HAL
open science

LES NORMES DES NOUVEAUX MARCHES. LA QUESTION DE LA PROPRIETE DES TESTS GENETIQUES

Maurice Cassier

▶ **To cite this version:**

Maurice Cassier. LES NORMES DES NOUVEAUX MARCHES. LA QUESTION DE LA PROPRIETE DES TESTS GENETIQUES. La Nouvelle Economie en perspective, Eds Bertrand Bellon, Adel Ben Youssef, Alain Rallet, p 221-235, Economica, 2003. halshs-02174076

HAL Id: halshs-02174076

https://shs.hal.science/halshs-02174076v1

Submitted on 4 Jul 2019

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

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

LES NORMES DES NOUVEAUX MARCHES.
LA QUESTION DE LA PROPRIETE DES TESTS GENETIQUES

Maurice CASSIER, CNRS, CERMES

15 avril 2002

Mots clefs : brevets, gènes, marchés médicaux, santé publique

L'émergence des nouveaux marchés résulte d'une conjoncture technico-économique qui implique l'institution de normes adaptées aux besoins de production et de transaction ainsi qu'à leur évolution. La question est particulièrement sensible dans le domaine de la génomique médicale. La croissance du marché des tests génétiques s'avère singulièrement rapide et devrait représenter une part croissance du marché global de l'industrie du test[1]. Cette évolution est favorisée par les retombées du séquençage du génome humain et l'identification d'un nombre grandissant de gènes de susceptibilité à des maladies. Elle est caractérisée par une confrontation entre deux modèles de gestion et d'appropriation des connaissances et des inventions génétiques. D'une part, un modèle de bien commun, essentiellement porté par des laboratoires hospitaliers et universitaires, pour lequel les gènes et leurs applications diagnostiques sont librement accessibles et utilisables. D'autre part, un modèle de marché réservé des tests génétiques, essentiellement supporté par des firmes de biotechnologie, pour lequel les gènes et leurs usages diagnostiques sont appropriés par des brevets et des contrats et licences généralement exclusifs.

Dans cette confrontation, les sociétés de biotechnologie s'efforcent de capter le marché des tests en utilisant les droits de propriété industrielle qu'elles ont obtenu sur les gènes, au détriment des laboratoires hospitaliers, qui fournissaient jusqu'ici l'essentiel de l'offre. Cette stratégie est parfaitement explicitée dans la présentation de l'activité d'une société de génomique médicale, Diadexus, joint-venture entre Incyte et SmithKline and Beecham : *"Historiquement le marché du diagnostic a été caractérisé par la faiblesse de la protection industrielle (...)Nous pensons que*

[1] En 2000, le marché des tests génétiques s'élevait à 650 M de $, soit un peu plus de 3% du marché global du diagnostic ((20 billions de $). Toutefois le marché des tests génétiques croît à un rythme beaucoup plus rapide que celui des autres branches du diagnostic in vitro (25% par an sur les 5 prochaines années contre 5,5% pour l'ensemble du secteur). Ce marché devrait s'élever à 2 billions de $ en 2004 soit 8% du marché des tests (source Diagnostic Testing and Technology Report, 2000, Washington).

l'industrialisation actuelle de la recherche des outils diagnostiques, qui est maintenant catalysée par la génomique, va transformer l'industrie du diagnostic de sa dépendance vis à vis de produits non-brevetés, développés de manière sporadique par des chercheurs académiques, en un marché caractérisé par un flux régulier de nouveaux tests protégés par de forts droits de propriété intellectuelle, ce qui leur permettra d'atteindre des niveaux de prix et de marges similaires à ceux dont bénéficient les médicaments et les vaccins".

Nous étudierons dans ce texte les processus d'extension de la propriété intellectuelle sur la recherche génomique et la mobilisation de ces droits pour construire un nouveau marché médical, celui des tests génétiques. Pour cela, nous nous appuierons sur une enquête réalisée sur la génétique du cancer du sein[2] et sur deux enquêtes en cours, sur la génétique du cancer du côlon, d'une part, et sur le diagnostic génétique de la mucoviscidose, d'autre part.

La première section décrit les mécanismes d'appropriation des gènes et des tests génétiques et la construction d'un marché réservé des tests, en se focalisant sur la génétique du cancer du sein et du côlon. La seconde section analyse la structure de la propriété industrielle revendiquée par les firmes de biotechnologie et son impact sur l'offre de services de santé, d'une part, sur la dynamique de l'innovation médicale, d'autre part. La conclusion revient sur la nouvelle organisation de l'économie de la santé qui se met en place à la faveur du rôle grandissant de la propriété industrielle sur la recherche biomédicale.

1- L'APPROPRIATION DES GENES ET LA CONSTRUCTION DE MARCHES RESERVES DES TESTS GENETIQUES

La construction de marchés réservés de tests génétiques renvoie 1- à la forte intégration de la science et du marché dans le domaine de la recherche génomique et à l'appropriation de la recherche amont sur les gènes, via la création de sociétés privées de recherche et la commercialisation de la recherche universitaire, 2- à la réservation des gènes par de multiples brevets et à la réunion des droits de propriété pour réaliser un test génétique, 3- à des stratégies d'intégration de la réalisation des tests par les firmes de biotechnologie qui se trouvent alors en concurrence directe avec les laboratoires hospitaliers.

---

[2] Cassier M, Gaudillière J.P, 2000, rapport pour le programme Génome du CNRS.

1-1- Une forte intégration de la science et du marché

La réservation de la propriété des gènes et de leur usage diagnostique intervient très en amont du processus de recherche. Elle implique le plus souvent des universités ou des institutions médicales, aux côtés des sociétés de biotechnologie et des laboratoires pharmaceutiques.

Cette extension de la sphère privée s'opère en premier lieu par l'apparition d'un secteur et d'un marché privés de la recherche génomique avec la création de start up directement issues de la recherche universitaire. La recherche des gènes de prédisposition au cancer du sein s'est située d'emblée dans la perspective de ce marché de la science, qui repose sur une organisation triangulaire entre université, sociétés de biotechnologie et laboratoires pharmaceutiques. A peine le 1er gène fut-il localisé par une chercheuse de l'Université de Berkeley en décembre 1990, qu'un chercheur de l'Université de l'Utah décida de poursuivre ses travaux d'identification du gène dans le cadre d'une start up, Myriad Genetics. Celle-ci fut fondée grâce à la réunion de fonds provenant du capital-risque, d'un accord de recherche avec Eli Lilly – 4 M de $- et d'aides du gouvernement de l'Utah.

L'alliance entre Myriad Genetics et l'université de l'Utah prévoit la division du travail suivante : l'Université exploite des bases de données généalogiques et médicales pour sélectionner les familles dans lesquelles on recherchera les gènes ; la start up exploite son savoir-faire en matière de clonage positionnel et de séquençage industriel. L'appropriation commence ici avec le contrôle des bases de données médicales et génétiques qui sont des ressources stratégiques pour l'identification des gènes d'intérêt médical. Les fiches de présentation de Myriad Genetics destinées aux marchés financiers font clairement valoir ses droits d'usage exclusifs sur plusieurs bases de données génétiques et médicales de grande taille : *« Un des facteurs clefs de la réussite de Myriad Genetics a été le développement et l'exploitation de bases de données génétiques et médicales privatives. Notre société détient des droits d'accès exclusifs à des bases de données généalogiques de familles de l'Utah et de familles de canadiens français* ». L'accès exclusif à la base de données de la population de l'Utah, qui regroupe les généalogies des familles des Mormons – qui sont de grande valeur pour l'identification des gènes- représente une quasi-rente pour la société de génomique médicale. Les collaborations entre Myriad Genetics et les détenteurs de bases de données génétiques et médicales – universités, hôpitaux, sociétés de biotechnologie qui vendent

des accès à des collections – utilisent toutes le même modèle de contrat. Celui-ci attribue à Myriad un droit d'exploitation exclusif des découvertes et des inventions qui seront issues de la collaboration : *« une licence exclusive et mondiale pour tout gène découvert, pour toute invention ou perfectionnement créés ou découverts pendant la recherche dans le domaine diagnostique et thérapeutique ».* Les brevets détenus par Myriad Genetics sur les gènes du cancer du sein - une dizaine aux Etats-Unis et une dizaine dans le reste du monde- illustrent l'imbrication entre institutions académiques et firmes de biotechnologie : ils sont la copropriété de l'Université de l'Utah, du Département de la Santé des Etats-Unis et de la start up.

La découverte des gènes de prédisposition aux formes familiales du cancer du côlon a été réalisée au sein de deux institutions académiques, l'Université John Hopkins et le Dana Farber Cancer Institute. Mais les deux chercheurs de John Hopkins qui ont identifié les gènes majeurs du cancer du côlon étaient liés par un contrat de conseil exclusif avec la société de génétique médicale Genzyme qui a récupéré les droits d'exploitation de ces gènes[3].

Les institutions scientifiques et médicales participent encore à ce mouvement de privatisation de la recherche génomique en déposant elles-mêmes de nombreux brevets sur les gènes et leurs applications. Si elles sont en moyenne moins enclines que les sociétés de biotechnologie à breveter leurs inventions diagnostiques – elles déposent quatre fois moins de brevets sur les tests génétiques selon Holtzman et Hilgartner, 1997-, la génétique du cancer du sein comme celle du côlon illustrent leur propension à breveter dans le domaine de la génomique médicale. Les gènes du cancer du sein ont fait l'objet de nombreuses demandes de brevets de la part des universités américaines – l'Université de Berkeley puis l'Université de Washington qui hébergèrent la première découvreuse du gène BRCA1, Marie-Claire King, ainsi que l'Université Vanderbilt et l'Université de Duke -. Les chercheurs ont été invités par les services de propriété industrielle de ces universités à déposer des brevets sur les séquences des gènes ou sur les mutations particulières qu'ils avaient identifiés, afin de valoriser les résultats de leurs travaux et de négocier avec les start up susceptibles d'exploiter ces gènes. Il faut y voir l'impact direct des lois qui autorisent la prise de brevet sur des recherches financées sur des fonds publics – the Bay Dole Act de 1980-.

---

[3] Ces deux chercheurs sont consultants chez Genzyme. Ils détiennent ainsi que l'Université John Hopkins des actions de Genzyme. Cf "Genzyme Genetics offers Two New Tests to Detect Hereditary Risk of Colon cancer", july, 1, 1999.

La propriété des gènes du cancer du sein est également revendiquée – et détenue pour partie- par une organisation non-profit anglaise, la Cancer Research Campaign. Son évolution récente témoigne de l'adoption de politiques de protection industrielle et de commercialisation de leurs recherches par les institutions médicales. La Cancer Research Campaign, créée en 1923, est une fondation d'aide à la recherche contre le cancer qui reçoit des contributions volontaires de la population. Elle a financé dès la fin des années 1980 des projets de recherche sur les cancers familiaux. Fait original, elle s'est dotée d'une société filiale, la Cancer Research Compaign Technology, qui s'occupe de la protection industrielle des recherches sponsorisées par la CRC, de la négociation d'accords de recherche et de licence avec les laboratoires pharmaceutiques, de la vente d'essais cliniques et plus récemment de la création de start up dans le domaine des thérapies anti-cancéreuses. Lors de la découverte du second gène de prédisposition au cancer du sein, la CRC a finalement décidé après discussion avec les chercheurs de breveter ce gène. Ceci afin de préserver son accessibilité face à la propriété de Myriad Genetics et en vue de contrôler son bon usage médical par le biais de licences de brevets bien rédigées. Elle a décidé d'accorder une licence de ce brevet à une société américaine – la société OncorMed- et elle a bénéficié de royalties de l'exploitation de ce brevet. Cette fondation de recherche médicale s'efforce de faire coexister en son sein deux logiques qui peuvent s'avérer contradictoire : des critères de libre accès de la recherche et des inventions médicales et une politique de commercialisation de sa recherche : *« De plus en plus, l'activité scientifique est jugée, non seulement sur la base des critères d'excellence académique traditionnels, mais aussi sur ses potentialités en matière de brevetabilité et d'exploitation commerciale ».*

1-2- La construction de marchés réservés des tests génétiques

La construction de marchés réservés des tests génétiques se fonde sur :

1- **une stratégie industrielle d'exploitation de la valeur d'usage diagnostique des gènes**
2- **l'obtention d'une forte position propriétaire sur les gènes en question.**

A sa création, Myriad Genetics a axé sa stratégie sur l'exploitation de l'utilisation diagnostique des gènes qu'elle découvrait. Tous les accords de recherche conclus par Myriad entre 1991 et 1998 avec les grands laboratoires pharmaceutiques séparent deux types de droits : les droits

sur les produits thérapeutiques qui découleront de la connaissance des gènes sont dévolus aux firmes pharmaceutiques ; les droits sur les usages diagnostiques des gènes restent la propriété de Myriad. Pour une start up dans une phase de démarrage, l'avantage de cette stratégie est multiple : les contrats portant sur l'identification des gènes lui assurent un flux immédiat de recettes et un réservoir des gènes de plus en plus étendu ; l'entreprise bénéficie rapidement de la mise sur le marché des tests génétiques, dont le développement et la commercialisation peuvent intervenir dans un délai relativement bref, beaucoup plus court que le temps de développement et de mise sur le marché des produits thérapeutiques.

Dans le courant de l'année 1996, Myriad Genetics décida de construire un laboratoire dédié à la réalisation de tests à grande échelle. Une filiale, Myriad Genetics Laboratories, fut dévolue à l'activité de diagnostic génétique. La décision de produire des tests *in house* s'explique par plusieurs raisons techniques et économiques. Ce choix a été en partie dicté par la complexité des gènes et des tests BRCA : les gènes BRCA sont de très grande taille ; il existe une grande variété de mutations – on continue encore aujourd'hui à découvrir de nouvelles mutations prédisposantes au cancer du sein- ; et il n'y a pas de mutation dominante. Il est donc impossible, en l'état des techniques actuelles, de proposer un kit de diagnostic qui permettrait de détecter la totalité ou la majorité des mutations délétères. Ensuite, la fourniture de tests comme services, ou *home brew tests*, ne requiert pas nécessairement un contrôle de la FDA – qui s'exerce sur les tests génétiques fournis sous la forme de kits-. Dans une information destinée au marché boursier en 1995, Myriad Genetics écrivait *: «Le laboratoire de test génétique de la société est agréé sous le régime des CLIA –Clinical Laboratory Improvement Amendments- qui impose une régulation moins complexe que celle requise par la FDA »* . L'intégration industrielle de la réalisation des tests génétiques génère des bénéfices économiques particuliers : elle permet à l'entreprise de capter une plus grande part de la valeur ajoutée que si elle se satisfait de la concession de licences à des partenaires extérieurs. L'entreprise s'efforce d'élargir la gamme des tests proposés afin d'amortir plus sûrement l'investissement de la plate-forme de séquençage. Dans les deux dernières années, Myriad a commercialisé de nouveaux tests génétiques, dans le domaine médical – cancers du côlon, de la prostate, du mélanome, gènes de certaines affections cardiovasculaires- et dans le domaine des tests légaux. Pour étendre son offre, Myriad exploite directement les brevets qu'elle détient ou achète les droits d'usage de nouveaux gènes – licence obtenue auprès de Genzyme pour l'exploitation des gènes du cancer du côlon-. Cette usine à tests est également un élément de la

stratégie d'appropriation de la société : la spécificité du savoir-faire industriel de la firme, qui s'accroît avec l'augmentation rapide du nombre de tests réalisés, lui assure un délai d'avance sur ses concurrents. La fourniture d'une large gamme de tests, particulièrement dans le domaine des cancers familiaux, renforce sa position commerciale. Enfin, le coût fixe de la plate-forme de séquençage oriente la politique de licence de la start up qui impose la réalisation de la partie la plus essentielle des tests dans ses murs tandis que la partie routinière est laissée aux licenciés.

Les brevets et les licences exclusives constituent la seconde pièce maîtresse de l'occupation du marché des tests génétiques. On sait que la propriété industrielle représente un élément clef de la création et du développement des start-up de génomique. D'abord, les brevets sont les premiers résultats obtenus par des jeunes sociétés sans encore de produits commercialisables. Le portefeuille de brevets représente un actif du capital incorporel qui permet de gager l'investissement des sociétés de capital-risque. L'obtention d'un nouveau brevet augmente la valorisation de la société sur les marchés financiers. Ensuite, les brevets constituent des éléments clefs pour établir un marché des connaissances entre institutions scientifiques, sociétés de biotechnologie et laboratoires pharmaceutiques. Les sociétés de biotechnologie achètent les droits des nombreux gènes identifiés par les laboratoires universitaires. Il existe également un marché des droits de propriété sur les tests génétiques entre les sociétés de biotechnologie qui redéploient leurs marchés. Enfin, les sociétés de biotechnologie utilisent leurs droits de propriété pour se réserver les marchés des tests. Et plus ces marchés sont de taille modeste, plus elles auront tendance à adopter une stratégie de propriété industrielle très fermée.

Les positions propriétaires sont plus ou moins fortement établies, en fonction du nombre de gènes impliqués dans la maladie, de la concentration ou de la répartition des brevets obtenus, de la capacité des différents propriétaires à défendre leurs droits. Prenons l'exemple de la génétique du cancer du sein. On a identifié pour l'instant un petit nombre de gènes de susceptibilité aux cancers du sein familiaux (BRCA 1 et BRCA 2). Malgré ce petit nombre de gènes, il existait au départ – en 1994 et 1995- un grand nombre de propriétaires potentiels. Plusieurs propriétaires ont été reconnus sur les deux gènes– sur des variantes des séquences-. Toutefois, la propriété est aujourd'hui très concentrée entre les mains de Myriad Genetics. Le premier épisode opposa deux start up américaines, Myriad et OncorMed,, qui reçurent des brevets sur le gène BRCA 1. Après l'engagement de poursuites judiciaires, le conflit fut résolu par une négociation commerciale : Myriad racheta tous les droits d'OncorMed ainsi que son fonds de commerce. OncorMed ne

disposait pas d'une antériorité scientifique suffisante sur le gène pour défendre son brevet face à Myriad. Le deuxième épisode opposa Myriad et la Cancer Research Campaign qui détiennent également toutes deux des brevets sur le gène BRCA 2. Là encore, Myriad s'appropria l'essentiel des droits : d'abord, en rachetant la licence mondiale – sauf en Grande-Bretagne- que la CRC avait concédée à OncorMed ; ensuite, en profitant du fait que la fondation britannique n'avait pas les moyens de défendre son brevet aux Etats-Unis. Forte de sa position propriétaire, Myriad s'est engagée à partir de l'année 1998 dans une stratégie de monopolisation de l'offre de tests BRCA.

La propriété industrielle sur les gènes de susceptibilité au cancer du côlon est davantage répartie et est exploitée de manière moins fermée. Les brevets, qui portent sur un plus grand nombre de gènes – 6 gènes- sont principalement détenus par deux pôles universitaires américains, l'université John Hopkins et le Dana Farber Cancer Institue. Notamment, la propriété des deux gènes majeurs, MLH1 et MSH2, est distribuée entre ces deux organisations. Ensuite, les droits de propriété des gènes découverts par les chercheurs de John Hopkins sont désormais détenus par la société Genzyme, qui bénéficie d'une licence exclusive de l'Université. Enfin, bien que Genzyme ait développé et commercialisé des tests pour les cancers du côlon héréditaires, elle exploite également ses droits en concédant des licences non-exclusives aux laboratoires intéressés, dont Myriad Genetics. Il existe donc une situation d'oligopole pour les tests génétiques du cancer du côlon[4].

1-3- La confrontation avec les laboratoires hospitaliers

Dès que les gènes du cancer du sein furent identifiés et publiés – les demandes de brevets ayant été déposées- , de nombreux laboratoires universitaires et hospitaliers, qui pour beaucoup avaient participé à la phase de recherche des gènes, mirent au point des méthodes de tests et délivrèrent des services de diagnostic aux femmes à risque. Ce modèle de développement et de fourniture des tests repose sur un usage libre des gènes et de leur utilisation diagnostique. Ce modèle de libre usage s'est développé en bénéficiant d'une fenêtre temporelle, entre la publication des gènes – en 1994 et 1995- et la délivrance et l'exploitation des brevets – à partir de décembre 1997 aux Etats-Unis et de janvier 2001 en Europe et au Canada. Ce modèle aboutit à l'existence

[4] Genzyme a concédé 6 licences sur ces gènes, à 5 laboratoires industriels et à un laboratoire hospitalier, les Mayo Clinic Laboratories.

d'une grande variété de méthodes de tests et à une large distribution de l'offre – les tests sont distribués par 17 centres anti-cancéreux en France, par 15 centres de génétique en Grande-Bretagne-.

Avec la délivrance des brevets, les laboratoires hospitaliers se trouvent dans une position de contrefacteurs. En décembre 1997, Myriad Genetics décida de faire valoir ses droits auprès des universités américaines. Comme la start up souhaitait réaliser les tests dans ses murs, elle leur proposa un modèle de licence qui leur interdisait le screening complet des gènes et leur laissait la partie congrue de l'analyse – la recherche de la mutation parmi les apparentés, une fois celle-ci identifiée par Myriad- . Ce modèle de licence, très asymétrique, puisqu'il supprime l'essentiel de l'activité des laboratoires sous licence, fut refusé par l'Université de Pennsylvanie, qui décida de fermer son service de tests BRCA. C'est le même modèle de licence qui est proposé aux laboratoires hospitaliers européens, en vertu de l'extension européenne des brevets sur le diagnostic génétique du cancer du sein.

Compte tenu de l'étroitesse relative de ce marché, Myriad Genetics a entrepris sa conquête internationale. Tout d'abord, en négociant des licences commerciales avec des laboratoires privés au Canada, en Grande-Bretagne et au Japon. Ces licences reproduisent la même organisation industrielle, avec le laboratoire central de Myriad Genetics à Salt lake City et des laboratoires licenciés qui collectent les échantillons d'ADN et lui adressent pour analyse. Ensuite, en s'appuyant sur les brevets que la firme a obtenu à l'étranger en 2001 – 4 brevets au Canada, 2 brevets déjà délivrés en Europe et 2 en examen, 1 brevet en Australie et 1 brevet en Nouvelle-Zélande-. La capture du marché mondial des tests génétiques du cancer du sein est d'autant plus aisée que le monopole légal conféré par ces brevets est large.

2- L'IMPACT DES BREVETS SUR LES GENES ET LEUR USAGE DIAGNOSTIQUE

Les normes de propriété intellectuelle sur les gènes et les tests génétiques, telles qu'elles ont été progressivement définies et adoptées par les conseils en propriété industrielle et les examinateurs des offices de brevets, confèrent aux brevets délivrés dans ce secteur un fort pouvoir de marché. Si l'on se réfère aux gènes du cancer du sein, les propriétaires combinent trois types de brevets pour asseoir leur propriété : 1- des brevets de base, qui revendiquent la séquence du gène

et tous ses usages ; 2- des brevets plus ponctuels qui portent sur des mutations déterminées ; 3- des brevets qui portent sur l'utilisation diagnostique du gène.

2-1- Structure et pouvoir de marché des brevets

Les brevets qui revendiquent la séquence du gène, y compris sous ses formes mutées, sont « à effet de produit ».Ils protègent toute utilisation du gène, connue ou inconnue au moment du dépôt de brevet[5]. Le propriétaire du brevet a le droit exclusif de « produire, d'importer, et de commercialiser » le gène. La doctrine de l'office américain des brevets considère le gène découvert comme « une composition de matière » qui est brevetable, pour peu que sa nouveauté et que son utilité soient établies. La directive européenne sur la protection juridique des inventions biotechnologique explicite très clairement l'attribution de brevets de produit sur les gènes : *«la protection conférée par un brevet à un produit contenant une information génétique ou consistant en une information génétique … » (article 9)*. **L'attribution de brevets à effet de produit crée un monopole particulièrement large au bénéfice du breveté**.

Tout d'abord, elle instaure une chaîne de dépendance au profit du 1er découvreur du gène : tout nouvel utilisateur devra passer par celui-ci pour exploiter une nouvelle invention génétique. Cette relation de dépendance est d'autant plus forte que les gènes sont susceptibles d'avoir des fonctions biologiques variées et peuvent intervenir dans plusieurs pathologies.

Ensuite, les possibilités de contourner de tels brevets sont minces dans la mesure où « il n'existe qu'un seul génome » (John Sulston). On ne peut pas inventer un nouveau gène de prédisposition au cancer du sein. La seule limite au pouvoir de ce brevet serait la découverte d'un gène plus essentiel pour la maladie en question. La propriété est d'autant plus large que la molécule d'ADN n'est pas un composé chimique comme les autres. Elle porte l'information génétique qui met en forme d'autres produits ou les modifie.

Si bien que les revendications des brevets sur les gènes couvrent toute une cascade de produits dérivés – la protéine codée par le gène, les antagonistes de la protéine, les animaux transgéniques qui incorporent le gène, etc-. De plus, logiquement, les brevets qui portent sur la séquence du gène ou sur des mutations spécifiques revendiquent toutes les utilisations concevables

[5] Le déposant n'a pas besoin de divulguer tous les usages du gène revendiqué (Guidelines de l'USPTO sur l'utilité, 5 janvier 2001).

du gène – diagnostic génétique, thérapie génique, méthodes de screening de médicaments-, quand bien même celles-ci ne seraient pas toutes établies – on pense à la thérapie génique utilisant les gènes BRCA-.

Enfin, des brevets particuliers revendiquent toute méthode de diagnostic génétique, sans limitation de procédés[6]. **Si bien que toutes les méthodes de test génétique développées par les cliniciens européens dans le domaine du cancer du sein relèvent de la contrefaçon des brevets Myriad.**

2-2- Leur impact sur l'offre de santé : l'éviction du modèle du commun

L'attribution de brevets étendus sur les gènes et leur utilisation diagnostique sont susceptibles de générer des restrictions dans la réalisation et la distribution des tests génétiques. Ces restrictions deviennent effectives dès que les détenteurs de ces brevets adoptent une gestion fermée de leur propriété pour capturer tout le marché disponible à l'échelle mondiale. Une enquête réalisée aux Etats-Unis en 1997 par Schissel et al. (1999) sur un échantillon de 27 brevets couvrant des gènes de maladies neurologiques, de cancers et de maladies cardiovasculaires montrait que toutes les licences concédées étaient exclusives. Les start-up de biotechnologie sont d'autant plus enclines à adopter une telle politique qu'il s'agit d'occuper en totalité un marché de niche. Certaines institutions médicales pratiquent également une politique de licence exclusive afin d'attirer un industriel sur un marché de taille modeste[7].

De telles politiques de monopolisation, fondées sur l'exploitation directe des brevets et le refus de licences ou encore sur des licences exclusives ou asymétriques, ont pour effet de provoquer l'éviction du « modèle du commun » en matière de test génétique. Les laboratoires hospitaliers qui avaient jusqu'ici librement développé et offert des tests génétiques, sont sommés d'abandonner une partie ou la totalité de leur activité diagnostique. Ces restrictions sont à l'origine de la procédure d'opposition, engagée par plusieurs institutions médicales françaises et européennes, à l'encontre d'un brevet obtenu par la société Myriad Genetics[8]. Les généticiens européens ont

---

[6] Il en est ainsi du brevet européen 699 754 attribué à Myriad Genetics qui fait l'objet d'une opposition de la part des généticiens européens.
[7] C'est la politique du Miami Children's Hospital concernant un gène responsable d'une maladie neurodégénérative.
[8] Cf. le dossier de presse de l'Institut Curie du 6 septembre 2001 et l'article de *Nature* sur la rébellion des généticiens européens du 4 octobre 2001.

1- les risques de la concentration de l'offre de tests au bénéfice de quelques centres propriétaires, au dépens de nombreux laboratoires actuels ;
2- la fragmentation des services de médecine moléculaire dès lors qu'une société privée ne peut détenir des droits sur tous les gènes ;
3- les problèmes de contrôle de la qualité des tests découlant d'un laboratoire de référence ;
4- l'accumulation des connaissances dans les laboratoires qui réaliseront la partie stratégique des tests et l'étiolement de l'expertise des autres laboratoires ;
5- les problèmes de pérennité de l'offre de soins liés aux aléas du marché biotechnologique [9];
6- le problème du prix de tests fixé en régime de monopole et qui parfois doit incorporer des redevances à plusieurs propriétaires[10].

2-3- Leur impact sur le développement technique des tests et la recherche

L'attribution de brevets larges aux découvreurs des gènes **est susceptible de produire des incitations négatives pour les innovateurs suivants**. C'est un problème bien connu de l'économie de l'innovation sur les brevets (Merges et Nelson, 1990). Les enquêtes réalisées aux Etats-Unis en Californie et en Pennsylvanie semblent confirmer ce phénomène. Une enquête conduite par Cho, Leonard, et Merz en 1999 sur une population de 74 laboratoires cliniques montrait que 25% avaient abandonné le test clinique qu'ils avaient développé en raison de brevets pendants et 48% avaient renoncé à développer un test clinique en raison de l'existence de brevets. Les brevets qui étendent la propriété industrielle à toute utilisation diagnostique d'un gène peuvent conduire un blocage de la technologie. Ainsi dans le domaine du cancer du sein, les généticiens de l'Institut Curie qui ont développé une méthode de test nouvelle, qui s'est révélée plus efficace que la méthode adoptée par le propriétaire du gène pour détecter certains types de mutations, devraient l'abandonner dans l'hypothèse d'une monopolisation de l'offre de tests par Myriad Genetics. **Les brevets larges ont ici l'effet inverse que l'on prête habituellement à la propriété industrielle pour stimuler l'innovation**. Ce blocage contraste singulièrement avec le développement spontané de méthodes

[9] Par exemple, le rachat de la société américaine OncorMed par GenLogic en 1998 a entraîné l'interruption de l'offre de plusieurs tests génétiques, notamment pour le cancer du côlon HNPCC et pour le mélanome.
[10] « Plusieurs personnes interrogées se sont plaintes du coût élevé des licences et une récente tentative pour prélever des royalties pour l'usage d'un réactif breveté dans un test prénatal confirme ces doléances", Holtzman et Hillgartner, 1997.

de tests très variées dans le modèle de libre usage des gènes. Rappelons que le développement d'une grande variété de tests génétiques dans le domaine du cancer du sein s'est fait sur la base d'incitations médicales et scientifiques qui échappent totalement au système du brevet.

La gestion fermée de la propriété industrielle, appliquée pour les tests génétiques du cancer du sein, pose également des problèmes pour le développement de la connaissance des gènes eux-mêmes. En effet, la centralisation de la réalisation des tests, aboutit à l'enregistrement des mutations identifiées dans les bases de données des laboratoires propriétaires. Ceux-ci peuvent d'ailleurs breveter les mutations progressivement découvertes, ce qui a pour effet de prolonger leur monopole. Les autres laboratoires deviennent alors dépendants du bon vouloir du propriétaire pour accéder à la base de mutations.

2-4- D'autres modèles de gestion des gènes et des inventions génétiques sont possibles.

On peut contraster le modèle très fermé de la gestion de la propriété industrielle des gènes du cancer du sein par la génétique du cancer du côlon et de la mucoviscidose.

Les gènes du cancer du côlon – HNPCC- ont également été brevetés, mais la propriété est davantage répartie et les licences concédées sont non exclusives. La configuration de l'offre de tests est celle d'un oligopole des sociétés et des laboratoires hospitaliers qui ont obtenu des licences.

La gestion de la propriété du gène de la mucoviscidose est encore plus ouverte. Les brevets déposés par les découvreurs du gène et de la principale mutation délétère – l'Université du Michigan et l'Hôpital des Enfants Malades de Toronto- n'ont pas été utilisés pour contrôler le marché des tests génétiques de cette pathologie. Il coexiste dans ce secteur, de manière complémentaire plutôt que concurrente, des tests hospitaliers et des tests commerciaux offerts sous forme de services ou de kits de détection d'un panel de mutations. Les laboratoires hospitaliers réalisent librement les tests, sans aucune restriction ni redevance.

On peut enfin rappeler la licence assez originale qui avait été imaginée par la Cancer Research Campaign accordée en 1997 à la société OncorMed pour le gène BRCA 2 . Elle entendait promouvoir une large accessibilité des tests ainsi que le respect de bonnes pratiques médicales. Cette licence formulait quatre principes : 1- OncorMed devait octroyer des sous-licences à d'autres compagnies ou à des organisations non-profit pour la distribution des tests diagnostiques, 2- l'accès à ces tests ne pouvait intervenir que par l'intermédiaire de médecins, avec une consultation pré et

post diagnostique, 3- on ne pouvait pas faire de la publicité pour ces tests pour augmenter le chiffre d'affaires de la société, 4- l'équipe du NHS, qui a contribué à la découverte, ne paierait pas de droits de licences. Cette licence conditionnelle visait à encadrer le marché, aussi bien sous l'aspect de l'accessibilité des tests génétiques que de l'usage médical qui devait en être fait[11].

Pour conclure, l'intégration de la science et de l'industrie dans le domaine de la génomique et la réservation des marchés des tests génétiques, via des brevets larges ou des licences exclusives, aboutit à la mise en place d'une nouvelle organisation économique des services de santé. Les titulaires des droits de propriété ont le pouvoir de redessiner l'offre de tests, en intégrant la réalisation des tests dans leurs murs et en limitant le nombre de laboratoires licenciés. On peut lire le conflit actuel sur les tests génétiques du cancer du sein entre Myriad Genetics et les généticiens européens, mais aussi canadiens, comme une confrontation entre deux modèles de gestion et d'appropriation des connaissances sur les gènes et des inventions génétiques : entre, d'une part, un modèle du bien commun, dans lequel les gènes et leurs usages diagnostiques sont libres, et d'autre part, un modèle du marché réservé, fondé sur des droits de propriété larges sur les gènes et leurs usages.

Ce régime de droits exclusifs sur les gènes et l'émergence de monopoles sur le terrain de la santé a suscité de nombreuses contestations qui émanent de la profession médicale, des chercheurs en génomique ou de la société civile – certaines associations de malades-. Ces oppositions **font valoir d'autres modes de gestion de la propriété intellectuelle dans le domaine de la génomique** :

Il s'agirait en premier lieu d'abandonner les brevets de produit sur les gènes – les brevets porteraient désormais uniquement sur les procédés d'obtention ou d'application des gènes et non plus sur les séquences génétiques- ;

Il s'agirait en second lieu d'introduire ou d'utiliser les licences obligatoires pour prévenir ou lutter contre des situations de monopoles dans le domaine de la santé – le récent projet de loi du gouvernement français sur la protection des inventions biotechnologiques prévoit d'étendre les prérogatives des licences spéciales pour raison de santé publique au diagnostic génétique-.

---

[11] La politique de licence des tests génétiques de l'INSERM aux Etats-Unis s'efforce également de faire prévaloir l'octroi de licences non-exclusives et d'éviter une commercialisation abusive des tests. En Europe, l'utilisation de ces gènes est libre.

Ces nouvelles dispositions permettraient enfin de parvenir à un meilleur compromis entre la propriété industrielle et la santé publique[12].

BIBLIOGRAPHIE

AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS (1999), Position Statement on Gene Patents and Accessibility of Gene Testing.

CASSIER M, 2000, "Patent and Public Health : Genome Patents Nowadays and Pharmaceutical Patents in the 19th : a Parallel", International Conference "Technological Policy and Innovation : Economical and Historical Perspectives", Paris 20-22 novembre 2000, 22 pages.

CASSIER M, GAUDILLIERE J.P., 2000, *"Les relations entre science, médecine et marché dans le domaine du génome : pratiques d'appropriation et pistes pour de nouvelles régulations"*, rapport pour le programme Génome du CNRS, 68 pages.

HOLTZMAN N A., WATSON (1998),*Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States, Final Report of the Task Force on Genetic Testing*, Baltimore, The Johns Hopkins University Press.

HOLTZMAN N A. et HILGARTNER S. (1998), "State of the Art of Genetic Testing in the United States : Survey of Biotechnology Companies and Nonprofit Clinical Laboratories and Interviews of Selected Organizations", in *Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States, Final Report of the Task Force on Genetic Testing*, Editors HOLTZMAN N A., WATSON S., The Johns Hopkins University Press, Baltimore.

MERGES R.P, NELSON R.R, 1990, «On the Complex Economics of Patent Scope », Columbia Law Review, 839.

MERZ J.F, 1999, « Disease Gene Patents : Overcoming Unethical Constraints on Clinical Laboratory Medicine », Clinical Chemistry, 45, p 324-330.

NATURE, 2001, « Testing time for gene patent as Europs rebels », vol 413, 4 october, p 443.

OCDE (2000*) "OECD workshop on Genetic Testing Policy Issues For the New Millenium"*, Vienne, 47 pages.

SECRETARY'S ADVISORY COMMITTEE ON GENETIC TESTING (2000), "*Adequacy of Oversight of Genetics Testing Preliminary Conclusions and Recommandations"*, avril 2000.

[12] Cf notre communication "Patents and Public Health : Genome Patents Nowadays and Pharmaceutical Patents in the 19th : a Parallel", International Conference "Technological Policy and Innovation : Economical and Historical Perspectives", Paris 20-22 november 2000.

SCHISSEL A., MERZ J.F., CHO, M.K, (1999), "Survey confirms fears about licensing of genetic tests", *Nature*, volume 402, n° 6758, p 118.