

Tous droits réservés - Tous droits réservés - Tous droits réservés

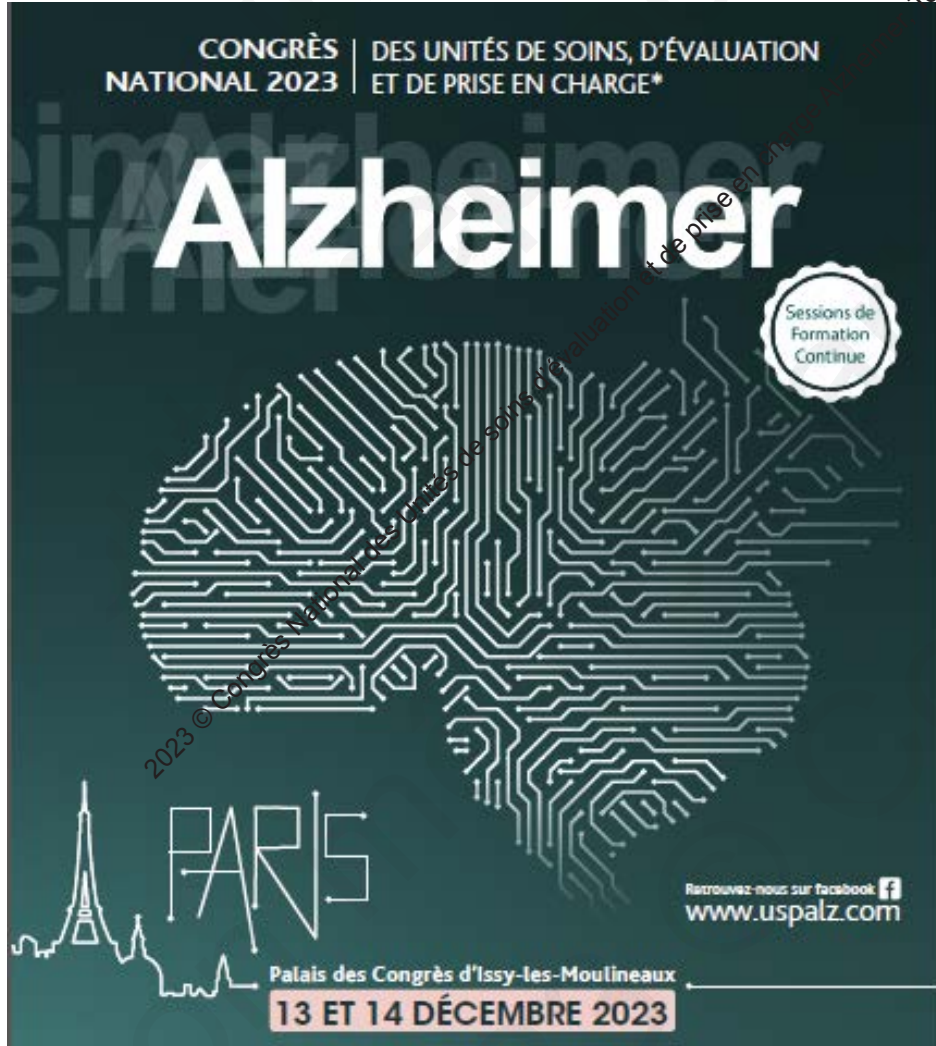


Inserm



UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

inm
institute for neurosciences
montpellier



Des essais cliniques à l'utilisation de routine : un voyage de la validation à la commercialisation des marqueurs sanguins pour la maladie d'Alzheimer

Prof. Sylvain LEHMANN
(Montpellier)



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ
DIRECTION GÉNÉRALE DE L'OFFRE DE SOINS



Fonds pour la Recherche

CoEN Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier
Center of Excellence for Neurodegenerative disorders



FRANCE ALZHEIMER
& MALADIES APPARENTÉES

FONDATION VAINCRE ALZHEIMER

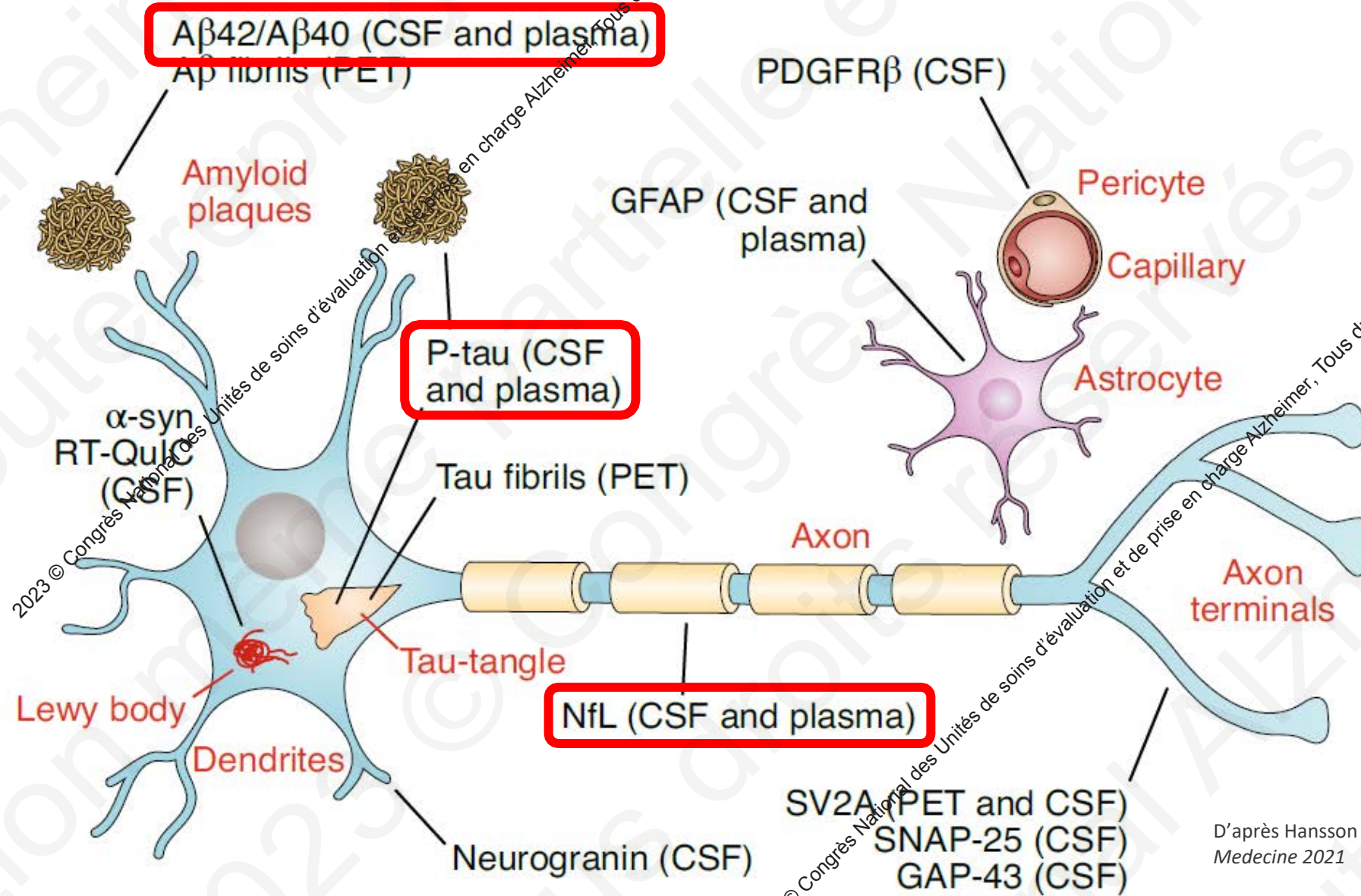
FONDATION RECHERCHE ALZHEIMER
RECONNUE D'UTILITÉ PUBLIQUE

Tous droits réservés - Tous droits réservés - Tous droits réservés

Expertise / Formation / Collaboration

- Lilly
 - Biogen
 - AbbVie
 - Fujirebio
 - Roche diagnostics
 - Euroimmun
 - 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.

Les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer et des pathologies apparentées



D'après Hansson O *Nature Medicine* 2021

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

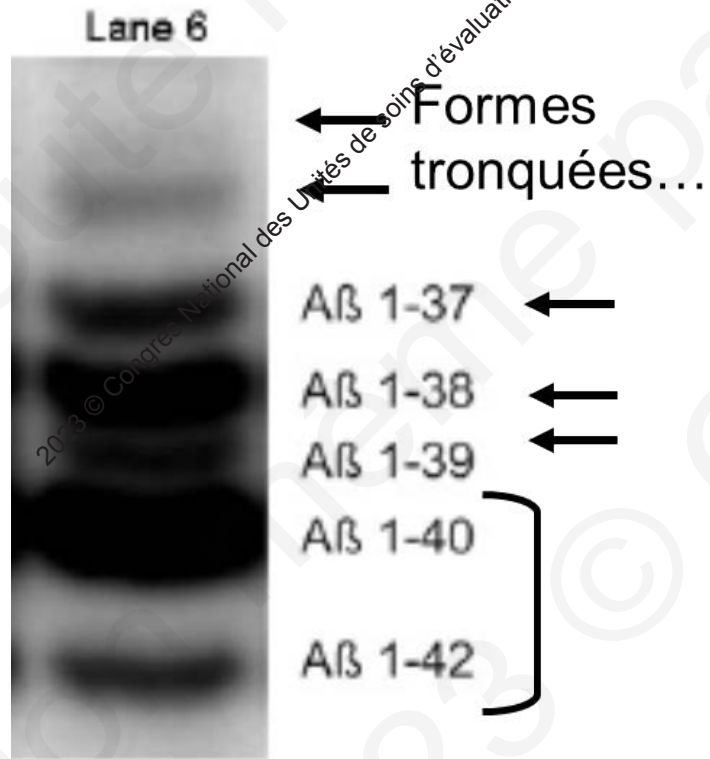
Phase 2 Développement de méthodes de dosages et validation analytique

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

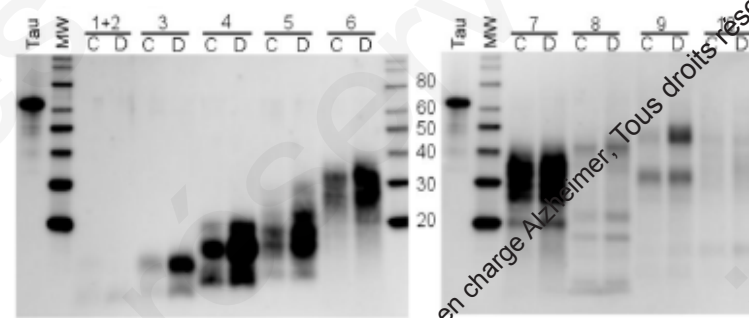
Etudes des Peptides amyloïdes dans le LCR par Western-blot



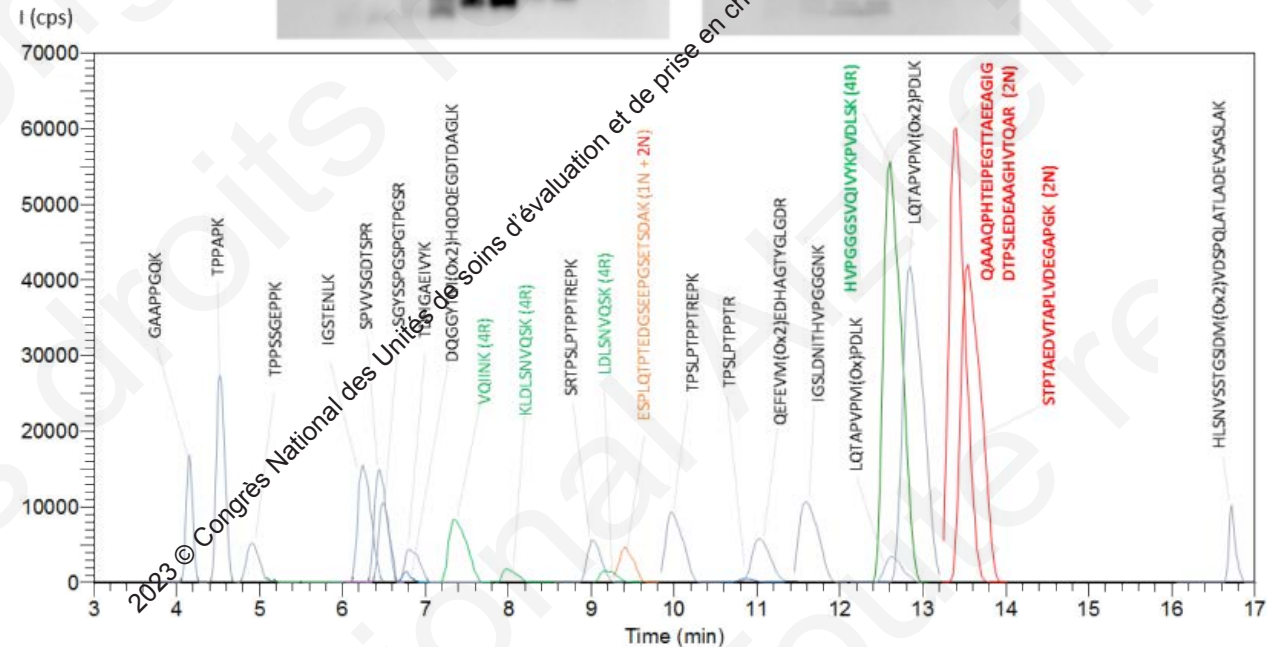
Professor Dr Jens Wiltfang,

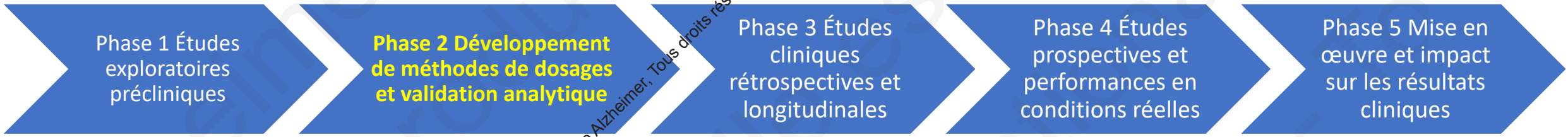
Brain (2006), 129, 1177-1187

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



Meredith et al.
PlosOne 8 (10)
2013



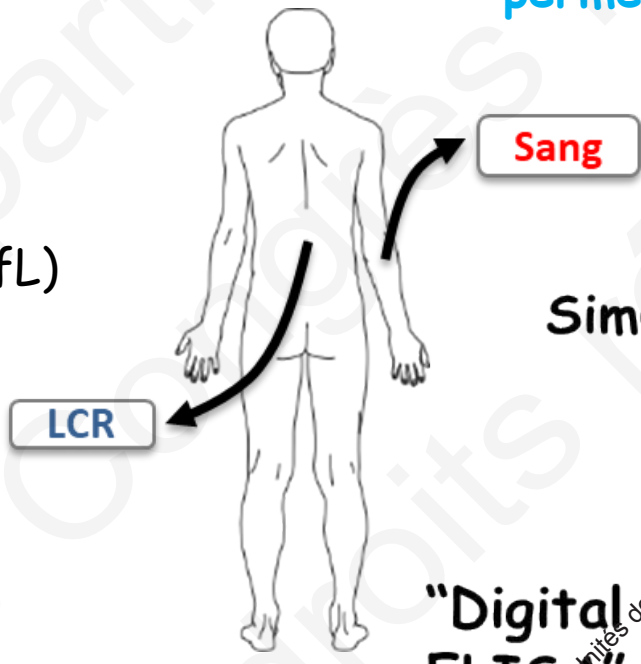


Méthodes de détection validées cliniquement dans le LCR

- Peptides Aβ1-40 et Aβ1-42
- Protéines Tau totales
- Tau Phosphorylées (P-Tau181)
- Chaines légères des Neurofilaments (NfL)

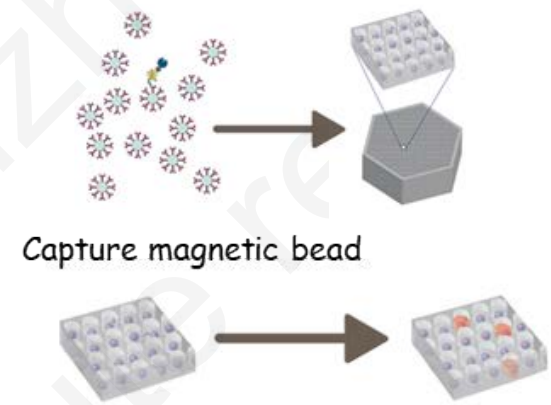


Evolution technologique, dosages ultrasensibles permettant des dosages sanguins



"Digital ELISA"

SimOa (SINGLE MOLECULE Array) technology, Quanterix



2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est formellement interdite.

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

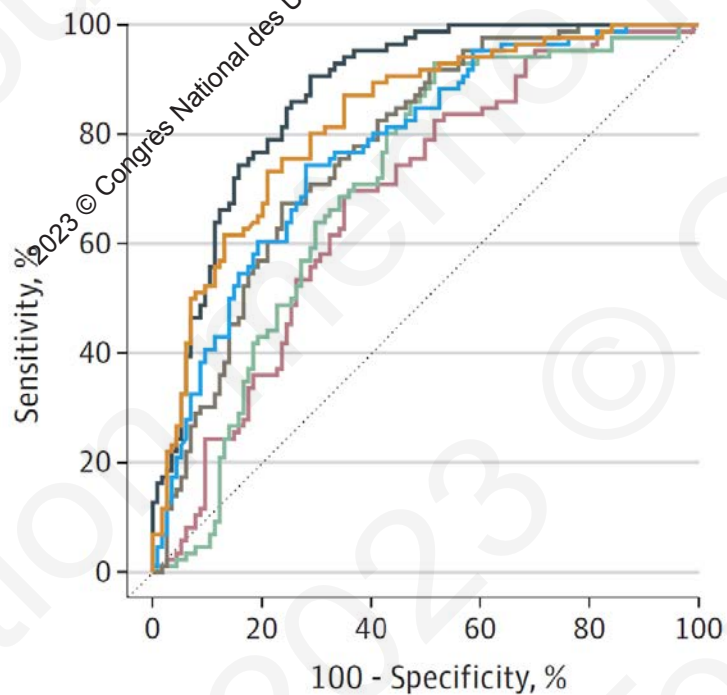
Phase 5 Mise en œuvre et impact sur les résultats cliniques

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, MS; George M. W. Verberk, MS; 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>

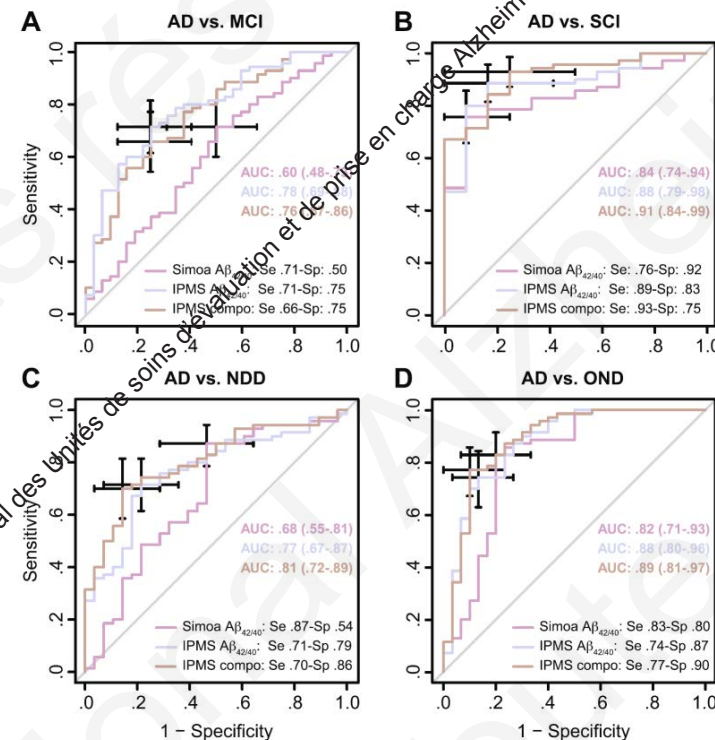
Alzheimer's Research & Therapy

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 Hirtz^{1†}, Germain U. Busto^{2,3†}, Karim Bennys², Jana Kindermans¹, Sophie Navus¹, Laurent Tiers¹, Simone Lista², Jérôme Vialaret¹, Laure-Anne Gutierrez², Yves Dauvilier¹, Claudine Berr³, Sylvain Lehmann^{1†} and Audrey Gabelle^{2,3†}



Phase 1 Études exploratoires précliniques

Phase 2 Développement de méthodes de dosages et validation analytique

Phase 3 Études cliniques rétrospectives et longitudinales

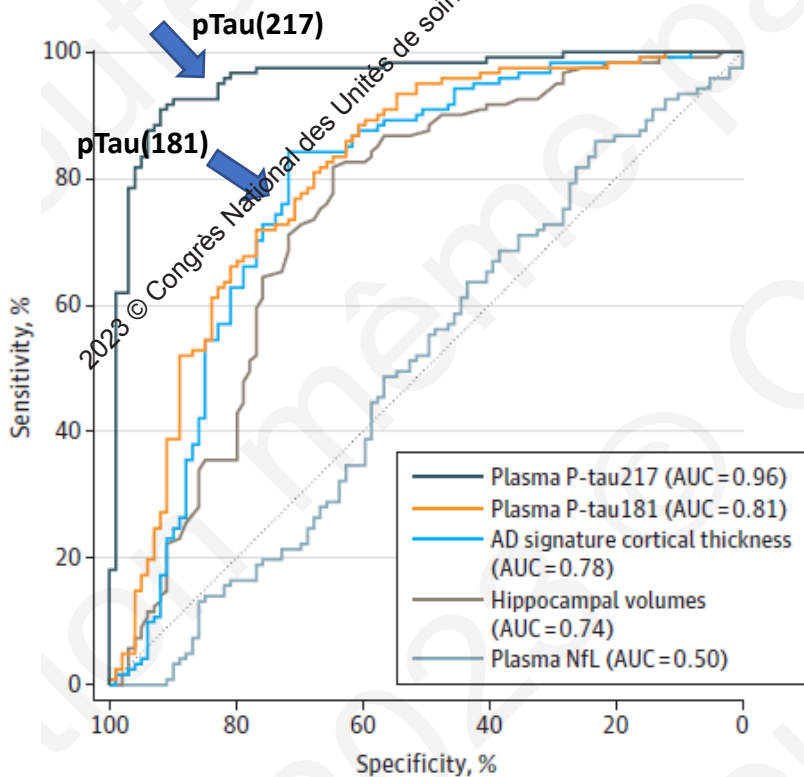
Phase 4 Études prospectives et performances en conditions réelles

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; Shorenna 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-Carlgen, 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



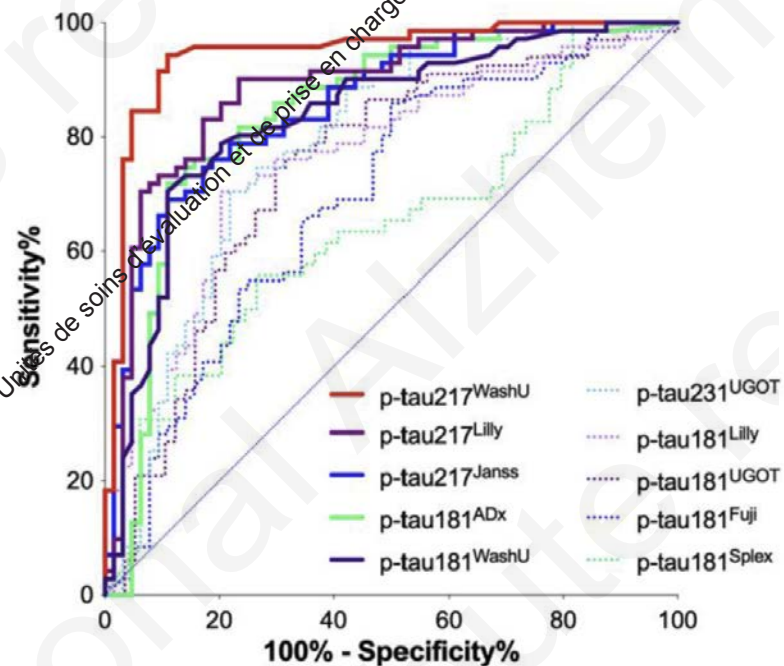
<https://doi.org/10.1093/brain/awac333>

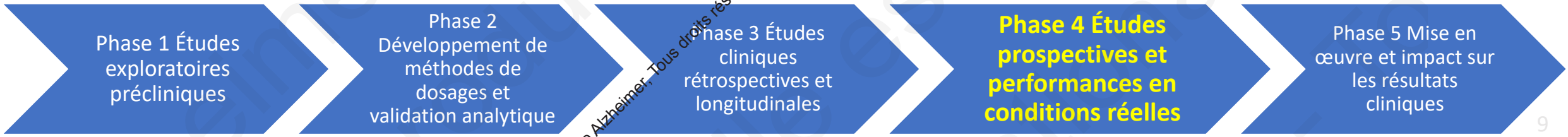
BRAIN 2023; 146; 1592-1601 | 1592

BRAIN
ORIGINAL ARTICLE

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

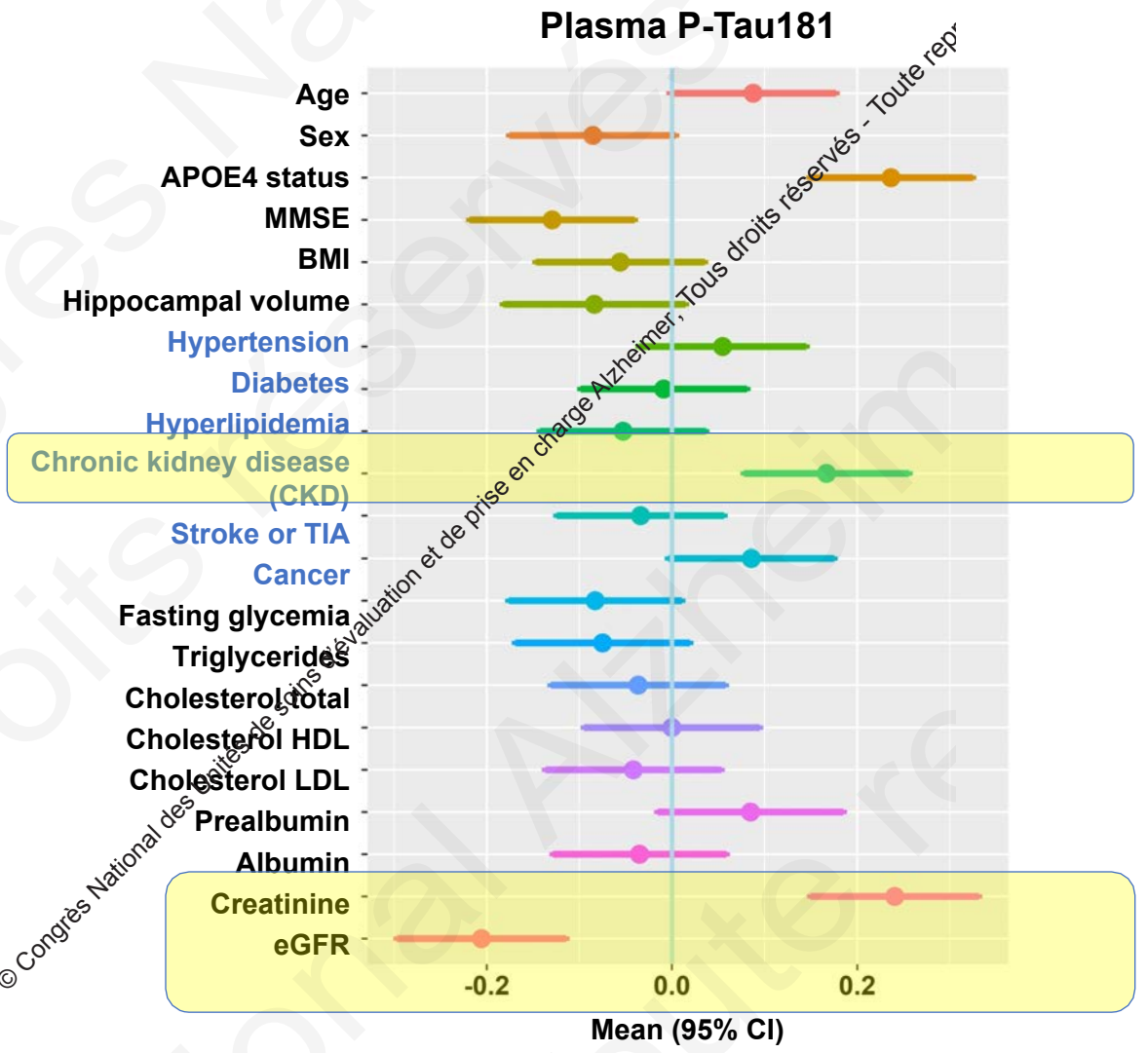
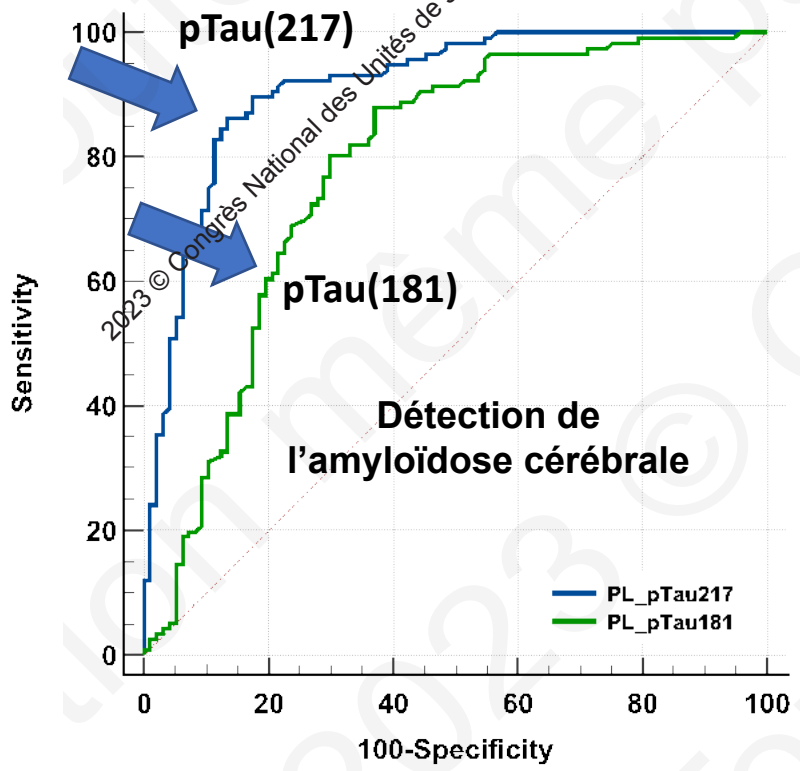
A A- MCI vs A+ MCI

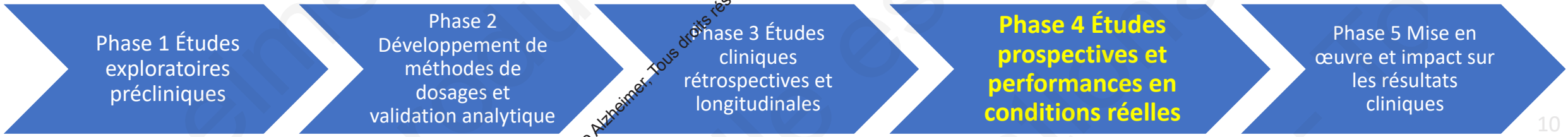




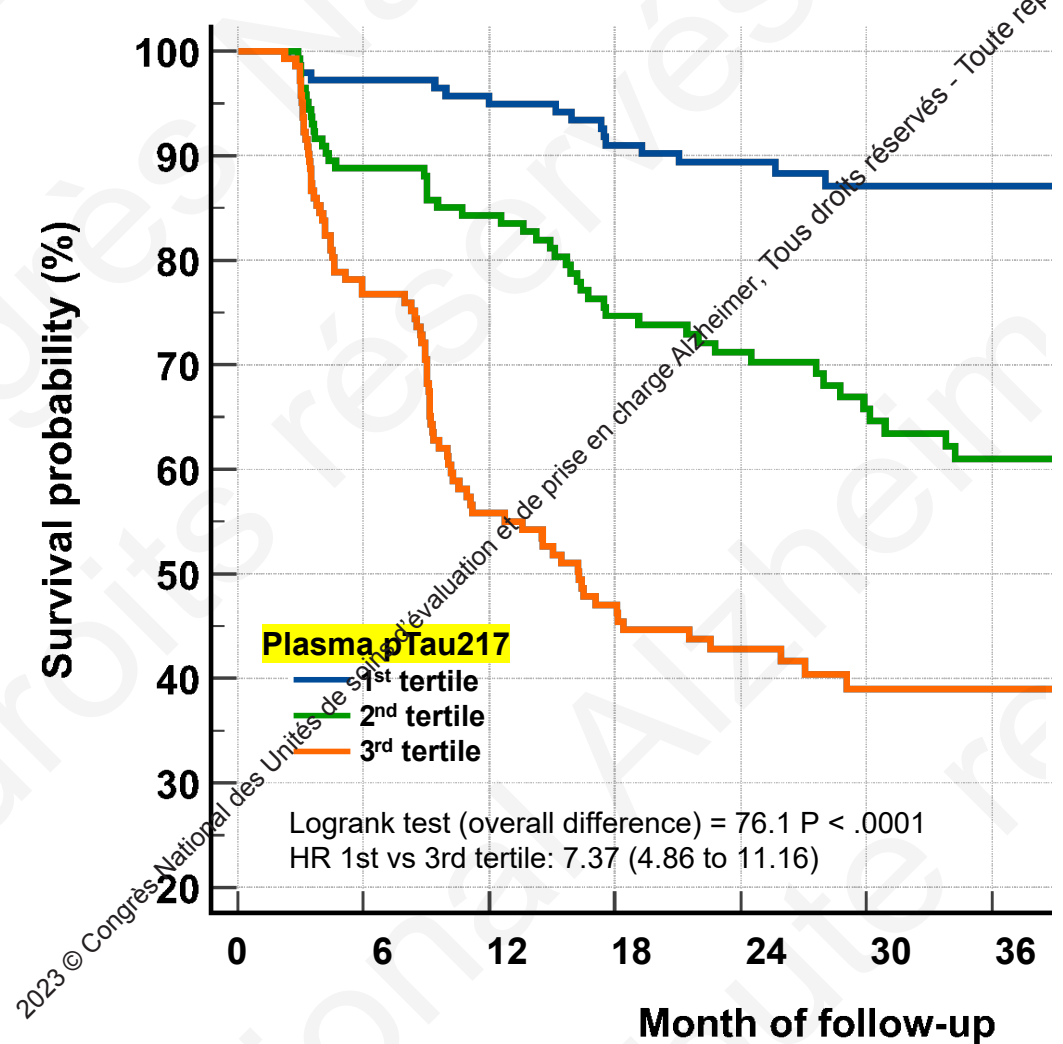
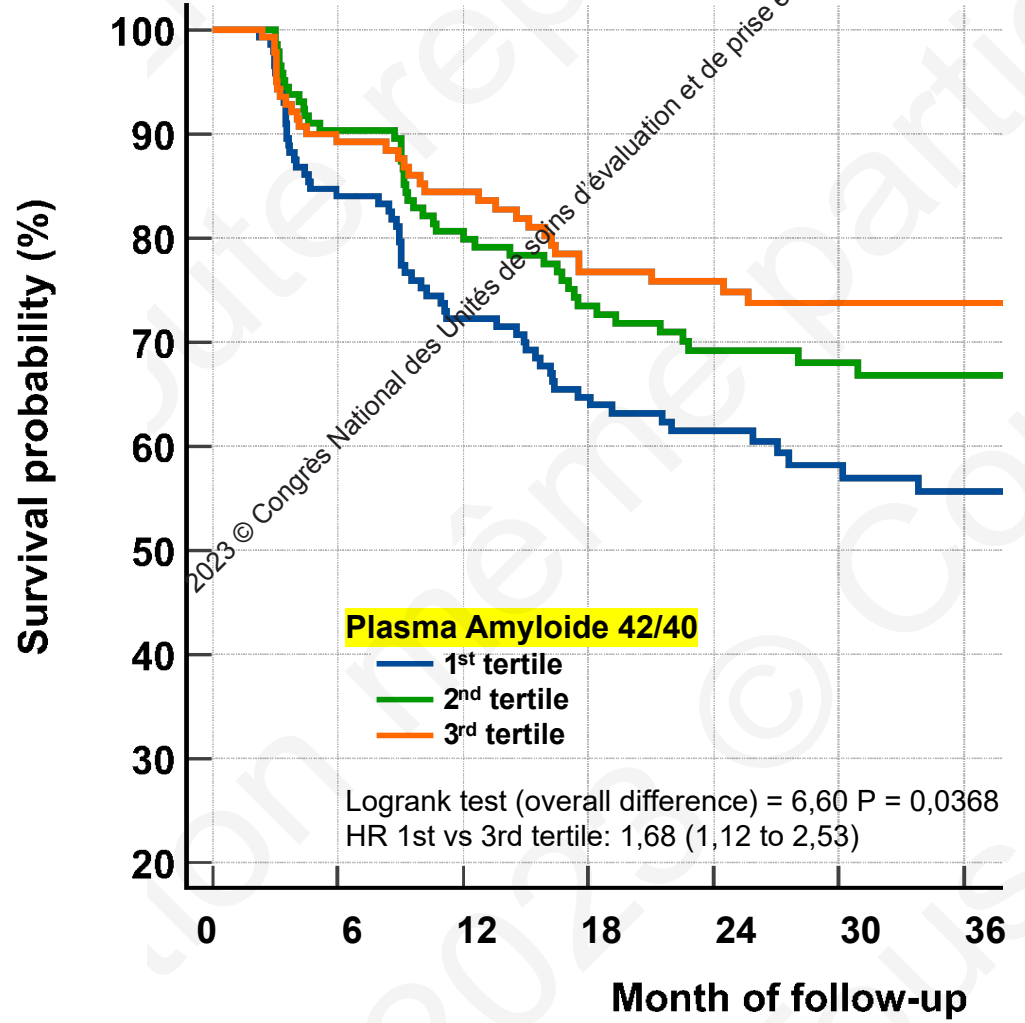
Plasma phosphorylated tau 181 predicts amyloid status and conversion to dementia stage dependent on renal function

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



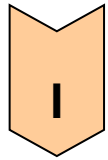
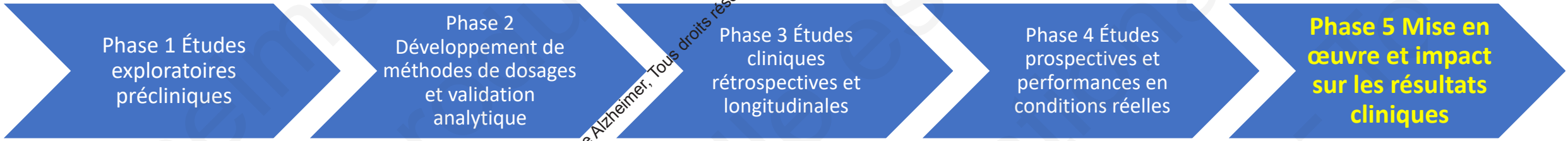


PHRC Baltazar: suivi de trois ans de patients MCI, conversion en démence Alzheimer

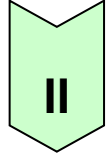


2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute repr

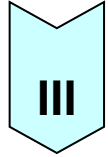
2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute repr



Phase pré-analytique

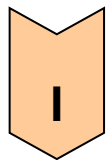
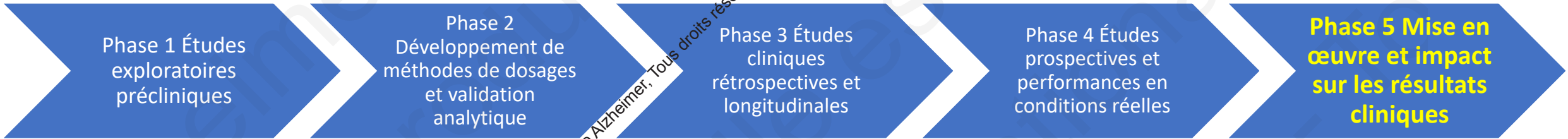


Phase analytique

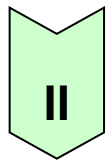


Phase post-analytique

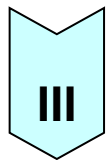
2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction partielle ou totale est formellement interdite.



Phase pré-analytique

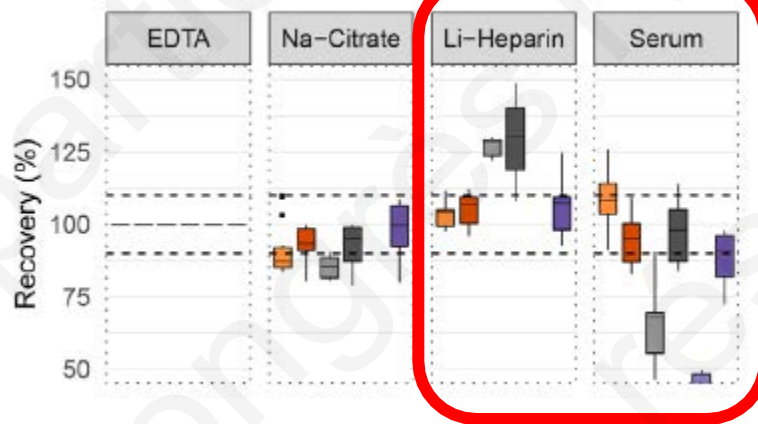


Phase analytique



Phase post-analytique

Type de tube de prélèvement



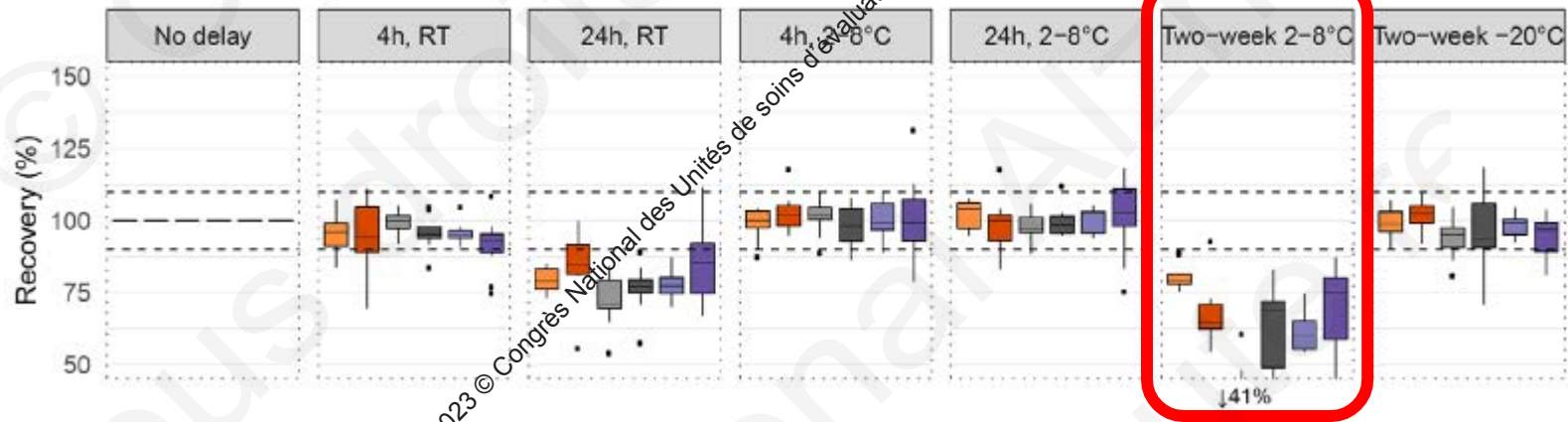
Received: 23 March 2021 | Revised: 10 September 2021 | Accepted: 15 September 2021
 DOI: 10.1002/alz.12510

Alzheimer's & Dementia
 THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER ASSOCIATION

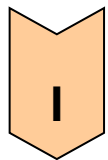
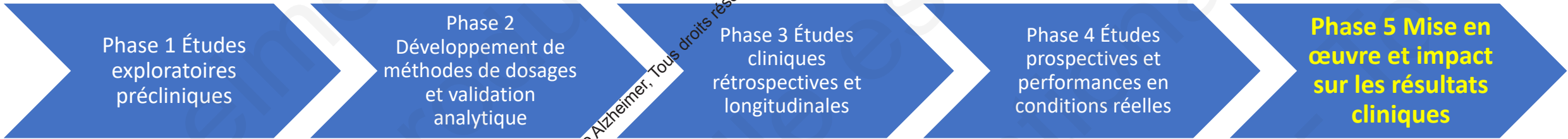
FEATURED ARTICLE

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

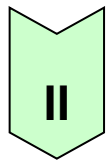
Stabilité après prélèvement



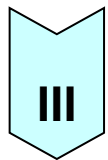
2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.



Phase pré-analytique



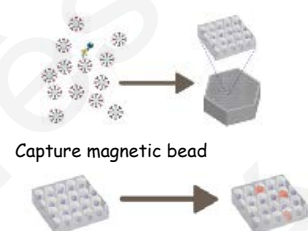
Phase analytique



Phase post-analytique

SimOa (SIngle-MOLEcule Array)
technology, Quanterix

"Digital ELISA"



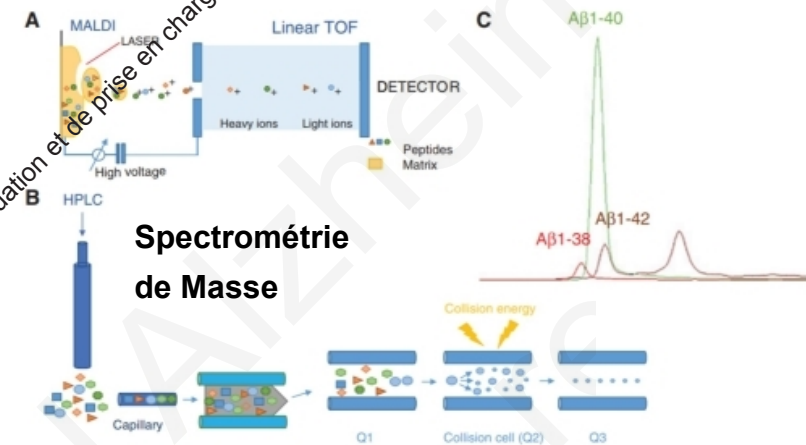
Elecsys (CLEIA)



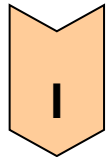
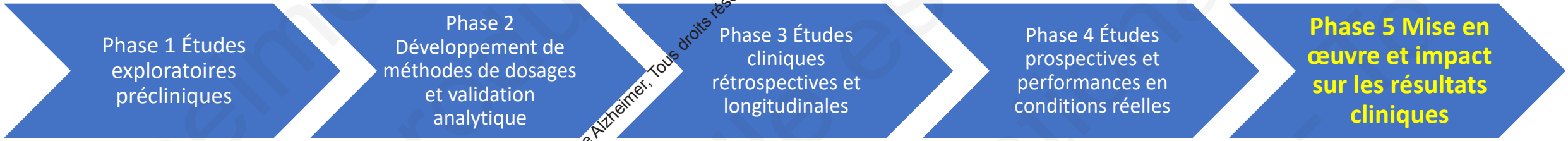
Lumipulse Fujirébio (ECL)



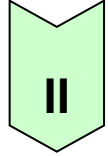
LUMIPULSE™ G1200



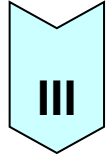
2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute repr



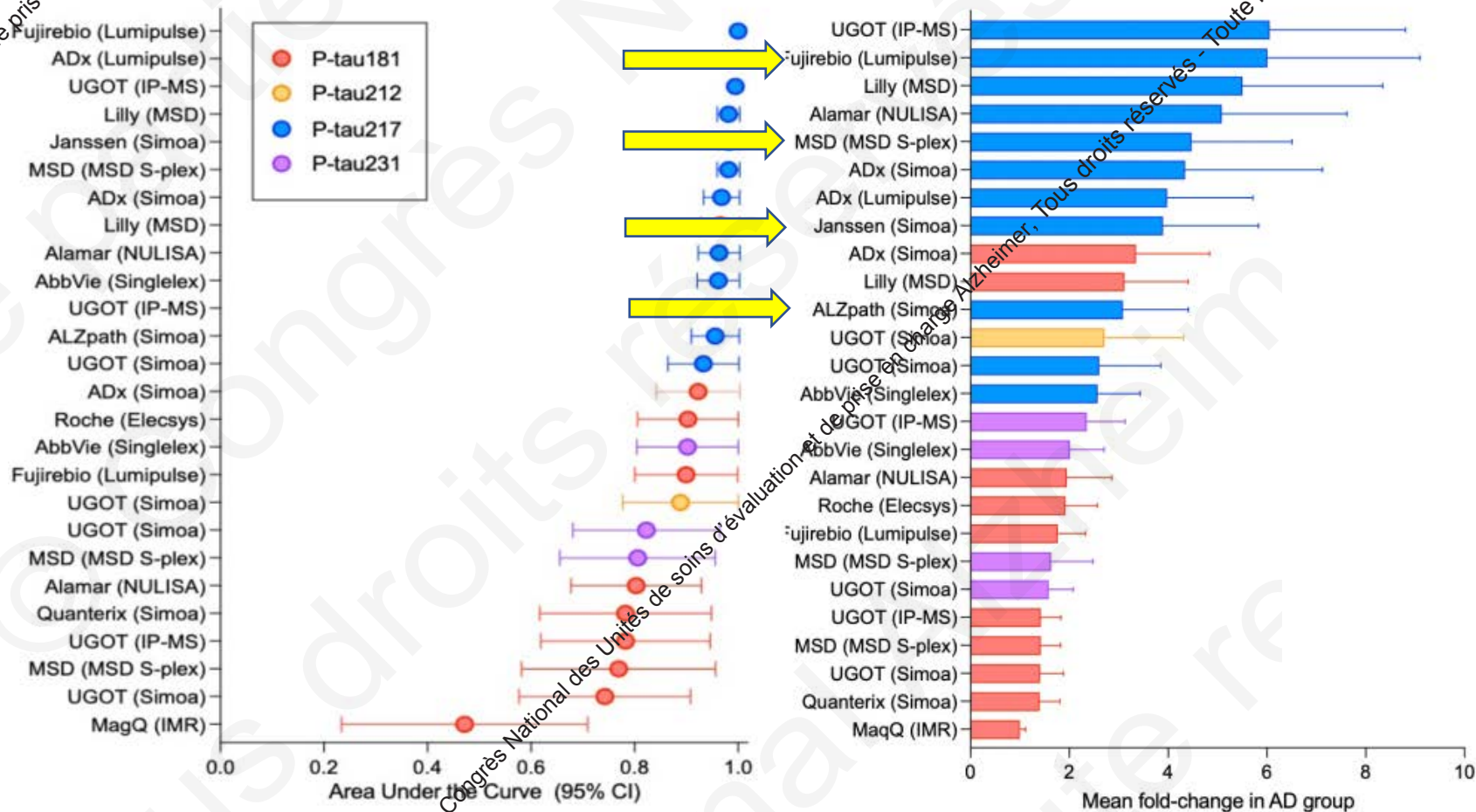
Phase pré-analytique

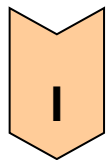
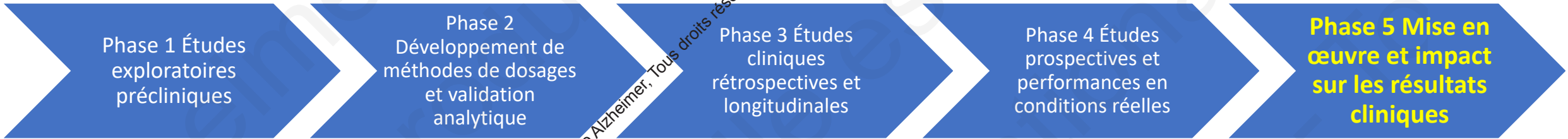


Phase analytique

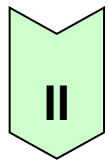


Phase post-analytique

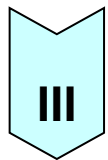




Phase pré-analytique



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 du soin, intérêt medico-économique...

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute repr

Equipe et Collaborateurs

(biologie clinique)

Montpellier LBPC-PPC

Christophe Hirtz
Constance Delaby
Jérôme Vialaret
Etienne Mondesert
Laurent Tiers
Nicolas Pradeilles
Mehdi Morchikh...

Montpellier CMRR

Karim Bennis
Audrey Gabelle
Germain U. Busto
Sophie Navicet
Laure-Anne Gutierrez

Barcelone St Paul

Alberto Lleo
Juan Fortea

Amsterdam VuMC

Betty Tijms
Charlotte Teunissen

Investigateurs BALTAZAR

Olivier Hanon, Stéphanie
Bombois, Audrey Gabelle,
Sylvain Lehmann, Susanna
Schraen, Bernadette Allinquant,
Jean-Sébastien Vidal, Claire
Paquet, François Blanc...

Groupe RTQuic

Olivier Bousiges,
François Blanc
Isabelle Quadrio

Wustl, St Louis USA

Randall Bateman
Nicolas Barthelemy
Chihiro Sato

Paris LNE

Giangrande Chiara
Vincent Delatour



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER



Des essais cliniques à l'utilisation de
routine : un voyage de la validation à
la commercialisation des marqueurs
sanguins pour la maladie
d'Alzheimer

Prof. Sylvain LEHMANN
(Montpellier)



Direction Générale
de l'Offre de Soins



Fonds pour
la Recherche

