
Upregulated by Li in the corpus callusum of rat

➤ Combinaison de 7 régions différentiellement méthylées discrimine ER des NR



Methylation Sensitive High Resolution Melting (MS-HRM)

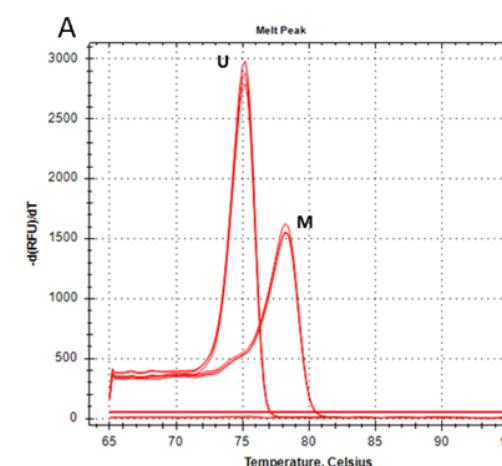


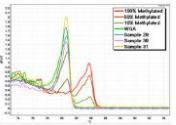
Article

Methylomic Biomarkers of Lithium Response in Bipolar Disorder: A Proof of Transferability Study

Cynthia Marie-Claire ^{1,*}, Cindie Courtin ¹, Frank Bellivier ^{1,2,3}, Jan Scott ⁴ and Bruno Etain ^{1,2,3}

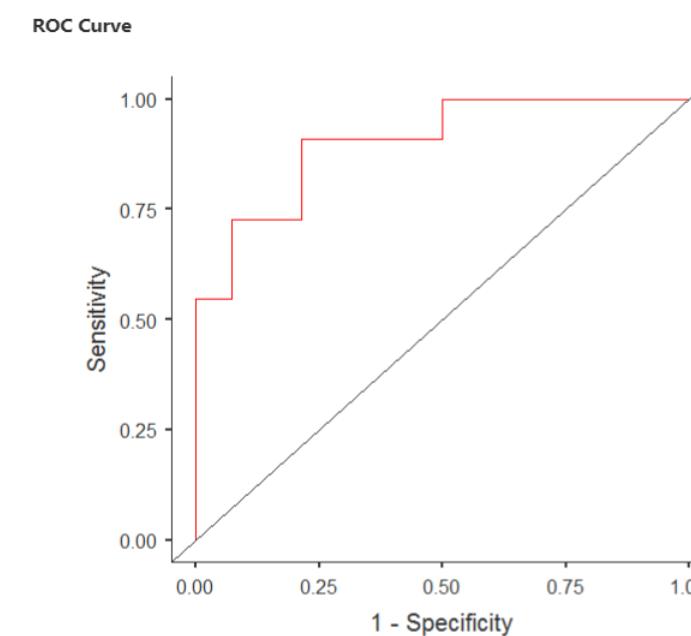
- Amplification de la région d'intérêt
- Simple/économique
- Analyse de la courbe de fusion des produits de PCR





Methylation Sensitive High Resolution Melting (MS-HRM)

➤ Analyse ROC



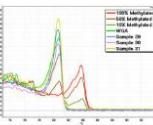
Predictive Measures

Accuracy	Specificity	Sensitivity	AUC
0.760	0.786	0.727	0.903

Note. The cut-off value is set to 0.5



Le MS-HRM pourrait permettre une transférabilité vers la clinique



Utilité clinique sur un échantillon indépendant (N=64)

Marie-Claire et al.
International Journal of Bipolar Disorders (2023) 11:16
<https://doi.org/10.1186/s40345-023-00296-6>

International Journal of
Bipolar Disorders

BRIEF REPORT

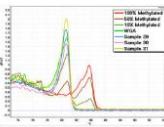
Open Access

Methylomic biomarkers of lithium response in bipolar disorder: a clinical utility study



C. Marie-Claire^{1*}, C. Courtin¹, F. Bellivier^{1,2,3}, S. Gard^{3,4}, M. Leboyer^{3,5,6}, J. Scott⁷ and B. Etain^{1,2,3}

- BD1
- Etude des facteurs cliniques associés à la réponse au Li dans la littérature (*Grillault-Laroche et al 2020*)
 - Age
 - Sexe
 - Age de début
 - Comorbidités
 - 1^{er} épisode psychotique
 - nombre d'hospitalisations
 - Historique familial TB
- classer les ER+PaR (N=44) vs NR (N=20)



Utilité clinique sur un échantillon indépendant (N=64)

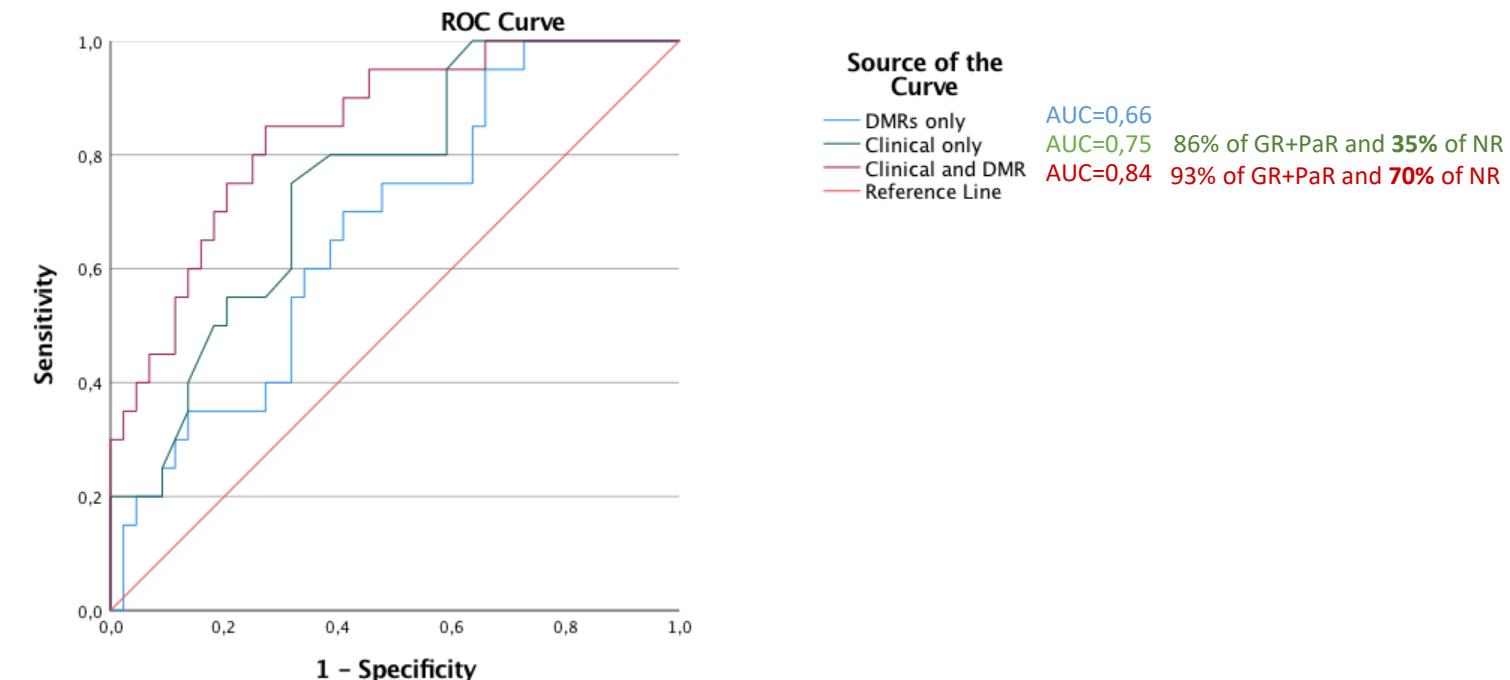
Contribution majoritaire

antécédents familiaux de TB

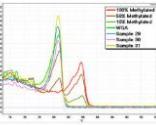
Episodes psychotiques

Nombre hospitalisations

Analyse ROC



👉 La combinaison variables cliniques + DMR permet de mieux classer les patients en particulier les NR



Optimisation de la signature

Journal of Affective Disorders 392 (2026) 120177



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Affective Disorders

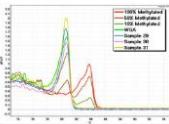
journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Research paper

Epigenetic markers of lithium response in bipolar disorder: optimization of a Methylation-Sensitive High-Resolution Melting assay (MS-HRM) and relevance in combination with clinical factors

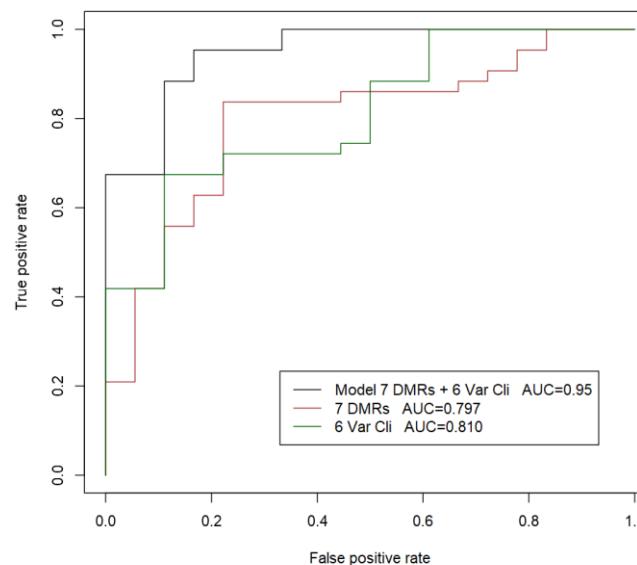
Céline Bourdon ^{a,*}, Cindie Courtin ^a, Frank Bellivier ^{a,b,c}, Jan Scott ^d, Bruno Etain ^{a,b,c},
Cynthia Marie-Claire ^a

- ↗ nombre de DMR à tester
- N=86



Optimisation de la signature

➤ Analyse ROC



4 variables cliniques (91% GR+PaR et 39% NR)
7 DMRs (97,7% GR+PaR et 50% NR)
4 variables + sexe+ âge + 7DMR (93% GR+PaR et 83% NR)

Nbre d'hospitalisations
Polarité début
Troubles paniques
Li 1er thymorégulateur

↳ Combinaison 7 DMRs + 4 variables cliniques : 93% des sujets TB1 correctement classés (AUC=0.95)



miARN et réponse au Li dans le TB

- Polygénique
- 6 publications
- Etude GWAS identifie 106 miRNAs associés à la réponse au Li
- Réseaux de modulations d'ARNm et de miARN induites par le Li différents chez les GR vs NR (modèle lignées lymphoblastoides)

Cattane et al. *BMC Psychiatry* (2022) 22:665
<https://doi.org/10.1186/s12888-022-04286-3>

BMC Psychiatry

RESEARCH

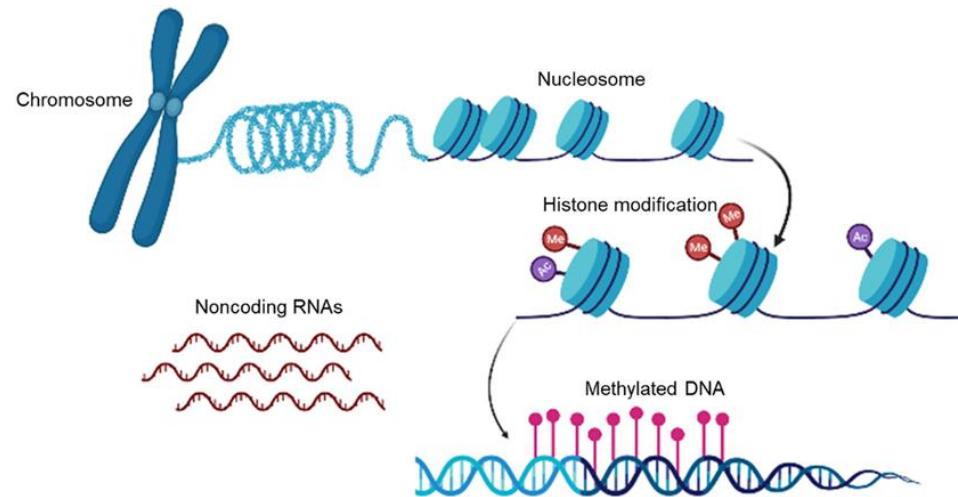
Open Access



Transcriptomics and miRNomics data integration in lymphoblastoid cells highlights the key role of immune-related functions in lithium treatment response in Bipolar disorder

Nadia Cattane¹, Cindie Courtin², Elisa Mombelli¹, Carlo Maj³, Cristina Mora¹, Bruno Etain^{2,4,5}, Frank Bellivier^{2,4,5}, Cynthia Marie-Claire² and Annamaria Cattaneo^{1,6*}

Modulation de gènes et réponse au Li dans le TB



- >430 publications
- Li module plusieurs ARNm dans des modèles cellulaires et chez les patients
- 976 genes différemment exprimés entre les individus atteints de TB traités au Li vs non traité avec Li
- Modèle de prediction selon le sexe :
 - 2 gènes (*RBPMS2* et *LILRA5*) chez les ♂ (N=3)
 - 3 gènes (*ABRACL*, *NBPF14* et *FHL3*) chez les ♀ (N=6)

Genetique
Polymorphisms

 ADNg

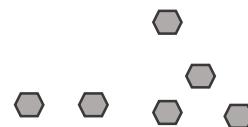
Régulation de la transcription
DNA methylation/hydroxymethylation
Histones modifications

Transcription

 mRNA

Repression de la traduction (miRNA)
Dégradation mRNA
Bloquage de la traduction

Traduction

 Protéines

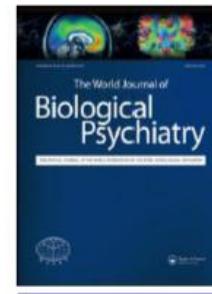
Modifications post-traductionnelles
Phosphorylation
....

Fonctions

 Phénotype
Bon répondeurs/répondeurs partiels/non répondeurs

Kinomic profiles associated with response to Li treatment in BD

- Li peut se lier à Ser/Thr kinases
- Li module l'activité enzymatique de plusieurs kinases/phosphatases (GSK3 β , IMPase, IPPase)



The World Journal of Biological Psychiatry



ISSN: 1562-2975 (Print) 1814-1412 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/iwbp20>

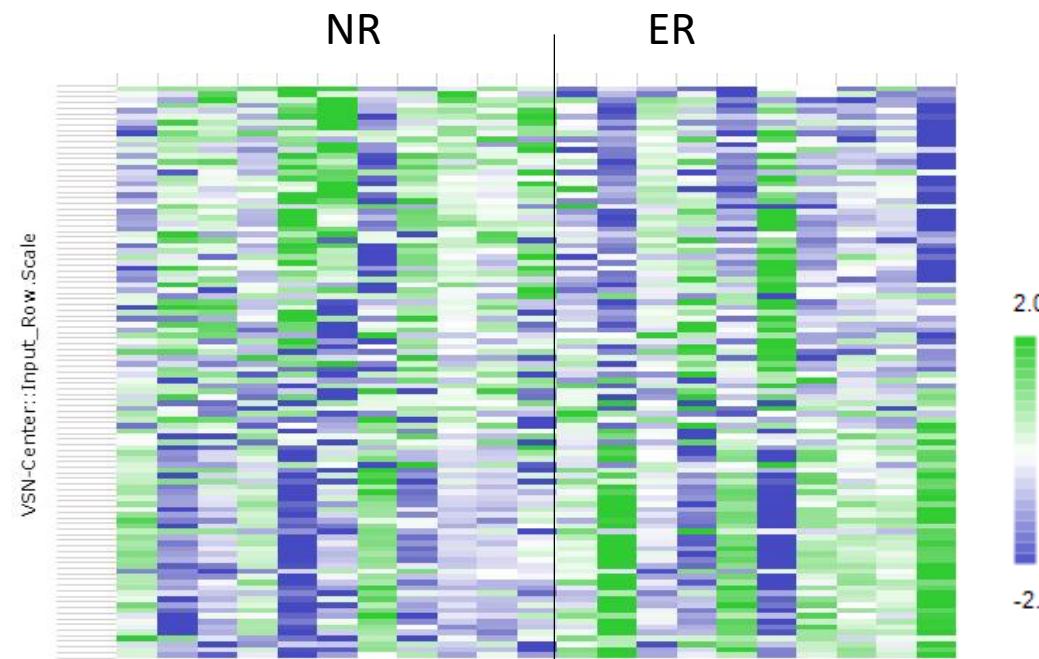
Lithium effects on serine-threonine kinases activity: High throughput kinomic profiling of lymphoblastoid cell lines from excellent-responders and non-responders bipolar patients

Jeverson Moreira, Gaëlle Noé, Savithri Rangarajan, Cindie Courtin, Bruno Etain, Pierre A. Geoffroy, Jean-Louis Laplanche, Michel Vidal, Frank Bellivier & Cynthia Marie-Claire

Methodologie

- Lignées lymphoblastoïdes
- 10 LiNR vs 11 Li-GR
- Kinase array profiling Serine/threonine kinases (STK)

Kinomic profiles associated with response to Li treatment in BD



30 kinases activées différemment entre les groupes GR et NR en basal

↳ Profils d'activité kinase différents dans lignées GR vs NR

Genetics
Polymorphisms

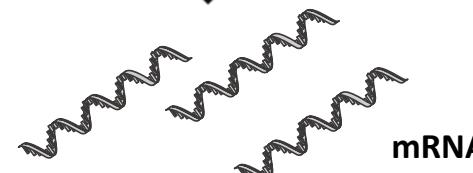


ADNg

Transcription regulation

DNA methylation/hydroxymethylation
Histones modifications

Transcription

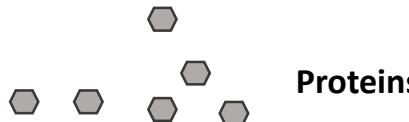


mRNA

Translational repression (miRNA)

mRNA degradation
Translational blocking

Translation



Proteins

Modifications post-traductionnelles

Phosphorylation

....

Function

Phenotype

Excellent responders/partial responders/non responders



Biomarqueurs épigénétiques de la réponse au lithium dans le trouble bipolaire

□ Introduction

- Epigénétique
- Trouble bipolaire

□ Réponse au lithium

- Evaluation
- Prédicteurs cliniques
- Marqueurs moléculaires

□ Perspectives

Points importants

Etudes prospectives



Points importants

- Etudes très majoritairement réalisées dans des cohortes rétrospectives TB1 → Spécificité des signatures?
TB1 vs TB2?
Lithium vs Valproate/Lamotrigine...?
- Correspondance sang/cerveau?
- Importance de la combinaison de variables cliniques et biomarqueurs
- Nécessité d'études dans des cohorte prospectives
Différences épigénétiques/transcriptomiques/fonctionnelles induites par le Li ou pré-existantes?

Multimodal biomarkers of response to Li treatment in BD

PI Pr Frank BELLIVIER

RLink+ Partners



- N=169
- 2 samples M0 and M3
- Li response phenotyping
- Clinical variables
- MRI and Li-MRI imaging
- DNA samples (genetics and methylomics)
- mRNA samples (transcriptomics)
- miRNAs samples (miRnomics)
- Plasma (proteomics)

↳ Combinaison de biomarqueurs dans une cohorte prospective

Acknowledgements



Biomarqueurs de réponse thérapeutique et de rechute dans les maladies neuropsychiatriques

F. Bellivier
C. Courtin
B. Etain
C. Bourdon
D. Grillault Laroche
V. Hennion
C. Marie-Claire
J. Moreira

fondation
fondaMental

Network of bipolar expert centers

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

PRB CHU Mondor
CRB CHU Cochin

Acknowledgements



Optimisation
Thérapeutique
en Neuropharmacologie

Biomarqueurs de réponse thérapeutique et de rechute dans les maladies
neuropsychiatriques

F. Bellivier

C. Courtin

B. Etain

C. Bourdon

D. Grillault Laroche

V. Hennion

C. Marie-Claire

J. Moreira



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

A. Cattaneo



Newcastle
University

J. Scott

ConLi⁺Gen
The international Consortium on Lithium Genetics

fondation
fondaMental

Network of bipolar expert centers

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

PRB CHU Mondor

CRB CHU Cochin

R Link⁺

Acknowledgements



Optimisation
Thérapeutique
en Neuropharmacologie

Biomarqueurs de réponse thérapeutique et de rechute dans les maladies
neuropsychiatriques

F. Bellivier

C. Courtin

B. Etain

C. Bourdon

D. Grillault Laroche

V. Hennion

C. Marie-Claire

J. Moreira



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

A. Cattaneo



J. Scott

ConLi⁺Gen
The international Consortium on Lithium Genetics

fondation
fondaMental

Network of bipolar expert centers

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS

PRB CHU Mondor

CRB CHU Cochin

R Link⁺



BASZUCKI
BRAIN RESEARCH FUND

InsermTransfert
Your partner in health innovation

fondation
fondaMental

A large central word "merci" in red, surrounded by various other words for "thank you" in different languages, including English, French, Spanish, German, Italian, Portuguese, Dutch, Polish, and many others. The surrounding words are in various colors and sizes, creating a dense, multilingual cloud.

cynthia.marie-claire@u-paris.fr