Vol. 13, nº 2

Peut-on breveter les séquences *EST* sans «gêne»?

Élodie Petit*

1. Introduction 437

2. Les principales réticences 438

2.1 Breveter le génome humain 439

2.1.1 Le principe de l'intervention humaine 439

2.1.2. La synthèse de séquences d'ADN et son apport scientifique 441

2.2 Breveter les outils de la recherche génétique 444

3. Les séquences EST à l'épreuve des critères juridiques . . . 450

3.1 Les conditions de fond 451

3.2 Les conditions de forme 459

4. Conclusion. 462

© Élodie Petit, 2001.

* Assistante de recherche au Centre de recherche en droit public, Université de Montréal. Version remaniée du travail final rendu pour le cours de maîtrise «Droit, biotechnologies et société» dispensé par la professeure Bartha Maria Knoppers à la Faculté de droit de l'Université de Montréal.

1. Introduction

Le débat sur la brevetabilité des *Expressed Sequence Tags* (EST) a débuté en 1991 lorsque le *National Institutes of Health* (NIH) américain déposa des demandes de brevets portant sur plus de 6000 séquences partielles d'ADN dont la fonction était inconnue. Bien que l'office américain des marques et des brevets (USPTO) ait rejeté ces demandes en 1993 au motif qu'elles ne satisfaisaient pas aux critères juridiques de la brevetabilité, cela suffit pour mettre la communauté scientifique en émoi[1]. Le chercheur Watson (qui révéla avec Crick la forme hélicoïdale de l'ADN) démissionna en tant que directeur du NIH *genome project*[2] en qualifiant la requête de «folie pure et simple»[3]. Dès 1991, l'*American Society of Human Genetics* mit en avant le chaos qu'entraînerait la brevetabilité des séquences EST[4]. Le NIH abandonna toutes ses prétentions en prétextant que la recherche d'une protection conférée par le brevet pour ces séquences n'était finalement pas dans le meilleur intérêt du public ou de la science[5]. D'ailleurs, le NIH devint par la suite l'un des plus grands défenseurs de la non-brevetabilité des séquences EST[6].

Alors que toute la communauté se mobilisait pour dénoncer les effets pervers d'une telle appropriation, les dirigeants du USPTO commencèrent à aborder l'idée d'une éventuelle brevetabilité de ces

---

1. Bartha Maria KNOPPERS, «Patenting *Human Life*: A Misdirected Concern?», (mai 1996) *Policy Options* 3, 6.
2. Jean O. HAMILTON, «Get a Life», (février 1996) *Cal. Law.* 39, 43.
3. Leslie ROBERTS, «Genome Patent Fight Erupts», (1991) 254 *Science* 184 (citant James Watson).
4. American Society of Human Genetics (ASHG), «American Society of Human Genetics Position Paper on Patenting of Expressed Sequence Tags», (novembre 1991), en ligne: ASHG http://www.faseb.org/genetics/ashg/policy/pol-08.htm (dernière modification: 5 décembre 1996).
5. Christopher ANDERSON, «NIH Drops Bid for Gene Patents», (1994) 263 *Science* 909.
6. Le NIH favorise l'accès gratuit à ces séquences EST par le biais de banques de données publiques, considérant l'idée d'une appartenance au domaine public. Pour plus de détails, voir le site du NIH National Centre for Biotechnology Information, à l'adresse http://www.ncbi.nlm.nih.gov/.

séquences. Ils mettaient en avant les effets stimulants que ces brevets auraient sur l'investissement des recherches[7].

Malgré tous les signaux d'alarme lancés par les adversaires d'une telle idée, le premier brevet sur des séquences EST a été délivré par l'Office américain au laboratoire Incyte le 6 octobre 1998[8]. L'Office européen des brevets (OEB) et l'office japonais (JPO) paraissent loin de partager cette vision[9].

Il semble intéressant de s'interroger sur les véritables controverses soulevées par la brevetabilité de ces séquences. Comment ont-elles pu passer l'examen des critères juridiques? Peut-on finalement breveter les séquences EST sans «gêne»? Pour répondre à ces questions, nous étudierons tout d'abord quelles sont les principales réticences auxquelles doit faire face la brevetabilité des EST puis nous verrons si ces séquences peuvent remplir les critères de brevetabilité.

2. Les principales réticences

Cette «folie pure et simple» à laquelle réfère le chercheur Watson révèle un malaise dont l'écho se fait entendre de part et d'autre dans la communauté scientifique et internationale. Et pour cause, l'appropriation matérielle du génome humain semble à première vue contraire à l'idée d'un «patrimoine commun de l'humanité»[10]. On ne peut s'empêcher de penser qu'il s'agit d'une prétention illégitime et commerciale. Breveter le génome humain inquiète.

L'idée choque davantage lorsque des entreprises tentent, à grands coups de demandes de brevets, de soumettre leurs concur-

7. Voir John DOLL, «The Patenting of DNA», (1er mai 1998) en ligne: *Science Magazine* http://www.sciencemag.org/ (dernière modification: 1er mai 1998).
8. Brevet accordé à Incyte par le USPTO le 6 octobre 1998, portant le numéro 5 817 479 et le nom de *Human Kinase Homologs*.
9. Nous avons exclu de notre champ d'étude la situation canadienne pour des considérations d'ordre structurel, les offices européen, américain et japonais rassemblés recevant le plus grand nombre de demandes de brevets concernant la haute technologie. Notons de plus que la position canadienne relative à la brevetabilité des séquences EST demeure encore inconnue.
10. Pour plus de détails, voir: B.M. KNOPPERS, *Le génome humain – Patrimoine commun de l'humanité?*, coll. «Les grandes conférences», Montréal, Fides-Musée de la civilisation (Québec), 1994, p. 13. Cette appropriation est d'autant plus surprenante que la rémunération des participants de la recherche génétique est largement interdite. B.M. KNOPPERS, «Status, Sale and Patenting of Human Genetic Material: An International Survey», (mai 1999) *Nature Genetics* 23, 24.

rents moins avancés à d'onéreuses licences d'exploitation. On espère obtenir un monopole sur le plus petit mais également sur le travail le moins laborieux. En effet, ce nouveau «bal des brevets» se fait de plus en plus tôt, comme le démontrent les demandes relatives aux séquences EST. Cette précocité dans les requêtes génère plusieurs motifs d'opposition.

2.1 Breveter le génome humain

Le principe de la brevetabilité de la matière humaine suppose de recourir à un aspect important de l'invention, relative à l'intervention de l'homme. La synthèse de séquences d'ADN donne une illustration intéressante des efforts déployés par l'homme dans le domaine de la recherche génétique.

2.1.1 Le principe de l'intervention humaine

La Convention de Munich sur le brevet européen de 1973[11] (CBE) ne donne pas, dans son article 52, de définition de ce que constitue une invention. Elle procède de manière négative en excluant du champ de la brevetabilité, notamment les découvertes, les présentations d'informations, les méthodes de traitement chirurgical ou thérapeutique ainsi que les méthodes de diagnostic. La disposition reste également muette quant à la brevetabilité du corps humain.

Ce silence permet d'entrevoir l'admissibilité de la matière vivante au chapitre des activités inventives et susceptibles d'application industrielle[12]. C'est ce qu'ont reconnu les divisions de l'Office européen des brevets (OEB) à deux reprises. Dans sa décision T19/90 du 3 octobre 1990[13], la Chambre de recours technique de l'OEB a en effet affirmé le principe de la brevetabilité de la matière vivante. La Division d'opposition est venue préciser, dans sa décision *Relaxine*[14], l'approche biochimique retenue en ce domaine. Selon cette approche, sont brevetables les substances chimiques porteuses d'information génétique.

---

11. *Convention sur la délivrance de brevets européens*, (1978) 1065 UNTS, p. 255 (ci-après *Convention sur la délivrance de brevets européens* ou CBE).
12. C'est d'ailleurs ce que fait remarquer le considérant 15 de la *Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions bio-technologiques*, nº L 213, J.O. 30 juillet 1990, p. 0013 – 0021 (ci-après *Directive* ou *Directive européenne 98/44/CE*): «Considérant que ni le droit national ni le droit européen des brevets ne comportent, en principe, d'interdiction ou d'exclusion frappant la brevetabilité de la matière biologique.»
13. (1990) JO OEB 476.
14. (1994) JO OEB 44.

On ne saurait donc admettre que la matière biologique, en tant que substance naturelle du corps humain, puisse constituer une invention nouvelle brevetable. C'est d'ailleurs ce que dispose l'article 5 de la *Directive européenne 98/44/CE* en excluant du domaine des inventions brevetables «[l]e corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène». La disposition adopte clairement l'approche biochimique en précisant qu'un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique demeure brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle de l'élément naturel[15]. Le considérant 21 de la *Directive* explique ce choix en attribuant exclusivement à l'innovation humaine la mise en œuvre des procédés techniques dont le rôle est d'identifier, de purifier, de caractériser et de multiplier en dehors du corps humain la matière biologique.

Le texte européen est donc au diapason de la solution jurisprudentielle américaine. Supportée par la décision *Diamond* c. *Chakrabarty*[16] de la Cour suprême des États-Unis, cette solution admet la brevetabilité de la matière biologique lorsque l'ingéniosité humaine est en cause. Dès lors qu'on retrouve le travail de l'homme, une revendication fait partie de la fabrication ou composition de matière de la section 101 du *Patent Act* américain[17]. Elle s'oppose alors «au produit de la nature».

En ayant recours à l'approche biochimique, les États ont créé une «fiction juridique» permettant d'attribuer des titres de propriété[18] sur la matière humaine. Si le principe est en soi générateur de questions éthiques[19], cette fiction procède d'une démarche pragma-

15. Cette volonté de permettre la brevetabilité des substances chimiques porteuses d'information génétique est également exprimée dans le considérant 20 de la *Directive*:
«Considérant, en conséquence, qu'il est nécessaire d'indiquer qu'une invention qui porte sur un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, et qui est susceptible d'application industrielle, n'est pas exclue de la brevetabilité, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel, étant entendu que les droits conférés par le brevet ne s'étendent pas au corps humain et à ses éléments dans leur environnement naturel.»
16. (1980) 206 U.S.P.Q. 193.
17. *Patent Act*, 35 U.S.C. (1952).
18. Michel VIVANT, *Le droit des brevets*, Paris, Dalloz, 1997, p. 2.
19. À ce sujet, voir: Jean-Claude GALLOUX, *Biotechnology, Patents and Morality*, Sigrid Storckx, coll. Ashgate, 1997. En outre, l'article 53 de la *Convention sur la délivrance de brevets européens* et la *Directive* (article 6) disposent que pour

tique évidente. L'approche biochimique révèle en effet la volonté des États de répondre à un besoin économique qu'engendre la concurrence dans le domaine effervescent de la recherche biotechnologique.

La brevetabilité de la matière vivante n'est donc pas surprenante. Les systèmes de brevets visent essentiellement à encourager les inventeurs à être créatifs et à dévoiler leurs idées au public en contrepartie d'un monopole d'exploitation. Puisque les recherches dans le domaine génétique profitent particulièrement aux industries pharmaceutiques, il s'est avéré en principe souhaitable d'admettre que la recherche sur la matière humaine puisse bénéficier des avantages d'un tel régime. On ne saurait dénuer de rétributions un secteur particulier de l'innovation pharmaceutique et médicale qui profite à la population.

Néanmoins, l'application du régime des brevets à la recherche génétique ne doit pas mener à l'admission injustifiée d'éléments isolés du corps humain qu'on ne saurait accepter autrement, en raison de considérations juridiques déjà établies. Il est d'ailleurs évident que certains de ces éléments ne pourraient être facilement brevetés que grâce à une interprétation souple de la loi. Les techniques sous-jacentes à leur élaboration confirment, du moins dans le cas particulier des *expressed sequence tags* (EST), le respect du principe de l'intervention humaine.

2.1.2 La synthèse de séquences d'ADN et son apport scientifique

Pour mieux saisir le développement de la technologie des séquences EST ainsi que son rôle dans la recherche génétique, il sera d'abord fait état des mécanismes du support de l'information héréditaire dans le monde du vivant, c'est-à-dire de l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN).

Rappelons d'abord que l'ADN est une macromolécule organique se retrouvant dans le noyau des cellules, les «briques fondamentales de l'édifice du vivant»[20]. Cette macromolécule est constituée d'une

être brevetable, l'invention ne doit pas être contraire à l'ordre public. Cette condition ne pose pas de problèmes au regard des séquences EST étant donné l'interprétation restrictive et symbolique qui a été faite de cette notion. Franz-Joseph ZIMMER, «Are Expressed Sequence Tags Patentable under the European Patent Convention? A Practitioner's View», (1999) 18 nº 4 *Biotechnology Law Report* 304, 306.

20. Denis BUICAN, *Dictionnaire de biologie: Notions essentielles*, Paris, Larousse-Bordas, 1997, p. 31.

série de nucléotides, dont chacun est composé d'une base azotée[21]. L'agencement particulier des bases azotées, qui sont au nombre de quatre, renferme l'information héréditaire de l'organisme[22]. Cette information a essentiellement pour objectif de synthétiser les protéines, dont les différentes fonctions assurent le développement et le maintien de l'organisme[23]. La synthèse des protéines, ou protéosynthèse, s'effectue selon un langage particulier, le code génétique, qui fait correspondre une séquence particulière de trois bases azotées de l'ADN à un acide aminé, c'est-à-dire aux composantes à partir desquelles toutes les protéines sont synthétisées[24].

La recherche dans le domaine génétique a donc pour principal objectif d'identifier et de déterminer la correspondance entre les segments d'ADN, les gènes, et les protéines qu'ils expriment. Puisque la totalité du matériel héréditaire de l'homme, le génome humain, est évalué à 100 000 gènes, cette tâche constitue un défi scientifique pour la recherche des mécanismes de la vie chez l'espèce humaine[25]. La technologie des séquences EST est l'un des outils que les chercheurs se sont donnés pour le relever.

L'avènement de cette technologie est d'abord tributaire de la nature du matériel génétique. L'ADN n'est pas constitué uniquement de gènes. Une bonne partie de l'information qu'elle contient est inutile et n'a pas de fonction précisée à ce jour[26]. Plutôt que de tenter de retrouver la séquence totale du génome humain, les chercheurs ont donc concentré leur travail sur l'ADN comportant l'information relative à la synthèse des protéines. Ce travail est facilité par le processus de transcription par lequel le gène produit l'ARN messager, une copie d'un segment de l'ADN correspondant à un gène[27]. Cette copie est exportée hors du noyau de la cellule en vue d'être traduite par les ribosomes pour la fabrication des protéines[28].

Afin de synthétiser ces précieux segments d'ADN, les chercheurs ont élaboré la technique dite de la transcriptase réverse, par

21. *Ibid*., p. 2.
22. *Ibid*.
23. *Ibid*.
24. *Ibid*., p. 2, 37 et 125.
25. Andreas OSER, «Patenting (Partial) Gene Sequence Taking Particular Account of the EST Issue», (1999) 30 nº 1 *IIC* 1, 3.
26. Human Genome Organization, *HUGO Statement on the Patenting of DNA Sequences*, (1995) en ligne: Galton Laboratory http://www.gene.ucl.ac.uk/hugo/patent.htm (dernière modification: 23 septembre 1998).
27. Denis BUICAN, *op. cit.*, note 20, p. 15 et 155.
28. *Ibid*.

laquelle l'ARN messager est catalysé par un enzyme pour produire l'ADN complémentaire, c'est-à-dire la synthèse de la séquence d'ADN ayant exprimé l'ARN messager[29]. L'ADN ainsi synthétisé sera stocké dans des vecteurs biologiques, généralement des virus, selon les différents tissus des organes du corps[30].

L'ADN complémentaire est ensuite séquencé automatiquement par un appareil dont la fonction est de contrôler les différentes étapes thermiques des réactions chimiques. Un outillage distinct permet de séparer la lecture de l'ADN selon ses quatre différentes bases auxquelles on fait correspondre différentes fluorescences. Un appareil relié à un ordinateur lit ensuite la fluorescence et le système informatique établit la séquence d'ADN, base par base. En résultent de courts fragments d'ADN complémentaire, les séquences EST, que les chercheurs utilisent pour identifier les gènes et leur fonction[31]. En effet, il s'avère plus facile de travailler avec une portion de l'ADN complémentaire qu'avec sa séquence entière qui est relativement longue[32].

Les séquences EST ont plusieurs utilités dont celle de permettre l'obtention de la séquence entière d'un gène. En effet, l'ADN complémentaire correspond à la partie codante d'un gène, l'exon, de laquelle seule l'information nécessaire à la synthèse des protéines est transcrite à l'ARN messager[33]. L'ADN complémentaire ne contient donc ni les informations superflues des gènes, les introns, pour lesquelles aucune fonction n'a été précisée à ce jour, ni les parties régulatrices, qui ont pour rôle de déclencher l'expression du gène, c'est-à-dire le processus de transcription.

En cours dans beaucoup de laboratoires, l'obtention des séquences complètes de gènes constitue une activité prolifique mais encore incertaine[34]. Malgré les avancées techniques, plusieurs obstacles empêchent toujours les chercheurs d'atteindre, dans tous les cas, leurs objectifs. L'une de ces difficultés survient lorsque la

29. Andreas OSER, «Patenting (Partial) Gene Sequence Taking Particular Account of the EST Issue», (1999) 30 nº 1 *IIC* 1, 3.
30. Denis BUICAN, *op. cit.*, note 20, p. 15 et 155.
31. Andreas OSER, *loc. cit.*, note 29.
32. Andrew T. KIGHT, «Pregnant with Ambiguity: Credibility and the PTO Utility Guidelines in Light of *Brenner*», (1998) 73 *Indiana Law Journal* 997. Le séquençage de l'ADN complémentaire comme approche pour l'identification des gènes a été développé par le docteur Craig Venter.
33. Andreas OSER, *loc. cit.*, note 29.
34. Human Genome Organization, *loc. cit.*, note 26.

séquence d'un ARN messager est trop longue ou peu disposée à être clonée[35]. Le projet HUGO indique d'ailleurs que l'effort impliqué peut s'étendre sur une période allant de quelques semaines (en cas de gènes extrêmement courts et facilement reproduits) à plus d'une année de travail[36].

Les séquences EST permettent également l'identification de la fonction biologique d'un gène. Cette utilisation constitue sans doute le débouché le plus bénéfique du point de vue social[37]. Par exemple, une maladie associée à un désordre génétique est susceptible d'être traitée par l'implantation de cellules dotées du gène dont la fonction, identifiée à l'aide d'une séquence EST, correspond à la production de la protéine faisant défaut chez les porteurs de la maladie. L'identification de la fonction biologique reste néanmoins une tâche extrêmement complexe sujette au risque de ne rien trouver du tout[38].

Dans le même ordre d'idées, les séquences EST peuvent être utilisées pour diagnostiquer les porteurs de maladies génétiques lorsque le désordre résulte de la mutation d'un gène. Dans ces cas, la séquence correspondant à la mutation sert de marqueur pour diagnostiquer la maladie.

Enfin, on compte notamment, au nombre des utilités potentielles des séquences EST, la cartographie chromosomique des gènes, la classification des tissus, l'identification individuelle et légale, la production d'anticorps ainsi que la localisation des régions où un gène est associé à une maladie[39]. Ces activités ne peuvent cependant être menées convenablement à terme sans autre outil que l'information obtenue d'une séquence synthétisée d'ADN[40]. L'intervention et l'esprit créatif de l'homme doivent être particulièrement mis à contribution dans ces cas. Dès lors, il faut se questionner sur la pertinence et les conséquences potentielles de breveter des outils de recherche.

2.2 Breveter les outils de la recherche génétique

De nombreux arguments venant de toute part ont été avancés pour condamner une éventuelle brevetabilité des séquences EST en

35. *Ibid*.
36. *Ibid*.
37. *Ibid*.
38. *Ibid*.
39. *Ibid*.
40. *Ibid*.

tant qu'outil de la recherche scientifique[41]. Il semble important de les étudier pour déterminer leur portée exacte.

Le premier grand pôle a trait aux implications que la brevetabilité des séquences EST aurait au niveau de la divulgation de l'information au public et surtout concernant la communication des découvertes à la communauté scientifique. En effet, certains arguent que la possibilité de breveter une séquence EST aurait pour conséquence de retarder la divulgation de l'information:

> [...] the openness and free flow of ideas so important to the development of knowledge [would be] slowed by the atmosphere of safeguarding information in the hopes of making it proprietary.[42]

Ce délai générerait dès lors deux types de risques non négligeables qui sont le chevauchement des recherches lié à une mauvaise gestion des ressources et le retard pris pour entamer une recherche secondaire qui aurait pu éventuellement avoir un bénéfice commercial[43].

Cet argument peut être mis à mal si l'on considère que d'une part, le retard dans la divulgation des inventions n'est pas exclusivement dû aux demandes de brevets, la publication des découvertes étant largement soumise à l'autorisation des laboratoires subven-

41. Pour déterminer si le chercheur est en présence d'un outil de recherche, le NIH recourt à plusieurs critères:
«Recipients should determine whether: 1) the primary usefulness of the resource is as a tool for discovery rather than an FDA-approved product or integral component of such a product; 2) the resource is a broad, enabling invention that will be useful to many scientists (or multiple companies in developing multiple products), rather than a project or product-specific resource; and 3) the resource is readily useable or distributable as a tool rather than the situation where private sector involvement is necessary or the most expedient means for developing or distributing the resource.»
Si la ressource remplit au moins l'un des critères énoncés, comme c'est le cas pour les séquences EST, le NIH recommande aux bénéficiaires de leurs fonds de s'assurer que la stratégie adoptée concernant la protection intellectuelle des outils de recherche améliore plutôt que restreint la disponibilité de ces ressources. Voir: National Institutes of Health, «Principles and Guidelines for Recipients of NIH Research Grants and Contracts on Obtaining and Disseminating Biomedical Research Resources: Final Notice», (23 décembre 1999) 64 *Federal Register* 72090.
42. Philip L. BEREANO, «Guami Tribe Was Surprised to Discover They Were Invented», (27 août 1995) *Seattle Times* B2.
43. A.T. KIGHT, *loc. cit.*, note 32.

tionnaires[44] et que d'autre part, les entreprises commerciales ne pouvant obtenir un brevet à un stade précoce de leur recherche préféreront garder secrètes leurs découvertes jusqu'à l'obtention d'une invention brevetable. On peut ainsi imaginer que l'existence d'une séquence EST sera révélée uniquement lorsque le laboratoire «détiendra» le gène ainsi que la protéine produite. Ce risque apparaît d'autant plus probable que la collaboration entre les diverses entreprises est mince.

Cette réflexion amène à une seconde idée relative à la coopération entre les chercheurs. On redoute, dans les milieux scientifiques, que la liberté des échanges soit entravée par l'obligation de recourir à des licences pour avoir accès à l'information. Cependant, ce problème existe déjà et n'est donc pas l'apanage des séquences EST[45]. Ainsi, quelques grands laboratoires ont développé des bases de données accessibles uniquement par le versement de coquettes sommes d'argent. Dans son rapport annuel pour l'exercice 1998, Incyte indique que ses revenus sont principalement tirés des souscriptions à sa base de données, soit approximativement 105 millions de dollars américains[46]. En outre, les relations entre l'industrie et les chercheurs ne sont pas des plus désintéressées. Les *Material Transfer and Technology Transfer Agreements* américains illustrent ce phénomène de «rétention» de l'information. Lorsque l'équipe de recherche de l'Université de Californie à San Francisco (UCSF) demanda à un collègue d'Oxford de l'aider en lui donnant certaines séquences d'ADN génétiquement modifiées, Oxford requit de l'autre équipe un engagement par lequel elle renonçait à tout droit de propriété pour les inventions futures ayant bénéficié du matériel[47]. La tradition du partage libre des informations fait déjà l'objet de compromission. C'est pourquoi le NIH ressent le besoin de préciser que les outils de recherche peuvent rejoindre la finalité du *Bayh-Dole*

44. Le NIH considère d'ailleurs cette pratique d'approbation inacceptable dans la mesure où elle mine la crédibilité des découvertes. National Institutes of Health, *loc. cit.*, note 41.
45. À cet égard, le NIH remarque qu'il y a une frustration de plus en plus grande parmi les scientifiques concernant l'augmentation des problèmes de propriété intellectuelle gênant l'accès aux outils de recherche. National Institutes of Health, *Report of the National Institutes of Health (NIH) – Working Group on Research Tools*, (1998) en ligne: NIH http://www.nih.gov./news/researchtools/index.htm (dernière modification: 12 juin 1998).
46. INCYTE, *Incyte Reports Year-end Results*, (1999) en ligne: INCYTE http://www.incyte.com/news/1999/annual-results.html (dernière modification: 23 mars 2000).
47. Eliot MARSHALL, «MATERIAL TRANSFER: Need a Reagent? Just Sign Here...», (10 octobre 1997) 278 *Science* 212.

Act, 35 U.S.C. 200 (qui promeut l'utilisation, la commercialisation et l'accessibilité des inventions):

> [...] through publication, deposit in an appropriate databank or repository, widespread non-exclusive licensing or any other number of dissemination techniques. Restrictive licensing of such an invention, such as to a for-profit sponsor for exclusive internal use, is antithetical to the goals of the Bayh-Dole Act.[48]

Une troisième objection à la brevetabilité des EST est plutôt d'ordre structurel. On redoute l'engorgement des offices de brevets, ce qui aurait pour effet de retarder la mise sur le marché d'inventions beaucoup plus profitables pour la population. À titre d'illustration, Incyte a des demandes pendantes à l'office américain des brevets pour plus de 1,2 million de séquences EST[49].

Enfin, la plus importante des craintes concerne le découragement à l'innovation que provoquerait la brevetabilité des séquences EST. Un document de l'*American Society of Genetics* datant de 1991 exprimait ses attentes à ce sujet:

> Let us strive to ensure that patents are obtainable at a stage in the process that will still allow commercial exploitation of genetic information, but not so early in the process that it will stifle individual scientific endeavour and lead to international chaos.[50]

Accorder un brevet sur des séquences partielles de gènes dont on ne connaît pas l'utilité exacte au moment de leur revendication reviendrait, selon HUGO, à récompenser la routine et à pénaliser ceux qui fournissent un véritable effort d'innovation[51].

Cette «pénalité» a un lien direct avec le champ de protection que l'on pourrait conférer aux brevets des séquences EST. Deux optiques

48. Voir: National Institutes of Health, *loc. cit.*, note 41.
49. INCYTE, *Incyte Issued First EST Gene Patent*, (1998) en ligne: INCYTE http://www.incyte.com/news/1998/PR9829-estpatent.html (dernière modification: 4 novembre 1998).
50. American Society of Human Genetics, *American Society of Human Genetics Position Paper on Patenting of Expressed Sequence Tags*, (1991) en ligne: http://www.faseb.org/genetics/ashg/policy/pol-08.htm (dernière modification: 5 décembre 1996).
51. Human Genome Organization, *op. cit.*, note 26. Voir également, Human Genome Organization, «Statement on Patenting Issues Related to Early Release of Raw Sequence Data», (juillet 1997) 4:3 *Genome Digest* 3.

s'ouvrent alors, lesquelles sont redoutées. Dans la première voie possible, un brevet accordé sur une séquence EST aurait pour effet d'empêcher la brevetabilité du gène entier correspondant. Cette solution n'est pas envisagée par les responsables de l'office américain des brevets[52] puisqu'elle reviendrait à annihiler toute recherche poussée sur les gènes dont l'un des fragments aurait été déjà breveté. Des pans entiers de la recherche génétique seraient alors abandonnés par les compagnies privées qui ne pourraient espérer des droits de propriété sur leurs futures inventions. D'ailleurs, la décision *University of California* c. *Eli Lilly*[53] du Circuit fédéral soutient cette solution dans la mesure où elle requiert une description précise du matériel génétique revendiqué afin de remplir le critère de la *written description*. Ainsi, la portée d'un brevet accordé sur une séquence EST ne semble pas pouvoir s'étendre au gène correspondant à défaut de la description de ce gène dans la requête.

L'option retenue considère plutôt le détenteur du brevet sur une séquence EST comme ayant en sa possession un brevet dit dominant. Ce brevet n'empêche pas la délivrance d'un brevet ultérieur sur le gène ou la protéine correspondante mais contrarie fortement son exploitation car le second brevet se trouve alors dans la dépendance du premier[54].

En conséquence, le second détenteur du brevet devra obtenir une licence du propriétaire du premier brevet pour l'exploitation et la commercialisation de la nouvelle invention. Les effets de la solution retenue sont d'autant plus larges que la portée du premier brevet s'étend à tout usage (même ceux n'ayant pas été décrits dans la première demande de brevet) de l'invention[55]. Dès lors, comme le souligne Robert Mullan Cook-Deegan:

> If those working on genes must licence rights to use, make and sell them in recombinant or other useful form, then those two

52. Voir: Anonyme, «Patents: Partial Gene Sequences Should Not Preclude Full Gene Sequence Patents, PTO's Lehman Maintains», (1997) 40 Issue 19 *The Blue Sheet*, en ligne: DialogSelect http://www.dialogselect.com/agro/samples/BusIndustryBiotech.html (dernière visite: 31 mars 2000); John DOLL, «The Patenting of DNA», (1er mai 1998) 280 *Science Magazine*, en ligne: Science Magazine http://www.sciencemag.org/ (dernière modification: 1er mai 1998).
53. (1997) 984 F.2d 1559 (Fed. Cir.)
54. Jean-Pierre CLAVIER, *Les catégories de la propriété intellectuelle à l'épreuve des créations génétiques*, Paris, Édition L'Harmattan, 1998, p. 78.
55. J. DOLL, *loc. cit.*, note 52. Voir également l'article 9 de la *Directive* disposant que la protection conférée par un brevet à un produit concernant l'information génétique s'étend à toute matière «[...] dans laquelle le produit est incorporé et dans laquelle l'information génétique est contenue et exerce sa fonction».

> companies [Incyte et Human Genome Science] and others who pursued a sequence-tagging strategy will be in the cat bird seat, exerting considerable control over molecular genetics for the next decade or more, until their patents expire.[56]

La nécessité d'obtenir une licence du détenteur du brevet dominant ouvre une perspective peu réjouissante pour les laboratoires. En effet, leurs coûts d'utilisation augmenteront de façon considérable avant même qu'ils aient pu obtenir des gains sur leur invention. Il est important de mentionner qu'à un même gène peuvent correspondre plusieurs séquences EST n'appartenant pas forcément à la même personne, multipliant ainsi les frais afférents[57]. À cela s'ajoute le temps employé pour la conclusion de contrats de licences[58] ainsi que les sommes dépensées pour se réserver d'éventuelles poursuites en contrefaçon. En outre, il faut prendre en considération la pratique dénoncée par le NIH des *royalties* sur les éventuelles inventions ultérieures[59] qui ont pour conséquence d'imposer un poids financier au laboratoire encore plus élevé.

Tous ces nouveaux débours pourraient démotiver les laboratoires à entreprendre des projets de recherche risqués, détournant ainsi l'esprit même de la *Loi sur les brevets* qui a pour but de stimuler la créativité d'autres inventeurs[60]. C'est toute la recherche scientifique qui pourrait être affectée par une reconnaissance large de la brevetabilité des outils de recherche.

Les défenseurs de la brevetabilité des séquences EST en arrivent à la conclusion inverse. Accorder des brevets sur ces séquences permettrait tout d'abord d'assurer la survie des petits laboratoires qui font de l'élucidation des séquences d'ADN leur source principale de profit[61]. En outre, un brevet sur des séquences EST aurait pour

---

56. Robert M. COOK-DEEGAN, en réponse à l'article de J. DOLL, *loc. cit.*, note 52, en ligne: Science Magazine http://www.sciencemag.org/feature/data/980465/cook_deegan.shl (dernière modification: 1er mai 1998).
57. Michael A. HELLER et Rebecca S. EISENBERG, «Can Patents Deter Innovation? The Anticommons in Biomedical Research», (1er mai 1998) 280 *Science Magazine*, en ligne: Science Magazine http://www.sciencemag.org/ (dernière modification: 1er mai 1998).
58. National Institutes of Health, *loc. cit.*, note 41.
59. *Ibid*.
60. Section 8 de l'article 1er de la Constitution américaine.
61. Selon les propos rapportés de Gerry J. ELMAN, avocat spécialisé en droit des biotechnologies, par Stephen P. HOFFERT, «USPTO issues Biotech Patent Guidelines», (6 juillet 1998) 12 nº 14 *The Scientist*, en ligne: The scientist http://www.the-scientist.library.upenn.edu/yr1998/july/hoffert_p1_ 980706.html (dernière modification: 6 juillet 1998).

effet d'encourager l'investissement dans la recherche scientifique. En effet, le domaine de la biotechnologie est incertain. Il faut souvent entre 7 et 12 ans pour que les entreprises puissent commencer à récupérer les sommes considérables investies dans la recherche[62]. Permettre la brevetabilité des séquences EST engendrerait un retour sur investissement plus rapide, facilitant le financement du développement et de la mise sur le marché des produits issus de la recherche. C'est d'ailleurs l'argument retenu par John Doll, directeur de la section biotechnologie de l'office américain des brevets pour justifier les avantages qu'il y aurait à accorder des brevets sur ces séquences[63].

Toutefois, pour que l'obtention des brevets soit effective, les séquences EST doivent remplir plusieurs critères juridiques. Ces derniers ont d'ailleurs pour effet de restreindre le champ de la brevetabilité des séquences EST.

3. Les séquences EST à l'épreuve des critères juridiques

Les diverses autorités ont, comme nous l'avons vu, adopté une approche biochimique de la matière vivante humaine permettant de protéger les inventions par le biais du système des brevets. Dès lors, les séquences EST doivent, au même titre que n'importe quelle invention (ayant rapport avec la biotechnologie ou non) remplir les critères juridiques de brevetabilité. Le considérant 22 de la *Directive* l'admet expressément:

> [C]onsidérant que le débat sur la brevetabilité de séquences ou de séquences partielles de gènes donne lieu à des controverses; que, aux termes de la présente directive, l'octroi d'un brevet à des inventions portant sur de telles séquences ou séquences partielles doit être soumis aux mêmes critères de brevetabilité que pour tous les autres domaines technologiques, nouveauté, activité inventive et application industrielle [...].

Pour fonder notre analyse, il sera fait état notamment d'une étude comparative menée par les trois principaux offices de brevets (européen, américain et japonais) pour laquelle plusieurs cas leur ont été soumis concernant une demande de brevet de séquences

62. Michael J. MALINOWSKY et Maureen A. O'ROURKE, «A False Start? The Impact of Federal Policy on the Genotechnology Industry», (1996) 13 *Yale J. on Reg.* 163, 178.
63. J. DOLL, *loc. cit.*, note 52.

EST[64]. Il convient de présenter d'une part les solutions envisagées relativement aux critères de fond, et de faire mention d'autre part des problèmes concernant la description de l'invention dans la demande de brevet.

3.1 Les conditions de fond

Le premier élément que doivent examiner les offices des brevets a trait à la nouveauté de l'invention[65]. Il s'agit de vérifier si l'invention n'est pas comprise dans l'état de la technique au moment où la demande de brevet est remplie. Les États-Unis ont cependant instauré un délai de grâce permettant de breveter une invention divulguée au public, lorsque la demande est effectuée dans le délai d'un an à partir de la révélation de l'invention[66]. L'état de la technique peut être défini comme tout ce qui est accessible au public[67], que ce soit par une description orale ou écrite. Ainsi, pour qu'une séquence EST puisse être considérée comme nouvelle, elle ne doit pas avoir fait l'objet d'une publication ou être contenue dans une banque de données. Cette dernière précision est importante si l'on envisage l'existence actuelle de plusieurs bases de données (gratuites ou payantes) instituées par de grands groupes pharmaceutiques tel Incyte ou HGS. Cependant, pour que le manque de nouveauté puisse être avancé, il faut que la séquence ait été disponible dans la forme exactement revendiquée. Ainsi, une différence d'un simple nucléotide suffira pour établir la nouveauté de la séquence. De même, si l'état antérieur de la technique a révélé (par exemple, dans une base de données ou dans un brevet) l'existence d'un gène contenant la séquence EST revendiquée, cela n'entraînerait pas un rejet de la séquence pour manque de nouveauté[68]. On retrouve cette subti-

64. USPTO/EPO/JPO, *Trilateral Project B3b (ex-24.1) – Comparative Study on Biotechnology Patent Practices (Theme: Patentability of DNA fragments)*, (1998) en ligne: EPO http://www.european-patent-office.org/tws/sr-3-b3b.htm (dernière modification: 4 juin 1999).
65. Ce critère se retrouve à l'article 101 du *Patent Act*, précité, note 17, à l'article 56 de la *Convention sur la délivrance de brevets européens* et à l'article 29 (1) III de la loi japonaise, *Patent Law*, nº 121 (1959).
66. L'article 102 du *Patent Act*, précité, note 17:
«A person shall be entitled to a patent unless:
(a) the invention was known or used by others in this country, or patented or described in a printed publication in this or a foreign country, before the invention thereof by the applicant for patent, or
(b) the invention was patented or described in a printed publication in this or a foreign country or in public use or on sale in this country, more than one year prior to the date of the application for patent in the United States, or [...]».
67. Article 54 de la *Convention sur la délivrance de brevets européens*.
68. F.-J. ZIMMER, *loc. cit.*, note 19, 306.

lité dans la décision *Virus de l'Hépatite B/BIOGEN, INC* où la Chambre d'appel de l'Office européen des brevets dispose que:

> [...] although the nucleotide sequences referred to in the latter [document] are likely to be contained in the said fragments, they are not *identified and characterized in the exact primary structure*.[69] [Nos italiques]

Ainsi, il semble très difficile pour les examinateurs de justifier un refus de brevet de séquences EST pour manque de nouveauté. Dans l'étude comparative déjà mentionnée, aucun des trois offices n'a rejeté une demande pour ce motif. En outre, la vérification de l'état antérieur de la technique ne pourra jamais être exhaustive compte tenu du nombre faramineux de variantes qu'un simple nucléotide permet. D'ailleurs, lorsque l'office américain a étudié pour la première fois la demande du National Institute of Health portant sur des séquences EST, il a indiqué qu'une vérification complète n'aurait pas pu être accomplie avant l'année 2035[70]!

Pour qu'une invention soit brevetable, le demandeur doit également avoir fait preuve d'une activité inventive. Ce critère est la traduction de la notion anglaise de non-évidence (*non obviousness)*. Une invention présente une activité inventive «[...] si, pour l'homme de métier, elle ne découle pas d'une manière évidente de l'état de la technique»[71]. Il y aurait donc activité inventive lorsque l'on peut observer une *rupture* avec l'art antérieur, avec les enseignements dispensés[72].

Ce critère est celui invoqué par les offices européen et japonais pour rejeter la brevetabilité des séquences EST, alors que cette même condition ne pose pas de difficulté pour l'office américain. En effet, l'alinéa 2 de la section 103 du *Patent Act* dispose que la brevetabilité d'une invention ne doit pas être rejetée en considération de la manière utilisée pour obtenir l'invention. Pour notre propos, il y a donc lieu de distinguer entre la méthode de séquençage de l'ADN complémentaire et les séquences EST ainsi obtenues. L'arrêt *In re Bell* du Circuit fédéral abonde dans ce sens en indiquant que:

> [...] the existence of a general method of isolating cDNA or DNA molecules is essentially irrelevant to the question whether spe-

69. Décision T 8886/91 (non publiée dans le Journal Officiel).
70. Cité dans Rebecca S. EISENBERG et Robert P. MERGES, «Opinion Letter as to the Patentability of Certain Inventions Associated with the Identification of Partial cDNA Sequences», (1995) 23 *Am. Prop. Ass'n Q.J.* 1, 22.
71. Article 56 de la *Convention sur la délivrance de brevets européens*.
72. M. VIVANT, *op. cit.,* note 18, p. 32.

> cific molecules themselves would have been obvious, in the absence of other prior art that suggests the claimed DNA's.[73]

Dès lors, même si le séquençage de l'ADN est devenu une routine grâce au procédé automatisé de séquençage de l'ADN complémentaire, l'office américain estime que les séquences EST ne sont pas évidentes, c'est-à-dire que l'homme du métier ne serait pas naturellement conduit à l'invention, considérant la part importante que joue le hasard dans la sélection des séquences[74].

L'office européen adopte quant à lui une approche fondée sur la question de la résolution d'un problème technique et se réfère à la décision triazole/AGREVO[75] pour soutenir que les séquences EST manquent d'activité inventive. Cette démarche est liée à l'idée selon laquelle les séquences EST, lorsqu'elles sont utilisées comme sonde pour identifier le gène, ne résolvent pas le problème technique qui est de fournir la séquence et la fonction de gènes humains. Or, pour être brevetable, la sélection d'une séquence ne doit pas être arbitraire et doit être justifiée par un objectif technique et précis. Selon F.J. Zimmer, cette idée peut être contestée si l'on considère que le problème à résoudre réside simplement dans le fait de fournir une sonde permettant d'identifier et d'isoler les gènes inconnus correspondants[76].

L'office japonais des brevets adopte une démarche contraire à celle retenue par l'office américain en précisant qu'il n'existe aucune difficulté technique pour une personne de métier de créer une librairie d'ADN complémentaire en utilisant une méthode conventionnelle et d'analyser la séquence choisie au hasard par un séquenceur automatique dans la librairie. L'office ne distingue pas entre la méthode d'obtention de la séquence et la séquence elle-même[77].

Les offices européen et japonais s'entendent toutefois pour reconnaître l'existence d'une activité inventive lorsque la séquence EST n'est exprimée que par les porteurs d'une maladie précise. L'utilité de la séquence en tant qu'outil de diagnostic correspond donc à

73. (1993) 26 U.S.P.Q. 2d 1529 (Circuit féd.).
74. A.T. KIGHT, *loc. cit.*, note 32.
75. (1996) OJ EPO 309.
76. F.-J. ZIMMER, *loc. cit.*, note 19, 307.
77. Voir le cas A de l'étude trilatérale et son application par le JPO. USPTO/EPO/JPO, *loc. cit.*, note 64.

un effet technique inattendu et démontre que la sélection de la séquence a été réalisée conformément à un objectif technique précis ne découlant pas de manière évidente de l'état de la technique[78].

Il est pertinent de remarquer que l'examen de l'utilité effective des séquences EST s'effectue pour les offices européen et japonais au niveau de l'étude du critère de non-évidence. Ce choix se justifie par l'interprétation large traditionnellement faite du critère d'application industrielle, contrairement à la condition plus stricte de l'utilité retenue par l'office américain.

L'article 57 de la *Convention sur la délivrance de brevets européens* dispose qu'«[u]ne invention est considérée comme susceptible d'application industrielle si son objet peut être fabriqué ou utilisé dans tout genre d'industrie, y compris l'agriculture». Le terme *industrie* est donc pris dans son sens étymologique latin *industria* signifiant toute activité humaine[79]. Il est incontestable qu'une séquence EST puisse être «fabriquée» par simple synthèse chimique ou «utilisée» par exemple dans une compagnie pharmaceutique. Dès lors, une telle interprétation ne peut constituer un frein sérieux à la brevetabilité des séquences EST[80]. L'office s'interroge toutefois sur la véritable pertinence de fabriquer une séquence EST dont on ne connaît pas l'utilité effective. Cette remarque rejoint l'interprétation commerciale du critère faite par le Japon, l'Association japonaise de bioindustrie (JBA) soulignant la faible contribution technologique des séquences EST à la société[81].

La *Directive* est cependant venue élever l'exigence de ce critère, disposant dans son considérant 23 qu'une simple séquence d'ADN sans indication d'une fonction ne contient aucune information technique. De plus, pour que le critère d'application industrielle soit respecté, il est nécessaire, dans le cas où une séquence ou une séquence partielle d'un gène est utilisée pour la production d'une protéine ou d'une protéine partielle, de préciser quelle protéine ou protéine partielle est produite ou quelle fonction elle assure (considérant 24). Bien que l'office européen ne soit pas lié par cette directive et qu'il ne doive, en principe, se référer qu'à la *Convention sur la délivrance de*

78. Voir le cas D de l'étude trilatérale et son application par le JPO et le EPO, *ibid*.
79. M. VIVANT, *op. cit.*, note 18, p. 33.
80. On peut d'ailleurs se demander ce qui peut réellement ne pas être fabriqué ou utilisé.
81. Japan Bioindustry Association, «JBA opinions concerning patentability of DNA fragments», (7 avril 1999) en ligne: JBAnews http://www.jba.or.jp/katudou/topics/news990419e.html (dernière modification: 7 février 2000).

brevets européens, le conseil d'administration de l'office européen a, le 16 juin 1999, modifié le règlement d'exécution de la Convention pour en tenir compte. Ainsi, la règle 23ter dispose que «la directive 98/44/C du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques constitue un moyen complémentaire d'interprétation»[82]. D'ailleurs, la règle 23 sexies insérée également dans la deuxième partie du règlement d'exécution de la Convention reprend l'énoncé de l'article 5 de la Directive.

La *Directive* ne donne pas de renseignements sur ce qu'elle considère comme une fonction «acceptable». On peut ainsi s'interroger sur le caractère suffisant de l'information technique apportée lorsque les séquences EST sont utiles uniquement en tant que sonde pour identifier le gène correspondant[83]. Cependant, la restriction faite par le considérant 24 n'apparaît pas de portée très large étant donné que de nombreuses utilisations de séquences EST (comme marqueur génétique, outil de diagnostic, identification médico-légale, etc.) ne font pas intervenir la fabrication d'une protéine. On peut toutefois y voir la volonté marquée d'imposer certaines balises à l'admissibilité du critère d'application industrielle.

Les États-Unis ont préféré au critère de l'application industrielle celui de l'utilité. Ce critère est beaucoup plus strict, dans la mesure où le demandeur doit prouver l'existence d'un intérêt pour le public. Les autorités américaines ont donc adopté une vision commerciale de l'utilité. La décision faisant référence en la matière est l'arrêt de la Cour suprême *Brenner* c. *Manson*[84]. La Cour y indique qu'admettre une vision trop large du critère d'utilité reviendrait à nier l'esprit de la *Loi sur les brevets* en conférant un monopole du savoir qui aurait pour effet de bloquer des pans entiers du développement scientifique, sans compensation pour le public[85]. Elle poursuit

82. Conseil d'administration de l'Organisation européenne des brevets, «Décision du conseil d'administration du 16 juin 1999 modifiant le règlement d'exécution de la Convention sur le brevet européen», (16 juin 1999) en ligne: EPO http://www.european-patent-office.org/epo/ca/f/16_06_99_impl_f.htm (dernière modification: 1er juillet 1999). Si la règle 23ter ne fait pas référence aux considérants de la Directive, elle n'indique pas non plus que seuls les articles de la Directive sont concernés. On peut dès lors raisonnablement croire que les considérants serviront à l'interprétation des règles d'exécution de la Convention. Voir Margaret LLEWLYN, «The patentability of Biological Material: Continuing Contradiction and Confusion», (mai 2000) 5 *E.I.P.R* 191, 192.
83. F.-J. ZIMMER, *loc. cit.*, note 19, 310.
84. (1966) 383 U.S. 519.
85. *Ibid.*, 534.

en donnant une définition du critère d'utilité, appelé critère de l'utilité substantielle, selon laquelle:

> Unless and until a process is refined and developed to – where specific benefit exists in currently available form – there is insufficient justification for permitting an applicant to engross what may prove to be a broad field.[86]

On doit donc apprécier l'utilité d'une invention en sa forme actuelle, en considérant le bénéfice pour le public qu'elle peut engendrer. La Cour souligne d'ailleurs que le système des brevets ne constitue pas une récompense pour la recherche mais une compensation pour ses réussites. Dès lors, elle exclut clairement les procédés «which either [*have*] no known use or [*are*] useful only in the sense that they may be an object of scientific research»[87]. Bien que cette exception s'applique pour les procédés (en l'occurrence, il s'agissait d'une revendication pour un nouveau procédé permettant la fabrication de certains stéroïdes), un rapprochement peut être effectué avec les séquences EST. Dès lors, il semble que sous cette conception de l'utilité, une revendication portant sur des séquences EST constituant un matériel de recherche ne pourrait passer le test de l'utilité. Cette idée a d'ailleurs été consolidée par la décision *In Re Kirk*[88] de la Cour d'appel des brevets (CCPA) qui dispose que des inventions requérant des recherches ultérieures pour déterminer un usage, une utilité ne sont pas brevetables. Les séquences EST semblaient donc vouées à rester éternellement aux portes du royaume des brevets.

Pourtant, le 14 juillet 1995 l'office américain des brevets émit des lignes directrices concernant l'examen du critère d'utilité[89] par ses examinateurs. Il rabaissa l'exigence d'utilité substantielle au niveau de l'utilité crédible. Ainsi, «[i]f the applicant has asserted that the claimed invention is useful for any particular purpose [...] and that assertion would be considered credible by a person of ordinary skill in the art, do not impose a rejection based on lack of utility». Ceci fait écho aux propos de John Doll, directeur de la section biotechnologie de l'office américain des brevets pour lequel les EST sont clairement brevetables étant donné leur caractère nouveau, non évident et utile. Le critère de l'utilité crédible est apprécié en réfé-

86. *Ibid*., 534-535.
87. *Ibid*., 535.
88. (1967) 376 F.2d 936 (C.C.P.A.).
89. Department of Commerce Patent and Trademark Office, «Utility Examination Guidelines», (1995) 60 *Federal Register* 36263, (20 juillet 1995) 50 *Patent, Trademark & Copyright Journal* 295.

rence au fameux homme de métier. Or, il est évident que l'utilisation des EST constitue un outil de recherche valide scientifiquement. Il semblait alors que la brevetabilité des séquences EST en tant que marqueur chromosomique, outil de diagnostic, moyen d'identification médico-légale etc. soit acquise. Cependant, suite à certains commentaires du public relatifs à la brevetabilité des séquences EST[90], l'office américain des brevets vient d'émettre une nouvelle proposition de lignes directrices publiées le 21 décembre 1999[91]. Cette proposition vise un nouvel aménagement en réintégrant le critère de l'utilité substantielle. Une invention serait désormais utile lorsqu'elle est à la fois spécifique, substantielle et crédible. L'office des brevets expose, dans un document complémentaire destiné aux déposants, les définitions retenues pour chaque condition[92].

À l'instar des recommandations faites aux agents en 1995, la condition de l'utilité crédible est vérifiée si l'homme de métier considère l'invention en son état comme valide pour l'usage proposé. Ainsi, l'office indique clairement que l'usage d'acides nucléiques comme sondes, marqueurs chromosomiques, outils de diagnostic ou à des fins médico-légales ne pose pas de problème eu égard à la crédibilité de l'invention. Cependant, l'office émet des doutes quant à leur admissibilité aux tests de l'utilité spécifique et substantielle. Ainsi, la spécificité de l'utilité se définit par opposition à l'utilité générale applicable à la catégorie dont fait partie l'invention. Dès lors, la simple revendication de séquences d'ADN à des fins de sonde génique ou de marqueur chromosomique ne constitue pas une utilité spécifique au sens de l'office américain des brevets. L'utilité substantielle, quant à elle, est évaluée dans un contexte de ««real world» use». Ainsi, les inventions qui requièrent de futures recherches pour identifier ou confirmer un usage «réel» ne remplissent pas ce critère. Le document expose plusieurs situations où la condition n'est pas remplie. Tel est le cas d'une méthode qui identifie ou tente d'identifier un matériel n'ayant lui-même pas d'utilité spécifique ou subs-

90. *Ces commentaires font suite à la publication des lignes directrices concernant l'application du critère américain de la written description*: Department of Commerce Patent and Trademark Office, «Request for Comments on Interim Guidelines for Examination of Patent Applications Under the 35 U.S.C. 112 *Written Description Requirement*», (1998) 63 *Federal Register* 32639, (15 juin 1998) 56 *Patent, Trademark & Copyright Journal* 203.
91. Department of Commerce Patent and Trademark Office, «Revised Utility Examination Guidelines; Request for Comments», (1999) 64 *Federal Register* 71440.
92. Department of Commerce Patent and Trademark Office, «Revised Interim Utility Guidelines Training Materials», en ligne: USPTO http://www.uspto.gov/web/offices/pac/utility/utilityguide.pdf (dernière modification: 1er mars 2000).

tantielle. Ceci constitue l'un des deux arguments[93] justifiant le refus d'une demande de brevet portant sur des séquences EST dont les seuls usages revendiqués concernent la possibilité d'obtenir le gène, l'identification et l'étude des propriétés de la protéine correspondante. Ainsi, l'absence de description de la protéine ne permet pas un contexte «réel» de son utilisation et par conséquent de la séquence revendiquée. Cette limite n'est cependant pas nouvelle. On retrouvait déjà cette même démarcation dans l'étude trilatérale réalisée en 1998 sous l'égide des lignes directrices de 1995, où l'office américain des brevets faisait remarquer que l'indication du caractère utile d'une séquence EST en tant que sonde pour l'obtention de la séquence codante du gène ou du gène entier ne remplissait pas le critère de l'utilité juridique lorsque la structure et la fonction de la protéine produite par le gène en question est inconnue[94].

Le brevet accordé à Incyte sous l'empire des lignes directrices de 1995 faisait état dans sa demande de nombreux usages possibles tels que la cartographie génique, la détection de maladies associées à une altération de l'expression du gène et l'obtention de la séquence du gène[95]. L'usage de fragments d'ADN notamment comme sonde pour l'obtention d'un gène étant déjà rejeté dans l'étude trilatérale en raison du manque d'utilité spécifique, l'avènement de la nouvelle proposition de lignes directrices n'aurait pas apporté de modifications sur ce propos quant à l'acceptation du brevet.

On ne peut affirmer avec certitude l'utilisation retenue par l'office pour accorder le brevet à Incyte, étant donné l'absence de commentaires accompagnant la délivrance des brevets. Cependant, il semblerait, compte tenu de l'étude trilatérale, que l'office admette la brevetabilité des séquences EST lorsque celles-ci sont employées comme outil de diagnostic[96]. Or, l'une des applications revendiquées dans la demande de brevet se rapporte à l'emploi des séquences dans un kit de diagnostic permettant d'identifier un désordre ou une maladie en rapport avec l'expression altérée des kinases[97]. Il ne

93. L'autre argument, comme nous l'avons dit antérieurement, est relatif à l'absence de spécificité de l'usage de ces fragments comme sonde pour identifier le gène.
94. Voir le cas A de l'étude trilatérale et son application par le USPTO. USPTO/EPO/JPO, *loc. cit.*, note 64.
95. Informations contenues dans le brevet accordé à Incyte, portant le numéro 5 817 479 et le nom de *Human Kinase Homologs*.
96. Voir le cas D de l'étude trilatérale et son application par le USPTO. USPTO/EPO/JPO, *loc. cit.*, note 64.
97. INCYTE, *op. cit.*, note 49.

semble pas que la reprise du critère d'utilité substantielle dans la nouvelle proposition des lignes directrices aurait eu un impact distinct sur l'obtention de ce brevet. En effet, l'office considère à titre d'exemple que «[a]n essay that measures the presence of a material which has a stated correlation to a predisposition to the onset of a particular disease condition would also define a «real world» context of use [...]»[98].

Il faudra cependant attendre que certaines demandes soient refusées et révélées[99] pour connaître la position exacte de l'office américain. En outre, on ne peut faire abstraction du rôle primordial que jouent les cours fédérales dans la détermination des critères de brevetabilité, comme l'a montré l'arrêt *Brenner* de la Cour suprême. Il serait donc prématuré d'assurer avec certitude que le USPTO continuera, ou plutôt pourra continuer, à interpréter le critère d'utilité de manière à admettre les séquences EST dans le champ des brevets.

3.2 Les conditions de forme

En plus des critères de fond, le droit des brevets exige du déposant une description du brevet suffisamment claire afin de permettre à tout homme de l'art de fabriquer ou d'utiliser l'invention. Cette condition ne pose aucune difficulté particulière pour les offices européen et japonais quant à la brevetabilité des séquences EST. L'OEB estime en effet que fournir la séquence constitue en soi une demande suffisamment claire et complète pour qu'un homme de métier puisse la reproduire. Cette position s'explique par la facilité de synthétiser chimiquement les séquences EST avec l'aide de machines dont la fonction est de synthétiser l'ADN[100]. L'approche japonaise diffère de cette position en ce qu'elle rapporte le critère de la suffisance de la description au critère de l'application industrielle. Par conséquent, le JPO rejettera toute demande qui n'aura pas précisé la fonction ou l'activité biologique de la séquence[101].

98. Department of Commerce Patent and Trademark Office, *loc. cit.*, note 91.
99. La section 122 de la loi américaine dispose que les demandes de brevet sont maintenues confidentielles jusqu'à l'acceptation du brevet. *A contrario*, rien n'oblige les requérants privés à divulguer les motifs retenus pour le refus de leur demande. Le public a pu prendre connaissance de la justification au refus des demandes de brevet présentées par le NIH étant donné son statut public. *Patent Act*, précité, note 17.
100. Voir le cas A de l'étude trilatérale et son application par l'OEB. USPTO/OEB/JPO, *op. cit.*, note 64.
101. Voir le cas A de l'étude trilatérale et son application par le JPO, *ibid.*

La version américaine du critère est établie par l'article 112 du *Patent Act*:

> The specification shall contain a written description of the invention, and of the manner and process of making and using it, in such full, clear, concise, and exact terms as to enable any person skilled in the art to which it pertains, or with which it is most nearly connected, to make and use the same, and shall set forth the best mode contemplated by the inventor of carrying out his invention.

À l'instar de la position japonaise, la clarté et la suffisance de la description sont étudiées en fonction de la principale condition de fond établie par la loi américaine, le critère de l'utilité. Toute demande qui présente une défaillance sur ce plan est donc automatiquement rejetée puisqu'elle ne réussit pas à enseigner à une personne de métier comment reproduire et utiliser l'invention[102]. La logique de ce mécanisme repose probablement sur l'idée selon laquelle l'invention ne peut être utilisée si aucune précision n'est fournie sur son utilité...

L'interprétation jurisprudentielle de l'article 112 du *Patent Act* de 1952 ajoute le critère de la *written description*, une seconde condition de forme qu'on ne retrouve ni en Europe ni au Japon. Cette condition impose une description détaillée de l'invention même si une description moins précise permettait à tout homme de l'art de fabriquer ou d'utiliser l'invention. La *written description* a pour principaux objectifs de prouver que le déposant est bien en possession de l'invention et de rendre celle-ci entièrement disponible au public.

Dans les domaines de la chimie et de la biologie, l'exigence qu'impose cette condition se révèle d'un intérêt considérable pour les déposants. Dans l'arrêt *In re Fisher*[103], la Cour d'appel des brevets (CCPA) dispose en effet que le degré d'imprévisibilité auquel sont sujettes ces matières rend indispensable une description plus poussée. Une description très détaillée a pour fonction de pallier le manque de prévisibilité de l'évolution technique de disciplines pour lesquelles la simple déduction et l'application des lois scientifiques se révèlent souvent insuffisantes pour établir les caractéristiques et les performances de l'invention. Le déposant doit toutefois s'abstenir de rédiger une description trop large. Cette dernière exigence jurisprudentielle s'explique par la volonté de ne pas restreindre la brevetabi-

102. Voir le cas A de l'étude trilatérale et son application par le USPTO, *ibid.*
103. (1970) 427 F.2d 833, 839 (C.C.P.A.).

lité d'inventions futures[104]. La limite qu'elle pose risque d'engendrer certaines difficultés lors de la rédaction de la description, surtout depuis la décision *University of California* c. *Eli Lilly*[105] du circuit fédéral. La Cour y affirme le principe selon lequel le mémoire descriptif doit préciser la fonction des composés que le déposant désire breveter mais aussi donner une description de chacun d'eux:

> [I]n claims to genetic material [...] a generic statement such as «vertebrate insulin cDNA» or «mammalian insuline cDNA», without more, is not an adequate written description of the invention because it does not distinguish the claimed genus from others, except by function [...] [*which*] is only an indication of what the gene does, rather than what it is.[106]

L'élaboration d'une description pour un brevet se rapportant à la matière vivante constitue donc un exercice périlleux susceptible de faire échouer la demande soit en raison d'une description peu détaillée, soit parce qu'elle comporte une revendication trop large risquant de nuire à la brevetabilité de futures inventions.

Afin de fournir aux chercheurs un encadrement plus clair des exigences de la *written description* dans le domaine des biotechnologies, l'office américain des brevets proposait le 15 juin 1998 une série de principes directeurs concernant l'application de ce critère[107]. Le document précisait comment le déposant devait décrire son invention et mettait en relief les effets négatifs de certaines formulations. Concernant les séquences d'ADN, l'office indiquait qu'une demande telle que «un gène comprenant la SEQ ID NO 1» constituait une formulation trop large. Le déposant n'étant pas en possession du gène spécifique, il ne pouvait en revendiquer l'invention. À l'opposé, l'utilisation de termes génériques tels que «composition de», «acide nucléique» et «molécule d'ADN» était acceptée puisque ces expressions étaient assez générales pour que l'on puisse admettre que le déposant était en possession de tous les composés (ou séquences) précisés dans sa demande.

Dans le même esprit, l'office indiquait brièvement le caractère englobant d'expressions telles que les participes présents «comprenant», «contenant» et «incluant» dans l'élaboration d'une description de matériel génétique. Bien que cela n'ait pas été clairement indiqué

---

104. Voir: Marc-Roger HIRSCH et Guillaume MORTREUX, «Les inventions biotechnologiques: la voie étroite de la brevetabilité», (23 janvier 1999) *Gazette du Palais* 2, 4.
105. *University of California* c. *Eli Lilly*, précité, note 53.
106. *Ibid.*, 1568.
107. Department of Commerce Patent and Trademark Office, *loc. cit.*, note 90.

dans les principes directeurs, on pouvait conclure que le déposant n'avait pas avantage à utiliser ces expressions s'il n'était pas en possession de composés pouvant incidemment être couverts par la revendication. Par exemple, une demande formulée telle que «ADN contenant SEQ ID NO 1» pouvait avoir comme conséquence de porter sur d'autres variations de la séquence alors que le déposant n'était pas sciemment en possession de ces variations[108].

Le 21 décembre 1999, l'office a révisé sa proposition[109]. Malgré le retrait des différents exemples de formulations, le nouveau document garde la même position quant aux descriptions formulées trop largement. D'ailleurs, de telles descriptions pourraient nuire à la brevetabilité de futures inventions en raison du manque de nouveauté. C'est ce qu'indique Andreas Oser quant à l'application du droit européen en la matière, lorsqu'il encourage les futurs déposants à mieux délimiter le champ de leur invention:

> The applicant here would be well advised to provide a suitable basis for disclosure by means of corresponding information in the application to enable a subsequently necessary delimitation, for instance concerning the fragment length, the scope of variation or the definition of the function.[110]

Cet exercice sera d'autant plus difficile pour les déposants américains dont les demandes sont en voie d'être encadrées par des règles rigoureuses susceptibles de ne pas permettre l'octroi d'un brevet pour un mot en trop ou en moins[111].

4. Conclusion

La brevetabilité des séquences EST en est à ses balbutiements. Rien ne semble permettre d'affirmer à l'heure actuelle que l'office américain des brevets pourra poursuivre son élan[112]. Il faudra

108. A. OSER, *loc. cit.*, note 25, 10-11.
109. Department of Commerce Patent and Trademark Office, «Revised Interim Guidelines for Examination of Patent Applications Under the 35 U.S.C. 112 *Written Description Requirement*; Request for Comments», (1999) 64 *Federal Register* 71427.
110. A. OSER, *loc. cit.*, note 25, 11.
111. Warren D. WOESSNER, «The Interim Written Description Guidelines – One Correlation Too Many», (février 1999) *JPTOS* 147, 150.
112. La déclaration conjointe du président Clinton et du premier ministre Blair du 14 mars 2000 va dans ce sens puisqu'elle dispose que les données brutes du génome humain devraient être disponibles gratuitement aux scientifiques. Toutefois, le USPTO s'est empressé dans un communiqué de presse datant du 16 mars 2000 d'affirmer que cette déclaration n'affecte en rien la politique américaine des brevets. Voir USPTO, *US Patent Policy Unaffected by US/UK Statement on Human Gene Sequence Data*, (16 mars 2000) en ligne: USPTO http:/www.

attendre des décisions des cours fédérales américaines afin de connaître la portée exacte du brevet accordé à Incyte. Cependant, si la jurisprudence confirmait la voie empruntée par le USPTO, il y a fort à parier que les offices européen et japonais finiront par adopter la même attitude afin de rendre les laboratoires de ces pays compétitifs.

Malgré tous les avantages que semble faire miroiter l'admission des séquences EST dans le champ des brevets, on ne peut pourtant négliger les problèmes que générera l'obligation de recourir à des licences pour l'exploitation des inventions portant sur le gène ou sur la protéine correspondants. Ainsi, la balance entre le découragement et la stimulation à l'innovation se jouera au niveau des tarifs pratiqués par les différentes sociétés détentrices de brevets sur des séquences EST. En effet, rien n'assure que les licences seront disponibles à des tarifs raisonnables[113]. Si ceux-ci sont trop élevés, les laboratoires ne poursuivront pas l'étude ou ne commercialiseront pas les inventions afférentes, et ce au détriment du public et de l'avancement de la science en général. Il serait donc intéressant, compte tenu du fait que les offices n'ont pas la compétence pour gérer les relations entre les entreprises, de prévoir une méthode permettant de combler ces lacunes du système des brevets.

L'une des voies envisageables serait l'instauration par les autorités gouvernementales d'un système de licences obligatoires. Un tel mécanisme aurait l'avantage d'éviter que les outils de recherche ne soient réservés qu'à quelques grands laboratoires disposant de gros moyens financiers. L'instauration d'une telle restriction aux droits des titulaires des brevets est prévue par certains textes internationaux comme l'*Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce*[114] ainsi que la *Convention relative au brevet européen pour le marché commun*[115].

uspto.gov/web/offices/com/speeches/00-17.htm (dernière modification: 16 mars 2000).

113. Le NIH indique à ce propos que «[a]ny option granted [...] shall include provisions that ensure that the research tool will be available to the academic research community on reasonable terms». National Institutes of Health, *loc. cit.*, note 41.

114. *Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce*, article 30, en ligne: Organisation mondiale du commerce (OMC) http://www.wto.org/wto/eol/f/pdf/27-trips.pdf (dernière modification: 9 février 1999).

115. *Convention relative au brevet européen pour le marché commun*, article 45, en ligne: Arcanum Development http://www.arcanum.com/free_zone/epo/fre/eu_cvn01.htm (dernière modification: 15 avril 1999). D'ailleurs, la *Directive* prévoit dans son article 12 un système de licences obligatoires pour dépendance concernant les obtentions végétales. On remarque que la seconde invention doit représenter un progrès technique d'un intérêt économique considérable par rapport à l'invention dominante.

Bien que cette pratique soit très peu utilisée effectivement, il n'empêche qu'elle existe dans quasiment tous les pays[116]. Son intérêt principal réside dans son effet dissuasif. Ainsi, il a été constaté que les titulaires de brevets pour lesquels une procédure de licence obligatoire avait été établie préféraient accorder volontairement des licences à des tarifs raisonnables, négociant directement avec le candidat plutôt que de risquer de se voir imposer un montant par une instance[117]. On pourrait même envisager de jumeler le système de licences obligatoires avec une procédure d'arbitrage, permettant ainsi un règlement du différend plus rapide. La brevetabilité des séquences EST pourrait alors être à l'origine de nouveaux aménagements juridiques conciliant davantage la recherche et le profit dans le domaine des inventions biotechnologiques.

116. J.M. SALAMOLARD et PFANNER, «sans titre», (1985) *GRUR Int.* 357.

117. Friedrich-Karl BEIER, «Exclusive Rights, Statutory Licences and Compulsory Licences in Patent and Utility Model Law», (1999) 30 nº 3 *ICC* 260. Ce recours aux licences obligatoires est d'ailleurs retenu par certaines ONG pour l'accès à la médication de base et requérait une protection contre les pressions qui pourraient s'exercer sur les pays bénéficiant de cette solution. Voir: Anonyme, «Sleep Less in Seattle», (4 décembre 1999) 354 nº 9194 *The Lancet*, en ligne: The Lancet http://www.thelancet.com/newlancet/reg/issues/vol354no9194/body.editorial1917.html (dernière modification: 4 décembre 1999).