

POLITIQUES DES BUREAUX DES BREVETS ET JUGEMENTS RÉCENTS PORTANT SUR LES SÉQUENCES D'ADN

Hélène D'Iorio[©] et Luc Bérubé^{*-}

1. Introduction
2. Règles et politiques des bureaux de brevets canadiens et américains
 - 2.1 Bref aperçu des principes de biologie moléculaire
 - 2.2 Critères pour la brevetabilité des séquences d'ADN
 - 2.2.1 Nouveauté
 - 2.2.2 Utilité
 - 2.2.3 Non-évidence
 - 2.3 Que faut-il revendiquer pour les séquences d'ADN (stratégie) ?
 - 2.4 Exigences des règles sur les brevets en matière de listage de séquences
3. Jurisprudence concernant la brevetabilité, la validité et la contrefaçon des séquences d'ADN et des protéines correspondantes
 - 3.1 Brevetabilité des séquences d'ADN et formes de vie supérieure
 - 3.2 Contrefaçon des brevets portant sur l'ADN et les protéines correspondantes
4. Validité d'un brevet portant sur l'ADN
5. Conclusion

1. Introduction

Il ne fait aucun doute que le secteur de la biotechnologie connaît une croissance importante. Cette croissance est soutenue par les investissements en recherche et développement des fonds privé et public. Dans ce secteur d'activités, les enjeux économiques, tant pour les entreprises que les nations, sont énormes. En fait, il a même été suggéré que l'industrie de la biotechnologie pourrait s'avérer économiquement beaucoup plus importante que l'industrie électronique.¹ Les deux principaux axes de recherche et d'investissement en biotechnologie sont la santé (des animaux d'élevage aussi bien que des humains) et l'agriculture.

L'incitation à la recherche et à l'investissement dans ces domaines est en grande partie due à la possibilité d'obtenir une protection, sous forme de brevet, des inventions qui en découlent. Dans le domaine des industries basées sur la recherche et les connaissances, le portefeuille de brevets constitue un actif important pour les entreprises. Pour les petites entreprises de biotechnologie créées à partir de projets de recherche dans les universités et le secteur public en général, les brevets sont souvent le principal actif sur lequel le financement de la compagnie est échafaudé. La

croissance importante du nombre de brevets en biotechnologie au cours des dernières années, parallèlement à la croissance de l'industrie, témoigne de l'importance attachée à la protection de la propriété intellectuelle. À titre d'exemple, entre 1992 et 1995, le nombre de demandes de brevets en biotechnologie en France, en Allemagne et au Royaume-Uni a augmenté respectivement de 39%, 59% et 90%.²

L'essor important du secteur de la biotechnologie est en grande partie dû aux techniques d'ADN recombinant (ADNr). La prolifération des brevets accordés à la séquence d'ADN ou à du matériel génétique en général a vraiment débuté durant les années '70 et a connu une phase de croissance quasi-exponentielle depuis les années '80. En 1971, un premier brevet est accordé pour une méthode de diagnostic utilisant une molécule d'ADN synthétique. En 1980, un premier brevet est accordé pour un organisme vivant, capable de digérer des huiles déversées lors d'accident. En 1988, un brevet est accordé aux États-Unis pour la souris de Harvard et le Bureau européen des brevets suivra peu après. Lorsque l'on considère les biotechnologies en général (vaccins, fermentation, anticorps etc.)³, le nombre de brevets accordés ou déposés revendiquant des séquences d'acides nucléiques sous une forme ou une autre est d'ailleurs de loin le plus important. Les techniques d'ADNr permettent entre autre de cloner des gènes (séquences d'ADN), d'en modifier la séquence, d'insérer ces séquences dans des vecteurs qui, à leur tour, peuvent être insérés dans des cellules bactériennes aussi bien que dans des cellules mammifères. Grâce à ces techniques, il est possible de contrôler l'expression de ces gènes et, par conséquent, contrôler l'expression des protéines codées par ceux-ci. Le contrôle artificiel de l'expression génique permet, par exemple, de modifier la teneur en huiles de certaines plantes, de favoriser la production de certaines protéines dans les cellules anormales (thérapie génique chez l'homme), de fournir des plantes résistantes aux maladies, au gel ou à la sécheresse, etc. Ces exemples suffisent à convaincre de l'importance économique de ces techniques.

Nous analyserons dans une première partie de cet article les règles se rapportant aux brevets pour les séquences d'ADN en général. Pour ce faire, nous passerons d'abord en revue les notions fondamentales de biologie moléculaire. Nous ferons aussi un bref rappel historique des principaux événements en propriété intellectuelle qui touchent l'ADN. Dans la seconde partie, nous effectuerons une analyse de la jurisprudence se rapportant au domaine de la propriété intellectuelle de l'ADN.

2. Règles et politiques des bureaux de brevets canadiens et américains

2.1 Bref aperçu des principes de biologie moléculaire

Le dogme central de la biologie moléculaire stipule que l'ADN peut être transformée en ARN messager (ARNm) par un processus que l'on appelle la transcription. Cet ARNm peut à son tour être traduit en une séquence polypeptidique qui donne lieu à une protéine par un processus que l'on nomme la traduction. De plus, l'ADN peut se répliquer pour reproduire des copies identiques de cette information génétique.

ADN transcription ARNm traduction-> Protéine

Les molécules d'ADN sont composées de nucléotides (bases) qui sont au nombre de quatre, savoir Adénine, Guanine, Cytosine et Thymine dont l'abréviation est constituée des lettres **A**, **G**, **C** et **T**.⁴ Chaque gène possède une séquence spécifique de ces quatre lettres. Dans les molécules d'ARNm, la thymine est remplacée par l'Uracile (**U**). Les protéines quant à elles sont composées d'acides aminés. L'ARNm est traduit en acides aminés trois nucléotides à la fois. C'est-à-dire que chaque acide aminé est codé par un triplet de nucléotides.

Puisque les protéines jouent un rôle fondamental dans le métabolisme cellulaire, leur expression doit être étroitement contrôlée. Pour ce faire, il existe, outre les séquences codant pour les protéines, des séquences d'ADN non codante que l'on appelle séquences régulatrices. Ces séquences permettent de contrôler temporellement et spatialement l'expression des protéines. Une séquence régulatrice bien connue, étudiée abondamment, est la séquence promoteur. La région promoteur permet de contrôler l'attachement de l'ARN polymérase, qui est l'enzyme responsable de la transcription, à l'ADN. Il existe plusieurs autres types de séquences régulatrices dont l'utilité principale est le contrôle de l'expression protéique. Il va sans dire qu'il y a un intérêt certain pour l'obtention de brevets revendiquant des séquences régulatrices aussi bien que des séquences codant pour les protéines.

2.2 Critères pour la brevetabilité des séquences d'ADN

Comme n'importe quelle invention, une séquence d'ADN doit satisfaire aux critères suivants pour être brevetable. D'abord, la séquence doit être nouvelle, ensuite elle doit être non-évidente et enfin, elle doit être utile.

2.2.1 Nouveauté

Le premier critère, celui de nouveauté, est généralement facile à satisfaire : il suffit que la séquence revendiquée diffère d'une seule base par rapport à une séquence connue pour que cette séquence soit considérée comme nouvelle. Il est à noter toutefois qu'un brevet ne donne pas nécessairement à son détenteur le droit de pratiquer l'invention qui fait l'objet du brevet puisqu'il pourrait s'avérer qu'une séquence d'ADN ne différant que d'une base par rapport à une séquence déjà brevetée constitue une contrefaçon.

2.2.2 Utilité

La question pour les séquences d'ADN est de savoir si le simple fait d'avoir une utilité quelconque est suffisant pour satisfaire au critère d'utilité. En d'autres termes la question est: est-ce que la séquence d'ADN revendiquée doit posséder une *fonction biologique* pour qu'elle soit brevetable? Aux États-Unis cette question a suscité un vif débat dans l'affaire des ESTs (*expressed sequence tags*).

Les EST sont des séquences partielles (300-500 nucléotides) d'ADN de gènes exprimés. Ces séquences permettent entre autre l'identification du gène correspondant. Ce sont donc des outils puissants pour le clonage, l'identification de chromosomes, la cartographie génétique, etc. Cependant les EST n'ont pas de fonctions biologiques comme tel et ne fournissent pas non plus d'information biologique sur les gènes correspondants.

Historiquement, les premières demandes pour l'obtention de brevets couvrant les EST ont été déposées en 1991 par le «National Institute of Health» (NIH) aux États-Unis et initialement rejetées par le Bureau américain des brevets et des marques de commerce (USPTO). Cependant, ces demandes ont été retirées lorsque le NIH a jugé que l'obtention de revendications larges portant sur les EST (*i.e.*, couvrant non seulement les EST mais aussi les gènes correspondants) n'était pas dans l'intérêt public. En effet, cela aurait découragé la recherche connexe à ces gènes et aurait nuit au développement de modalités thérapeutiques basées sur les gènes couverts par ces revendications. Cependant, dans un article publié dans la revue scientifique *Science*⁵, le directeur de la section des examens des brevets portant sur les biotechnologies au USPTO, John Doll, a clairement indiqué la position du Bureau à ce sujet.

La revendication de séquences d'ADN utiles pour l'identification de matériel médico-légal, l'identification de tissu animal, la cartographie chromosomique,

l'identification de chromosome, l'étiquetage de gènes ayant une fonction utile et connue doit satisfaire le critère de fonctionnalité (*enablement*) [Notre traduction.]

Le premier brevet⁶ accordé aux États-Unis pour un EST est un exemple probant de cet énoncé. Ce brevet revendique des polynucléotides capable d'identifier et de coder des nouvelles protéines kinases exprimées dans divers tissus et cellules humains. Les utilités potentielles de ces séquences sont clairement indiquées: antisens, vecteurs pour la production d'anticorps, trousse de diagnostic, etc.

De plus, M. Doll a spécifié que l'attribution de revendications pour des EST ayant une utilité telle que mentionnée plus haut n'exclut pas la possibilité d'attribuer un brevet pour le gène correspondant, découvert subséquemment. En fait, le jugement dans la cause *University of California c. Eli Lilly Inc.*⁷ a clairement indiqué que pour qu'un gène satisfasse au critère de la description écrite, il fallait plus que la simple affirmation que le gène fait partie de l'invention et de la mention d'une méthode pour isoler ce gène. Ce qui est requis, c'est la description de l'ADN (du gène) comme tel (voir les règles intérimaires du USPTO plus bas). Donc, l'attribution de revendications larges pour les EST couvrant le gène correspondant ou la protéine codée par ce gène est peu probable en l'absence d'information suffisante sur ce gène ou cette protéine dans le mémoire descriptif.

Toujours selon le USPTO et M. Doll, voici quelques exemples où le critère d'utilité ne serait pas satisfait dans le cas de séquences d'ADN :

- leur utilisation pour trouver le locus d'un gène associé à une maladie lorsque cette maladie n'a pas d'origine génétique connue,
- comme antisens lorsque la protéine visée n'est pas connue,
- localisation de gènes dont la fonction n'est pas connue,
- comme sonde triplexe pour inhiber l'expression d'une protéine de fonction inconnue.

Au Canada et en Europe, il est difficile de faire le point sur les EST puisqu'aucun brevet, à notre connaissance, n'a été émis⁸. *A priori*, il ne semble pas y avoir dans les lois ou dans la jurisprudence canadiennes ou européennes d'éléments empêchant l'obtention de brevets pour les EST.

En Europe cependant, la situation est différente et ce, vu les Directives de l'Union européenne en matière de biotechnologie (qui seront incorporées dans les lois des pays membres au plus tard le 30 juillet 2000). Le paragraphe 5(3) de ces directives stipule que:

L'application industrielle d'une séquence *ou d'une séquence partielle* d'un gène doit être révélée dans l'application pour l'obtention d'un brevet.

L'impact de cette règle, en particulier l'interprétation du terme «application industrielle» sur la brevetabilité des EST est difficile à prévoir. Il faudra attendre l'interprétation donnée à cet article par le Bureau européen des brevets et toute jurisprudence éventuelle.

2.2.3 Non-évidence

Le critère de non-évidence est sans doute celui qui est le plus sujet à interprétation. La question fondamentale posée par l'examineur est de savoir si, à la lumière des connaissances il aurait été

évident pour un technicien versé dans l'art d'obtenir la séquence d'ADN revendiquée. Le USPTO jusqu'à récemment s'objectait aux demandes de brevets revendiquant des séquences d'ADN si la séquence (ou une séquence partielle) d'acides aminés de la protéine correspondant à cet ADN était connue. L'objection était fondée sur le fait que les techniques pour obtenir l'ADN lorsque la séquence d'acides aminés est connue, sont évidentes pour une personne possédant des connaissances dans le domaine. Cependant, la Cour fédérale de circuit dans son jugement rendu dans l'affaire *In re Bell*⁹ a prétendu qu'une séquence d'acides aminés, couplée à une méthode pour isoler l'ADN (même connue), ne rend pas l'ADN évident. Un jugement similaire a été rendu dans l'affaire *In re Deuel*¹⁰

En ce sens, les politiques de l'Office de la propriété intellectuelle du Canada se rapprochent peut-être davantage des jugements américains récents. L'Office n'a pas fait preuve de la même intransigeance quant à la question de l'activité inventive que le USPTO et son approche est plus en accord avec la jurisprudence canadienne. Les cours canadiennes ont, dans le passé, hésité à déclarer un brevet invalide pour manque d'activité inventive là où il serait nécessaire de combiner plusieurs publications et techniques de l'art antérieur.

Aux États-Unis, le critère de la description écrite qui correspond au paragraphe 112 de la Loi américaine sur les brevets, a récemment été révisé à la lumière des jugements de la Cour fédérale de circuit des États-Unis. Entre autres, il est requis que l'inventeur puisse faire la démonstration qu'il est en possession de la séquence revendiquée et ceci se traduit généralement par l'exigence que la séquence proprement dite soit incluse dans les revendications. Un autre exemple de la règle de non-évidence est qu'une séquence d'acides aminés n'est pas suffisante pour revendiquer la séquence d'ADN correspondante. La base de cette règle est que, étant donné la dégénérescence du code génétique, il est impossible de prédire exactement avec une séquence polypeptidique quelle sera la séquence correspondante d'ADN.

Les jugements récents rendus aux États-Unis, en particulier dans *University of California c. Eli Lilly Inc.*¹¹ portant sur la validité¹² des revendications concernant des séquences d'ADN ont forcé le USPTO à établir des règles temporaires concernant l'article 112 de la loi portant sur la «règle écrite»¹³. Ces règles temporaires sont présentement appliquées par les examinateurs de brevets aux États-Unis. Voici un bref résumé de ces règles:

Les règles régissent les conditions requises pour qu'une description du produit revendiqué soit suffisante. Bien qu'elles aient été créées pour palier à des ambiguïtés dans le secteur de la biotechnologie, ces règles s'appliquent à n'importe quel secteur.

Les points importants de l'article 112 stipulent que le mémoire descriptif :

- doit clairement suggérer que le demandeur ait inventé les éléments revendiqués;
- doit permettre au public de pratiquer l'invention;
- doit donner suffisamment de détails pour suggérer que le demandeur est en possession de l'invention.

Les quatre grandes règles émises par le USPTO¹⁴ précisent les critères requis, en particulier pour les séquences d'ADN, pour satisfaire à l'article 112.

Première règle. *La demande doit être revue pour déterminer la nature de l'invention, le domaine de l'invention et le degré auquel l'invention est prévisible ayant égard à l'art antérieur.* En général il existe une corrélation inverse entre le niveau de prévisibilité et la quantité d'information

requis pour que la description de l'invention satisfasse à la «règle écrite». En particulier il est extrêmement difficile de prédire les modalités de fonctionnement d'une séquence d'ADN. Par exemple, l'inventeur peut avoir revendiqué la séquence d'un gène d'une espèce. Cependant il pourrait s'avérer impossible de revendiquer des gènes homologues d'autres espèces sans être en possession de la séquence puisque les protéines correspondantes pourraient avoir des propriétés très différentes même si le degré d'homologie est important. Selon cette règle, le faible degré de prévisibilité fait en sorte que l'examineur exigera plus de preuve pour clairement indiquer que l'inventeur est en possession de l'invention.

Deuxième règle. *La portée de chaque revendication doit être évaluée pour déterminer la quantité d'information nécessaire et suffisante qui doit être présente dans le mémoire descriptif pour satisfaire aux exigences de l'article 112.* Pour illustrer une application pratique de cette règle, prenons l'exemple suivant: soit la revendication «Un gène comprenant la Seq No : X...». La structure de cet énoncé implique un ensemble de nucléotides (le gène) de même qu'un sous-ensemble de nucléotides (la Seq No : X). Il est évident qu'une description de la séquence X ne suffit pas nécessairement à décrire le gène en entier. De sorte que, dans un tel cas, il est probable que la description écrite soit jugée insuffisante pour revendiquer le gène.

Cependant dans une revendication du type : «Un acide nucléique comprenant la Seq No: X...» le terme «acide nucléique» représente une famille (*genus*) de molécules d'ADN dans laquelle chacun des membres (chacun des acides nucléiques) comporte la séquence X. Dans ce cas, il serait évident pour un technicien versé dans l'art d'imaginer un nombre suffisant de séquences représentatives du terme «acide nucléique» de sorte qu'une description écrite de chacun des membres ne serait probablement pas requise.

Troisième règle. *Pour chaque espèce (chaque séquence) il faut déterminer si la description écrite est suffisante pour qu'un technicien versé dans l'art juge que le demandeur était en possession de l'invention au moment du dépôt de la demande.* Cette règle est applicable là où l'inventeur ne possède pas la séquence proprement dite mais possède une description physique de la molécule d'ADN revendiquée. Par exemple, il est possible que l'inventeur soit en possession d'une carte de restriction du gène, ou de son nombre de paires de bases. Dans ce cas une revendication ayant la structure suivante : «Un acide nucléique de blé de 3.0 kb ayant deux sites de restriction Eco RI donnant des fragments de 1.3, 1.0 et 0.7 kb...» serait suffisante pour qu'un technicien versé dans l'art juge que le demandeur est en possession de l'invention.

Quatrième règle. *Pour chaque famille (genus) il faut déterminer si la description écrite est suffisante pour qu'un technicien versé dans l'art juge que le demandeur était en possession de l'invention au moment du dépôt de la demande.* La revendication d'une famille peut être satisfaite avec une description suffisante d'un nombre représentatif d'espèces faisant partie de la famille à l'aide de caractéristiques permettant de déterminer l'appartenance à la famille.

Un point évidemment ambigu de cette règle est de savoir combien d'espèces constituent un «nombre suffisant» nécessaire pour décrire la famille. Le USPTO suggère que le nombre suffisant est inversement relié au degré de variation dans la famille. Par exemple, pour supporter une revendication du type: «Un gène de mammifère ayant une séquence homologue à la Seq ID No: X... » il faudrait sans doute que la description donne la séquence de plusieurs espèces (rat, chien, souris, éléphant....) Puisqu'un technicien versé dans l'art s'attendrait à ce qu'il y ait des variations dans la séquence du gène d'une espèce à l'autre.

Ces règles contribuent selon nous à restreindre la portée des revendications de séquences d'ADN en conformité avec les jugements récents des cours.

2.3 Que faut-il revendiquer pour les séquences d'ADN (stratégie)

Dans la demande de brevet, il sera donc important de revendiquer le plus largement possible de manière à bien protéger toutes les applications possibles résultant du clonage d'une séquence d'ADN. Il est donc important de revendiquer le plus largement possible de manière à exclure la concurrence. De sorte que revendiquer la séquence d'ADN comme tel, n'est pas suffisant. En général, un brevet visant la protection d'une séquence d'ADN devrait comporter les revendications suivantes. D'abord, bien entendu, la séquence proprement dite d'ADN, ensuite il serait bon de revendiquer une séquence de polynucléotides capables de s'hybrider à la séquence d'ADN revendiquée sous certaines conditions. De la même façon, une revendication d'une séquence complémentaire à la séquence revendiquée peut aussi être profitable. Ensuite, il est possible d'ajouter une revendication portant sur le peptide ou la protéine codée par cette séquence d'ADN si elle est connue, et aussi de revendiquer un polypeptide ou des protéines ayant une séquence avec un certain pourcentage d'homologie à ce peptide. De plus, si par exemple, l'on prévoit insérer la séquence d'ADN dans des cellules ou des bactéries, il faut inclure des revendications concernant les vecteurs d'expression qui contiendront cet ADN. Il faut aussi tenir compte de la possibilité que la séquence d'ADN puisse être utilisée pour des fins commerciales, comme par exemple, pour des trousse de diagnostic ou à des fins thérapeutiques. Dans ce cas, il faut prévoir des revendications qui couvriront la méthode d'utilisation mais aussi les composantes nécessaires au fonctionnement de cette trousse de diagnostic ou de thérapie. Évidemment si l'ADN peut avoir un potentiel de thérapie pour certaines maladies ou encore pour l'établissement de vaccins ou en thérapie génique ou en thérapie antisens alors il faut effectivement prévoir des revendications à cet effet. Il faut toutefois que les revendications soient supportées par le mémoire descriptif.

2.4 Exigences des règles sur les brevets en matière de listage de séquences

Au Canada, toute demande déposée après le 30 septembre 1996 décrivant une séquence de nucléotides ou d'acides aminés doit contenir un listage de séquences. Le listage de séquences doit figurer sous forme écrite dans la demande et doit également être déposé sous forme déchiffrable par ordinateur. De plus, le demandeur doit déposer auprès du Commissaire des brevets une déclaration stipulant que le contenu de la copie du listage des séquences sous forme déchiffrable par ordinateur est identique au contenu du listage des séquences figurant dans la description.

Les *Règles concernant la loi sur les brevets*¹⁵ spécifient les symboles à utiliser dans les listages de séquences pour les différents nucléotides et différents acides aminés ainsi que pour tout nucléotide modifié ou inconnu et tout acide aminé modifié ou inconnu.

De plus, les *Règles* prescrivent le mode de présentation des listages de séquences. Par exemple, les nucléotides des régions codantes d'une séquence de nucléotides doivent figurer sur le listage sous forme de triplets (codons). Les nucléotides sont énumérés successivement dans le sens 5' (nucléotide numéro 1) - 3'. De façon analogue, l'énumération des acides aminés se fait dans le sens amino (acide aminé numéro 1)-carboxy.

Le listage doit comprendre des entêtes de données et des éléments d'information spécifiés. Une des entêtes de données importantes est l'entête ayant trait aux données relatives à la demande, soit le numéro de la demande et la date de dépôt. Cette entête de données doit apparaître dans tout listage de séquences puisque l'Office de la propriété intellectuelle du Canada effectue des recherches en utilisant le numéro de série des brevets et demandes canadiens.

Des modifications pourraient être apportées prochainement aux *Règles* afin de les rendre conformes aux exigences étrangères quant au listage des séquences telles les exigences américaines et européennes où les diverses entêtes et intitulés sont sous forme numérique plutôt qu'écrite. Le Bureau canadien des brevets refuse actuellement les listes de séquences dont les entêtes sont sous forme numérique.

3. Jurisprudence concernant la brevetabilité, la validité et la contrefaçon des séquences d'ADN et des protéines correspondantes

Dans la deuxième partie de cet article nous analyserons quelques arrêts ayant trait à la brevetabilité, la validité et la contrefaçon des séquences d'ADN et des protéines qui en sont dérivées. Il est à noter qu'il existe peu de jurisprudence pertinente au Canada. La pénurie de décisions au Canada découle à la fois du stade de développement de l'industrie de la biotechnologie au Canada et du nombre de brevets accordés au Canada dans le domaine. Il est à noter qu'un nombre de demandes importantes dans le domaine sont encore en instance et seront tout probablement sujettes à des procédures de conflits.

3.1 Brevetabilité des séquences d'ADN et formes de vie supérieure¹⁶

Au Canada, bien que les séquences d'ADN soient brevetables si elles satisfont aux critères énumérés ci-haut, il en va autrement des animaux transgéniques obtenus en insérant des séquences d'ADN dans les cellules germinales. L'arrêt récent au Canada portant sur cette question est celui de la souris transgénique du *Harvard College*¹⁷. Dans cette affaire, la Section de première instance de la Cour fédérale du Canada s'est penchée sur la question de la brevetabilité de la souris transgénique de l'Université Harvard. En 1985, l'Université Harvard a déposé une demande de brevet au Canada. La demande comprenait des revendications portant sur un mammifère modifié génétiquement, autre qu'un humain, qui pouvait être utilisé afin d'étudier les substances soupçonnées être cancérogènes. La demande comprenait également des revendications portant sur des cultures cellulaires, des plasmides associés à la production du mammifère transgénique ainsi que des revendications portant sur la méthode utilisée pour produire une culture cellulaire transgénique et un mammifère transgénique. Toutes ces revendications furent acceptées par l'Office canadien de la propriété intellectuelle à l'exception des revendications portant sur le mammifère transgénique. Le demandeur fit appel à la Cour fédérale qui dut alors se pencher sur la question de la brevetabilité d'un mammifère transgénique, communément connu sous le nom de «la souris transgénique de Harvard».

La Cour fédérale a statué que les revendications portant sur des mammifères transgéniques non-humains n'étaient pas brevetables parce que de telles revendications ne portaient pas sur une invention telle que définie par la *Loi sur les brevets*. L'article 2 de la *Loi sur les brevets* prévoit qu'une invention inclut toute fabrication ou composition de matières présentant le caractère de la nouveauté et de l'utilité. Afin de déterminer si le mammifère transgénique rencontrait les exigences de l'article 2, la Cour fédérale a considéré quatre facteurs, nommément :

- le degré de contrôle exercé par l'inventeur sur la création de l'invention;
- le degré d'intervention de l'inventeur par rapport au rôle joué par la nature;
- le test visant à savoir si l'invention peut être reproduite; et
- la distinction entre les formes de vie supérieure et les formes de vie inférieure.

La Cour fédérale a refusé les revendications portant sur le mammifère transgénique jugeant qu'un tel mammifère n'était pas une fabrication ou composition de matières au sens de l'article 2. La raison invoquée pour exclure un mammifère transgénique de la définition de «fabrication ou composition de matière» était que l'inventeur n'avait pas un contrôle adéquat sur toutes les caractéristiques du mammifère résultant de l'invention puisque l'intervention de l'inventeur était limitée à l'introduction du gène prédisposant un tel mammifère au cancer. Le demandeur était d'avis que le produit final rencontrait les paramètres de l'invention s'il avait le transgène, peu importe les autres caractéristiques du mammifère. Or, la Cour fédérale a jugé que l'oncogène

n'était pas séparable ou indépendant du reste de la souris et, puisque que la souris est un organisme extrêmement complexe, le seul fait d'avoir introduit un oncogène ne permettait pas à l'inventeur de contrôler l'invention.

La Cour fédérale a, par ailleurs, statué qu'il n'était pas nécessaire que *toutes* les caractéristiques d'une invention (de la souris) soient sous le contrôle direct de l'inventeur mais qu'un certain degré de contrôle faisait partie de la définition d'invention. La Cour fédérale a statué comme suit :

«There is no way to separate the transgene from the rest of the mouse once it is introduced and everything else about the mouse is present, completely independent of human intervention».

Par conséquent, la souris, même possédant l'oncogène, ne répond pas au critère d'invention.

De plus, la Cour fédérale a aussi pris en considération la pertinence de faire une distinction entre l'intervention humaine et celle de la nature en considérant la définition d'invention. Dans le cas d'une souris transgénique, toute la descendance de la souris transgénique ne possède pas nécessairement le gène désiré. La Cour fédérale compara le processus d'élevage d'une lignée de souris avec le procédé d'hybridation de fève de soya en cause dans l'affaire *Hi-Bred*¹⁸. Comme pour *Hi-Bred*, l'intervention de la nature fut jugée prédominante au point de rendre les descendants de la souris non-brevetables.

La Cour fédérale a aussi trouvé que la souris ne pouvait pas vraiment être reproduite de la manière dont le terme est utilisé dans la *Loi sur les brevets* parce qu'il y avait un élément de chance, à savoir si la souris aura le gène en question. La Cour a dit ce qui suit :

«If someone skilled in the art wanted to produce an oncomouse with a gene in a particular organ, he or she will only be able to do so if lucky. The location and even the presence and quality of the gene are totally uncontrollable... The variations of the genes are created and controlled completely by the laws of nature and are infinite».

Le demandeur a fait appel de la décision et l'appel a été entendu en décembre 1999. La Section d'appel de la Cour fédérale n'a pas encore rendu de décision. Il est à noter qu'aux États-Unis, les formes complexes de vie comme les animaux transgéniques sont brevetables depuis 1987.

3.2 Contrefaçon des brevets portant sur l'ADN et les protéines correspondantes

Au Canada, toute décision quant à la contrefaçon est basée sur une interprétation d'intention des revendications («purposive construction»). Cette interprétation découle de la jurisprudence britannique et en particulier l'arrêt *Catnic*¹⁹. Les cours canadiennes ont adopté cette même approche dans plusieurs arrêts. Par exemple, dans l'affaire *AT&T Technologies*²⁰ la cour a énoncé le test de contrefaçon de la façon suivante:

The principles relating to the construction of patents set out in the jurisprudence are: (1) in construing a patent one must adopt a purposive construction and not engage in an overclose parsing of the words; (2) the question that must always be asked is whether the "pith and marrow", or the substance of the plaintiff's invention, has been taken' (3) if a variant of an aspect of a claim has no material effect on the way the invention works there is a presumption that the patent is infringed and that the patentee intended that that variant falls within the scope of the claim; (4) the question that must always be asked, however, is whether the patentee intended to include or exclude equivalents (variants) from the scope of the invention claimed; (5) the patentee's intention in this regard is not his actual intention, if that could in any event be ascertained with any degree of certainty, but it is the

intention of the patentee as expressed in the text of the patent, read in the light of surrounding circumstances, specifically the knowledge of those skilled in the art.

Il n'y a pas de jurisprudence au Canada qui puisse nous indiquer si l'interprétation donnée à un brevet portant sur les séquences d'ADN sera différente de celle accordée à tous autres brevets au Canada bien que de prime abord, il n'y ait aucune raison pour que les cours adoptent une interprétation différente.

Aux États-Unis, en revanche, les cours ont pu se pencher à maintes reprises déjà sur la question épineuse et souvent complexe de la contrefaçon de brevets portant sur la biotechnologie en général et les séquences d'ADN en particulier.

Les cours américaines procèdent normalement à l'analyse de la contrefaçon en deux temps : elles déterminent dans un premier temps s'il y a contrefaçon «littérale» et dans un deuxième temps s'il y a contrefaçon en vertu de la «doctrine d'équivalence». Si le produit ou procédé du prétendu contrefacteur possède toutes les caractéristiques du produit ou procédé revendiqué, il y a contrefaçon littérale. Si le produit ne possède pas toutes les caractéristiques revendiquées, il peut quand même être une contrefaçon en vertu de la doctrine d'équivalence s'il accomplit effectivement la même fonction, fonctionne de la même façon et donne le même résultat.

L'activateur plasminogène du tissu (*tissue plasminogen activator* ou tPA) est le sujet d'un des arrêts traitant de la contrefaçon dans l'affaire *Genentech*. Le tPA, une protéine produite par le corps humain, dissout les caillots de fibrine qui aide à réparer les vaisseaux sanguins rupturés. Cette propriété du tPA rend cette protéine intéressante pour dissoudre les caillots afin de prévenir le dommage, parfois mortel, au muscle cardiaque. Le tPA comprend cinq régions, chacune ayant des attributs fonctionnels distincts: la région *Finger*, la région *Epidermal Growth*, la région *Kringle 1*, la région *Kringle 2* et la région *Serine Protease*.

Dans l'affaire *Genentech*, les défendeurs avaient fabriqué et vendu une variante du tPA, connue sous le nom de FE-1X. FE-1X ne possédait pas de région *Finger*, presque toute la région *Epidermal Growth* était absente, comportait une chaîne de carbohydrates de moins dans la région *Kringle 1* et le méthionine y était substitué pour le valine à la position 245.

En première instance ²¹, le jury trouva que FE-1X était une contrefaçon en vertu de la doctrine d'équivalence. C'est-à-dire que, malgré les différences importantes au niveau de la structure de la protéine, il fut jugé que FE-1X «accomplit effectivement la même fonction, fonctionne de la même façon et donne le même résultat» que le tPA.»

En appel ²², la cour a procédé à l'interprétation des revendications et a statué que la revendication portant sur le tPA était sujette à quatre interprétations différentes. La revendication pouvait être interprétée comme portant sur:

- 1) La protéine tPA produite en vertu des techniques d'ADN recombinant et ayant la même structure que le tPA naturel;
- 2) tous les produits (protéines) contenant la région essentielle *Kringle* et la région *Serine Protease*;
- 3) tous les produits (protéines) contenant la région enzymatiquement active *Serine Protease*;

- 4) une protéine pouvant catalyser la conversion du plasminogène en plasmine, lier la fibrine et pouvant être classifiée comme une tPA en vertu de ses propriétés immunologiques.

La majorité de la Cour d'appel a choisi d'adopter la première interprétation et en a conclu que FE1X ne constituait pas une contrefaçon littérale de la revendication ou en vertu de la doctrine d'équivalence.

Le juge Lourie de la Cour d'appel en arriva à la même conclusion mais en interprétant les revendications d'une façon différente. Le juge Lourie a interprété la revendication portant sur le tPA comme étant une structure unique comprenant une séquence de 527 acides aminés et en conclut donc que la revendication était limitée à cette structure. Le juge statua que le composé FE-1X constituait une contrefaçon que s'il ne différait pas de façon substantielle du produit revendiqué. Puisque FE-1X contenait 15 % moins d'acides aminés que le tPA, il en conclut que FE-1X ne constituait pas une contrefaçon littérale. De plus, il avait été démontré que le FE-1X avait une demi-vie dix fois plus longue que le tPA. Le juge en conclut que le FE-1X n'était pas non plus une contrefaçon au sens de la doctrine d'équivalence. En somme, le juge Lourie n'a pas été convaincu que les revendications couvraient les structures protéiques variantes de tPA et capable d'accomplir sensiblement la même fonction que le tPA

Une décision au Canada aurait été vraisemblablement basée sur l'interprétation de l'intention des inventeurs qui se retrouvent dans le brevet, c'est-à-dire l'inventeur avait-il eu l'intention d'inclure les variantes qui font le sujet du litige. Pour qu'il y ait contrefaçon, le mémoire descriptif doit suggérer que les inventeurs avaient l'intention d'inclure lesdites variantes.

Bien que la cause *Genentech* porte sur une protéine il est probable que l'interprétation des revendications, en particulier l'interprétation du Juge Lourie, aura une influence certaine sur les causes impliquant une contrefaçon de séquence d'ADN.

4. Validité d'un brevet portant sur l'ADN

Un brevet n'est pas valide s'il manque de nouveauté, d'activité inventive ou d'utilité. Afin de rencontrer les exigences de la nouveauté, une demande de brevet au Canada doit être déposée avant toute divulgation du contenu de cette demande sauf dans le cas d'une divulgation émanant de l'inventeur ou d'un tiers ayant obtenu de l'information de l'inventeur. Dans un tel cas, l'inventeur bénéficie d'une période d'un an après la date de divulgation pour déposer sa demande.

L'article 28.3 de la *Loi sur les brevets* spécifie que l'objet que définit la revendication d'une demande de brevet ne doit pas, à la date de la revendication, être évident pour une personne versée dans l'art ou la science dont relève l'objet ayant égard à toute communication faite avant la date de la revendication. La date de la revendication est la date de dépôt de la demande ou la date de dépôt de la demande est prioritaire.

La jurisprudence au Canada quant à la question de l'ingéniosité inventive²³ est bien établie. Un brevet ne manque d'ingéniosité inventive que si l'homme du métier, à la lumière des connaissances techniques dans le domaine et des connaissances générales courantes peut arriver directement et sans difficulté à la solution identifiée par le brevet. La Section d'appel de la Cour fédérale du Canada a reconnu que ceci est un test très difficile à satisfaire.

Il est à noter que pour tout brevet accordé sous l'ancien régime de la *Loi sur les brevets* (pour toute demande déposée avant le 1^{er} octobre 1989 et accordée après cette date) les tests quant à la nouveauté et à l'ingéniosité inventive sont les mêmes sauf que les dates applicables diffèrent. Par exemple, pour ce qui est de la nouveauté, l'art antérieur pertinent doit précéder le dépôt de la

demande par une période de deux ans. Pour ce qui est de l'ingéniosité inventive, elle est considérée à la date de l'invention plutôt qu'à la date de la revendication. Ces dates sont des plus importantes puisque l'art antérieur peut être important et a tendance à l'être dans le domaine de la biotechnologie où plusieurs développements dans un domaine donné peuvent avoir lieu dans une période de temps très brève. De plus, ces dates sont des plus importantes pour les demandes visant la biotechnologie qui datent des années '80 et qui sont toujours en instance. Lorsque ces demandes seront accordées, les brevets en question seront accordés pour une période dix-sept ans à compter de la date de délivrance et seront interprétés à la lumière de la *Loi sur les brevets* telle qu'elle existait avant 1989.

Tout comme pour la contrefaçon, il y a peu de jurisprudence pertinente au Canada quant à la validité des brevets touchant la biotechnologie. La jurisprudence dans le domaine relève une fois de plus des États-Unis. La jurisprudence américaine est d'autant plus intéressante que les positions adoptées par les cours américaines diffèrent de la position prise par le USPTO.

La décision la plus pertinente dans le domaine est celle de *University of California c. Eli Lilly Inc.*²⁴ L'Université de Californie avait intenté des procédures en contrefaçon contre *Eli Lilly* ayant égard à des brevets visant l'insuline humaine. Un de ces brevets visait la séquence ADNc pour la pro-insuline humaine. L'Université de Californie avait élucidé la séquence ADNc de la pro-insuline du rat mais avait obtenu des revendications ayant une portée large visant la pro-insuline ADNc des vertébrés et mammifères ainsi que des micro-organismes contenant un tel ADNc.

Le défendeur *Eli Lilly* attaqua la validité du brevet et prit la position que les revendications n'étaient pas valides parce que l'Université de Californie n'avait pas rencontré les exigences de l'article 112 de la Loi américaine sur les brevets quant à la description écrite. La cour était d'avis que l'expression «ADNc» n'était pas conforme aux exigences de la description écrite puisque la divulgation ne donnait aucune information quant à la structure et aux caractéristiques physiques de l'ADNc codant pour la pro-insuline humaine ou la séquence proprement dite de nucléotides. La cour a statué que la description de la méthode pour préparer l'ADNc ou la description de la protéine produite par l'ADNc ne décrit pas nécessairement l'ADNc lui-même et ne satisfait pas aux exigences de la loi, rendant ainsi le brevet invalide.

La décision est utile en ce que la cour spécifie que si la divulgation prévoit les séquences de nucléotides d'un nombre représentatif de séquences ADNc ou les caractéristiques communes aux membres d'une famille (*genus*), ceci pourrait être suffisant pour rencontrer les exigences du paragraphe 112 de la Loi²⁵. La cour était toutefois d'avis que de ne prévoir que la séquence de la pro-insuline accompagnée des mots ADNc vertébré ou ADNc mammifère ne suffisait pas à rencontrer les exigences de la loi.

Cette décision est intéressante puisque l'approche de la cour à la question de la validité est similaire à celle qui pourrait être éventuellement adoptée par les cours canadiennes. Déjà, dans la décision de *Pioneer Hi-Bred* la Cour avait rejeté la demande parce qu'elle ne rencontrait pas les exigences quant à la description écrite de la *Loi sur les brevets*. Récemment, au Canada, dans *Kirin-Amgen Inc. c. Hoffmann-La Roche Ltd.*²⁶, le défendeur avait pris la position que le brevet n'était pas valide en raison de l'insuffisance du mémoire descriptif. La décision ne porte pas sur la séquence de la protéine mais plutôt sur son poids moléculaire. La cour a trouvé que le brevet en question était valide mais a revu avec soin le mémoire descriptif et le témoignage des experts pour en arriver à une telle conclusion.

5. Conclusion

En conclusion, il nous apparaît clair que les jugements récents des cours américaines ont contribué à restreindre la portée des revendications portant sur les séquences d'ADN et les protéines. Pour s'adapter à ce nouveau contexte légal en biotechnologie, le USPTO a modifié les règles gouvernant l'examen des brevets. Il ne fait aucun doute que cette évolution de l'interprétation des brevets portant sur les produits de la biotechnologie influencera les décisions à venir au Canada.

© Hélène D'Iorio et Luc Bérubé, 2000.

* Avocate et agent de brevets du Cabinet d'avocats Gowling Strathy & Henderson, d'Ottawa.

* Biochimiste, consultant technique auprès du cabinet Gowling, Strathy & Henderson, d'Ottawa.

1 N. Chomsky, «The prosperous few and the restless many», (Berkeley, Odonian Press, 1994), p. 12.

2 (1999), 17 *Nature Biotechnology*, pp. 83-85.

3 (1999), 17 *Nature Biotechnology*, pp. 83-85.

4 Dans les molécules d'ARNm, la thymine est remplacée par l'Uracile (U).

5 [1998] *Science* 280:689.

6 US 5,817,479.

7 (1997), 119 F3d 1559 (C.F. Circ.).

8 (1999), 18-4 *Biotechnology Law Report* 304-312.

9 (1993), 26 USPQ2d 1529 (C.F. Circ.).

10 (1995), 34 USPQ2d 1210 (C.F. Circ.)

11 (1997), 119 F3d 1559 (C.F. Circ.).

12 En particulier sur la non-évidence d'obtenir une séquence même si des séquences homologues sont connues ou même si la séquence d'acides aminés correspondante par exemple est connue.

13 Correspondant au paragraphe 27(3) de la loi canadienne sur les brevets.

14 Interim Guidelines for the Examination of Claims directed to Species of chemical composition based upon a single prior art reference. Disponible à: www.uspto.gov.

15 DORS/96- 423; Règles 111 à 131, ci-après «les Règles».

16 Le terme «supérieure» porte exclusion des plantes, micro-organismes et cellules.

17 *President and Fellows of Harvard College and Commissioner Patents* (1998), 79 C.P.R. (3d) 98 (C.F.).

18 *Pioneer Hi-Bred Ltd. c. Commissioner of Patents* (1987), 14 C.P.R. (3d) 491.

19 *Catnic Components c. Hill & Smith Ltd.* [1981] 7 F.S.R. 60 (H.L.).

[20](#) *AT&T Technologies c. Mitel Corp.* (1989), 26 C.P.R. (3d) 238 (C.F.), à la page 257.

[21](#) *Genentech Inc. c. The Wellcome Foundation Ltd.* (1992), 24 USPQ2d 1782.

[22](#) (1994), 31USPQ2d 1161 (C.F. Circ.)

[23](#) *Beloit Canada Ltd. c. Valmet Oy*, (1986), 8 C.P.R. (3d) 289 (C.A.F.).

[24](#) (1997), 119 F3d 1559 (C.F. Circ.).

[25](#) Voir Règles du USPTO ci-haut.

[26](#) (1999) 87 C.P.R. (3d) 1, une décision traitant de la validité et de la contrefaçon d'un brevet portant sur l'érythropoïétine.