Un juge fédéral et le gouvernement des États-Unis interviennent contre la brevetabilité des gènes

Maurice Cassier, Dominique Stoppa-Lyonnet

Remise en cause des critères de brevetabilité des gènes par le gouvernement des États-Unis, un tournant

L'année 2010 aura été marquée par deux décisions et positions remarquables prises aux États-Unis dans le domaine de la brevetabilité des gènes. Le 29 mars 2010, un juge de la Cour de district de l'État de New York, le juge Robert Sweet, invalide les revendications de produit et de méthode de sept brevets de la société Myriad Genetics qui portent sur les gènes de prédisposition au cancer du sein (gènes *BRCA*) et sur les tests génétiques qui leur sont associés¹. Myriad et l'Université de l'Utah qui codétiennent ces brevets ont fait appel de cette décision en juin 2010 devant la cour d'appel des États-Unis pour le circuit fédéral (*Court of appeals for the federal circuit*) qui a une autorité particulière dans le domaine des brevets. En octobre 2010, le département d'État à la Justice des États-Unis publie une position « d'ami de la Cour »² qui suit la décision du juge sur le point de la non-brevetabilité des gènes simplement isolés de leur environnement naturel et non modifiés tandis que les ADNc seraient reconnus brevetables au motif qu'il s'agit d'entités construites en laboratoire. Dans leurs arguments, le juge de New York comme le département d'État à la Justice se réfèrent au jugement de la Cour suprême des États-Unis de 1980 qui avait admis la brevetabilité de la bactérie Chakrabarty obtenue par une technique de croisement des caractères de deux bactéries en vue de construire un nouveau microorganisme capable de digérer les pollutions pétrolières. La Cour suprême avait établi qu'il s'agissait d'une bactérie qui était le produit artificiel de l'ingéniosité humaine. Elle possédait des caractéristiques que l'on ne retrouvait dans aucune bactérie trouvée dans la nature. Or, pour le juge R. Sweet comme pour le département d'État à la Justice, les gènes isolés et purifiés en laboratoire n'ont pas du tout le même statut : il s'agit de « produits de la nature » dont les caractéristiques et les fonctions

M. Cassier : CERMES3,
7, rue Guy Môquet,
94801 Villejuif, France.

cassier@vjf.cnrs.fr

D. Stoppa-Lyonnet :

Institut Curie,
Université Paris Descartes,
26, rue d'Ulm, 75248 Paris, France.
dominique.stoppa-lyonnet@curie.net

ne diffèrent pas substantiellement de celles des gènes natifs. La purification d'un composé naturel et les efforts que l'on dépense pour l'isoler ne suffisent pas à en établir la brevetabilité. Le jugement Chakrabarty, qui a été très utilisé dans les trente dernières années pour étendre la brevetabilité du vivant, est ici mobilisé pour la limiter. Pour ce qui est des revendications sur les méthodes de diagnostic génétique, le juge les invalide dès lors qu'elles reposent sur la comparaison et l'analyse de variations de séquences génétiques, soit des opérations intellectuelles abstraites et non brevetables.

Vers la restauration d'un domaine public pour les biotechnologies ?

Si la décision de la Cour de district de New York pouvait faire figure d'acte isolé, qu'un appel pourrait facilement renverser compte tenu de la levée de boucliers de l'industrie biotechnologique et d'une pratique bien installée de délivrance de brevets de gènes par l'office américain des brevets depuis plus de vingt ans – 5 000 gènes humains sont d'ores et déjà brevetés –, l'intervention du gouvernement des États-Unis dans la dispute en cours change la donne. L'argument du Département de la Justice souligne qu'il s'agit bien d'une révision fondamentale de la politique de brevetage des gènes suivie jusqu'ici aux États-Unis : « *We acknowledge that this conclusion is contrary to the longstanding practice of the patent and trademark office, as well as the practice of the National institutes of health and other government agencies that have in the past sought and obtained patents for isolated genomic DNA* ». Cette position ruine pour une part les recommandations sur la brevetabilité des gènes publiées par l'*United States patent and trademark office* (USPTO) en janvier 2001. Elle conduit à restaurer un domaine public pour les biotechnologies. Le Département de la Justice indique

¹ *United States district court southern district of New York, Association for molecular pathology, et al., Plaintiffs, against United States patent and trademark office, et al., Defendants*, 29 mars 2010, 152 pages.

² *Brief for the United States as amicus curiae in support for neither parties*, DOJ, 29 octobre 2010. (<http://www.justice.gov/atr/public/appellate/index.html>).

également que le gouvernement des États-Unis est copropriétaire de 4 des 7 brevets invalidés sur les gènes et les tests génétiques du cancer du sein – le séquençage de ces gènes a été une aventure collective qui a impliqué des fonds et des chercheurs des *National institutes of health* (NIH). Il relève finalement que les NIH ont accordé à Myriad Genetics des licences exclusives de ces brevets, soit une politique qu'il juge inhabituelle en matière d'applications diagnostiques³.

Une coalition de médecins et de patientes en faveur de l'invalidation des brevets

Les parties engagées dans ce procès pour demander l'invalidation des brevets concernant les gènes *BRCA* (*breast-cancer-associated gene*) regroupent des associations de cliniciens et de généticiens⁴, des généticiens qui ont développé des tests *BRCA* et qui ont dû cesser de les offrir au public lorsque Myriad les a menacés de poursuites ou les a parfois poursuivis pour contrefaçon⁵, des associations de patientes (*Breast cancer coalition*, *Our bodies ourselves*) et enfin des patientes à titre individuel qui n'ont pu accéder aux tests de Myriad faute d'une assurance santé suffisamment étendue, ou qui n'ont pu accéder à un second test de validation des résultats fournis par Myriad dès lors que cette dernière jouit d'une position de monopole commercial absolu aux États-Unis. Cette coalition des médecins généticiens et des patientes, à titre individuel ou collectif, témoigne clairement de la confrontation qui existe dans le champ de la génétique du cancer du sein entre pratique et accès à la médecine d'un côté, et brevets très larges sur les gènes et les tests génétiques de l'autre⁶ [1].

La plainte a été rédigée et déposée par deux organisations qui agissent sur le terrain de la propriété intellectuelle (*Public patent foundation*, qui entreprend des actions pour invalider des brevets qui lui paraissent contraires à l'intérêt public) et sur celui de la défense des libertés individuelles (*American civil liberties union foundation*). Les plaignants font valoir l'impact négatif des brevets de gènes sur le prix et l'accessibilité des tests génétiques, les restrictions imposées aux laboratoires cliniques qui souhaitent développer et offrir ces tests, les problèmes de qualité du test de Myriad qui a tardé à incorporer la détection des mutations de grande taille. Ils soulignent également que la dynamique d'amélioration de la technique a été entravée par le monopole du propriétaire alors qu'elle serait stimulée par la variété des contributions d'une pluralité de laboratoires dans une économie plus ouverte. L'*American medical association* dénonce encore le fait que Myriad a la possibilité d'interdire la communication aux patientes d'informations génétiques issues d'un programme de recherche dès lors que cette divulgation est assimilée à

une contrefaçon. Elle y voit une restriction contraire à l'éthique médicale. Le *National women health network* soutient que l'invalidation de ces brevets serait particulièrement bénéfique pour les femmes de couleur, pour les minorités ethniques et pour les femmes dont les revenus sont bas et qui sont davantage confrontées à la barrière du prix des tests *BRCA*⁷.

Les défenseurs des brevets de Myriad Genetics

Des organisations de l'industrie biotechnologique (*Biotechnology industry organization*, *BIO* et *Bay Bio*, qui regroupent les laboratoires spécialisés dans les tests biologiques), des juristes spécialisés en propriété intellectuelle (*American intellectual property law association*), des associations de patients qui défendent le développement de la médecine génétique et personnalisée (*Genetic alliance*) soutiennent les brevets de Myriad Genetics et demandent le renversement du jugement de New York au nom de la défense de l'industrie biotechnologique et de l'innovation biomédicale. La décision du juge Sweet ruinerait selon eux l'économie de l'innovation fondée sur les brevets de gènes qui attirent les capitaux et hypothéquerait la promesse de la recherche génétique pour les patients⁸.

L'invalidation des brevets de gènes : quel impact sur l'innovation ?

L'impact de l'invalidation des brevets de gènes sur l'innovation biomédicale est en fait très controversé. Les plaignants soulignent que les brevets ne sont généralement pas nécessaires pour encourager le développement des techniques et des services de diagnostic génétique. Ils citent des enquêtes qui ont montré que l'existence de brevets de gènes pour une pathologie donnée est susceptible de dissuader des laboratoires de développer des tests dans ce champ (*Amicus brief de l'American medical association*, 6 décembre 2010). D'autres mettent en exergue la vitalité de l'industrie des tests génétiques pour des pathologies pour lesquelles aucune firme n'est en position de monopole, par exemple les tests pour la mucoviscidose. Un argument plus inédit émane de sociétés de biotechnologie qui sont engagées dans le développement d'une nouvelle génération de tests génétiques qui utilisent un grand nombre de gènes, voire même qui peuvent analyser le génome entier d'un individu. Pour ces firmes de biotechnologie, les

³ « *Brief for the United States as amicus curiae in support for neither parties* », DOJ, 29 octobre 2010, p. 6.

⁴ Association for molecular pathology, American college of medical genetics, American society for clinical pathology, College of american pathologists.

⁵ Département de génétique de l'hôpital de l'Université de Pennsylvanie, laboratoire de génétique moléculaire de la New York University school of medicine, de l'Emory University school of medicine, du Yale cancer genetic counseling program.

⁶ Cette configuration est assez semblable à celle des opposants aux brevets de Myriad Genetics en Europe au début des années 2000 qui regroupait des institutions médicales, des sociétés de génétique de divers pays européens, des associations de patientes, toutefois moins puissantes qu'aux États-Unis, des ministères de la Santé, des partis politiques (voir [1]).

⁷ *Brief of amici curiae, The National Women's Health Network, et al., in support of plaintiffs-appellees*, 8 décembre 2010.

⁸ *Brief for amicus curiae, American Intellectual Property Law Association, in support of reversal, but in support of neither party*, 29 octobre 2010.

brevets sur les gènes sont des freins à l'innovation : Sandra Wells, responsable de la propriété intellectuelle chez Affymetrix fait remarquer que « *a purified product must possess markedly different characteristics from a product of nature in order to be patentable. Wells believes that gene patents potentially inhibit development and commercialization of products and technologies that look at many genes simultaneously*, à la Affymetrix »⁹.

L'impact à court terme de la décision du juge de New York est assez limité. Le cours des actions des sociétés de biotechnologie s'est vite redressé une fois le premier émoi passé (l'action Myriad a cependant baissé sensiblement au deuxième trimestre 2010, avant d'amorcer une certaine remontée). L'USPTO maintient ses critères de brevetage des gènes en attendant la décision de l'appel devant la *Court of appeals of the federal circuit*. De son côté, Myriad a entrepris d'élargir le marché de ses tests BRCA. Tout d'abord, en élaborant une stratégie commerciale vers l'Europe où elle n'avait pu prendre pied jusqu'ici en raison de la « révolte des généticiens européens » [2]. Le 12 août 2010, le nouveau directeur des affaires internationales déclarait que l'expansion du marché de Myriad en Europe ne supposait pas nécessairement des licences commerciales exclusives¹⁰. Ensuite, Myriad souhaite engranger les bénéfices de la complémentarité qui émerge entre de nouvelles chimiothérapies ciblées et ses tests BRCA. Le 30 juin dernier, Myriad a exposé ses négociations avec plusieurs grands laboratoires pharmaceutiques, notamment Astra Zeneca et Abbott, qui utilisent les tests BRCA pour différencier les patients dans leurs essais cliniques et qui pourraient à terme associer le diagnostic de BRCA à la commercialisation de leurs nouvelles molécules. Le test de Myriad pourrait ainsi apparaître sur l'étiquette du médicament d'Astra Zeneca, l'Olaprib^{®11}.

Concilier domaine public de la recherche, innovation biomédicale et accès aux soins

La récurrence des confrontations juridiques autour des brevets de gènes du cancer du sein, en Europe au début des années 2000 [3, 4] puis aux États-Unis aujourd'hui, la remise en cause des critères de brevetabilité des gènes par le gouvernement des États-Unis en octobre dernier, nous amènent à revenir sur les solutions qui ont été mises en œuvre jusqu'ici ou qui ont été recommandées pour mieux concilier domaine public de la recherche, innovation biomédicale et accès aux soins. Il faut ajouter que la question du brevetage et du coût des nouvelles technologies médicales est un enjeu majeur pour les gouvernements et les assurances santé, *a fortiori* quand il s'agit d'étendre une couverture universelle pour les patients.

Gènes humains, découvertes non brevetables ou inventions ?

Le premier type de solution qui a été mis en œuvre a consisté à faire tomber ces gènes dans le domaine public, par le moyen des procédures d'opposition en Europe et par le moyen du procès aux États-Unis. Si les brevets de gènes sont invalidés, tout laboratoire, public ou privé, peut utiliser librement ces gènes pour développer et offrir des tests sans demander d'autorisation au propriétaire et sans lui payer de droit d'utilisation. En Europe, les oppositions conduites par les généticiens, des ministères de la Santé et différents groupements de citoyens aboutirent en 2004 et en 2005 à invalider l'essentiel des brevets BRCA. Ces décisions de l'Office européen des brevets (OEB) confortaient l'offre de test des laboratoires cliniques qui avaient développé leurs propres techniques et leurs services médicaux depuis le milieu des années 1990, avec le soutien de leurs autorités de santé. Mais la décision européenne était ponctuelle et éventuellement réversible dès lors qu'elle n'était pas fondée sur l'exclusion des gènes de la brevetabilité mais sur une malfaçon des séquences génétiques revendiquées qui contenaient un certain nombre d'erreurs. Il s'en suivait une perte de priorité de ces brevets [1]. Mais la norme de brevetabilité des gènes en Europe n'était aucunement remise en cause, au grand dam de certains opposants qui avaient objecté que les gènes étaient des découvertes, non brevetables selon l'article 52.2 du droit européen des brevets, et non des inventions. L'OEB avait repoussé leur argument. Si bien que la Grande Chambre de recours de l'OEB put partiellement rétablir en 2008 les brevets de Myriad Genetics en acceptant un nouveau périmètre des revendications réduites à une certaine classe de mutations (soit 60 % des mutations rencontrées). La décision du juge Sweet aux États-Unis, si elle est confirmée en appel, déboucherait sur une remise en cause beaucoup plus globale et stable de la norme de brevetabilité. On peut également rappeler qu'au Canada, la position du gouvernement de l'Ontario de ne pas reconnaître l'application des brevets de Myriad au nom de l'intérêt de la santé publique a également abouti à faire tomber, de fait, ces gènes dans le domaine public. En Australie, Myriad a déclaré faire don d'un de ses brevets pour tenter d'apaiser une plainte en justice menaçant ses brevets. Il faut enfin souligner qu'en Europe, en dépit de la récupération partielle de ses droits depuis 2008, Myriad n'a pas entrepris d'actions en contrefaçon. La mobilisation des cliniciens, des citoyens et des pouvoirs publics du début des années 2000 continue à faire sentir ses effets.

⁹ US Government intervenes in patentability of genes, 3 novembre 2010 (site Patentbaristas.com).

¹⁰ « We will not have to unwind complex, potentially blocking exclusive commercial agreements to develop our direct international presence. » Myriad Genetics targets Europe for growth, 12 août 2010, New York (GenomeWeb News). Il faut noter qu'au début des années 2000, Myriad s'est efforcé de conclure des accords commerciaux avec des laboratoires privés en Grande-Bretagne et en Allemagne, sans grand succès.

¹¹ Myriad Details Companion Dx Strategy for PARP, PTEN inhibitors at Goldman Sachs Conference, 30 juin 2011, Turna Ray.

Patents pools ou regroupements de brevets, une forme de mutualisation des droits de propriété

Outre les tentatives d'invalidation des brevets de gènes par opposition ou par procès, plusieurs acteurs ont proposé des regroupements volontaires des brevets dans des *patents pools* qui auraient l'avantage d'offrir aux innovateurs un guichet unique pour négocier des licences de brevets¹². Dès lors que ces regroupements de brevets, organisés par pathologie ou négociés entre les principaux propriétaires des brevets de gènes, adopteraient des politiques de licences non exclusives et des taux de rétribution peu élevés, l'accessibilité des gènes et des technologies dérivées en serait grandement facilitée. Les situations de monopole tendraient à disparaître et le coût des tests pour les systèmes de santé et les patients diminuerait. La nouvelle génération de tests multigéniques pourrait aussi se déployer sans barrière. Toutefois, bien que ce type de solution soit proposé depuis une dizaine d'années pour les biotechnologies, aucun de ces regroupements n'a vu le jour dans le champ de la génétique médicale ou plus largement dans le domaine pharmaceutique, malgré plusieurs initiatives¹³. La convergence des stratégies des acteurs, universités, firmes de biotechnologie et laboratoires pharmaceutiques, n'est pas facile à organiser [6]. Le modèle économique des *start up* de biotechnologie, fondé sur leur portefeuille de brevets ou sur la négociation de licences exclusives, est également peu propice à ces formes de mutualisation des droits de propriété. Les universités, les organismes publics de recherche ou encore les autorités de santé pourraient susciter de tels regroupements qui favoriseraient un usage plus efficace des brevets et un développement moins coûteux des innovations biomédicales.

Licences d'office pour raison de santé publique

Le droit des brevets offre un autre type de solution pour surmonter les blocages dus à l'existence de brevets trop larges ou qui sont exploités au détriment de la santé publique. Il s'agit des procédures de licence obligatoire qui permettent d'utiliser l'invention sans l'autorisation du propriétaire dès lors que le prix, la quantité ou la qualité des produits de santé s'avèrent contraires à l'intérêt de la santé publique (c'est le libellé de la justification des licences d'office pour raison de santé publique inscrites dans le droit des brevets français). En 2004, la loi de bioéthique a étendu le domaine d'application des licences d'office, jusque-là réservé au médicament et aux tests biologiques. C'était un effet direct des procédures d'opposition engagées à l'époque contre les brevets de Myriad Genetics. Toutefois, ces outils ne sont pas souvent utilisés : en France, les licences d'office pour raison de santé publique existent depuis 1953 dans le champ du médicament, mais elles n'ont jamais été activées. Les pouvoirs publics craignent généralement que leur usage décourage l'incitation à innover. Il s'agit également de mesures ponctuelles, décidées pour tel ou tel brevet, qui

permettraient certes de lever un monopole qui entrave l'accès aux soins comme dans le cas de la génétique du cancer du sein, mais qui ne régleraient absolument pas le problème du développement des diagnostics de nouvelle génération qui reposent sur le test d'un grand nombre de gènes. À moins d'instaurer une procédure de licence obligatoire quasi automatique comme il en a existé au Canada pour le médicament dans les années 1970 et 1980.

Versement de brevets ou de découvertes génétiques dans le domaine public

Des laboratoires universitaires ou des fondations de recherche ont encore adopté des politiques de versement délibéré de leurs brevets ou de leurs découvertes génétiques dans le domaine public. Dans le domaine de la génétique du cancer du sein, la fondation britannique *Cancer research UK* a distribué des licences gratuites de son brevet européen couvrant le gène *BRCA2* aux laboratoires publics qui en faisaient la demande. Dans le domaine du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), des laboratoires publics ont breveté le génome du virus (un coronavirus) pour défendre son accessibilité [7]. Des consortiums, à l'exemple du consortium HapMap¹⁴ pour des variations génétiques humaines, ou Gisaid¹⁵ pour le virus H5N1, ont adopté un système de licences inspirées des licences *open source* pour garder les séquences génétiques dans le domaine public et favoriser le développement des technologies médicales.

Les oppositions ou l'usage de licences obligatoires ont le grand mérite de défaire des situations de monopole contraires à l'intérêt de la santé publique. Mais elles sont dispersées et locales. Les stratégies de *patents pools* comme l'application de licences *open source* permettent d'organiser un meilleur accès aux savoirs et aux technologies. Mais les réalisations demeurent bien ténues à ce jour dans le domaine médical. La décision du juge Sweet est susceptible de bouleverser la norme de brevetabilité et l'équilibre entre domaine public et domaine réservé, mais le processus de changement d'une norme aussi largement appliquée ne peut être que long et incertain. ♦

Federal judge and government of the United States against gene patenting

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

¹² La solution des *patents pools* en biotechnologie fut évoquée par l'USPTO en décembre 2000 : « *Patents pools : a solution to the problem of access on biotechnology patents ?* » Voir également [5].

¹³ En 2004-2005, l'OMS a joué un rôle fédérateur pour réunir les brevets sur le gène du SRAS détenus par quatre institutions académiques. En revanche, le *patent pool* monté en 2008 par UNITAIDS pour réunir les brevets des antirétroviraux contre le VIH/sida n'a pas sensiblement progressé. La diffusion des *patents pools* est plus avancée dans la génétique végétale.

¹⁴ <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>

¹⁵ <http://platform.gisaid.org>

RÉFÉRENCES

- ## RÉFÉRENCES
1. Cassier M, Stoppa-Lyonnet D. L'opposition contre les brevets de Myriad Genetics et leur révocation totale ou partielle en Europe : premiers enseignements. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 658-62.
 2. Wadman M. Testing time for gene patents as Europe rebels. *Nature* 2001 ; 413 : 443.
 3. Cassier M. Relations entre secteurs public et privé dans la recherche sur le génome. *Med Sci (Paris)* 2000 ; 16 : 26-30.
 4. Gad S, Stoppa-Lyonnet D, Aurias A, Bensimon A. « Peignage d'ADN » et grands réarrangements du gène *brca1* ou comment dénoncer le monopole de Myriad Genetics sur les tests de prédisposition au cancer du sein. *Med Sci (Paris)* 2001 ; 17 : 1072-5.
 5. VanOvervalle G. Turning patent swords into shares. *Science* 2010 ; 330 : 1630-1.
 6. Heller MA, Eisenberg RS. Can patents deter innovation? The anticommons in biomedical research. *Science* 1998 ; 280 : 698-701.
 7. Yu PK. *SARS and the patent race : an introduction to the patent law, social policy, and public interest*. Symposium. Michigan State University-DCL Public Law and Legal Theory Working Paper Series, n°01-17, 2003.
-
- TIRÉS À PART**
M. Cassier

TIRÉS À PART

M. Cassier

Toujours d'actualité

www.medecinesciences.org

ANTICORPS MONOCLONAUX EN THÉRAPIE

De la conception à la production
La réalité clinique
Un futur en développement

Coordinateurs : Alain Beck,
Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

**Tout ce que vous avez toujours voulu savoir
sur les anticorps monoclonaux
en thérapeutique...
dans M/S**

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les anticorps monoclonaux en thérapeutique... dans *Médecine/Sciences*. Pourquoi un numéro spécial de *Médecine/Sciences* sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques ? Il nous a semblé que le moment était venu de dresser un état des lieux de ces biomédicaments qui prennent désormais une place considérable – et croissante – dans les traitements de maladies souvent lourdes et désespérantes. Ce voyage que nous vous proposons à la découverte du monde des anticorps thérapeutiques nous a appris, ou plutôt rappelé, une évidence : les compétences en France sont fortes et nombreuses, qu'elles soient académiques ou industrielles, biotechnologiques ou cliniques. Le paysage français, trop longtemps discret, bruisse désormais de mille initiatives balayant de multiples aspects des anticorps thérapeutiques : études précliniques et cliniques menées avec de nouveaux anticorps dirigés contre des cibles originales, développement de nouveaux formats d'anticorps ou d'anticorps optimisés reposant sur des études structurales et fonctionnelles sophistiquées, recherche active de cibles pertinentes, mise au point de méthodologies de bioproduction, de couplage, etc. L'expansion industrielle rapide de ce champ est un défi que peut et doit relever notre pays, défi tant scientifique qu'économique, avec ses combats pour la propriété intellectuelle et pour l'emploi de nos jeunes scientifiques.

Alain Beck, Jean-Luc Teillaud, Hervé Watier

Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir **M/S n° 12 - décembre 2009 (Anticorps monoclonaux en thérapeutique)** : 25 € + 3 € de port = **28 € TTC**
 en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **E D K**

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |

Signature :