

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/007658 A2

(43) Date de la publication internationale
19 janvier 2012 (19.01.2012)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 38/32 (2006.01) A61K 38/08 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR20 11/000410

(22) Date de dépôt international :
11 juillet 2011 (11.07.2011)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
10/02965 12 juillet 2010 (12.07.2010) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : CLL
PHARMA [FR/FR]; Bâtiment Nice Premier - Arénas,
455, promenade des Anglais, F-06299 Nice Cedex 3 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
TEMSAMANI, Jamal [FR/FR]; 370, rue Etienne Ozi,
F-30900 Nîmes (FR). LARUELLE, Claude [FR/FR];
18, avenue Bellevue, F-06270 Villeneuve-Loubet (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,

KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

- relative à l'identité de l'inventeur (règle 4.1 7.i))
- relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un brevet (règle 4.1 7.ii))
- relative au droit du déposant de revendiquer la priorité de la demande antérieure (règle 4.1 7.m))
- relative à la qualité d'inventeur (règle 4.1 7.iv))

Publiée :

- sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))

(54) Title : USE OF THE PAT NONAPEPTIDE IN TREATING AND PREVENTING NEURODEGENERATIVE DISEASES

(54) Titre : UTILISATION DU NONAPEPTIDE PAT DANS LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DES MALADIES NEURODEGENERATTVES

(57) Abstract : The invention relates to the use of the PAT nonapeptide in the manufacture of a drug for preventing or treating a neurodegenerative disease such as Alzheimer's disease. The parenteral route of administration is préférable, including the subcutaneous, intraperitoneal, intravenous or intranasal routes. The invention also relates to an injectable formulation containing the PAT nonapeptide which can be administered to patients suffering from a neurodegenerative disease such as Alzheimer's disease.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à l'utilisation du nonapeptide PAT dans la fabrication d'un médicament pour la prévention ou le traitement d'une maladie neurodégénérative telle la maladie d'Alzheimer. La voie d'administration parentérale est préférée, dont la voie sous-cutanée, intra-péritonéale, intraveineuse ou intranasale. L'invention se rapporte également à une formulation injectable contenant le nonapeptide PAT administrable à des patients atteints par une maladie neurodégénérative telle la maladie d'Alzheimer.



WO 2012/007658 A2

UTILISATION DU NONAPEPTIDE PAT DANS LE TRAITEMENT ET LA PREVENTION DES MALADIES NEURODEGENERATIVES

L'invention concerne l'utilisation du nonapeptide PAT pour la
5 fabrication d'un médicament dans le traitement et la prévention des maladies
neurodégénératives telle la maladie d'Alzheimer.

Les maladies neurodégénératives affectent de façon progressive le
fonctionnement du cerveau ou plus généralement le système nerveux. Le processus
en cause consiste généralement en une détérioration du fonctionnement des cellules
10 nerveuses, en particulier des neurones, voire en leur mort cellulaire. La conséquence
pour le malade est donc une altération progressive souvent irréversible des fonctions
nerveuses qui peut provoquer son décès. Le tableau clinique peut être soit une
atteinte des fonctions psychiques, aboutissant à la démence comme dans la maladie
d'Alzheimer ou la maladie de Pick, soit des anomalies motrices comme dans la
15 sclérose latérale amyotrophique ou la maladie de Parkinson, soit l'association des
deux comme dans la chorée de Huntington ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

La maladie d'Alzheimer (MA) est la plus connue et la plus répandue des
maladies neurodégénératives. Elle est caractérisée par une perte de mémoire et
quelquefois par des troubles du raisonnement, de l'organisation, du langage et de la
20 perception. Il est maintenant admis que les symptômes de MA proviennent d'une
augmentation de la production ou de l'accumulation d'une protéine spécifique (β -
amyloïde) dans le cerveau qui entraîne la mort de la cellule nerveuse. Le risque de
survenue de la maladie d'Alzheimer augmente de manière exponentielle avec l'âge.
Environ 30 millions de personnes dans le monde sont atteintes par la MA. Le
25 vieillissement de la population fait penser que le poids économique occasionné par la
MA deviendra de plus en plus important.

Bien qu'il n'y ait jusqu'à présent aucun traitement permettant la guérison
de la MA, il existe 2 types de médicaments qui diminuent ses symptômes et
ralentissent son évolution. EP-236684 A, DE 3805744 A et EP 296560 A divulguent
30 des médicaments à base d'inhibiteurs d'acétylcholinestérase : galantamine,

rivastigmine et donépézil. EP 392059 A divulgue un médicament à base de mémantine qui est un antagoniste du récepteur NMDA. Tous ces médicaments ont reçu l'autorisation de mise sur le marché pour traiter la MA. Cependant, leurs effets ne traitent que les symptômes. Plusieurs études ont montré que tous permettent
5 seulement de ralentir de façon modeste la progression des symptômes cognitifs ainsi que les comportements problématiques chez certaines personnes. D'autre part, la moitié des patients ayant pris ces médicaments ne répondent pas aux traitements. Enfin, ces médicaments entraînent plusieurs effets indésirables tels nausées, diarrhées, troubles hépatiques etc.. Il existe donc un besoin urgent de médicaments
10 ayant un mécanisme d'action différent de ceux listés auparavant. Plusieurs pistes sont explorées à l'heure actuelle. Nous citerons ci-après quelques exemples.

Les inhibiteurs de la sécrétase bloquent le processus de transformation du précurseur de la protéine β (dit « APP ») en protéine amyloïde β et permettent de freiner l'accumulation dangereuse de cette dernière dans le cerveau. Parmi ces
15 inhibiteurs, on trouve le tramiprosate (Alzhemed®), testé en clinique au cours d'une phase II (Aisen PS, Saumier D, Briand R et al., *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10): 1757-63. Un autre inhibiteur, le scillo-cyclohexanehexol, a été testé chez l'animal avec succès (Mac Larin JA et al ; Nature Medicine 12, 801 - 808 (2006). Ces molécules interagissent avec les protéines amyloïdes β durant leur formation
20 pour les empêcher de s'agglomérer et de constituer de petits agrégats qui détruisent les cellules nerveuses en se déposant en plaques solides. Cependant, ces agrégats ont déjà causé des dommages importants en se formant.

D'autres traitements tel l'ubiquitine (composé naturellement produit dans le cerveau) favorisent la disparition de la protéine amyloïde β avant que son taux
25 d'accumulation dans le cerveau ne soit trop élevé (Taddei et al; Neuroscience letters ; 1993, vol. 151, n°2, pp. 158-161). Cependant les taux d'ubiquitine restent insuffisants chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Une autre approche intéressante est la voie immunologique. WO 94/06476 A divulgue un nouveau type de médicament ayant une cible différente
30 des molécules citées précédemment : l'Etanercept (ENBREL®) -protéine de fusion

dirigée contre la cytokine pro-inflammatoire TNF- α (**tumor necrosis factor**). Une étude pilote récente réalisée sur une période de 6 mois a montré des résultats encourageants pour l'amélioration cognitive (Tobinick E; CNS Drugs ; 2009 ; 23 :713-25). Outre le fait que le projet se situe à une phase préliminaire au niveau clinique, l'administration du produit ENBREL® a été réalisée par voie péri-spinale afin de contourner son incapacité à passer dans le cerveau en traversant la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Griffin S ; Journal of Neuroinflammation ; 2008 ; 5 :3). Mais ce type d'administration est lourd et douloureux pour le patient et demande un certain nombre de précautions : il doit être réalisé en milieu hospitalier. La présence de la BHE limite fortement le passage des molécules du plasma vers l'espace extracellulaire cérébral : très peu de médicaments conçus en laboratoire, dont l'ENBREL®, traversent cette barrière pour traiter les affections du cerveau.

Il existe donc un besoin de médicaments qui soient d'une part suffisamment efficaces pour traiter la MA, et qui d'autre part s'affranchissent d'une administration intracérébrale.

La Demanderesse se donne comme objectif la mise au point d'un médicament qui permettra de traiter la maladie d'Alzheimer sans présenter les inconvénients liés à l'utilisation des traitements existants tels que présentés précédemment. Elle a trouvé de façon fortuite, grâce aux travaux déjà effectués sur cette molécule, qu'un peptide analogue de l'hormone thymuline présente un potentiel intéressant dans la prévention et le traitement de la MA.

On connaît depuis la fin des années 1950 le rôle central joué par le thymus dans la différenciation des lymphocytes T, responsables notamment du rejet des greffes et impliqués dans la défense immunitaire contre les virus et certaines bactéries. L'hormone, sécrétée par le thymus fut alors identifiée comme un peptide de 9 acides aminés : la thymuline (Bach et al Pleau et al. Immunol letters, 1979; 1:179-182; Amor et al., Annals of the Rheumatic Diseases 1987 :46 :549-554). Les effets de la thymuline sur le système immunitaire dépendent de la présence du zinc. En effet, le zinc associé au peptide confère à celui-ci une conformation tétraédrique qui correspond à la forme active de la molécule. En l'absence de zinc, la thymuline

n'est plus active vis-à-vis du système immunitaire. Des travaux ont été entrepris spécifiquement sur un nonapeptide dénommé PA ou « *Peptide Analog of Thymulin* » ayant la séquence d'acides aminés Glu-Ala-Lys-Ser-Gln-Gly-Gly-Ser-Asp (EAKSQGGSD). La demande WO 03/030927A rapporte que des dérivés de la thymuline, tel le nonapeptide PAT, présentent des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires, et peuvent traiter en particulier des douleurs d'origine neurogène périphérique. La demande WO 2009/1 5031 0A, plus récente, décrit de façon spécifique l'utilisation du nonapeptide PAT dans le traitement de maladies autoimmunes telles la polyarthrite rhumatoïde, ou celles appartenant à la catégorie des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) dont la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique font partie.

La présente invention se rapporte à l'utilisation du nonapeptide PAT répondant à la formule (I) :

EAKSQGGSD ;

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables dans la préparation d'un médicament pour le traitement et la prévention de maladies neurodégénératives, en particulier la maladie d'Alzheimer.

Le peptide PAT est administré chez l'homme ou chez l'animal à un dosage compris entre 0,1 et 50 mg ; de préférence entre 1 et 10 mg.

Par " sel pharmaceutiquement acceptable", on entend de manière non limitative un acétate, un sulfate ou un chlorhydrate.

L'invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule (I) dans laquelle un ou plusieurs acides aminés sont en configuration D.

La composition pharmaceutique de l'invention peut être administrée par voie parentérale, topique, orale, péri-linguale, rectale ou intraoculaire. La voie d'administration préférée est la voie parentérale, en particulier sous cutanée (s.c), intranasale, intrapéritonéale (i.p.) et intraveineuse (i.v). On pourra également envisager de l'administrer sous une forme topique, notamment transdermique, par exemple sous la forme de patch, de pommade ou de gel.

Une expérimentation réalisée dans le cadre de l'invention sur un modèle animal d'Alzheimer a démontré que le nonapeptide PAT exerce une activité biologique lorsqu'il est administré par voie i.c.v. -et donc s'affranchit du passage à travers la BHE-, mais il est également actif lorsqu'il est administré par voie parentérale (intra-péritonéale dans les tests réalisés). Ce dernier point suggère que le produit passe dans le cerveau en traversant la BHE. Pour passer la BHE, l'homme du métier sait que les propriétés moléculaires et physicochimiques de la molécule doivent répondre aux 5 critères décrits par Lipinski et al. (1997). Adv Drug Del Rev 23: 3-25 (dont le poids moléculaire faible, la lipophilicité, la charge, etc.). Or, on s'étonne de constater que le peptide PAT, qui ne répond pas favorablement à tous ces critères, traverse la BHE.

Les formulations à administrer par voie parentérale contiennent un solvant convenant à la solubilisation d'un peptide tel le peptide PAT ; ce solvant peut être choisi parmi l'eau pour préparation injectable (ppi) ou le sérum physiologique, éventuellement accompagné de conservateurs (tels le crésol, le phénol, l'alcool benzylique ou le méthylparaben) et/ou d'agents tampons, et/ou d'adjuvant(s) d'isotonicité et/ou d'agent(s) tensioactif(s) bien connus par l'homme de l'art.

Une des voies d'administration préférée de l'invention est la voie sous-cutanée (s.c). La formulation injectable par voie sous-cutanée contient le peptide PAT dissout dans un solvant approprié, accompagné le cas échéant par d'autres excipients tels que ceux cités précédemment. Une des formulations injectables envisagée en sous-cutané est à base de polymères permettant une diffusion lente du peptide PAT au cours du temps (période pouvant atteindre 30 à 40 jours). Pour l'obtenir, on dissout préalablement le peptide PAT dans un solvant adapté tel le sérum physiologique, puis on ajoute à ce mélange des polymères tels des polyéthylèneglycols, des polyvinylpyrrolidones et/ou des polyacrylamides.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent. On fera référence aux dessins en annexe dans lesquels :

- la figure 1 montre les résultats obtenus au cours du test du labyrinthe en Y chez des souris ayant reçu préalablement par voie intracérébroventriculaire (i.c.v) le peptide ScAP (« *scrambled* ») ou le peptide $A\beta_{25-35}$, et également par voie i.c.v un véhicule inerte (V) ou le peptide PAT. Le paramètre évalué est l'alternance spontanée exprimé en pourcentage ;
- la figure 2 montre les résultats obtenus lors du test d'évitement passif ; les groupes traités sont identiques à ceux de la figure 1 ; dans la figure 2A on mesure le temps de latence (en sec) pour entrer dans le compartiment sombre ; et dans la figure 2B on mesure le temps de latence de fuite (en sec) ;
- la figure 3 montre les résultats obtenus au cours du test du labyrinthe en Y dans les mêmes conditions que pour la figure 1, mais le peptide PAT et le véhicule inerte (V) sont injectés par voie intra-péritonéale (i.p.) ;
- la figure 4 montre les résultats obtenus lors du test d'évitement passif tel celui réalisé dans la figure 2 mais le peptide PAT et le véhicule inerte (V) sont injectés par voie intra-péritonéale (i.p.) ; dans la figure 4A est mesuré le temps de latence (en sec) pour entrer dans le compartiment sombre ; et dans la figure 4B on mesure le temps de latence de fuite (en sec).

Dans les figures présentées ci-dessus, le test de Dunnett est appliqué aux résultats : (*) signifie que les résultats sont significatifs avec une probabilité $p < 0.0001$; (**) avec une $p < 0.01$ vs. Groupe de traitement ScAp+V ; (#) avec une $p < 0.05$ vs. groupe de traitement (Ap_{25-35} +V) ; et (##) avec une $p < 0.01$ vs. groupe de traitement (Ap_{25-35} +V).

EXEMPLE 1 : MODELE D'ALZHEIMER CHEZ LA SOURIS-TEST D'ALTERNANCE SPONTANEE

Protocole expérimental

Les souris Swiss OF-1 (Depré, St Doulchard, France) sont âgées de 7 à 9

semaines et pèsent 32 ± 2 g. Elles sont réparties en plusieurs groupes dans des cages en plastique. Elles ont libre accès à la nourriture et à l'eau, sauf pendant l'expérimentation comportementale, et sont maintenues dans un environnement régulé ($23 \pm 1^\circ\text{C}$, 40-60% d'humidité) avec des cycles lumière/obscurité de 12h (lumière à 8h du matin). Les expériences sont réalisées entre 9h du matin et 5h de l'après-midi, dans une chambre d'expérimentation. Les souris sont mises en condition pendant 30 minutes avant le début de l'expérience. Chaque protocole est suivi en respectant strictement les directives de l'Union Européenne du 24 novembre 1986.

10 Traitement

Le peptide PAT synthétisé par Polypeptide (Danemark), ($5 \mu\text{g}$) a été solubilisé dans de l'eau distillée et administré par voie intra-péritonéale (i.p.) dans un volume de $100 \mu\text{l}$ par 20 g de poids corporel ou par voie i.c.v. en même temps que le peptide amyloïde. Le peptide β amyloïde [25-35] appelé $\text{A}\beta_{25-35}$ et le peptide « scrambled » $\text{A}\beta_{25-35}$ -dénommé Sc.AP- proviennent de Genepep (France). Ils sont dissous dans de l'eau distillée stérile à une concentration de 3 mg/ml et conservés à 20°C jusqu'à leur utilisation. Avant leur administration, les peptides sont soumis à une agrégation à 37°C pendant 4 jours. Ils sont administrés par voie i.c.v. dans un volume final de $3 \mu\text{l}$ par souris. Les animaux sont testés au Jour 7 après l'injection.

20 Dans une 1^{ère} série d'expérience, on administre aux souris par voie i.c.v. soit de l'eau, soit le nonapeptide PAT ($5 \mu\text{g}$) en même temps que le peptide ScAp ou le peptide $\text{A}\beta_{25-35}$ (9 nmol). Après une période de 7 jours, on évalue chez les souris leur performance à l'alternance spontanée. Le nombre d'animaux par lot était respectivement de 10 et de 11. Dans une 2^{ème} série d'expérience, on réalise le même test que précédemment, mais le PAT est administré par voie intra-péritonéale i.p.

25 Déroulement du test- Paramètres mesurés.

On place chaque souris, qui ne connaît pas l'appareil, à l'extrémité d'un bras d'un labyrinthe en Y (3 bras de 50 cm de long et séparés de 60°) et on la laisse se déplacer librement pendant 8 minutes. Le nombre d'entrées dans chaque bras, y compris les retours possibles sur le même bras, est compté visuellement. Une entrée

est comptabilisée lorsque les pattes de devant de l'animal franchissent au moins 2 cm à l'intérieur du bras. Une alternance est comptabilisée lorsqu'une entrée est effectuée dans les 3 bras lors d'essais successifs. Le nombre d'alternances possibles totales est alors le nombre total d'entrées moins 2 et le pourcentage d'alternance est calculé ainsi : (alternances comptabilisées / total des alternances possible) X 100. Les animaux réalisant moins de 8 entrées en 8 minutes sont écartés des groupes expérimentaux. Aucun animal n'a été exclu dans cette étude. Les composés sont administrés 30 minutes avant la session.

Résultats

Les résultats sont montrés dans la figure 1 et la figure 3 pour les voies d'administration respectivement i.c.v. et i.p.

L'administration du peptide $A\beta_{25-35}$, comme prévu, a induit les symptômes de la maladie d'Alzheimer. En revanche, l'administration du peptide contrôle ScAp n'a eu aucun effet.

De façon prévisible, on constate dans la figure 1 (voie i.c.v.) que lorsque le peptide ScAp est administré aux souris (celles-ci ne reproduisant pas les symptômes de la maladie d'Alzheimer), la co-administration du peptide PAT n'a aucun effet. En revanche, lorsque le peptide $A\beta_{25-35}$ est administré (les souris reproduisant les symptômes de la MA au niveau de la mémoire), alors la co-administration du peptide PAT exerce à la dose de 5 μ g un effet neuroprotecteur significatif sur les déficits d'apprentissage induits par le peptide $A\beta_{25-35}$.

Dans la figure 3 (voie i.p.), on constate également un effet neuroprotecteur du PAT et on note que cet effet est très significatif pour une dose de peptide PAT de 1 et 3 mg/kg.

EXEMPLE 2 : MODELE D'ALZHEIMER CHEZ LA SOURIS - TEST D'EVITEMENT PASSIF

Protocole expérimental :

Les informations relatives aux souris, aux peptides, leur administration ainsi qu'aux groupes traités sont identiques à celles de l'Exemple 1.

Déroulement du test- Paramètres testés

Les composés sont administrés 30 minutes avant l'exercice. Ce test permet d'évaluer la mémoire non spatiale à long terme. L'appareil du test consiste en un compartiment illuminé aux parois en PVC blanc (15 cm de largeur ; 20 cm de longueur ; et 15 cm de hauteur) ; un compartiment obscur aux parois en PVC noir (de mêmes dimensions) et une grille au sol. Une trappe sépare les 2 compartiments. Une lampe de 60W est placée 40 cm au dessus et éclaire le compartiment blanc durant l'expérience. Au niveau de la grille, les chocs électriques aléatoires de 0,3 mA sont délivrés aux pattes des souris pendant 3 secondes grâce à un générateur électrique aléatoire (Lafayette Instruments, USA).

La 1^{ère} phase de l'expérience, appelée apprentissage ou entraînement, a lieu. La trappe est fermée au début de l'exercice. Chaque souris est placée dans le compartiment blanc. La trappe est levée après 5 secondes. Quand la souris entre dans le compartiment sombre et appuie toutes ses pattes sur la grille, la trappe est fermée et le choc électrique aléatoire est délivré aux pattes pendant 3 secondes. Le temps de latence avant l'entrée dans le compartiment sombre et le nombre de réponses sont enregistrés. Le nombre de réponses ne diffère pas entre les groupes, indiquant que la sensibilité au choc électrique n'est pas affectée par le type de voie d'administration c'est-à-dire ici i.c.v ou i.p (résultats non montrés). Les animaux pour lesquels le temps de latence est en dehors de la fourchette de 3-30 secondes sont écartés de l'expérience. L'attrition compte pour moins de 2% des animaux et est indépendante du traitement.

La 2^{ème} phase de l'expérience, appelée rétention, est effectuée 24 h après la 1^{ère} phase (entraînement). Chaque souris est placée de nouveau dans le compartiment blanc. La trappe est levée après 5 secondes. Le temps de latence d'entrée dans le compartiment sombre est enregistré pendant une durée de 300 secondes. Le nombre d'entrées et le temps de fuite (temps passé à retourner dans le compartiment blanc) sont mesurés pendant 300 secondes.

Résultats

Les résultats sont présentés dans la figure 2 (2A et 2B) pour l'administration par voie i.c.v. ; et la figure 4 (4A et 4B) pour l'administration par voie i.p.

5 La figure 2 -administration par voie i.c.v- montre clairement que l'injection du PAT (5 µg) par voie i.p. à des souris ayant reçu le peptide Aβ₂₅₋₃₅ (ces derniers reproduisant les déficits d'apprentissage) améliore les 2 critères testés lorsqu'on les compare aux souris ayant reçu l'eau distillée seule (V). Ainsi, en utilisant ce modèle animal de la maladie d'Alzheimer, il est démontré que le peptide
10 PAT présente de façon significative un effet neuroprotecteur.

De même, dans la figure 4 -administration par voie i.p.-, on observe un effet neuroprotecteur du PAT. Tout comme lors du test d'alternance spontanée, l'effet neuroprotecteur du PAT est visible pour une dose supérieure à 0,3 mg/kg de poids corporel.

15 Ainsi, l'utilisation des 2 modèles animaux de la maladie d'Alzheimer permet de démontrer que le peptide PAT est un candidat prometteur pour prémunir et traiter des lésions cérébrales liées au déficit de l'apprentissage.

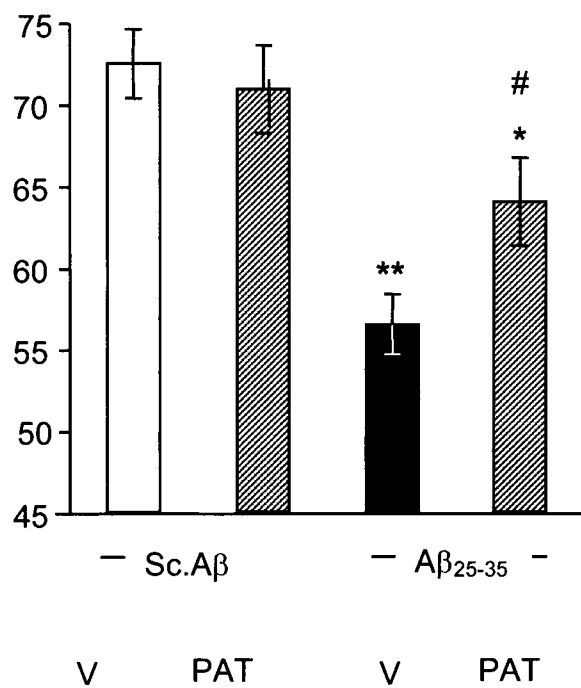
REVENDICATIONS

1. Utilisation du nonapeptide PAT répondant à la formule (I) :
EAKSQGGSD ;
ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables dans la préparation d'un
5 médicament pour prévenir ou traiter les maladies neurodégénératives.
2. Utilisation du nonapeptide PAT selon la revendication 1, caractérisée en ce que la maladie neurodégénérative est la maladie d'Alzheimer
3. Utilisation du nonapeptide PAT selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce qu'il est administré par voie parentérale.
- 10 4. Utilisation du nonapeptide PAT selon la revendication 3, caractérisée en ce que la voie d'administration est sous-cutanée, intra-péritonéale, intraveineuse ou intranasale.
5. Utilisation du nonapeptide PAT selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le dosage est compris entre 0,1 et 50 mg.
- 15 6. Utilisation du nonapeptide PAT selon la revendication 5, caractérisée en ce que le dosage est compris entre 1 et 10 mg.
7. Utilisation du nonapeptide PAT selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'un ou plusieurs acides aminés du peptide se présente en configuration D.
- 20 8. Formulation injectable contenant le nonapeptide PAT administrable à des patients atteints par une maladie neurodégénérative, caractérisée en ce que le peptide PAT est dissous dans un solvant approprié, éventuellement complété par d'autres excipients parmi des conservateurs, agents tampons, agents d'isotonicité et/ou agents tensioactifs.
- 25 9. Formulation injectable contenant le nonapeptide PAT selon la revendication 8, caractérisée en ce que la maladie neurodégénérative est la maladie d'Alzheimer.

1/4

Figure 1 : Mesure de l'alternance spontanée au cours du test du labyrinthe en Y. Le peptide PAT (5 μ g) est injecté par voie i.c.v.

Alternance spontanée (en %)



2/4

Figure 2A: Test d'évitement passif : mesure du temps de latence pour entrer dans le compartiment sombre. Injection du peptide PAT (5 μ g) par voie i.c.v.

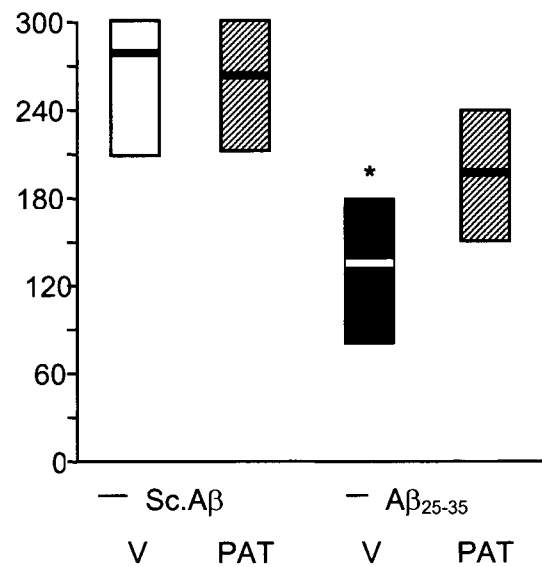
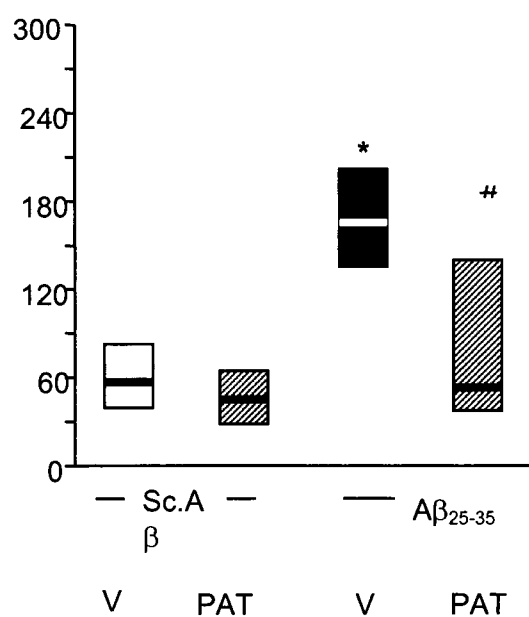


Figure 2B. Test d'évitement passif : mesure du temps de latence de fuite. Injection du peptide PAT (5 μ g) par voie i.c.v.

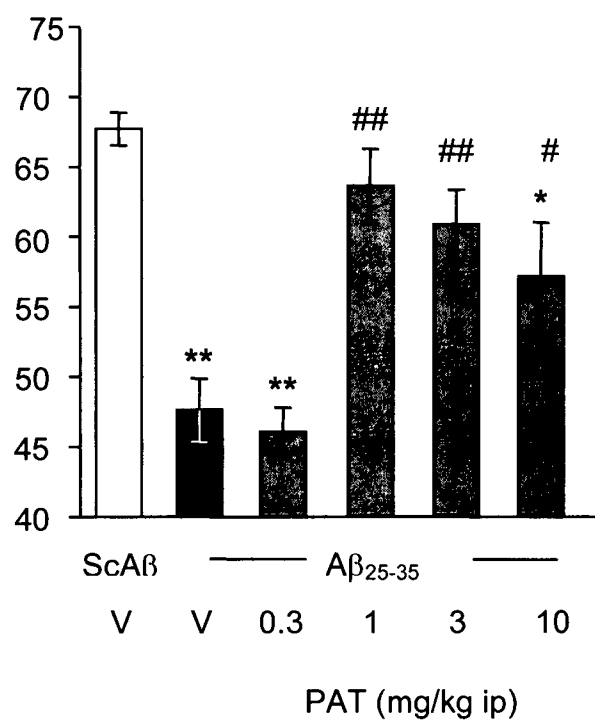
Temps de latence
de fuite (en sec)



3/4

Figure 3 : Test du labyrinthe en Y : mesure de l'alternance spontanée. Injection du peptide PAT par voie intra-péritonéale (i.p.).

Alternance spontanée (en %)



4/4

Figure 4A. Test d'évitement passif : mesure du temps de latence pour entrer dans le compartiment sombre. Injection du peptide PAT par voie i.p.

Temps de latence
(sec)

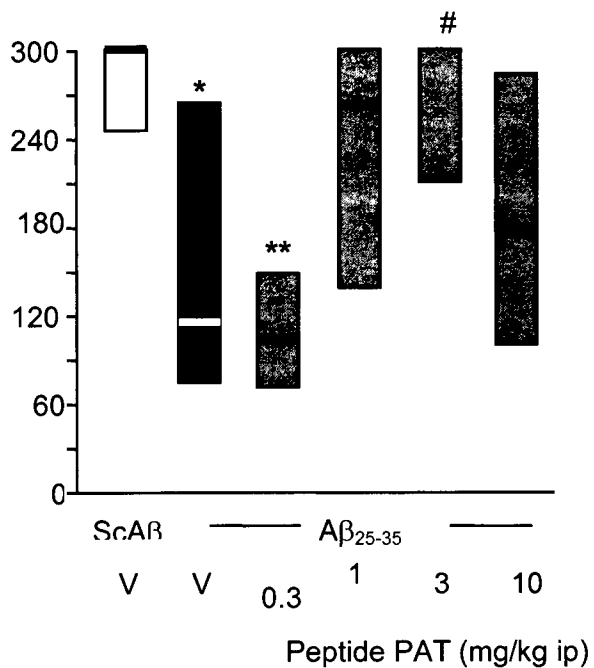


Figure 4B. Test d'évitement passif : mesure du temps de latence de fuite. Injection du peptide PAT par voie i.p.

Temps de latence (en sec)

