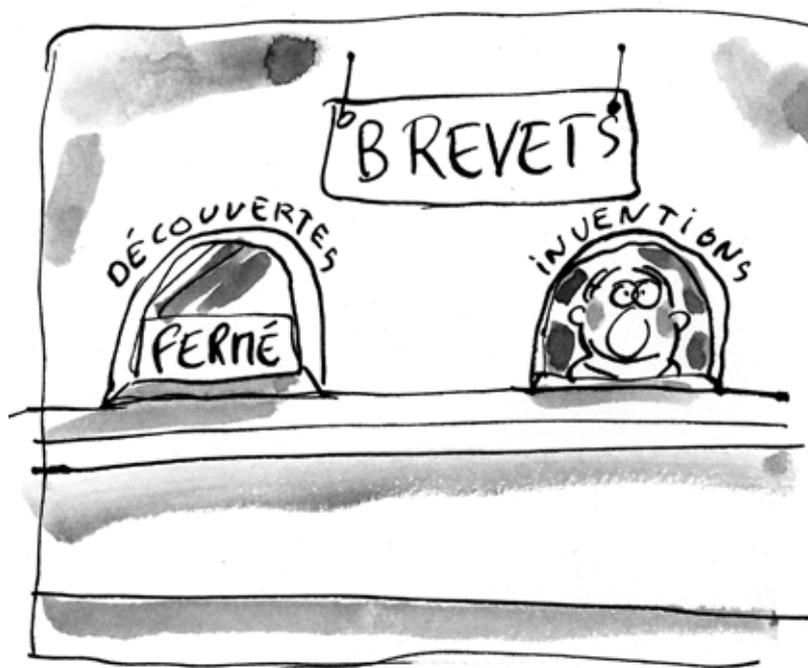


Faut-il breveter les gènes ?

Une analyse économique

Des dizaines de milliers de brevets sur les gènes sont accordés aux États-Unis et la question est en débat en Europe : faut-il faire de même ? Une étude menée pour le compte du Conseil d'analyse économique montre les dangers qu'il y aurait à suivre la voie américaine. Elle recommande plutôt de considérer les gènes et les protéines comme des infrastructures essentielles et, si nécessaire, de les réguler à l'instar des réseaux de transport, d'électricité ou de télécommunication. Un moyen existe : les licences obligatoires déjà utilisés aux États-Unis pour des besoins de défense.

Selon un rapport de 2002 pour la Nuffield Foundation plus de 50 000 brevets ont été accordés ou demandés sur des séquences de gènes ou des séquences partielles. Le nombre est même sans doute plus élevé car les deux firmes américaines, Incyte Pharmaceuticals et Human Genome Sciences,



à elles seules, en ont réclamé respectivement 4 500 (répartis en 570 brevets) et 34 000 (répartis en 450 brevets). On pourrait en conclure que c'est un signe de vitalité du domaine de la génomique puisqu'on utilise souvent le nombre de brevets comme indicateur de la productivité des institutions de recherche et de leur capacité à innover.

Mais, les lecteurs de la *Gazette* l'ont déjà vu à propos des logiciels¹, les brevets peuvent se révéler comme la meilleure ou la pire des choses : la meilleure s'ils protègent des innovations vraiment utiles et permettent à leurs inventeurs de tirer les fruits de leurs investissements, la pire si cela conduit à donner des rentes indues pour de fausses inventions ou permet à des entreprises puissantes d'entraver les recherches des concurrents. Or, selon une étude menée pour le compte du Conseil d'analyse économique c'est le pire qui se produit souvent dans le domaine de la

génomique² et il ne faudrait pas que l'Office européen des brevets (OEB) suive les Américains en continuant à accorder des brevets pour les gènes. Voici les éléments principaux du raisonnement.

Trois cas étranges et cependant représentatifs

Des contre-exemples frappants mettent en doute le bien fondé de la pratique américaine en montrant comment un brevet mal ajusté peut avoir des conséquences désastreuses sur la recherche et même la santé publique.

Un brevet qui nuit au dépistage du cancer du sein

Certaines mutations des gènes BRCA₁ et BRCA₂ indiquent chez la femme qui en est porteuse un risque significativement accru de développer un cancer du sein. Il est donc important de disposer de tests qui détectent ces mutations.

Depuis 1997, l'entreprise de biotechnologie Myriad Genetics, de Salt Lake City (Utah), détient tous les droits attachés aux brevets qui lui ont été accordés par le US Patent and Trademark Office (USPTO) sur ces deux gènes. Ils couvrent non seulement le test mis au point par Myriad Genetics, mais aussi tous ceux que l'on peut concevoir à partir de ces deux gènes, et même tout autre application thérapeutique qui serait dépendante de ceux-ci. Cela est conforme à la pratique commune à USPTO et aux tribunaux des États-Unis : les brevets sur des gènes sont généralement très larges, ils ont une très grande étendue. C'est un héritage de la chimie de synthèse, où l'on attribue traditionnellement des brevets sur les nouvelles molécules, ainsi que sur toutes leurs applications présentes et à venir ; or les gènes sont certes des molécules, mais ils sont aussi des programmes de commande du métabolisme, ce qui devrait changer la façon dont on les considère.

Résolue à faire valoir ses droits, Myriad Genetics a enjoint à tous les laboratoires ou établissements médicaux engagés dans des recherches ou des essais cliniques impliquant BRCA₁ ou BRCA₂, d'arrêter leurs activités. Tous ont obtempéré aux États-Unis, de peur de procès coûteux à l'issue peu prometteuse. Au Canada, en revanche, dont l'office de brevets est indépendant des États-Unis, les institutions publiques de sécurité sociale ont refusé de payer à Myriad Genetics \$ 2800 l'unité un test que des laboratoires canadiens pouvaient réaliser à \$ 300. Suivant l'exemple de USPTO, l'OEB a au contraire étendu à l'Europe les droits de Myriad Genetics. Il est cependant loisible, à toute personne ou organisation qui pense qu'un brevet a été accordé à tort par l'OEB, d'initier une procédure d'opposition auprès d'un organe d'appel au sein de l'Office. C'est ce qu'ont fait l'Institut Curie – qui a mis au point un test plus performant et moins coûteux – ainsi que d'autres institutions de recherche et de soins belges, danoises et françaises. L'issue de cette procédure est attendue avec intérêt.

Des profits usurpés sur les médicaments anti-HIV

En 1995, une autre entreprise de biotechnologie des États-Unis, Human Genome Sciences (HGS), a demandé à USPTO un brevet sur un gène codant la protéine CCR5, laquelle, d'après HGS, pourrait être impliquée dans des affections inflammatoires ; en fait aucune fonction précise n'était indiquée. Pendant que la demande suivait son cours à l'intérieur de USPTO, des chercheurs aux National Institutes of Health (NIH, réseau de laboratoires publics qui constitue la plus

grande force de recherche en sciences de la vie aux États-Unis) et de l'université libre de Bruxelles, dont les travaux étaient complètement indépendants de ceux figurant dans la demande de brevet déposée par HGS, ont fait une découverte importante concernant CCR5 : lorsque cette protéine se fixe à la surface de certaines cellules, elle permet l'entrée du virus HIV du SIDA. À partir de cette découverte, de nouveaux médicaments anti-SIDA ont été développés, essentiellement pour fermer la porte ouverte par CCR5.

Comme si de rien n'était, le brevet demandé est accordé à HGS en 2000 ; il couvre le gène codant la protéine CCR5, et donc toutes les fonctions de l'une et l'autre, ainsi que toutes les applications qui peuvent en découler. Aussi, juridiquement, les médicaments anti-SIDA fondés sur les propriétés de CCR5 ne pouvaient-ils être diffusés sans licences de HGS, bien que scientifiquement leur développement n'ait en rien dépendu de ce que HGS avait pu faire. HGS a accordé les licences demandées, en contrepartie d'une part substantielle aux bénéfices de la vente des nouveaux médicaments. Une telle rémunération vient en principe, selon tous les bons livres consacrés à la protection de la propriété intellectuelle, inciter à la recherche et contribuer à couvrir ses coûts. On ne voit pas clairement en quoi ici.

Une captation des connaissances publiques

Un gène codant un facteur de croissance contrôle la production d'une protéine (c'est celle-ci qui va agir comme facteur de croissance) qui, en s'attachant à un récepteur situé à la surface d'une cellule, stimule la division de celle-ci. Répété, cet effet peut contribuer à la réparation ou au remplacement de tissus ou d'organes endommagés ou malades.

Ce qui est en jeu dans la procédure judiciaire connue sous l'appellation *In re Deuel*, ce sont les droits sur les gènes codant des facteurs de croissance s'attachant à l'héparine (HBGF : *heparin binding growth factors*), récepteur présent à la surface de nombreuses cellules. Thomas Deuel (Harvard Medical School) avait purifié et séquencé quelques-uns de ces gènes, et avait sur cette base sollicité des brevets auprès de USPTO, demande rejetée pour *obviousness*, c'est-à-dire défaut d'inventivité par rapport à l'état de la connaissance scientifique et du développement technique au moment du dépôt de la demande, décision confirmée en novembre 1993 par l'organe d'appels de USPTO.

Mais Deuel fait appel de cette décision devant la *Court of Appeals for the Federal Circuit* (c'est-à-dire la cour fédérale spécialisée dans les litiges portant sur la propriété intellectuelle). Après instruction du dossier et délibération, la cour renverse la décision de USPTO. Certes elle reconnaît que les publications scientifiques et techniques auxquelles Deuel avait eu accès lui suggéraient la voie à suivre et rendaient compte d'applications à d'autres lignées de molécules ; cependant cela n'établit pas l'*obviousness* et n'est donc pas une raison suffisante pour refuser un brevet. Ce verdict n'apparaît pas déraisonnable, à condition de reconnaître que les résultats de Deuel ne sont ni pionniers ni particulièrement étendus. Mais cela, précisément, la cour n'a pas voulu le reconnaître : elle a accordé les droits non seulement sur les gènes que Deuel avait purifiés et séquencés, mais aussi sur tous ceux codant les HBGF ; combien il existe de ces gènes, personne ne le sait, mais il est clair que le nombre en est grand. La décision de la Cour est d'autant plus paradoxale qu'elle-même indique, dans ses attendus : « *les revendications 4 et 6 reviennent à revendiquer tous les gènes codant les facteurs de croissance, toutes les solutions au problème* »³.

L'invention marginale qui se voit attribuer un brevet étendu se positionne à la frontière de « la science ouverte », qui publie librement ses résultats dans les revues scientifiques et la science IPR (intellectual property rights), qui protège ses résultats, notamment par des brevets.



Cet exemple illustre un glissement caractéristique : traiter comme pionnière une invention⁴ qui en elle-même n'est que marginale, mais qui est adossée à des découvertes et inventions, qui elles, ont une portée beaucoup plus grande et sont utilisables gratuitement. L'invention marginale qui se voit attribuer un brevet étendu se positionne à la frontière de ce que Dominique Foray appelle respectivement la science ouverte (qui publie librement ses résultats dans les revues scientifiques) et la science IPR (*intellectual property rights*) (qui protège ses résultats, notamment par des brevets)⁵. Deuel recherchait la protection de la science IPR, et la *Court of Appeals for the Federal Circuit* lui a accordé une protection très étendue comme si lui revenait tout le crédit pour la science ouverte sur laquelle il s'était appuyé.

Ce que l'économie dit vraiment

La science économique est souvent invoquée pour fonder l'attribution de brevets : donner un monopole temporaire aux auteurs d'innovations leur permet de rémunérer leurs efforts et récompense la prise de risques ; les brevets sont alors des moyens incitatifs à l'innovation et au progrès. Mais les travaux en économie montrent qu'il faut nuancer les choses selon les types d'innovation et les contextes dans lesquels elles sont placées. Dans le cas des gènes, nous allons ainsi voir que l'économie met en doute le bien-fondé des brevets.

Les fondements : la théorie de la croissance endogène

La théorie de la croissance endogène apporte des fondations solides pour déterminer et évaluer les facteurs économiques favorables à l'innovation. Comme l'écrivent P. Aghion et P. Howitt : « *La croissance économique fait émerger une double interaction entre technologie et vie économique : le progrès technologique transforme le système économique même qui l'engendre* »⁶.

Dans ce cadre on a montré, à la fois en théorie et empiriquement, que les quatre facteurs suivants sont favorables à l'innovation :

- la concurrence pour réaliser des innovations (concurrence « à la Schumpeter ») ;
- la concurrence ex-ante sur les marchés de produits : les entreprises s'efforcent d'échapper à la concurrence au coude à coude (*neck-and-neck competition*, selon l'expression de P. Aghion et P. Howitt) ;
- la diffusion de la connaissance créée par les précédentes découvertes et innovations (selon Isaac Newton : « *J'étais sur les épaules des géants qui m'ont précédé* ») ; cette connaissance est un bien public et, de ce fait, devrait idéalement être librement utilisable ;
- la limitation de la concurrence ex-post sur les marchés des produits qui sont les fruits de l'effort innovatif : la perspective d'un marché protégé est plus attractive pour un innovateur qu'une concurrence vive.

C'est le quatrième facteur qui suggère la mise en place d'instruments de protection de la propriété intellectuelle, de brevets par exemple. Les trois premiers facteurs suggèrent de prendre la route opposée, celle d'une connaissance scientifique et technique disponible aussi largement et librement que possible. Où se situent les bons compromis ? Cette question fondamentale peut être traitée en termes d'étendue des brevets.

L'étendue des brevets et la dérive vers des étendues excessives

Sur la base des enseignements précédents, et aussi sur la base de la littérature consacrée aux conditions d'une protection adéquate de la propriété intellectuelle, il est possible d'affirmer qu'un brevet sur une invention doit être d'autant moins étendu :

- que l'invention est moins coûteuse à réaliser ;
- qu'elle est plus profitable directement à l'inventeur ;
- qu'il y a à l'œuvre des incitations non monétaires au travail inventif (par exemple des succès académiques) ;
- qu'il y a moins de substituts aux produits développés à partir de l'invention, ou moins de possibilités de contourner l'invention (*a fortiori* la découverte) dans les recherches ultérieures.

La dernière condition implique qu'il n'est pas approprié d'accorder un brevet étendu à une innovation (et *a fortiori* à une découverte) qui commande des applications ne pouvant pas être réalisées, ou des pistes de recherche ne pouvant pas être explorées, sans les résultats de l'invention (ou le contenu de la découverte) ; en pareilles circonstances, l'invention (ou la découverte) est une facilité essentielle pour ces applications ou ces recherches.

En ce sens les gènes sont des facilités essentielles. D'autre part, ils sont devenus peu coûteux à isoler, séquencer et caractériser. Pour ces raisons – la première étant fondamentale – il ne faut pas accorder des brevets étendus sur des gènes.

Mais il y a un obstacle : du fait, nous l'avons vu, que les offices de brevets et les tribunaux traitent les gènes comme s'ils étaient des molécules chimiques de synthèse (des *material compounds* en langage consacré), les brevets accordés couvrent toutes les fonctions d'un gène, et toutes les applications dérivées de ces fonctions, connues ou inconnues au moment de l'attribution du brevet. Dans ces conditions, la seule conclusion logique est, pour des raisons de développement de l'innovation, qu'il ne faut accorder aucun brevet sur aucun gène.

Une solution : réguler au moyen de licences, obligatoires si nécessaire

La réalité aujourd'hui, c'est que des dizaines de milliers de gènes ont été brevetés par USPTO, ou sont sur le point de l'être ; OBE n'en est pas là, mais suit le même chemin. Il y a un grand nombre de brevets sur des fragments de gènes et sur des protéines. Cette situation constitue un obstacle très sérieux à la recherche et à la diffusion de médicaments et de thérapies essentielles. Elle fait, nous l'avons vu, grimper le prix d'un test de propension au cancer du sein jusqu'à \$ 2800 (prix Myriad Genetics), alors que les Canadiens ne dépassent pas \$ 300. Elle accroît de même considérablement le temps et les ressources nécessaires au développement, dans le cadre d'une coopération internationale sans but lucratif (Malaria Vaccine Initiative), d'un vaccin contre certaines formes de malaria.

Des services publics traditionnels (électricité, chemins de fer, télécommunications) dépendent d'infrastructures essentielles (réseaux de grand transport et de distribution, rail, réseaux locaux). Sans accès, à des prix « raisonnables », à ces monopoles naturels, les entreprises concernées sont exclues des activités en

cause. La régulation de l'accès, et des prix d'accès, par des autorités publiques (le plus souvent des régulateurs indépendants) est devenue, au moins dans les pays développés (mais pas seulement) la réponse quasi universelle à ce problème.

Gènes et protéines constituent de même une infrastructure essentielle pour de nombreuses activités, de recherche, de prévention, de soins, d'une importance critique pour la santé publique. Si des détenteurs de brevets sur des gènes, des fragments de gènes ou des protéines n'offrent pas de licences à des conditions raisonnables, il n'est pas moins économiquement justifié de les réguler que de le faire pour les propriétaires de réseaux électriques, de chemins de fer ou de télécommunications.

L'instrument de régulation existe déjà : les licences obligatoires, selon lesquelles un État désigne, à des titulaires d'un brevet, des bénéficiaires auxquels accorder des licences et fixe le montant des compensations. Le Canada et les États-Unis ont une longue expérience des licences obligatoires, à des fins de santé publique au Canada, de défense aux États-Unis. Ce qui est bon pour le Pentagone ne le serait-il pas pour d'autres besoins essentiels ?

Michel BERRY, Directeur de recherche au CNRS,
Claude HENRY, Directeur de recherche au CNRS,
membre du Conseil d'analyse économique

NOTES

1. Voir « Des brevets pour les logiciels », Youenn Dupuis et Olivier Tardieu, *La Gazette de la Société et des Techniques* n°11, novembre 2001.
2. Rapport demandé par le Premier ministre sur les instruments économiques de la protection de la propriété intellectuelle, approuvé en séance du Conseil d'analyse économique le mercredi 2 avril en présence du ministre de l'Économie, des Finances et de l'Industrie ; auteurs : Jean Tirole pour une analyse générale, Claude Henry, Laurence Tubiana et Michel Trometter pour la partie biotechnologies, Bernard Caillaud pour les logiciels.
3. Les revendications 4 et 6 sont les plus larges contenues dans la demande de brevet. L'ensemble de l'analyse faite par la Cour est reproduit et évalué dans *Patent law and policy* (second edition), Merges, R.P., The Michie Company, Charlottesville, Virginia, (1997) pp. 595-598.
4. Dans le cas de Deuel, c'est une découverte plutôt qu'une invention. Selon une interprétation stricte des textes juridiques sur les brevets, seule une invention est brevetable ; une découverte ne l'est pas. Cependant, depuis une vingtaine d'années, la distinction est ignorée par les principaux offices de brevets, et particulièrement par USPTO et OEB.
5. Dominique Foray, *L'économie de la connaissance*, La découverte, Paris, 2000, et *The economics of innovation*, à paraître à MIT Press, Cambridge (Mass), 2003.
6. Aghion, P. et P. Howitt, *Endogenous growth theory*, MIT Press, Cambridge (Mass), 1998.



La Gazette de la Société et des Techniques a pour ambition de faire connaître des travaux qui peuvent éclairer l'opinion, sans prendre parti dans les débats politiques et sans être l'expression d'un point de vue officiel. Elle est diffusée par abonnements gratuits. Vous pouvez en demander des exemplaires ou suggérer des noms de personnes que vous estimez bon d'abonner.

Vous pouvez désormais trouver tous les numéros de la Gazette sur le web à l'adresse :
<http://www.anales.org/gazette.html>

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS Dépôt légal mai 2003

La Gazette de la société et des techniques est éditée par les **Annales des mines**, 20 avenue de Ségur, 75007 Paris - <http://www.anales.org>
Tél : 01 42 79 40 84 - Fax : 01 43 21 56 84
E-mail : mberry@paris.ensmp.fr
N° de commission paritaire : 0305 B 05495
N° ISSN : 1621-2231
Directeur de la publication : Claude Gaillard
Rédacteur en chef : Michel Berry
Conception graphique : Catherine Le Troquier
Illustrations : Véronique Deiss
Impression : Service du livre, MinEFI
Routage : APR, 33-35 rue Claude Jean Romain, 94170 Le Perreux-sur-Marne



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE
DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE