

Séminaire Ressources Technologiques et Innovation

organisé grâce aux parrains
de l'École de Paris :

Accenture
Air Liquide¹
Algoé²
ANRT
Arcelor
Cabinet Regimbeau¹
Caisse des Dépôts et Consignations
Caisse Nationale des Caisses d'Épargne
et de Prévoyance
CEA
Centre de recherche en gestion
de l'École polytechnique
Chambre de Commerce
et d'Industrie de Paris
CNRS
Conseil Supérieur de l'Ordre
des Experts Comptables
Danone
Deloitte & Touche
École des mines de Paris
EDF
Entreprise & Personnel
Fondation Charles Léopold Mayer
pour le Progrès de l'Homme
France Télécom
IBM
IDRH
IdVectoR¹
Lafarge
Ministère de l'Industrie,
direction générale des Entreprises
PSA Peugeot Citroën
Reims Management School
Renault
Royal Canin
Saint-Gobain
SAP France¹
Schneider Electric Industrie
Thales
Total
Unilog

¹ pour le séminaire
Ressources Technologiques et Innovation
² pour le séminaire Vie des Affaires

(liste au 1^{er} avril 2005)

LA BATAILLE CONTRE LE BREVETAGE D'UN GÈNE

par

Jacques WARCOIN

Associé au cabinet de conseil en propriété industrielle Regimbeau

Séance du 16 février 2005

Compte rendu rédigé par Élisabeth Bourguinat

En bref

L'appropriation du vivant par le biais de brevets fait l'objet d'une polémique caractérisée par les bons sentiments et la méconnaissance du sujet. La querelle a culminé en France lorsque l'Office européen des brevets (OEB) a accordé à la société américaine Myriad un monopole sur le diagnostic génétique du cancer du sein. Grâce à l'action de Jacques Warcoin, ce brevet a été révoqué par les instances d'opposition de l'OEB en juin 2004, à la satisfaction de ceux qui ont cru voir dans cette décision le refus de l'appropriation du vivant et des gènes humains. Jacques Warcoin montre que cette bataille-là était perdue depuis longtemps et analyse les vrais enjeux de l'affaire, qui sont d'ordre économique : le système des brevets inventé au milieu du XIX^e siècle pour récompenser les inventeurs s'est transformé en arme redoutable au service de la stratégie économique des entreprises.

*L'Association des Amis de l'École de Paris du management organise des débats et en diffuse
des comptes rendus ; les idées restent de la seule responsabilité de leurs auteurs.
Elle peut également diffuser les commentaires que suscitent ces documents.*

EXPOSÉ de Jacques WARCOIN

Je suis entré au cabinet Regimbeau il y a trente-trois ans, avec une formation de chimiste. Très vite, le cabinet a été sollicité pour des brevets en microbiologie, et ma direction m'a demandé de m'en charger : « *Tu verras, c'est un peu comme la chimie* ». J'ai accepté et je me suis rapidement rendu compte que cela n'avait rien à voir... Grâce aux éminents professeurs qui étaient mes interlocuteurs, je me suis peu à peu familiarisé avec ce domaine, de sorte que lorsque sont apparues les biotechnologies, c'est à nouveau moi qui ai réalisé les premiers brevets, en 1979. Aujourd'hui, j'ai sept collaborateurs spécialistes des biotechnologies, et nous avons été impliqués dans pratiquement toutes les grosses affaires qui se sont traitées ces dernières années dans le domaine, que ce soit en France ou en Europe ; l'affaire Myriad a été l'une des plus médiatiques.

Le gène du cancer du sein

L'histoire commence en 1989. Une scientifique américaine, Marie-Claire King, est convaincue que dans certains cas, les cancers du sein et des ovaires ont des causes génétiques. Elle crée le Breast Cancer Linkage Consortium, qui peu à peu fédère pratiquement tous les groupes de recherche travaillant sur le sujet.

En 1993, le Breast Cancer Linkage Consortium a détecté le chromosome porteur du gène du cancer du sein BRCA1 (*BR*east *C*ancer *1*) ainsi que des balises – c'est-à-dire des morceaux d'ADN spécifiques – suffisamment proches.

C'est alors que le groupe américain Mark Skolnick, estimant que les travaux du consortium ne progressent pas assez vite, décide de créer une société, Myriad, destinée à identifier le plus rapidement possible ce fameux gène. S'engage alors une course de vitesse, car bien entendu le consortium ne cesse pas pour autant ses travaux.

Les brevets de Myriad

Dès 1994, Myriad dépose sa première demande de brevet sur le gène BRCA1. Malheureusement, il en manque une partie, et surtout, la séquence comprend une quinzaine d'erreurs, ce qui est très peu par rapport aux six mille nucléotides du gène, mais aura une importance déterminante pour la suite de l'histoire.

Myriad dépose une deuxième demande de brevet, puis une troisième et une quatrième, avec de nouvelles rectifications à chaque fois. C'est à la cinquième tentative seulement que l'ensemble des erreurs sont corrigées. Peu de temps avant le dépôt de ce cinquième brevet, Myriad publie sa découverte dans la revue *Science*, ce qui aura également une importance cruciale.

Pour un certain nombre de raisons que je ne vais pas détailler, Myriad continue à déposer des demandes de brevets, huit en tout. Leurs revendications¹ sont réunies pour donner lieu à trois demandes de brevets européens, qui seront accordées en 2002.

Le premier concerne les méthodes de diagnostic ; le second, le gène BRCA1 altéré par des mutations qui révèlent une prédisposition au cancer du sein ; le troisième, le gène BRCA1 normal, qui sert de référence pour détecter ces mutations. Un des objectifs à terme est de réaliser des thérapies géniques, mais les trois brevets comprennent des revendications concernant la méthode de diagnostic.

¹ Un brevet est composé d'une description de l'invention suivie des revendications, c'est-à-dire de la liste des applications pour lesquelles le déposant demande une exclusivité.

Celle-ci est décrite très simplement : à partir d'un prélèvement, on détermine la séquence du gène BRCA1 chez la patiente, puis on la compare avec le gène de référence. Des centaines de mutations possibles ont été répertoriées, dont la moitié environ sont pertinentes, c'est-à-dire considérées comme des marqueurs de la prédisposition au cancer du sein. Si l'ADN de la patiente présente des altérations pertinentes, le test est positif.

Le choc

Je suis alors contacté par le docteur Stoppa-Lyonnet, de l'institut Curie, qui me soumet un problème. Les membres d'une famille qu'elle soigne ont été diagnostiqués négativement d'après le test Myriad ; or plusieurs femmes de cette famille ont eu des cancers, ce qui constitue une forte présomption de prédisposition génétique. Le docteur Stoppa-Lyonnet les a alors testées selon la méthode dite du "peignage de l'ADN", et a constaté que leur ADN présentait bien une altération, mais indécélable par le test mis en œuvre par Myriad.

Le docteur était inquiet car plusieurs juristes lui avaient affirmé qu'en procédant ainsi, elle était contrefactrice du brevet de Myriad. Je lui ai confirmé que c'était bien le cas : le brevet indiquait simplement qu'en comparant le gène de référence et le gène de la patiente, les différences pouvaient constituer un marqueur de la susceptibilité au cancer du sein. Toute utilisation d'une méthode de comparaison, quelle qu'elle soit, était donc une contrefaçon du brevet !

Cette conclusion lui a paru inadmissible, ainsi qu'à nombre de ses confrères, et ils ont commencé à envisager une action juridique d'opposition au brevet, pour laquelle ils m'ont demandé mon concours.

Des revendications inacceptables

Convaincu qu'un mauvais arrangement est toujours préférable à un bon procès, j'ai pris des informations sur les conditions de la licence Myriad. Non seulement Myriad réclamait deux mille cinq cents euros pour le premier test d'une famille et quarante pour les suivants, mais la société exigeait que les analyses soient réalisées dans ses laboratoires de Salt Lake City. Motif : réaliser ce test elle-même, sur la base d'une plate-forme parfaitement définie, lui permettait d'assurer la reproductibilité des résultats, alors que les centres anticancéreux français ne disposaient d'aucun protocole commun.

Inutile de vous dire que ces prétentions ont provoqué un tollé. Du côté de la Sécurité sociale, un prix aussi élevé paraissait inenvisageable. Le ministère de la Recherche redoutait que l'impossibilité de réaliser les analyses en France entraîne une perte scientifique majeure pour nos laboratoires, alors qu'il reste beaucoup de mutations à détecter et de nombreuses études statistiques à mener.

Les responsables de tous les centres anticancéreux français ainsi que diverses autorités concernées se sont réunis, et tout le monde a conclu qu'il fallait faire opposition à ce brevet, notamment en s'appuyant sur la non-brevetabilité du gène humain. J'étais d'accord pour me charger de mener l'opération, mais pas sur cette base-là.

La brevetabilité du gène humain

En effet, la non-brevetabilité des gènes humains a été plaidée devant les instances de l'OEB depuis maintenant près de vingt ans, toujours sans résultat, et la récente directive européenne (98-44) concernant les biotechnologies a réaffirmé la brevetabilité du gène humain sous certaines conditions.

Ce qui n'est plus possible

Les premiers dépôts de brevets sur des séquences d'ADN datent de 1991. J'en ai moi-même effectué quelques-uns. À cette époque, certains brevets concernaient des séquences complètes

ou même un génome complet, et le dossier pouvait compter plusieurs milliers de pages... Comme ces demandes n'indiquaient aucune application industrielle spécifique, elles étaient sans valeur et n'ont en fait jamais été accordées. Dernièrement, par exemple, une décision a été rendue (décision Icos) concernant un gène V28 que ses inventeurs présentaient comme un récepteur, sans toutefois pouvoir dire précisément à quoi il servirait : le brevet a été révoqué.

L'exemple de l'EPO

La deuxième génération de dépôt de brevets sur le gène humain est illustrée par le cas de l'EPO (érythropoïétine), produit qui peut servir à franchir plus facilement les cols pyrénéens lors du Tour de France, mais qui est surtout utilisé chez les dialysés. La molécule est fabriquée à partir de l'expression d'un gène humain, et à ce titre son brevet a fait l'objet de nombreuses procédures d'opposition aux États-Unis et en Europe, mais il a toujours été validé.

Les brevets obtenus par bio-informatique

La troisième génération de brevets sur le gène est en train de se développer : ce sont des séquences d'ADN dont la fonction a été déterminée par bio-informatique. On fait tourner les ordinateurs toute la nuit pour analyser toutes les séquences d'ADN qui se présentent. L'ordinateur émet des hypothèses sur leurs usages possibles par comparaison avec d'autres séquences préexistantes qui codent pour des enzymes, des récepteurs, et peuvent servir à tel ou tel type de diagnostic ou de thérapie.

Le matin, il suffit de basculer la liste de ces séquences et de leurs hypothèses d'application dans des demandes de brevet qui sont déjà préformatées, de les signer, et de les envoyer à l'Administration.

Beaucoup de gens sont choqués par cette méthode, mais la loi sur les brevets ne dit strictement rien sur la façon dont la découverte doit être faite : que l'inventeur ait trouvé l'idée en se rasant le matin ou après avoir fait travailler cinquante ingénieurs pendant des années ne change rien à l'affaire.

Ce système a été utilisé pour le brevet du gène CCR5, déposé par la société Human Genome Science (HGS) sous la forme de ce que nous appelons une liste de blanchisserie : ses auteurs avaient énuméré, pour un gène dont ils ignoraient la fonction précise, trois pages d'applications possibles, en se disant que dans le lot il devait bien y en avoir qui seraient utilisables. Ils ont eu la main heureuse, puisque deux ans plus tard, des chercheurs ont découvert que ce gène était le corécepteur du virus du sida ; or le brevet de HGS prévoyait que ce gène pouvait être un récepteur viral. Le groupe a aussitôt annoncé dans une revue scientifique qu'il était le propriétaire du corécepteur du virus du sida, et dans la nuit sa cote boursière gagnait 22 %...

Même si elle n'est pas choquante sur le fond, cette méthode est bien évidemment détestable, non seulement parce qu'elle prive les consultants en brevets de leurs légitimes revenus, mais surtout parce qu'elle surcharge de travail les offices de dépôts de brevets et brouille le paysage pour des exploitations futures.

Le bon angle d'attaque

Sachant que les brevets de Myriad présentaient bien un caractère industriel dans la mesure où ils concernaient des méthodes de diagnostic, il me paraissait évident que nous n'aurions aucune chance de réussir en les attaquant sur le thème de la non-brevetabilité du gène humain.

En convaincre mes interlocuteurs a été difficile : beaucoup voulaient en faire une question de principe. Or ce n'était pas une question de principe, mais tout simplement de business : si le prix demandé par Myriad n'avait pas été aussi élevé, il est probable qu'ils auraient fini par l'accepter. C'est en tout cas ce que, personnellement, je leur aurais conseillé, car les actions

juridiques sont toujours aléatoires et longues, et en attendant on subit une incertitude qui est elle-même préjudiciable.

La demande d'opposition

J'ai donc été choisi pour représenter la partie française, qui comprenait l'institut Curie, l'institut Gustave Roussy et l'AP HP (Assistance publique-Hôpitaux de Paris), et derrière eux notamment la fédération nationale des centres anticancer. Un deuxième pôle comprenait des institutions belges et hollandaises. Les Italiens ont également souhaité intervenir, mais ils ont eu un problème de délai et leur demande a été rejetée. Enfin des représentants du parti Vert ont également plaidé, mais uniquement sur la non-brevetabilité du gène humain, ce qui n'a pas eu beaucoup d'impact sur les décisions elles-mêmes.

La démarche d'opposition commence par le dépôt d'un mémoire dans lequel on attaque le brevet essentiellement sur un ou plusieurs des cinq critères suivants : défaut de nouveauté, défaut d'activité inventive, défaut d'application industrielle, description insuffisante, extension indue du brevet au-delà de ce qui a été décrit. En général on attaque le brevet sur tous les fronts, car par la suite seuls les arguments évoqués dans le mémoire d'opposition peuvent être réutilisés.

Le breveté répond à ce mémoire puis, après d'éventuels nouveaux échanges, une audience est fixée à l'Office européen des brevets de Munich, avec une division d'opposition qui comprend trois ou quatre membres. En l'occurrence, ils étaient quatre : trois examinateurs spécialistes du domaine des biotechnologies, et un juriste chargé de traiter les questions de droit qui peuvent se poser en cours de séance.

Les décisions sont rendues sur le siège, c'est-à-dire au terme de l'audience. Celle-ci peut durer plusieurs jours, avec des séances allant jusqu'à huit heures d'affilée, ce qui est extrêmement éprouvant. La division d'opposition peut à tout moment vous poser des questions techniques sur telle ou telle page de votre mémoire ou vous arrêter dans une envolée lyrique en vous disant que votre argumentaire est irrecevable. De son côté, le breveté a la possibilité de modifier ses revendications en tenant compte de vos critiques, afin de parvenir à un accord. En l'occurrence, Myriad a déposé quatorze jeux de revendications différents successifs, auxquels il a fallu répondre point par point en adaptant à chaque fois notre argumentaire d'origine.

Des décisions sont prises sur chacun des critères (nouveauté, inventivité, etc.), et enfin la décision finale est prononcée, maintien, révocation ou limitation. Une décision écrite est ensuite notifiée et vous disposez de quatre mois pour faire appel.

Le résultat

Myriad a perdu les oppositions pour des raisons en partie liées à l'historique du dépôt de ses demandes de brevet.

En effet, seule la cinquième demande de brevet déposée aux États-Unis décrivait le gène correctement, et la demande de brevet européen ne pouvait porter que sur ce dépôt-là ; or cette cinquième demande de brevet avait été précédée par la publication de la séquence d'ADN concernée dans la revue *Science*. Il en résultait un défaut d'inventivité du brevet qui conduisait à sa révocation. C'était simple, mais imparable. Les représentants de Myriad ont essayé de plaider le fait qu'il subsistait une erreur dans la formule publiée dans la revue, erreur qui avait été corrigée dans le cinquième dépôt ; mais il s'agissait d'une erreur évidente que n'importe quel homme du métier aurait pu corriger. Cette contestation finale a duré trente secondes et le brevet a été révoqué définitivement.

Aux États-Unis, le système est différent et l'inventeur bénéficie d'une période de grâce d'un an, ainsi l'épisode de la publication intermédiaire n'avait aucune importance². En Europe, il en allait différemment, ce que les représentants de Myriad ignoraient sans doute.

Compte tenu de la façon dont les choses se sont passées, il est assez étonnant que certains commentateurs aient interprété cette décision comme la victoire de la non-brevetabilité du gène humain. Si les brevets de Myriad n'avaient pas été entachés des vices de forme que j'ai décrits, ils auraient sans doute été confirmés car la brevetabilité des gènes humains ayant une application industrielle est aujourd'hui acquise.

Impact économique

Le vrai problème posé par les brevets Myriad était ailleurs : dans le coût faramineux qu'aurait représenté le diagnostic de ce cancer pour la Sécurité sociale, s'ils avaient été entérinés.

Or le cas du BCRA1 n'est qu'un cas parmi d'autres. Dans peu de temps, le problème se posera pour l'hémochromatose, dont le diagnostic concernera deux ou trois fois plus de patients. On envisage également de tester la susceptibilité aux traitements anticancéreux, car certains de ces traitements restent sans effets chez certains patients, tout en générant des effets secondaires très lourds, et il semble que ce soit également pour des raisons génétiques. Enfin on commence à parler de puces à diagnostic : il s'agit de petits dispositifs d'un centimètre carré qui permettront de tester d'un seul coup plusieurs centaines de gènes pour déterminer de quel cancer vous êtes atteint, et plusieurs autres centaines pour savoir par quel type de traitement vous pouvez être soigné.

Ces possibilités nouvelles posent évidemment des problèmes de déontologie, notamment parce que les assurances sont évidemment très intéressées par l'identification des personnes susceptibles de développer des cancers ou d'autres maladies, et que cela mettra fortement à l'épreuve le secret médical³.

Mais elles posent aussi un problème de faisabilité économique. L'institut Curie a par exemple envisagé de réaliser des tests de diagnostic sur les sarcomes, qui sont un autre type de cancer. Or ces tests impliquaient quatorze gènes différents, dont cinq faisaient l'objet de brevets. En additionnant les royalties exigées par les uns et les autres, on arrivait déjà à 12 % du prix du test. En utilisant en plus la méthode de PCR (Cetus/Roche), également envisageable pour cette application, le taux serait monté à 33 % de royalties. Nul doute que le fabricant d'une puce à diagnostic portant sur un millier de gènes pourrait se retrouver contrefacteur pour plusieurs centaines d'entre eux. L'impact de ce type d'évolution sera énorme aussi bien en matière économique que sur le plan de la santé publique.

Les solutions

Plusieurs solutions peuvent être proposées pour parer ce risque.

Remettre en cause la brevetabilité des gènes humains

La première solution consisterait à remettre en cause la brevetabilité du gène humain, mais elle supposerait que tous les pays membres de la convention européenne concernés par la directive 98-44 se mettent d'accord sur un nouveau libellé, ce qui me paraît très hypothétique.

² La décision d'annulation prise par la chambre d'opposition de l'OEB, en fonction de la convention européenne des brevets, concerne l'exploitation de l'invention sur le territoire des pays membres de la convention. Le droit des brevets américain accorde un délai de grâce entre la publication et le dépôt du brevet et le brevet de Myriad reste donc valide sur le territoire des États-Unis.

³ En France, les lois de bioéthique interdisent aux assurances de communiquer des données sur le génome d'un individu et de moduler leurs primes en fonction de ce type d'information.

Limiter la portée des brevets

La deuxième consisterait à essayer de limiter la portée des brevets. C'est ce qu'a voulu faire la France, à l'occasion de la transposition de la directive européenne 98-44, en prétendant limiter la portée de chaque brevet sur un gène à une application spécifique ; or ceci est contraire aux principes généraux du droit européen. Les directives européennes visent à une harmonisation des droits nationaux, de sorte que les entreprises ne soient pas traitées différemment d'un État à l'autre et n'aient pas à renouveler les mêmes procédures dans chaque pays. Mais si chaque État les transpose différemment, l'ensemble du dispositif perd son sens... La France est une grande spécialiste de ce genre de paradoxe : très européenne dans ses discours, elle revendique continuellement l'exception française dans ses pratiques.

Quoi qu'il en soit, l'impact de cette transposition française me paraît limité : aujourd'hui, l'acquisition des droits se fait au niveau européen ; seul l'exercice des droits dépend des règles nationales, or, dans le domaine de la biologie, la majorité des brevets est européenne.

En revanche, cette transposition restrictive peut avoir un impact sur le plan économique, car ce genre d'approche est de nature à inquiéter les investisseurs : pourquoi viendraient-ils en France prendre le risque de complications juridiques alors qu'ils peuvent très bien s'installer ailleurs ?

Imposer des licences obligatoires

Quand un médicament est fabriqué en quantité insuffisante ou dans des conditions anormales, le ministère de la Santé peut obliger le détenteur du brevet à accorder des licences dont les caractéristiques seront définies par les magistrats. Lorsque j'ai proposé d'étendre cette possibilité aux dispositifs médicaux et aux diagnostics, mes interlocuteurs m'ont demandé si cette procédure était efficace : « – Elle existe depuis 1968 et fonctionne très bien. – Mais quelle est la jurisprudence ? – Justement : cela marche tellement bien qu'il n'y a pas de jurisprudence ! » En effet, chaque fois qu'une société a été menacée d'une licence obligatoire, elle s'est inclinée. Tout ce qu'on peut attendre d'une règle, c'est qu'elle permette d'atteindre le résultat visé, même si on n'a pas besoin de l'utiliser pour cela...

Cette extension du domaine des licences obligatoires a été acceptée à la mi-2004. Si par malchance Myriad, qui va faire appel sur les trois décisions d'opposition, obtenait gain de cause, les magistrats pourraient accorder une licence obligatoire aux utilisateurs de ces brevets, à savoir notamment les centres anticancéreux français, en fixant eux-mêmes les conditions de ces licences. On peut supposer qu'elles seraient bien inférieures aux royalties initialement demandées par Myriad.

D'autres pays se sont montrés intéressés par cette procédure : la Belgique l'a adoptée telle quelle ; les canadiens se préparent à faire de même.

Créer des pools de brevets

La solution des pools de brevets est de nature contractuelle et elle souvent utilisée dans le secteur de l'électronique, où elle bénéficie de l'obligation des industriels de s'accorder sur une norme commune pour que leurs dispositifs soient interopérables⁴ : les propriétaires des différents éléments sont obligés de s'entendre pour pouvoir produire quoi que ce soit. Dans le domaine des biotechnologies, il n'existe pas de telles normes. De plus, dans l'électronique, les négociations se passent entre de grands groupes aux prétentions relativement raisonnables, alors que dans les biotechnologies, il s'agit souvent de petites entreprises qui ont tendance à penser que leurs brevets ont une valeur phénoménale alors que ceux des autres n'ont aucun intérêt.

⁴ En effet, si un équipement de communication comme un fax ne pouvait communiquer qu'avec les télécopieurs du même fabricant, l'intérêt de posséder un fax serait bien moindre.

Conclusion

La première leçon que je tire de cette expérience est que nous avons tort de nous sentir complexés par rapport aux Américains : dans cette affaire, nous avons montré que nous étions capables de faire face, victorieusement, même à des équipes très musclées.

La deuxième leçon est que l'Office européen des brevets fonctionne globalement de manière correcte, avec une jurisprudence qui s'avère raisonnable.

En revanche, j'ai été frappé par la méconnaissance générale du phénomène de la propriété industrielle et de ses implications sur le plan économique, notamment dans le secteur des biotechnologies. Le ministère de la Recherche ne s'est doté que depuis quelques années d'un spécialiste de la propriété industrielle, et la plupart des organismes publics, et notamment des instituts de recherche, ne sont pas équipés en la matière, et ne disposent même pas des connaissances de base. C'est seulement lorsque Myriad a annoncé le tarif énorme de deux mille cinq cents euros que mes interlocuteurs ont découvert le lien qui existait entre brevets et économie. Manifestement, beaucoup de gens en sont restés à l'image ancienne du brevet, destiné à récompenser un inventeur de ses efforts ; or aujourd'hui la propriété industrielle est devenue une arme économique essentielle.

DÉBAT

Les chercheurs contrefacteurs

Un intervenant : *Que souhaitait au juste l'institut Curie lorsqu'il vous a contacté ? En tant que laboratoire de recherche publique, il était exonéré du paiement des royalties sur les brevets. Sa demande vient-elle du fait qu'il souhaitait pouvoir commercialiser lui-même des tests de prédisposition ?*

Jacques Warcoï : L'exonération dont bénéficient en principe les laboratoires pourrait être remise en cause : quand le CNRS passe un contrat de recherche avec un groupe pharmaceutique, les tests qu'il réalise relèvent-ils purement de la recherche académique ? N'a-t-on pas déjà basculé dans une utilisation plus ou moins commerciale ? Même en dehors de ce cas de figure, quand un chercheur propose à un patient un test qui pourrait être réalisé dans un laboratoire d'analyse privé, il est clairement contrefacteur si son institution ne dispose pas de la licence correspondante. La limite est difficile à définir et cet état d'incertitude est en lui-même difficile à vivre pour les chercheurs : ils supportent mal de travailler avec cette épée de Damoclès.

Aux États-Unis, les choses sont beaucoup plus claires. Sont réputées non commerciales uniquement les recherches faites *for idle curiosity or for philosophical purpose* (par curiosité oisive ou dans un but philosophique) : il est clair que les laboratoires travaillant dans cet esprit ne sont pas légion. En dehors de ces cas de figure, vous êtes contrefacteur : vous n'avez même pas le droit d'utiliser un médicament pour le comparer avec le vôtre, alors même que la FDA (Food and Drug Administration) exige que vous fassiez la preuve que votre produit apporte une amélioration sur le marché.

La seule chose qui rassure les laboratoires publics français pour le moment, c'est qu'il est peu probable qu'une entreprise américaine leur intente un procès compte tenu du faible rapport escompté (dommages et intérêts / coût du procès).

La directive européenne

Int. : *La directive européenne 98-44 a été adoptée dans une certaine confusion. Tous les partis français l'ont votée au Parlement européen, à l'exception des Verts et du Front national, mais les mêmes députés ont applaudi le rapport Fiori qui, en 2001, déclarait que le*

gène humain ne pourrait faire l'objet d'aucune appropriation. Enfin, les parlementaires nationaux français sont revenus en arrière lors de la transposition de la directive européenne.

Int. : *Chacun sait que les députés européens ont été blousés par un paragraphe qui a été ajouté après la première présentation...*

J. W. : L'harmonisation à laquelle tend la directive européenne semble malgré tout préférable à l'existence de lois disparates partout en Europe. Nous sommes déjà confrontés aux différences très importantes entre l'approche américaine et l'approche européenne ; si l'on introduit encore davantage de complexité, cela fera gagner encore plus d'argent aux juristes et aux consultants, mais ce ne sera pas forcément dans l'intérêt général. En revanche, à côté d'un système d'acquisition des droits harmonisés, comme c'est en principe le cas avec la directive 98-44, on peut imaginer des dispositifs nationaux concernant l'exercice des droits, du type de celui des licences obligatoires.

Breveter un produit naturel

Int. : *Sur le fond, il reste choquant qu'on puisse breveter un produit naturel.*

J. W. : La question a été tranchée il y a déjà fort longtemps, dans les années 1970. Elle s'était posée à propos d'un brevet sur des micro-organismes utilisés pour la fabrication d'antibiotiques. Ce brevet avait été attaqué en contestant sa nouveauté, puisque ce micro-organisme préexistait dans la nature, où il accomplissait déjà cette fonction. La jurisprudence a établi que dans la nature, ce micro-organisme vivait en symbiose avec beaucoup d'autres, et que c'était seulement à partir du moment où il avait été isolé et caractérisé qu'il avait été transformé en moyen industriel. C'est exactement la même approche qui a été reprise à propos des gènes.⁵

Le modèle économique des brevets de diagnostic

Int. : *Comment le prix de deux mille cinq cents dollars demandé par Myriad a-t-il été déterminé ?*

J. W. : Le test lui-même est relativement coûteux : il doit s'élever à environ huit cents dollars. Le calcul a probablement consisté à multiplier cette somme par trois.

Int. : *Cela fait quinze ans que j'investis dans le capital-risque, et jamais je n'ai misé la moindre somme sur des méthodes de diagnostic, pour la bonne raison que personne n'est capable de déterminer la valeur économique d'un test de prédisposition. Même aux États-Unis, il n'existe pas de grosse société dans le domaine du diagnostic. La société Myriad est une entreprise de taille moyenne.*

J. W. : Il est certain que les gens acceptent plus facilement le principe d'une exclusivité de vingt ans pour un médicament qui a exigé une douzaine d'années de développement, que pour une méthode de diagnostic, dont le développement est beaucoup plus simple : une fois que vous avez isolé le gène, vous le confiez à une entreprise qui fabrique des kits, et six mois plus tard, vous pouvez le mettre sur le marché. Il y a deux ans, l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économique) a organisé une réunion au cours de laquelle il est ressorti de manière évidente que si un jour le système des brevets était remis en cause, ce serait notamment à cause de ce cas particulier des brevets sur les méthodes de diagnostic.

Si Myriad a réussi à trouver des investisseurs, c'est que son objectif final n'était pas de développer des méthodes de diagnostic, mais bien des thérapies géniques. Le diagnostic n'était vu que comme une façon de gagner un peu d'argent rapidement, afin de contribuer à

⁵ De même, le fait qu'on sache depuis l'antiquité qu'une décoction de feuilles de saule dans du vinaigre soulage la migraine n'a pas empêché de breveter l'acide acétylsalicylique, ou aspirine, dont la valeur était telle que le brevet fit partie des dommages de guerre réclamés à l'Allemagne après la guerre de 14-18.

l'autofinancement du développement des thérapies géniques... Malheureusement, les thérapies géniques sont très loin de tenir toutes leurs promesses.

Int. : *Pourtant, si Myriad n'avait pas commis des maladroites dans ses demandes, les Européens auraient été bel et bien obligés d'en passer par ses conditions, et ce pour une durée de vingt ans. À raison de deux mille cinq cents euros par diagnostic, cette affaire se serait avérée extrêmement lucrative. En quoi ce business model serait-il contestable ?*

Int. : *L'issue de cette affaire démontre que lorsque vous vous lancez dans ce genre d'opération, vous ne savez absolument pas quelle sera la valeur finale de votre propriété industrielle, d'autant que l'inventeur d'une méthode de diagnostic peut, comme vous l'avez suggéré, se retrouver obligé de payer lui-même des royalties aux détenteurs d'autres brevets, ce qui réduit d'autant sa marge.*

J. W. : Il est clair, par exemple, que si vous fabriquez une puce à diagnostic, portant sur mille gènes, que vous n'êtes propriétaire que d'un seul d'entre eux et que vous devez payez 3 % de votre prix de vente aux neuf cent quatre-vingt dix-neuf autres, votre business est mort...

Int. : *L'ensemble de ces mécanismes crée une énorme incertitude sur le résultat final, d'où le peu d'empressement des investisseurs. L'analyse que nous en faisons au sein de ma société de capital-risque, c'est que, quelle que soit la valeur de la technologie, ce seront les plus gros qui gagneront, c'est-à-dire ceux qui pourront mobiliser cinquante avocats sur ce type d'affaire. Dans ce contexte, investir sur une rupture technologique n'a plus de sens, puisque la technologie passe au second plan, derrière le poids économique des entreprises concurrentes.*

Une technologie désuète ?

Int. : *La question de la valeur économique des méthodes de diagnostic se pose d'autant plus qu'une technologie comme celle de Myriad paraît d'ores et déjà désuète. En effet, les progrès accomplis dans les biotechnologies sont foudroyants : il a fallu trois ans à Marie-Claire King pour démontrer, avec l'aide de son consortium, que le gène BRCA1 était responsable de certains cancers du sein, et on prévoit que d'ici cinq ou six ans, il sera possible d'établir, en quelques jours et à partir d'une banale prise de sang, la carte de l'ensemble du génome d'un individu.*

Int. : *En tant que médecin, généticienne et membre du Comité national d'éthique, je voudrais apporter une précision : il est illusoire de penser que l'on pourrait, de façon automatique, catégoriser toutes les prédispositions d'une personne ; l'environnement a en effet un impact considérable sur le déclenchement des maladies, qui en général sont multifactorielles.*

L'intérêt des diagnostics de prédisposition

Int. : *La question de la valeur économique d'une méthode de diagnostic peut être posée sous un autre angle : faut-il réellement chercher à diagnostiquer nos prédispositions à la maladie ? Avons-nous envie de savoir par combien de cancers différents nous sommes menacés ?*

J. W. : La question peut effectivement être posée, même pour le cancer du sein dont je vous ai parlé. En effet, on ne peut pas traiter un cancer de façon préventive, sauf à recourir à la méthode radicale en usage aux États-Unis : quand une femme est reconnue susceptible de développer ce cancer, on lui propose l'ablation des seins et des ovaires avant même qu'elle soit malade ! J'ai donc interrogé les experts, qui m'ont répondu, d'une part, que la connaissance d'une prédisposition permettait, dans 50 % des cas, d'éviter que le cancer génère des métastases ; d'autre part, qu'elle pouvait empêcher de faux diagnostics.

Le cas s'est présenté par exemple à propos de maladies rares du système nerveux central. Une société avait mis au point un test qui permettait d'identifier le gène de maladies de ce type, mais en l'absence de tout traitement possible, la Sécurité sociale avait émis des réserves

sur l'opportunité d'en assurer le remboursement : le seul intérêt du test semblait être d'avertir le patient que dans un délai de six mois à un an il se retrouverait dans un fauteuil roulant. Les praticiens ont alors fait valoir que ce test permettrait d'éviter de recourir à d'autres analyses elles-mêmes coûteuses et d'établir de faux diagnostics qui conduiraient à administrer aux patients des traitements parfois lourds, s'accompagnant de nombreux effets secondaires.

L'enseignement de la propriété industrielle

Int. : *Si les questions de propriété industrielle sont si méconnues en France, c'est qu'on ne les enseigne guère, ni dans les écoles d'ingénieurs, ni dans les écoles doctorales.*

Int. : *Pure calomnie ! Je ne connais pas d'école d'ingénieurs ou d'école doctorale ne proposant pas un cours plus ou moins important de sensibilisation à l'importance de la propriété industrielle.*

J. W. : Il existe en effet souvent un enseignement, mais il porte en général sur les aspects académiques de la propriété industrielle : on explique ce qui est brevetable et ce qui ne l'est pas, ce qu'on entend par activité inventive, etc. En revanche, les étudiants ne sont pas forcément sensibilisés à l'usage stratégique qui peut être fait des brevets, ni à l'impact économique considérable de telles stratégies.

Int. : *Nous sommes en train de passer de la civilisation de la matière à la civilisation de l'information, et nous avons conservé le système de brevets inventé au milieu du XIX^e siècle. Le fait qu'on puisse désormais faire produire des brevets automatiquement par des ordinateurs est un indice de ce changement de paradigme et des absurdités qu'il génère, faute d'en avoir pris la mesure. Il est urgent, non seulement d'enseigner les règles de la propriété industrielle dans les écoles, mais aussi et surtout de lancer des recherches pour imaginer l'évolution possible du droit des brevets à l'échelle internationale.*

Responsabiliser les cabinets de brevets ?

Int. : *Le véritable scandale de ce système des brevets est dans l'énorme disproportion entre le coût du dépôt d'un brevet – dix mille dollars aux États-Unis – et le coût des actions d'opposition comme celle dont vous avez été chargé, ou même le coût que représenterait l'examen des dossiers de demande s'il était correctement effectué. L'OEB fait à peu près correctement son travail, mais l'Office américain des brevets a complètement baissé les bras : on peut obtenir un brevet sur à peu près n'importe quoi, et ensuite, on se débrouille. La solution ne consisterait-elle pas à responsabiliser les cabinets de brevets, comme le sont désormais les commissaires aux comptes ? Autrefois, il suffisait de leur offrir un bon gueuleton pour obtenir leur signature. Depuis qu'on les a rendus responsables personnellement de l'exactitude des comptes, leurs méthodes ont totalement changé. Si les cabinets avaient l'obligation de décrire correctement l'état de l'art, cela faciliterait grandement le travail des examinateurs qui doivent juger de l'activité inventive des brevets demandés.*

J. W. : Cette notion de responsabilité des cabinets de brevets commence à se développer. Un de mes confrères a par exemple été poursuivi dans une affaire de marque, pour laquelle le magistrat a considéré que la recherche préalable n'avait pas été faite correctement. Il s'agissait d'un parfum dont le nom était *Après l'amour*, qui s'est avéré contrefacteur d'un autre parfum appelé *After love* : il était clair que le consultant aurait dû rechercher les traductions éventuelles, et n'avait donc pas fait son travail. Il est probable que dans certains cas nous allons passer de l'obligation de moyens à l'obligation de résultat.

Les licences obligatoires

Int. : *Les Américains ont toujours été très hostiles à tout système de licence obligatoire ; pourtant, en octobre 2001, lorsque s'est posé le problème de l'anthrax, ils n'ont pas hésité à bafouer les brevets de Bayer pour disposer rapidement du vaccin en quantité suffisante.*

J. W. : En effet, et depuis ce temps on les entend beaucoup moins sur ce genre de sujet...

Int. : *Compte tenu de sa situation sur le plan de la santé publique et sur le plan économique, l'Afrique du Sud a demandé à être exonérée des licences sur les médicaments contre le sida. Les grands groupes pharmaceutiques pourront-ils tenir longtemps face à la pression des populations non solvables ?*

Int. : *Puisque notre système de licences obligatoires est en train de s'exporter dans différents pays, l'Afrique du Sud pourrait s'en réclamer et distribuer des trithérapies à un dollar pièce.*

J. W. : Les grands groupes pharmaceutiques ont proposé d'accorder le libre accès aux médicaments brevetés à des pays en développement dont l'ensemble des habitants gagnent moins d'un dollar par jour, d'après ce que je sais. Une des difficultés est précisément de savoir comment définir un pays en développement. Certains pays sont relativement riches mais comprennent des minorités très pauvres, à commencer par les États-Unis. Une autre difficulté est d'empêcher, dans des pays dont les systèmes politiques sont souvent déliquescents, les réexportations de ces médicaments à bas prix vers des pays solvables. Et sur le fond, bien sûr, les groupes pharmaceutiques sont très attentifs à ce qu'on ne remette pas en cause le système des brevets lui-même, car cela compromettrait l'ensemble de leur industrie.

Présentation de l'orateur :

Jacques Warcoin : associé au cabinet Regimbeau depuis 1983 ; il est en charge du département biotechnologie et biochimie ; ingénieur chimiste de l'ENSCT (École nationale supérieure de chimie de Toulouse) ; conseil en propriété industrielle, mandataire auprès de l'Office européen des brevets et de l'OHMI (Office de l'harmonisation dans le marché intérieur), il est membre de nombreuses organisations nationales et internationales ; expert auprès du ministère de la Recherche (ACI), il est également l'auteur de nombreux articles et conférences (OCDE, UNESCO...).

Diffusion avril 2005