



LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE À L'ÉPREUVE DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE ?

INDUSTRIAL PROPERTY PROOF AGAINST PERSONALIZED MEDICINE?

Par Hélène GAUMONT-PRAT*

Je tiens à remercier chaleureusement les organisatrices qui m'ont fait l'honneur de m'inviter à ce colloque sur « Les enjeux de la médecine personnalisée dans le domaine de la santé publique ». Après ces différents exposés, il m'appartient maintenant d'évoquer des aspects techniques et économiques de ces nouveaux enjeux.

L'industrie pharmaceutique et celle du diagnostic visent à proposer des tests toujours plus précis, dans le but de confirmer la présence d'une maladie ou de prévenir son apparition, voire de pouvoir faire un suivi de son évolution en vue de l'optimisation d'un traitement.

La médecine personnalisée tend à adapter le traitement au patient qui, idéalement, pourrait être traité spécifiquement en fonction de son patrimoine génétique. Porteuse d'enjeux thérapeutiques importants, elle suscite l'intérêt de l'industrie des biotechnologies et du secteur pharmaceutique, générateur d'un gros marché mondial susceptible de représenter un chiffre d'affaires mondial de l'ordre de 70 milliards d'Euros qui ne laissent pas les États indifférents.

À ce titre, l'Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST) a été saisi en août 2012 d'une étude sur le concept de médecine personnalisée et il a rendu deux rapports très éclairants, l'un du 13 février 2013 porte sur une Étude de faisabilité de la saisine intitulée « Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée (1) » et l'autre du 22 janvier 2014, intitulé « Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée (2) ».

Les diagnostics utilisés en matière de médecine personnalisée sont des innovations dont bénéficieront les patients. Pour autant, parler d'innovation implique l'usage de la propriété industrielle et notamment du brevet dont l'utilité a été soulignée par les industriels lors des auditions (3) menées par l'OPECST, le 27 mars 2013. Les rapports de l'Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques font l'un et l'autre largement état de ces questions liées à l'innovation.

Dans sa définition, le brevet est un titre délivré par les pouvoirs publics conférant à son titulaire un monopole temporaire d'exclusivité sur l'invention qui en est l'objet. Mais cette définition ne révèle pas le rôle du brevet qui est avant tout, au sein de l'industrie pharmaceutique, un outil au service de l'entreprise per-

TABLE RONDE N°4 : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE :
LES CHEMINS D'ÉVALUATION AU REGARD DU DROIT POSITIF

* Professeur des universités,
Université Paris VIII-Paris Lumières, Directeur du Laboratoire Droit de la santé (EA 1581), Ancien membre du Comité consultatif national d'éthique.

(1) Rapport OPECST, A. Clayes et J.S Vialatte, Etude de faisabilité de la saisine sur « Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée, http://www.assemblee-nationale.fr/14/cr-oecst/faisabilite_medicine_personnalisee.pdf, Sénat et Assemblée nationale, 13 février 2013 ; H. Gaumont-Prat, Réflexions sur l'Étude « Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée », de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) in Les Petites Affiches, Lextenso, n° 198, 3 oct. 2013 p. 7-12.

(2) Rapport OPECST, A. Clayes et J.S Vialatte, Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée, Sénat et Assemblée nationale, 22 janvier 2014, <http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/rap-off/i1724.pdf>

(3) Vincent Fert, Directeur général de Société Quagen, Marseille, Philippe Monteyne, Vice-Président R&D France pour Sanofi, auditions 27 mars 2013.



mettant le retour sur investissement et, par conséquent, il est instrument d'incitation à la recherche-développement et à l'innovation technologique. La médecine personnalisée peut-elle bénéficier du brevet ?

Le développement de tests de diagnostic a un coût de développement important, dès lors qu'il est demandé comme aux États-Unis d'en démontrer les performances dans des essais prospectifs. Dans le cadre de la médecine personnalisée, ces innovations mises au service des patients suscitent la question de la possibilité de protéger par brevet une méthode de diagnostic ; cette possibilité n'est pas la même d'un pays à l'autre, alors que le marché des diagnostics est mondial, d'où l'intérêt de comparer deux systèmes Europe/ États-Unis où les régimes de propriété industrielle sont différents.

I. LE BREVET AUX ÉTATS-UNIS

Aux États-Unis, il existe une définition très large des inventions brevetables : « tout procédé, toute machine, toute fabrication ou composition ... présentant le caractère de la nouveauté et de l'utilité » (35 US, §101) ; les juridictions ont longtemps eu une attitude plutôt libérale dans l'interprétation de ce qui est utile. Dès lors que l'invention pouvait se définir sous forme de procédé ou de produit et avait une application utile à la société, elle pouvait faire l'objet d'un brevet.

Ainsi, le droit des brevets complété par la jurisprudence reconnaissait la brevetabilité des méthodes de diagnostic mais excluait les inventions portant sur les lois de la nature en ce qu'elles constituent les outils de base du travail scientifique et technique. Cependant, il était habituellement estimé que l'application concrète d'une loi de la nature dans une méthode de diagnostic pouvait être brevetée si elle remplissait les autres conditions de brevetabilité aux États-Unis (en particulier la nouveauté, la non-évidence et la suffisance de description).

Toutefois, une jurisprudence récente semble montrer que les États-Unis refusent actuellement de breveter des méthodes de diagnostic qui seraient issues de l'observation de phénomènes naturels, ce qui semble être le cas dans le domaine des marqueurs et de la médecine personnalisée.

Le 30 mars 2012, dans une affaire Mayo v. Prometheus (4), la Cour Suprême eut à se prononcer sur le fait de savoir si une méthode de diagnostic (notamment pour optimiser l'efficacité thérapeutique

d'un traitement d'un patient atteint d'une affection immunitaire du système gastro-intestinal) qui comprend des étapes techniques associées à une caractéristique de corrélation statistique est ou non un objet exclu de la brevetabilité. La méthode revendiquée comprenait l'administration d'un médicament apportant de la 6-thioguanine (6-TG) et la détermination de la concentration en 6-TG dans l'organisme du patient.

La Cour a décidé que les revendications dudit brevet (US 6,325,623) de la société Prometheus ne définissent pas un procédé brevetable, pour défaut d'utilité au sens de l'article 101 de la loi sur les brevets (35 USC 101), car la concentration en 6-TG dans le patient et le niveau d'efficacité et de toxicité du médicament n'est en tant que telle qu'une loi de la nature. Selon la Cour, la revendication revenait à demander un monopole sur une loi de la nature en tant que telle, c'est-à-dire sur un concept, et ne constituait donc pas un objet brevetable.

Il apparaît que la décision Mayo c. Prometheus, du fait qu'elle vient préciser son interprétation de l'exclusion de la brevetabilité pour les « lois naturelles », se situe dans la lignée de la décision Bilski c. Kapos rendue le 28 juin 2010, statuant sur une demande de brevet relative à une méthode économique par ordinateur, qui avait rappelé que sont exclus de la protection par brevet les « lois naturelles », les « phénomènes physiques » et les « idées abstraites ».

Cette décision est venue semer le trouble dans le domaine de la brevetabilité des diagnostics et créer des difficultés pour la protection aux États-Unis de méthodes de diagnostic basées sur des observations de phénomènes naturels associés à une pathologie particulière comme l'existence d'une mutation génétique ou la présence d'un biomarqueur, ce qui semble être le cas dans le domaine de la médecine personnalisée qui est actuellement en plein essor.

La référence à la non brevetabilité des lois de la nature impliquant la notion de brevetabilité du vivant a été confirmée dans une affaire différente mettant en scène la société américaine Myriad Genetics (5). Dans cette affaire relative aux brevets détenus par la société Myriad Genetics sur l'ADN isolé des gènes BRCA1 et BRCA2, par une décision unanime du 13 juin 2013, la Cour suprême des États-Unis a décidé qu'un brevet ne pouvait revendiquer de séquences génétiques d'origine humaine en l'espèce, au motif que les séquences d'acides nucléiques isolées sont des « produits de la nature » et

(4) Cour suprême des États-Unis, Mayo Collaborative Services v. Prometheus Laboratories, Inc., 132 S. Ct. 1289.

(5) Cour suprême des États-Unis, 13 juin 2013, n°12-398, Association for Molecular Pathology et al. v. Myriad Genetics Inc. et al., Gaz. Pal. 31 oct. 2013, n° 304, p. 21 note Laure Marino ; D. 2013. p. 1888, note J-C Galloix et D. 2013. p. 2594, F. Pollaud-Dulian ; Rev. Prop. Ind. Oct. 2013, p. 6, note H. Gaumont-Prat ; Laure Marino, Un an de propriété industrielle dans les technologies NBIC, Rev Prop. Ind. Mars 2014, p. 24 et s.



en ce sens exclues de la brevetabilité au sens de l'article 101 de la loi sur les brevets (35 USC 101). Elle affirme que l'ADN isolé, étant identique à l'ADN naturel, est un produit de la nature qui ne devient pas brevetable par le seul fait d'être isolé, le fait d'identifier et de séparer un gène de son environnement génétique ne constituant pas une invention. En revanche, elle confirme qu'une molécule d'ADNc, l'ADN complémentaire est en principe un objet brevetable, car elle n'existe pas naturellement.

La Cour suprême des États-Unis est revenue ainsi sur plus de trente années de pratique en matière de protection des inventions biotechnologiques concernant ou impliquant des gènes, dont la voie avait été ouverte par la même Cour, en 1980, dans l'affaire Chakrabarty (Diamond v. Chakrabarty, 447 U. S. 303, 1980) relative à une demande de brevet sur une bactérie génétiquement modifiée.

On rappellera que la société Myriad Genetics avait mis en évidence la localisation des gènes BRCA1 et BRCA2 dont certaines mutations augmentent le risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire. La société Myriad Genetics était devenue titulaire de différents brevets aux États-Unis et en Europe sur les molécules d'ADN isolé de BRCA1 et BRCA2, sur les méthodes de diagnostic de ces prédisposition à ces cancers ainsi que sur les mutations susceptibles d'être à l'origine de ces prédispositions.

Cette décision fait suite à trois années d'hésitations des juridictions américaines sur l'interprétation des termes « produits de la nature » ou « lois naturelles », qui avaient rendu de plus en plus confuses les perspectives d'obtenir la délivrance d'un brevet en matière d'inventions biotechnologiques.

La décision « Myriad genetics » a généré une réaction immédiate de l'USPTO qui a émis un *Mémorandum* à destination des examinateurs américains puisque désormais ceux-ci devront rejeter toute revendication de produit concernant une séquence d'acides nucléiques naturels ou des fragments de celle-ci pour défaut d'utilité en vertu des textes précités.

Ces décisions ont eu un impact fort aux États-Unis à l'égard de l'industrie des biotechnologies et du secteur de la médecine personnalisée où il s'agit précisément du développement du diagnostic qui reproduit ce qui est issu de l'observation de phénomènes naturels, les méthodes de diagnostic étant basées sur des observations de phénomènes naturels simples associés à une pathologie particulière comme l'existence d'une mutation génétique ou la présence d'un biomarqueur.

On peut se demander si la jurisprudence américaine peut avoir des conséquences sur la pratique de délivrance des brevets en Europe dans le secteur des biotechnologies ? Il apparaît que la solution américaine s'explique en droit américain en raison de la référence faite aux « *produits de la nature* ». Il en va différemment en droit européen.

II. LE BREVET EN DROIT EUROPÉEN ET NATIONAL

Le brevet est délivré pour des inventions brevetables, c'est-à-dire nouvelles, impliquant une activité inventive, et susceptibles d'applications industrielles (art. 52 CBE et art. CPI, art. L. 611-10, 1^o). Le brevet confère à son titulaire un monopole d'exploitation de vingt ans sur l'invention qui en est l'objet. Toutefois en droit européen et national, il existe une exception en faveur de la recherche prévue à l'article L. 613-5 du CPI (mod. par la loi n° 2008-518 du 5 juin 2008) qui exclut du monopole une série d'actes, permettant ainsi aux tiers de les accomplir sans demander l'autorisation de l'inventeur. Ces exceptions se justifient parce qu'il n'y a pas véritablement « exploitation » de l'invention : le titulaire d'un brevet ne peut s'opposer à l'utilisation de son invention dans le cadre de recherches fondamentales ou techniques à but non commercial, la finalité de l'acte devant être expérimentale : étudier par exemple de possibles perfectionnements de l'invention. Cette disposition vise à protéger la recherche qui se trouve elle-même alimentée par la diffusion des connaissances scientifiques et techniques issues des demandes de brevets publiées dix-huit mois à compter de leur dépôt. Il en est différemment aux États-Unis.

La question de la brevetabilité des méthodes de diagnostic

En droit des brevets européen et national, certaines créations sont exclues de la brevetabilité par un texte spécifique, soit parce qu'elles ne sont pas considérées comme des inventions, soit parce que le législateur déclare ces inventions non brevetables, par exemple pour des raisons de santé publique lorsqu'elles se rattachent directement à l'art du médecin selon l'article L. 611-16 du Code de la propriété intellectuelle (CPI) ou l'article 53 (c) de la Convention sur le Brevet Européen (CBE). Ces dispositions excluent de la brevetabilité les méthodes de traitement thérapeutique, chirurgical ou de diagnostic appliquée au corps humain et à l'animal, méthodes qui permettent de décider d'un traitement ou de choisir le traitement approprié (6). Or la médecine personnalisée est essentiellement comprise comme reposant sur une méthode de traitement s'appuyant sur une méthode de diagnostic et le droit français n'y est pas favorable. La jurisprudence a délimité le champ de l'exclusion : ainsi, sont exclues de la brevetabilité les méthodes qui

(6) En raison de l'interprétation étroite donnée à cette exclusion, redeviennent brevetables les méthodes à but non thérapeutique par ex. à but cosmétique.



TABLE RONDE N°4 : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE :
LES CHEMINS D'ÉVALUATION AU REGARD DU DROIT POSITIF

comportent une référence au diagnostic à établir, les méthodes qui comportent l'étape d'anamnèse, les étapes d'investigation, de recueil de renseignements et l'étape de comparaison des données avec les valeurs normales. Une décision de la Grande Chambre de Recours (GCR) de l'Office Européen des Brevets (OEB), du 16 décembre 2005 (7) précise ce qui fait qu'une méthode de diagnostic est exclue de la brevetabilité afin de donner une cohérence aux interprétations diverses : « Pour que l'objet d'une revendication relative à une méthode de diagnostic appliquée au corps humain ou animal tombe sous le coup de l'interdiction visée à l'article 52(4) CBE (8), la revendication doit comprendre les caractéristiques portant sur :

- i) le diagnostic à finalité curative *stricto sensu*, représentant la phase de décision deductive en médecine humaine ou vétérinaire, en tant qu'activité purement intellectuelle,
- ii) les étapes précédentes qui sont constitutives de la pose de ce diagnostic, et
- iii) les interactions spécifiques avec le corps humain ou animal qui surviennent lorsque sont mises en œuvre celles des étapes précédentes qui sont de nature technique ».

Enfin, les textes précisent les limites de l'exclusion : l'article 53 (c) de la CBE et l'article L. 611-16 du CPI al. 2 précisent : « cette disposition ne s'applique pas aux produits, notamment substances et compositions pour la mise en œuvre de ces méthodes ».

Ainsi en Europe, sont brevetables les médicaments comme les dispositifs médicaux, les réactifs, les sondes, les amorces, les produits de marquage ou de contraste (appelés méthodes de diagnostic réalisées *in vitro*, c'est-à-dire réalisées hors la présence du corps humain ou animal). Ces méthodes de diagnostic *ex vivo* rejoignent le régime juridique du médicament et sont mentionnées dans le texte (9) prévoyant des licences d'office si l'intérêt de la santé publique l'exige.

(7) GCR, G 0001/04, 16 décembre 2005 : <http://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/g040001fp1.html>

(8) Le contenu de l'article 52 (4) a été déplacé dans l'Article 53 (c) de la CBE nouvelle version.

(9) L'art. L. 613-16 CPI (issu de la loi 2004-800 du 6 août 2004) prévoit une licence d'office : « Si l'intérêt de la santé publique l'exige et à défaut d'accord amiable avec le titulaire du brevet, le ministre chargé de la propriété industrielle peut, sur la demande du ministre chargé de la santé publique, soumettre par arrêté au régime de la licence d'office, dans les conditions prévues à l'article L. 613-17, tout brevet délivré pour un médicament, un dispositif médical, un dispositif médical de diagnostic *in vitro*, un produit thérapeutique annexe ; b) Leur procédé d'obtention, un produit nécessaire à leur obtention ou un procédé de fabrication d'un tel produit ; c) Une méthode de diagnostic *ex vivo* », ...dans l'intérêt de la santé publique que lorsque ces produits, ou des produits issus de ces procédés, ou ces méthodes sont mis à la disposition du public en quantité ou qualité insuffisantes ou à des prix anormalement élevés, ... ».

La question de la brevetabilité du vivant

La jurisprudence américaine récente (10) peut-elle avoir des conséquences sur la pratique de délivrance des brevets en Europe dans le secteur des biotechnologies ?

En droit européen, l'élaboration d'une protection pour les inventions issues du vivant (d'origine animale ou humaine) s'est construite d'abord de manière pragmatique au cours des XX^e et XXI^e siècles car le législateur n'ayant prévu aucun texte spécifique en faveur des innovations biotechnologiques, la jurisprudence ainsi que la pratique des Offices de brevets, surent contourner les difficultés inhérentes aux textes très généraux au prix d'interprétations novatrices afin d'accueillir dans le champ de la brevetabilité de telles inventions (11).

L'adoption de la directive européenne n°98/44/CE du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques (12), texte de compromis, a représenté un acte fort sur le plan économique à l'égard de la recherche-développement et des sociétés qui travaillent dans le domaine de la génomique et qui hésitaient à investir en Europe. Ce texte a eu pour finalité de dissiper les incertitudes juridiques résultant des déficits du système du droit des brevets issu de dispositions légales qui remontaient à une époque où la biotechnologie moderne n'était pas connue. La directive du 6 juillet 1998 confirmait que la matière biologique était brevetable même si elle était d'origine humaine, et elle reprenait, tout comme la pratique développée par l'Office européen des brevets, la conception chimique du gène. Le droit des brevets était reconnu apte à appréhender le vivant dès lors que les conditions classiques de la brevetabilité sont respectées (invention, nouveauté, activité inventive, application industrielle).

La Directive est entrée en vigueur le jour de sa publication au Journal officiel des communautés européennes, le 30 juillet 1998. Le Conseil d'administration de l'OEB, par décision du 16 juin 1999 a ajouté un nouveau chapitre « Inventions biotechnologiques » à la partie II du règlement d'exécution de la CBE et a remanié la règle 28(6). Les nouvelles dispositions sont entrées en vigueur le 1^{er} septembre 1999. Ladite directive a été transposée en France d'abord par la loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique puis par la loi n° 2004-1338 du 8 décembre 2004

(10) Cour suprême des États-Unis, Mayo Collaborative Services v. Prometheus Laboratories, Inc., 132 S. Ct. 1289.

(11) H. Gaumont-Prat, Les tribulations en France de la directive n°98/44/CE du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, Chron. Dalloz droit des affaires n° 35, 11 oct. 2001, Chron. p. 2882 à 2889.

(12) JOUE n° L 213 du 30/07/1998 p. 0013 - 0021.



relative à la protection des inventions biotechnologiques (13).

En droit européen, l'article 5.2 de la directive n° 98/44/CE du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques définit précisément l'invention biotechnologique brevetable : il permet la brevetabilité des séquences totales ou partielles de gènes humains dès lors qu'elles sont isolées du corps humain comme dans l'invention citée dans l'affaire (Cour suprême des États-Unis, 13 juin 2013, Association for Molecular Pathology et al. v. Myriad Genetics Inc. et al.), ou obtenues par un procédé technique, « même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel », ce qui est contraire à l'argumentation de la Cour suprême.

(13) JORF 9 déc. 2004 ; J.-Ch. Galloux, La loi du 8 décembre 2004 relative à la protection des inventions biotechnologiques, un point d'orgue ou des points de suspension ? : Dalloz janv. 2005, n° 3, 210 ; H. Gaumont-Prat, La laborieuse transposition de la directive n° 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, suite et fin ? : Propr. industr. 2005, étude 5. – F. Chrétien, La directive communautaire n° 98/44/CE sur la protection juridique des inventions biotechnologiques : une saga européenne ; le contenu et ses conséquences ; témoignage et point de vue d'un praticien : Propr. industr. 2005, étude 6.

Il s'ensuit que la solution adoptée aux États-Unis ne peut être valable en Europe.

CONCLUSION

L'exclusion de brevetabilité des méthodes de diagnostic aux USA se rapproche du régime européen de l'exclusion, mais ils sont fondés sur des raisons différentes : non utilisation des lois de la nature pour l'un, préservation de la santé publique et de l'art du médecin pour l'autre.

Dans le cadre de la médecine personnalisée, dont le principe même est de développer un médicament adapté à un type de patient, des tests similaires à ceux de Myriad Genetics sont fréquemment développés et les décisions des deux affaires précitées dépassent largement les deux espèces et s'inscrivent dans un contexte à haut potentiel thérapeutique et économique.

Alors que le secteur américain des biotechnologies est marqué par l'essor de la médecine personnalisée, ces questions apparaissent cruciales pour l'innovation. ■