



HAL
open science

Brevetabilité des biomarqueurs : étude comparée de la situation en Europe et aux Etats-Unis

Nastasia Chiarizia

► **To cite this version:**

Nastasia Chiarizia. Brevetabilité des biomarqueurs : étude comparée de la situation en Europe et aux Etats-Unis. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932471

HAL Id: hal-01932471

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932471>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2017

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 mai 2017, sur un sujet dédié à :

**BREVETABILITE DES BIOMARQUEURS :
ETUDE COMPAREE DE LA SITUATION EN EUROPE
ET AUX ETATS-UNIS**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Nastasia CHIARIZIA

née le 25 mars 1990 à METZ

Membres du Jury

Président : M. Michel BOISBRUN

MCU, Université de Lorraine

Directeur : Mme Sophie JALLAT

Ingénieure brevets, responsable service P.I. Transgene

Juges : Mme Cécile PUECH

Conseil en Propriété Industrielle, mandataire en
Brevets européens, cabinet Regimbeau

Mme Marie SOCHA

MCU-PH, Université de Lorraine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Béatrice FAIVRE

Responsables de la filière Industrie

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

*Section
CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|--------------------------------|----|---|
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ | 82 | <i>Thérapie cellulaire</i> |
| Jean-Louis MERLIN | 82 | <i>Biologie cellulaire</i> |
| Alain NICOLAS | 80 | <i>Chimie analytique et Bromatologie</i> |
| Jean-Michel SIMON | 81 | <i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i> |
| Nathalie THILLY | 81 | <i>Santé publique et Epidémiologie</i> |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | | |
|-------------------------------|----|---|
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Igor CLAROT | 85 | <i>Chimie analytique</i> |
| Joël DUCOURNEAU | 85 | <i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i> |
| Raphaël DUVAL | 87 | <i>Microbiologie clinique</i> |
| Béatrice FAIVRE | 87 | <i>Biologie cellulaire, Hématologie</i> |
| Luc FERRARI | 86 | <i>Toxicologie</i> |
| Pascale FRIANT-MICHEL | 85 | <i>Mathématiques, Physique</i> |
| Christophe GANTZER | 87 | <i>Microbiologie</i> |
| Frédéric JORAND | 87 | <i>Eau, Santé, Environnement</i> |
| Isabelle LARTAUD | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Dominique LAURAIN-MATTAR | 86 | <i>Pharmacognosie</i> |
| Brigitte LEININGER-MULLER | 87 | <i>Biochimie</i> |
| Pierre LEROY | 85 | <i>Chimie physique</i> |
| Philippe MAINCENT | 85 | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Patrick MENU | 86 | <i>Physiologie</i> |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| Bertrand RIHN | 87 | <i>Biochimie, Biologie moléculaire</i> |

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|-----------------|----|--|
| Béatrice DEMORE | 81 | <i>Pharmacie clinique</i> |
| Alexandre HARLE | 82 | <i>Biologie cellulaire oncologique</i> |
| Julien PERRIN | 82 | <i>Hématologie biologique</i> |
| Marie SOCHA | 81 | <i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i> |

MAITRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|-------------------|----|--|
| Sandrine BANAS | 87 | <i>Parasitologie</i> |
| Xavier BELLANGER | 87 | <i>Parasitologie, Mycologie médicale</i> |
| Emmanuelle BENOIT | 86 | <i>Communication et Santé</i> |
| Isabelle BERTRAND | 87 | <i>Microbiologie</i> |
| Michel BOISBRUN | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |

| | | |
|-------------------------|-------|--|
| François BONNEAUX | 86 | Chimie thérapeutique |
| Ariane BOUDIER | 85 | Chimie Physique |
| Cédric BOURA | 86 | Physiologie |
| Joël COULON | 87 | Biochimie |
| Sébastien DADE | 85 | Bio-informatique |
| Dominique DECOLIN | 85 | Chimie analytique |
| Roudayna DIAB | 85 | Pharmacie galénique |
| Natacha DREUMONT | 87 | Biochimie générale, Biochimie clinique |
| Florence DUMARCAY | 86 | Chimie thérapeutique |
| François DUPUIS | 86 | Pharmacologie |
| Adil FAIZ | 85 | Biophysique, Acoustique |
| Anthony GANDIN | 87 | Mycologie, Botanique |
| Caroline GAUCHER | 86 | Chimie physique, Pharmacologie |
| Stéphane GIBAUD | 86 | Pharmacie clinique |
| Thierry HUMBERT | 86 | Chimie organique |
| Olivier JOUBERT | 86 | Toxicologie, Sécurité sanitaire |
| Alexandrine LAMBERT | 85 | Informatique, Biostatistiques |
| Julie LEONHARD | 86/01 | Droit en Santé |
| Christophe MERLIN | 87 | Microbiologie environnementale |
| Maxime MOURER | 86 | Chimie organique |
| Coumba NDIAYE | 86 | Epidémiologie et Santé publique |
| Marianne PARENT | 85 | Pharmacie galénique |
| Francine PAULUS | 85 | Informatique |
| Caroline PERRIN-SARRADO | 86 | Pharmacologie |
| Virginie PICHON | 85 | Biophysique |
| Sophie PINEL | 85 | Informatique en Santé (e-santé) |
| Anne SAPIN-MINET | 85 | Pharmacie galénique |
| Marie-Paule SAUDER | 87 | Mycologie, Botanique |
| Guillaume SAUTREY | 85 | Chimie analytique |
| Rosella SPINA | 86 | Pharmacognosie |
| Sabrina TOUCHET | 86 | Pharmacochimie |
| Mihayl VARBANOV | 87 | Immuno-Virologie |
| Marie-Noëlle VAULTIER | 87 | Mycologie, Botanique |
| Emilie VELOT | 86 | Physiologie-Physiopathologie humaines |
| Mohamed ZAIYOU | 87 | Biochimie et Biologie moléculaire |

PROFESSEUR ASSOCIE

| | | |
|--------------------|----|------------|
| Anne MAHEUT-BOSSER | 86 | Sémiologie |
|--------------------|----|------------|

PROFESSEUR AGREGÉ

| | | |
|--------------------|----|---------|
| Christophe COCHAUD | 11 | Anglais |
|--------------------|----|---------|

⌘ *En attente de nomination*

****Disciplines du Conseil National des Universités :***

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

Aux membres de mon jury :

A mon président et codirecteur de thèse :

Monsieur Michel BOISBRUN,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la codirection ainsi que la présidence de cette thèse,
Pour l'intérêt que vous avez porté d'emblée à ce sujet et pour votre curiosité,
Pour le temps que vous m'avez consacré, pour votre suivi, vos relectures, remarques et encouragements,
Pour m'avoir enseigné les subtilités des règles de bibliographie,
Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de mes plus respectueuses considérations.

A ma codirectrice de thèse :

Madame Sophie JALLAT,

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse et pour m'avoir guidée, dès le début, grâce à tes propositions de sujet,
Pour ton suivi, tes relectures attentives, tes remarques, tes facultés à détecter les « coquilles »,
Et, au-delà de ce travail, pour l'expérience dont tu me fais bénéficier quotidiennement depuis maintenant trois ans, pour ton enseignement, ton écoute, ta patience et ta confiance,
Trouve ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mes juges :

Mme Cécile PUECH

Pour m'avoir aidée à choisir ce sujet et m'avoir procuré les premiers éléments de bibliographie,
Pour avoir accepté de siéger parmi les membres du jury et pour avoir évalué ce travail à la lumière de ton expérience en propriété industrielle,
Reçois ici l'assurance de mon estime ainsi que ma profonde gratitude.

Mme Marie SOCHA

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury afin de juger de l'aspect plus « pharmaceutique » de cette thèse, pour le temps consacré à ce travail,
Recevez ici mes respectueuses considérations et mes sincères remerciements.

A mes proches :

A Francis,

Pour tes relectures attentives, ta chasse aux répétitions et ton souci permanent de clarification.
Pour ta patience durant ces longs mois de rédaction et tous les autres jours,
Pour ta présence, ta confiance, et ton soutien,
Pour toutes ces choses que nous avons déjà vécues, et pour celles qui nous attendent,
Merci infiniment. Je t'aime.

A mes parents,

Merci de m'avoir indéfectiblement soutenue durant ces études, matériellement comme moralement,
De vous être à ce point soucieux de mon bonheur et de mon avenir,
Merci pour votre affection et votre confiance tout au long de ces années.
Vous êtes des parents formidables.

A mon frère,

Merci d'avoir égayé la rédaction de cette thèse avec tes passages sur des plateaux télévisés,
Merci pour ces moments partagés en tant que « jeunes adultes » à Strasbourg, Trieste ou Nancy, mais aussi pour ceux de notre enfance.

A ma marraine,

Pour ta personnalité hors-norme, ton souci des autres et ta générosité,
Pour ton soutien, qu'il ait été sous forme de repas, de beignets ou de messages,
Merci, mais aussi... grazie, thank you, danke schön y gracias !

A mon oncle de l'OEB,

Pour avoir très tôt fait sonner le terme de « brevet » comme familier à mes oreilles,
Pour tes réponses à mes interrogations lors de mon orientation en P.I., et celles durant la rédaction de cette thèse,
Dank je wel !

Alla famiglia,

Lato Chiarizia,

Pour son côté « tufarol' » exubérant et soudé, pour les fêtes, les expressions à part et les traditions,
Merci de m'offrir cet exemple d'amour et de solidarité.
Un pensiero speciale al Nonno.

Lato Incredulo,
Pour sa sensibilité, sa patience et son calme, son côté « sicilien » aussi.
Un pensiero ai nonni che avrei voluto conoscere.

A ma belle-famille,

Pour m'avoir si bien accueillie et acceptée en son sein.
Pour m'avoir inculqué les rudiments des traditions vosgiennes.
Une pensée pour Dédée qui aurait été heureuse de pouvoir assister à la soutenance de cette thèse.

Mes remerciements vont aussi :

A mes amis :

A Audrey. Quelle chance de pouvoir à ce point faire confiance à quelqu'un, et de partager autant de choses ! Merci le F.A. ! J'espère que l'avenir nous réserve encore de belles surprises. Merci pour ton soutien tout au long de cette thèse et durant toutes ces années.

Aux copains de la faculté de pharmacie, Kevin, Alexandra, Camille, Floriane, Ninon, Gül, Lucie, Elodie, Céline... Merci d'avoir été là pour partager les galères, mais aussi pour ces bons moments en soirée, en week-end ou en voyage.

Aux « médecines » : Claire, pour ces moments partagés, entre autres grâce à la « petite » Léa ; Marion, pour ce voyage au Maroc qui devrait me détendre avant la soutenance !

Aux filles du F.A., Astrid, Laura, Susan, Elise, celles du « premier étage » et celles du pavillon. Pour votre amitié et votre soutien durant mes deux premières années de pharma.

Aux copines du lycée, Laëty, Hadia, Lauriane, Céline et Eline. C'est chouette de nous voir grandir et évoluer. Continuons à garder contact, malgré la distance et les obligations !

A Catherine, avec qui les aventures ont commencé à la maternelle. C'est loin, Bora-Bora, tu me manques.

Aux improvisateurs de tous types. A Thomas, qui m'a involontairement donné envie de faire de l'improvisation théâtrale lors de mon stage officinal de 2^{ème} année. A Improdisiaque, et plus particulièrement à ses padawans, pour la découverte de cette discipline et les premiers pas sur scène. A la LOLITA, grâce à qui j'ai pu continuer à explorer l'impro et débiter mon expérience en tant que « co-coach ». Et pour toutes ces belles personnes que j'ai rencontrées via cette association, qu'il serait trop long d'énumérer mais qui se reconnaîtront.

A mes collègues et ex-collègues :

Qui rendent les journées plus intéressantes, plus douces, plus drôles, et même quelquefois plus sportives : Annick, Julie, Tania, Virginie, Elsa, Cécile, Sara, Simone, Pauline, Nadine... Un merci tout particulier à Eric Quéméneur et Philippe Archinard, qui, avec Sophie, m'ont permis de continuer à explorer la propriété intellectuelle chez Transgene, et encouragée à entreprendre cette thèse. Merci aussi à Julien pour ses nombreux conseils de pharmacien « thésé » et nancéien.

Un merci aux personnes qui ont eu à voir avec ce travail mais que j'aurais oublié de citer.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Introduction | 8 |
| I. Biomarqueurs | 10 |
| A. Définition et classifications | 10 |
| 1. Définition d'un biomarqueur..... | 10 |
| 2. Biomarqueurs : classifications possibles..... | 10 |
| B. Historique des biomarqueurs et évolution | 16 |
| 1. Biomarqueurs historiques..... | 16 |
| 2. Explosion de l'intérêt pour les biomarqueurs au cours de ces dernières années | 18 |
| 3. Choix de biomarqueurs et de méthodes de dosage | 21 |
| C. Intérêt scientifique et médical : des exemples d'applications..... | 22 |
| 1. Les biomarqueurs liés aux pathologies | 23 |
| 2. Les biomarqueurs liés aux traitements..... | 29 |
| II. Le système des brevets | 34 |
| A. Généralités sur les propriétés intellectuelle et industrielle | 34 |
| 1. Définition et objectifs..... | 34 |
| 2. Origines de la propriété industrielle..... | 35 |
| 3. Diffusion de la propriété industrielle en Europe et aux Etats-Unis | 35 |
| 4. Perfectionnement et internationalisation..... | 36 |
| B. Définition d'un brevet d'invention | 37 |
| 1. Monopole, durée limitée, territoire donné..... | 37 |
| 2. Offices et organisation du droit des brevets..... | 37 |
| 3. Procédures | 39 |
| 4. Catégories d'invention et portée de la protection | 41 |
| C. Brevetabilité et conditions d'obtention d'un brevet | 43 |
| 1. Situation en Europe | 43 |
| 2. Comparaison avec les Etats-Unis..... | 47 |

| | |
|--|-----------|
| III. Comparaison de la brevetabilité des biomarqueurs en Europe et aux Etats-Unis . | 51 |
| A. Brevetabilité des biomarqueurs en Europe..... | 51 |
| 1. Le cadre donné par la CBE | 51 |
| 2. Harmonisation des législations des états membres par la Directive 98/44/CE | 53 |
| 3. Jurisprudences européennes | 55 |
| B. Aux Etats-Unis..... | 63 |
| 1. L'ère du « tout brevetable » | 64 |
| 2. Revirement de situation et durcissement des pratiques..... | 65 |
| 3. Evolution des pratiques au sein de l'USPTO | 69 |
| IV. Procédures en Europe et aux Etats-Unis : sélection de cas pratiques | 76 |
| A. Biomarqueurs « en tant que tels » | 76 |
| B. Biomarqueurs mis en application | 79 |
| 1. Biomarqueurs de prédisposition à développer une pathologie | 79 |
| 2. Biomarqueurs et méthodes de diagnostic..... | 82 |
| 3. Biomarqueurs pronostics..... | 85 |
| 4. Biomarqueurs prédictifs | 88 |
| 5. Suivi de l'évolution de pathologies sous traitement | 91 |
| 6. Utilisations thérapeutiques avec sélection d'un groupe de patients..... | 92 |
| C. Autres techniques de protection de biomarqueurs..... | 93 |
| 1. Kits de détection dédiés | 93 |
| 2. Méthodes de mesure ou de détection de biomarqueurs | 94 |
| Conclusion..... | 96 |
| Bibliographie..... | 98 |

Table des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Biomarqueurs et critères de substitution..... | 15 |
| Figure 2 : Répartition des investissements de Recherche et Développement (en %) par phase selon l'enquête réalisée en 2014 auprès des membres de l'association PhRma | 20 |
| Figure 3 : Processus de développement de nouveaux médicaments | 20 |
| Figure 4 : Les droits de la propriété intellectuelle | 34 |
| Figure 5 : Moyennes annuelles, par périodes quinquennales, du nombre total de brevets délivrés en Autriche-Hongrie, en France, dans les États allemands, en Grande-Bretagne, et aux Etats-Unis, entre 1815 et 1889 | 36 |
| Figure 6 : Chronologie d'une procédure de délivrance de brevet par la voie PCT | 40 |
| Figure 7 : Evénements suivant le dépôt d'une demande de brevet par la voie européenne | 41 |
| Figure 8 : Test pour la détermination de la brevetabilité de produits ou procédés | 71 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau I : Classification des biomarqueurs selon le NIH | 11 |
| Tableau II : Type de biomarqueurs qui peuvent être utilisés pour le diagnostic, la détermination du stade, le suivi d'une maladie et de la réponse à un traitement..... | 14 |
| Tableau III : Evolution du nombre d'occurrences relatives au terme « biomarker(s) » dans le titre de publications de la littérature scientifique internationale jusqu'en 2015. | 18 |
| Tableau IV : Evolution du nombre d'occurrences relatives au terme « biomarker(s) » dans le titre de brevets déposés jusqu'en 2015..... | 18 |
| Tableau V : Principales motivations conduisant à la recherche de marqueurs prédictifs permettant le ciblage de traitements..... | 30 |

Liste des abréviations et acronymes

AAT : antigène associé aux tumeurs
ACE : antigène carcino-embryonnaire
ADM : adrenomédulline
ADN : acide désoxyribonucléique
ADNc : acide désoxyribonucléique complémentaire
AFP : alpha-fœtoprotéine
AIA : American Invents Act
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARN : acide ribonucléique
ARNm : acide ribonucléique messenger
Art. : article
ASCA : anticorps anti-Saccharomyces cerevisiæ
AST : antigène spécifique de tumeur
AVC : accident vasculaire cérébral
BCR-ABL : breakpoint cluster region-Abelson
BIN1 : Intégrateur de pontage 1
BNP : peptide natriurétique de type B
BRCA : breast cancer
CA : antigène carbohydate
CAFC : Court of Appeals for the Federal Circuit
CBE : Convention sur le Brevet Européen
CD : cluster of differentiation
CIP : continuation in part
CN : Chine
COV : Certificat d'Obtention Végétale
COX-2 : cyclo-oxygénase 2
CPS1 : Carbamoyl-Phosphate Synthase 1
CRC : cancer colorectal
DSP : Desmoplakin
DYNC1H1 : Dynein Cytoplasmic 1 Heavy Chain 1
ECACC : European Collection of Authenticated Cell Cultures
EFPIA : Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EIF2B5 : Eukaryotic Translation Initiation Factor 2B Subunit Epsilon
EP... : demande ou brevet européen
G... : référence de décision prises par la Grande chambre
GGT1 : Gamma-Glutamyltransferase
Gli1 : Glioma-associated oncogene homolog 1
GRIN2A : Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A
GRM1 : Glutamate Metabotropic Receptor 1
GSK3B : Glycogen Synthase Kinase 3 Beta
GSTM2 : Glutathione S-transferase Mu-2
HbA1c : hémoglobine glyquée
HCV : virus de l'hépatite C

HDL : High Density Lipoprotein
HE4 : Human Epididymis Protein 4
HER : Human Epidermal Growth Factor Receptors
HLA : Human Leucocyte Antigen
hscTn : High Sensitive Cardiac Troponin
HSP : Heat Shock Protein
IEG : Interim Guidance on Patent Subject Matter Eligibility
IFN γ : Interferon gamma
IGF1R : Insulin Like Growth Factor 1 Receptor
IL : interleukine
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ITC : International Trade Center
JP : Japon
JUL-1 : julitis protein
KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LEEM : les entreprises du médicament
M2-PK : Pyruvate kinase isoenzyme type M2
mAb-D33 : anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine JUL-1
MeSH : Medical Subject Headings
miARN : micro-acide ribonucléique
MITF : Microphthalmia-associated transcription factor
MRproADM : Mid-regional pro-adrénomédulline
MUC1 : Mucin-1
NIH : National Institute of Health
OEB : Office Européen des Brevets
OMPI : Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
pANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
PARKIN : E3 ubiquitine ligase
PCR : Polymerase Chain Reaction
PCT : Patent Cooperation Treaty
P.I. : propriété intellectuelle
PINK1 : phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1
PSA : prostate specific antigen
PTAB : Patent Trial and Appeal Board
PTEN: phosphatase and tensin homolog
R&D: Recherche et Développement
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
ROMA : Risk of Ovarian Malignancy Algorithm
sCD127 : soluble Cluster of Differentiation 127
SCORE : Systemic Coronary Risk Estimation
SEQ ID NO : sequence identification number
Shh : protéine Hedgehog
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique
SLA : sclérose latérale amyotrophique
SMD : syndrome myéloдисplasique
SNP : single-nucleotide polymorphism
SPTA1 : Spectrin Alpha Erythrocytic 1

T... : référence de décision prises par la chambre de recours technique
TLE3 : transducing-like enhancer of split 3
TP53 : tumor protein 53
TR : toucher rectal
TSH : Thyroid Stimulating Hormon
TSM : Teach, Suggest, Motivate
UE : Union Européenne
US... : demande ou brevet américain
USA : United States of America
U.S.C. : United States Code
USPTO : United States Patent and Trademark Office
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
WO... : demande de brevet international

Introduction

L'utilisation de biomarqueurs, ou « marqueurs biologiques », n'est pas nouvelle. La pression sanguine, le poids, la température et d'autres signes cliniques sont utilisés depuis des siècles en médecine [1].

Pourtant, ce n'est qu'en 1989 que le terme « biomarqueur » fait son entrée dans le *Medical Subject Headings*, le thésaurus de référence dans le domaine biomédical. Il est alors défini comme un paramètre biologique mesurable et quantifiable (...) utile pour les évaluations dans le domaine médical, telles que le risque de maladie, les désordres psychiatriques, l'exposition environnementale et ses effets, le diagnostic, les processus métaboliques, l'abus de substances, la grossesse, le développement de lignées cellulaires, les études épidémiologiques, etc. ». Cette définition donne des exemples de paramètres, tels que la présence de substances biologiques, la distribution d'un génotype ou d'un phénotype particulier dans une population, la concentration d'une enzyme ou d'une hormone spécifique [2]. Ce sont en effet ces marqueurs métabolomiques, génomiques et protéomiques que les progrès techniques des dernières années ont rendus accessibles. Les avantages liés à leur utilisation répondant à des problématiques actuelles, nombre d'industriels et d'équipes de recherche mettent leurs ressources au service de la découverte de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles applications pour ceux-ci. Des inventions qu'ils cherchent ensuite à protéger via la propriété industrielle.

Les chiffres le confirment : les brevets sont de plus en plus utilisés dans le domaine des biotechnologies. L'édition 2016 du *World Intellectual Property Indicators* publié par l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle, chiffre à 38 550 le nombre de demandes de brevets déposées en 2005 dans ce domaine, à 39 275 en 2010, et à 50 423 en 2014. On voit que d'une période à l'autre, la croissance annuelle moyenne a explosé de 0,4 % à 6,4 % [3].

Pourtant, la brevetabilité des biomarqueurs – autrement dit, leur aptitude à être protégés par brevet – est un sujet difficile, qui s'inscrit dans plusieurs problématiques. Il y a par exemple les questions en rapport avec la brevetabilité du vivant, comme la protection des séquences de gènes et autres produits de la nature. Citons aussi les questions de protection de l'exercice de la médecine qui, en Europe, influent sur la brevetabilité des méthodes de traitement et de diagnostic. Aux Etats-Unis, ce sont les questions de protection de lois de la nature qui ont, ces dernières années, largement changé les pratiques des examinateurs.

Il n'y a pas que sur ces points que les offices de brevet européens et américains se distinguent. Les textes sur lesquels ils se fondent, ainsi que leurs jurisprudences, expliquent leurs différences de pratiques. Par conséquent, l'entité qui dépose en Europe et aux Etats-Unis une demande de brevet portant sur les biomarqueurs a de fortes chances de ne pas obtenir la même protection de part et d'autre de l'Atlantique.

Ce travail de thèse se décomposera en quatre temps. Le premier sera consacré aux biomarqueurs. Nous les définirons, les classerons et donnerons les raisons qui expliquent l'intérêt qu'ils représentent aujourd'hui. Le deuxième portera sur le système des brevets. D'abord des généralités, puis la comparaison des textes européens et américains. Nous verrons dans la troisième comment l'évolution des jurisprudences en Europe et aux Etats-Unis explique la situation actuelle. Pour finir, nous illustrerons notre propos en comparant des procédures qui portent sur différents types de biomarqueurs.

I. Biomarqueurs

A. Définition et classifications

1. Définition d'un biomarqueur

Si l'utilisation des marqueurs biologiques n'est pas nouvelle, les premières apparitions du terme même de biomarqueur dans la littérature sont relativement récentes. On le trouve par exemple dans une publication de 1980 intitulée « *Serum UDP-galactosyl transferase as a potential biomarker for breast carcinoma* », et dans un brevet déposé en 1981 portant sur une méthode enzymatique pour la détection de biomarqueurs de diagnostic [4] [5].

Comme l'expression se répand au fil des années, il devient nécessaire de lui associer une définition. Elle entre pour la première fois dans le MeSH en 1989, et renvoie à un paramètre biologique mesurable et quantifiable, utile pour les évaluations dans le domaine médical [2].

Toutefois, la définition la plus largement citée dans les publications remonte à 1998 et émane du National Institute of Health : « caractéristique objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique » [1] [6]. Assez générale, elle englobe un large spectre de paramètres, incluant les indicateurs physiologiques (pression sanguine, rythme cardiaque, température, etc.) et les marqueurs « moléculaires » mesurés en laboratoire (expression de gènes, présence de protéines, de marqueurs immunologiques, etc.).

Une autre définition plus spécifique, proposée celle-ci par le National Cancer Institute, caractérise un biomarqueur comme « une molécule biologique se trouvant dans le sang, les autres fluides corporels ou les tissus, signe d'un processus normal ou anormal, d'un état physiologique ou pathologique. Un biomarqueur peut être utilisé pour suivre l'effet du traitement d'une pathologie. On les appelle également marqueurs ou signatures moléculaires. » [7].

Bien que ces définitions présentent quelques différences, il ressort qu'un biomarqueur est un paramètre mesurable chez un être vivant, permettant de caractériser des états physiologiques ou pathologiques, ou encore des évolutions sur le plan médical, telles que la progression d'une maladie ou la réponse à un traitement.

2. Biomarqueurs : classifications possibles

Nombreux et variés, les biomarqueurs constituent un vaste domaine. Ils se présentent sous différentes formes et trouvent des utilisations diverses, aussi bien en recherche et développement qu'en médecine clinique.

Comme nous pourrions le voir dans cette partie, les moyens de classification de marqueurs biologiques sont variés, eux aussi. Des réflexions ont été menées par des équipes de

chercheurs, ainsi que par des instituts de santé tels que le National Institute of Health, qui décrit trois types de biomarqueurs.

Tableau I : Classification des biomarqueurs selon le NIH, d'après [8] [9]

| Terme | Définition |
|------------------------|---|
| Biomarqueur de type 0 | Marqueur biologique de la progression de la maladie relié à un paramètre clinique connu. |
| Biomarqueur de type I | Marqueur biologique qui reflète les effets d'une thérapeutique selon son mécanisme d'action. |
| Biomarqueur de type II | Marqueur biologique considéré comme un critère de substitution : une modification de ce biomarqueur est associée à un bénéfice clinique ou à un risque. |

Toutefois, ce n'est qu'une classification parmi bien d'autres. Nous détaillerons ci-dessous les principales méthodes rencontrées dans la littérature.

a) Nature des biomarqueurs

Alors que les marqueurs utilisés autrefois consistaient en des indicateurs physiologiques tels que la température, le poids, la pression sanguine ou le rythme cardiaque, les progrès techniques en matière d'analyse génétique, protéique et cellulaire ont rendu accessibles de nouveaux types de biomarqueurs [1].

- Biomarqueurs génomiques

On désigne sous le terme biomarqueur génomique une caractéristique mesurable de l'ADN ou de l'ARN. Il peut s'agir d'une mesure de l'expression, de la fonction, ou encore de la régulation d'un gène. Les caractéristiques de l'ADN comprennent entre autres les polymorphismes mononucléotidiques (SNPs), les modifications de l'ADN comme la méthylation, et les délétions ou insertions d'un ou plusieurs mononucléotides. L'étude des ARN permet de fournir, par exemple, les niveaux d'expression de ces ARN, leurs séquences, ou bien de détecter d'éventuelles modifications, telles que l'épissage et l'édition [10].

Comme tous les biomarqueurs, les marqueurs génomiques sont des indicateurs des processus biologiques normaux, des processus pathogènes ou de la réponse à des interventions thérapeutiques ou autres. Mais l'étude des variations génétiques permet surtout d'établir une corrélation entre une variation génétique et une pathologie, voire de faire le lien entre une variation génétique et des niveaux de réponse à un traitement [9].

- **Biomarqueurs protéomiques**

Le protéome désigne l'ensemble des protéines d'une partie de cellule, d'une cellule entière ou d'un groupe de cellules, à un moment donné et dans des conditions données. Le protéome est dynamique : il varie spatialement et temporellement.

Les enjeux de la protéomique sont multiples : identifier les protéines, déterminer leurs structures, leurs localisations, leurs fonctions (qui peuvent varier en fonction des contextes cellulaires), leurs éventuelles interactions avec d'autres protéines, ou encore comprendre les mécanismes impliqués dans les grandes fonctions cellulaires [11].

Certaines caractéristiques peuvent servir de biomarqueurs : par exemple le niveau d'expression d'une ou plusieurs protéines, la présence d'isoformes ou de modifications post-traductionnelles particulières. Ces caractéristiques peuvent fournir des informations sur la présence de pathologies, leur évolution ou la réponse à un traitement.

- **Biomarqueurs métabolomiques**

La métabolomique est l'étude des métabolites présents dans un système biologique à un instant donné. L'ensemble des métabolites est variable selon les espèces, mais aussi en fonction du temps, de l'environnement, d'un état physiologique ou pathologique. Ainsi, certains métabolites (ex : glucose, cholestérol, créatinine, urée, triglycérides, etc.) sont utilisés comme biomarqueurs.

Précisons qu'il est possible de combiner plusieurs de ces types de biomarqueurs, et que les variables mesurées peuvent être de nature qualitatives ou quantitatives. Les exemples donnés plus loin illustreront la diversité de nature des biomarqueurs.

En pratique, les biomarqueurs sont mesurés de manière non-invasive quand ils sont détectables dans la circulation sanguine (sang, sérum ou plasma), les excréments ou les sécrétions (selles, urines, expectorations). Quand ils dérivent d'un tissu, leur détection nécessite l'utilisation d'une biopsie ou de techniques d'imagerie [12].

b) Application des biomarqueurs

Une autre classification très utilisée se rapporte à l'application des biomarqueurs, autrement dit à la finalité de leur utilisation. C'est d'ailleurs cette classification qui sera réutilisée dans la suite du document : les différentes applications, évoquées dans cette partie, seront développées et illustrées plus loin.

Pour une raison de clarté, faisons dès à présent la distinction entre les biomarqueurs liés à une pathologie et ceux liés à un traitement.

- Biomarqueurs liés aux pathologies

On distingue une classe de biomarqueurs aidant à identifier des prédispositions à développer une pathologie grâce à l'étude de facteurs héréditaires [13].

Il existe également des biomarqueurs liés au diagnostic, qui permettent de détecter la présence d'une maladie chez un sujet [14].

On distingue une autre classe qui concerne les biomarqueurs pronostiques. Ils aident à déterminer l'évolution prévisible de la maladie et à évaluer le niveau de risque. Ces biomarqueurs sont associés à la survie du patient, indépendamment du traitement, et permettent de savoir qui traiter. Ils donnent également la possibilité de classer les patients en fonction du stade de la maladie.

On trouve une classe de biomarqueurs dits « physiopathologiques » qui permettent à la fois d'améliorer les connaissances des mécanismes biologiques et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Cette catégorie comprend les biomarqueurs mécanistiques et les biomarqueurs de stade. Comme nous le verrons par la suite, ces derniers peuvent être mis en relation avec les biomarqueurs pronostiques [15].

- Biomarqueurs liés aux traitements

Une autre classe de plus en plus utilisée regroupe les biomarqueurs prédictifs de l'effet thérapeutique. Ils permettent de prédire l'efficacité ou la toxicité d'un traitement en particulier, et de savoir quels patients sont susceptibles ou non de bénéficier de ce traitement. L'approche thérapeutique liée à l'utilisation de ces biomarqueurs prédictifs est de type « médecine stratifiée », également appelée « médecine personnalisée » par abus de langage (l'approche reste en effet populationnelle et statistique, et non individuelle). On utilise aussi le néologisme « théranostic » – issu de la contraction des termes « thérapeutique » et « diagnostic » – pour qualifier l'utilisation d'un test diagnostique reposant sur un biomarqueur pour orienter la thérapeutique d'un patient [16].

Enfin, les biomarqueurs ont un rôle à jouer au cours du traitement, avec l'évaluation individuelle de son efficacité ou de sa toxicité. Les résultats de ces évaluations peuvent conduire à des adaptations. Par exemple l'augmentation des dosages, la diminution de la fréquence d'administration ou bien l'arrêt du traitement.

c) Critères d'évaluation et critères de substitution

Nous l'avons vu plus haut, un biomarqueur est une caractéristique objectivement mesurée et utilisée comme indicateur de processus physiologiques ou pathologiques, ou encore de réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique.

Dans le cas idéal, on mesure des critères d'évaluation clinique (ou « clinical endpoints ») qui reflètent l'état du patient. Par exemple, l'évaluation de l'efficacité d'un traitement d'une pneumonie se traduit par la disparition des symptômes tels que la fièvre, les douleurs thoraciques ou l'essoufflement. Toutefois, la mesure de certains paramètres cliniques peut s'avérer difficile et coûteuse, et n'est parfois réalisable qu'à long terme [17].

C'est pour contourner ces difficultés qu'on utilise des paramètres biologiques à la place d'un critère clinique. On les appelle biomarqueurs de substitution, ou « surrogate endpoints », du latin « subrogare » qui signifie « remplacer » [18]. Si tous les marqueurs de substitution sont des biomarqueurs, tous les biomarqueurs ne sont pas des marqueurs de substitution. La principale différence entre un biomarqueur « simple » et un biomarqueur de substitution réside dans le niveau de validation requis. Les preuves scientifiques établissant le lien entre le biomarqueur et le critère clinique doivent être plus solides et plus nombreuses que pour un biomarqueur simple [19].

Les biomarqueurs de substitution peuvent être utilisés dans de multiples indications, comme le montre le tableau ci-dessous :

Tableau II : Type de biomarqueurs qui peuvent être utilisés pour le diagnostic, la détermination du stade, le suivi d'une maladie et de la réponse à un traitement, d'après [18]

| Signe clinique/pathologie | Exemple de marqueur de substitution |
|-------------------------------|--|
| Hyperthyroïdie | Signe de Von Graefe |
| Lésions de sclérose en plaque | Taches blanches à l'IRM au niveau du cerveau |
| Accident vasculaire cérébral | Pression sanguine |
| Hypothyroïdie | TSH sérique |
| Neutropénie fébrile | Clairance du docétaxel |
| Maladie auto-immune | Anticorps |
| Colite pseudomembraneuse | Toxine de Clostridium Difficile |

En pratique, ces biomarqueurs sont surtout utilisés dans l'évaluation de l'efficacité ou de la toxicité d'un traitement. En effet, ce type d'évaluation est extrêmement long et complexe si elle est menée via la mesure de paramètres cliniques [20].

Les biomarqueurs de substitution doivent permettre de démontrer l'efficacité ou la toxicité d'un traitement plus rapidement et avec moins de patients qu'avec la technique de mesure du critère clinique. C'est pourquoi il est nécessaire qu'ils soient clairement liés au critère clinique pertinent pour l'évaluation de l'effet ou de la toxicité du traitement ; il faut que des

mécanismes plausibles lient les biomarqueurs de substitution et le résultat clinique. Ils doivent également être spécifiques d'une maladie, et évoluer en parallèle au résultat clinique. Enfin, ces biomarqueurs sont nécessairement constants, c'est à dire présents chez toute personne, à tout endroit et toute période.

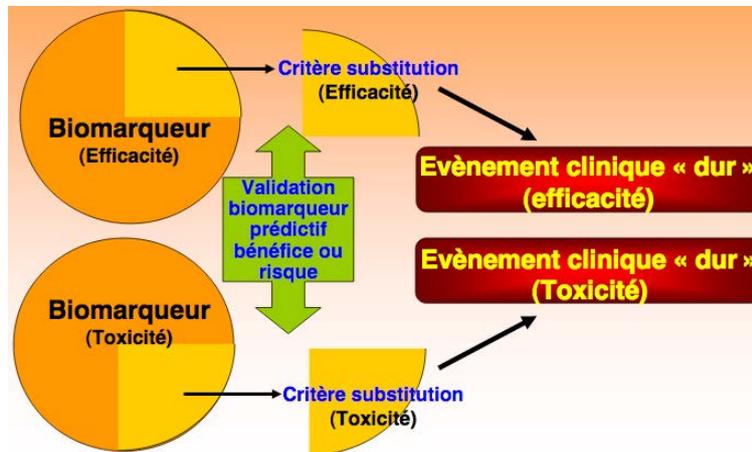


Figure 1 : Biomarqueurs et critères de substitution, d'après [21]

Les biomarqueurs de substitution sont souvent plus faciles et moins coûteux à mesurer que les critères cliniques. Par exemple, s'agissant d'évaluer l'efficacité d'un traitement chez un patient souffrant de cardiopathie, il est plus simple de lui prendre sa pression sanguine que d'utiliser un échocardiographe pour évaluer sa fonction ventriculaire gauche.

Ces biomarqueurs sont également mesurés plus rapidement et plus tôt. Par exemple, pour déterminer l'effet d'un nouveau traitement sur l'infarctus, l'essai clinique nécessitera de suivre un grand nombre de patients pendant des années. En revanche, pour contrôler l'effet de ce même traitement sur la pression sanguine – critère de substitution de l'infarctus –, un plus petit nombre de patients sera requis, et l'étude clinique durera un à deux ans. D'un point de vue « toxicité », des marqueurs tels que les biomarqueurs de néphrotoxicité permettent de sélectionner les candidats médicaments les moins toxiques dès le début de l'étude clinique [18].

Les stratégies mises en œuvre actuellement en préclinique sont longues et coûteuses, et les extrapolations chez l'homme, l'enfant ou la femme enceinte manquent encore de précision de par la complexité du modèle humain. Connaître les mécanismes biologiques menant à des effets toxiques est la base pour l'utilisation des biomarqueurs de substitution, et certains sont déjà bien connus. Voici l'exemple d'effets indésirables résultant de la mobilisation d'une cible : les inhibiteurs de COX-2 réduisent le taux de prostaglandine mais augmentent celui de thromboxanes. Cette augmentation conduit à une coagulation plus importante et par conséquent, à l'apparition d'effets secondaires cardiovasculaires comme les infarctus cardiaques [22]. On peut aussi citer la proximité de « *drug target causing* » comme la cardiotoxicité induite par les inhibiteurs de tyrosine kinase, ou encore le résultat d'interactions non-spécifiques avec des métabolites réactifs, tels que les dommages hépatiques causés par le paracétamol.

La mesure de certains critères cliniques pose également quelques problèmes éthiques, qui sont surmontés grâce aux critères de substitution. Par exemple, pour les traitements longs au paracétamol, la mesure de sa concentration plasmatique est un critère de substitution permettant d'arrêter un traitement avant que ne surviennent des manifestations hépatotoxiques dues à une surdose [18].

Ainsi, l'utilisation des biomarqueurs de substitution pour évaluer l'efficacité ou la toxicité d'un traitement permet de déterminer son ratio bénéfice/risque plus rapidement et avec moins de patients qu'avec la technique de mesure du critère clinique [18].

B. Historique des biomarqueurs et évolution

1. Biomarqueurs historiques

L'idée d'utiliser des biomarqueurs pour détecter des maladies et améliorer les traitements remonte aux débuts de la médecine. Des paramètres physiologiques facilement mesurables, tels que le poids, le rythme cardiaque ou la fréquence respiratoire, ont été progressivement corrélés à la survenue d'états pathologiques, la prédisposition à une maladie, la réponse à un traitement, etc. Par exemple, la température corporelle est connue depuis longtemps pour être un marqueur d'inflammation, et la pression artérielle est utilisée pour prédire le risque d'AVC. D'autres biomarqueurs sont également accessibles dans les tissus ou les fluides biologiques. Ainsi, l'uroscopie, une pratique antérieure au 14^{ème} siècle, consistait à inspecter la couleur et d'éventuels dépôts des urines pour détecter des signes pathologiques [23].

Une étude effectuée en 1848 relate l'utilisation du premier biomarqueur de cancer, avec la détection de chaînes légères libres d'immunoglobulines dans les urines de 75% des patients atteints de myélome [24]. Il faudra attendre les années 1960 pour que d'autres marqueurs protéiques du cancer soient mis en évidence, comme l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et l'alpha-fœtoprotéine (AFP). Une augmentation du taux sérique d'ACE permet de diagnostiquer de nombreux cancers (surtout colorectaux), et le suivi de ce taux aide à vérifier la réponse au traitement et de repérer d'éventuelles récidives ; l'augmentation du taux sérique d'AFP permet le diagnostic d'hépatocarcinomes [25].

C'est aussi dans les années 1960 que les chercheurs découvrent que certains patients atteints de leucémie myéloïde chronique présentent une anomalie génétique : ils possèdent une version écourtée du chromosome 22. Cette particularité, connue sous le nom de chromosome de Philadelphie, est la conséquence d'une translocation entre le chromosome 9 et 22, échange qui provoque l'apparition de l'oncogène BCR-ABL. Ce gène code pour une protéine ayant une forte activité tyrosine kinase qui induit l'apparition de leucémies. Grâce à ces observations, les chercheurs ont ensuite utilisé le chromosome de Philadelphie comme biomarqueur prédictif de l'efficacité du candidat médicament : un inhibiteur de la tyrosine kinase [23].

On sait aujourd'hui que le niveau sanguin d'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez un individu reflète son taux moyen de glucose sur les deux ou trois derniers mois. Historiquement, HbA1c fut isolée en 1958 et caractérisée comme étant une glycoprotéine en 1968. On communiqua sur les niveaux élevés d'HbA1c chez les patients diabétiques en 1969, et le mécanisme de formation de la glycoprotéine fut identifié en 1975. L'utilisation d'HbA1c en tant que biomarqueur pour le monitoring des niveaux de glucose chez les patients diabétiques fut proposée en 1976, et aujourd'hui encore, HbA1c est la mesure standard pour surveiller les patients souffrant de diabète, notamment de diabète de type 2 [26].

A la fin des années 80, les scientifiques ont découvert que la charge virale du VIH pouvait être utilisée comme biomarqueur de la progression de la pathologie et, par conséquent, de l'efficacité du traitement antirétroviral. Les scientifiques ont montré que le taux de VIH était plus faible chez les patients recevant une thérapie de combinaison que chez ceux recevant uniquement de l'immunothérapie, démontrant ainsi la meilleure efficacité de la combinaison pour ralentir la progression de la maladie [23].

Les progrès de séquençage du génome ont permis, dès la fin des années 80, une forte accélération de la recherche dans le domaine des biomarqueurs conduisant à la découverte de gènes qui codent pour quatre récepteurs homologues appelés HER (Human Epidermal Growth Factor Receptors). Dans les tissus tumoraux, des mutations ont été mises en évidence sur les gènes codant pour les récepteurs HER, ainsi qu'une surexpression des protéines dans certains types de cancers. Plus particulièrement, les chercheurs ont découvert que l'amplification du gène HER2 ou la surexpression de la protéine produisaient une activation des récepteurs qui stimulent la croissance cellulaire. Sa surexpression étant un facteur pronostic défavorable, HER2 est dès lors devenu un biomarqueur pour la détermination de l'agressivité de certains types de tumeurs (cancer du sein, de l'ovaire, du pancréas ou encore cancer bronchique). Aujourd'hui, il permet également de prédire si le patient sera susceptible de répondre au traitement par trastuzumab (Herceptin®), un anticorps monoclonal dirigé contre HER2 et qui, en bloquant ces récepteurs, entraîne un effet antiprolifératif [23][25].

Depuis, la recherche d'autres biomarqueurs s'est accélérée pour de multiples raisons, et ce dans de nombreux domaines thérapeutiques. Aujourd'hui, les biomarqueurs sont intégrés à la pratique médicale : les risques cardiovasculaires sont évalués via la pression sanguine et le taux de cholestérol, les patients diabétiques peuvent tester leur niveau de glucose grâce à la mesure de l'HbA1c, les tests de fonction hépatique permettent de détecter une éventuelle toxicité, la mesure du taux de PSA (antigène spécifique de la prostate) informe sur les risques de développer un cancer de la prostate ou sur un état pathologique [23]...

Voyons dans un premier temps comment se traduit l'intérêt pour les biomarqueurs dans les publications scientifiques et les brevets. Nous étudierons ensuite les raisons qui expliquent l'augmentation de l'utilisation de ces marqueurs biologiques. Enfin, nous verrons quels critères orientent le choix des biomarqueurs et de leurs méthodes de dosage.

2. Explosion de l'intérêt pour les biomarqueurs au cours de ces dernières années

a) Données chiffrées

L'intérêt accru pour les biomarqueurs se reflète tant au niveau scientifique qu'au niveau de la propriété intellectuelle (P.I.), avec une forte augmentation du nombre de publications et de demandes de brevets au cours de ces dix dernières années.

Sur le moteur de recherche Pubmed, la requête du nombre d'articles dont le titre contient le terme « biomarker(s) » donne, en date du 6 mars 2017, 43 833 résultats. Le nombre de ces publications augmente au fil des années, ainsi que le montre le tableau ci-dessous.

Tableau III : Evolution du nombre d'occurrences relatives au terme « biomarker(s) » dans le titre de publications de la littérature scientifique internationale jusqu'en 2015.

D'après Pubmed (6 mars 2017)

| | Avant 1996 | 1996-2000 | 2001-2005 | 2006-2010 | 2011-2015 |
|--------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Publications | 496 | 923 | 2 705 | 9 420 | 22 239 |

Pour l'aspect P.I., nous avons utilisé Orbit, une plateforme payante dédiée aux brevets et développée par la société Questel. Elle regroupe plusieurs bases de données, et permet des recherches par mots clés, déposant, numéro, dates, pays, situation juridique, etc. Au 6 mars 2017, cette plateforme indique que 4 404 demandes de brevets contiennent le mot « biomarker(s) », et ce uniquement dans leur titre. Sur ces 4 404 demandes, 3 415 sont en vigueur, c'est-à-dire en cours de recherche, d'examen ou bien délivrées. Il est intéressant de constater là aussi l'augmentation du nombre de demandes déposées au cours de ces deux dernières décennies.

Tableau IV : Evolution du nombre d'occurrences relatives au terme « biomarker(s) » dans le titre de brevets déposés jusqu'en 2015. D'après Orbit (6 mars 2017)

| | Avant 1996 | 1996-2000 | 2001-2005 | 2006-2010 | 2011-2015 |
|--------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Demandes de brevet | 7 | 22 | 284 | 1 344 | 2 489 |

De plus, les biomarqueurs sont maintenant associés à toutes les aires thérapeutiques majeures et se sont révélés particulièrement utiles en association avec un traitement thérapeutique dans certains secteurs [27].

b) Les raisons de l'augmentation de l'utilisation biomarqueurs

Plusieurs phénomènes expliquent la progression de l'utilisation des biomarqueurs.

Premièrement, la forte évolution dans le domaine des biotechnologies, domaine qui a bénéficié de nombreux investissements, entraînant l'augmentation des performances des techniques disponibles en plus d'une réduction de leurs coûts [28].

Le premier séquençage complet d'un génome humain, mené par le consortium international « Human Genome Project » et terminé en 2003, a nécessité environ 15 années de travail et 2,7 milliards de dollars. Dix ans plus tard, le séquençage du patrimoine génétique humain, soit trois milliards de paires de bases, coûtera entre 1000 et 3000 dollars, et s'effectuera en quelques heures seulement. En France, grâce au financement des projets « équipement d'excellence », les hôpitaux ont fait évoluer leurs équipements et de nombreuses équipes travaillant dans le domaine de la génétique se sont dotées de plateformes d'analyse [29].

L'augmentation de la performance des techniques disponibles et la baisse de leurs coûts facilitent les recherches, notamment dans le domaine de la médecine spécialisée, et ouvrent de nombreuses perspectives d'utilisation en routine.

Le fort développement des biomarqueurs peut aussi être expliqué par le poids économique lié aux coûts de développement de nouveaux médicaments, et par l'important taux d'échec lors des différentes phases du développement clinique.

Un médicament ne peut être mis sur le marché qu'après une longue phase de recherche et développement. Or, cette phase s'avère très coûteuse : en 2012, la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA) estimait le coût de la phase de R&D à 1,172 millions de dollars. Plus de la moitié de ces dépenses sont liées aux phases de développement clinique. Ce qui s'explique par des exigences réglementaires de plus en plus élevées, et des échecs plus coûteux quand ils se vérifient dans les phases tardives des essais cliniques [30][31].

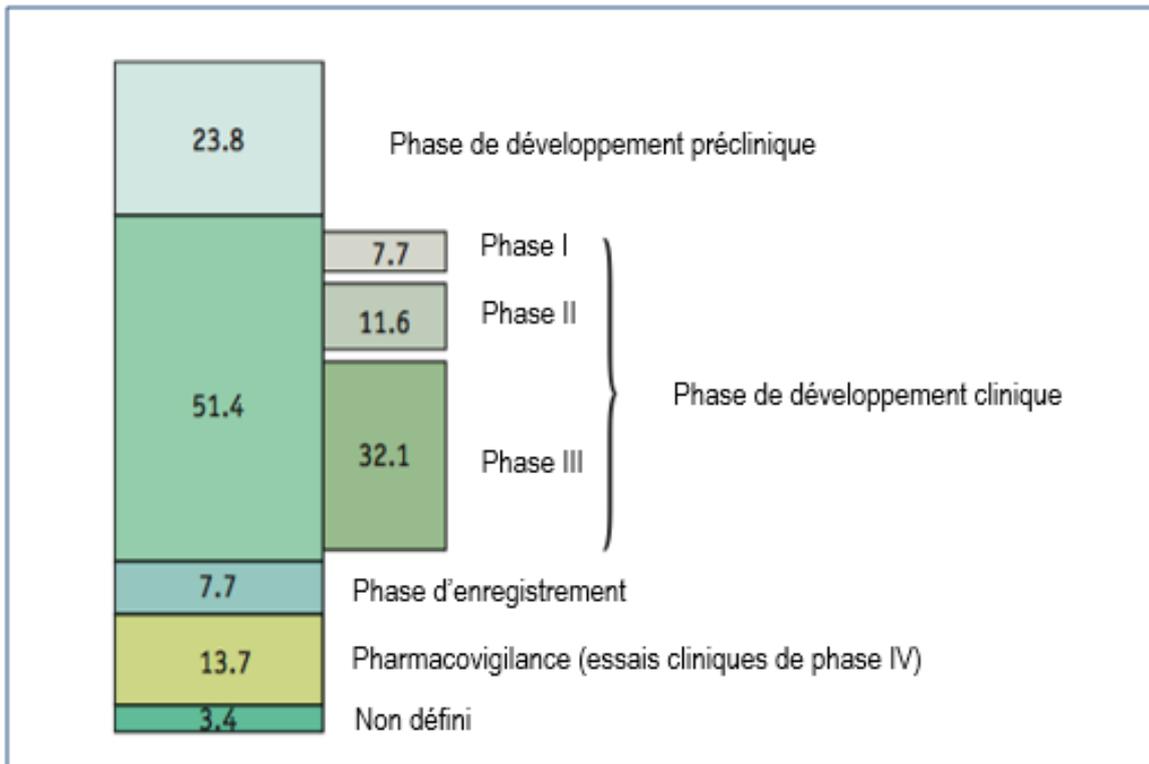


Figure 2 : Répartition des investissements de Recherche et Développement (en %) par phase selon l'enquête réalisée en 2014 auprès des membres de l'association PhRma, adapté de [31]

En plus d'être coûteuse, la phase de R&D est très risquée pour l'industrie pharmaceutique. Plusieurs études montrent que les chances de succès de mise sur le marché d'une nouvelle molécule pharmaceutique sont faibles. A partir d'un potentiel de plusieurs centaines de milliers de molécules, 250 seulement atteindront la phase préclinique, 10 entreront en phase de développement clinique et une seule se verra délivrer une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) [32].

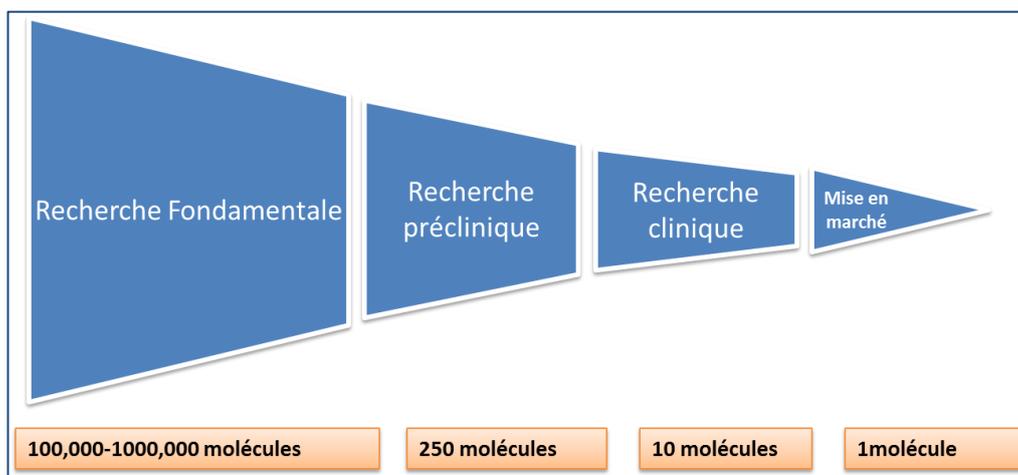


Figure 3 : Processus de développement de nouveaux médicaments, d'après [32]

C'est pour diminuer les coûts de développement et pour éviter les investissements à perte que les entreprises pharmaceutiques se tournent vers les biomarqueurs, dans l'espoir de pouvoir mieux sélectionner les molécules thérapeutiques grâce à ces nouveaux outils de prise de décision. Par exemple, l'emploi de biomarqueurs de toxicité aide à sélectionner les candidats médicaments de manière plus fiable dès les phases initiales du développement [28].

Enfin, les biomarqueurs pourraient aider à mieux identifier les patients pouvant profiter d'un traitement ou, au contraire, à détecter ceux qui développeront des réactions délétères à un traitement. Comme déjà mentionné, le concept de médecine stratifiée est fondé sur le fait qu'un même médicament peut provoquer des réactions différentes selon les malades (variabilité inter-individuelle), et que pour un patient donné, certains médicaments sont efficaces et d'autres pas. Par conséquent, les patients peuvent être contraints de changer plusieurs fois de traitement jusqu'à ce qu'ils trouvent celui qui leur convient le mieux. Trouver rapidement le traitement adapté offre aux patients une meilleure qualité de vie : efficacité accrue de la thérapie, effets secondaires réduits, gain de temps. Et d'un point de vue économique, un tel concept entraîne une réduction des coûts de traitements inefficaces que supporte la société [29].

L'essor de la médecine stratifiée permet, en évitant le gaspillage de ressources, d'assurer la pérennité du système de santé. Voilà pourquoi les autorités de remboursement prêtent une attention particulière aux preuves d'efficacité lors de procédures d'AMM afin d'autoriser de nouvelles thérapies qui garantissent aux patients le bon médicament à la bonne dose.

Ainsi, les biomarqueurs associés à une pathologie ou à un traitement sont des éléments de décision pour les médecins quant à la thérapie à administrer à leurs patients. Les sous-populations de malades répondeurs peuvent être déterminées de plusieurs manières, et à plusieurs étapes du développement du candidat médicament. Par exemple, l'utilisation de biomarqueurs mesurant l'activité d'une cible spécifique peut, dès le début du développement, aider à déterminer les catégories de patients répondeurs, ou les plus répondeurs pour un critère clinique prédéterminé. La suite du développement de ce candidat s'effectuera alors uniquement dans les sous-populations spécifiques. Un autre moyen de distinguer ces catégories consiste à associer un test diagnostique « compagnon » au médicament candidat afin d'en prévoir l'efficacité. Les biomarqueurs recherchés dans ces diagnostics sont alors appelés « biomarqueurs compagnons ».

3. Choix de biomarqueurs et de méthodes de dosage

Les biomarqueurs semblent pouvoir résoudre nombre de difficultés rencontrées aujourd'hui en recherche et en clinique. Mais leur identification n'est qu'une première étape. Avant de les mettre en application, il faut vérifier que ces marqueurs et les méthodes de dosage qui leur sont associées remplissent certaines conditions.

Pour être valide d'un point de vue statistique, une méthode de dosage de biomarqueur doit répondre aux conditions de fiabilité, de répétabilité et de reproductibilité.

Elle est dite fiable si elle permet d'obtenir un résultat exact.

Elle est dite répétable si on obtient un résultat identique pour plusieurs prises réalisées sur les mêmes individus par la même entité (même laboratoire, même opérateur, même équipement) pendant un court intervalle de temps.

Elle est dite reproductible si on obtient un résultat identique pour des prises réalisées sur les mêmes individus par différentes entités [33].

La validité du dosage d'un biomarqueur est également déterminée par sa sensibilité et sa spécificité.

La sensibilité d'un test traduit son aptitude à détecter tous les cas positifs, c'est à dire à donner un résultat positif lorsque la condition est présente.

La spécificité est décrite comme l'aptitude du test à détecter tous les cas négatifs, c'est à dire à donner un résultat négatif lorsque la condition est absente [34].

Dans tous types d'études (prédisposition, diagnostic, réponse à un traitement, etc.), il est important de détecter les biais qui faussent la corrélation entre le biomarqueur et le phénomène étudié. Erreurs de manipulation, mauvais réglage des équipements, problèmes lors du transport des échantillons, erreurs de transcription ou d'identification des données sont autant de sources d'écart. Pour les éviter, il est primordial de mettre en place une démarche d'assurance qualité [13].

Sur le plan pratique, la stabilité des biomarqueurs est un paramètre à prendre en compte si ceux-ci sont stockés pendant un certain temps. Malheureusement, ce facteur est souvent négligé alors qu'il peut sérieusement modifier les résultats. Les données de stabilité du biomarqueur devraient donc être accessibles afin d'être en mesure d'analyser correctement sa relation avec le phénomène étudié [13].

Autre critère à prendre en considération : l'acceptabilité. Le choix des biomarqueurs n'est pas anodin car la plupart d'entre eux dérivent de tissus ou de fluides corporels. Certains marqueurs sont même associés à des facteurs de risque. Les liquides biologiques tels que le sang et l'urine sont en général bien tolérés. En revanche, les biopsies et les prélèvements de fluides cérébrospinaux, qui présentent davantage de difficultés, sont associés à des risques plus importants. Il faut donc évaluer systématiquement le rapport bénéfice/risque [13].

Enfin, l'utilisation de chaque biomarqueur a un coût. Dans la recherche et le développement, le choix devrait tenir compte des coûts des études [13].

C. Intérêt scientifique et médical : des exemples d'applications

Les biomarqueurs sont liés soit à des pathologies, soit à des traitements. C'est cette classification que nous utiliserons maintenant pour illustrer leurs différents types.

1. Les biomarqueurs liés aux pathologies

Les biomarqueurs liés aux pathologies sont largement utilisés dans des indications telles que l'établissement du risque de développer une maladie, le diagnostic, le pronostic et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Ils peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres marqueurs [12] [35].

a) Identification des prédispositions à développer une pathologie

Il est possible d'utiliser des biomarqueurs pour identifier les personnes ayant un risque héréditaire de développer certaines pathologies. La plupart de ces tests reposent sur des biomarqueurs génomiques. En effet, l'étude de l'ADN et de l'ARNm a permis d'établir des corrélations entre la survenue d'une pathologie et la présence d'un gène physiologique ou d'un gène muté. Cette méthode permet de stratifier la population sur la base de génotypes associés à une maladie. En quantifiant de cette manière la susceptibilité de développer une pathologie, on peut en estimer le risque dans une population donnée.

Certaines mutations génétiques sont liées au développement de pathologies, mais en général, elles n'en sont pas l'unique raison. Marqueurs de susceptibilité, elles ne sont toutefois pas déterminantes, secondaires au regard d'autres facteurs. Par exemple, la plupart des maladies neuro-dégénératives résultent de composantes à la fois génétiques et environnementales. Le plus souvent, les variations génétiques ne sont donc ni nécessaires, ni suffisantes pour développer une maladie. Toutefois, elles peuvent être des marqueurs importants à tout stade. D'autant plus qu'elles sont présentes avant que les premiers symptômes ne se manifestent [13].

Dans les désordres neurologiques, les biomarqueurs de susceptibilité génétique sont de plus en plus utilisés. L'identification de variants alléliques, tels que ceux qui codent pour l'apolipoprotéine E, a donné un moyen de repérer une prédisposition à la maladie d'Alzheimer. Elle a en outre fourni des informations sur sa pathogenèse. Les scientifiques continuent d'ailleurs à chercher d'autres gènes ou facteurs environnementaux qui interviennent positivement ou négativement dans le développement de cette maladie. De la même manière, plusieurs variations sur des gènes particuliers semblent indiquer une plus grande susceptibilité à la maladie de Parkinson, liée, elle aussi, à des facteurs environnementaux [13].

En oncologie, déterminer le risque que court un patient de développer une tumeur maligne a d'autant plus d'importance si les stratégies pour le réduire, telles que la modification de certains modes de vie, la chirurgie prophylactique ou la chimio-prévention, se sont montrées efficaces [12].

Par exemple, une femme dont l'historique familial relate plusieurs cas de cancers de l'ovaire peut se soumettre à un test génétique afin de déterminer si elle-même présente un terrain favorable à une mutation de certains gènes, comme BRCA1 et BRCA2 (Breast Cancer 1 et 2). La mutation d'un de ces gènes ne traduit pas systématiquement l'apparition d'un cancer du sein ou de l'ovaire, mais augmente la probabilité d'en développer un. En cas de détection

d'une telle mutation, la patiente peut, afin de diminuer le risque de développer un cancer, opter pour un dépistage plus poussé, pour de la chimio-prévention par tamoxifène, pour une mastectomie bilatérale prophylactique ou pour une salpingo-ovariectomie bilatérale [12].

On peut citer le cas d'Angelina Jolie, porteuse du gène BRCA1 muté. Pour diminuer le risque de développer un cancer du sein et des ovaires, l'actrice a choisi la chirurgie prophylactique en recourant à une mastectomie bilatérale et à l'ablation des ovaires et des trompes. Une décision radicale qu'elle a médiatisée dans le but de sensibiliser les femmes à cette situation [36].

D'autres mutations de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, ou dans l'arrêt de la multiplication des cellules en cas de lésion de celui-ci, peuvent prédisposer au développement de cancers. Citons, entre autres, la mutation du gène TP53 et celle du gène PTEN. La première, qu'on retrouve chez les personnes atteintes du syndrome de Li Fraumeni, augmente le risque de développer un cancer du sang, du cerveau, ou un sarcome. La seconde, qui touche les personnes souffrant de la maladie de Cowden, prédispose au cancer colorectal et à celui de la thyroïde [37].

b) Biomarqueurs de diagnostic

Le diagnostic est la démarche qui permet de rattacher l'ensemble des caractéristiques d'un patient à une maladie connue.

Les biomarqueurs aident au diagnostic dans de nombreuses aires thérapeutiques : infectiologie, immunologie, oncologie, cardiologie ou, plus récemment, neurologie. Utilisés comme des indicateurs de manifestations subcliniques, de manifestations intermédiaires d'une pathologie, ou comme des indicateurs de stades, ces biomarqueurs – généralement protéomiques ou métabolomiques – permettent de détecter la maladie à un stade primitif, ou d'établir un diagnostic précoce.

En gastro-entérologie, certains biomarqueurs fécaux sont utilisés pour le diagnostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, comme la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse. Les dosages de calprotectine, une protéine d'inflammation contenue dans les polynucléaires neutrophiles, et ceux de lactoferrine, une cytokine jouant également un rôle dans la réponse immunitaire, permettent de déterminer si un patient souffre d'une de ces maladies. Ces deux protéines permettent également de suivre l'évolution de la pathologie ainsi que la réponse à son traitement.

Pour distinguer la maladie de Crohn de la colite ulcéreuse, des chercheurs ont mené des études sur des biomarqueurs sérologiques : des anticorps dirigés contre *Saccharomyces Cerevisiae* (ASCA) ou contre les antigènes du cytoplasme des granulocytes neutrophiles (pANCA). Ils ont ainsi pu montrer qu'un taux élevé d'ASCA était caractéristique de patients souffrant de la maladie de Crohn, et que des niveaux élevés de pANCA se retrouvaient chez les patients atteints de colite ulcéreuse [38].

En cancérologie, les biomarqueurs sont largement utilisés pour établir des diagnostics. Ces marqueurs tumoraux sont des substances liées au développement des cellules normales ou cancéreuses. On peut citer les antigènes spécifiques de tumeurs (AST), présents uniquement dans les cellules tumorales, et les antigènes associés aux tumeurs (AAT), présents aussi dans les cellules normales. Les AAT représentent le groupe le plus important des marqueurs tumoraux et leur concentration est souvent liée au nombre de cellules néoplasiques [39].

L'antigène spécifique de la prostate est un exemple connu de ces antigènes associés aux tumeurs. Son dosage fait partie des tests préconisés pour le dépistage des cancers chez toutes personnes à partir d'un certain âge. En l'occurrence, chez les hommes de 50 à 75 ans, on conseille de faire surveiller annuellement le PSA afin de dépister un cancer de la prostate. Cet antigène est sécrété presque exclusivement par la glande prostatique, puis excrété en grande quantité dans le liquide spermatique. Le passage sérique du PSA peut correspondre à différents facteurs : une augmentation de sa production, un grossissement de la prostate ou une altération des structures de celle-ci. Le dosage de ce biomarqueur est associé à un toucher rectal. Toutefois, même si le TR est normal, un taux de PSA supérieur à 4 ng/mL indique un risque de cancer supérieur à la normale [40].

Cependant, il peut s'avérer compliqué de trouver un unique biomarqueur qui soit spécifique d'un cancer particulier.

Découvert en 1965, l'antigène carcino-embryonnaire était autrefois considéré comme spécifique du cancer colorectal. Toutefois, il s'est avéré qu'on retrouve aussi de fortes concentrations de cet antigène dans les cancers gastriques et pancréatiques, ainsi que dans des situations inflammatoires. De plus, l'ACE ne permet pas de diagnostic précoce, puisqu'on en observe rarement un taux élevé durant le stade I, et il ne distingue pas les polypes bénins des malins.

C'est pour surmonter ces problèmes que les scientifiques ont cherché d'autres biomarqueurs, notamment dans la superfamille des immunoglobulines, à laquelle appartient l'ACE. Ils ont ainsi testé les antigènes CA 19-9, CA 195, CA 50 et CA 72-4. Malheureusement, pris séparément, aucun ne s'est révélé efficace. Toutefois, un algorithme basé sur leur combinaison avec l'ACE améliore leur potentiel de diagnostic.

D'autres protéines ont également fait l'objet d'exploration, comme la M2-PK (isoforme M2 de l'enzyme pyruvate kinase) retrouvée dans les selles, qui a montré une sensibilité assez élevée pour la détection des cancers colorectaux.

D'autres biomarqueurs sont encore en cours d'étude [39].

Pour le diagnostic du cancer des ovaires, de nombreux potentiels biomarqueurs sériques ont été testés : cytokines, facteurs de croissance, molécules d'adhésion, protéases, facteurs de coagulation. Mais à ce jour, seule la glycoprotéine CA125 est utilisée en clinique. Il apparaît cependant que le diagnostic est amélioré quand on combine ce biomarqueur à la glycoprotéine HE4 (human epididymis protein 4). C'est sur cette combinaison que repose l'algorithme ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) qui est de plus en plus utilisé en clinique pour l'évaluation des masses localisées dans la région utérine.

Des études menées actuellement sur les miARN – petits ARN impliqués dans la pathogenèse de cancers puisqu'ils agissent comme oncogènes ou comme suppresseurs de tumeur – semblent prometteuses [41].

Les neuroscientifiques comptent également sur les biomarqueurs pour le diagnostic, si possible précoce, de désordres du système nerveux. Ils les cherchent dans le sang, le liquide cébrospinal, la peau, les muscles, les urines et les nerfs [13].

Prenons l'exemple de la maladie de Parkinson, une pathologie neuro-dégénérative due à la perte de neurones dopaminergiques dans le cerveau. Des scientifiques ayant remarqué certains dysfonctionnements au niveau des mitochondries, ils ont évalué comme possibles biomarqueurs pour le diagnostic précoce les marqueurs mitochondriaux PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1, une sérine-thréonine kinase) et PARKIN (E3 ubiquitine ligase) [42] [43].

Quelques publications suggèrent en effet que la phosphorylation de PINK1 et PARKIN joue un rôle important dans la mitophagie, mécanisme qui permet aux cellules de se débarrasser de leurs mitochondries défectueuses [44] [45] [46].

C'est sur ces observations que se fonde la demande de brevet WO2013153386 concernant une méthode de diagnostic de la maladie de Parkinson via l'analyse de la phosphorylation de ces deux protéines. La demande indique également que cette technique peut être appliquée pour suivre la réponse au traitement [47].

c) Biomarqueurs de pronostic

Etablir un pronostic consiste à déterminer l'évolution prévisible d'une maladie non traitée, et le niveau de risque associé pour le patient. Un pronostic repose sur l'analogie avec des cas semblables, étayée par des études statistiques. Il peut s'exprimer par exemple par un pourcentage de rémission ou un temps de survie.

Dans le domaine cardiovasculaire, le risque vital peut être évalué en calculant les scores ou équations de risque, dans lesquels les facteurs de risque classiques sont intégrés [14]. Ces scores prennent en compte à la fois des caractéristiques cliniques et des biomarqueurs métabolomiques.

Le score de Framingham évalue le risque coronarien global (c'est à dire mortel ou non) à dix ans. Il prend en compte le sexe du patient, son âge, son taux de cholestérol total et de HDL, sa pression artérielle, ainsi que la présence éventuelle de diabète et la pratique du tabagisme. Chaque marqueur est pondéré, et l'ensemble donne un score en pourcentage. On considère que les individus avec un résultat supérieur à 20% présentent un haut risque cardio-vasculaire. Un autre modèle, le SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation), prend en compte la plupart des facteurs de risque utilisés dans le score de Framingham, mais évalue, lui, le risque de décès d'origine cardiovasculaire à dix ans [48].

Toujours dans le domaine cardiovasculaire, d'autres biomarqueurs sont utiles pour établir un pronostic. Par exemple, la présence dans le sang de hscTn (High Sensitive Cardiac Troponin) est associée à la survenue d'arrêts cardiaques chez les patients ayant une pathologie

coronarienne stable. Et chez les patients qui consultent pour des douleurs thoraciques sans décalage électrique du segment ST, des valeurs élevées de BNP sanguin (Peptide Natriurétique de type B) traduisent un risque de décès d'origine cardiaque plus élevé à un mois et un an. Ces biomarqueurs sont également utilisés pour le diagnostic en médecine d'urgence [49] [50].

En infectiologie aussi on trouve des biomarqueurs de pronostic.

L'adrénomédulline (ADM) est une hormone aux propriétés vasodilatatrices et jouant un rôle dans l'adaptation de la réponse immunitaire. Du fait de sa courte demi-vie, c'est sa prohormone MRproADM (mid-regional pro-adrénomédulline) qui est mesurée. Des études ont confirmé l'élévation du taux de MRproADM au cours du sepsis, et elles indiquent que les concentrations de MRproADM sont encore plus élevées lorsque le pronostic du patient est mauvais. Cette valeur pronostique s'est vérifiée par exemple chez les sujets souffrant de pneumopathies aiguës communautaires, où le taux de MRproADM est corrélé au Pneumonia Severity Index, l'index utilisé pour évaluer la probabilité de mortalité chez ces patients [49].

En oncologie, on utilisait autrefois les caractéristiques cliniques de la tumeur pour déterminer le pronostic d'un cancer. Les méthodes ont changé avec la découverte et l'utilisation des biomarqueurs qui aident à établir un pronostic ou à évaluer la possibilité d'une récurrence indépendante du traitement.

Par exemple dans le cancer du sein où de nombreuses signatures génétiques ont été découvertes et sont utilisées pour le pronostic. Des travaux menés en 2015 ont permis d'analyser le génotype de plus de 37 000 patientes, dont 2 900 décédées à cause d'un cancer du sein, ceci afin d'identifier des biomarqueurs génétiques pronostiques de ce cancer. L'étude a effectivement permis de détecter deux nouveaux loci : rs148760487 localisé sur le chromosome 2, associé à la survie spécifique dans tous les cancers du sein, et rs2059614 sur le chromosome 11, associé à la survie dans les cancers dont les tumeurs ne présentent pas de récepteurs à estrogènes. En clinique, ces marqueurs permettent d'améliorer la stratification des patientes, de leur fournir plus de précisions concernant leur pronostic, et d'identifier celles qui sont susceptibles de bénéficier d'un traitement adjuvant [51].

De la même manière, il existe des biomarqueurs pronostics pour les cancers colorectaux (CRC). Le rôle de l'ACE dans la détermination de la survie a été confirmé par de nombreuses études menées sur des patients souffrant de métastases hépatiques [52] [53]. Ainsi, on évalue le niveau d'ACE avant l'opération chirurgicale d'un patient atteint d'un CRC disséminé car une concentration sérique élevée d'ACE pronostique une période plus courte de survie sans maladie après l'intervention.

La demi-vie de l'ACE est de sept jours environ. Après la chirurgie de résection, les niveaux d'ACE doivent revenir à la normale dans les quatre à six semaines. Des niveaux d'ACE restant élevés peuvent correspondre à un cancer infiltrant ou à des métastases. Une augmentation lente de la concentration d'ACE après chirurgie est un signe typique de récurrence localisée, alors que l'augmentation rapide de ces niveaux peut traduire des métastases symptomatiques, en général au niveau du foie [39].

Une autre étude a montré que l'utilisation combinée d'ACE et de la protéine amyloïde sérique (SAA) permet de différencier les patients ayant un pronostic favorable de ceux dont le pronostic est défavorable. Une utilisation en routine de cette combinaison permet également d'améliorer le pronostic concernant les chances de survie au CRC et concernant la survie sans maladie après résection [54].

d) Biomarqueurs cibles pour la recherche de nouveaux médicaments : mécanisme et stade de la maladie

- Biomarqueurs mécanistiques

Les biomarqueurs mécanistiques sont étroitement liés à la pathogenèse. D'une part, ils sont très susceptibles d'être spécifiques d'une maladie et peuvent même permettre d'en distinguer plusieurs sous-types. D'autre part, ils peuvent se révéler utiles pour découvrir ou étudier les mécanismes essentiels dans la physiologie d'une pathologie. Ces biomarqueurs mécanistiques ou physiopathologiques permettent également d'identifier des cibles potentielles de médicaments [15] [55].

Par exemple, au milieu des années 80, la mise en évidence d'un excès de glutamate dans les maladies neuro-dégénératives telles que la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique (SLA) a permis d'identifier une cible et d'imaginer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ainsi, des essais cliniques ont pu débuter avec le riluzole, un antiglutamate. Ce traitement s'est révélé efficace, augmentant de 30 à 35% le taux de survie des patients souffrant d'une SLA [14].

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des maladies caractérisées par une production insuffisante par la moelle osseuse de cellules sanguines matures saines. L'hétérogénéité clinique et biologique de ces syndromes rend leur traitement particulièrement difficile. Il s'avère donc important d'identifier de nouvelles approches thérapeutiques grâce à des biomarqueurs spécifiques et de nouvelles cibles thérapeutiques.

On a montré que la voie de signalisation de la protéine Hedgehog (Shh) jouait un rôle dans la pathogenèse des SMD et qu'elle était liée à la progression de la maladie en modulant la méthylation d'ADN. Le blocage de cette voie couplé à l'utilisation d'un agent déméthylant (la 5-aza-2'-deoxycytidine) pourrait inhiber le développement des cellules du syndrome myélodysplasique. La voie Gli1 (glioma-associated oncogene homolog 1), régulée positivement par la Shh, serait aussi susceptible de jouer un rôle dans le développement de cette maladie. Ainsi, plusieurs petites molécules ont été identifiées pour bloquer la voie Shh-Gli1, et pourraient fournir une alternative aux traitements conventionnels des syndromes myélodysplasiques [56].

- **Biomarqueurs de stade**

Les biomarqueurs de stade permettent de faire la distinction entre différents stades d'une maladie. Dans la mesure où le pronostic est inversement corrélé au stade de progression, ces biomarqueurs pourraient être utilisés à visée pronostique [57].

Des équipes de chercheurs ont montré que les niveaux d'haptoglobine varient en fonction des stades du cancer du poumon non à petites cellules. Par rapport aux patients sains, les malades présentent des concentrations sériques d'haptoglobine élevées dans les stades précoces I et II. Toutefois, on a constaté qu'elles étaient encore plus hautes dans les stades avancés III et IV. Les concentrations d'haptoglobine permettent ainsi de distinguer ces différents stades [58].

Dans le cancer colorectal, une étude a été menée pour identifier de nouveaux biomarqueurs responsables de la progression du cancer à chaque stade. Ainsi, on a identifié les gènes *DYNC1H1*, *GRIN2A* et *GRM1* comme étant des gènes « moteurs » pour le stade II, de même pour les gènes *IGF1R*, *CPS1*, *SPTA1* et *DSP* pour le stade III, et les gènes *GSK3B*, *GGT1* et *EIF2B5* pour le stade IV [57].

Dans une autre étude menée sur des rats atteints de fibrose rénale, on a montré que les concentrations de certains métabolites variaient selon les différents stades. Ainsi, dans le stade précoce, les concentrations d'acétate, de taurine, de myo-inositol, de cis-aconitate sont basses, alors que celles de pyruvate et de créatinine sont élevées. Au stade avancé de la fibrose rénale, les taux de choline, trigonelline et hypoxantine diminuent alors que celui du succinate augmente. La corrélation de ces concentrations de biomarqueurs aux stades de la maladie reste encore toutefois à prouver [14] [59].

2. Les biomarqueurs liés aux traitements

a) Biomarqueurs prédictifs ou compagnons : prédiction de l'efficacité et de la toxicité d'un traitement dans le cadre de la médecine stratifiée

Comme mentionné plus haut, la médecine stratifiée correspond à une approche thérapeutique dont l'objectif est de sélectionner les patients auxquels administrer un traitement afin de ne traiter que la sous-population susceptible d'en tirer un avantage. Cette approche repose sur des biomarqueurs prédictifs, aussi appelés biomarqueurs « compagnons » puisqu'ils sont indissociables du traitement. Ils sont utilisés pour prédire le bénéfice global d'un traitement via l'évaluation de son efficacité ou de sa toxicité [16].

Le tableau ci-dessous présente les principales motivations qui conduisent à la recherche de marqueurs prédictifs permettant le ciblage des traitements en termes d'efficacité et de sécurité.

Tableau V : Principales motivations conduisant à la recherche de marqueurs prédictifs permettant le ciblage de traitements, d'après [16] :

| Type de ciblage | Motivations, buts recherchés, conséquences |
|------------------------|--|
| En termes d'efficacité | <ul style="list-style-type: none"> - Augmenter la rentabilité populationnelle du traitement en augmentant le nombre d'évènements évités par traitement administré. - Eviter d'exposer indument aux effets indésirables les patients qui ne peuvent pas bénéficier des effets bénéfiques du traitement. - Diminuer le nombre total d'évènements indésirables induits, par réduction de la population traitée. |
| En termes de sécurité | <ul style="list-style-type: none"> - Minimiser le nombre total d'évènements indésirables induits, par diminution du risque d'évènements indésirables par sujet et réduction de la population traitée. - Eviter de traiter les patients pour lesquels la balance bénéfique/risque est défavorable. - Ne joue pas forcément sur la rentabilité populationnelle du traitement. - Prive du traitement les patients pour lesquels la balance bénéfique/risque est considérée comme défavorable. |

Les tests compagnons doivent répondre aux mêmes exigences que celles imposées pour le développement et l'évaluation des thérapeutiques. L'évaluation conjointe du test et du traitement a pour objectif de montrer des bénéfices pour l'un et l'autre. Pour le traitement, qu'il n'est efficace que chez les patients « marqueurs positifs ». Pour le test, qu'il améliore la prise en charge des décisions thérapeutiques et de l'évolution clinique des patients. Les tests associés doivent également être fiables, rentables, disponibles et pouvoir être adaptés à différents contextes cliniques. Enfin, il faut une stratégie efficace pour inclure le test dans la pratique clinique de routine [60].

L'impact de cette nouvelle approche est énorme : optimisation de la rentabilité clinique du traitement par rapport à une utilisation chez tous les patients, effets secondaires réduits, meilleure prise en charge des patients, diminution des coûts et des ressources gaspillées dans un traitement inopérant, économies de temps et d'énergie pour les systèmes de santé [16]...

- Biomarqueurs prédictifs de l'efficacité du traitement

Certains biomarqueurs permettent de déterminer, pour un critère clinique prédéfini, quelles sous-populations présentent les effets les plus marqués vis à vis du candidat médicament. Ceci peut se faire via différents mécanismes : détermination de l'expression des biomarqueurs, détection de leurs mutations, mesure de l'activité d'une cible spécifique, etc.

Les biomarqueurs fréquemment utilisés dans ce cadre sont ceux permettant l'étude des mécanismes génétiques et des variations individuelles de la réponse aux médicaments [27].

De tels biomarqueurs se retrouvent dans différents domaines, notamment en oncologie. On peut citer le cas de Herceptin® (trastuzumab) et de son test compagnon (Herceptest®). Herceptin®, un anti-HER2, a été développé par Roche, dans les années 1990, pour traiter le cancer du sein. Cependant, il s'est avéré que ce traitement n'était efficace que chez les femmes sur-exprimant le gène HER2.

Le laboratoire a donc développé un test génétique pour évaluer l'expression de ce gène chez les patientes. Ce test permet ainsi d'anticiper le résultat du traitement en différenciant les patientes pour qui le traitement sera bénéfique de celles pour qui il ne le sera pas [61].

Par la suite, on a trouvé d'autres biomarqueurs prédictifs de l'efficacité de traitement anticancéreux. Dans le cancer du sein, on peut citer la surexpression de récepteurs aux estrogènes (ER) qui prédit une réponse aux thérapies avec des anti-estrogènes comme le tamoxifène. Dans le cancer colorectal, les mutations somatiques dans le gène KRAS sont associées à une faible réponse aux traitements dirigés contre l'EGFR (epidermal growth factor receptor) [12].

- Biomarqueurs prédictifs de la toxicité du traitement

De la même manière, les biomarqueurs prédictifs de toxicité permettent de savoir quels patients sont susceptibles ou non de bénéficier d'un traitement particulier.

Prenons l'exemple de l'Abacavir. Cet inhibiteur de transcriptase inverse est utilisé en infectiologie pour traiter les patients atteints du SIDA. L'Abacavir a démontré une bonne efficacité, un profil de toxicité favorable et une faible interaction avec d'autres médicaments. Toutefois, il entraîne l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité chez 5 à 8% des patients durant les six premières semaines de traitement. Cet effet secondaire défavorable limite l'utilisation de ce médicament et implique une grande vigilance quand il est administré. La réaction d'hypersensibilité à l'Abacavir se caractérise par une combinaison de différents symptômes, qui empirent si le médicament continue d'être administré : fièvre, rash, troubles gastriques et respiratoires. L'arrêt immédiat et durable de l'Abacavir est obligatoire et entraîne la disparition progressive des symptômes. Une réadministration du traitement est fortement contre-indiquée car elle entraîne une réaction plus sévère, plus rapide qui met la vie du patient en danger.

Cependant, les symptômes de l'hypersensibilité ne sont pas spécifiques et peuvent être confondus avec d'autres manifestations, liées à une infection concomitante, à une réaction à un autre traitement ou à une réaction inflammatoire.

Deux études mises en place de manière indépendante ont détecté une corrélation entre le diagnostic d'hypersensibilité à l'Abacavir et la présence de l'allèle HLA-B*5701 dans le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I [62] [63].

L'article de Mallal *et al.* rapporte que d'autres études menées sur des effectifs réduits de sujets ont montré que le fait de ne pas administrer l'Abacavir aux patients HLA-B*5701

positifs réduisait l'incidence des réactions d'hypersensibilité. L'étude PREDICT-1 effectuée sur 1956 patients a confirmé cette corrélation, et la prise en compte d'études rétrospectives a permis de généraliser cette observation aux populations caucasiennes, noires, hispaniques et asiatiques. Ainsi, la détection de HLA-B*5701 permet d'identifier les patients susceptibles de développer une réaction d'hypersensibilité à l'Abacavir et d'exclure la possibilité de les traiter avec cet antiviral [60].

En oncologie, des anticorps monoclonaux qui bloquent le récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) sont utilisés pour le traitement du cancer colorectal. Mais l'utilisation de ces anticorps monoclonaux entraîne fréquemment des effets toxiques cutanés, comme une sécheresse de la peau ou des éruptions acnéiformes. La prévention de ces symptômes est possible via l'utilisation de solutions hydratantes, de crèmes solaires, de stéroïdes topiques, ou encore l'administration par voie orale de doxycycline.

L'article de Kubo *et al.* rapporte que plusieurs équipes de recherche ont tenté d'identifier un biomarqueur prédictif de l'effet toxique lié à l'administration d'anti-EGFR. Le niveau d'expression de la cyclo-oxygénase-2, les taux sériques de certains ligands (facteur de croissance des hépatocytes, épiréguline, amphiréguline) ou encore le polymorphisme de l'EGFR sont autant de caractéristiques qui pourraient être corrélées avec la toxicité cutanée. Cependant, ces marqueurs doivent faire l'objet d'études supplémentaires sur des cohortes plus importantes pour pouvoir être validés [64].

b) Biomarqueurs pour le suivi de l'évolution de la pathologie sous traitement

Les biomarqueurs ont aussi un rôle à jouer dans le suivi du traitement, en particulier l'évaluation de son efficacité ou de sa toxicité. Les informations qu'ils fournissent peuvent conduire à des ajustements de la thérapie.

Prenons l'exemple des immunosuppresseurs. Ces composés utilisés pour prévenir les rejets de greffes ont un index thérapeutique faible, dans la mesure où les effets secondaires qu'ils peuvent entraîner (infections et cancers) sont potentiellement sévères. Par conséquent, il est nécessaire d'adapter l'intensité de la thérapie en fonction de la réponse chez le sujet, et donc de disposer de marqueurs permettant un suivi thérapeutique.

La ciclosporine, un agent immunosuppresseur, agit en inhibant la calcineurine, une enzyme qui joue un rôle important dans l'activation des lymphocytes. L'inhibition de la calcineurine étant réversible et corrélée aux taux de ciclosporine, sa mesure pourrait être un biomarqueur indiqué pour le suivi du traitement avec cet immunosuppresseur.

Plus en amont, les concentrations de cytokines, de chémokines ou encore de molécules d'adhésion – protéines indépendantes du mécanisme d'action des immunosuppresseurs – pourraient être utilisées pour la surveillance et l'adaptation du traitement en transplantation [14].

Autre exemple : pour surveiller et adapter le traitement des patients infectés par le virus du SIDA, le nombre de lymphocytes CD4+ et la charge virale sont systématiquement évalués. D'autres marqueurs sont utilisés, comme la mesure des concentrations plasmatiques des médicaments antirétroviraux, ou le génotypage du VIH [14].

Toujours dans le domaine de l'infectiologie, l'interleukine 6 (IL-6) a démontré sa fiabilité en tant que biomarqueur de suivi du traitement antimicrobien chez les patients atteints d'une septicémie bactérienne [65].

De même, la surveillance de la réponse aux traitements dans les cancers métastatiques met à profit certains biomarqueurs. Les marqueurs tumoraux protéiques solubles et circulants comme l'ACE, le PSA, la CA125, et les antigènes MUC-1, CA15-3, CA27-29 et CA19-9 sont utilisés pour surveiller la réponse aux traitements palliatifs dans les cancers métastatiques colorectaux, de la prostate, des ovaires, du sein et du pancréas [12].

Au vu du contexte actuel et des exemples des différentes applications des biomarqueurs, il apparaît clairement que ces marqueurs biologiques jouent un rôle important dans le domaine médical, que ça soit vis-à-vis des pathologies que des traitements. Mais comment une entité peut-elle protéger un biomarqueur, son utilisation ou encore sa méthode de dosage ? Quelles possibilités offre aujourd'hui la propriété intellectuelle, et plus particulièrement le système des brevets ?

Comme évoqué dans l'introduction, la brevetabilité des biomarqueurs s'inscrit dans plusieurs problématiques. Il y a les questions en rapport avec la brevetabilité du vivant : la protection des séquences de gènes et autres produits de la nature. Les questions de protection de l'exercice de la médecine : la brevetabilité des méthodes de traitement et de diagnostic. Les tensions entre intérêts publics et privés, ainsi que les interrogations sur l'impact réel de la propriété industrielle sur l'innovation entrent également en jeu, mais ces aspects, qui dépassent les limites de ce travail, n'y seront pas développés.

Avant d'aborder ces différents sujets, voyons dans un premier temps en quoi consiste le système des brevets. Cette partie permettra de comprendre d'abord ce qu'est la propriété industrielle, en quoi consiste un brevet, et comment s'articule une procédure pour obtenir la protection d'une invention. Ensuite elle soulignera les différences qui existent entre l'Europe et les Etats-Unis à propos de la notion même d'invention et des conditions de brevetabilité.

II. Le système des brevets

A. Généralités sur les propriétés intellectuelle et industrielle

1. Définition et objectifs

L'expression « propriété intellectuelle » désigne les œuvres de l'esprit : les inventions, les œuvres littéraires et artistiques, ainsi que les noms et images utilisés dans le commerce. La propriété intellectuelle comporte deux volets : le droit d'auteur et la propriété industrielle. Le droit d'auteur protège les droits moraux et patrimoniaux des créateurs d'œuvres artistiques, des architectes, des développeurs de logiciels, etc. La propriété industrielle a pour objet la protection et la valorisation des inventions, des innovations et des créations. Les plus importants des droits de propriété industrielle sont : le brevet d'invention, la marque, le modèle ou certificat d'utilité, et le dessin ou modèle industriel, comme illustré ci-dessous [66].

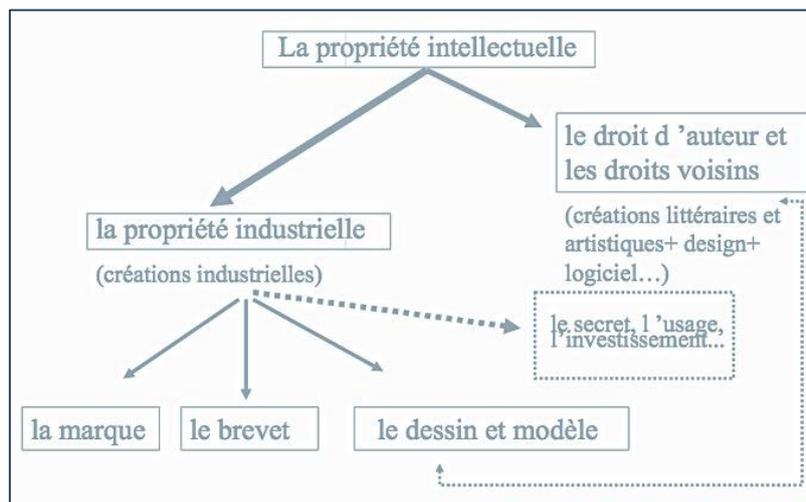


Figure 4 : Les droits de la propriété intellectuelle, d'après [67]

Les droits de propriété intellectuelle visent à récompenser la créativité et l'effort humain. Ils permettent en effet à un créateur ou au titulaire d'un brevet, d'une marque ou d'une œuvre protégée par le droit d'auteur, de tirer profit de son travail ou de son investissement. Ces droits sont énoncés à l'article 27 de la Déclaration universelle des droits de l'Homme, qui consacre le droit de chacun « à la protection des intérêts moraux et matériels découlant de toute production scientifique, littéraire ou artistique dont il est l'auteur » [66].

2. Origines de la propriété industrielle

Dès le XIV^e siècle, des états européens commencent à délivrer des « brevets » pour l'obtention de monopoles. Ces documents répondent à un système de demande et d'accords individuels entre l'inventeur et le souverain, lequel attribue ses lettres patentes (du latin « *Litterae patentes* » signifiant lettres ouvertes) de manière plus ou moins arbitraire.

Mais c'est à Venise, principale puissance commerciale de son temps, qu'apparaît l'idée de l'instauration d'un droit, pour l'auteur, à la propriété de sa création ou de son invention. Le 19 mars 1474, le Sénat de la Sérénissime promulgue un décret dans lequel les brevets sont, pour la première fois, soumis à une loi générale. Ce texte expose les conditions pour l'obtention d'un brevet ainsi que les droits auxquels peut prétendre l'inventeur. La « machine » (l'équivalent du « produit » actuel) doit répondre à deux critères jusque-là non exigés : être « nouvelle et ingénieuse ». Après l'avoir enregistrée au bureau des « *Provveditori di Comun* », une institution constituée de trois magistrats, l'inventeur obtient un monopole d'exploitation sur le territoire de la République pour une durée de dix ans. Toute personne qui, sans autorisation, reproduirait cette invention à l'identique ou de manière très semblable, pourrait être assignée par l'inventeur. Les objets contrefacteurs seraient détruits et le contrefacteur se verrait infliger une amende. On retrouve ici les grandes lignes du système moderne des brevets. Le savoir est rendu disponible par son auteur, qui, en contrepartie, se voit récompenser en obtenant un monopole pour son invention [68].

3. Diffusion de la propriété industrielle en Europe et aux Etats-Unis

Avec l'essor de l'industrie au tournant des XVII^e-XVIII^e siècles, la nécessité d'encourager les inventeurs en protégeant leurs inventions conduit à l'institutionnalisation de la propriété intellectuelle. En 1624, en réaction à l'arbitraire des lettres patentes par lesquelles le roi d'Angleterre indique l'identité du privilégié et l'objet du privilège qu'il attribue selon son bon vouloir, la Chambre des Communes adopte le « *Statute of Monopolies* » (décret sur les monopoles) qui a pour effet d'abroger tous les monopoles du royaume, à l'exception de ceux portant sur « toute espèce nouvelle de fabrication ». La durée des « *Patentes* » est alors fixée à 14 ans [69].

Les 13 colonies qui fondent les Etats-Unis d'Amérique héritent cette tradition de leur métropole et la prolongent. La constitution de 1787 confie au Congrès le pouvoir de « favoriser le développement de la science et des arts utiles, en garantissant pour une période de temps déterminée aux auteurs et inventeurs le droit exclusif à leurs livres et à leurs inventions ». L'objectif déclaré est de favoriser le progrès au bénéfice de la Société. Sur cette base, le 10 avril 1790, le président Washington signe le « *Patent Act* », considéré comme la première loi « moderne » sur les brevets [69].

4. Perfectionnement et internationalisation

Il faudra attendre le XIX^e siècle, période marquée par le développement des sciences, des techniques, de l'industrie et des échanges, pour qu'un nouveau système soit mis en place. Une évolution qu'a rendue nécessaire l'explosion du nombre de brevets délivrés entre 1815 et 1889 par les cinq grandes puissances industrielles (Figure 5).

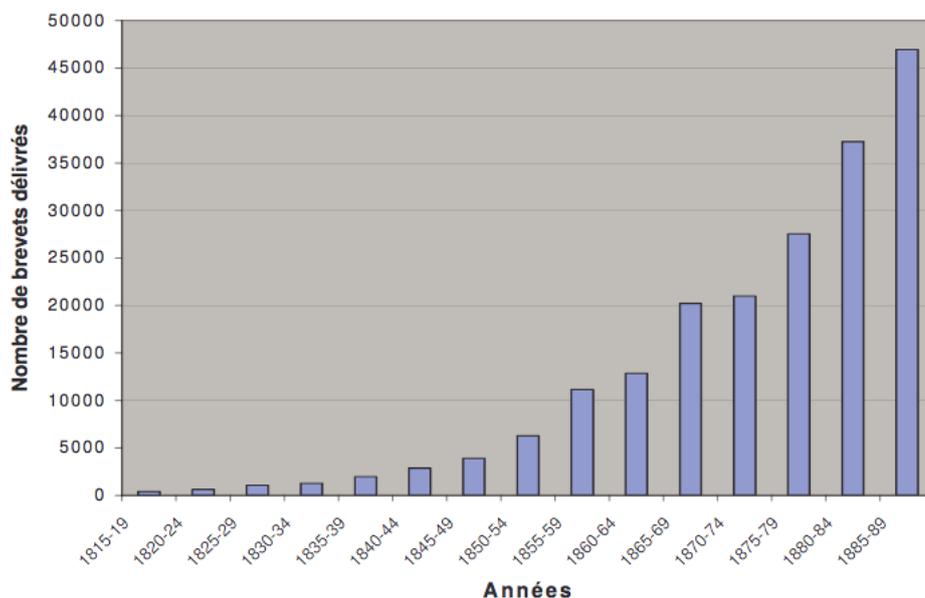


Figure 5 : Moyennes annuelles, par périodes quinquennales, du nombre total de brevets délivrés en Autriche-Hongrie, en France, dans les États allemands, en Grande-Bretagne, et aux États-Unis, entre 1815 et 1889, d'après [69]

Cette augmentation du nombre de délivrances de brevets a pour effet de mettre en évidence les faiblesses des différentes procédures et leur hétérogénéité. Certaines des améliorations de l'époque se retrouvent encore aujourd'hui, parmi lesquelles l'examen de la demande sur le fond (USA, 1836), la durée de protection de 20 ans (Belgique, 1854), l'inclusion de revendications (Angleterre, 1883), le système de taxes périodiques progressives (Autriche, 1832) et la publication obligatoire des brevets une fois délivrés (Autriche, 1832). Dès lors, les procédures de délivrance sont jugées acceptables, aussi bien par les industriels que par les praticiens, et les brevets jouissent d'un prestige tangible [69].

L'effervescence industrielle, la croissance du commerce international et l'universalisme de la fin du XIX^e incitent les états à créer des règles communes en matière de brevet. Et c'est justement à l'occasion d'expositions universelles (Vienne 1873 et Paris 1878), propices à l'échange autant qu'à la copie, que se tiennent les deux premiers Congrès internationaux de la propriété industrielle. En 1879 est écrit le Projet d'Union Internationale pour la Protection de la propriété Industrielle qui débouchera en 1883 à un texte moins ambitieux mais que pourront ratifier les principales puissances économiques sans abandonner leur souveraineté en la matière : la Convention de Paris. Révisée et modernisée au fil des années, elle demeure aujourd'hui la base du système de brevets [69].

B. Définition d'un brevet d'invention

1. Monopole, durée limitée, territoire donné

Un brevet est un droit de propriété exclusif et temporaire sur une invention. Il accorde au déposant le monopole de son exploitation durant une période limitée et sur un territoire donné. La protection par brevet signifie qu'une invention ne peut être exploitée qu'avec l'autorisation de son titulaire. En revanche, ce droit d'interdire ne donne par lui-même aucun droit d'exploitation au propriétaire de l'invention.

Ce titre est une mesure d'incitation et d'encouragement à une continuelle innovation. En effet, les brevets permettent une reconnaissance du travail et de l'esprit d'innovation des inventeurs, ainsi qu'une récompense matérielle pour leurs inventions commercialisables. En contrepartie de ce droit exclusif, l'inventeur doit divulguer son invention au public de façon claire et compréhensible afin que d'autres personnes puissent acquérir ce nouveau savoir et améliorer la technologie. La divulgation de l'invention constitue donc un élément essentiel de toute procédure d'obtention d'un brevet. De cette manière, le système des brevets établit un équilibre entre les intérêts des inventeurs et du public [66].

En Europe et aux Etats-Unis, la durée des brevets est de 20 ans à compter de la date de dépôt de la demande. Cette durée peut toutefois être prolongée aux USA afin de compenser les retards pris au niveau de l'office des brevets. En Europe, les pays choisis par le déposant au moment de la délivrance du brevet constituent le territoire dans lequel s'exerce son monopole. Aux Etats-Unis, la protection de l'invention s'étend à tout le territoire américain.

2. Offices et organisation du droit des brevets

a) En Europe

En Europe, les brevets sont délivrés par l'Office Européen des Brevets, une organisation régionale agissant au nom de plusieurs états. Le siège de l'OEB est situé à Munich, et il possède des antennes à La Haye, Berlin et Vienne.

L'Office a été institué dans la Convention sur le Brevet Européen, ou Convention de Munich, adoptée le 5 octobre 1973. On appelle également CBE l'organisation régionale composée par les états signataires de cette Convention. Indépendante de l'Union Européenne, elle compte actuellement 38 membres, à savoir tous les états de l'UE, plus l'Albanie, l'Islande, le Liechtenstein, Monaco, la Macédoine, la Norvège, la Serbie, la Suisse, Saint Marin et la Turquie [70]. Selon le préambule de la Convention, les états contractants poursuivent deux objectifs. D'une part, renforcer la coopération des états européens dans le domaine de la protection des inventions. D'autre part, avoir des règles uniformes et une procédure unique pour la délivrance des brevets au sein des états membres [71].

L'Office Européen des Brevets délivre des brevets en se conformant strictement à sa base juridique, la CBE, qui regroupe les articles et règles précisant les principes fondamentaux de la procédure brevet : conditions de dépôt des demandes européennes, examen des demandes de brevet, formalités de délivrance, opposition, recours, etc.

En pratique, l'OEB reçoit les demandes de brevet. Il revient d'abord à sa section de dépôt d'en examiner la forme. Viennent ensuite les recherches et l'examen quant au fond, menés par les « examinateurs ». C'est le nom qu'on donne dans tous les offices aux ingénieurs et aux docteurs qui y exercent. Au sein de l'OEB, les examinateurs prennent aussi part aux procédures d'opposition permettant aux tiers d'invalider ou de limiter la portée d'un brevet délivré qu'ils considèrent dénué de fondement. Pour avoir un effet dans tous les états membres désignés de la CBE, l'opposition doit être formée dans les neuf mois suivant la délivrance du brevet. Enfin, les chambres de recours de l'OEB statuent sur les recours formés contre les décisions de la section de dépôt, des divisions d'examen et d'opposition de l'OEB.

b) Aux Etats-Unis

L'agence fédérale chargée de l'émission des brevets et de l'enregistrement des marques est l'« United States Patent and Trademark Office », dont le siège est à Alexandrie (Virginie). L'USPTO a également des offices régionaux à Detroit, Dallas, Denver et San José. De la même manière qu'en Europe, la recherche et l'examen des demandes de brevets déposées auprès de l'Office sont effectués par des examinateurs.

Aux Etats-Unis, le droit des brevets et le droit d'auteur relèvent des lois fédérales, rassemblées dans le « United States Code » (U.S.C.). Par conséquent, ce sont les tribunaux fédéraux qui ont compétence exclusive en matière d'affaires civiles relevant des lois de brevets. Parmi ces litiges, on peut citer ceux qui ont trait à la validité des brevets ainsi que les actions en contrefaçon.

En première instance, une affaire de brevet est portée devant un des tribunaux de district fédéral, un district correspondant à un état ou à la fraction d'un grand état. Depuis 1982, l'unique juridiction d'appel compétente en matière de brevet est la CAFC (Court of Appeals for the Federal Circuit). Ces juridictions sont couronnées par l'ultime instance : la Cour Suprême. Son rôle n'est pas de juger les faits – appréciés par les cours inférieures – mais de se prononcer sur les points de droit. Elle peut confirmer, modifier, annuler ou renverser un jugement. A condition toutefois qu'elle ait décidé de se saisir d'une affaire car ceci relève de son seul choix. La Cour Suprême se consacre aux cas qu'elle estime importants.

Toutefois, en matière de contrefaçon, les titulaires de brevets peuvent aussi engager des actions auprès de la Commission du commerce international (ITC). Cependant, la seule réparation que l'ITC peut imposer est la cessation des importations des produits contrefaits [72].

Certaines affaires peuvent également être traitées par la commission de première instance et d'appel de l'USPTO (Patent Trial and Appeal Board). Créé en 2012 et constitué de juges administratifs, le PTAB étudie principalement les appels de tiers sur les décisions des

examineurs américains. Il est aussi chargé de régler les questions de revendication de propriété entre inventeurs, et de traiter les oppositions qui sont, comme en Europe, des attaques de tiers sur la validité de brevets délivrés. Ses décisions peuvent faire l'objet d'un appel auprès de la CAFC.

3. Procédures

Une protection par brevet peut s'obtenir via différentes voies. Dans le cas où un déposant souhaite protéger une invention dans un nombre réduit de pays, il fera une demande de brevet national auprès de chacun des offices nationaux. En revanche, s'il souhaite obtenir une protection sur un territoire plus étendu, il peut passer par la voie internationale. Cette procédure, détaillée ci-dessous et illustrée en figure 6, est très utilisée.

Elle débute avec le dépôt d'une demande auprès d'un office de brevets, quel qu'il soit. La date de dépôt de cette première demande est appelée « date de priorité ». Le déposant bénéficie alors d'un délai de douze mois pour l'évaluer et la compléter, avec par exemple de nouveaux résultats expérimentaux. Avant l'expiration du délai, la demande est déposée via la voie internationale, aussi appelée voie PCT (Patent Cooperation Treaty). Elle se verra alors attribuer un numéro précédé des lettres « WO ».

Le PCT est un traité international administré par l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) qui lie les 148 pays parties à la Convention de Paris. Ce traité permet d'obtenir simultanément la protection d'une invention dans un grand nombre de pays en déposant une demande « internationale » unique au lieu de plusieurs demandes de brevet nationales ou régionales distinctes. Les déposants peuvent ainsi requérir la protection d'une invention simultanément dans 148 pays à travers le monde. La délivrance des brevets reste cependant sous le contrôle des offices nationaux ou régionaux dans ce qu'il est convenu d'appeler la « phase nationale ». Au cours de la procédure PCT, une administration chargée de la recherche internationale recense les documents publiés susceptibles d'avoir une incidence sur la brevetabilité de l'invention, et émet ensuite une opinion sur cette brevetabilité. Notons qu'à l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité la plus ancienne, le contenu de la demande internationale est divulgué.

Aucun brevet « international » n'est délivré à la fin de cette procédure. Le déposant doit décider d'engager ou non les phases nationales avant l'expiration de la phase internationale (en général, 30 mois à compter de la date de priorité). Il devra poursuivre les procédures de délivrance de brevets nationaux ou régionaux directement auprès des offices des états dans lesquels il souhaite toujours obtenir des brevets. Il y a autant de phases nationales que de procédures engagées par le déposant auprès des offices nationaux ou régionaux.

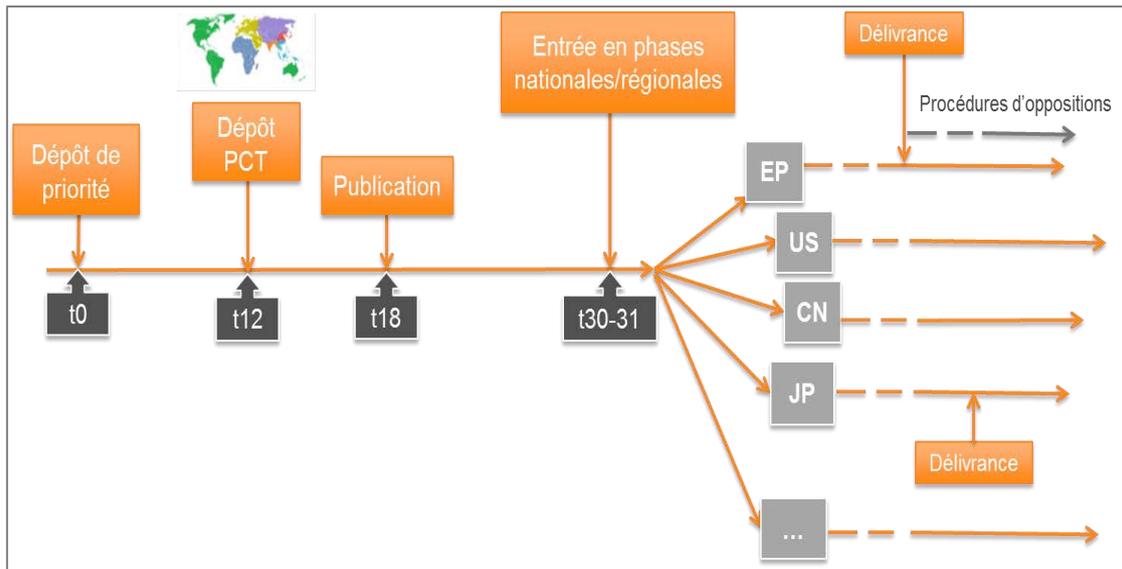


Figure 6 : Chronologie d'une procédure de délivrance de brevet par la voie PCT

Que cela soit au sein de l'Office européen ou américain, les procédures pour la délivrance des brevets répondent à un schéma identique. Une demande fait d'abord l'objet d'une recherche où un examinateur identifie les documents pertinents pour l'évaluation de sa brevetabilité. Vient ensuite l'examen, durant lequel l'Examinateur et le déposant vont échanger par le biais d'une correspondance et, le cas échéant, d'une procédure orale, afin de déterminer l'étendue de la protection à laquelle la demande peut prétendre. Une fois que les revendications répondent aux conditions de brevetabilité (détaillées plus loin), le brevet est délivré moyennant paiement des taxes. Il est ensuite maintenu en vigueur jusqu'à sa date d'expiration... A condition que le déposant paye les annuités.

La procédure européenne présente toutefois des particularités liées à son caractère régional. Du dépôt de la demande à la notification de délivrance du brevet par l'OEB, la procédure est commune pour tous les pays contractants choisis par le déposant. Ce dernier, au moment de la délivrance, confirme le maintien ou non des pays désignés en début de procédure ; le brevet européen éclate alors en brevets nationaux indépendants.

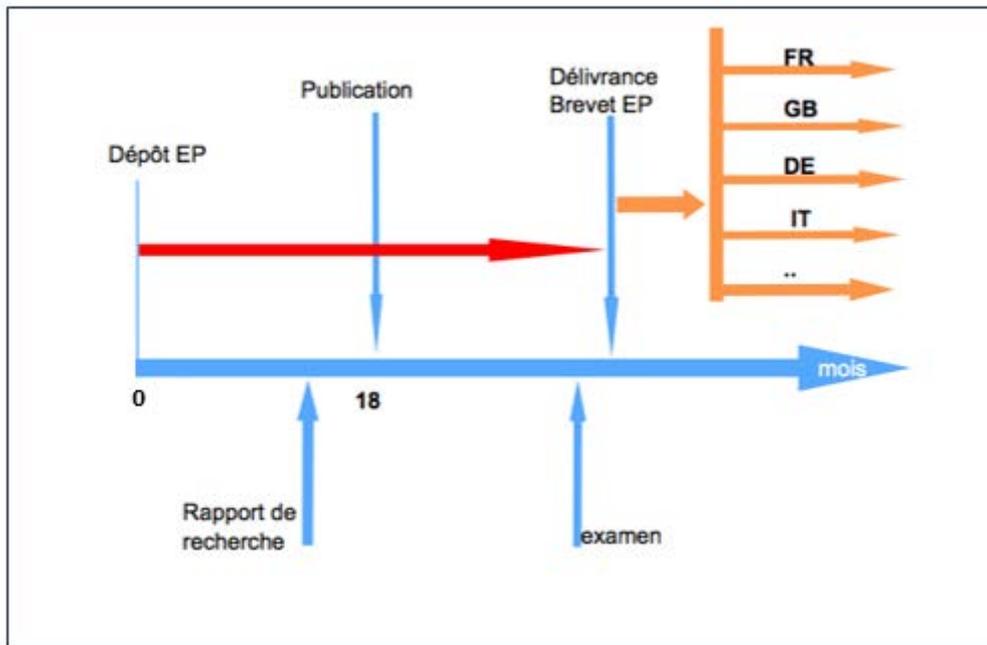


Figure 7 : Evénements suivant le dépôt d'une demande de brevet par la voie européenne, d'après [73]

Ainsi, du dépôt d'une demande à la délivrance d'un brevet, les procédures européennes et américaines se déroulent de manière semblable. Toutefois, nous verrons plus loin qu'il existe des différences de « fond », notamment concernant les conditions et l'appréciation de la brevetabilité.

4. Catégories d'invention et portée de la protection

On distingue différentes catégories d'inventions qui peuvent être protégées par brevet :

- Les produits : corps déterminé, ayant une structure mécanique ou une composition chimique particulière qui le distingue ainsi des autres corps.
Exemple : virus, protéines, anticorps, cellules, gènes, séquences, vaccins, milieux de culture, compositions, kits de diagnostic...
- Les procédés ou méthodes : mise en œuvre d'une ou de plusieurs étapes successives pour la réalisation d'un produit.
Exemple : méthode de production du produit X, méthode de synthèse, d'extraction, de purification...
- Les applications ou utilisations : utilisation d'un produit ou d'un procédé en vue d'obtenir un résultat.
Exemple : utilisation d'un produit A pour le traitement de la maladie α , utilisation d'un produit B pour la détection de la pathologie β , utilisation d'un produit C pour diminuer/augmenter la concentration de γ ...

La portée de la protection conférée au brevet diffère en fonction de la catégorie des inventions. La portée d'un brevet de produit est large puisqu'elle s'étend au produit en tant que tel, quel que soit son procédé d'obtention et son utilisation. La portée du brevet de procédé est limitée au procédé lui-même, tel qu'il est revendiqué, ainsi qu'au produit directement obtenu par le procédé. La portée de protection du brevet d'application se limite à l'application revendiquée.

Toutefois, un brevet peut porter à la fois sur ces trois catégories d'invention : il comportera alors des revendications de produit, des revendications de procédé et des revendications d'utilisation, afin d'assurer la protection la plus large possible.

Ce sont donc les revendications qui, en indiquant de façon claire et précise en quoi consiste l'invention, permettent d'apprécier l'étendue de la protection revendiquée. Leur formulation est, de ce fait, très importante.

En Europe, conformément à la règle 43(1) a) et b) CBE, une revendication comprend deux parties. La première, le préambule, mentionne « la désignation de l'objet de l'invention », c'est à dire le domaine technique général du produit ou du procédé, suivi de la mention des « caractéristiques techniques nécessaires à la définition des éléments revendiqués ». Il est à noter que l'objet de l'invention ainsi que les caractéristiques techniques font partie de l'art antérieur, une notion qui sera définie plus loin. La seconde partie, ou « partie caractérisante », qui est en général introduite par l'expression « caractérisé par », expose les éléments qui représentent la contribution apportée par l'invention à l'état de la technique, et pour lesquels une protection est recherchée (directives relatives à l'examen pratiqué à l'OEB, partie F, chap. IV, 2.2).

Aux Etats-Unis, les revendications sont composées d'un préambule, d'une transition et d'un corps. Le préambule est un mot ou groupe de mots désignant l'objet de l'invention. La transition est une phrase qui relie le préambule au corps. Les transitions peuvent être « ouvertes » (ex : « comprenant », « incluant », « ayant ») ce qui signifie que les éléments énumérés ensuite ne sont qu'une part du dispositif. Dans le cas où elles sont « fermées » (ex : « constitué de »), elles indiquent que les éléments énumérés ensuite constituent l'invention, à l'exclusion de tout autre. Le corps de l'invention énumère les éléments et les limitations qui définissent l'objet inventé, sans distinction de ce qui est connu et nouveau.

Que ça soit en Europe ou aux Etats-Unis, la première revendication est appelée revendication indépendante. Elle forme en quelque sorte le cadre de l'invention. Son but est de délimiter, de la façon la plus large possible, l'étendue du champ de protection.

Toute revendication indépendante peut être suivie de revendications dites dépendantes qui comportent des précisions supplémentaires. Elles concernent en général les modes particuliers de réalisation de l'invention et introduisent des précisions ou de nouveaux détails. Toute revendication dépendante doit comporter une définition de l'invention identique à celle que comporte la revendication indépendante dont elle dépend. Toute revendication dépendante est obligatoirement subordonnée à une revendication indépendante.

Un jeu de revendications comporte donc des revendications indépendantes larges définissant l'invention en termes généraux ainsi qu'une pluralité de revendications plus étroites. Plus détaillées, avec plus d'éléments, elles représentent des solutions de repli et des modes de réalisation et d'application envisageables.

C. Brevetabilité et conditions d'obtention d'un brevet

Tout ne peut pas être protégé via les brevets, autrement dit, tout n'est pas brevetable ! Il faut d'abord que l'objet du brevet soit effectivement une invention, et que celle-ci réponde à un certain nombre de critères. Nous verrons dans les deux paragraphes suivants ce qu'il est possible de breveter en Europe et aux Etats-Unis, ainsi que les critères sur lesquels se basent ces deux offices.

1. Situation en Europe

a) Généralités

En Europe, une liste de « non-inventions » ainsi que les conditions de brevetabilité sont énoncées dans la Convention sur le Brevet Européen qui, comme il est expliqué plus haut, est le texte sur lequel se base l'examen des demandes de brevet par les examinateurs de l'OEB. Nous allons voir ce qui est considéré comme étant une « invention » et les conditions auxquelles ces inventions doivent répondre pour être brevetables.

b) La notion d'invention

En Europe, l'exigence d'une invention correspond à de la jurisprudence allemande où, avant 1968, on estimait qu'il y avait invention chaque fois qu'une solution technique était apportée à un problème technique grâce à des moyens techniques.

Actuellement, l'article 52(2) de la CBE définit explicitement ce qui n'est pas une invention et qui, par conséquent, n'est pas brevetable. Ainsi sont écartés de la notion d'invention les éléments suivants :

- les découvertes : elles sont définies comme l'observation d'un phénomène naturel préexistant (alors que l'invention est, elle, le résultat d'une action volontaire de l'Homme). Par exemple, la gravité ou la radioactivité sont des découvertes, et ne sont donc pas brevetables. En revanche, l'utilisation de leurs propriétés à des fins pratiques peut être brevetable.
- les théories scientifiques : elles ne sont pas considérées comme des inventions, mais comme une activité intellectuelle. Comme exemple, on peut citer la théorie de la relativité.

- les méthodes mathématiques, purement abstraites et théoriques, ne sont pas brevetables.
- les créations esthétiques bénéficient d'une protection spécifique : le droit d'auteur.
- les plans, principes et méthodes dans l'exercice d'activités intellectuelles sont exclus de la brevetabilité du fait de leur caractère abstrait. On peut donner pour exemple des méthodes de comptabilité, des méthodes d'études des langues ou encore des méthodes pour résoudre les problèmes de mots croisés.
- les programmes d'ordinateur, définis comme une suite d'instructions données à une machine électronique pour l'obtention d'un certain résultat.
- les présentations d'informations : une présentation d'informations caractérisée uniquement par l'information qu'elle contient n'est pas brevetable. Par exemple, une bande magnétique n'est pas brevetable du fait des informations qu'elle contient.

Si l'objet d'une demande de brevet ne fait pas partie de cette liste, alors il entre dans la catégorie des inventions.

Toutefois, certaines inventions font partie des exceptions à la brevetabilité, énoncées à l'article 53 de la CBE. Celui-ci précise que les brevets européens ne sont pas délivrés pour « les inventions dont l'exploitation commerciale serait contraire à l'ordre public ou aux bonnes mœurs », comme des mines anti-personnel, ou encore, dans le domaine des biotechnologies, des procédés de clonage des êtres humains, des procédés de modification de l'identité germinale de l'être humain ou des utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales (directives relatives à l'examen pratiqué à l'OEB, partie G, chap. II, 5.3). L'article 53 indique également que les « variétés végétales ou races animales, ainsi que les procédés essentiellement biologiques d'obtention de végétaux ou d'animaux » ne sont pas brevetables. Et enfin, une autre exception qui sera développée plus loin concerne les méthodes de diagnostic et les méthodes de traitement chirurgical ou thérapeutique, appliquées au corps humain ou animal.

Ainsi, pour être brevetable, l'objet d'une demande ne doit pas faire partie de la liste énoncée dans l'article 52(2) de la CBE, ne doit pas faire partie des exceptions à la brevetabilité, mentionnées dans l'article 53 de la CBE, et doit en plus respecter certaines conditions, appelées « conditions de brevetabilité ».

c) Les conditions de brevetabilité

Pour être brevetables, les inventions doivent respecter certaines conditions : elles doivent être nouvelles, impliquer une activité inventive et doivent être susceptibles d'application industrielle. L'absence de nouveauté (Art. 54 CBE), d'activité inventive (Art. 56 CBE) ou d'application industrielle (Art. 57 CBE) sont donc des causes de nullité. S'ajoute à la liste l'insuffisance de description (Art. 83 CBE), qui peut être une cause de rejet s'il existe des doutes sérieux quant à la suffisance de description sur l'ensemble du domaine couvert par les revendications.

- Nouveauté :

En Europe, la nouveauté est définie de manière négative dans la CBE (Art. 54) : « une invention est considérée comme nouvelle si elle n'est pas comprise dans l'état de la technique ». Tel qu'il est défini par la loi, l'état de la technique, aussi appelé art antérieur, est constitué par tout ce qui est rendu accessible au public avant la date de dépôt de la demande de brevet, que ça soit par « une description écrite, orale, un usage ou tout autre moyen ». Cependant, en pratique, l'état de la technique fourni à l'Examineur consiste essentiellement en une liste de documents présents dans le rapport de recherche.

Lors de l'examen de la nouveauté, chaque antériorité doit être considérée isolément. Il n'est pas autorisé de procéder à une combinaison de plusieurs documents antérieurs, et même de plusieurs paragraphes dans la même demande, à moins d'un lien explicite. Pour qu'une antériorité soit destructrice de nouveauté, la divulgation qu'elle contient doit être suffisante pour pouvoir être reproduite ou reconstituée directement et sans ambiguïté par « l'homme du métier », c'est à dire par une personne de capacités ordinaires et de connaissances normales dans le domaine considéré. Ça n'est le cas que si on retrouve dans l'antériorité, de manière nette et non ambiguë, la totalité des caractéristiques de l'invention revendiquée.

- Activité inventive :

L'activité inventive est, elle aussi, définie de manière négative dans la CBE (Art. 56) : « Une invention est considérée comme impliquant une activité inventive si, pour un homme du métier, elle ne découle pas d'une manière évidente de l'état de la technique ».

La question de savoir s'il y a activité inventive ne se pose que si l'invention est nouvelle. Selon les directives de l'OEB, il faut appliquer l'approche « problème-solution » afin d'apprécier l'activité inventive de manière objective et prévisible. Cette approche est une approche directe, qui permet de reconstituer le comportement de l'homme du métier, et la façon dont il aurait pu concevoir l'invention à partir de l'état de la technique et de ses connaissances générales.

Cette méthode se compose de trois étapes :

- Détermination de l'état de la technique le plus proche. On identifie le document se situant dans le même domaine technique ou dans un domaine technique différent, permettant d'atteindre le même objectif.
- Formulation du problème technique objectif à résoudre, déterminé au regard de l'état de la technique le plus proche. Pour cela, on répertorie les différences au niveau des caractéristiques (structurelles ou fonctionnelles) entre l'invention revendiquée et l'état de la technique le plus proche. On identifie ensuite l'effet technique découlant des caractéristiques distinctives, et enfin, on reformule le problème technique.

- Détermination de l'évidence et appréciation de l'activité inventive. On examine dans quelle mesure l'homme du métier, confronté au problème technique objectif, serait parvenu d'une manière évidente à l'invention revendiquée. Cette étape se fait en combinant différents documents avec l'état de la technique le plus proche. Elle consiste à savoir si l'enseignement de l'ensemble de l'état de la technique contient un enseignement qui aurait incité l'homme du métier, confronté au problème technique objectif, à modifier l'état de la technique le plus proche de telle sorte qu'il serait parvenu à une solution identique à celle de l'invention.

Une approche complémentaire, mais indirecte cette fois-ci, permet de renforcer l'appréciation de l'évidence en mettant en avant les conséquences de l'invention, le progrès technique qu'elle apporte, son succès commercial, etc. Cette approche indirecte ne remplace que très rarement toute considération absolue, elle est plutôt utilisée pour faciliter l'appréciation de l'activité inventive.

- Application industrielle :

Pour qu'une invention soit considérée comme susceptible d'application industrielle, il faut que son objet puisse être fabriqué ou utilisé dans tous genres d'industries. Si cela n'apparaît pas à l'évidence, la description doit indiquer la manière dont cette invention est susceptible d'être appliquée industriellement. Comme toutes les conditions de brevetabilité, l'exigence de caractère industriel doit être remplie au jour du dépôt de la demande de brevet. Il n'est donc pas possible de tenir compte des progrès techniques réalisés après la date de dépôt, permettant une application industrielle impossible à la date de dépôt. Il semble difficile a priori de concevoir un objet qu'on ne puisse ni fabriquer, ni utiliser industriellement. Toutefois, l'OEB a parfois utilisé ce concept pour rejeter des inventions relatives à des mouvements perpétuels.

- Suffisance de description :

L'invention doit être exposée dans la demande de brevet « de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter. » De façon générale, la description doit être suffisante pour qu'un homme du métier puisse reproduire l'invention brevetée. Cette exigence a pour but d'obliger le demandeur à divulguer effectivement son invention car cet enrichissement de la technique est la justification du monopole d'exploitation qui est reconnu en contrepartie de la révélation de l'information. Elle permet aussi de vérifier si l'invention appropriée est ou non réalisable. Il est donc nécessaire d'inclure dans la demande de brevet au moins un exemple pour étayer le domaine couvert par les revendications.

Or, il se peut qu'une invention porte sur de la matière biologique non accessible au public et qui ne peut pas être décrite de manière à permettre à l'homme de l'art de réaliser l'invention. Dans cette situation, l'article 13 de la Directive 98/44/CE du 6 juillet 1998, relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, indique que la matière biologique doit

être déposée auprès d'une institution de dépôt reconnue, telle que l'ECACC (European Collection of Authenticated Cell Cultures). Et ce au plus tard le jour du dépôt de la demande de brevet. Cet article indique également que l'accès à la matière biologique déposée est assuré, jusqu'à la première publication de la demande de brevet, par la remise d'un échantillon uniquement aux personnes autorisées en vertu du droit national des brevets ; puis, entre la première publication de la demande de brevet et la délivrance du brevet, à toute personne qui en fait la requête ou, si le déposant le demande, uniquement à un expert indépendant ; et enfin, après la délivrance du brevet, à toute personne qui en fait la requête.

2. Comparaison avec les Etats-Unis

a) Généralités

La situation aux Etats-Unis concernant les conditions d'obtention d'un brevet a évolué avec la loi fédérale dite « American Invents Act » ou « AIA ». Ainsi, depuis 2013 – date de l'entrée en vigueur de cette loi – la situation américaine s'est rapprochée de l'européenne. Pourtant, un certain nombre de différences subsistent, et même quand des notions portent le même nom, elles n'ont pas tout à fait la même signification.

Le droit des brevets relève des lois fédérales rassemblées dans le « United States Code » comprenant 50 titres. Les inventions brevetables ainsi que les conditions de brevetabilité figurent au titre 35 de ce code.

b) Inventions brevetables

La loi américaine énumère les inventions brevetables dans son article 35 U.S.C. 101 : « Quiconque invente ou découvre un procédé, une machine, un article manufacturé ou une composition de matières, nouveaux et utiles, ou un perfectionnement nouveau et utile de ceux-ci, peut obtenir un brevet pour cette invention ou découverte. ». Toute invention n'entrant pas dans une de ces catégories n'est pas brevetable.

Au sens large, cet article fait la distinction entre ce qui est brevetable et ce qui ne l'est pas en distinguant la création d'une invention originale de la découverte de principes existants. Bien sûr, la demande doit remplir les critères de nouveauté et d'activité inventive, conditions requises lors de la procédure d'examen pour que la demande soit délivrée. Toutefois, avant de pouvoir accéder à la procédure d'examen, une demande doit d'abord répondre aux critères de brevetabilité déterminés au paragraphe 101 [74].

Pour être brevetable aux Etats-Unis, une invention doit donc entrer dans une des quatre catégories définies par la loi américaine : les procédés, les machines, les articles manufacturés et les compositions de matière.

Contrairement à l'Europe, la législation américaine ne s'oppose pas à la brevetabilité des méthodes thérapeutiques, chirurgicales ou de diagnostic. Toutefois, la protection accordée au

détenteur du brevet sur ces méthodes est régie par l'article 287 35 U.S.C. qui prévoit qu'un médecin qui emploie des méthodes brevetées dans l'exercice de son activité ne pourra être poursuivi pour fraude. Autrement dit, le propriétaire d'un brevet concernant une ou plusieurs de ces méthodes ne peut ni exiger cessation de l'activité du médecin, ni demander réparation.

Les considérations en jeu étaient de nature éthique et de santé publique, mais également de nature économique [75].

Cet article 287 35 U.S.C. a été adopté afin d'apaiser à la fois un ensemble d'associations médicales, regroupées sous le nom de *Medical Procedure Patent Coalition*, qui cherchait à exclure entièrement les procédures médicales des brevets, et un autre groupe défendant la brevetabilité des méthodes de traitement et de diagnostic, rassemblant l'industrie pharmaceutique et biotechnologique, mais également l'ordre des avocats ou encore le département du commerce [76].

Dans les textes, la loi américaine est probablement l'une des plus permissives au monde. En effet, elle ne prévoit aucune exclusion de principe, et impose seulement de vérifier en premier lieu qu'une invention est utile avant de l'examiner sous l'angle des critères « classiques » que sont la nouveauté et l'activité inventive [77].

Toutefois, des jurisprudences récentes ont modifié les pratiques américaines et ont amené à l'exclusion de certaines catégories d'inventions de la brevetabilité : lois de la nature et théories scientifiques, produits de la nature, idées abstraites, programmes d'ordinateur en tant que tels... L'exclusion de ces lois et produits de la nature sera développée plus loin.

c) Les conditions de brevetabilité

Comme en Europe, une invention doit remplir un certain nombre de conditions pour être brevetable. Elles sont au nombre de trois : nouveauté, non-évidence et utilité. Des exigences spécifiques sont aussi requises quant au contenu de la description. Nous verrons en quoi ces critères se rapprochent et diffèrent également des européens.

▪ Nouveauté :

Les conditions de nouveauté sont décrites à l'article 35 U.S.C. 102. Comme évoqué plus haut, aux Etats-Unis, une rupture a été apportée par l'*American Invents Act*, une loi fédérale votée le 16 septembre 2011 et entrée en vigueur le 16 mars 2013.

Jusqu'à-là, période dite pré-AIA, c'est le système du « premier inventeur » qui s'appliquait : la nouveauté s'appréciait à la date d'invention. Les faits destructeurs de nouveauté ne pouvaient être qu'antérieurs à cette date. Il est à noter, que ce soit avant ou après 2013, que seul l'inventeur authentique a le droit à un brevet.

Nous sommes dans la « période post-AIA » où s'applique le système du « premier déposant ». Aujourd'hui, l'inventeur qui a le droit à un brevet n'est plus le « premier à inventer », mais

celui qui est le premier à déposer ; la date d'invention n'a plus d'effet, c'est la date effective de dépôt qui compte. Les faits destructeurs de nouveauté sont donc antérieurs à cette date et comprennent les brevets délivrés, les publications imprimées, les usages publics ou encore les mises en vente. Il existe toutefois une exception à la définition générale de l'art antérieur qui est propre aux Etats-Unis : une divulgation ne fait pas partie de l'art antérieur opposable à l'invention revendiquée si elle a été faite moins d'un an avant la date effective de dépôt de l'invention revendiquée, et si elle a été faite par l'inventeur, un co-inventeur ou par une personne qui a obtenu l'objet divulgué par l'inventeur. Les Etats-Unis prévoient donc une période de grâce d'un an dans le cas d'une divulgation par l'inventeur ou provenant de l'inventeur.

- Non-évidence

La non-évidence est l'équivalent de l'activité inventive européenne. Aux Etats-Unis, c'est l'article 35 U.S.C. 103 qui traite de cette condition : un brevet ne peut pas être obtenu lorsque les différences entre l'objet de la demande et l'art antérieur sont telles que cet objet dans son ensemble aurait été évident, au moment où l'invention a été faite, pour une personne du métier ayant une connaissance moyenne du domaine en cause.

Dans le passé, selon la trilogie Graham (série de trois arrêts décisifs rendus en 1965 par la Cour Suprême), la méthode pour apprécier l'évidence ou la non-évidence d'une invention consistait à :

- Déterminer la portée et le contenu de l'art antérieur.
- Relever les différences entre l'art antérieur et les revendications en cause.
- Préciser le niveau des connaissances normales dans le domaine en cause.
- Déterminer, dans ce contexte, si l'objet des revendications est évident ou non-évident.

Toutefois, suite à dérives de la jurisprudence de la CAFC, la Cour Suprême s'est repenchée sur la question en 2007, aboutissant ainsi au test dit « TSM » (*Teach, Suggest, Motivate*). Selon ce test, une invention ne doit être jugée évidente que si l'art antérieur enseigne, suggère ou motive la combinaison des éléments revendiqués. Ce test peut être comparé au 3^{ème} point de l'approche « problème-solution » européenne évoqué plus haut.

Malgré tout, même après avoir suivi les règles préconisées par la Cour Suprême, la conclusion quant à l'évidence ou la non évidence d'une invention peut être difficile à tirer. Il est utile parfois de faire appel à des considérations que les Américains qualifient de « secondaires ». En pratique, ces indices sont souvent liés à l'historique du développement de l'invention : besoin ressenti depuis longtemps, nombreux travaux menés dans ce domaine qui se soldaient par un échec, invention reconnue immédiatement comme apportant une solution satisfaisante, succès commercial important... De telles considérations doivent toutefois être utilisées avec précaution.

- La condition d'utilité

Alors que cette condition n'existe pas en Europe, la loi américaine a toujours exigé d'une invention qu'elle présente une certaine utilité, ce qui signifie que son usage doit être bénéfique à la société (article 35 U.S.C. 101). Selon les directives de l'Office américain, l'utilité doit être :

- spécifique : l'utilité doit concerner l'objet revendiqué en particulier
- substantielle : l'utilité doit avoir une application pratique dans le monde réel
- crédible : ce critère concerne les rares cas où une invention ne peut pas fonctionner comme le prétend l'inventeur

L'utilité doit apparaître clairement à la seule lecture de la demande ou du brevet. Et il est à noter que l'invention n'a pas à présenter davantage d'utilité qu'un art antérieur connu pour être brevetable.

- Exigences relatives à la description

En plus de ces trois conditions, la brevetabilité d'une invention repose également sur des exigences concernant la description. Elles sont énoncées à l'article 35 U.S.C. 112.

Ainsi, un déposant est tenu de fournir une demande contenant :

- une description écrite de l'invention, ce qui permet de définir ce qui, à la date de dépôt de la demande, est considéré par l'inventeur comme étant son invention,
- une description de la manière et du procédé de réalisation (« *how to make* ») ainsi que d'utilisation (« *how to use* ») de l'invention, le tout en termes suffisamment complets, clairs, concis et exacts, pour qu'un homme du métier puisse la réaliser et l'utiliser,
- une indication de la meilleure manière envisagée par l'inventeur pour exécuter l'invention. En vertu de l'AIA, l'absence de « *best mode* » n'est plus une cause d'invalidité du brevet, toutefois l'exigence de cette description demeure dans la procédure de délivrance à l'Office américain.

Après avoir présenté les deux systèmes de brevets européens et américains, nous détaillerons dans la troisième partie les différences qui existent pour la brevetabilité dans le domaine du vivant, et plus particulièrement dans le domaine des biomarqueurs, entre l'Europe et les Etats-Unis.

III. Comparaison de la brevetabilité des biomarqueurs en Europe et aux Etats-Unis

A. Brevetabilité des biomarqueurs en Europe

En Europe, deux textes sont à prendre en compte pour la brevetabilité dans le domaine du vivant : la Convention sur le Brevet Européen et la Directive 98/44/CE. Rappelons au passage que la CBE n'est pas une institution relevant de l'Union Européenne et qu'elle est indépendante. Dès sa première version, en 1973, le texte de la CBE comporte des articles relatifs aux exceptions à la brevetabilité dans le domaine du vivant.

En 1998, le Parlement Européen adopte une directive qui vient encadrer la brevetabilité de la matière biologique : la Directive 98/44/CE. Celle-ci ne s'applique qu'aux pays de l'U.E., mais ne crée cependant pas de grande différence entre eux et les pays non-membres de l'U.E. mais signataires de la Convention sur le Brevet Européen. En effet, la Directive s'inspire fortement de la CBE.

Si bien que dès l'année suivante, alors même qu'elle n'est tenue par aucune obligation formelle, la CBE transpose l'essentiel des dispositions de la Directive dans son règlement d'exécution. Il y est maintenant spécifié que la Directive 98/44/CE constitue un moyen complémentaire d'interprétation des dispositions de la Convention (R 23 ter CBE) [78].

On voit que chaque texte s'est inspiré du précédent. Ainsi, les règles de brevetabilité concernant la matière biologique qui s'appliquent en Europe, à l'intérieur et à l'extérieur de l'union, sont harmonisées.

1. Le cadre donné par la CBE

Dès son élaboration en 1973, la Convention sur le Brevet Européen a écarté de la brevetabilité un certain nombre d'éléments appartenant au domaine du vivant. Ce sont les articles 53 (a), (b) et (c) qui énoncent ces exceptions.

a) Cadre général

L'article 53 (a) comporte une dimension éthique en excluant de la brevetabilité les inventions dont l'exploitation commerciale serait « contraire à l'ordre public ou aux bonnes mœurs ». La règle 28 qui s'y rapporte constitue une des transpositions des dispositions de la Directive 98/44/CE. Elle précise, en les énumérant, les inventions biotechnologiques visées par l'article. Ainsi, les procédés de clonage des êtres humains, les procédés de modification de l'identité génétique germinale de l'être humain, l'utilisation d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales, ou encore certains procédés de modification de l'identité génétique des

animaux sont exclus de la brevetabilité. Nous retrouverons cette liste à l'article 6 de la Directive.

La règle 29, transposée elle aussi de la Directive, mais cette fois-ci de son article 5, précise que le corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, comme la séquence ou la séquence partielle d'un gène, ne peuvent constituer des inventions brevetables.

Les variétés végétales ou les races animales sont exclues de la protection par brevet au titre de l'article 53 (b) CBE. En revanche, un tiers qui crée ou découvre une nouvelle variété végétale garde la possibilité de la protéger via un autre titre : le « Certificat d'Obtention Végétale ». Ces COV sont délivrés par un organisme du Ministère de l'Agriculture : l'Instance Nationale des Obtentions Végétales.

L'article 53 (b) CBE exclut également de la brevetabilité les procédés essentiellement biologiques d'obtention de végétaux ou d'animaux. Par exemple, un procédé comprenant le croisement par voie sexuée de génomes complets et la sélection ultérieure de végétaux ou d'animaux est considéré comme étant « essentiellement biologique » [79].

b) Le domaine médical

Par son article 53 (c), la CBE exclut les méthodes de traitement thérapeutique, les méthodes chirurgicales ainsi que les méthodes de diagnostic appliquées au corps humain ou animal.

A ce propos, il est intéressant de souligner que si les méthodes de diagnostic et de traitement étaient déjà exclues de la brevetabilité avant la révision de la CBE entrée en vigueur le 13 décembre 2007, c'était en raison de l'absence d'application industrielle. Une exclusion qui se trouvait en tant que telle à l'article 52 (4) de la CBE. Or, la profession médicale a pour vocation la sauvegarde de la santé publique et non la réalisation d'un gain économique. Par conséquent, l'argumentation basée sur l'absence d'application industrielle était fictive [75].

En réalité, l'exclusion de ces méthodes de diagnostic et de traitement est fondée sur des critères d'ordre public et d'éthique : elle permet d'assurer que l'exercice de la médecine n'est pas entravé par l'existence des brevets. En effet, la santé est considérée comme un des biens communs les plus importants, et il n'est pas compatible avec la notion de dignité humaine de faire dépendre de l'accord d'un tiers la guérison d'un être humain. L'exclusion de ces méthodes permet donc au médecin de garder une entière liberté dans les choix des méthodes qu'il applique pour préserver la santé publique [75].

C'est pour se mettre en harmonie avec ces raisons fondamentales que la révision a déplacé l'exclusion des méthodes de traitement thérapeutique ou chirurgical et des méthodes de diagnostic dans l'article 53 consacré aux « exceptions à la brevetabilité » dont il a formé dès lors l'alinéa c [75].

En revanche, il est important de noter que l'exclusion de la méthode de traitement thérapeutique ne concerne pas le produit pharmaceutique lui-même. L'article 54 (5) CBE spécifie que les substances ou compositions ne sont pas exclues de la brevetabilité pour toute utilisation spécifique dans une méthode visée à l'article 53 (c). De même, les procédés pour préparer ces substances ou compositions sont brevetables.

Pourtant, historiquement, les produits pharmaceutiques ont longtemps fait partie des exceptions à la brevetabilité dans de nombreux pays européens. En France par exemple, la brevetabilité des médicaments fut interdite le 5 juillet 1844 pour éviter que le monopole conféré par le brevet autorise des pratiques contraires à l'intérêt de la santé publique en matière d'exploitation et de prix. L'ordonnance du 4 février 1959 créa un brevet spécial de médicament assorti d'un régime de « licence obligatoire » destiné à combattre les effets abusifs du monopole conféré par ce brevet. Dans ce cadre, lorsque l'intérêt collectif l'exigeait, l'Etat avait le droit d'imposer au titulaire d'un tel brevet l'octroi de licences, ou bien des modifications des conditions d'exploitation. C'est la loi du 2 janvier 1968 qui a réintégré le médicament dans le régime de droit commun, mais assorti d'importantes particularités du fait des exigences de la santé publique [80].

Comme nous l'avons dit précédemment, la Convention sur le Brevet Européen n'exclut pas de la brevetabilité les substances ou compositions pour toute utilisation spécifique dans une méthode de diagnostic ou de traitement. Ainsi, il est possible de protéger des produits « en tant que tels », comme des protéines, séquences nucléiques, compositions les comprenant, vecteurs, cellules hôtes ou encore souches de micro-organismes. On a le droit de protéger les procédés de fabrication de ces substances ou compositions. Il est aussi possible de breveter l'utilisation d'une nouvelle substance, ou encore une nouvelle utilisation d'une substance déjà connue. Ceci bien sûr à condition que ces produits, procédés ou utilisations ne constituent pas des inventions contraires à l'ordre public et aux bonnes mœurs, qu'ils ne soient pas issus de la simple découverte d'un des éléments du corps humain, et qu'ils répondent aux conditions de brevetabilité requises.

2. Harmonisation des législations des états membres par la Directive 98/44/CE

C'est l'importance croissante des biotechnologies dans le développement industriel de la Communauté Economique Européenne qui est à l'origine de la Directive 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques.

La première version du texte, proposée en octobre 1988, a été longuement remaniée pour n'être finalement votée que dix ans plus tard, en juillet 1998, par le Parlement Européen. Cette Directive a pour but d'encourager les investissements dans le domaine des biotechnologies en harmonisant les législations – quelquefois très éloignées – de tous les états membres, de façon à dissiper les incertitudes, dues notamment à certaines exclusions de la brevetabilité.

La Directive pose, dans l'article 2, les définitions précises des termes importants.

La « matière biologique » y est définie comme étant une matière contenant des informations génétiques et qui est reproductible ou autoreproductible dans un système biologique. A titre d'exemple, la « matière biologique » comprend le corps humain et ses éléments (gènes, cellules souches embryonnaires, etc.), les micro-organismes, les végétaux et animaux.

Les « procédés microbiologiques » désignent tous procédés utilisant une matière microbiologique, comportant une intervention sur une matière microbiologique ou produisant une matière microbiologique. La Directive évoque par exemple les procédés d'obtention de végétaux et d'animaux, les procédés de clonage des êtres humains ou encore les procédés de modification de l'identité génétique des animaux [81].

La Directive 98/44/CE reprend, en préambule, les critères de brevetabilité définis par le droit des brevets : les inventions brevetables doivent être nouvelles, doivent impliquer une activité inventive et être susceptibles d'application industrielle. La Directive rappelle aussi que la simple découverte ne peut faire l'objet d'un brevet.

Elle indique cependant que les inventions restent brevetables « même lorsqu'elles portent sur un produit composé de matière biologique ou en contenant, ou sur un procédé permettant de produire (...) ou d'utiliser de la matière biologique ». Ainsi, même lorsqu'elle préexistait à l'état naturel, une matière biologique peut être l'objet d'une invention si elle a été produite à l'aide d'un procédé technique, ou encore si elle a été isolée de son environnement naturel. Un tel élément n'est pas exclu a priori de la brevetabilité puisqu'il est, par exemple, le résultat de procédés techniques qui l'ont identifié, purifié, caractérisé et multiplié en dehors du corps humain. Des techniques que l'Homme est capable de mettre en œuvre, contrairement à la Nature.

De même, si l'on peut montrer qu'une substance trouvée dans la nature produit un effet technique, elle peut être brevetable. Par exemple, si l'on découvre qu'un micro-organisme, qui existe à l'état naturel, produit un antibiotique, le micro-organisme lui-même peut aussi être brevetable comme étant un des aspects de l'invention. Y compris pour un élément du corps humain, ainsi que le précise l'article 5 qui stipule qu'un élément isolé du corps humain ou produit par un procédé technique peut constituer une invention brevetable. C'est pourquoi une séquence ou séquence partielle de gène peut être brevetée même si la structure de cet élément est identique à l'élément naturel. De même, un gène dont on découvre qu'il existe à l'état naturel peut-être brevetable si l'on révèle un effet technique, comme son utilisation dans la thérapie génique. D'ailleurs, l'article 5 indique que l'application industrielle de la séquence du gène doit être clairement exposée dans la demande [81]. Ainsi, une séquence de gène est brevetable même si sa structure est identique à celle d'un élément naturel ; en revanche, la portée du brevet est limitée à la fonction de la séquence d'ADN, telle qu'elle est indiquée dans les revendications lors du dépôt du brevet [82].

A contrario, la Directive indique aussi les inventions qui ne peuvent pas être protégées par brevet. Sont ainsi considérés comme non-brevetables les produits ou procédés suivants :

- les variétés végétales et les races animales (Art. 4),
- les procédés essentiellement biologiques, comme le croisement ou la sélection, qui sont des phénomènes naturels (Art. 4),
- Le corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, comme la séquence entière ou partielle d'un gène (Art. 5),
- Les inventions dont l'exploitation commerciale serait contraire à l'ordre public ou aux bonnes mœurs, telles que les procédés de clonage des êtres humains, les procédés de modification de l'identité génétique germinale de l'être humain, les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales. Dans le même cas, les procédés de modification de l'identité génétique des animaux de nature à provoquer chez eux des souffrances sans utilité médicale pour l'Homme ou l'animal, ainsi que les animaux issus de tels procédés (Art. 6). En revanche, cette exclusion ne touche pas la génération de modèles animaux pour l'étude de nouveaux produits visant à traiter des pathologies telles que le cancer, l'hépatite ou encore le SIDA [81] [83].

Pour résumer, selon la CBE et la Directive 98/44/CE, les produits naturels sont brevetables, à condition qu'ils ne découlent pas d'une simple découverte et qu'ils répondent aux critères de brevetabilité, à savoir la nouveauté, l'activité inventive et l'application industrielle. Ces deux textes autorisent ainsi la protection de biomarqueurs « en tant que tels ». Toutefois, ils excluent de la brevetabilité les méthodes concernant un diagnostic ainsi que les méthodes de traitement.

Etudions maintenant l'évolution des jurisprudences concernant des demandes de brevets liées à la biologie médicale. Nous verrons plus particulièrement les demandes liées aux méthodes de diagnostic (biomarqueurs de diagnostic), et celles liées à la classification de patients dans le cadre de la médecine stratifiée et des revendications de « deuxième application thérapeutique ».

3. Jurisprudences européennes

Dans cette partie, nous ferons un point sur l'évolution des jurisprudences européennes. Nous verrons, par l'étude de cas mettant en jeu des biomarqueurs diagnostics, l'évolution de la notion même de « méthode de diagnostic » et ce qu'elle désigne exactement aujourd'hui dans les brevets. Nous étudierons également quelques jurisprudences concernant les biomarqueurs mis en œuvre dans la médecine stratifiée : biomarqueurs compagnons ou biomarqueurs pour les revendications de deuxième application thérapeutique. Enfin, nous donnerons quelques exemples de formulations de revendications qui sont acceptables auprès des examinateurs de l'OEB.

Toutefois, avant de commencer cette étude, précisons que les décisions évoquées ci-dessous ont été prises par les chambres de recours technique (T) et par la Grande Chambre de recours (G). Bien qu'intégrées dans la structure organisationnelle de l'OEB, ces chambres sont indépendantes de l'Office pour leurs décisions. Actuellement, il existe 28 chambres de recours techniques auxquelles s'ajoutent la chambre de recours juridique, la « chambre de recours statuant en matière disciplinaire » et la Grande Chambre de recours. Les chambres de recours techniques et la chambre de recours juridique examinent les recours formés contre les décisions de la section de dépôt, des divisions d'examen, des divisions d'opposition, et de la division juridique de l'Office. La Grande Chambre de recours peut être saisie par une chambre de recours ou par le Président de l'Office, afin d'assurer une application uniforme du droit ou si une question de droit d'importance fondamentale se pose [84].

a) **Biomarqueurs et méthodes de diagnostic**

Dans son article traitant de la brevetabilité des traitements thérapeutiques, Kian Tawadjoh décrit le diagnostic comme schématiquement formé de trois étapes : l'obtention de données concernant le patient, la comparaison de celles-ci avec les normes de référence, leur attribution à une maladie. Les éléments détectés ou mesurés chez le patient sont des biomarqueurs de diagnostic [75].

Il est important de faire le distinguo entre les méthodes de diagnostic pratiquées *in vitro* et celles pratiquées directement sur le corps humain. Seules ces dernières sont exclues de la brevetabilité par la CBE.

Les méthodes de diagnostic ont fait l'objet de nombreuses décisions [85]. Certaines, aujourd'hui dépassées, préconisaient de tenir compte de la mise en œuvre de la méthode. Ainsi, les décisions T 385/86 (BRUKER) et T 655/92 précisait que des méthodes dont aucune étape ne nécessitait la présence ou la surveillance d'un médecin étaient brevetables. Etudions ces décisions afin de comprendre sur quels motifs se basaient les chambres pour parvenir à ces conclusions [86] [87].

La décision BRUKER T 385/86, rendue le 25 septembre 1987 par la Chambre de recours technique, concerne le brevet EP0095124. Celui-ci porte sur une méthode de détermination non invasive d'états chimiques et/ou physiques à l'intérieur du corps humain ou animal entier, intact et vivant, utilisant la résonance magnétique pour la détermination de températures au sein des régions choisies [88].

La Chambre a considéré qu'aucune des étapes de la séquence pour laquelle la protection était recherchée n'avait le caractère d'une activité de diagnostic, d'un traitement médical ou d'une quelconque mesure nécessitant pour son exécution l'intervention d'un médecin. Par conséquent, le procédé revendiqué dans le brevet ne définissait non pas une méthode de diagnostic, mais une méthode de mesure technique pouvant être exécutée par un technicien, de façon à offrir au médecin une base de travail pour son activité de diagnostic ultérieure. La Chambre a donc jugé cette méthode brevetable [86].

La décision T 655/92 rendue dix ans plus tard, le 11 février 1997, par la Chambre de recours technique, concerne le brevet EP0166755. Il porte sur une technique d'imagerie RMN *in vivo* qui utilise des agents de contraste. La méthode est caractérisée par l'administration parentérale (intraveineuse) d'un agent de contraste : le Dextran magnétite, aussi appelé Imferon [89].

La Chambre a considéré que cette méthode, du fait de sa nature invasive et des risques liés à l'administration de l'Imferon, impliquait la présence de personnel médical pour la détection (diagnostic) de toute réaction indésirable, et l'entreprise, si nécessaire, de mesures pour maîtriser ou minimiser les effets secondaires apparents. Du fait de cette présence obligatoire de personnel médical, la Chambre a considéré que cette méthode était une méthode de diagnostic et qu'elle était, par conséquent, non brevetable [87].

Cependant, les décisions plus récentes ne font plus cette distinction et s'attachent exclusivement à la nature de la méthode sans tenir compte de sa mise en œuvre.

Dans la décision BRUCKER T 385/86 évoquée plus haut, la notion de méthode de diagnostic a fait l'objet d'une précision importante. La Chambre a considéré que les méthodes de diagnostic pratiquées sur le corps humain et permettant directement de prendre une décision au sujet du traitement médical étaient exclues de la brevetabilité. En l'espèce, cette méthode, qui permet la mesure de températures grâce à l'utilisation de rayons magnétiques, fournit des résultats intermédiaires, ce que la Chambre ne considère pas comme une méthode de diagnostic car elle ne permet pas à elle seule d'identifier la maladie.

Toutefois, la décision CYGNUS T 964/99 du 29 juin 2001 a donné une interprétation différente de la notion de diagnostic [90]. Cette décision concerne la demande EP0766577 portant sur une méthode d'échantillonnage d'une substance du corps humain et de l'analyse de cette concentration. Plus précisément, c'est le glucose qui est échantillonné par extraction transdermique au moyen d'électrodes non-invasives pour être ensuite dosé. Cette méthode repose sur la constatation que le niveau de glucose sous la peau correspond au niveau de glucose dans le sang [91].

La Chambre de recours technique a estimé que l'échantillonnage d'une substance corporelle à des fins d'examen médical constituait une activité de diagnostic fondamentale, quel que soit le moyen technique utilisé : courant iontophorétique pour faire passer une substance à travers la peau (comme dans l'invention en question), seringue pour effectuer une prise de sang, spatule pour faire un prélèvement ou un frottis... La Chambre a considéré l'étape consistant à extraire une substance corporelle à des fins de diagnostic comme une étape essentielle ayant elle-même valeur de diagnostic, et que cette opération était une activité de diagnostic élémentaire. Par conséquent, elle a conclu que la méthode revendiquée était une méthode de diagnostic au sens de l'article 52(4) CBE, donc non brevetable.

Dans cette décision, la Chambre estime qu'il suffit d'une seule étape d'échantillonnage en vue d'un diagnostic pour que la méthode soit exclue de la brevetabilité. Comme cette dernière décision était tout à fait différente de celle de la décision BRUCKER, le Président de l'OEB a saisi la Grande Chambre de recours. La décision G1/04 qu'elle a rendue par la Grande Chambre est très importante et compare les décisions BRUCKER et CYGNUS [92].

En s'appuyant sur les jurisprudences antérieures et sur les observations de tiers, la Grande Chambre examine si on ne doit considérer comme méthodes de diagnostic que les méthodes comprenant toutes les étapes dont l'exécution est nécessaire à l'établissement d'un diagnostic médical : recueil des données pertinentes lors de l'investigation, comparaison avec des valeurs normales, constatation d'un écart significatif, attribution de cet écart à un tableau clinique. Ou bien si les procédés ne comportant qu'une seule de ces étapes peuvent entrer dans la catégorie des méthodes de diagnostic. La Grande Chambre se pose deux autres questions. La première : suffit-il qu'une méthode requière la présence d'un médecin pour être une méthode de diagnostic ? La seconde : dans le cas d'une méthode à plusieurs étapes, suffit-il qu'une d'entre-elles soit appliquée au contact direct du corps pour lui conférer les caractères d'une méthode de diagnostic ?

La Grande Chambre de recours insiste, dans un premier temps, sur le fait que l'exclusion des méthodes de diagnostic prévue à l'article 52 (4) et fondée sur un défaut fictif d'application industrielle dans la version de 1973 de la CBE, résulte en réalité de précautions éthiques et de santé publique : ne pas entraver les praticiens, médecins ou vétérinaires dans l'exercice de leurs fonctions. Ces professionnels doivent être libres d'exécuter n'importe quelle étape en vue d'un diagnostic, sans s'inquiéter de contrefaire un brevet.

La Grande Chambre de recours remarque ensuite que la jurisprudence constante de l'OEB maintient qu'une méthode de diagnostic comporte nécessairement une série d'étapes, incluant notamment :

- la collecte de données (biomarqueurs),
- la comparaison avec des valeurs standard,
- le repérage d'un écart significatif (symptôme) par rapport aux valeurs standard,
- l'attribution de cet écart à un état clinique particulier (phase de décision déductive).

Par définition, une revendication indépendante doit être complète, c'est à dire qu'elle doit comporter tous les éléments essentiels de l'invention ; en l'occurrence, les étapes nécessaires au diagnostic. La Grande Chambre estime donc qu'une revendication ne peut être considérée comme méthode de diagnostic que si elle comporte toutes ces étapes, y compris les étapes purement intellectuelles : la phase de comparaison et la phase de déduction. Autrement dit, une méthode ne comportant pas toutes ces étapes ne peut pas être considérée comme une méthode de diagnostic.

De plus, la Chambre indique que pour qu'une méthode puisse être qualifiée de méthode de diagnostic, il faut que toutes les étapes techniques contenues dans la revendication soient exécutées sur le corps humain ou animal. Cette restriction ne s'applique pas aux étapes de comparaison et de décision par déduction, qui ne sont que des étapes purement intellectuelles de la méthode de diagnostic.

Enfin, selon la Grande Chambre, le fait de déterminer si une méthode est ou non une méthode de diagnostic ne doit pas dépendre de la qualification de la personne impliquée, autrement dit de son état de praticien, médecin, vétérinaire ou technicien.

L'exclusion de la brevetabilité des méthodes de diagnostic telle que déterminée par la Grande Chambre dans la décision G1/04 reste donc très limitée. Ainsi, actuellement en Europe, toute méthode destinée à établir un diagnostic et comportant des étapes techniques, même exécutées sur le corps humain ou animal, reste brevetable, dans la mesure où la revendication ne contient pas toutes les étapes du diagnostic.

En l'espèce, une méthode de diagnostic qui utilise des biomarqueurs peut être brevetable si elle ne contient pas toutes les étapes de diagnostic.

b) Biomarqueurs et stratification des patients

On a de plus en plus recours à la classification des patients, notamment dans la médecine stratifiée. Evoquée plus haut, cette dernière vise à classer les patients dans plusieurs groupes selon le bénéfice global qu'ils tireront d'un traitement donné.

Dans cette discipline, les biomarqueurs jouent un rôle primordial. Pour rappel, au cours des programmes de développement d'un médicament, la présence de biomarqueurs spécifiques chez les patients peut être prédictive de certains effets d'un traitement :

- La prédiction d'une réponse thérapeutique : identification des patients susceptibles de tirer bénéfice d'un traitement (ex : chez les patientes souffrant d'un cancer du sein, celles sur-exprimant le biomarqueur qu'est le gène HER2 ont le plus de chances de répondre au trastuzumab)
- L'exclusion des patients à haut risque : identification des patients susceptibles de développer des effets indésirables à un traitement. On peut ainsi leur éviter ces effets en ne leur administrant pas le traitement (ex : les patients HLA B*5701 sont hypersensibles à l'Abacavir, un traitement anti-rétroviral).
- Une meilleure connaissance d'une pathologie, ou de son pronostic : identification de patients ayant un sous-type particulier de pathologie (ex : surexpression du gène HER2 dans certains cancers du sein).

Une revendication de prédiction d'une réponse thérapeutique peut être rédigée de la sorte :

« Méthode pour prédire si un patient souffrant d'une pathologie Y répondra au traitement avec un composé X par la détermination de son marqueur génétique Z ».

Dans les brevets, la stratification des patients se révèle très utile pour les revendications de type « deuxième application thérapeutique ». Car si certaines demandes de brevets portent sur un traitement déjà connu, mais dont la nouveauté réside dans la pathologie traitée, dans un effet technique différent, dans un nouveau régime ou dans un nouveau mode d'administration, il est également possible de dégager une nouveauté en rapport avec la définition d'un sous-groupe de sujets recevant le traitement. Ceux-ci peuvent être sélectionnés au moyen de

biomarqueurs. D'après la décision G5/83 du 5 décembre 1984, la Grande Chambre a décrété qu'un brevet européen pouvait être délivré sur la base de revendications portant sur l'application d'un produit ou d'une composition pour une utilisation thérapeutique nouvelle et inventive [93].

En matière de stratification, la question qui se pose à l'Examinateur est : « Ce sous-groupe de patients est-il nouveau ? ». Voyons plusieurs jurisprudences sur ce sujet [85].

Premier cas : une nouvelle application d'un vaccin contre la maladie d'Aujeszky.

La maladie d'Aujeszky est due à un virus de type Herpes dont le porc adulte est le réservoir animal. Elle touche les suidés, domestiques et sauvages, les ruminants, voire les carnivores. L'application thérapeutique d'un vaccin obtenu à partir du virus d'Aujeszky vivant atténué était connue dans l'art antérieur pour le traitement d'une classe particulière d'animaux : les porcs séronégatifs.

Dans la décision T19/86 datant du 15 octobre 1987, la Chambre déclare brevetable l'application de ce vaccin à un groupe nouveau et différent : des porcs séropositifs, bénéficiant d'une immunité congénitale provisoire. En effet, la Chambre considère que cette application dirigée vers un nouveau groupe de population est de ce fait nouvelle et inventive, et constitue une deuxième application thérapeutique brevetable. Ici, les biomarqueurs utilisés sont les anticorps maternels : leur présence ou leur absence permettent de distinguer les deux groupes spécifiques de porcs [94].

Deuxième cas, l'utilisation d'adénosine pour la préparation d'un test diagnostique permettant de détecter la présence de maladies cardiovasculaires ou d'évaluer leur sévérité chez des personnes « incapables de s'exercer convenablement ».

Dans sa décision T233/96, La Chambre décrète que la définition d'un tel groupe est vague, trop générale et basée sur une notion subjective [95]. Ce groupe peut en effet contenir des personnes saines et d'autres critiques sur le plan pathologique. La Chambre maintient de surcroît qu'il n'existe pas de relation fonctionnelle entre l'incapacité d'une personne à s'exercer convenablement et l'effet pharmacologique de l'administration d'adénosine pour le diagnostic de maladies cardiovasculaires. La définition de ce nouveau groupe ne permet donc pas à la demande de se distinguer de l'art antérieur. Et celle-ci est décrétée non inventive et non brevetable.

Mais cette décision fait date en ce qu'elle établit un test d'évaluation de la nouveauté de ce type de revendication. Il comprend deux conditions auxquelles doit répondre l'invention.

- Le nouveau groupe de population à qui est administré le traitement se distingue clairement sur le plan physiologique ou pathologique du groupe connu dans l'art antérieur pour recevoir ce traitement. Ces deux groupes ne doivent pas se chevaucher.
- Il existe une relation fonctionnelle entre la particularité physiologique ou pathologique du nouveau groupe sélectionné et l'effet thérapeutique obtenu.

Notre troisième cas s'intéresse à un brevet ayant pour objet un traitement de combinaison pour l'hépatite C. Plus précisément, la première revendication du brevet EP0956861 concerne l'utilisation de ribavirine pour la production d'une composition pharmaceutique, utilisée en association avec une quantité suffisante d'interféron alpha pour traiter un patient souffrant d'hépatite C chronique. Cette revendication indique également que le patient n'a jamais reçu de traitement antiviral, qu'il est infecté par le virus HCV de génotype 1, que son taux de virémie dépasse les deux millions de copies par mL de sérum, et que le traitement est administré pendant 40 à 50 semaines [96].

Dans sa décision T1399/04 du 25 octobre 2006, la Chambre de recours étudie les arguments d'un opposant [97]. Celui-ci invoque un défaut de nouveauté du fait d'un usage antérieur public. Il s'appuie sur la déclaration d'un médecin qui affirmait avoir traité, entre le 31 mai 1996 et mars 2000, un patient souffrant d'HCV chronique de génotype 1 et qui, lors de son premier traitement par combinaison de ribavirine et d'interféron le 31 mai 1996, présentait une charge virale de 24 millions de copies par mL de sérum.

La Chambre répond que ce patient a reçu le traitement pendant environ 200 semaines alors que le brevet indique que le traitement doit être administré pendant 40 à 50 semaines. Cette utilisation antérieure n'est donc pas considérée comme destructrice de nouveauté.

Elle souligne de surcroît qu'aucun autre des documents cités par les opposants ne décrit des patients présentant l'ensemble des caractéristiques contenues dans la première revendication. Ainsi, comme le groupe de patients défini dans les revendications de cette demande se distingue par ses caractéristiques physiologiques et pathologiques, la Chambre considère que les revendications portent sur une nouvelle application thérapeutique, et rejette l'opposition.

Notre quatrième cas, la décision T0108/09 du 14 février 2013, concerne l'utilisation de fulvestrant, un antagoniste compétitif des récepteurs à estrogènes, dans la préparation d'un médicament pour le traitement d'un patient atteint d'un cancer du sein et en échec de traitement alliant du tamoxifène à un inhibiteur de l'aromatase [98].

Dans la description du brevet figurent les différents critères d'inclusion des patients. Certains de ces critères peuvent être définis via des biomarqueurs. Par exemple, les patients doivent avoir au moins 10% de leurs cellules tumorales qui expriment des récepteurs à estrogènes ou à progestérone.

Ce brevet fait l'objet d'une opposition : les tiers citent un document de l'art antérieur qui décrit l'utilisation du fulvestrant comme traitement de seconde ligne dans le cancer du sein après résistance au tamoxifène, ainsi qu'un autre document qui décrit des cas présentant *de novo* une résistance aux inhibiteurs de l'aromatase. Plus particulièrement, une question se pose : parmi les patients du document 1, certains sont-ils double-résistants tamoxifène et aux inhibiteurs de l'aromatase ?

Or, après examen du document, il s'avère que les tumeurs décrites dans le document 1 ne sont résistantes qu'au tamoxifène. La Chambre considère donc que la double résistance peut être assimilée à un nouveau type de tumeur, et maintient le brevet.

On voit que la tendance européenne est de considérer de manière assez stricte la nouveauté de revendications ayant pour objet le traitement d'un groupe spécifique de patients. Dans le cas où un biomarqueur est utilisé pour distinguer un groupe particulier de patients, l'OEB favorise deux manières précises de rédiger les revendications :

La première pourrait se résumer de la sorte :

« Composé X destiné à être utilisé dans le traitement de la pathologie Y chez un patient ayant un biomarqueur A ».

La seconde :

« Composé X destiné à être utilisé dans le traitement de la pathologie Y chez un patient, cette utilisation comprenant :

- le dosage d'un échantillon sanguin du patient pour déterminer s'il possède le biomarqueur A,
- l'administration de la quantité thérapeutique efficace du composé X si le biomarqueur est présent ».

L'OEB a toutefois indiqué que la division d'examen acceptait en principe les revendications construites de la manière suivante :

« Composé X destiné à être utilisé dans le traitement de la pathologie Y chez un patient, cette utilisation comprenant :

- le dosage d'un échantillon sanguin du patient,
- la détermination de la présence du biomarqueur A chez ce patient,
- l'administration, si le biomarqueur est présent, de la quantité thérapeutique efficace du composé X ».

Quand le composé X est nouveau, il est bien entendu plus facile de démontrer la nouveauté du traitement. Mais si X est déjà connu, le brevet doit montrer la nouveauté de son utilisation dans le traitement de la pathologie Y. Cette nouveauté est établie si le biomarqueur A n'est pas connu dans l'art antérieur, ou si A est connu mais que la corrélation entre sa présence et l'efficacité thérapeutique du composé X ne l'est pas.

Toutefois, s'il est établi que le biomarqueur A se retrouve dans une proportion significative de la population, l'OEB considère qu'au moins un patient possédant ce biomarqueur a déjà été traité par le composé X : ainsi, la revendication est anticipée.

Dans tous les cas, la nouveauté de ce type de revendications réside dans le fait que le déposant peut fournir les preuves qu'il y a un lien entre la présence ou l'absence du biomarqueur (statut physiologique ou pathologique) et l'amélioration qu'apporte le traitement.

Au rang de ces preuves recherchées par l'OEB, il y a la sécurité (le composé X entraîne moins d'effets secondaires chez les patients du sous-groupe déterminé que sur le reste de la population) et l'efficacité (le composé X est plus efficace chez les patients du sous-groupe déterminé que sur le reste de la population, ce qui peut se traduire par l'administration de doses moins élevées, des traitements moins longs, etc.).

Résumons. La brevetabilité des biomarqueurs en Europe est encadrée par la Convention sur le Brevet Européen ainsi que par la Directive 98/44/CE. Les biomarqueurs sont brevetables « en tant que tels » sous certaines conditions : ils ne doivent pas être le résultat d'une simple découverte et ils doivent répondre aux critères de brevetabilité : nouveauté, activité inventive et application industrielle. Les méthodes concernant le traitement et le diagnostic sont exclues de la brevetabilité selon ces textes mais comme nous l'avons vu en étudiant les jurisprudences, en réalité, l'exclusion des méthodes de diagnostic est très limitée. Ainsi, des biomarqueurs peuvent être brevetés via une méthode de diagnostic si cette dernière ne contient pas toutes les étapes de diagnostic. De même, les biomarqueurs peuvent être protégés dans le cadre de la médecine stratifiée, pour pouvoir définir des groupes de patients (réponse bénéfique ou nocive à un traitement particulier, sévérité d'une pathologie, etc.). Les biomarqueurs sont également brevetables via des revendications de type « deuxième application thérapeutique » dans le cas de traitements déjà connus, mais appliqués à un nouveau sous-groupe de sujets.

Alors que la situation concernant la brevetabilité des biomarqueurs est plutôt stable en Europe, il est loin d'en être de même aux Etats-Unis. Nous allons rappeler le cadre donné par les textes américains, et surtout, nous détaillerons certaines jurisprudences essentielles afin de comprendre comment, en quelques décennies, la situation aux Etats-Unis a été bouleversée.

B. Aux Etats-Unis

De l'autre côté de l'Atlantique, suite à diverses jurisprudences récentes, les pratiques concernant la brevetabilité de la matière biologique sont très différentes de celles exercées en Europe [99]. A ce stade, il est important de rappeler la divergence importante qui existe entre les droits européen et américain.

Le droit européen dérive du droit romain : la règle de droit y est édictée par le législateur. Le juge doit l'appliquer pour statuer sur le cas qui lui est soumis. Même s'il garde une marge d'interprétation, elle reste limitée.

Le droit américain, lui, relève d'une autre famille : celle du droit anglo-saxon. Dans ce modèle, le juge examine les faits particuliers de la cause qui lui est soumise et recherche non pas la règle de droit qui s'applique, mais les décisions antérieures rendues dans des causes similaires. C'est ce qu'on appelle la règle de l'autorité des précédents. La première source du droit anglo-saxon est donc judiciaire et non législative ; aux Etats-Unis, la jurisprudence joue un rôle prépondérant.

1. L'ère du « tout brevetable »

Historiquement, dans le domaine médical ou celui des biotechnologies, les Américains ont longtemps fait figure de pionniers en reconnaissant les premiers la brevetabilité du vivant (voir ci-dessous *Diamond v. Chakrabarty* [100]).

Comme mentionné plus haut, la loi américaine définit des catégories d'inventions brevetables à l'article 35 U.S.C. 101, qui sont les procédés, les machines, les articles manufacturés et les compositions de matière. Cette dernière classe est très large puisqu'elle recouvre les produits chimiques, les produits de la nature, les micro-organismes, etc.

De surcroît, les termes utilisés sont assez vagues, si bien que l'article est source de nombreux débats. Toutefois, bien qu'il ne le mentionne pas explicitement, les différentes cours sont tenues de respecter trois types d'exclusions fondamentales : ni les lois de la nature, ni les phénomènes physiques, ni les idées abstraites ne sont éligibles à la protection par brevet. Le but de ces exceptions est d'empêcher à un inventeur de s'approprier des découvertes qui sont des manifestations de la nature et qui, par conséquent, doivent rester accessibles à toute personne [74].

A la fin des années 70 s'est posé le problème de la brevetabilité des organismes vivants. En particulier celle des micro-organismes. L'une des décisions les plus importantes dans ce domaine est l'arrêt rendu par la Cour Suprême dans l'affaire *Diamond v. Chakrabarty* en 1980.

Le Pr. Chakrabarty, un microbiologiste indo-américain, dépose en 1972 une demande de brevet américain (demande US 06/334,519) portant sur une nouvelle bactérie capable de dégrader le pétrole [101]. Au moment du dépôt de la demande, la faculté qu'ont certaines bactéries naturelles à décomposer le pétrole, et l'application de cette propriété au traitement des pollutions par hydrocarbures, font partie de l'état de la technique. Et comme les bactéries sont connues pour ne dégrader que les composants du pétrole avec lesquels chacune a une affinité sélective, on utilise des mélanges de bactéries pour augmenter l'efficacité du processus de dégradation. Partant du constat que la faculté d'une bactérie à éliminer un hydrocarbure lui est conférée par ses plasmides, Chakrabarty a l'idée de transférer dans une seule bactérie (*Pseudomonas*) quatre différents plasmides capables de dégrader quatre composants du pétrole. *Pseudomonas*, qui à l'état naturel est dépourvue de cette propriété, peut alors dégrader efficacement et rapidement le pétrole [102].

Les revendications de la demande de brevet couvrent trois objets différents : la bactérie, son procédé de production, et l'inoculum, constitué par un matériau support et contenant les bactéries en question. L'Examineur de l'Office américain des brevets accorde les revendications portant sur le procédé de production et sur l'inoculum, mais refuse les revendications protégeant la bactérie. Le motif de rejet est double :

- les micro-organismes sont des produits de la nature,
- un corps vivant ne constitue pas un objet brevetable au sens de l'article 35 U.S.C. 101.

Suite à cette décision, Chakrabarty interjette appel auprès de la Chambre d'appel de l'Office américain des brevets en 1974. Laquelle, deux années plus tard, confirme le second motif de rejet.

Mais en 1978, suite à un nouvel appel, la Cour d'Appel pour le Circuit Fédéral (CAFC) renverse cette décision de rejet en faisant valoir que le caractère vivant des micro-organismes est sans signification à l'égard de la loi sur les brevets. L'Office américain des brevets saisit alors la Cour Suprême.

En 1980, les juges de la plus haute juridiction américaine donnent raison à la CAFC. Ils arrêtent, à cinq contre quatre, que matière inerte et matière vivante ne sont que deux aspects d'une même Nature que l'Homme peut transformer par son génie inventif. Et que, par conséquent, le caractère vivant n'est pas significatif à l'égard des critères de brevetabilité. Ainsi, une bactérie modifiée par l'Homme est brevetable en tant qu'objet manufacturé ou composition de matière. Une analyse que la Cour élargit en déclarant qu'est brevetable « toute chose réalisée par l'Homme sous notre soleil », à condition toutefois qu'elle réponde aux autres conditions de brevetabilité énoncées dans le titre 35 U.S.C. Cette décision allait faire date [102] [103].

2. Revirement de situation et durcissement des pratiques

L'arrêt de 1980 ouvrait une ère extrêmement permissive pour les demandes concernant le vivant, y compris celles protégeant des biomarqueurs dans leurs diverses applications. Elle durerait trois décennies. Jusqu'à ce que deux jurisprudences, Myriad et Mayo/Prometheus, bouleversent complètement la situation et entraînent un durcissement des pratiques.

Nous détaillerons chronologiquement ces deux jurisprudences afin de comprendre pourquoi, aux Etats-Unis, la situation est aujourd'hui si compliquée pour l'industrie pharmaceutique et biotechnologique.

a) 2010, décision dans le domaine des gènes : l'affaire Myriad

Durant les dernières décennies, plusieurs équipes de chercheurs se sont intéressées à l'identification de gènes liés à des pathologies, et notamment aux cancers. Aux Etats-Unis, une course s'engage à la fin des années 80 pour l'identification de gènes liés au cancer du sein. En décembre 1990, un groupe de chercheurs annonce qu'il aurait localisé, sur le chromosome 17, un gène qui serait lié à une prédisposition à développer le cancer du sein : le gène BRCA1. En juillet 1991, une autre équipe confirme ces résultats, et ajoute que ce gène serait également lié au cancer de l'ovaire. En 1991, une troisième équipe crée la société Myriad dans le but d'obtenir les fonds nécessaires pour séquencer ce gène. En juin 1994, celle-ci dépose une demande de brevet portant sur BRCA1 et ses mutations. Le 7 octobre, l'équipe publie ses résultats. L'année suivante, Myriad dépose d'autres demandes couvrant BRCA1 et les tests diagnostic associés.

En septembre 1994, d'autres chercheurs ont détecté un second gène lié au cancer du sein, sur le chromosome 13 cette fois : BRCA2. Myriad le séquence entièrement et dépose deux nouveaux brevets. Le premier en 1996 sur le gène, ses mutations et son usage pour le diagnostic. Le deuxième en 1998 sur les méthodes de détection de ses mutations. Aux Etats-Unis, l'USPTO délivre les neuf brevets que Myriad possède sur BRCA1 et BRCA2, lui permettant ainsi de contrôler l'utilisation des tests de diagnostic basés sur ces gènes. Ces brevets ont été également délivrés en Europe [104].

Mais en 2009, plusieurs associations émanant de la société civile, dont *l'Association For Molecular Pathology*, *l'American Civil Liberties Union Foundation* et la *Public Patent Foundation* engagent des poursuites contre l'USPTO auprès du tribunal fédéral du district sud de New York. Elles requièrent la révocation des brevets Myriad concernant les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 [105].

La décision américaine sur cette affaire, rendue en 2010, fait le constat de l'invalidité des revendications portant sur de l'ADN isolé (« pas fondamentalement différent de l'ADN natif »), pour défaut d'utilité selon 35 U.S.C. §101. Remettant ainsi en cause trois décennies de pratique de USPTO. Cette décision fait l'objet d'un appel.

En juillet 2011, la CAFC soutient au contraire que les gènes revendiqués dans leur état isolé et purifié sont brevetables, dans la mesure où ils résultent de l'intervention humaine. La pratique ininterrompue de l'USPTO de délivrer des brevets comprenant des revendications concernant des séquences d'ADN isolé est confirmée par cette décision [105].

b) 2012, décision dans le domaine du diagnostic compagnon : Mayo v. Prometheus

Prometheus Laboratories, une société pharmaceutique spécialisée dans le diagnostic, était titulaire d'une licence exclusive pour les deux brevets objets du litige : US6355623 et US6680302 [106] [107]. Détenus par l'hôpital Sainte Justine de Montréal, ils portaient en substance sur une méthode d'optimisation du traitement d'un patient atteint d'une affection immunitaire du système gastro-intestinal, comme la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse. Plus précisément, le procédé protégé par ces brevets enseignait au personnel médical d'administrer au patient de la thiopurine (6-thioguanine), avant de procéder à la mesure des métabolites dans son sang. Les chercheurs avaient calculé le dosage sanguin optimal de cette drogue pour obtenir le meilleur effet thérapeutique tout en minimisant les risques d'overdose et de toxicité. Egalement basé sur ce ratio, le dernier aspect de l'invention portait sur l'ajustement de la quantité de thiopurines administrées ultérieurement au patient [74].

A cette époque, les thiopurines étaient connues pour le traitement de désordres gastro-intestinaux, comme les colites ulcéreuses ou la maladie de Crohn. Avant que la méthode en question ne fasse l'objet d'une demande de brevet, les chercheurs connaissaient déjà le lien entre la quantité de thiopurine administrée et celle de métabolites dosés dans le sang. Toutefois, aucun test précis n'avait été établi pour évaluer cette corrélation ou pour déterminer l'efficacité de ce traitement [108].

Mayo Collaborative Service, un laboratoire spécialisé dans le diagnostic, achetait et utilisait les tests Prometheus. Mais en juin 2004, Mayo annonce sa volonté de commercialiser dorénavant son propre test, basé, celui-ci aussi, sur le dosage de thiopurine. Le laboratoire américain met fin à ses relations avec Prometheus, qui décide alors de poursuivre son concurrent au motif qu'il contrefait ses tests de diagnostic [109] [74].

La méthode revendiquée par les « brevets Prometheus » US6355623 et US6680302 comprend les étapes suivantes :

- i) administrer un médicament procurant de la 6-thioguanine à une personne atteinte de l'affection gastro-intestinale,
- ii) déterminer le niveau de 6-thioguanine chez ce patient où :
 - un niveau de 6-thioguanine inférieur à un premier seuil signifie le besoin d'augmenter la dose de médicament pour une nouvelle administration
 - un niveau de 6-thioguanine supérieur à un second seuil signifie le besoin de diminuer la dose de médicament pour une nouvelle administration.

Le tribunal de district fédéral de Californie déclare alors que les tests de Mayo contrefont effectivement ceux de Prometheus, mais que ceux-ci ne sont pas brevetables. Il estime en effet que la méthode de diagnostic objet des brevets en instance – la simple corrélation entre les niveaux de thiopurine et leurs effets thérapeutiques – consiste en une loi de la nature [74].

Prometheus fait appel en septembre 2009 auprès de la Cour d'Appel pour le Circuit Fédéral. La CAFC renverse la décision du tribunal de district et déclare que les revendications sont brevetables selon le test « machine et transformation » (*Bilski v. Kappos*) : elle estime en effet que l'étape d'administration d'une certaine quantité de thiopurines en fonction des niveaux de métabolites chez le patient n'est pas une simple corrélation, mais bien est une méthode de traitement conduisant à une transformation physique [109].

Cette fois, c'est Mayo qui fait appel auprès de la Cour Suprême. En mars 2012, ses juges renversent la décision de ceux de la CAFC. En effet, ils considèrent la méthode non brevetable, car consistant uniquement en l'énonciation d'une loi de la nature. Plus spécifiquement, la Cour déclare que la méthode décrit le rapport entre la concentration de certains métabolites dans le sang et la probabilité qu'une dose de thiopurines se révèle inefficace ou délétère. Pour la Cour, le concept inventif consiste en une loi de la nature, puisque l'Homme n'influe en rien sur la manière dont le corps interagit avec ce composé : ce concept n'est donc pas brevetable. De surcroît, après analyse du reste de la revendication, la Cour déclare que l'étape d'administration d'un traitement connu pour une pathologie connue n'ajoute pas « significativement plus que la loi de la nature » [110].

En d'autres termes, la Cour Suprême s'aligne sur les conclusions du tribunal de District fédéral de Californie et résume l'invention en l'information de l'existence d'une loi naturelle, toutes les autres étapes faisant partie de routines bien connues et conventionnelles, qui, combinées, n'apportent pas d'éléments significativement différents de la somme de ces étapes prises séparément [111].

Le lendemain de cette décision, l'USPTO informe les examinateurs américains de la nouvelle interprétation de l'article 35 U.S.C. 101, afin qu'ils prennent en compte dans leurs pratiques l'exclusion de la brevetabilité des « lois naturelles ».

La décision Mayo/Prometheus se situe dans un contexte de contentieux générés par des brevets susceptibles d'affecter les intérêts de la société américaine en matière de santé publique. Elle stipule que lorsque l'invention consiste à mettre en évidence un phénomène naturel, le simple fait d'appliquer ce phénomène naturel à une méthode usuelle de diagnostic – prélever un échantillon et l'analyser pour confronter son résultat à la règle établie pour le phénomène naturel – ne suffit pas à identifier une invention utile au sens de l'article 101 de la loi américaine sur les brevets.

Ainsi, les méthodes de diagnostic ou méthodes de diagnostic compagnon basées sur des observations de phénomènes naturels simples associés à une pathologie particulière deviennent difficiles à protéger aux USA [112].

c) 2013, revirement à propos des gènes : la révision de l'affaire Myriad

Saisissant l'occasion de sa décision dans l'affaire Mayo/Prometheus, la Cour Suprême demande au Circuit Fédéral de revoir l'affaire Myriad. Mais après réexamen, en août 2012, les trois juges du Circuit Fédéral confirment la décision qu'ils avaient eux-mêmes rendue un an auparavant : l'ADN isolé constitue un objet brevetable au sens de 35 U.S.C. §101. Ils motivent cette décision par le fait que les molécules d'ADN isolé ne se trouvent pas, en tant que telles, dans la nature, qu'elles sont le résultat d'une intervention humaine et qu'elles ont une identité et une structure chimique spécifiques [113].

La Cour Suprême accepte, en novembre 2012, de se pencher sur la question centrale que pose cette affaire : les gènes humains sont-ils brevetables ? Et plus particulièrement, les brevets Myriad revendiquent-ils des compositions « nouvelles et utiles » selon l'article 35 U.S.C. 101, ou uniquement des composés et phénomènes naturels ?

Elle rend sa décision le 13 juin 2013. Après avoir étudié les différents cas de brevetabilité des gènes, le juge Thomas trouve un équilibre entre le principe longtemps appliqué disant que « toute découverte ou phénomène naturel ne sont pas brevetables », et le fait que toute invention, à un certain niveau, est l'expression de lois de la nature, de phénomènes naturels et d'idées abstraites. Il parvient à concilier ces deux notions en faisant la distinction entre l'ADN génomique et l'ADN complémentaire (ADNc).

Contrairement aux conclusions de la CAFC en 2012, la Cour Suprême considère que les séquences d'ADN isolé ne peuvent pas faire l'objet d'un brevet, car elles ne sont pas significativement différentes des séquences retrouvées dans la nature. Bien que la Cour Suprême reconnaisse l'effort de Myriad pour la localisation précise des gènes BRCA, elle indique que ça n'est pas suffisant pour rendre brevetables des revendications portant sur ces gènes [114].

En revanche, elle souligne que l'ADNc est artificiellement synthétisé à partir d'un ARN messager, et qu'à la différence de l'ADN génomique, l'ADNc ne contient pas les introns non-codants, ce qui en fait un produit différent des produits de la nature [113].

L'ADN complémentaire est donc brevetable selon la Cour, à condition toutefois que la longueur du brin soit suffisante. En effet, un brin d'ADNc très court pourrait être identique à son brin natif qui serait dépourvu d'introns : cette identité le rendrait non brevetable.

Suite à cette décision, l'USPTO émet un Mémoire à l'attention des examinateurs américains, indiquant que les revendications portant sur une séquence ou un fragment de séquence (isolée ou non) d'acides nucléiques naturels devaient être rejetées pour défaut d'utilité selon 35 U.S.C. 101 [115].

Toutefois, dans cette décision, la Cour Suprême ne s'est positionnée que sur les séquences isolées d'ADN, et non sur les revendications de méthodes [114]. Celles consistant à comparer des séquences de BRCA du brevet aux séquences normales (non-mutées) avaient été invalidées par la CAFC [116].

Au début de l'été 2013, Myriad attaque un certain nombre de sociétés pour contrefaçon de ses brevets. C'est en décembre 2014, au cours d'un procès opposant Myriad à Ambry et Gene-by-gene, que la Cour de district (Utah) se prononce sur la non-brevetabilité des « primers » (amorces) d'ADN – courtes séquences d'ADNc, utilisées ici pour la réplique de BRCA1 et BRCA2 lors de la PCR (polymerase chain reaction) – et sur la non-brevetabilité des méthodes qui couvrent la comparaison des séquences de BRCA des patients à celles des séquences « normales » ou « sauvages ».

La Cour considère que les « primers » sont des produits de la nature en se basant sur la décision Myriad de la Cour Suprême qui indique que les séquences très courtes d'ADNc ne peuvent pas être distinguées de l'ADN naturel. Pour elle, les « primers » protégés par Myriad étant de courtes séquences d'ADNc, ils ne sont, par conséquent, pas éligibles à la brevetabilité [116].

Les méthodes de diagnostic sont, elles, rejetées du fait de la non-brevetabilité des lois de la nature, comme décrété dans la décision Mayo v. Prometheus. La Cour considère qu'il n'y a pas de différence entre les méthodes couvertes par Myriad et celles de Prometheus, et que par conséquent, les revendications de Myriad doivent être considérées comme non-brevetables [116].

3. Evolution des pratiques au sein de l'USPTO

Suite aux décisions prises par la Cour Suprême au sujet de ces deux affaires, les Etats-Unis sont devenus beaucoup plus restrictifs que l'Europe pour tout ce qui concerne les « lois de la nature » et les « produits naturels ». Ces notions désignent les principes et les produits, y compris conçus par l'Homme, qui n'ont pas de différence caractéristique avec ce qu'on trouve dans la nature. La Cour Suprême considère qu'ils ne sont pas éligibles à la brevetabilité.

Les limites de cette exclusion étant toutefois floues, elles font l'objet de précisions depuis le 13 juin 2013, date à laquelle la Cour Suprême s'est prononcée sur la non-brevetabilité des acides nucléiques isolés au titre de l'article 35 U.S.C. 101 (Myriad). Ce même jour, l'USPTO adresse un mémorandum à l'ensemble des examinateurs américains leur demandant de rejeter toute revendication relative à un acide nucléique, naturel ou non, ou à un fragment d'acide nucléique, isolé ou non [117].

Ce mémorandum est suivi, en mars 2014, d'une directive (« *guidance memorandum* ») élargissant les instructions à tout type d'invention, tous domaines confondus.

En juin de la même année, cette directive est remplacée par une directive provisoire concernant la matière brevetable (« *2014 Interim Guidance on Patent Subject Matter Eligibility* », 2014 IEG). Cette directive provisoire concerne la méthode que doivent suivre les examinateurs américains pour analyser l'éligibilité des revendications à la lumière des dernières décisions de la Cour Suprême. Cette directive comporte un diagramme (cf. figure 8) ainsi que la méthode qui explique et développe les étapes de ce diagramme [118].

En décembre, l'USPTO édite une directive (« *Interim Eligibility Guidance Quick Reference Sheet* ») qui résume la directive provisoire de juin 2014. L'Office fournit également un certain nombre d'exemples et invite les tiers à émettre des commentaires.

En juillet 2015, ces commentaires publics sont pris en compte par l'USPTO au sein d'une révision où il fournit également de nouveaux exemples. Dix mois plus tard, une nouvelle mise à jour vient donner des exemples supplémentaires et ouvrir une nouvelle période de consultation publique [118].

Les précisions ont pour but d'aider les examinateurs américains à appliquer les directives en leur facilitant l'analyse du caractère potentiellement brevetable d'une invention. Elles les guident dans la formulation et la motivation d'un rejet selon 35 U.S.C. 101. Elles doivent également leur permettre d'évaluer les réponses des déposants.

Cette succession continuelle de mises à jour montre combien il est difficile pour les examinateurs d'appliquer les nouvelles règles. Elle traduit aussi le mécontentement qui transparait dans les commentaires des tiers. Ceux-ci se plaignent d'une trop grande sévérité qui les gêne dans leur travail [117].

Actuellement, la méthode que doivent appliquer les examinateurs américains pour déterminer la brevetabilité de l'objet d'une revendication, quel qu'il soit, s'appuie sur le test présenté à la figure 8.

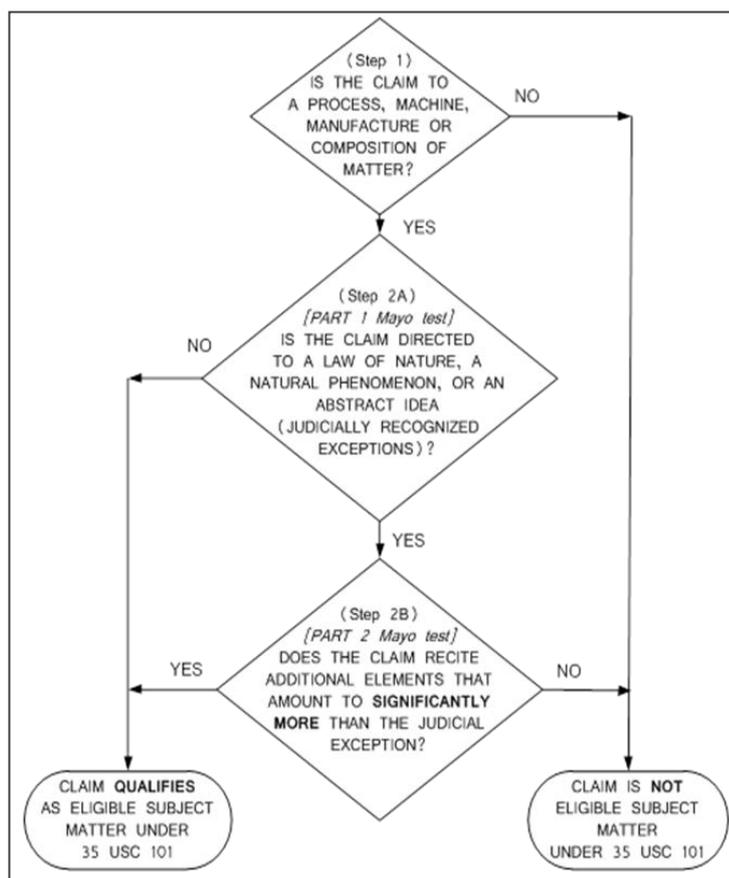


Figure 8 : Test pour la détermination de la brevetabilité de produits ou procédés, d'après [118]

Le raisonnement de l'Examineur doit suivre le cheminement indiqué sur le diagramme.

Première étape : déterminer si l'objet de la revendication concerne un procédé, une machine, un article manufacturé ou une composition de matière. Si la réponse est non, le test est fini car l'objet de la revendication ne fait pas partie des sujets éligibles à la protection par brevet. Si la réponse est oui, l'Examineur passe à la deuxième étape.

Cette deuxième étape se décompose en deux parties.

Première partie (étape 2A) : déterminer si l'objet de la revendication constitue une exception à la brevetabilité en portant sur une idée abstraite, une loi de la Nature ou un phénomène naturel. Notons que ces deux dernières catégories incluent les événements naturels, ainsi que les "produits naturels", c'est à dire les produits qui ne présentent pas de "caractéristiques manifestement différentes" par rapport aux produits de la nature. Pour savoir si elles sont "manifestement différentes", l'Examineur doit comparer les caractéristiques du produit revendiqué avec celles de son équivalent dans la nature. Ainsi, un produit purifié ou isolé peut être éligible à la brevetabilité si ses caractéristiques diffèrent significativement de celles du produit originel. L'USPTO donne des exemples de caractéristiques qui peuvent être prises en compte : fonctions biologiques ou pharmacologiques ; propriétés chimiques et physiques ; caractéristiques fonctionnelles et structurelles ; structure chimique, génétique ou physique.

A défaut de caractéristiques « manifestation différentes », le produit revendiqué appartient aux exceptions liées aux produits de la nature. L'Examineur doit alors poursuivre l'analyse en passant à l'étape 2B.

En revanche, si l'objet ne porte sur aucune de ces exceptions, le test est fini car la revendication répond aux conditions de brevetabilité requises à l'article 35 U.S.C. 101.

Deuxième partie (étape 2B) : déterminer si l'objet de la revendication contient des éléments additionnels qui confèrent à l'invention « significativement plus » que l'idée abstraite, la loi ou le phénomène naturels – non brevetables en tant que tels – sur lesquels elle se base. La Cour suprême a identifié un certain nombre d'exemples de "plus" : l'amélioration dans un autre domaine technologique, l'ajout d'une limitation spécifique autre que ce qui est bien connu (routine, connaissance générales), ou encore l'adjonction d'étapes non-conventionnelles qui limite la revendication à une application bien spécifique [118].

Si l'objet passe ce dernier test avec succès, il satisfait aux conditions de brevetabilité requises à l'article 35 U.S.C. 101. Dans le cas contraire, il fait partie des exceptions et n'est donc pas éligible à la protection par brevet.

En mai 2016, l'USPTO ajoute à « l'*Interim Guidance on Subject Matter Eligibility* » de nouveaux cas pratiques. En particulier différents exemples de revendications dont il explique pourquoi elles sont ou non éligibles à la protection par brevet en appliquant la méthode illustrée en figure 8. Deux de ces exemples sont pertinents pour les biomarqueurs : celui qui porte sur le diagnostic d'une pathologie et celui qui porte sur le *screening* d'altération de gènes.

Voici l'exemple portant sur les méthodes de diagnostic. En l'occurrence, le diagnostic de la « julitis », une pathologie fictive imaginée par l'USPTO.

La julitis est décrite comme une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire s'attaque aux cellules normales de la peau. Elle cause des inflammations cutanées chroniques, provoque des démangeaisons et des rashes sur le visage, les mains et les pieds.

L'inventeur de la méthode de diagnostic a découvert que la présence d'une protéine nommée « JUL-1 » chez une personne indique que celle-ci souffre de julitis. Tous les patients atteints par cette pathologie, et eux seuls, ont la protéine « JUL-1 » dans leur plasma, leur peau, leurs cheveux et leur ongles.

Dans sa demande de brevet, l'inventeur indique :

- que la protéine JUL-1 peut être détectée par différentes méthodes :
 - la biopsie de la peau, des cheveux ou des ongles,
 - des tests immunologiques, où un échantillon du patient est mis au contact d'anticorps anti-JUL-1, et où la liaison entre la protéine et l'anticorps est détectée en laboratoire.

- que ces anticorps sont :
 - des anticorps humains (par exemple des anticorps anti-JUL-1 isolés sur des humains souffrant de juitis),
 - des anticorps non-humains (par exemple des anticorps anti-JUL-1 porcins obtenus en injectant JUL-1 aux porcs, ou encore des anticorps monoclonaux « mAb-D33 » synthétisés par l'inventeur).

Voici les exemples de revendications donnés, ainsi qu'un résumé expliquant pourquoi telle ou telle revendication est éligible ou non à la protection par brevet.

1 – Une méthode de détection de JUL-1, cette méthode comprenant :

- i. l'obtention d'un échantillon plasmatique chez un patient ;
- ii. la détection de la présence de JUL-1 par la mise en relation de l'échantillon plasmatique avec l'anticorps anti-JUL-1 et la détection de la liaison entre JUL-1 et son anticorps.

Cette revendication décrit un procédé, qui est une catégorie d'invention brevetable selon l'article 35 U.S.C. 101 (étape 1 : oui). L'enchaînement de ces différentes étapes ne décrit pas d'exception à la brevetabilité (étape 2A : non). La revendication est donc éligible à la protection par brevet.

2- Une méthode de diagnostic de la juitis chez un patient, cette méthode comprenant :

- i. l'obtention d'un échantillon plasmatique chez un patient ;
- ii. la détection de la présence de JUL-1 par la mise en relation de l'échantillon plasmatique avec l'anticorps anti-JUL-1 et la détection de la liaison entre JUL-1 et son anticorps ;
- iii. le diagnostic de la juitis chez un patient quand JUL-1 est détecté dans l'échantillon plasmatique.

La revendication récite l'enchaînement de différentes étapes d'un procédé (étape 1 : oui), mais se rapporte au moins à une exception à la brevetabilité (étape 2A : oui). En effet, la troisième étape (l'étape de diagnostic) décrit la corrélation entre la présence de JUL-1 dans un échantillon plasmatique et le diagnostic de la juitis. Cette corrélation est la conséquence d'une loi naturelle, qui est une exception à la brevetabilité. En plus, cette étape de diagnostic fait appel à une réflexion critique, ce qui la classe dans la catégorie des « idées abstraites », autre exception à la brevetabilité.

L'étude de cette méthode montre que les différentes étapes sont conventionnelles, mises en œuvre en routine, et qu'elles n'apportent pas « significativement plus » que l'exception (étape 2B : non).

Par conséquent, cette revendication n'est pas éligible à la protection via un brevet.

3- Une méthode de diagnostic de la juitis chez un patient, cette méthode comprenant :

- i. l'obtention d'un échantillon plasmatique chez un patient ;
- ii. la détection de la présence de JUL-1 par la mise en relation de l'échantillon plasmatique avec l'anticorps anti-JUL-1 porcin, et la détection de la liaison entre JUL-1 et l'anticorps porcin ;
- iii. le diagnostic de la juitis chez un patient quand JUL-1 est détecté dans l'échantillon plasmatique.

De la même manière que pour le deuxième exemple, cette revendication de procédé correspond à une loi naturelle et à une idée abstraite, ce qui la place dans les exceptions à la brevetabilité. Mais ici, la revendication apporte « significativement plus » que l'exception. En effet, si l'utilisation d'anticorps porcins était connue dans le domaine vétérinaire au moment du dépôt de la demande, ces anticorps n'étaient pas utilisés en routine pour la détection de protéines humaines comme JUL-1. Cet aspect non conventionnel permet à cette revendication d'être éligible à la protection par brevet.

4- Une méthode de diagnostic de la juitis chez un patient, cette méthode comprenant :

- i. l'obtention d'un échantillon plasmatique chez un patient ;
- ii. la détection de la présence de JUL-1 par la mise en relation de l'échantillon plasmatique avec l'anticorps mAb-D33, et la détection de la liaison entre JUL-1 et l'anticorps mAb-D33 ;
- iii. le diagnostic de la juitis chez un patient quand JUL-1 est détecté dans l'échantillon plasmatique.

Comme pour les deux exemples précédents, cette revendication est une exception à la brevetabilité car elle est la conséquence d'une loi naturelle et correspond à une idée abstraite. Mais au moment où la demande de brevet a été déposée, les anticorps mAb-33 n'étaient pas utilisés pour la détection de protéines humaines telles que JUL-1. Ainsi, la détection de JUL-1 par les anticorps mAb-D33 est une étape non conventionnelle, qui apporte significativement plus que l'exception juridique. Cette revendication est donc éligible à la protection par brevet [119].

Passons maintenant à l'exemple concernant la détection d'altérations génétiques. Elle s'inspire de la technologie développée par Myriad.

La situation est la suivante : le déposant a découvert la séquence sauvage du gène BRCA1 ainsi que des altérations de cette séquence, corrélées à l'augmentation de la susceptibilité à développer un cancer du sein ou de l'ovaire. Le déposant fournit des méthodes pour détecter des altérations dans le gène BRCA1 d'un patient, qui consiste à comparer la séquence BRCA1 de ce patient à la séquence sauvage de ce gène. Ces séquences peuvent être de l'ADN, de l'ARN ou de l'ADNc.

Voici un exemple donné de revendication :

1- Une méthode pour détecter une altération du gène BRCA1 d'un sujet, qui comprend la comparaison de la séquence du gène BRCA1, ou de l'ARN de BRCA1 d'un échantillon du patient, ou encore de la séquence d'ADNc de BRCA1 obtenue à partir de l'ARN du patient, avec la séquence sauvage de BRCA1 sous la forme d'ADN, d'ARN ou d'ADNc, où une différence dans la séquence du gène BRCA1, de l'ARN de BRCA1 ou de l'ADNc de BRCA1 avec la séquence sauvage indique une altération dans le gène BRCA1 dudit sujet.

Cette revendication décrit un procédé, qui est une catégorie d'invention brevetable selon l'article 35 U.S.C. 101 (étape 1 : oui). Elle comporte une étape de comparaison de deux séquences, et l'interprétation qu'il faut faire de cette comparaison. Cette étape de comparaison correspond à une idée abstraite, qui fait partie des exceptions à la brevetabilité. On peut noter que certains éléments cités dans cette revendication sont des produits de la nature (gènes, ARN), mais l'étude de la revendication dans sa globalité indique que la revendication se concentre sur un procédé de comparaison d'informations de produits, et non sur les produits mêmes.

Dans la mesure où le procédé ne récite pas d'étape supplémentaire apportant significativement plus qu'une idée abstraite, cette revendication n'est pas éligible à la protection par brevet [119].

Ces exemples permettent d'illustrer les méthodes sur lesquelles se basent les examinateurs de l'USPTO, et de fournir aux déposants des exemples de revendications éligibles et non-éligibles à la protection par brevet.

On voit que ces dernières années ont apporté d'importants changements dans le domaine des brevets aux Etats-Unis et que le contexte actuel reste très compliqué. Suite aux jurisprudences *Myriad* et *Mayo v. Prometheus*, les mises à jour de mémorandum à destination des examinateurs se succèdent, les tiers sont invités à faire des commentaires sur les nouvelles procédures, des exemples de revendications brevetables et non brevetables sont fournis pour illustrer les nouvelles procédures et pour rendre la situation plus compréhensible... Mais de nombreuses questions restent encore en suspens, et la situation convient très peu aux déposants dans le domaine des biotechnologies. En effet, un tel durcissement des procédures entraîne une impossibilité de breveter d'une part des produits biologiques « en tant que tels » qui ne sont pas différents des produits de la nature, et d'autre part certaines méthodes, dont les méthodes de diagnostic, qui sont basées sur des lois de la nature et/ou sur une idée abstraite, et qui n'apportent pas significativement plus que l'exception.

IV. Procédures en Europe et aux Etats-Unis : sélection de cas pratiques

Dans le chapitre précédent, nous avons comparé les cadres donnés, en Europe et aux Etats-Unis, à la brevetabilité du vivant et des biomarqueurs. Nous avons également effectué une revue des jurisprudences qui ont conduit aux pratiques actuelles au sein des offices de brevets. Mais il est important d'illustrer ces propos afin de comprendre ce qu'on peut effectivement protéger, dans le domaine des biomarqueurs, de part et d'autre de l'Atlantique.

Place, donc, à la pratique.

Nous verrons dans cette partie des exemples concrets de revendications de biomarqueurs. L'objectif est de mettre en parallèle des procédures récentes en Europe et aux USA afin d'en apprécier les différences. Cette partie permettra également d'aborder les différents moyens utilisés pour protéger un biomarqueur.

Les demandes de brevet sélectionnées ci-dessous répondent à deux critères : elles sont déposées à la fois en Europe et aux Etats-Unis, et l'une des deux procédures au moins débouche sur la délivrance d'un brevet.

Nous constaterons que les différences entre les procédures se lisent aussi dans la portée des revendications délivrées ou en cours d'examen. Et nous verrons également quelles stratégies déploient les déposants pour surmonter les objections émises par les examinateurs.

Une remarque s'impose : en résumant ces procédures, nous nous intéresserons principalement aux objections de non-éligibilité à la protection par brevet, et nous ne ferons qu'évoquer sans les développer les éventuelles objections de défaut de nouveauté, de défaut d'activité inventive, d'insuffisance de description ou de manque de clarté. Cependant, que ce soit aux Etats-Unis ou en Europe, ces objections – qui se rencontrent aussi dans d'autres domaines que celui des biomarqueurs – doivent impérativement être surmontées par le déposant pour qu'un brevet lui soit délivré.

A. Biomarqueurs « en tant que tels »

- Dérivés d'acides nucléiques

Un des moyens pour protéger un biomarqueur consiste à le revendiquer en tant que tel, c'est à dire en protégeant sa structure. Une méthode qu'a appliquée la société Myriad. Nous avons vu précédemment que cette société avait déposé plusieurs demandes de brevets portant sur les gènes BRCA1 et BRCA2, dont sept ont fait l'objet d'une demande de révocation par des tiers aux Etats-Unis. La décision de la Cour fédérale de New York en 2010, confirmée par la Cour Suprême en 2013, fait le constat de l'invalidité des revendications portant sur de l'ADN isolé au titre de l'article 35 U.S.C.101. Mais qu'en est-il en Europe ?

Au sein des Etats membres, la délivrance de trois brevets Myriad par l'OEB a entraîné une forte opposition. Suivant l'exemple de l'Institut Curie et de l'Institut Gustave Roussy, d'autres instituts européens de recherche ainsi que différents ministères de la santé se sont opposés à ces délivrances [75].

Voici un des brevets ayant fait l'objet d'une opposition par pas moins de huit parties, dont l'Institut Curie, l'Assistance-Publique-Hôpitaux de Paris et Greenpeace. Le brevet EP0705902 [120] portant sur le gène BRCA1, est délivré en Europe en 2001. La première revendication de ce brevet protège le gène sauvage BRCA1 ainsi que la protéine pour laquelle il code (SEQ ID NO: 2) :

1. Acide nucléique isolé, qui comprend une séquence codante pour le polypeptide BRCA1 défini par la séquence d'acides aminés présentée dans SEQ ID NO: 2, ou une séquence d'acides aminés ayant au moins 95% d'identité avec la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO: 2.

Les motifs évoqués par les opposants sont les suivants : objet du brevet contraire à l'ordre public et ne pouvant être considéré comme « invention », défaut de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle.

La division d'opposition (cf. chapitre II p.38) étudie les arguments du déposant et des opposants, et accepte de maintenir le brevet sous une forme modifiée en septembre 2005. Ces nouvelles revendications feront l'objet d'une procédure de recours engagée par le déposant et un des opposants. Toutefois, elles seront maintenues à l'issue de cette procédure, car la chambre de recours technique (cf. chapitre II p.38) considèrera qu'elles surmontent les objections mentionnées ci-dessus.

Les nouvelles revendications du brevet EP0705902 portent sur des sondes d'acides nucléiques comprenant des séquences partielles d'ADN du gène BRCA1. Ces sondes sont décrites comme étant des éléments isolés du corps humain obtenus par un procédé technique. Elles peuvent être mises en œuvre pour s'hybrider avec le gène BRCA1 ou avec son ARNm afin de détecter l'allèle BRCA1 prédisposant un individu à développer un cancer.

La première revendication est la suivante :

1. Sonde d'acide nucléique, la séquence nucléotidique de ladite sonde comprenant la séquence d'ADN suivante :

```
AG GAA AGT TCT GCT GTT TTT AGC AAA AGC GTC CAG AAA GGA GAG
CTT AGC AGG AGT CCT AGC CCT TTC ACC CAT ACA CAT TTG GCT CAG
GGT TAC CGA AGA GGG GCC AAG AAA TTA GAG TCC TCA GAA GAG
AAC TTA TCT AGT GAG GAT GAA GAG CTT CCC TGC TTC CAA CAC TTG
TTA TTT GGT AAA GTA AAC AAT ATA CCT TCT CAG TCT ACT AGG CAT
AGC ACC GTT GCT ACC GAG TGT CTG TCT AAG AAC ACA GAG GAG AAT
TTA TTA TCA TTG AAG AAT AGC TTA AAT GAC TGC A
```

ou une sonde d'ADN comprenant une séquence nucléotidique sélectionnée parmi le groupe consistant en SEQ ID Nos 35, 38, 41, 42, 47, 57, 62, 66, 67, 72 et 81.

Ainsi, en Europe, certains « brevets Myriad » ont fait l'objet de procédures d'oppositions. Toutefois, contrairement aux Etats-Unis, les motifs avancés par les opposants ne se fondent pas sur l'impossibilité de breveter des produits naturels. Dans ce cas précis, la division d'opposition et la chambre de recours technique acceptent des revendications portant sur une sonde d'acide nucléique. Myriad parvient ainsi à conserver une protection pour son invention en Europe.

- Dérivés d'acides aminés

La demande de brevet WO2012082056 [121] fournit un autre exemple de protection d'un biomarqueur en tant que tel.

Cette demande, déposée en décembre 2011 par la société Autism Biodiagnosis Ltd, porte sur un nouveau biomarqueur, ainsi que sur son utilisation pour diagnostiquer un trouble autistique et évaluer l'efficacité d'un traitement contre cette pathologie. Plus précisément, l'analyse des échantillons sanguins prélevés chez des enfants autistes a montré que les concentrations de trois peptides particuliers variaient fortement par rapport aux concentrations trouvées chez les individus sains. Les chercheurs ont ainsi établi qu'un des trois peptides était sous exprimé chez les enfants autistes, alors que les deux autres étaient surexprimés [122]. Ils ont ensuite pu procéder au séquençage de ces peptides.

C'est la séquence du peptide sous-exprimé (SEQ ID NO : 1) que l'on retrouve dans la première revendication du brevet WO2012082056. Et c'est également cette séquence que couvre la première revendication du brevet européen EP2651972, délivré en mars 2016 :

1. Peptide ayant la séquence d'acides aminés NH₂-SSKITHRIHWESASLLR*-COOH (SEQ ID NO : 1), dans lequel le résidu C-terminal désigné par R* présente une chaîne latérale telle qu'illustrée dans la Formule (I) : -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂ (I)

Aux Etats-Unis, quand une demande de brevet énumère plusieurs groupes d'inventions (ex : un peptide, une méthode de diagnostic et une méthode de suivi d'un traitement), l'Examinateur demande au déposant de choisir un groupe d'invention qui fera l'objet d'une recherche et d'une procédure d'examen. On appelle cela la procédure « Election/Restriction ».

Ici, le déposant porte son choix sur la méthode de diagnostic d'un trouble autistique. Le brevet US9347956 est délivré en mai 2016. La première revendication est la suivante :

1. Méthode de diagnostic de troubles du spectre autistique, comprenant les étapes suivantes :

- a. fournir un échantillon du sujet à diagnostiquer ;
- b. déterminer la concentration d'un peptide ayant la séquence d'acides aminés NH₂-SSKITHRIHWESASLLR*-COOH (SEQ ID NO : 1), dans lequel le résidu C-terminal désigné par R* présente une chaîne latérale telle qu'illustrée dans la Formule (I) : -CH₂-CH₂-CH₂-NH₂ (I) dans ledit échantillon ;

c. comparer ladite concentration à une valeur de référence sur la base de la concentration du peptide de l'étape b. dans un échantillon similaire provenant d'un sujet témoin sain ; dans lequel une concentration inférieure à la valeur de référence dans l'échantillon est indicatrice de la présence d'un trouble du spectre autistique.

Cet exemple illustre bien la situation actuelle. En Europe, un produit naturel n'est pas exclu de la protection par brevet à condition qu'il ne découle pas d'une simple découverte et qu'il réponde aux critères de brevetabilité (cf. directive 98/44/CE). Et dans ce cas précis, comme l'Examineur considère que l'objet de la revendication répond aux critères de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle, le brevet est délivré assez rapidement. Mais aux Etats-Unis en revanche, dans la mesure où la situation actuelle rend particulièrement difficile l'obtention d'une protection sur les produits de la nature, le déposant a préféré mettre en avant la méthode de diagnostic plutôt que le peptide particulier. Dans le cas présent, l'Examineur américain délivre assez facilement le brevet, mais nous verrons dans la partie suivante que les méthodes, telles que les méthodes de diagnostic, sont devenues également difficiles à protéger aux USA.

B. Biomarqueurs mis en application

Un autre moyen pour protéger des biomarqueurs consiste à breveter le procédé dans lequel ils sont détectés ou mesurés. Voici une série d'exemples permettant d'illustrer cette méthode.

1. Biomarqueurs de prédisposition à développer une pathologie

En mars 2017, une recherche sur Orbit du nombre de demandes déposées à la fois en Europe et aux Etats-Unis et comprenant les termes « biomarker+ » ou « marker+ » et les termes « susceptib+ » ou « predisposition+ » dans les champs de titre et d'abstract donne 592 résultats. Parmi ces demandes, 455 sont « en vigueur », c'est à dire délivrées ou en cours d'examen.

- **Prédisposition au cancer**

En oncologie, les biomarqueurs de prédisposition présentent un intérêt certain. On peut à nouveau citer les gènes BRCA1 et BRCA2 qui sont liés à une prédisposition à développer le cancer du sein et de l'ovaire, et qui ont fait l'objet de dépôts de brevets par la société Myriad.

Nous prendrons ici un autre exemple : celui de biomarqueurs liés à la prédisposition au mélanome cutané malin, au cancer du rein ou à une combinaison de ceux-ci. Le procédé de détermination de la susceptibilité à ces cancers est l'objet de la demande WO2011083253 [123] déposée par l'Institut Gustave Roussy en décembre 2010.

Les biomarqueurs en question sont des facteurs de transcription associés à la microphthalmie, notés MITF. Plus précisément, les chercheurs ont détecté une mutation constitutionnelle récurrente de MITF, notée E318K, en lien avec les mélanomes cutanés malin et cancers du rein. Cette mutation diminue la sumoylation de la protéine MITF, la sumoylation étant une modification post-traductionnelle qui aboutit à la liaison covalente d'un ou plusieurs peptides SUMO sur des sites précis d'une protéine. Les chercheurs ont trouvé que la présence de MITF muté était un marqueur de prédisposition aux cancers en question [124].

En Europe, ce brevet est délivré en janvier 2015 (EP2516676). Dès le début de la procédure, l'Examinateur considère que les revendications sont nouvelles, inventives et susceptibles d'application industrielle. Il requiert uniquement la limitation des revendications aux deux types de cancers exemplifiés dans la demande. Voici la première revendication du brevet délivré en Europe :

1. Méthode pour déterminer si un sujet a une prédisposition ou une susceptibilité à développer un cancer choisi parmi un mélanome cutané malin, un cancer du rein, et des combinaisons de ceux-ci, comprenant la détermination, dans un échantillon biologique du sujet, si MITF (facteur de transcription associé à la microphthalmie) présente ou non une mutation diminuant ou abolissant la sumoylation de MITF, la présence de cette mutation étant indicative d'une prédisposition ou une susceptibilité du sujet à développer un tel cancer.

Aux Etats-Unis, le brevet correspondant US9194003 sera délivré en novembre 2015. Toutefois, la revendication principale aura subi de multiples modifications durant la procédure. Voyons lesquelles.

En juin 2013, la première revendication en instance est semblable à celle délivrée en Europe, à l'exception du fait qu'elle cite une quinzaine de cancers. Elle est rejetée dès octobre, au titre de l'article 35 U.S.C. 101 : l'Examinateur américain considère en effet que le lien établi entre une mutation entraînant la baisse ou l'absence de sumoylation de MITF et la détermination d'une prédisposition d'un sujet à développer un certain nombre de cancers correspond à un principe naturel. Il considère également que le procédé ne récite pas plus que la loi de la nature. Le déposant limite alors sa revendication à deux types de cancers et y ajoute des étapes comme la détection de mutation germinale de MITF par séquençage, hybridation ou amplification sélective. Mais en février 2014, l'Examinateur rejette à nouveau cette revendication au titre de l'article 35 U.S.C. 101.

Toutefois, dans les différentes propositions du déposant au cours de la procédure, l'Examinateur accepte les revendications qui dépendent de la revendication principale et qui précisent que l'étape de détection se fait via la mise en contact de l'échantillon avec certains oligo-nucléotides. L'introduction de cette limitation dans la première revendication convainc l'Examinateur. La revendication principale du brevet américain délivré protège ainsi la méthode suivante :

1. Méthode pour déterminer si un sujet a une prédisposition ou une susceptibilité à développer un cancer choisi parmi un mélanome cutané malin ou un cancer du rein, cette méthode comprenant :

(1) la détection, dans un échantillon biologique dudit sujet d'une mutation germinale du gène du facteur de transcription associé à la microphthalmie (MITF) entraînant la substitution du résidu E318 par un résidu Lysine (mutation E318K) dans la protéine MITF, cette étape de détection comprenant la mise en contact dudit échantillon avec un oligo-nucléotide, dont la séquence comprend la séquence de SEQ ID NO : 29, ou la mise en contact dudit échantillon avec un oligo-nucléotide, dont la séquence comprend la séquence de SEQ ID NO : 30, et un oligo-nucléotide, dont la séquence comprend la séquence de SEQ ID NO : 29 ;

(2) le diagnostic de la prédisposition ou de la susceptibilité à développer un mélanome cutané malin ou un cancer du rein chez un sujet identifié comme ayant une mutation germinale E318K.

Alors que seule la limitation à des cancers particuliers est requise en Europe, les objections au titre de l'article 35 U.S.C. 101 entraînent une série de modifications qui réduisent fortement la portée des revendications aux Etats-Unis. Toutefois, malgré des revendications qui diffèrent, le déposant parvient à protéger en Europe et aux USA une méthode où MITF muté est un biomarqueur de prédisposition à des cancers particuliers.

- Prédisposition aux infections nosocomiales :

Eloignons-nous de l'oncologie et étudions l'exemple fourni par la demande WO2013140103 [125]. Déposée par Biomérieux et les hospices civils de Lyon en mars 2013, elle porte sur un procédé de détermination de la susceptibilité aux infections nosocomiales via l'étude du niveau d'expression du sCD127. Ce biomarqueur correspond à la forme soluble de la glycoprotéine CD127, un récepteur de l'interleukine-7, qui joue un rôle important dans la différenciation, la survie et la prolifération lymphocytaire.

Plus particulièrement, le procédé de l'invention permet de déterminer la susceptibilité d'un patient aux infections nosocomiales lorsqu'une surexpression de sCD127 est mise en évidence dans l'échantillon à tester par rapport à une valeur de référence [126].

En Europe, le brevet correspondant EP2828657 fait l'objet d'une délivrance en février 2016. Dès le début de la procédure, l'Examinateur considère que les revendications sont nouvelles, inventives et susceptibles d'application industrielle. La première revendication, dont la portée n'est pas modifiée durant la procédure d'examen, s'énonce comme telle :

1. Procédé de détermination de la susceptibilité aux infections nosocomiales chez un patient, comprenant les étapes suivantes :

a) mesurer l'expression de sCD127 dans un échantillon biologique issu dudit patient ou échantillon à tester,

b) conclure à une susceptibilité accrue aux infections nosocomiales après comparaison de l'expression de sCD127 par rapport à une valeur de référence.

Aux Etats-Unis, la demande US2015064728 est encore en cours d'examen, mais la première revendication, identique à celle délivrée en Europe, est considérée comme non éligible à la protection par brevet ; l'Examineur estime qu'elle consiste à la fois en une loi de la nature et en une idée abstraite. Il précise que pour être éligible à la protection par brevet, une revendication décrivant le lien entre les niveaux de sCD127 et la prédisposition à une maladie nécessite des éléments additionnels qui confèrent à l'invention significativement plus que le procédé.

Pour la suite de la procédure, le déposant devra apporter de nouveaux arguments, éventuellement assortis d'un jeu de revendications modifié, dans le but de démontrer que le procédé revendiqué n'est pas une loi naturelle, ou qu'il apporte « significativement plus » que la nature.

2. Biomarqueurs et méthodes de diagnostic

En mars 2017, une recherche sur Orbit des demandes déposées à la fois en Europe et aux Etats-Unis et qui comprennent les termes « diagnos+ » et les termes « biomarker+ » ou « marker+ » dans les champs de titre et d'abstract donne 2 884 résultats. Parmi ces demandes, 2 330 sont en vigueur.

- Méthode de diagnostic pour détecter une lésion rénale aiguë

La demande WO2011062469 [127] déposée en novembre 2010 par l'Université autonome de Mexico porte sur une méthode de diagnostic pour détecter une lésion rénale aiguë grâce à l'utilisation de la protéine de choc thermique 72 en tant que biomarqueur [128].

Le brevet correspondant EP2506016 délivré en mai 2015 est à ce jour en vigueur. La première revendication telle que délivrée est la suivante :

1. Procédé pour la détection précoce de lésion rénale aiguë, comprenant la détermination de la concentration de la protéine de choc thermique 72 (Hsp72) en tant que biomarqueur dans un échantillon d'urine obtenu d'un mammifère.

Les revendications dépendantes précisent que ledit mammifère est humain, que la protéine Hsp72 est détectée trois heures après que la lésion a été occasionnée dans le rein et que sa concentration, déterminée par le taux d'ARNm ou de protéines en utilisant des immuno-essais, permet de stratifier l'intensité de la lésion occasionnée.

On remarque que le procédé décrit dans la première revendication ne comprend pas les quatre étapes nécessaires aux méthodes de diagnostic : la collecte de données, la comparaison avec des valeurs standard, le repérage d'un écart significatif par rapport aux valeurs standard et l'attribution de cet écart à un état clinique particulier. Ce procédé sort ainsi de l'exclusion des

méthodes de diagnostic. D'ailleurs, on note en parcourant la procédure européenne, que l'expression « méthode de diagnostic » initialement présente dans la revendication principale a été remplacée par « procédé pour la détection précoce de lésion rénale aigüe ».

Aux Etats-Unis, la première revendication de la demande US20130065239 s'énonce comme telle :

1. Méthode de détection de biomarqueur pour déceler de manière précoce une lésion rénale aigüe chez un mammifère, comprenant :
 - a. l'obtention d'un échantillon d'urine dudit mammifère ;
 - b. la détermination de la concentration de la protéine de choc thermique 72 (Hsp72) dans cet échantillon via les niveaux d'ARNm ou de protéines ;
 - c. la corrélation des niveaux de concentration de la Hsp72 urinaire à un ensemble de valeurs de contrôle reflétant le lien entre la concentration de biomarqueur et la gravité de la lésion rénale du patient ;
 - d. la mise en place d'une thérapie précoce chez le mammifère en fonction de l'intensité de la lésion rénale.

Cette revendication est la dernière proposée par le déposant, en janvier 2014. L'Examinateur la rejette au titre de l'article 101, considérant qu'elle porte sur une loi de la nature. Il précise qu'elle consiste en une corrélation naturelle entre le niveau de Hsp27 et la présence de lésion rénale aigüe, et que les étapes décrites correspondent à des étapes de routine.

L'Examinateur rappelle toutefois qu'il est possible de rendre ce type de revendication brevetable en ajoutant des étapes supplémentaires qui apportent plus que l'exception, comme des techniques de test ou de diagnostic qui ne seraient pas de routine.

Cependant, le déposant ne répond pas à cette dernière communication de l'USPTO. En mai 2014, la demande de brevet est considérée comme abandonnée, ainsi que le prévoit le code en cas d'absence de réponse dans les trois mois suivant une lettre officielle.

Par conséquent, alors que l'Université autonome de Mexico possède un brevet en vigueur en Europe, cette méthode de diagnostic n'est pas protégée aux Etats-Unis.

- Diagnostic d'un cancer génito-urinaire

Revenons dans le domaine de l'oncologie avec la demande WO2011016031 [129], déposée en août 2010 par les sociétés Yeda Research and Development Co. LTD et Mor Research Applications LTD. Délivrée cette fois-ci en Europe et aux Etats-Unis, elle porte sur une méthode pour diagnostiquer un cancer génito-urinaire. Plus particulièrement, la méthode consiste à doser des interleukines et des protéines de choc thermique dans les échantillons urinaires des sujets chez lesquels on suspecte un cancer, et à comparer ces données à une valeur de référence [130].

La demande européenne fait l'objet d'une décision de délivrance en août 2016. Dès le début de la procédure, les revendications initiales sont considérées comme brevetables car

l'Examinateur estime qu'elles remplissent les conditions de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle. En revanche, il émet une objection d'unité d'invention, considérant que chaque biomarqueur (IL-13 et HSP60) correspond à une invention bien distincte. Les déposants limitent alors les revendications de la demande à un seul biomarqueur : l'interleukine 13. Voici la première revendication du brevet européen EP2462449 tel que délivré :

1. Procédé d'évaluation de la présence ou de l'absence de cancer génito-urinaire chez un sujet soupçonné d'avoir un cancer génito-urinaire, comprenant la détermination du taux d'IL-13 dans un échantillon d'urine obtenu auprès du sujet, dans lequel une élévation significative du taux d'IL-13 par comparaison avec une valeur témoin correspondant à un sujet en bonne santé indique que ledit sujet souffre d'un cancer génito-urinaire.

Notons toutefois que pour protéger l'autre aspect de l'invention, les déposants procèdent au dépôt d'une seconde demande concernant cette même méthode de diagnostic mais impliquant le dosage de la protéine de choc thermique HSP60. Elle est actuellement en cours de procédure.

Aux Etats-Unis, en février 2012, la première revendication est la suivante :

1. Une méthode pour évaluer la présence ou l'absence d'un cancer de la vessie chez un sujet suspecté d'en avoir un, ladite méthode comprenant :

- a) la détermination du niveau d'au moins un biomarqueur dans un échantillon urinaire prélevé chez le sujet, ledit biomarqueur étant sélectionné dans le groupe constitué de l'interleukine (IL)-13, de la protéine de choc thermique (HSP)60, HSP70, HSP90 et d'IL-10,
- b) la comparaison du niveau dudit marqueur à une valeur de contrôle calculée chez un ensemble d'individus sains,

où une élévation significative du niveau d'au moins un des biomarqueurs dudit échantillon urinaire en comparaison à ladite valeur de contrôle indique que ledit sujet souffre d'un cancer de la vessie.

L'Examinateur rejette successivement, en février puis en août 2013, toutes les revendications de la demande au titre de l'article 35 U.S.C. 101. Il considère en effet que le lien entre les niveaux de biomarqueurs et la présence d'un cancer de la vessie consiste en la simple énonciation d'une loi de la nature. Il ajoute qu'aucun élément dans les revendications n'apporte plus que cette corrélation naturelle, ce qui rend ces revendications non brevetables.

En réponse à cette objection, en janvier 2014 les déposants soumettent un jeu de revendications modifié, dont la revendication principale comporte une nouvelle étape : l'obtention d'un échantillon urinaire dépourvu de cellules résiduelles. Les déposants soutiennent que le traitement pour obtenir un échantillon urinaire dépourvu de ces cellules ne consiste pas en une étape conventionnelle ou de routine. Et que par conséquent, la

revendication principale, ainsi que les revendications dépendantes, apportent significativement plus qu'une loi de la nature.

Les déposants ajoutent aussi que les revendications ne couvrent que quelques biomarqueurs spécifiques, uniquement dosés dans des urines subissant un traitement particulier. Cette constatation vise à montrer que l'invention ne porte pas sur une généralité, mais bien sur une loi de la nature très limitée. En effet, elle ne protège pas les autres biomarqueurs liés au cancer de la vessie et dosés dans des biopsies, dans d'autres fluides ou encore dans des échantillons urinaires non traités.

Les limitations et les arguments avancés convainquent l'Examineur ; il émet une notification de délivrance en février 2014. La première revendication du brevet US8748118 s'énonce ainsi:

1. Une méthode pour évaluer la présence d'un cancer de la vessie chez un sujet suspecté d'en avoir un, ladite méthode comprenant :
 - a) l'obtention, chez un sujet, d'un échantillon urinaire dépourvu de cellules résiduelles,
 - b) la détermination du niveau d'au moins un biomarqueur dans l'échantillon urinaire, ledit biomarqueur étant sélectionné dans le groupe constitué d'IL-13, HSP60, HSP70, HSP90 et IL-10,
 - c) la comparaison du niveau dudit marqueur à une valeur de contrôle calculée chez un ensemble d'individus sains,
 - d) la détermination de la présence d'un cancer de la vessie chez le sujet en cas d'élévation significative du niveau d'au moins un des biomarqueurs dudit échantillon urinaire comparé à la valeur de contrôle.

Cet exemple permet de constater une fois encore que les procédures diffèrent d'un office de brevet à un autre et que les déposants doivent adapter leurs stratégies afin de protéger leurs inventions.

3. Biomarqueurs pronostics

Une recherche sur Orbit du nombre de demandes déposées à la fois en Europe et aux Etats-Unis et comprenant les termes « biomarker+ » ou « marker+ » et « prognos+ » dans les champs de titre et d'abstract, donne 948 résultats en mars 2017. Parmi ces demandes, 821 sont en vigueur.

- Biomarqueur pronostic de maladie cardiovasculaire

Voici un exemple de demande délivrée à la fois en Europe et aux Etats-Unis. Déposée en avril 2010 par le conseil d'administration de l'Université de Californie (« *The Regents of the University of California* »), la demande de brevet WO2010124240 [131] porte sur le niveau d'expression du gène BIN1 comme marqueur de pronostic dans une maladie cardiovasculaire.

Les inventeurs déposent une demande de brevet sur cette méthode après avoir découvert que la protéine membranaire codée par le gène BIN1 jouait un rôle dans l'homéostasie des cardiomyocytes, et que son expression était diminuée dans les myocardiopathies [132].

En Europe, le brevet EP2421994 est délivré en juillet 2015. La première revendication est la suivante :

1. Méthode de détermination d'un risque d'une issue médiocre chez un patient ayant une insuffisance cardiaque congestive, la méthode comprenant :
 - analyser un niveau d'expression d'intégrateur de Pontage 1 (BIN1) dans un échantillon de tissu cardiaque obtenu du patient, où le patient est un patient humain ; et
 - utiliser le niveau d'expression BIN1 pour déterminer le risque d'une issue médiocre chez le patient, où un niveau d'expression BIN1 diminué relativement à un niveau d'expression BIN1 de référence est positivement en corrélation avec un plus grand risque d'une issue médiocre.

Aux Etats-Unis, le brevet correspondant US9150924 est délivré en septembre 2015. Pourtant, en janvier de cette même année, l'Examineur avait rejeté 16 revendications – dont la première – au titre de l'article 35 U.S.C. 101, arguant que ces revendications n'apportaient pas plus que l'exception à la brevetabilité, et citant l'affaire *Mayo v. Prometheus*.

Dans sa réponse, le déposant démontre que cette objection n'est pas fondée. Il s'appuie pour cela sur l'*Interim Eligibility Guidance 2014* de l'USPTO, qui mentionne qu'une limitation apportant « significativement plus » que l'exception inclut les « limitations spécifiques différentes de ce qui est bien connu, de routine, ou conventionnel dans le domaine ». Le déposant souligne alors que le dosage de l'expression de BIN1 dans un échantillon de tissu cardiaque obtenu d'un patient souffrant d'insuffisance cardiaque congestive n'est pas une méthode bien connue, de routine ou conventionnelle. Et que par conséquent, les revendications sont éligibles à la brevetabilité. L'Examineur américain est convaincu par cette argumentation et délivre le brevet, dont la première revendication s'énonce comme suit :

1. Méthode de détermination d'un risque d'une issue médiocre chez un patient humain ayant une insuffisance cardiaque congestive, la méthode comprenant :
 - le dosage quantitatif du niveau d'expression de BIN1 dans un échantillon de tissu cardiaque obtenu du patient,
 - l'utilisation du niveau d'expression de BIN1 pour déterminer le risque d'une issue médiocre chez ce patient, où un niveau d'expression diminué de BIN1 relativement à un niveau d'expression de BIN1 de référence est positivement en corrélation avec un plus grand risque d'une issue médiocre, où le niveau d'expression de BIN1 de référence correspond au niveau d'expression de BIN1 du tissu cardiaque d'un sujet humain en bonne santé.

Ainsi, l'Université de Californie bénéficie d'une protection par brevet similaire de part et d'autre de l'Atlantique pour sa méthode de pronostic chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive.

- Biomarqueur pronostic du cancer de la prostate

La demande de brevet WO2012015765 [133] étudiée ici est déposée en juillet 2011 par la société Genomic Health Inc. Elle concerne une méthode pour déterminer la probabilité de récurrence du cancer de la prostate via l'évaluation de l'expression du gène Glutathione S-transférase Mu-2 (GSTM2). La protéine GSTM2 est une enzyme jouant un rôle dans l'élimination de composés tels que les carcinogènes, les toxines environnementales ou les radicaux libres.

Délivré en Europe en février 2015, le brevet EP2598659 comprend une première revendication qui s'énonce comme suit :

1. Procédé de détermination d'une probabilité de récurrence d'un cancer chez un patient atteint de cancer de la prostate, comprenant:
 - la mesure d'un taux d'expression de GSTM2 dans un échantillon biologique comprenant du tissu de prostate obtenu à partir du patient ;
 - la prédiction d'une probabilité de récurrence du cancer pour le patient ;
 dans lequel un taux d'expression augmenté de GSTM2 est négativement associé à un risque de récurrence augmenté.

Aux Etats-Unis, la demande correspondante US2012028264 a été abandonnée. Le jeu de revendications, modifié pour la deuxième fois en avril 2014, est rejeté un mois plus tard : l'Examineur considère que les revendications - dont la première est similaire à celle délivrée en Europe – portent sur une loi de la nature et qu'elles ne sont donc pas brevetables. Le déposant modifie alors ses revendications afin qu'elles apportent « significativement plus » que l'exception. Voici la première revendication du jeu tel qu'amendé en mai 2015 :

1. Procédé de détermination d'une probabilité de récurrence d'un cancer chez un patient atteint de cancer de la prostate comprenant :
 - l'extraction d'ARN d'un échantillon biologique comprenant du tissu de prostate obtenu à partir du patient, lequel n'a pas reçu de traitement néo-adjuvant ou adjuvant ;
 - la transcription inverse de l'ARN de GSTM2 pour obtenir l'ADNc de GSTM2 ;
 - l'amplification de l'ADNc de GSTM2 ;
 - la production d'un amplicon d'ARN de GSTM2 ;
 - la quantification des niveaux d'amplicons d'ARN de GSTM2 ;
 - la normalisation des niveaux d'amplicons d'ARN de GSTM2 ;
 - la comparaison des niveaux normalisés d'amplicons d'ARN de GSTM2 aux données d'expression de GSTM2 d'échantillons biologiques de référence comprenant des tissus de prostate tumoraux, ces échantillons provenant de patients souffrant de récurrence cancéreuses ;
 - la détermination de la probabilité de récurrence d'un cancer, où l'augmentation des niveaux normalisés d'amplicons de GSTM2 par rapport aux niveaux des échantillons de référence est négativement associée à une augmentation du risque de récurrence.

Toutefois, deux mois plus tard l'Examineur considère que cette nouvelle revendication, ainsi que celles qui en dépendent, ne sont pas brevetables. Il rappelle que la corrélation entre le niveau de GSTM2 et la récurrence du cancer est une corrélation naturelle. Et il ajoute que les modifications apportées constituent des étapes de routine connues dans l'art antérieur, et qu'elles n'apportent par conséquent pas significativement plus que l'exception relative aux lois de la nature.

Le déposant ne répond pas à cette dernière lettre, la demande est par conséquent considérée comme abandonnée aux Etats-Unis.

Cependant, une demande de « *continuation* », c'est à dire une demande ultérieure pour la même invention, est déposée en octobre 2015. Les revendications en instance sont identiques à celles déposées pour la demande antérieure US2012028264. La procédure concernant cette demande n'en est qu'à son commencement, on ne sait donc pas encore si le déposant parviendra à obtenir une protection pour cette invention.

4. Biomarqueurs prédictifs

Nous avons vu dans la première partie que les biomarqueurs pouvaient, grâce à leur mesure, être utilisés pour prédire l'efficacité ou la toxicité d'un traitement. Voici deux exemples de brevets portant sur ces applications.

- Biomarqueur pour prédire l'efficacité d'un traitement

Durant l'année 2010, la société Transgene dépose cinq demandes internationales portant sur la prédiction de l'efficacité de certaines immunothérapies via la mesure de biomarqueurs effectuée avant ou après administration du traitement. L'une d'entre elles, WO2011003905 [134], déposée en juillet, porte sur la mesure d'une interleukine et d'un interféron (ratio IL10/IFN γ) avant administration d'une immunothérapie chez un patient pour prédire sa réponse au traitement.

Le brevet européen EP2452194 correspondant est délivré en octobre 2015. La première revendication est la suivante :

1. Méthode *ex vivo* pour tester si un patient souffrant d'un cancer et traité avec un agent chimiothérapeutique répondra thérapeutiquement à une méthode de traitement comprenant l'administration d'une composition immunogène, où la méthode de test comprend les étapes suivantes :

- la mesure des taux de l'IL10 et d'IFN γ dans un échantillon biologique obtenu dudit sujet ;
- le calcul du rapport IL10/ IFN γ ; et
- la comparaison dudit rapport IL10/ IFN γ avec un taux seuil, selon laquelle un rapport IL10/IFN γ bas indique que le patient développera une réponse prophylactique ou thérapeutique envers la composition immunogène avec un rapport IL10/IFN γ bas étant inférieur à 3,7,

et dans laquelle la composition immunogène comprend ou exprime la totalité ou une partie d'un antigène spécifique d'une tumeur ou associé à une tumeur.

Aux Etats-Unis, parmi les objections que soulève l'Examineur figure la non brevetabilité des méthodes de prédiction. Il considère que la méthode revendiquée consiste en une loi naturelle et qu'elle contient uniquement des techniques de routine. Pour tenter de surmonter cette objection, le déposant transforme les revendications de méthode de prédiction en revendications de méthode de traitement. Proposées en mars 2015, elles parviennent à convaincre l'Examineur qui délivre le brevet en février 2016. La revendication principale du brevet US9261512 est la suivante :

1. Méthode pour traiter un patient cancéreux, cette méthode comprenant l'administration chez ce patient d'une dose efficace d'une composition immunogénique comprenant un virus de la vaccine comprenant une séquence hétérologue codant pour MUC-1, où :
le ratio IL10/IFN γ dans l'échantillon biologique du patient, avant administration du traitement, est en dessous de 5, et
le ratio IL10/IFN γ est calculé en mesurant les niveaux d'IL10 et d'IFN γ dans l'échantillon biologique du patient et en déterminant le ratio sur ces niveaux mesurés.

Une protection a ainsi pu être obtenue en Europe et aux Etats-Unis. Et bien que la portée des revendications diffère entre les deux cas, la stratégie consistant à transformer une méthode de prédiction en méthode de traitement a permis au déposant de surmonter les objections de non-brevetabilité aux USA.

- Biomarqueurs pour l'évaluation de la toxicité d'un traitement

La demande WO2007134235 [135] est déposée en mai 2007 par deux entités taïwanaises : Academia Sinica et Pharmigene. Elle concerne l'évaluation d'un risque d'apparition d'effets secondaires en réponse à un traitement, via la détection de la présence de HLA-B*1502, une protéine du complexe majeur d'histocompatibilité. Le traitement en question consiste en l'administration de benzodiazépines, des médicaments anxiolytiques. Il est connu à cette époque que l'utilisation de carbamazépine entraîne l'apparition d'effets secondaires chez certains patients : la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson, un érythème polymorphe touchant la peau et les muqueuses [136].

En Europe, le brevet EP2016198 est délivré en avril 2013, après avoir surmonté des objections de défaut d'activité inventive. La revendication principale du brevet tel que délivré est la suivante :

1. Méthode d'évaluation d'un risque d'apparition chez un patient humain d'un effet secondaire d'un médicament en réponse à un médicament, comprenant
 - la détection de la présence de HLA-B*1502 dans un échantillon prélevé chez le patient, et
 - la corrélation de la présence de HLA-B*1502 dans l'échantillon avec un risque accru d'un effet secondaire d'un médicament chez le patient en réponse au médicament, l'effet secondaire du médicament étant le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique et le médicament étant l'oxcarbazépine ou la licarbazépine.

Toutefois, en janvier 2014, la société danoise ZBM Patents ApS engage une procédure d'opposition à l'encontre du brevet EP2016198. L'opposant requiert la révocation du brevet en évoquant, entre autres, un défaut d'activité inventive. En mars 2016, la division d'opposition se prononce pour le maintien du brevet tel que délivré, considérant qu'aucun des motifs évoqués par la société danoise ne s'y oppose. ZBM Patents ApS engage alors une procédure de recours sur cette décision, procédure qui est en cours à l'heure actuelle.

Aux Etats-Unis, le brevet correspondant US7943309 est délivré en mai 2011, c'est à dire avant la remise en question de la brevetabilité des produits et lois de la nature. Ceci explique qu'aucune objection au titre de l'article 35 U.S.C. 101 ne soit émise lors de la procédure d'examen. Autre indice appuyant cette analyse : certaines revendications de demandes plus récentes concernant des méthodes d'évaluation de la toxicité de traitements ont été rejetées pour cause de non-brevetabilité.

Ici, l'Examineur soulève des objections de manque de clarté, de défaut de nouveauté et d'activité inventive, que le déposant surmonte toutes grâce à la modification de ses revendications. La protection obtenue aux Etats-Unis est très proche de celle accordée en Europe, mis à part le fait que seule la licarbazépine est citée. Notons toutefois que l'oxcarbazépine fera l'objet d'une autre demande de brevet, délivrée moins d'un an plus tard, en mars 2012. Voici la revendication principale du brevet concernant la licarbazépine :

1. Méthode d'évaluation d'un risque d'apparition chez un patient humain d'un effet secondaire d'un médicament en réponse à un médicament, comprenant
 - la détection de la présence de HLA-B*1502 dans un échantillon prélevé chez le patient, et
 - la corrélation de la présence de HLA-B*1502 dans l'échantillon avec un risque accru d'un effet secondaire d'un médicament chez le patient en réponse au médicament, l'effet secondaire du médicament étant le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique et le médicament étant la licarbazépine.

Voici donc un exemple montrant qu'aux Etats-Unis, la protection de méthodes concernant des biomarqueurs prédictifs était plus facile à obtenir avant les décisions de la Cour Suprême et les multiples directives qui en ont découlé.

5. Suivi de l'évolution de pathologies sous traitement

En mars 2017, une recherche sur Orbit du nombre de demandes en vigueur, déposées à la fois en Europe et aux Etats-Unis et comprenant les termes « biomarker+ » ou « marker+ », « monitoring+ » et « treatment+ » dans les champs de titre et d'abstract, donne 384 résultats.

Parmi ces demandes, WO2009053523 [137], déposée en octobre 2008 par la société finlandaise Faron Pharmaceuticals, porte sur CD73 comme biomarqueur pour surveiller l'évolution d'une pathologie et confirmer l'efficacité d'un traitement.

Délivré en Europe en novembre 2014, le brevet correspondant EP2503338 a pour première revendication :

1. Procédé d'évaluation de l'efficacité d'une thérapie à la cytokine ou d'une thérapie à la statine chez un patient souffrant d'une maladie, dans lequel la CD73 dans un liquide tissulaire prélevé chez ledit patient est utilisée comme biomarqueur, dans lequel le procédé est répété à deux moments ou plus, et un taux modifié de CD73 dans l'échantillon, comparé à un dosage précédent, est utilisé pour estimer l'efficacité de la thérapie.

Durant les deux premières années de la procédure concernant la demande correspondante US20100209942, l'Examineur américain ne soulève des objections que sur les plans de la suffisance de description, de la nouveauté et de l'activité inventive. Mais une objection au titre de l'article 35 U.S.C. 101 est formulée pour la première fois en octobre 2012. Le déposant ne répond pas à cette lettre, mais dépose alors une demande de « *continuation in part* » (CIP). Une demande de brevet CIP est une demande déposée pendant qu'une demande antérieure (demande « parente ») est en procédure, qui reprend tout ou une partie de la demande parente, et y ajoute de la matière non divulguée.

L'Examineur soulève à nouveau une objection au titre de l'article 35 U.S.C. 101 à l'encontre des revendications de la demande CIP US2013217033. Le déposant adopte alors une stratégie consistant à transformer la méthode d'évaluation de l'efficacité d'un traitement en méthode visant à adapter un traitement. Cette revendication, citée ci-dessous, a été acceptée par l'Examineur :

1. Une méthode visant à adapter un traitement pour une maladie inflammatoire chez un patient recevant un traitement pour cette maladie basé sur un agent actif influençant les niveaux ou l'activité des protéines CD73, la méthode comprenant les étapes suivantes :
 - a) identifier un patient suivant un traitement pour cette maladie inflammatoire basé sur un agent qui influence le taux ou l'activité des protéines CD73, où la maladie inflammatoire est sélectionnée dans le groupe comprenant l'atteinte pulmonaire aiguë, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, la pancréatite aiguë, la défaillance multi-viscérale et le syndrome de réponse inflammatoire systémique ;
 - b) obtenir un échantillon de liquide tissulaire du patient à une première date ;
 - c) déterminer le taux ou l'activité de la protéine CD73 de l'échantillon à cette date ;
 - d) obtenir un échantillon de liquide tissulaire du patient à une seconde date ;

- e) déterminer le taux ou l'activité de la protéine CD73 de l'échantillon à cette seconde date ;
- f) comparer les taux ou les activités de la protéine CD73 entre les deux échantillons ;
- g) adapter le traitement chez le patient recevant un agent influençant le taux ou l'activité de la protéine CD73 chez ce patient grâce à la comparaison des taux ou des activités de la protéine CD73 entre les deux échantillons en :
 - i) continuant le traitement avec un agent influençant les niveaux ou l'activité de la protéine CD73 si la quantité ou l'activité de la protéine CD73 est augmentée lors du second dosage
 - ii) remplaçant ou complétant le traitement du patient par/avec un autre traitement si le taux ou l'activité de la protéine CD73 n'a pas augmenté lors du second dosage ;
- h) répéter les étapes d) à f) ;
- i) adapter le traitement chez le patient recevant un agent influençant le taux ou l'activité de la protéine CD73 chez ce patient grâce à la comparaison des taux ou des activités de la protéine CD73 entre les deux échantillons en :
 - i) continuant le traitement avec un agent influençant le taux ou l'activité de la protéine CD73 si la quantité ou l'activité de la protéine CD73 est augmentée lors du dosage ultérieur ;
 - ii) stoppant le traitement avec un agent influençant le taux ou l'activité de la protéine CD73 si le taux ou l'activité de la protéine CD73 n'a pas augmenté lors du dosage ultérieur.

Cette protection diffère de celle obtenue en Europe, et elle est également plus étroite. Mais grâce à cette stratégie, le déposant bénéficie tout de même d'une protection aux Etats-Unis pour une méthode liée à la mesure du biomarqueur CD73.

6. Utilisations thérapeutiques avec sélection d'un groupe de patients

On peut également protéger un biomarqueur via la revendication d'une méthode de traitement appliquée à une sélection de patients exprimant ou non tel ou tel marqueur.

Pour illustrer cette méthode, prenons l'exemple de la demande WO2009073478 [138]. Déposée en novembre 2008 par la société Applied Genomics, cette demande porte principalement sur l'étude de l'expression du gène TLE3 (transducin-like enhancer of split 3) chez un sujet pour prédire sa susceptibilité de réponse à une chimiothérapie [139]. Toutefois, WO2009073478 contient aussi des revendications concernant une méthode de traitement, et c'est cet aspect que nous étudierons dans cette partie.

En Europe, le brevet correspondant EP2227693 est délivré en juillet 2015. La revendication portant sur une famille de produits, les taxanes, pour le traitement d'un cancer, n'est pas reconnue comme nouvelle au début de la procédure. L'Examinateur considère en effet que l'utilisation de ces composés pour le traitement en oncologie est déjà connue. Il rappelle que, selon la décision G2/08, une deuxième application thérapeutique ne peut se justifier que lorsqu'une nouvelle pathologie est visée par le traitement, ou que le régime d'administration,

le dosage, la voie d'administration, ou encore le groupe de patient traité est nouveau. Le déposant fait valoir que la décision T 1399/04 portant sur les sous-groupes de patients (que nous avons évoquée dans la sous-partie sur les jurisprudences européennes) peut s'appliquer dans cette situation. Argument convaincant puisque l'Examineur retire son objection. Voici donc la revendication telle que délivrée :

14. Taxane pour utilisation dans un procédé de traitement de cancer du sein, des ovaires ou du poumon chez un patient dont le cancer a été déterminé comme exprimant TLE3.

Aux USA, le brevet correspondant US8785156 est délivré un an plus tôt, en juillet 2014. Les revendications portent sur une méthode de traitement. Seule objection soulevée par l'Examineur : un défaut d'activité inventive. Le déposant parvient à la surmonter, et le brevet délivré comporte la revendication principale suivante :

1. Méthode de traitement du cancer du sein, du poumon ou de l'ovaire chez un patient comprenant l'administration de taxane, où le cancer du patient a été auparavant déterminé comme exprimant le polypeptide TLE3.

Voilà donc une autre manière de protéger les biomarqueurs, qui présente des avantages. Surtout aux USA où les méthodes de traitement ne rentrant pas dans les exceptions à la brevetabilité, elles sont en théorie plus faciles à défendre que certaines méthodes évoquées précédemment (diagnostique, pronostique, prédictive, etc.). En Europe, l'utilisation de biomarqueurs pour sélectionner des patients permet au déposant d'obtenir une protection pour un traitement déjà connu à condition qu'il parvienne à démontrer que le groupe de patients est bien nouveau.

C. Autres techniques de protection de biomarqueurs

1. Kits de détection dédiés

Un autre moyen de protéger un biomarqueur consiste à revendiquer un kit de détection.

Reprenons la demande WO2013140103 [125] concernant un procédé pour déterminer la susceptibilité aux infections nosocomiales via la mesure et l'étude du niveau d'expression du sCD127. Comme décrit plus haut, le brevet EP2828657 comporte des revendications sur le procédé qui est l'objet de l'invention. Mais on y trouve aussi des revendications concernant un kit pour la mesure de l'expression de sCD127, ainsi que des revendications portant sur son utilisation. Voici un exemple de ces revendications :

19. Kit pour la mesure, *in vitro* ou *ex vivo*, de l'expression de sCD127 dans un échantillon biologique, comprenant :

- des outils ou réactifs spécifiques permettant de mesurer l'expression de sCD127 dans ledit échantillon biologique, et
- un échantillon contrôle positif qui est un échantillon calibré pour contenir la quantité de sCD127 qui correspond à la quantité moyenne mesurée dans un pool d'échantillons de patients dont on sait qu'ils ont développé une infection nosocomiale, et/ou un échantillon de contrôle négatif qui est un échantillon calibré pour contenir la quantité de sCD127 qui correspond à la quantité moyenne mesurée dans un pool d'échantillons de patients dont on sait qu'ils n'ont pas développé d'infection nosocomiale.

21. Utilisation d'un kit tel que défini à la revendication 19 pour déterminer la susceptibilité d'un patient aux infections nosocomiales, ledit patient étant un patient hospitalisé ou en réanimation et/ou ayant subi une agression, telle que chirurgie, brûlure ou traumatisme, générant une réponse inflammatoire systémique (SIRS).

Aux Etats-Unis, on retrouve ces mêmes revendications dans la demande US2015064728 telle que déposée. Mais suite à l'exigence d'élection/restriction émise par l'USPTO, le déposant choisit le procédé pour déterminer la susceptibilité aux infections nosocomiales. Les revendications sur le kit et son utilisation ne font donc pas l'objet d'un examen pour cette demande. Toutefois, le déposant a la possibilité de déposer une demande divisionnaire afin de protéger les revendications qui n'ont pas été choisies. Dans ce cas précis, Biomérieux et les Hospices civils de Lyon n'ont pas – ou pas encore – déposé de demande divisionnaire, mais elle reprendrait les termes de la demande parente US2015064728, ainsi que les revendications sur le kit et son utilisation.

2. Méthodes de mesure ou de détection de biomarqueurs

Il est également possible de protéger un biomarqueur via une méthode de détection ou de mesure. Voici l'exemple de la demande WO2012162563 [140], déposée en mai 2012 par une entité déjà rencontrée dans nos exemples : « *The Regents of the University of California* ». Cette demande concerne un procédé de détection de biomarqueur exosomal grâce à leur libération par un champ électrique [141]. Les exosomes sont des vésicules secrétées par différents types de cellules, comme les cellules immunitaires ou tumorales, et ont un rôle de messagers extracellulaires. Or la recherche portant sur la détection de biomarqueurs encapsulés dans les exosomes a montré un certain potentiel pour le diagnostic et le traitement de pathologies [142]. Toutefois ici, peu de précisions sont apportées sur les biomarqueurs à détecter ou sur l'utilisation qu'on peut en faire. C'est le procédé qui est au cœur de la demande.

En Europe, la demande a fait l'objet d'une délivrance en septembre 2016, après modification des revendications pour surmonter une objection de manque d'activité inventive. La revendication principale du brevet délivré EP2715351 est la suivante :

1. Une méthode pour la détection d'un biomarqueur présent dans un exosome, la méthode comprenant :
 - (a) l'apport d'un fluide biologique comprenant des exosomes ;
 - (b) l'extraction d'exosomes du fluide biologique pour former une composition d'exosomes enrichie ;
 - (c) la mise en contact de la composition d'exosomes enrichie avec un réactif de détection qui se lie spécifiquement au biomarqueur ;
 - (d) la libération du biomarqueur de la composition d'exosomes enrichie par application d'un champ électrique directement dans la composition d'exosomes enrichie en présence du réactif de détection ;
 - (e) la détection d'une interaction entre le biomarqueur libéré et le réactif de détection.

Aux Etats-Unis, la demande correspondante US20140315195 est encore en cours d'examen. La revendication principale est similaire à celle du brevet européen, mis à part le fait qu'il est précisé dans l'étape (d) que le champ électrique est suffisant pour lyser les exosomes. Toutefois, on peut noter que dans cette procédure, l'Examinateur n'émet aucune objection au titre de l'article 35 U.S.C. 101. Le déposant doit uniquement répondre à des objections de nouveauté et d'activité inventive. Situation qui présente un avantage certain, au vu des difficultés qu'ont actuellement les déposants à surmonter les objections de non éligibilité à la protection par brevet.

Nous avons pu voir qu'une procédure d'examen pouvait, selon les demandes et les stratégies choisies par les déposants, connaître des cheminements très différents. C'est encore plus net si l'on compare l'appréciation de l'OEB à celle de l'USPTO. Il est manifeste qu'une même demande peut être rejetée des deux côtés de l'Atlantique, être acceptée sur une rive mais pas sur l'autre... Et même quand un brevet est délivré en Europe et aux Etats-Unis, il n'offre que rarement des couvertures identiques. Une conséquence des divergences de jurisprudences et de pratiques entre les deux offices.

Via ces exemples, nous avons pu constater que les objections soulevées en Europe visent en général un défaut de nouveauté et d'activité inventive, quand aux Etats-Unis les revendications sont, depuis quelques années, quasiment systématiquement rejetées pour non éligibilité à la protection par brevet.

Nous avons volontairement axé notre étude sur ce dernier aspect afin de mettre en lumière les difficultés auxquelles sont confrontés les déposants dans le domaine du vivant et des biotechnologies. Il est intéressant de voir que, dans le but de faire face à cette situation, ils déploient de multiples stratégies car aucune ne peut être efficace dans tous les cas de figure. Pour certains cas, des mécanismes ont été trouvés qui fonctionnent à coup presque sûr. Mais pour d'autres, l'efficacité des parades est variable, voire aléatoire.

Conclusion

Dans le domaine des biotechnologies, les récents progrès techniques ont accéléré la découverte des biomarqueurs et facilité leur utilisation. Ceux-ci suscitent un intérêt croissant car ils répondent à des problématiques actuelles, aussi bien médicales qu'économiques. La recherche est loin d'en avoir fini avec ces marqueurs biologiques ; nombre d'entre eux restent à corrélés avec une application particulière, et d'autres sont sans doute encore à trouver.

Cependant, la protection des inventions en rapport avec les biomarqueurs est complexe. D'autant plus que les situations divergent selon les états. En particulier entre les deux rives de l'Atlantique nord. Dès l'origine, le traitement des questions de brevetabilité n'y a pas été le même et il a encore divergé au fil des ans. Car si les pratiques européennes sont restées stables dans le temps (les règles actuelles de brevetabilité concernant la matière biologique reprennent le contenu de la première version de la Convention sur le brevet européen de 1973), la situation aux Etats-Unis a été, elle, profondément modifiée. Par le passé, elle était bien plus favorable qu'en Europe pour les déposants. La loi américaine ne prévoit en effet aucune exclusion de principe. D'ailleurs, les Américains furent également les premiers à reconnaître la brevetabilité du vivant, en 1980. Toutefois, les récentes affaires *Myriad* et *Mayo v. Prometheus* ont complètement transformé le paysage, entraînant un réel durcissement des pratiques d'examen. Aujourd'hui, les directives excluent de la brevetabilité les lois de la nature, les idées abstraites et les produits naturels, ce qui rend particulièrement difficile l'obtention de brevets relatifs au vivant. Si bien qu'aux Etats-Unis, les marqueurs biologiques ne présentant pas de caractéristiques manifestement différentes par rapport aux produits de la nature ne sont pas éligibles à la protection par brevet. Alors qu'en Europe, il est possible, sous certaines conditions, de protéger un biomarqueur en tant que tel. De même, pour les méthodes de prédisposition, de pronostic, de prédiction et de suivi de l'évolution de pathologies, ainsi que pour l'utilisation de produits à visée thérapeutique dans des groupes, nouveaux, de patients définis. En revanche, dans le but de protéger l'exercice de la médecine, les méthodes contenant toutes les étapes du diagnostic sont exclues de la brevetabilité.

Aux Etats-Unis, si ces applications consistent uniquement en l'énonciation d'une loi de la nature, elles ne sont pas éligibles à la protection par brevet. Mais, si elles apportent significativement plus que l'exception, alors elles satisfont aux conditions de brevetabilité. Il est aussi possible de revendiquer une méthode de traitement utilisant un biomarqueur car, contrairement à l'Europe, ces applications ne sont pas exclues de la brevetabilité. En revanche, point commun entre les deux systèmes, les kits, méthodes de détection ou de mesure de biomarqueurs ne posent pas de problème particulier.

Compte-tenu de ces différences, il n'est pas étonnant que, pour une même invention, un déposant obtienne une protection différente en Europe et aux Etats-Unis. Nous avons pu le constater en comparant quelques procédures portant sur des biomarqueurs : les objections américaines sont généralement plus difficiles à surmonter, et la portée de la protection est souvent plus étroite aux Etats-Unis qu'en Europe.

Cependant, d'un côté comme de l'autre, la situation n'est pas gravée dans le marbre. Aujourd'hui, par exemple, les directives américaines sont appliquées de façon moins stricte qu'à leur sortie. Et en Europe, des décisions récentes de l'OEB concernant la brevetabilité des plantes et animaux issus de procédés essentiellement biologiques montrent que de nouvelles questions continuent à se poser au sujet du vivant. Il est donc possible que les différentes situations concernant la brevetabilité des biomarqueurs soient encore amenées à bouger...

Bibliographie

- [1] K. Strimbu and J. A. Tavel, “What are Biomarkers?,” *Curr. Opin. HIV AIDS*, vol. 5, no. 6, pp. 463–466, 2010.
- [2] R. S. Vasani, “Biomarkers of Cardiovascular Disease,” *Circulation*, vol. 113, no. 19, pp. 2335–2362, 2006.
- [3] “World Intellectual Property Indicators 2016.” [Online]. Available: http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/wipo_pub_941_2016.pdf. [Accessed: 04-Feb-2017].
- [4] J. F. Paone, T. P. Waalkes, R. R. Baker, and J. H. Shaper, “Serum UDP-galactosyl transferase as a potential biomarker for breast carcinoma,” *J. Surg. Oncol.*, vol. 15, no. 1, pp. 59–66, 1980.
- [5] W. D. Bostick, M. S. Denton, and S. R. Dinsmore, “Bioluminescence methods for enzymatic determinations,” US4357420 A, 1982.
- [6] Biomarkers Definitions Working Group., “Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 69, no. 3, pp. 89–95, 2001.
- [7] “NCI Dictionary of Cancer Terms,” *National Cancer Institute*. [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>. [Accessed: 05-Feb-2017].
- [8] R. Frank and R. Hargreaves, “Clinical biomarkers in drug discovery and development,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 2, no. 7, pp. 566–580, 2003.
- [9] J. Romanetto, “Intérêt des marqueurs biologiques dans les essais cliniques,” Thèse de doctorat en pharmacie, Nancy, 2011.
- [10] G. Novelli, C. Ciccacci, P. Borgiani, M. Papaluca Amati, and E. Abadie, “Genetic tests and genomic biomarkers: regulation, qualification and validation,” *Clin. Cases Miner. Bone Metab.*, vol. 5, no. 2, pp. 149–154, 2008.
- [11] E. Phizicky, P. I. H. Bastiaens, H. Zhu, M. Snyder, and S. Fields, “Protein analysis on a proteomic scale,” *Nature*, vol. 422, no. 6928, pp. 208–215, 2003.
- [12] N. L. Henry and D. F. Hayes, “Cancer biomarkers,” *Mol. Oncol.*, vol. 6, no. 2, pp. 140–146, 2012.
- [13] R. Mayeux, “Biomarkers: Potential Uses and Limitations,” *NeuroRx*, vol. 1, no. 2, pp. 182–188, 2004.
- [14] “Réflexion prospective autour des biomarqueurs (Études du Pipame) - DGCIS : Prospective, études économiques et évaluation.” [Online]. Available: <http://archives.entreprises.gouv.fr/2012/www.industrie.gouv.fr/p3e/etudes/bio/etudes11.html>. [Accessed: 21-May-2016].

- [15] “Biomarqueurs - Utilisation au cours du développement et pour l’enregistrement des médicaments - TR4G16-00.pdf.” [Online]. Available: <http://www.ateliersdegiens.org/wp-content/uploads/TR4G16-00.pdf>. [Accessed: 21-Sep-2016].
- [16] “HAS - Test compagnon associé à une thérapie ciblée: définitions et méthode d’évaluation,” Février-2014. [Online]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_test_compagnon_annexe_scientifique_vd.pdf. [Accessed: 28-May-2016].
- [17] J. K. Aronson, “Research priorities in biomarkers and surrogate end-points,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 73, no. 6, pp. 900–907, 2012.
- [18] J. K. Aronson, “Biomarkers and surrogate endpoints,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 59, no. 5, pp. 491–494, 2005.
- [19] W. S. Richter, “Imaging biomarkers as surrogate endpoints for drug development,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 33 Suppl 1, pp. 6–10, 2006.
- [20] C. Zhang, H. Hong, D. L. Mendrick, Y. Tang, and F. Cheng, “Biomarker-based drug safety assessment in the age of systems pharmacology: from foundational to regulatory science,” *Biomark. Med.*, vol. 9, no. 11, pp. 1241–1252, 2015.
- [21] L. Becquemont, “Biomarqueurs dans le développement des médicaments.” [Online]. Available: <http://www.ariis.fr/wp-content/uploads/2008/10/l-becquemont-biomarqueurs.pdf>. [Accessed: 27-May-2016].
- [22] M. M. Bertagnolli, A. G. Zauber, and S. Solomon, “Prostaglandin Inhibition and Cardiovascular Risk: Maybe Timing Really Is Everything,” *Cancer Prev. Res. (Phila. Pa.)*, vol. 2, no. 3, pp. 195–196, 2009.
- [23] P. Sahu, N. Pinkalwar, R. Dahr Dubey, S. Paroha, S. Chatterjee, and Chatterjee Tanushree, “Biomarkers: An Emerging Tool for Diagnosis of a Disease and Drug Development,” *Asian J Res Pharm Sci*, vol. I, no. 1, pp. 9–16, 2011.
- [24] “Cancer Biomarker Discovery.” [Online]. Available: <http://www.sinobiological.com/Cancer-Biomarker-Discovery-a-5782.html>. [Accessed: 22-Nov-2015].
- [25] A. Huriez, “Biomarqueurs,” *Vecteur Innov. - Ruptures*, pp. 139–140, 2010.
- [26] S. I. Sherwani, H. A. Khan, A. Ekhzaimy, A. Masood, and M. K. Sakharkar, “Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients,” *Biomark. Insights*, vol. 11, pp. 95–104, 2016.

- [27] LEEM Comité biotech, Bionest partner, “Le biomarqueur comme outil de diagnostic compagnon de produits thérapeutiques. Impacts sur la R&D et sur les modèles économiques des industriels de la santé. Etude 2010.” [Online]. Available: <http://www.ariis.fr/wp-content/uploads/2011/03/biomarqueurs-etude-version-complete-130-slides.pdf>. [Accessed: 16-Jan-2017].
- [28] “Les biomarqueurs, les produits de santé et l’AFSSAPS,” *Cahier d’acteur*. [Online]. Available: ansm.sante.fr/content/download/35447/462674/cahierd’acteur_biomarqueurs.pdf. [Accessed: 16-Jul-2015].
- [29] “Les progrès de la génétique, vers une médecine de précision? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée.” [Online]. Available: <http://www.senat.fr/rap/r13-306/r13-3060.html>. [Accessed: 20-Dec-2015].
- [30] J. Mestre-Ferrandiz, J. Sussex, and A. Towse, *The R&D cost of a new medicine*. United Kingdom: Office of Health Economics, 2012.
- [31] efpia, “The Pharmaceutical Industry in Figures,” 2014. [Online]. Available: http://www.efpia.eu/uploads/Figures_2014_Final.pdf. [Accessed: 12-Jun-2016].
- [32] “Les enjeux de la qualité dans l’efficacité transversale d’un projet de recherche médicale.” [Online]. Available: http://www.utc.fr/~mastermq/public/publications/qualite_et_management/MQ_M2/2013-2014/MIM_stages/liu_xiaomeng/#12. [Accessed: 12-Jun-2016].
- [33] “ISO 3534-1:2006 Statistique — Vocabulaire et symboles — Partie 1: Termes statistiques généraux et termes utilisés en calcul des probabilités,” 28-Jan-2017. [Online]. Available: <https://www.iso.org/fr/standard/40145.html>.
- [34] J.-M. Daigle, “L’utilisation des courbes ROC dans l’évaluation des tests diagnostiques de laboratoire clinique : Application à l’étude de la pneumonite d’hypersensibilité. Essai présenté à la Faculté des études supérieures de l’Université Laval pour l’obtention du grade de maître ès sciences,” décembre-2002. [Online]. Available: http://archimede.mat.ulaval.ca/theses/JM-Daigle_03.pdf. [Accessed: 05-Mar-2017].
- [35] T. G. Angelini and C. Emanuelli, “MicroRNAs as clinical biomarkers?,” *Front. Genet.*, vol. 6, no. 240, 2015.
- [36] “Ablation des ovaires d’Angelina Jolie: peut-on anticiper le cancer grâce à la génétique?” [Online]. Available: http://www.huffingtonpost.fr/2015/03/28/ablation-ovaires-angelina-jolie-anticiper-cancer-genetique_n_6937112.html. [Accessed: 22-May-2016].
- [37] “Prédispositions génétiques - Facteurs de risque | Institut National Du Cancer.” [Online]. Available: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>. [Accessed: 22-May-2016].
- [38] J. D. Lewis, “The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease,” *Gastroenterology*, vol. 140, no. 6, p. 1817–1826.e2, 2011.

- [39] G. Lech, R. Słotwiński, M. Słodkowski, and I. Wojciech Krasnodębski, “Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 5, p. 1745, 2016.
- [40] K. Lin, J. M. Croswell, H. Koenig, C. Lam, and A. Maltz, *Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2011.
- [41] M. Nowak, Ł. Janas, G. Stachowiak, T. Stetkiewicz, and J. R. Wilczyński, “Current clinical application of serum biomarkers to detect ovarian cancer,” *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.*, vol. 14, no. 4, pp. 254–259, 2015.
- [42] W. J. Geldenhuys, S. M. Abdelmagid, P. J. Gallegos, and F. F. Safadi, “Parkinson’s disease biomarker: a patent evaluation of WO2013153386,” *Expert Opin. Ther. Pat.*, vol. 24, no. 8, pp. 947–951, 2014.
- [43] A. J. Noyce, A. J. Lees, and A.-E. Schrag, “The prediagnostic phase of Parkinson’s disease,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, p. jnnp-2015-311890, 2016.
- [44] A. Kazlauskaitė *et al.*, “Parkin is activated by PINK1-dependent phosphorylation of ubiquitin at Ser65,” *Biochem. J.*, vol. 460, no. 1, pp. 127–139, 2014.
- [45] A. Kazlauskaitė *et al.*, “Phosphorylation of Parkin at Serine65 is essential for activation: elaboration of a Miro1 substrate-based assay of Parkin E3 ligase activity,” *Open Biol.*, vol. 4, no. 3, p. 130213, 2014.
- [46] D. Narendra, J. E. Walker, and R. Youle, “Mitochondrial quality control mediated by PINK1 and Parkin: links to parkinsonism,” *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 4, no. 11, 2012.
- [47] D. Alessi and M. Muqit, “Parkinson’s disease biomarker,” WO2013153386, 17-Oct-2013.
- [48] “le risque cardiovasculaire SCORE.” [Online]. Available: http://www.esculape.com/cardiologie/score_riskcardiovasc.html. [Accessed: 22-May-2016].
- [49] C. Chenevier-Gobeaux *et al.*, “Nouveaux biomarqueurs de la pathologie cardiovasculaire et infectieuse en médecine d’urgence,” *Réanimation*, vol. 19, no. 7, pp. 648–654, 2010.
- [50] T. Omland *et al.*, “A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 26, pp. 2538–2547, 2009.
- [51] Q. Guo *et al.*, “Identification of novel genetic markers of breast cancer survival,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 107, no. 5, 2015.
- [52] H. Ueno, H. Mochizuki, K. Hatsuse, K. Hase, and T. Yamamoto, “Indicators for Treatment Strategies of Colorectal Liver Metastases,” *Ann. Surg.*, vol. 231, no. 1, p. 59, 2000.

- [53] T. Mala, G. Bøhler, Ø. Mathisen, A. Bergan, and O. Søreide, “Hepatic resection for colorectal metastases: can preoperative scoring predict patient outcome?,” *World J. Surg.*, vol. 26, no. 11, pp. 1348–1353, 2002.
- [54] C. Giessen *et al.*, “Evaluation of preoperative serum markers for individual patient prognosis in stage I-III rectal cancer,” *Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med.*, vol. 35, no. 10, pp. 10237–10248, 2014.
- [55] W. H. Robinson, T. M. Lindstrom, R. K. Cheung, and J. Sokolove, “Mechanistic biomarkers for clinical decision making in rheumatic diseases,” *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 9, no. 5, pp. 267–276, 2013.
- [56] J. Zou *et al.*, “Targeting the Sonic Hedgehog-Gli1 Pathway as a Potential New Therapeutic Strategy for Myelodysplastic Syndromes,” *PLoS ONE*, vol. 10, no. 8, 2015.
- [57] A. Palaniappan, K. Ramar, and S. Ramalingam, “Computational Identification of Novel Stage-Specific Biomarkers in Colorectal Cancer Progression,” *PLOS ONE*, vol. 11, no. 5, p. e0156665, 2016.
- [58] J. Lu *et al.*, “High serum haptoglobin level is associated with tumor progression and predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer,” *Oncotarget*, vol. 7, no. 27, pp. 41758–41766, 2016.
- [59] L. Zhao *et al.*, “Identification of key metabolic changes in renal interstitial fibrosis rats using metabolomics and pharmacology,” *Sci. Rep.*, vol. 6, p. 27194, 2016.
- [60] S. Mallal *et al.*, “HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, no. 6, pp. 568–579, 2008.
- [61] “DVS Biomarqueurs et Tests Compagnons / aviesan.” [Online]. Available: <http://www.aviesan.fr/aviesan/accueil/menu-header/partenariats-industriels/dvs-biomarqueurs-et-tests-compagnons>. [Accessed: 29-May-2016].
- [62] S. Mallal *et al.*, “Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 359, no. 9308, pp. 727–732, 2002.
- [63] S. Hetherington *et al.*, “Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 359, no. 9312, pp. 1121–1122, 2002.
- [64] A. Kubo, H. Hashimoto, N. Takahashi, and Y. Yamada, “Biomarkers of skin toxicity induced by anti-epidermal growth factor receptor antibody treatment in colorectal cancer,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, no. 2, pp. 887–894, 2016.
- [65] T. Klag, G. Cantara, U. Sechtem, and A. Athanasiadis, “Interleukin-6 Kinetics can be Useful for Early Treatment Monitoring of Severe Bacterial Sepsis and Septic Shock,” *Infect. Dis. Rep.*, vol. 8, no. 1, 2016.

- [66] OMPI - Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle, “Qu’est-ce que la Propriété Intellectuelle ?” [Online]. Available: http://www.wipo.int/edocs/pubdocs/fr/intproperty/450/wipo_pub_450.pdf. [Accessed: 18-Feb-2017].
- [67] “Institut national de la propriété Industrielle : les droits de la propriété intellectuelle et industrielle au service de la démarche d’innovation.” [Online]. Available: <http://slideplayer.fr/slide/476593/>. [Accessed: 25-Sep-2016].
- [68] C. May, “Venise : aux origines de la propriété intellectuelle,” *Économie Polit.*, vol. no 14, no. 2, pp. 6–21, Jun. 2002.
- [69] S. Lapointe, “L’Histoire des Brevets.” [Online]. Available: <http://ladoc.ffii.fr/246-SLA.pdf>. [Accessed: 18-Feb-2017].
- [70] E. P. Office, “États membres de l’Organisation européenne des brevets.” [Online]. Available: https://www.epo.org/about-us/organisation/member-states_fr.html. [Accessed: 01-Oct-2016].
- [71] E. P. Office, “Fondements juridiques.” [Online]. Available: https://www.epo.org/about-us/organisation/foundation_fr.html. [Accessed: 01-Oct-2016].
- [72] “Aperçu du cadre juridique et réglementaire de la propriété intellectuelle aux États Unis d’Amérique.” [Online]. Available: <http://www.wipo.int/wipolex/fr/outline/us.html>. [Accessed: 05-Mar-2017].
- [73] Yumpu.com, “Chiffres clés 2004 BREVETS - Inpi,” *yumpu.com*. [Online]. Available: <https://www.yumpu.com/fr/document/view/43211701/chiffres-clacs-2004-brevets-inpi>. [Accessed: 25-Sep-2016].
- [74] V. Lambillotte, “An Overview of Patentable Subject Matter and the Effect of Mayo Collaborative Services v. Prometheus Laboratories, Inc.,” *Case West. Reserve Law Rev.*, vol. 63, no. 2, pp. 635–651, 2012.
- [75] “A propos de la brevetabilité de traitements thérapeutiques individualisés à travers une comparaison des législations européennes et américaines par Kian TAWADJOH | Les blogs pédagogiques de l’Université Paris Ouest.” [Online]. Available: <http://blogs.u-paris10.fr/content/propos-de-la-brevetabilit%C3%A9-de-traitements-th%C3%A9rapeutiques-individualis%C3%A9s-%C3%A0-travers-une-compar>. [Accessed: 02-Apr-2016].
- [76] “REVISITING THE COMPROMISE OF 35 USC § 287(C) - v16p299.pdf.” [Online]. Available: <http://www.tiplj.org/wp-content/uploads/Volumes/v16/v16p299.pdf>. [Accessed: 14-Jun-2016].
- [77] F. Faivre-Petit, “Le système des brevets américains exige (toujours) plus que la nature...,” juin-2014. [Online]. Available: <http://www.regimbeau.eu/REGIMBEAU/GST/COM/PUBLICATIONS/2014-06-Systeme-des-Brevets-US-FFP-fr.pdf>. [Accessed: 02-Aug-2015].

- [78] “Rapport de la Commission au Parlement européen et au Conseil - Évolution et implications du droit des brevets dans le domaine de la biotechnologie et du génie génétique.” [Online]. Available: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A52002DC0545>. [Accessed: 01-Oct-2016].
- [79] E. P. Office, “Directives relatives à l’examen pratiqué.” [Online]. Available: http://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/f/g_ii_5_4_2.htm. [Accessed: 01-Oct-2016].
- [80] J. Pierre, “La brevetabilité du médicament en France : René Lemay, Santé publique et brevetabilité du médicament,” *Rev. Hist. Pharm.*, vol. 57, no. 203, pp. 517–518, 1969.
- [81] “Directive 98/44/EC of the European Parliament and of the Council of 6 July 1998 on the legal protection of biotechnological inventions.” [Online]. Available: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.1998.213.01.0013.01.ENG&toc=OJ:L:1998:213:TOC. [Accessed: 26-Sep-2016].
- [82] L. Marino, “Propriété Industrielle,” *LexisNexis*, vol. 3, pp. 24–30, Mar. 2014.
- [83] G. Morelli Gradi, “Patenting biotechnologies: the European Union Directive 98/44/EC of the European parliament and of the council of 6th July 1998 on the legal protection of biotechnological inventions,” *Forum Genoa Italy*, vol. 9, no. 3 Suppl 3, pp. 25–36, 1999.
- [84] E. P. Office, “Chambres de recours.” [Online]. Available: https://www.epo.org/about-us/boards-of-appeal_fr.html. [Accessed: 04-Feb-2017].
- [85] A. Casalonga, “Conditions de brevetabilité.” enseignement dispensé au CEIPI, 2013.
- [86] *T 385/86 “Détermination non invasive de valeurs” / BRUKER - JO OEB 8/1988.* .
- [87] *T 655/92 - NYCOMED AS / Advanced Magnetics Inc - JO OEB 1998.* .
- [88] B. Knüttel, “Procédé pour la détermination non-invasive des valeurs de mesure à l’intérieur d’un corps vivant,” EP0095124 A1, 30-Nov-1983.
- [89] U. SCHRÖDER and L. G. Salford, “Agent de contraste et de diagnostic,” EP0166755 B1, 23-Nov-1988.
- [90] T 964/99, “Prélèvement de substances corporelles / CYGNUS (non publiée),” 29-Jun-2001. [Online]. Available: <http://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t990964dp1.html>. [Accessed: 02-Apr-2017].
- [91] J. Tamada, “Device for sampling of substances using alternating polarity,” EP0766577 B1, 10-Dec-2003.
- [92] *G 1/04 “Diagnostic methods” - JO OEB 2004.* .
- [93] *G 5/83 “Deuxième indication médicale” JO OEB 3/1985.* 1984.

- [94] T 19/86 “*Porcs II*” - JO OEB 1-2/1989. 1987.
- [95] T 233/96, “Adrenaline/MEDCO RESEARCH (unpublished),” 05-Apr-2000. [Online]. Available: <https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/pdf/t960233eu1.pdf>.
- [96] J. Albrecht, “Combination therapy comprising ribavirin and interferon alpha in antiviral treatment naive patients having chronic hepatitis c infection,” EP0956861, 17-Nov-1999.
- [97] T 1399/04, “Combination therapy HCV/SCHERING (unpublished),” 25-Oct-2006. [Online]. Available: <http://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t041399eu1.html>.
- [98] T 0108/09, “Fulvestrant for treating resistant breast cancer/ASTRA ZENECA AB (unpublished),” 14-Feb-2013. [Online]. Available: <https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t090108eu1.html>.
- [99] “Etats-Unis - Commentaire de la Décision de la Court of Appeal for the Federal Circuit Prometheus Laboratories, Inc. v. Mayo Collaborative Services (2008-1403), du 17 décembre 2010 - Guillaume Bensussan | Les blogs pédagogiques de l’Université Paris Ouest.” [Online]. Available: <http://blogs.u-paris10.fr/content/etats-unis-commentaire-de-la-d%C3%A9cision-de-la-court-appeal-federal-circuit-prometheus-laborato>. [Accessed: 02-Apr-2016].
- [100] “Diamond v. Chakrabarty 447 U.S. 303 (1980),” *Justia Law*. [Online]. Available: <https://supreme.justia.com/cases/federal/us/447/303/case.html>. [Accessed: 18-Sep-2016].
- [101] A. M. Chakrabarty and S. T. Kellogg, “Bacteria capable of dissimilation of environmentally persistent chemical compounds,” US4535061 A, 13-Aug-1985.
- [102] A. M. Chakrabarty, “Bioengineered bugs, drugs and contentious issues in patenting,” *Bioeng. Bugs*, vol. 1, no. 1, pp. 2–8, 2010.
- [103] N. Seckel and P. Signore, “Cours de droit américain des brevets.” enseignement dispensé au CEIPI, 2014-2013.
- [104] E. R. Gold and J. Carbone, “Myriad Genetics: In the eye of the policy storm,” *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.*, vol. 12, no. 4 Suppl, pp. S39–S70, 2010.
- [105] A. M. Fialho and A. M. Chakrabarty, “Patent controversies and court cases,” *Cancer Biol. Ther.*, vol. 13, no. 13, pp. 1229–1234, 2012.
- [106] E. Seidman and Y. Theoret, “Method of treating IBD/Crohn’s disease and related conditions wherein drug metabolite levels in host blood cells determine subsequent dosage,” US6355623, 12-Mar-2002.
- [107] E. Seidman and Y. Théorêt, “Methods of optimizing drug therapeutic efficacy for treatment of immune-mediated gastrointestinal disorders,” US6680302, 20-Jan-2004.

- [108] A. S. Kesselheim and J. Karlawish, “Biomarkers unbound - the Supreme Court’s ruling on diagnostic-test patents,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no. 25, pp. 2338–2340, 2012.
- [109] “MAYO COLLABORATIVE SERVICES, DBA MAYO MEDICAL LABORATORIES, ET AL. v. PROMETHEUS LABORATORIES, INC.” [Online]. Available: <http://www.supremecourt.gov/opinions/11pdf/10-1150.pdf>. [Accessed: 03-Aug-2015].
- [110] B. R. Dorn, “Mayo v. Prometheus: A Year Later,” *ACS Med. Chem. Lett.*, vol. 4, no. 7, pp. 572–573, 2013.
- [111] J. F. Aceto, “Patent Portfolios After Myriad, How to Fit in Those New Genes?,” *ACS Med. Chem. Lett.*, vol. 4, no. 8, pp. 681–683, 2013.
- [112] F. Tetaz, “Mayo v. Prometheus,” avril-2012. [Online]. Available: http://www.regimbeau.eu/REGIMBEAU/Web/Pages/Article.aspx?Language=EN&Article_Id=88. [Accessed: 02-Aug-2015].
- [113] A. S. Kesselheim, R. M. Cook-Deegan, D. E. Winickoff, and M. M. Mello, “Gene Patenting—The Supreme Court Finally Speaks,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 9, pp. 869–875, 2013.
- [114] “Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc. (06/13/2013).” [Online]. Available: http://www.supremecourt.gov/opinions/12pdf/12-398_1b7d.pdf. [Accessed: 29-Jun-2016].
- [115] “MYRIAD La Cour Suprême des Etats-Unis revient sur plus de 30 ans de pratique : l’ADN isolé n’est à présent plus brevetable ! Mauvaise passe pour les inventions en biotechnologies (plus) protégées sur le territoire américain. - 2013 06 Article Myriad_FFP.pdf.” [Online]. Available: http://www.regimbeau.eu/REGIMBEAU/GST/COM/PUBLICATIONS/2013%2006%20Article%20Myriad_FFP.pdf. [Accessed: 25-Jun-2016].
- [116] J. M. Conley, R. Cook-Deegan, and G. Lázaro-Muñoz, “MYRIAD AFTER MYRIAD: THE PROPRIETARY DATA DILEMMA,” *N. C. J. Law Technol.*, vol. 15, no. 4, pp. 597–637, 2014.
- [117] “Lois de la nature et idées abstraites : nouvelle tentative de clarification par l’Office Américain des Brevets.” mai-2016. [Online]. Available: http://www.regimbeau.eu/REGIMBEAU/GST/COM/PUBLICATIONS/2016-05-Nouvelle-tentative-de-clarification-par-office-American-des-Brevets_FFP.pdf. [Accessed: 18-Jun-2016].
- [118] “2014 Interim Guidance on Subject Matter Eligibility | USPTO,” 16-Sep-2014. [Online]. Available: <http://www.uspto.gov/patent/laws-and-regulations/examination-policy/2014-interim-guidance-subject-matter-eligibility-0>. [Accessed: 15-Jun-2016].

- [119] “Subject Matter Eligibility Examples: Life Sciences.” [Online]. Available: <https://www.uspto.gov/sites/default/files/documents/ieg-may-2016-ex.pdf>. [Accessed: 06-Nov-2016].
- [120] M. H. Skolnick *et al.*, “Sondes d’acide nucléique comprenant un fragment gène de susceptibilité du cancer du sein et des ovaires associé à 17Q,” EP0705902 B2, 06-Aug-2008.
- [121] N. Momeni and B. L. Persson, “Nouveau biomarqueur et ses utilisations dans le diagnostic, le traitement de l’autisme,” WO2012082056 A8, 14-Feb-2013.
- [122] N. Momeni *et al.*, “A novel blood-based biomarker for detection of autism spectrum disorders,” *Transl. Psychiatry*, vol. 2, no. 3, p. e91, 2012.
- [123] R. Ballotti, C. Bertolotto, D. P. B. Bressac, L. M. De, and F. Lesueur, “Mitf comme marqueur de predisposition a un cancer,” WO2011083253 A1, 14-Jul-2011.
- [124] C. Bertolotto *et al.*, “A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma,” *Nature*, vol. 480, no. 7375, pp. 94–98, 2011.
- [125] A. Lepape, F. Venet, A. Villars, and G. Monneret, “Procédé de détermination de la susceptibilité aux infections nosocomiales,” WO2013140103 A1, 26-Sep-2013.
- [126] J. Demaret *et al.*, “Elevated plasmatic level of soluble IL-7 receptor is associated with increased mortality in septic shock patients,” *Intensive Care Med.*, vol. 40, no. 8, pp. 1089–1096, 2014.
- [127] J. B. Chimal, N. Sandoval, and B. Araceli, “Méthode de diagnostic pour détecter une lésion rénale aiguë grâce à l’utilisation de la protéine de choc thermique de 72kda en tant que biomarqueur sensible,” WO2011062469 A8, 12-Jan-2012.
- [128] J. Barrera-Chimal *et al.*, “Hsp72 is an early and sensitive biomarker to detect acute kidney injury,” *EMBO Mol. Med.*, vol. 3, no. 1, pp. 5–20, 2011.
- [129] I. Cohen, M. Pevsner-Foscher, D. Margel, J. Baniel, and O. Yossepowitch, “Biomarqueurs urinaires pour diagnostic du cancer,” WO2011016031 A3, 13-Oct-2011.
- [130] D. Margel, M. Pevsner-Fischer, M. Pevsner-Fischer, J. Baniel, O. Yossepowitch, and I. R. Cohen, “Stress proteins and cytokines are urinary biomarkers for diagnosis and staging of bladder cancer,” *Eur. Urol.*, vol. 59, no. 1, pp. 113–119, 2011.
- [131] R. Shaw, T.-T. Hong, and J. Smyth, “Bin1 comme marqueur de pronostic dans une maladie cardiovasculaire,” WO2010124240 A3, 31-Mar-2011.
- [132] T.-T. Hong *et al.*, “Plasma BIN1 correlates with heart failure and predicts arrhythmia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy,” *Heart Rhythm*, vol. 9, no. 6, pp. 961–967, 2012.

- [133] F. Baehner, J. Baker, D. Cherbavaz, W. Cowens, M. Crager, and A. Goddard, "Method for using gene expression to determine prognosis of prostate cancer," WO2012015765 A3, juin-2012.
- [134] B. Acres and B. Grellier, "Biomarqueur pour la sélection de patients et procédés associés," WO2011003905 A1, 13-Jan-2011.
- [135] Y.-T. Chen, S.-L. Hung, C.-L. Shen, C.-F. Chang, H.-Y. Lin, and W.-H. Chen, "Allèles de hla associés à des réactions indésirables à un médicament et méthodes de détection afférentes," WO2007134235 A2, 22-Nov-2007.
- [136] W-H. Chung *et al.*, "Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome," *Nature*, vol. 428, no. 6982, p. 486, 2004.
- [137] S. Jalkanen, M. Salmi, and M. Jalkanen, "A new biomarker for monitoring development of diseases and assessing the efficacy of therapies," WO2009053523 A1, avr-2009.
- [138] B. Ring, D. Seitz, and R. Beck, "Tle3 comme marqueur de chimiothérapie," WO2009073478 A9, déc-2009.
- [139] S. A. Kulkarni *et al.*, "TLE3 as a candidate biomarker of response to taxane therapy," *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 11, no. 2, p. R17, 2009.
- [140] D. Wong, F. Wei, and W. Liao, "Method for exosomal biomarker detection by electric field-induced release and measurement," WO2012162563 A3, 28-Mar-2013.
- [141] F. Wei, J. Yang, and D. T. W. Wong, "Detection of exosomal biomarker by electric field-induced release and measurement (EFIRM)," *Biosens. Bioelectron.*, vol. 44, pp. 115–121, 2013.
- [142] R. Rosell, J. Wei, and M. Taron, "Circulating MicroRNA Signatures of Tumor-Derived Exosomes for Early Diagnosis of Non-Small-Cell Lung Cancer," *Clin. Lung Cancer*, vol. 10, no. 1, pp. 8–9, 2009.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 4 mai 2017

| | |
|--|---|
| <p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Nastasia CHIARIZIA</p> <p><u>Sujet</u> : Brevetabilité des biomarqueurs : étude comparée de la situation en Europe et aux Etats-Unis.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Michel BOISBRUN, MCU Directeur : Mme Sophie JALLAT, ingénieure brevets Juges : Mme Cécile PUECH, conseil en P.I. Mme Marie SOCHA, MCU-PH</p> | <p align="center">Vu, Nancy, le 15/03/2017</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  Le Président du Jury </div> <div style="text-align: center;">  Directeur de Thèse </div> </div> <p align="center">M. Michel BOISBRUN Mme Sophie JALLAT</p> |
| <p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 21.03.2017</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <div style="text-align: center;">  </div> | <p align="center">Vu, Nancy, le 3 AVR. 2017</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <div style="text-align: center;">  Pierre MUTZENHARDT </div> <p align="right">N° d'enregistrement : 9800</p> |

N° d'identification :

TITRE

**BREVETABILITÉ DES BIOMARQUEURS :
ÉTUDE COMPARÉE DE LA SITUATION
EN EUROPE ET AUX ETATS-UNIS**

Thèse soutenue le 4 mai 2017
Par Nastasia CHIARIZIA

RESUME :

Les récents progrès techniques dans le domaine des biotechnologies ont accéléré la découverte de biomarqueurs et facilité leur utilisation. Ces marqueurs biologiques, dont les applications sont multiples, répondent à des problématiques actuelles, aussi bien médicales qu'économiques. Ainsi, nombre d'industriels et d'équipes de recherche mettent leurs ressources au service de la découverte de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles applications pour ceux-ci. Des inventions qu'ils cherchent à protéger grâce à la propriété industrielle, et plus particulièrement via le système des brevets.

Toutefois, la brevetabilité des biomarqueurs, c'est à dire leur aptitude à être protégés par brevet, est complexe. En effet, elle s'inscrit dans plusieurs problématiques qui divergent selon les pays, comme nous le verrons ici grâce à l'étude des pratiques européennes et américaines.

La première partie de ce travail sera consacrée aux biomarqueurs : définition, classification, intérêt qu'ils suscitent. La deuxième portera sur le système des brevets : présentation des principes et mécanismes généraux qui le régissent, et comparaison des textes européens et américains. Nous verrons dans une troisième partie comment l'évolution des jurisprudences en Europe et aux Etats-Unis explique la situation actuelle. Pour finir, nous illustrerons notre propos en comparant des procédures qui portent sur différents types de biomarqueurs.

MOTS CLES : BREVETABILITÉ, BIOMARQUEURS, EUROPE, ETATS-UNIS

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|--------------------|-------------------------|--|
| Michel BOISBRUN | SRSMC, UMR 7565 UL-CNRS | Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/> |

| <u>Thèmes</u> | 1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 – Biologie | 2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle |
|----------------------|--|--|
|----------------------|--|--|