



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 29020 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 39/00; A61K 39/385;
A61K 47/48; A61P 25/00;
A61P 25/28; C07K 16/00**
- (43) Date de publication : **01.11.2007**
-
- (21) N° Dépôt : **29899**
- (22) Date de Dépôt : **14.05.2007**
- (30) Données de Priorité : **05.11.2004 GB 0424563.5**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2005/011788 03.11.2005**
- (71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG., Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **GRAF, Ana ; STAUFENBIEL, Matthias ; BLÄTTLER, Thomas ; PAGANETTI, Paolo**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
-
- (54) Titre : **COMPOSITION CONTENANT UNE VLP ET UN PEPTIDE AMYLOIDE BETA**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION SE RAPPORTE À DE NOUVELLES UTILISATIONS D'UN PRODUIT DE SYNTHÈSE POSSÉDANT UNE STRUCTURE DE PSEUDO-PARTICULE VIRALE (VLP) COUPLÉE PAR VOIE CHIMIQUE À UN FRAGMENT DU PEPTIDE A β G(B)-1-42, ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES. L'INVENTION A TRAIT EN PARTICULIER À DES POSOLOGIES, À DES MODES D'ADMINISTRATION D'UN TEL PRODUIT DE SYNTHÈSE ET À DES FORMES POSOLOGIQUES DESTINÉES À L'ADMINISTRATION D'UN TEL PRODUIT DE SYNTHÈSE POUR TRAITER DES PATIENTS ATTEINTS DE DÉMENCE, EN PARTICULIER DE LA DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER.

RESUME

La présente invention se rapporte à de nouvelles utilisations d'un produit de synthèse possédant une structure de pseudo-particule virale (VLP) couplée par voie chimique à un fragment du peptide A β (b)-1-42, et de ses sels pharmaceutiquement acceptables. L'invention a trait en particulier à des posologies, à des modes d'administration d'un tel produit de synthèse et à des formes posologiques destinées à l'administration d'un tel produit de synthèse pour traiter des patients atteints de démence, en particulier de la démence de type Alzheimer.

N/ 29899

= 29020

01 NOV 2007

La présente invention concerne de nouvelles utilisations d'une construction constituée d'une structure de particule de type viral (VLP), chimiquement couplée à un fragment du peptide A β -1-42 et ses sels acceptables sur le plan pharmaceutique (désignés ci-après par CONSTRUCTION), en particulier, des schémas posologiques, des modes d'administration et des formes posologiques pour l'administration d'une CONSTRUCTION pour le traitement de patients souffrant de démence, en particulier, de démence du type Alzheimer, en particulier, d'une maladie d'Alzheimer (AD) peu sévère à modérée, et de démence vasculaire avec une angiopathie amyloïde, un procédé d'isolement de cellules immunitaires, en particulier, de cellules productrices d'anticorps, et des anticorps ainsi que les gènes ou fragments de ceux-ci, générés par le système immunitaire d'un animal homéotherme, en particulier, un humain, en réponse à l'administration de la CONSTRUCTION, la production de tels anticorps et l'utilisation pharmaceutique de tels anticorps.

Des preuves considérables se sont accumulées suggérant que le peptide β -amyloïde, composant majeur des plaques amyloïdes séniles, joue un rôle causal dans l'AD. Il y a de fortes chances qu'un traitement de fond réussi d'une AD comprenne des produits qui affectent le dépôt de β -amyloïde dans le cerveau. Les anticorps A β -spécifiques, générés de manière active par le système immunitaire ou administrés de manière passive, réduisent systématiquement la charge de plaques dans différents modèles de souris transgéniques d'amyloïse A β . Une première tentative clinique pour stimuler le système immunitaire de patients souffrant d'AD pour qu'il génère de l'anticorps anti-A β a, cependant, dû être suspendue en raison d'effets secondaires inacceptables (méningoencéphalite chez 6% des patients traités, [Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, Jouanny P, Dubois B, Eisner L, Flitman S, Michel BF, Boada M, Frank F, Hock C (2003)], une méningoencéphalite subaiguë chez un sous-groupe de patients souffrant d'AD après une immunisation de A β 42. Neurology, 61: 46-54).

Avec les CONSTRUCTIONS décrites ici, on observe de manière surprenante moins de réactions immunitaires indésirables et moins

d'incidence de microhémorragies. En particulier, on n'observe pas de réaction immunitaire indésirable ni d'augmentation de l'incidence de microhémorragies avec des CONSTRUCTIONS constituées d'une VLP chimiquement couplée au peptide A β -1-6.

5 Dans un premier aspect de la présente invention, on a découvert, de manière surprenante, que la CONSTRUCTION peut être avantageusement administrée par voie sous-cutanée aux animaux homéothermes, en particulier aux humains, souffrant de démence.

Dans un deuxième aspect, la présente invention fournit une forme
10 posologique pour l'administration sous-cutanée de la CONSTRUCTION. La forme posologique préférée pour l'administration sous-cutanée de la CONSTRUCTION est une solution aqueuse contenant une solution tamponnée de phosphate (STP), entre 0,25 et 0,75 mg/mL de CONSTRUCTION, de préférence entre 0,4 et 0,6 mg/mL, par exemple, 0,5
15 mg/mL de CONSTRUCTION, et pas d'autres excipients. La forme posologique peut être maintenue à l'état congelé jusqu'à peu de temps avant l'utilisation. La forme posologique est administrée, de préférence, par injection sous-cutanée à l'aide d'une seringue à l'animal homéotherme, en particulier dans l'abdomen. Pour décongeler la forme posologique, on peut
20 la maintenir à température ambiante pendant environ 15 à 45 minutes, par exemple, 30 minutes. Avant de retirer la substance médicamenteuse, les flacons sont, de préférence, inversés doucement à plusieurs reprises pour disperser les particules sub-visibles potentielles.

Les CONSTRUCTIONS employées dans la présente invention sont
25 connues en tant que telles. Par exemple, le document WO 00/3227 de Cytos décrit une technologie pour fournir une construction comprenant une particule de noyau (telle qu'une VLP), un lieur et un antigène, formant tous ensemble un réseau d'antigène ordonné et répétitif. Le document WO 02/056907 de Cytos et Novartis décrit des constructions comprenant une
30 VLP comprenant des protéines recombinantes d'un bactériophage, comme Q β , un lieur et un antigène, par exemple, A β 1-42 ou l'un de ses fragments, formant tous ensemble un réseau d'antigène ordonné et répétitif. De préférence, telle qu'utilisée ici, une CONSTRUCTION est constituée de protéines capsidiques d'un bactériophage à ARN, plus préférablement, de
35 protéines capsidiques du bactériophage à ARN Q β , auto-assemblées en une

structure de VLP très ordonnée, chimiquement couplée à l'aide d'un lieu
bivalent à un fragment du peptide A β 1-42, plus préférablement à A β -1-6.
La CONSTRUCTION peut être préparée, purifiée et administrée de la
manière décrite dans le document WO 00/3227, WO 02/056907 ou WO
5 2004/016282, en particulier dans l'Exemple 13, lesquels dossiers de brevets
ainsi que les références qui y sont citées sont incorporés à titre de référence
dans la présente demande de brevet, en particulier, les produits finaux des
Exemples.

Tel qu'utilisé ici, le terme "traitement" concerne en particulier un
10 traitement visant à arrêter la progression de la maladie et/ou les effets
symptomatiques.

Telle qu'utilisée ici, l'expression "démence du type Alzheimer"
concerne en particulier une maladie telle que définie selon les critères du
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ème édition
15 (DSM-IV).

Dans un troisième aspect, la présente invention concerne un procédé
de traitement d'une démence chez des patients humains, comprenant
l'administration de 5 à 175 μ g, de préférence 15 à 125 μ g, plus
préférablement environ 25 à 100 μ g, par exemple 50 μ g à 75 μ g, de la
20 CONSTRUCTION à des patients humains qui en ont besoin, environ toutes
les 4 à 8 semaines, de préférence, environ toutes les 5 à 7 semaines, en
particulier environ toutes les 6 semaines.

Dans un quatrième aspect, la présente invention concerne un procédé
de traitement d'une démence chez des patients humains, comprenant
25 l'administration de 5 à 1000 μ g, de préférence de 5 à 300 μ g, plus
préférablement environ 50 à 200, le plus préférablement 50-150 μ g, par
exemple 50 μ g ou 75 μ g, 100 μ g, 125 μ g, 150 μ g de la CONSTRUCTION
à des patients humains qui en ont besoin, environ toutes les 4 à 8 semaines,
de préférence, environ toutes les 5 à 7 semaines, en particulier environ
30 toutes les 6 semaines.

L'utilité des CONSTRUCTIONS dans le traitement des troubles
susmentionnés peut être confirmée dans des études cliniques appropriées,
par exemple, celles décrites dans les Exemples, par exemple, en
administrant aux patients une posologie journalière totale de 25 à 100 μ g de
35 CONSTRUCTION toutes les 4 à 8 semaines. Les études cliniques

appropriées sont en particulier des études parallèles randomisées, à double insu, contrôlées par placebo chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer.

5 Selon un autre aspect, la présente invention concerne une combinaison comprenant au moins une CONSTRUCTION et au moins un agent nootropique, de préférence, un inhibiteur de cholinestérase, ou la mémantine.

10 Tel qu'utilisé ici, le terme "agent nootropique" englobe, mais sans limitation, des extraits de plantes nootropiques, des antagonistes du calcium, des inhibiteurs de cholinestérase, la dihydroergotoxine, la nicergoline, le piracétame, les dérivés de purines, le pyritinol, la vincamine et la vinpocétine.

Telle qu'utilisée ici, l'expression "extraits de plantes nootropiques" englobe, mais sans limitation, les extraits de feuilles de Ginkgo.

15 Tel qu'utilisé ici, le terme "antagonistes du calcium" englobe, mais sans limitation, la cinnarizine et la nimodipine. Tel qu'utilisé ici, le terme "inhibiteurs de cholinestérase" englobe, mais sans limitation, le chlorhydrate de donépézil, la rivastigmine et le bromhydrate de galantamine. Tel qu'utilisé ici, le terme "dérivés de purines" englobe, mais
20 sans limitation, la pentifylline.

Les extraits de feuilles de Ginkgo peuvent être administrés, par exemple, sous la forme telle que commercialisée, par exemple, sous la marque GinkodilatTM selon les informations fournies par la notice. La cinnarizine peut être administrée, par exemple, sous la forme telle que
25 commercialisée, par exemple, sous la marque Cinnarizin forte-ratiopharmTM. La nimodipine peut être administrée, par exemple, sous la forme telle que commercialisée, par exemple, sous la marque NimotopTM. Le chlorhydrate de donépézil peut être administré, par exemple, sous la forme telle que commercialisée, par exemple, sous la marque AriceptTM. La
30 rivastigmine peut être préparée de la manière décrite dans le document US 5 602 176. On peut l'administrer, par exemple, sous la forme telle que commercialisée, par exemple, sous la marque ExelonTM. Le bromhydrate de galantamine peut être administré, par exemple, sous la forme telle que commercialisée, par exemple, sous la marque ReminylTM. La
35 dihydroergotoxine peut être administrée, par exemple, sous la forme telle

que commercialisée, par exemple, sous la marque HyderginTM. La nicergoline peut être administrée, par exemple, sous la forme telle que commercialisée, par exemple, sous la marque SermionTM. Le piracétame peut être administré, par exemple, sous la forme telle que commercialisée, par exemple, sous la marque CerebroforteTM. La pentifylline peut être administrée, par exemple, sous sa forme telle que commercialisée, par exemple, sous la marque CosaldonTM. Le pyritinol peut être administré, par exemple, sous la forme telle que commercialisée, par exemple, sous la marque EncephabolTM. La vinpocétine peut être administrée, par exemple, sous la forme telle que commercialisée, par exemple, sous la marque CavintonTM. La mémantine peut être administrée, par exemple, sous la forme telle que commercialisée, par exemple, sous la marque AxuraTM ou NamendaTM.

On peut trouver la structure des agents actifs identifiés par des numéros de code, des noms génériques ou des noms de marque dans l'édition actuelle du répertoire standard "The Merck Index" ou à partir des bases de données, par exemple, Patents International (par exemple, IMS World Publications). Leur contenu correspondant est incorporé ici à titre de référence.

Par conséquent, la présente invention se rapporte également à une combinaison comprenant une CONSTRUCTION de l'invention, et au moins un agent nootropique choisi dans le groupe constitué par les extraits de plantes nootropiques, les antagonistes du calcium, les inhibiteurs de cholinestérase, la dihydroergotoxine, la nicergoline, le piracétame, les dérivés de purines, le pyritinol, la vincamine et la vinpocétine ou la mémantine, où les ingrédients actifs sont présents dans chaque cas sous forme libre ou sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable et éventuellement, au moins un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique, pour une utilisation simultanée, séparée ou séquentielle, en particulier pour une utilisation dans un procédé de traitement de la démence.

Une telle combinaison est, de préférence, une préparation combinée.

Tel qu'utilisé ici, le terme "préparation combinée" définit en particulier un "ensemble d'éléments" ("kit of parts") en ce sens que les principes actifs tels que définis ci-dessus peuvent être dosés

indépendamment ou en utilisant différentes combinaisons fixes avec des quantités distinctes des ingrédients, c'est-à-dire, simultanément ou à différents moments. Les éléments de l'ensemble peuvent être ensuite, par exemple, administrés simultanément ou de manière échelonnée dans le
5 tems, autrement dit, à différents moments et avec des intervalles de temps identiques ou différents pour tout élément de l'ensemble d'éléments. Les intervalles de temps sont, de préférence, choisis de façon que l'effet sur la maladie traitée dans le cas de l'utilisation combinée des éléments est supérieur à l'effet que l'on obtiendrait en utilisant uniquement l'un
10 quelconque des principes actifs.

Par conséquent, la présente invention fournit également

- l'utilisation d'une combinaison telle que décrite ici pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la démence, en particulier de la maladie d'Alzheimer; et
- 15 • un conditionnement commercial comprenant une combinaison telle que décrite ici, avec les instructions pour une utilisation simultanée, séparée ou séquentielle de celle-ci dans le traitement de la démence, en particulier de la maladie d'Alzheimer.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, le partenaire de
20 combinaison (b) est un inhibiteur de cholinestérases, en particulier, la rivastigmine ou la mémantine.


Si les partenaires de combinaison sont administrés sous des formes posologiques séparées, on peut appliquer une posologie et un mode d'administration fournis dans les notices. En particulier, les posologies
25 suivantes des partenaires de combinaison (b) peuvent être administrées au patient:

La cinnarizine peut être administrée à un patient à une posologie journalière totale comprise entre environ 75 et environ 150 mg.

La nimodipine peut être administrée à un patient à une posologie
30 journalière totale comprise entre environ 60 et environ 120 mg.

Le chlorhydrate de donépézil peut être administré à un patient à une posologie journalière totale comprise entre environ 5 mg et 10 mg.

La rivastigmine peut être administrée à un patient à une posologie journalière totale comprise entre environ 6 et environ 12 mg.



La galantamine peut être administrée à un patient à une posologie journalière totale comprise entre environ 12 et 24 mg, par exemple, 12 mg deux fois par jour.

5 La dihydroergotoxine peut être administrée sous la forme de son méthanesulfonate à un patient à une posologie journalière totale comprise entre environ 4 mg et 10 mg, par exemple, d'environ 8 mg.

La nicergoline peut être administrée sous la forme de son tartrate par injection intramusculaire à un patient à une posologie journalière totale comprise entre environ 4 mg et 8 mg.

10 Le piracétame peut être administré à un patient à une posologie journalière totale comprise entre environ 1200 et 5000 mg, par exemple de 4800 mg/jour.

La pentifylline peut être administrée à un patient à une posologie journalière totale comprise entre environ 400 et 800 mg.

15 L pyritinol peut être administré sous la forme de son chlorhydrate à un patient à une posologie journalière totale d'environ 600 mg.

La vinpocétine peut être administrée à un patient à une posologie journalière totale comprise entre environ 10 et 15 mg.

20 La mémantine peut être administrée à un patient sous la forme de chlorhydrate de mémantine à une posologie journalière totale d'environ 20 mg.

Selon un autre aspect, la présente invention fournit des anticorps monoclonaux humains dirigés contre A β 1-42, induits par la CONSTRUCTION, de préférence des anticorps anti-A β reconnaissant 25 l'extrémité N-terminale de A β 1-42.

Un procédé efficace pour produire des anticorps monoclonaux humains à partir de cellules B isolées à partir du sang d'un patient humain est décrit par Elisabetta Traggiai, Stephan Becker, Kanta Subbarao, Larissa Kolesnikova, Yasushi Uematsu, Maria Rita Gismondo, Brian R Murphy, 30 Rino Rappuoli & Antonio Lanzavecchia dans *Nature Medicine* **10**, 871-875 (2004), dont la publication est incorporée dans le présent mémoire descriptif à titre de référence.

EXEMPLES

35 Dans les exemples 1 à 4 suivants, sont inclus des patients mâles et femelles âgés entre 50 et 80 ans (bornes comprises), souffrant d'une AD peu

sévère à modérée comme le confirme un score de MMSE de 16 à 26 (bornes comprises), qui sont des malades de consultation externe avec des personnels soignants (vivant ensemble ou, si vivant seul, avec un contact journalier), qui répondent aux critères de DSM-IV de démence du type
5 Alzheimer, et qui satisfont aux critères d'un diagnostic clinique d'AD probable selon le National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS-ADRDA). Chaque patient participe à un dépistage sur une période de 4 semaines (Jour 28 à Jour 1), à une période de ligne de base (pré-dose le Jour 1 de la semaine 0), à trois traitements de
10 doses uniques dans les conditions ambulatoires les semaines 0, 6 et 18 (Jours 1, 43, 127), à dix visites ambulatoires supplémentaires dans l'intervalle de deux à quatre fois par semaine les semaines 2, 4, 8, 12, 16, 20, 22, 26, 30 et 34 (c'est-à-dire, les Jours d'Etude 15, 29, 57, 85, 113, 141, 155, 183, 211 et 239), et à deux visites ambulatoires supplémentaires dans
15 la semaine 42 et 52 (c'est-à-dire, les Jours d'Etude 295 et 365). Les évaluations d'innocuité comprennent des examens physiques généraux, des examens neurologiques, des électrocardiogrammes à 12 dérivations (ECG), les signes vitaux, les évaluations de laboratoire cliniques standard (hématologie, chimie sanguine, examen d'urine), des évaluations de
20 laboratoire immunologiques spéciales dans le sang et le liquide céphalorachidien (CSF), des imageries par résonance magnétique du cerveau (IRM) ainsi que la surveillance des événements indésirables et des événements indésirables graves. En outre, on demande aux patients et aux personnels soignants (verbalement et par écrit) de rechercher toute
25 détérioration inattendue de l'état de santé. La réponse d'anticorps anti-A β est mesurée en déterminant le titre d'anticorps anti-A β (IgG et IgM) dans le sérum et le CSF en utilisant des méthodes ELISA. Les propriétés de liaison des anticorps anti-A β ex vivo dans le sérum et le CSF sont explorées par des méthodes immunologiques sur du tissu cérébral humain et de souris
30 transgénique à protéine précurseur amyloïde β (APP). La réponse de titre d'anticorps anti-VLP dans le sérum est mesurée pour étudier la réponse immunitaire dirigée au composé véhicule par rapport à la réponse immunitaire anti-A β .

Les évaluations pharmacodynamiques exploratrices comprennent les
35 évaluations suivantes: 1) détermination des marqueurs liés à la maladie

dans le CSF (peptides A β et ses isoformes, protéine tau et ses isoformes, phospho-tau) et dans le plasma (peptides A β et isoformes); 2) IRM volumétriques, et 3) batterie de tests neuropsychologiques, examen MMS de Folstein et coll. (MMSE), appréciation de la démence clinique (CDR) et
5 Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS – ADL).

Les patients répondeurs sont définis comme étant les patients qui présentent une augmentation significative des titres d'anticorps spécifiques de A β au-dessus de la ligne de base et qui présentent une commutation
10 d'isotype d'anticorps de l'IgM à l'IgG dans le sérum au plus tard après la 3ème injection. Les titres d'anticorps spécifiques de A β sont définis comme étant les titres au-dessus de la limite inférieure de la quantification (LLOQ) dans un dosage ELISA validé détectant les anticorps spécifiques par rapport à un sérum standard en tant qu'étalon.

15 Exemple 1: Etude à centre unique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo chez des patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer (AD) peu sévère à modérée avec trois injections sous-cutanées de 25 μ g de CONSTRUCTION

20 30 patients au total sont répartis au hasard pour recevoir trois injections sous-cutanées de la CONSTRUCTION ou de placebo. 24 patients reçoivent le médicament actif que constitue la CONSTRUCTION et 6 patients reçoivent du placebo dans des conditions de double insu. On administre à chaque patient les semaines 0, 6 et 18 trois injections s.c. de 25 μ g de CONSTRUCTION ou de placebo.

25 Exemple 2: Etude à centre unique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo chez des patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer (AD) peu sévère à modérée avec trois injections sous-cutanées de 50 μ g de CONSTRUCTION

30 30 patients au total sont répartis au hasard pour recevoir trois injections sous-cutanées de la CONSTRUCTION ou de placebo. 24 patients reçoivent le médicament actif que constitue la CONSTRUCTION et 6 patients reçoivent du placebo dans des conditions de double insu. On administre à chaque patient les semaines 0, 6 et 18 trois injections s.c. de 50 μ g de CONSTRUCTION ou de placebo.

Exemple 3: Etude à centre unique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo chez des patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer (AD) peu sévère à modérée avec trois injections sous-cutanées de 100 µg de CONSTRUCTION

5 30 patients au total sont répartis au hasard pour recevoir trois injections sous-cutanées de la CONSTRUCTION ou de placebo. 24 patients reçoivent le médicament actif que constitue la CONSTRUCTION et 6 patients reçoivent du placebo dans des conditions de double insu. On administre à chaque patient les semaines 0, 6 et 18 trois injections s.c. de
10 100 µg de CONSTRUCTION ou de placebo.

Exemple 4: Détermination des titres d'anticorps dans le sérum

Des échantillons de sang sont prélevés par ponction veineuse directe. 10 mL de sang veineux sont collectés au total dans des tubes à barrière simple. On laisse coaguler l'échantillon pendant 45 minutes à température
15 ambiante puis on le centrifuge pendant 10 minutes à approximativement 2500 x g. Les tubes de sérum sont congelés dans les 60 minutes après la ponction veineuse et conservés à <-70°C en attendant l'analyse.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une construction constituée d'une structure de particule de type viral (VLP) chimiquement couplée à un fragment du peptide A β -1-42 ou ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la démence, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est administrée par voie sous-cutanée.
2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la démence est une démence de type Alzheimer ou une démence vasculaire avec une angiopathie amyloïde.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la construction constituée d'une structure de VLP chimiquement couplée à un fragment du peptide A β -1-42 est administrée à une dose totale comprise entre environ 5 à 175 μ g toutes les 4 à 8 semaines.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3, dans laquelle la construction est constituée de protéines capsidiques d'un bactériophage à ARN auto-assemblées en une structure de VLP très ordonnée, chimiquement couplée par l'intermédiaire d'un lieu bivalent à un fragment du peptide A β 1-42.
5. Utilisation selon la revendication 4, dans laquelle les protéines capsidiques sont obtenues à partir du bactériophage à ARN Q β .
6. Utilisation selon la revendication 4 ou 5, dans laquelle le fragment du peptide A β 1-42 est A β -1-6.
7. Procédé de traitement de la démence chez des patients humains, comprenant l'administration de 5 à 175 μ g d'une construction constituée d'une structure de VLP chimiquement couplée à un fragment du peptide A β -1-42 ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, à des patients humains qui en ont besoin, environ toutes les 4 à 8 semaines.

8. Solution aqueuse comprenant entre 0,25 et 0,75 mg/mL d'une structure de VLP chimiquement couplée à un fragment du peptide A β -1-42 ou ses sels pharmaceutiquement acceptables et une solution tamponnée de phosphate.
9. Combinaison comprenant au moins une construction constituée d'une structure de VLP chimiquement couplée à un fragment du peptide A β -1-42 ou ses sels pharmaceutiquement acceptables et au moins un agent nootropique ou la mémantine.
10. Utilisation d'une combinaison selon la revendication 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la démence.
11. Conditionnement commercial comprenant une combinaison selon la revendication 9, conjointement avec les instructions pour une utilisation simultanée, séparée ou séquentielle de celle-ci dans le traitement de la démence.
12. Molécule de liaison qui est capable de se lier à une structure de VLP chimiquement couplée à un fragment du peptide A β -1-42 avec une constante de dissociation < 1000nM.
13. Molécule de liaison qui est un anticorps monoclonal humain dirigé contre A β 1-42, généré par le système immunitaire d'un humain en réponse à l'administration d'une structure de VLP chimiquement couplée à un fragment du peptide A β -1-42 ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, qui est capable de se lier à A β 1-42 avec une constante de dissociation < 1000nM.
14. Molécule de liaison selon la revendication 12 ou 13, reconnaissant l'extrémité N-terminale de A β 1-42.
15. Procédé d'isolement de cellules immunitaires produisant des anticorps humains dirigés contre A β en réponse à l'administration d'une

structure de VLP chimiquement couplée à un fragment du peptide A β -1-42 ou ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 16. Procédé d'isolement d'anticorps monoclonaux humains dirigés contre A β 1-42, générés par le système immunitaire d'un humain en réponse à l'administration d'une structure de VLP chimiquement couplée à un fragment du peptide A β -1-42 ou ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 10 17. Polynucléotide comprenant les polynucléotides codant pour une molécule de liaison ou l'un de ses fragments selon l'une quelconque des revendications 12 à 14.
- 15 18. Vecteur d'expression comprenant des polynucléotides selon la revendication 17.
19. Utilisation d'une molécule de liaison selon l'une quelconque des revendications 12 à 14 comme produit pharmaceutique.