

Marqueurs sanguins de la maladie d'Alzheimer : où en est-on en 2024 ?

Pr Sylvain Lehmann

(Service Biochimie-protéomique clinique, Hôpital Saint-Éloi, IRMB CHU Montpellier)

Lien d'intérêt

Expertise / Formation / Collaboration

- Lilly
 - Biogen
 - Fujirebio
 - Beckman
 - Roche diagnostics
 - Shimadzu
-
- Je suis un employé de l'Université et du CHU de Montpellier.
 - Les opinions exprimées dans cet exposé sont les miennes et ne reflètent pas celles de mon employeur.

Lien d'intérêt

Expertise / Formation / Collaboration

- Lilly
- Biogen
- Fujirebio
- Beckman
- Roche diagnostics
- Shimadzu

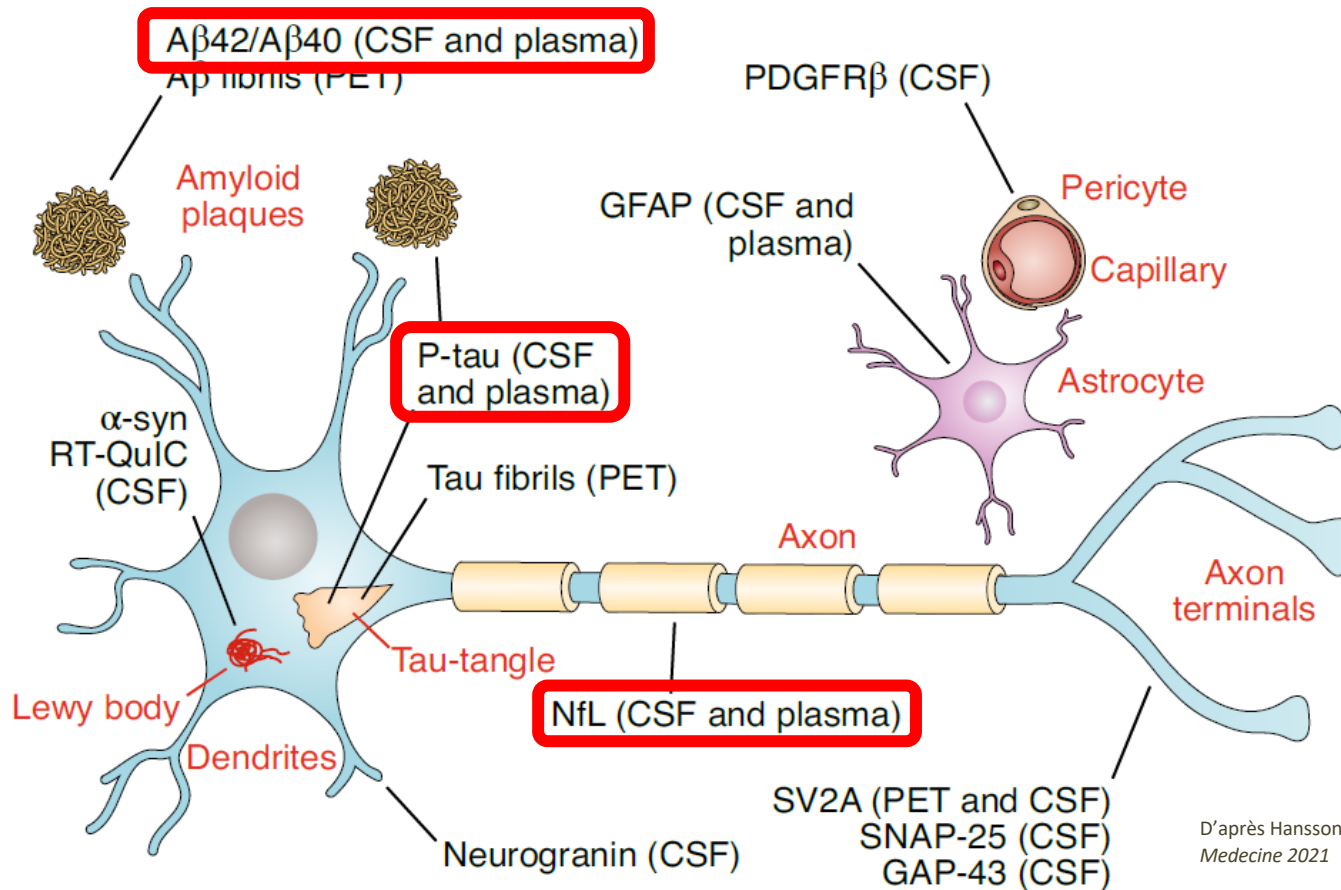


Société Française
de Biologie Clinique

- Je suis un employé de l'Université et du CHU de Montpellier.
- Les opinions exprimées dans cet exposé sont les miennes et ne reflètent pas celles de mon employeur.

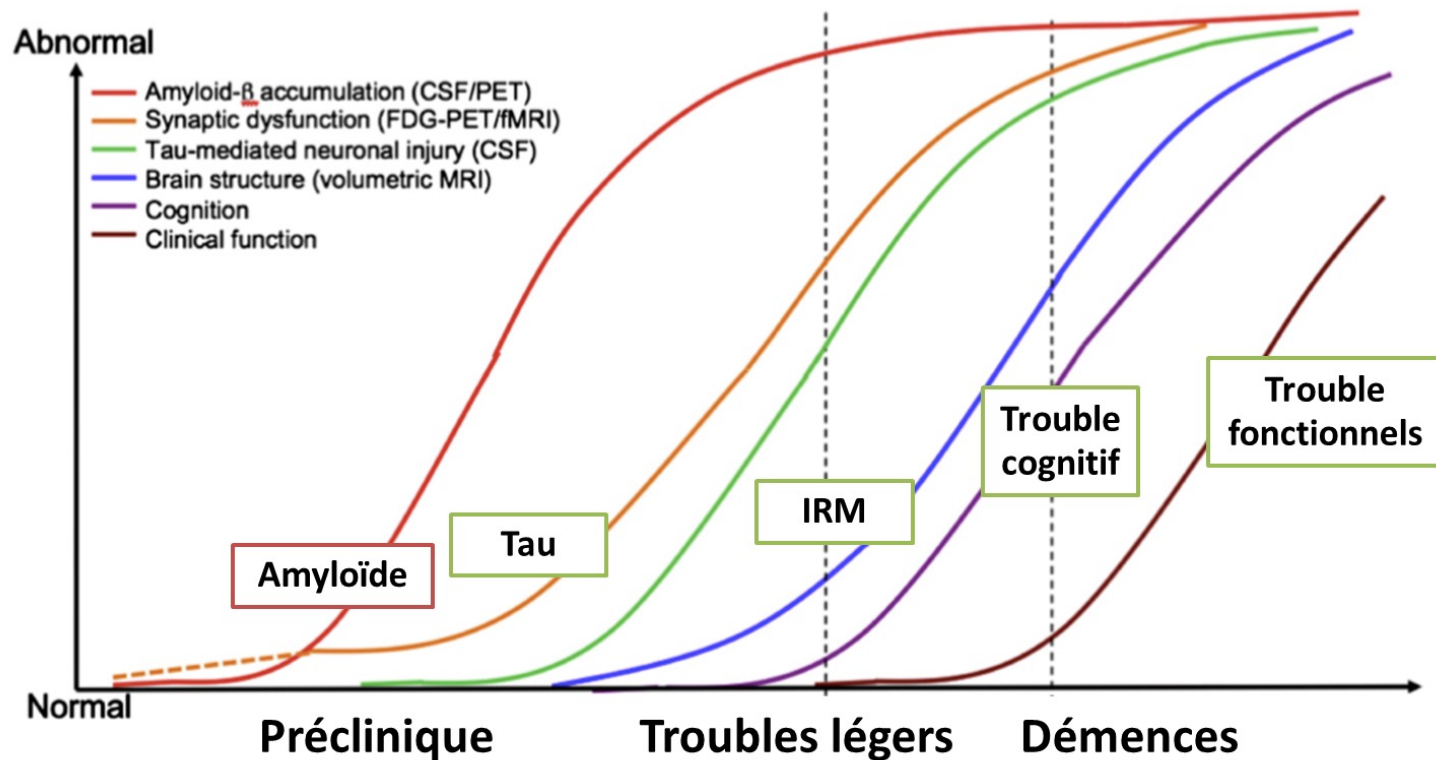


Les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer



D'après Hansson O Nature
Medicine 2021

Modifications des biomarqueurs dans les stades précliniques



~ 10 ans avant début de la maladie

Biomarqueurs sanguins de la recherche à la clinique



Phase 1 Études exploratoires précliniques

Recherche sur modèles cellulaires et animaux, biobanques...
Utilisation de méthodes Omiques non biaisées (protéomique, transcriptomique, etc.)



Phase 2 Développement de méthodes de dosages et validation analytique

Développement et validation analytiques de méthodes de détection pouvant être utilisées sur des fluides biologiques humains



Phase 3 Études cliniques rétrospectives et longitudinales

Analyse de la précision diagnostique dans les études cas-témoins, définition des critères pour un test positif, par ex. seuils, étude de la précision diagnostique pour la détection précoce de la maladie



Phase 4 Études prospectives et performances en conditions réelles

Établir la performance diagnostique de manière prospective, multicentrique, en vie réelle avec études des interférences, calcul des pouvoirs prédictifs...



Phase 5 Mise en œuvre et impact sur les résultats cliniques

Mise en place multisites, évaluation de l'impact médico-économique et sur la prise en charge des patients, intégration dans les recommandations cliniques

Phase 1 Études exploratoires précliniques

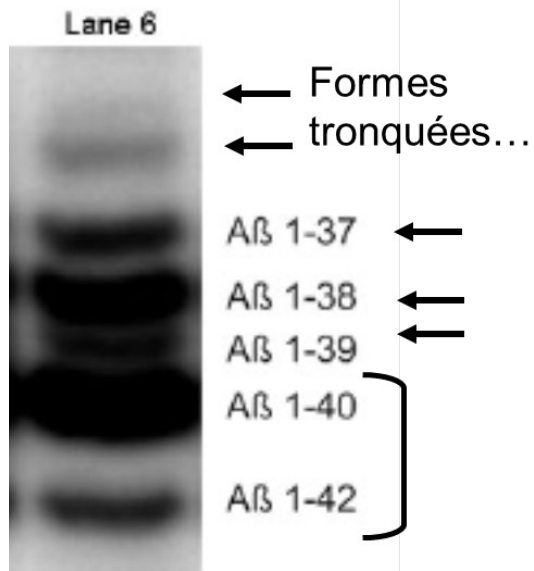
Phase 2 Développement de méthodes de dosages et validation analytique

Phase 3 Études cliniques rétrospectives et longitudinales

Phase 4 Études prospectives et performances en conditions réelles

Phase 5 Mise en œuvre et impact sur les résultats cliniques

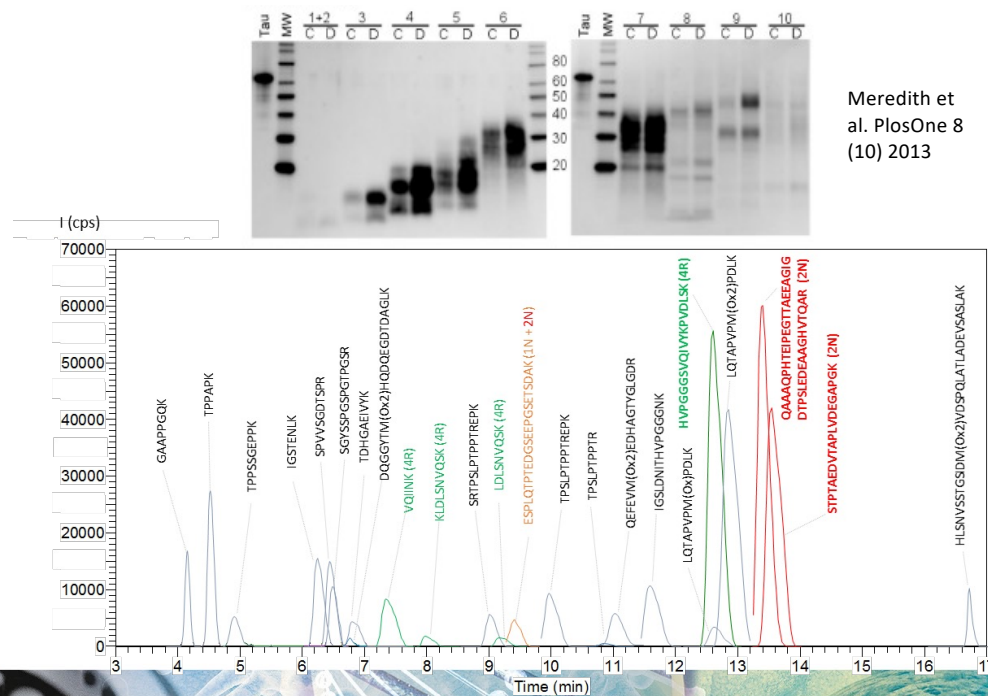
Etudes des Peptides amyloïdes dans le LCR par Western-blot



Professor Dr Jens Wiltfang,

Brain (2006), 129, 1177–1187

Etudes de la protéine tau et de ses isoformes en Western-blot et en spectrométrie de masse



Phase 1 Études exploratoires précliniques

Phase 2 Développement de méthodes de dosages et validation analytique

Phase 3 Études cliniques rétrospectives et longitudinales

Phase 4 Études prospectives et performances en conditions réelles

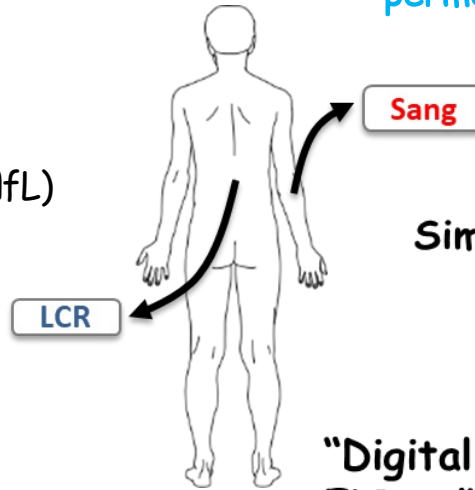
Phase 5 Mise en œuvre et impact sur les résultats cliniques

Méthodes de détection validées cliniquement dans le LCR

Peptides $A\beta$ 1-40 et $A\beta$ 1-42
Protéines Tau totales
Tau Phosphorylées (P-Tau181)
Chaines légères des Neurofilaments (NfL)

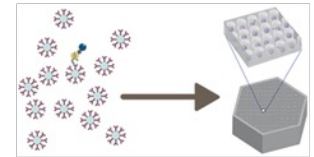


Evolution technologique, dosages ultrasensibles permettant des dosages sanguins



SimOa (SIngle-MOLEcule Array)
technology, Quanterix

"Digital ELISA"



Capture magnetic bead



Phase 1 Études exploratoires précliniques

Phase 2 Développement de méthodes de dosages et validation analytique

Phase 3 Études cliniques rétrospectives et longitudinales

Phase 4 Études prospectives et performances en conditions réelles

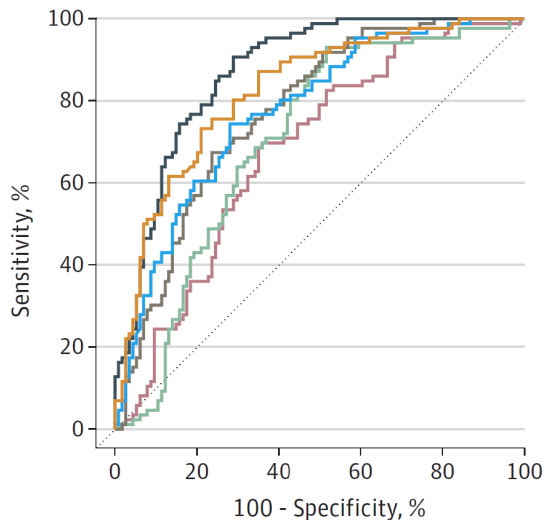
Phase 5 Mise en œuvre et impact sur les résultats cliniques

JAMA Neurology | Original Investigation

Head-to-Head Comparison of 8 Plasma Amyloid- β 42/40 Assays in Alzheimer Disease

Shorena Janelidze, PhD; Charlotte E. Teunissen, PhD; Henrik Zetterberg, MD, PhD; José Antonio Allué, PhD; Leticia Sarasa, PhD; Udo Eichenlaub, PhD; Tobias Bittner, PhD; Vitaliy Ovod, MSs; Inge M. W. Verberk, MSs; Kenji Toba, MD, PhD; Akinori Nakamura, MD, PhD; Randall J. Bateman, MD, PhD; Kaj Blennow, MD, PhD; Oskar Hansson, MD, PhD

(ROC) Analysis for Abnormal Cerebrospinal Fluid (CSF) Amyloid



Hirtz et al. *Alzheimer's Research & Therapy* (2023) 15:34
<https://doi.org/10.1186/s13195-023-01188-8>

Alzheimer's Research & Therapy

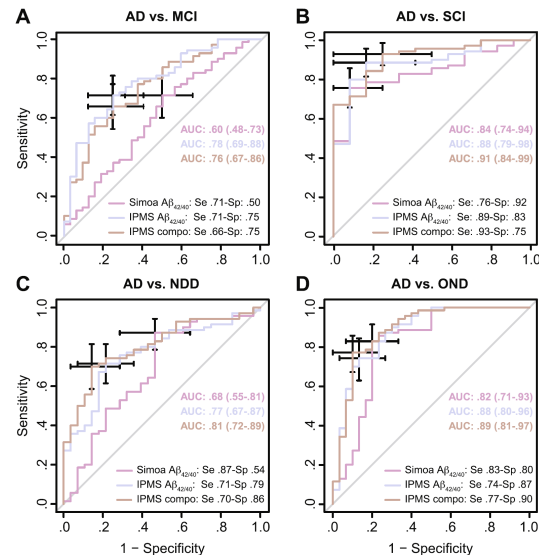
RESEARCH

Open Access



Comparison of ultrasensitive and mass spectrometry quantification of blood-based amyloid biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis in a memory clinic cohort

Christophe Hirtz¹, Germain U. Busto^{2,3†}, Karim Benys², Jana Kindermans¹, Sophie Navucet², Laurent Tiers¹, Simone Lista², Jérôme Vialaret¹, Laure-Anne Gutierrez², Yves Dauvilliers^{3,4}, Claudine Berr³



Phase 1 Études exploratoires précliniques

Phase 2 Développement de méthodes de dosages et validation analytique

Phase 3 Études cliniques rétrospectives et longitudinales

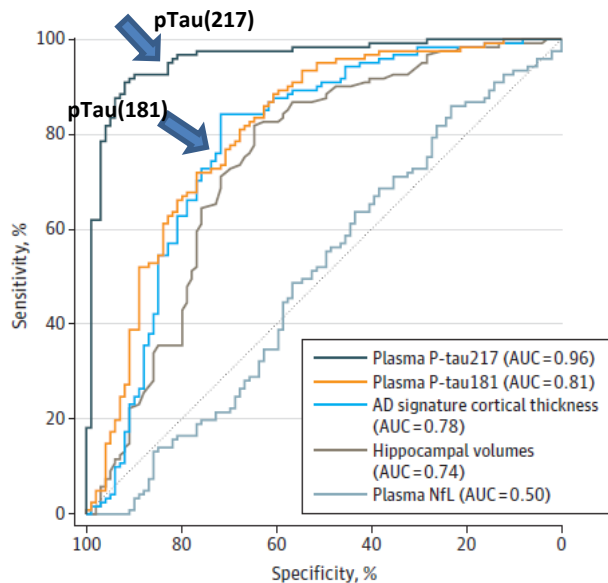
Phase 4 Études prospectives et performances en conditions réelles

Phase 5 Mise en œuvre et impact sur les résultats cliniques

JAMA | Original Investigation

Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders

Sebastian Palmqvist, MD, PhD; Shorena Janelidze, PhD; Yakeel T. Quiroz, PhD; Henrik Zetterberg, MD, PhD; Francisco Lopera, MD; Erik Stomrud, MD, PhD; Yi Su, PhD; Yinghua Chen, MSc; Geidy E. Serrano, PhD; Antoine Leuzy, PhD; Niklas Mattsson-Carlgren, MD, PhD; Olof Strandberg, PhD; Ruben Smith, MD, PhD; Andres Villegas, MD; Diego Sepulveda-Falla, MD; Xiyun Chai, MD; Nicholas K. Proctor, BS; Thomas G. Beach, MD, PhD; Kaj Blennow, MD, PhD; Jeffrey L. Dage, PhD; Eric M. Reiman, MD; Oskar Hansson, MD, PhD



<https://doi.org/10.1093/brain/awac333>

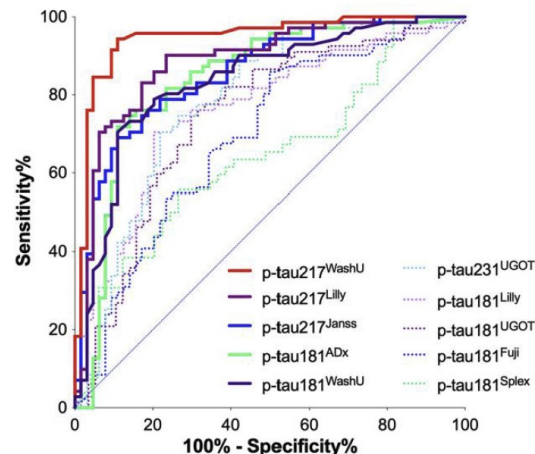
BRAIN 2023; 146; 1592-1601 | 1592

BRAIN
ORIGINAL ARTICLE



Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease

A A- MCI vs A+ MCI



Phase 1 Études exploratoires précliniques

Phase 2 Développement de méthodes de dosages et validation analytique

Phase 3 Études cliniques rétrospectives et longitudinales

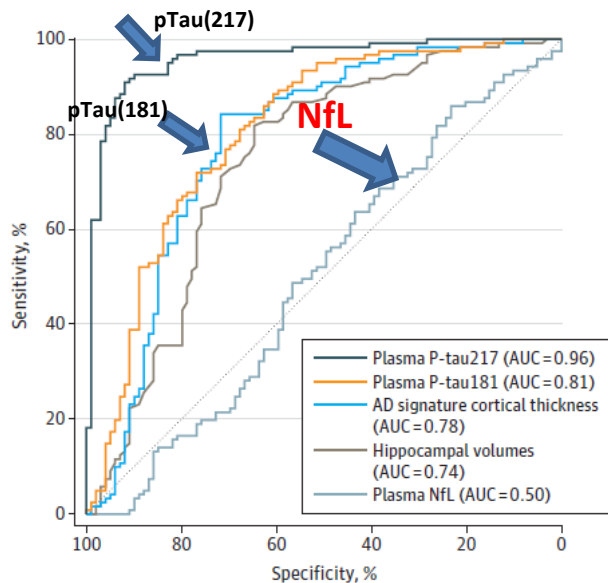
Phase 4 Études prospectives et performances en conditions réelles

Phase 5 Mise en œuvre et impact sur les résultats cliniques

JAMA | Original Investigation

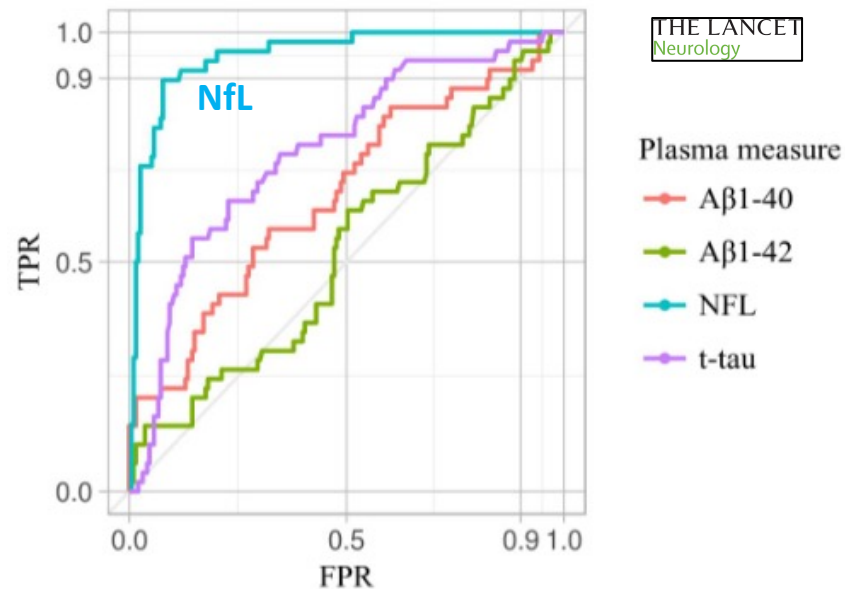
Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders

Sebastian Palmqvist, MD, PhD; Shorena Janelidze, PhD; Yakeel T. Quiroz, PhD; Henrik Zetterberg, MD, PhD; Francisco Lopera, MD; Erik Stomrud, MD, PhD; Yi Su, PhD; Yinghua Chen, MSc; Geidy E. Serrano, PhD; Antoine Leuzy, PhD; Niklas Mattsson-Carlgren, MD, PhD; Olof Strandberg, PhD; Ruben Smith, MD, PhD; Andres Villegas, MD; Diego Sepulveda-Falla, MD; Xiyun Chai, MD; Nicholas K. Proctor, BS; Thomas G. Beach, MD, PhD; Kaj Blennow, MD, PhD; Jeffrey L. Dage, PhD; Eric M. Reiman, MD; Oskar Hansson, MD, PhD



Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study

Juan Fortea, María Carmona-Iraqui, Bessy Benjam, Susana Fernández, Laura Vidúa, Isabel Barroeta, Daniel Alcolea, Jordi Pegueroles, Laia Muñoz, Olivia Babilini, Momy de Leon, Aleksandra Maleska Maceski, Christophe Hirtz, Jordi Clarimón, Sebastián Videla, Constance Defabry, Sylvain Lehmann, Rafael Blesa*, Alberto Lleó*



Phase 1 Études exploratoires précliniques

Phase 2 Développement de méthodes de dosages et validation analytique

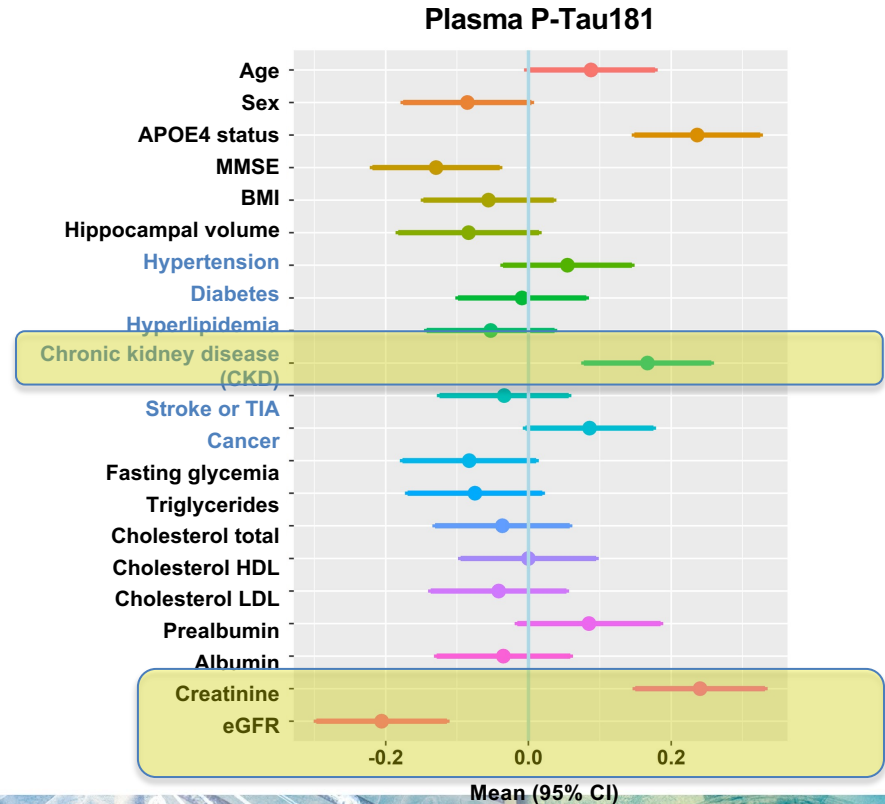
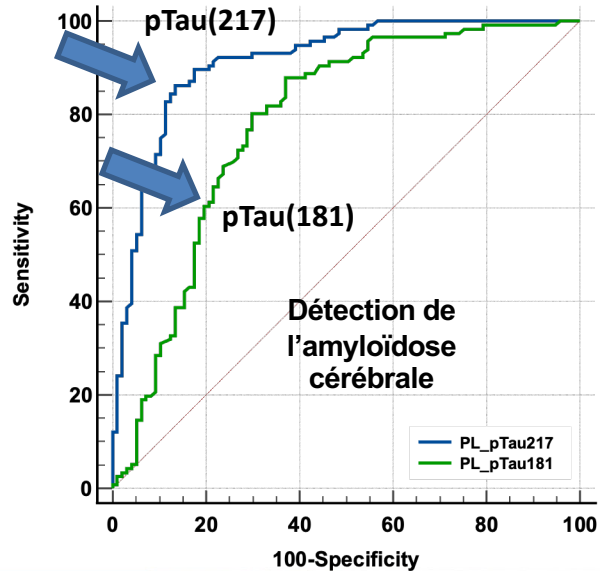
Phase 3 Études cliniques rétrospectives et longitudinales

Phase 4 Études prospectives et performances en conditions réelles

Phase 5 Mise en œuvre et impact sur les résultats cliniques

Plasma phosphorylated tau 181 predicts amyloid status and conversion to dementia stage dependent on renal function

Lehmann S, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023;0:1–9. doi:10.1136/jnnp-2022-330540



Phase 1 Études exploratoires précliniques

Phase 2 Développement de méthodes de dosages et validation analytique

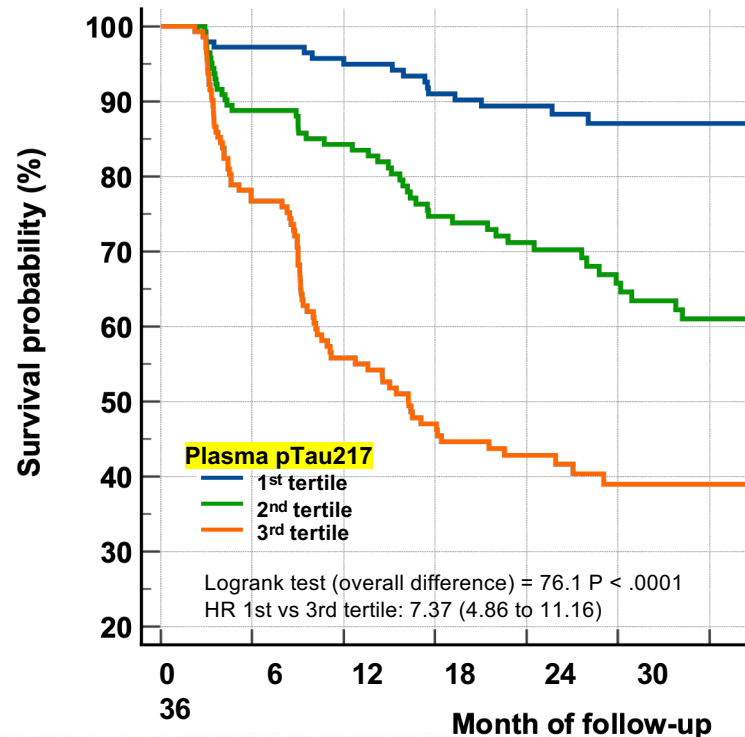
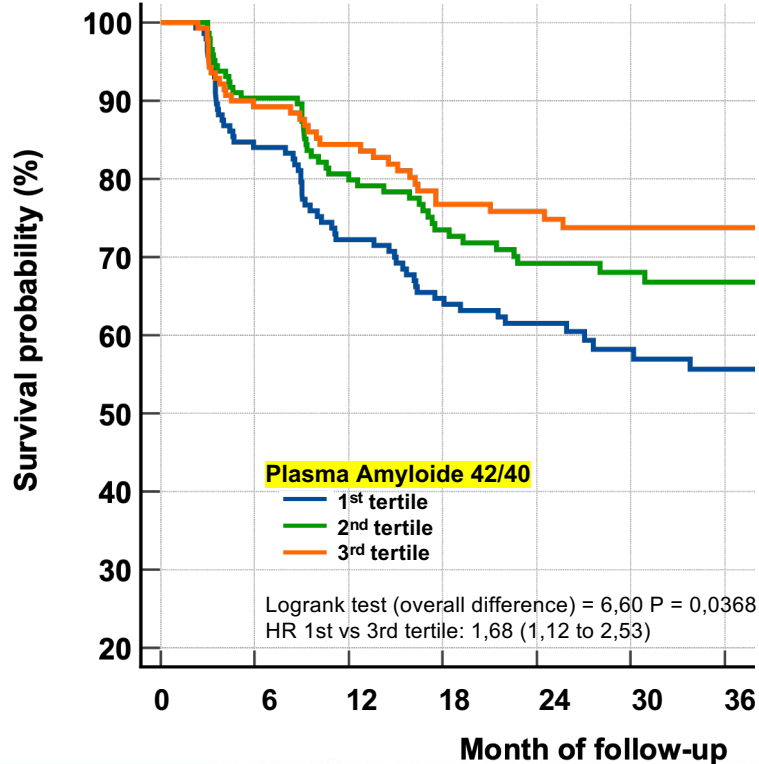
Phase 3 Études cliniques rétrospectives et longitudinales

Phase 4 Études prospectives et performances en conditions réelles

Phase 5 Mise en œuvre et impact sur les résultats cliniques

13

PHRC Baltazar: suivi de trois ans de patients MCI, conversion en démence Alzheimer



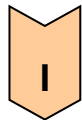
Phase 1 Études exploratoires précliniques

Phase 2 Développement de méthodes de dosages et validation analytique

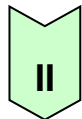
Phase 3 Études cliniques rétrospectives et longitudinales

Phase 4 Études prospectives et performances en conditions réelles

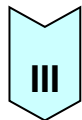
Phase 5 Mise en œuvre et impact sur les résultats cliniques



Phase pré-analytique



Phase analytique



Phase post-analytique

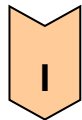
Phase 1 Études exploratoires précliniques

Phase 2 Développement de méthodes de dosages et validation analytique

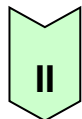
Phase 3 Études cliniques rétrospectives et longitudinales

Phase 4 Études prospectives et performances en conditions réelles

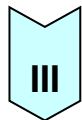
Phase 5 Mise en œuvre et impact sur les résultats cliniques



Phase pré-analytique

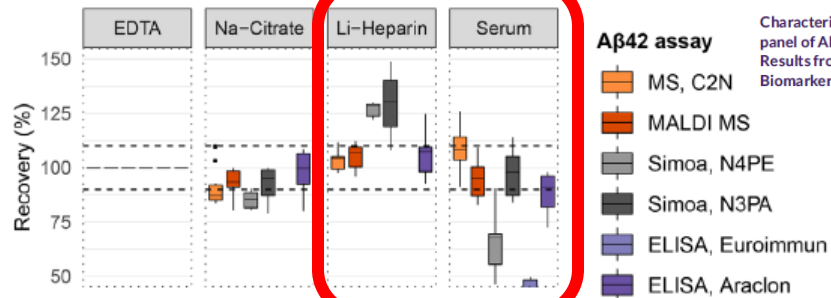


Phase analytique



Phase post-analytique

Type de tube de prélèvement



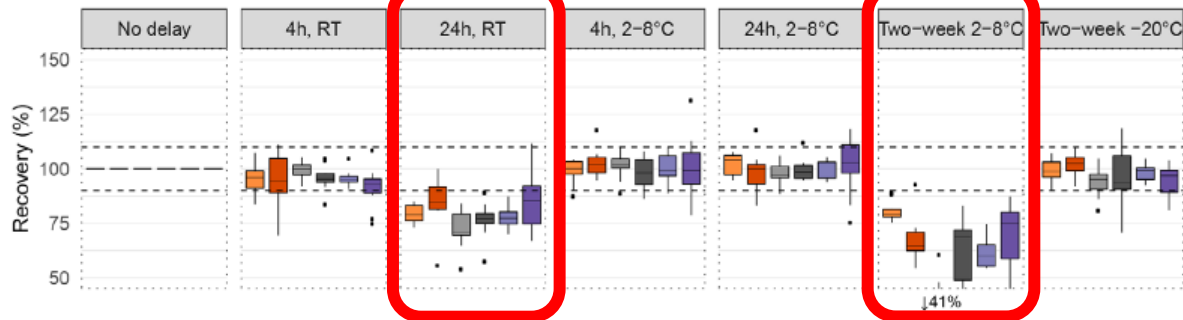
Received: 23 March 2021 | Revised: 10 September 2021 | Accepted: 15 September 2021
DOI: 10.1002/alz.12518

FEATURED ARTICLE

Alzheimer's & Dementia
THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER ASSOCIATION

Characterization of pre-analytical sample handling effects on a panel of Alzheimer's disease-related blood-based biomarkers: Results from the Standardization of Alzheimer's Blood Biomarkers (SABB) working group

Stabilité après prélèvement



141%

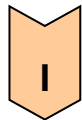
Phase 1 Études exploratoires précliniques

Phase 2 Développement de méthodes de dosages et validation analytique

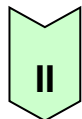
Phase 3 Études cliniques rétrospectives et longitudinales

Phase 4 Études prospectives et performances en conditions réelles

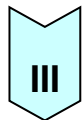
Phase 5 Mise en œuvre et impact sur les résultats cliniques



Phase pré-analytique



Phase analytique

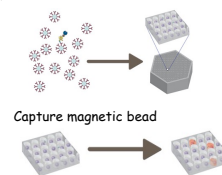


Phase post-analytique

SimOa (SIngle-MOLEcule Array)

technology, Quanterix

"Digital ELISA"



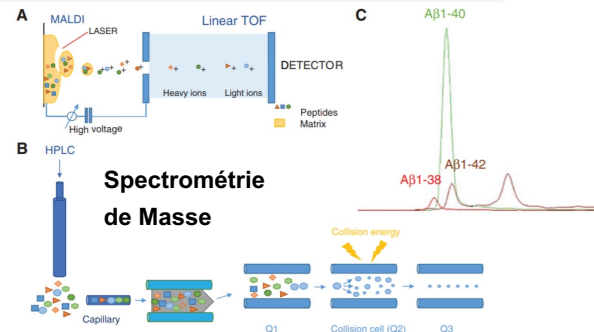
Elecsys (CLEIA)



Lumipulse Fujirébio (ECL)



LUMIPULSE™ G1200



Phase 1 Études exploratoires précliniques

Phase 2 Développement de dosages et validation analytique

Phase 3 Études cliniques rétrospectives et longitudinales

Phase 4 Études prospectives et performances en conditions réelles

Phase 5 Mise en œuvre et impact sur les résultats cliniques

I

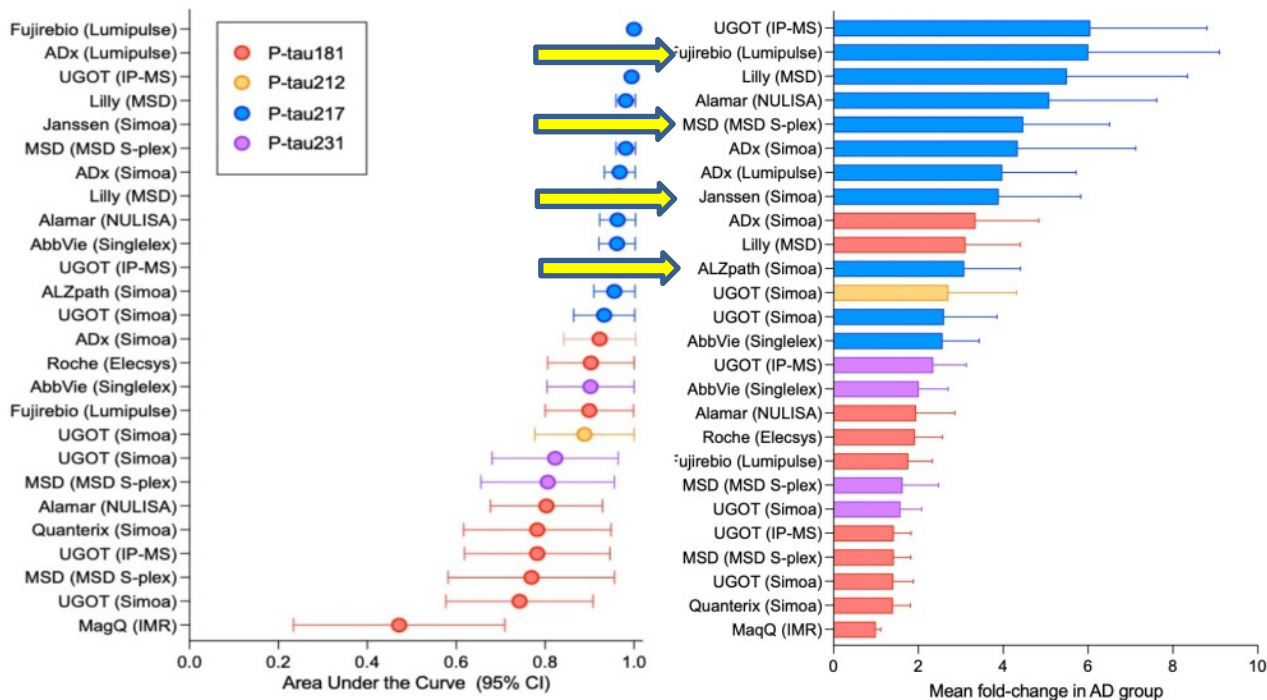
Phase pré-analytique

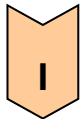
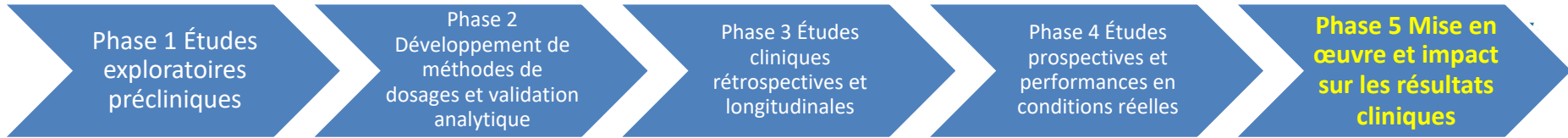
II

Phase analytique

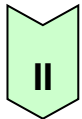
III

Phase post-analytique

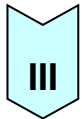




Phase pré-analytique



Phase analytique



Phase post-analytique

Seuil et interprétation des	Biomarqueurs
Détection d'une amyloïdose cérébrale	pTau217 (GFAP)
Diagnostic différentiel DFT / TPP	NfL
Passage en phase clinique (Tri21, génétique..)	NfL
Evaluation du risque MA	pTau217, ApoE4 (GFAP)
Diagnostic différentiel MA / maladie neurodégénérative	pTau217, pTau181 NfL
Parcours de soin (réalisation PL, consultation spécialisée..)	pTau217, NfL
Suivi, pronostic, endophénotype de la MA	pTau, ApoE4 (GFAP, Beta-Syn..)

→ Impact sur la confiance diagnostique, sur la mise en place de traitements, sur le parcours de soin, intérêt medico-économique...

SESSION BIOCHIMIE #1

avec la Société Française de Biologie Clinique

Modérateurs : **Dr. Nicolas GERMAIN,**

Centre de Biologie Pathologie, CHRU Lille

Dr. Elodie LEBREDONCHEL,

Laboratoire de Biochimie métabolique et nutrition, Hôpital Bichat - AP-HP, Paris

09h15

Marqueurs sanguins de la maladie d'Alzheimer : où en est-on en 2024 ?

Pr. Sylvain LEHMANN, *Laboratoire de Biochimie et de protéomique, CHU Montpellier*

Dr. Julien GERE, *Service de Neurologie, CH Métropole Savoie - Chambéry*
