

Chroniques bioéthiques (3)

Dans les grandes plaines de la génomique Épisode 1 : Le marché de la double hélice

Hervé Chneiweiss

Faut-il croire James Watson lorsqu'il nous dit que la publication de la structure en double hélice de l'ADN dans le numéro d'avril 1953 de *Nature* [1] est la plus importante des avancées de la biologie après la découverte des mécanismes de l'évolution par Darwin? (voir les articles de B. Jordan et A. Kahn, p. 387, 491 et 497 de ce numéro). Elle sera en tout cas, le point de départ (il est alors âgé de moins de 25 ans) de la brillante carrière de l'un des plus fervents promoteurs du programme « génome humain », programme qui devient le nouveau grand enjeu scientifique dès le premier pas posé sur la lune par Neil Armstrong un petit matin de juillet 1969. De façon intéressante, Watson sera aussi de ceux qui protesteront le plus fermement en 1991 lorsque le *National Institute of Health* (NIH) tentera d'obtenir des brevets sur les *expressed sequence tags* (EST) que Craig Venter et son équipe venaient de mettre en évidence, allant jusqu'à démissionner avec grand fracas de son poste d'administrateur du NIH (→).

L'élucidation de la structure de l'ADN a permis d'ouvrir la voie à l'exploration des génomes et a donné naissance à une industrie, la génomique. Celle-ci révolutionna, et bouleverse chaque jour encore, la manière même de faire de la recherche et de concevoir le travail scientifique dans le domaine de la biologie. À mi-chemin de ce cinquantenaire de la découverte de la double hélice, il y a la réunion d'Asilomar où, pour la première fois en biologie, et probablement en sciences, des chercheurs s'interrogent sur les conséquences de leurs travaux avant même de les mener, et décident collégalement d'un moratoire pour se donner le temps d'une réflexion approfondie, puis d'une classification des risques biologiques, d'où naîtront nos sigles kabbalistiques actuels: L2, P2, P3, P4.

De la structure chimique et de l'organisation tridimensionnelle de l'ADN à la centaine de génomes microbiens, animaux ou végétaux actuellement séquencés, ces cinquante ans ont vu fleurir nombre de questions éthiques au fil des découvertes. Nous avons pris conscience de notre capacité



d'agir sur notre patrimoine héréditaire et celui de notre environnement vivant. Nous avons constaté l'impact économique et social de la génomique.

L'industrie de la santé est devenue la première industrie mondiale avec un chiffre d'affaires de 2000 milliards de dollars/euros en l'an 2000, et une perspective de 4000 milliards en 2010. L'industrie de la génomique aura une grande part de ce marché. Rien d'étonnant donc à ce que la génomique soit un champ important de débats bioéthiques.

Évolution des outils, évolution des structures

Tout a probablement commencé avec l'automatisation du séquençage, qui a ouvert la route à l'industrialisation de l'acquisition des données dans le secteur académique. Cela a conduit à une externalisation de certains services du secteur public vers le secteur marchand, et à l'apparition d'un premier groupe d'entreprises de biotechnologies. Une seconde révolution de la génomique est née du besoin de structurer les données produites, induisant un développement exponentiel de la bio-informatique et aboutissant à la création d'une nouvelle forme de biologie, virtuelle, *in silico*. La troisième révolution fut la valorisation rapide des connaissances issues des génomes, qui conduit à une collision parfois difficilement contrôlable entre le secteur public et le secteur privé. Les géants américains du secteur, Amgen, Genentech et autres Biogen, sont nés en tant que prestataires de services pour faire d'une séquence génétique telle que celle de l'hormone de croissance, de l'insuline ou des interférons, des produits pharmaceutiques à part entière. Les connaissances sur le vivant, de même que

Inserm U.114,
Collège de France,
11, place Marcellin Berthelot,
75231 Paris Cedex 05, France
herve.chneiweiss@college-de-france.fr

(→) m/s
1993, n° 2,
p. 211
2001, n° 3,
p. 290



les méthodologies utilisées pour les obtenir, sont devenues valorisables très rapidement, en termes de profits potentiels mais aussi de créations d'emplois et de développement de la compétitivité nationale. Les frontières sont devenues invisibles entre une recherche « pure », dont l'objectif est un accroissement des connaissances, et une recherche « finalisée », acceptable si l'on se préoccupe d'objectifs humanitaires ou de santé publique, mais critiquée à juste titre par la communauté si elle a seulement pour but d'améliorer la compétitivité économique d'entreprises privées.

La génomique a provoqué une remise en cause du rapport entre le secteur public et le secteur marchand, entre le concepteur académique à finalité de bien public et le producteur privé visant à satisfaire et à gagner un marché. De plus, la puissance de la méthode et l'ampleur des connaissances acquises ont remis en cause la place de la biologie dans les sciences. Les sciences du vivant sont devenues un centre organisateur. Enfin, dernier élément de cette nouvelle sociologie, la génomique a été le premier lieu d'apparition des associations de malades ou de consommateurs, en tant que spectateurs engagés de l'orientation des recherches.

ADN et propriété intellectuelle

La génomique a également mis en valeur un sujet qui restait jusqu'ici dans l'ombre, en particulier dans les organismes publics de recherche: la propriété intellectuelle. Depuis le milieu des années 1970, les offices de brevet ont délivré des milliers de licences à des chercheurs ou à des institutions aussi bien publiques que privées, sans règles adaptées à la spécificité de l'information génétique. L'ADN n'était alors considéré que comme une molécule chimique analogue aux autres molécules produites par l'industrie chimique et pharmaceutique (→).

Il en découle actuellement plusieurs interrogations qu'il est important de ne pas confondre car elles se réfèrent à des champs d'activité différents: le brevet, en tant que moteur de stimulation de l'innovation au service du bien public, continue-t-il à jouer son rôle lorsqu'il inclut une séquence génétique? Les offices de brevets ont-ils respecté les critères de brevetabilité? Une conception restrictive des revendications n'est-elle pas nécessaire en matière de génomique? Des règles de protection de la Santé publique ne sont-elles pas nécessaires?

La brevetabilité, quel que soit son domaine d'application, est fondée sur trois critères qui doivent être simultanément satisfaits. Le premier est la nouveauté, qui fait de l'objet du brevet un élément qui ne devait pas être antérieurement caractérisé. Dans le domaine de la recherche fondamentale, où la rapidité de publication d'une découverte est essentielle, une discussion est engagée entre Europe et

États-Unis sur le délai de grâce: combien de temps après sa révélation un objet est-il encore nouveau. Aucun délai, dit-on sur le vieux continent; 18 mois, demande le nouveau monde. Le second critère est l'inventivité. Par invention, il est entendu que l'objet du brevet ne doit pas avoir un caractère d'évidence pour les professionnels du secteur. Elle est jugée d'après l'appréciation de l'état de l'art par des spécialistes des brevets ayant, en principe, une double compétence dans le domaine juridique de la propriété intellectuelle et dans le champ technique disciplinaire concerné par le brevet. Enfin, l'Europe exige l'applicabilité industrielle. Aux États-Unis, c'est la notion d'utilité qui est retenue. Ainsi, en Europe, on ne peut pas breveter une idée, par exemple un programme d'éducation, tandis que ceci est possible outre-Atlantique.

Depuis les révolutions américaine et française, le brevet est synonyme de progrès. C'est une contrepartie donnée à l'inventeur pour une durée limitée, en échange de l'apport durable de son invention au bien commun. La loi américaine, votée par le Congrès le 10 avril 1790, et la loi française, adoptée par l'Assemblée Constituante le 7 janvier 1791, sont les véritables points de départ de la législation sur la propriété intellectuelle. Ces deux textes repoussent toute idée de privilège; ils considèrent que la protection des droits des inventeurs est un dû et que la loi doit donc leur garantir la pleine et entière jouissance de leurs inventions pour une durée déterminée. Cette protection est octroyée en échange de la publication des informations sur l'invention, ce qui permet la diffusion des techniques. L'alternative au brevet est en général le secret: la formule magique du Coca-Cola®, les codes sources des logiciels de Microsoft®, etc.

Mais le vivant est-il « inventable »? Les procédés biotechnologiques recèlent une activité inventive incontestable. C'est à ce titre que des méthodes de fermentation sont brevetées à la fin du XIX^e siècle, notamment l'utilisation d'une levure de bière dépourvue de contamination bactérienne par Louis Pasteur, en 1873, en France et aux États-Unis. En 1930, le *Plant Act* aux États-Unis distingue, parmi les variétés végétales, celles qui n'auraient jamais existé sans l'intervention de l'inventivité humaine, et sont donc brevetables, et les autres, qui ne le sont pas. En 1980, est jugée par la cour suprême des États-Unis la demande contestée d'Ananda Chakrabarty devant l'*US Patent and Trademark Office* (USPTO), qui porte sur une bactérie mutée destinée à métaboliser le pétrole, et donc à dépolluer les surfaces souillées par les hydrocarbures. Par une seule voix de majorité (5 voix contre 4), la cour suprême décida que ce micro-organisme, produit de l'ingéniosité humaine, nouveau et manifestement utile, pouvait faire l'objet d'un brevet. En 1985, la cour d'appel de l'USPTO déclare que tout ce qui pousse et vit sous le soleil grâce à l'ingéniosité humaine peut être breveté.

(→) m/s
1990, n° 8,
p. 807
1992, n° 10,
p. 1102



Qu'en est-il des gènes? Fin 1991, deux dépôts de brevets furent successivement adressés à l'USPTO par Craig Venter, alors responsable d'une équipe du NIH, et la présidente des NIH, Bernadine Healey. Ces dépôts portent sur quelques milliers de séquences partielles d'ADN complémentaires. Les ARN messagers utilisés étant ceux de cerveau humain, le brevet revendiquait l'utilisation des sondes ADN afin de caractériser des gènes potentiellement impliqués dans des maladies neurologiques. Accorder de tels brevets revenait à donner aux NIH un droit de propriété industrielle sur toutes les utilisations ultérieures du génome humain qui se seraient trouvées dépendantes de ces premiers brevets. En effet, un brevet peut porter sur le produit lui-même, ou uniquement sur sa méthode d'obtention ou encore sur son application. Le premier, brevet de produit, est le plus large et couvre toute possibilité d'usage du produit breveté, quels que soient son mode d'obtention, son procédé de fabrication ou son utilisation.

Brevets et bioéthique

C'est dans ce contexte que la question du brevet sur les inventions biotechnologiques est devenue également une question éthique. La question n'est en effet pas de savoir s'il est bien ou mal de breveter, mais si cela est utile à la société. Soulignons qu'un brevet n'est pas un titre de propriété sur l'objet - un gène par exemple - mais sur son usage. Il permet à son détenteur de s'opposer à l'exploitation (fabrication, utilisation et vente) par tout autre de l'invention brevetée. Il peut utiliser son brevet, ou en concéder à un tiers une licence, exclusive ou non, ou même n'en rien faire et bloquer alors toute utilisation de l'invention durant la période couverte par le brevet. On notera ici la contradiction avec les idées initiales de progrès et de bien commun. Ce droit particulier s'applique seulement dans le champ des revendications du brevet. En principe, ces revendications sont destinées à préciser le champ d'application du brevet, mais elles sont en général rédigées de manière à couvrir de façon extensive l'ensemble des applications possibles de l'invention. Le droit exclusif d'exploitation de l'invention que confère le brevet n'empêche pas de mener des recherches sur le produit breveté, qu'il s'agisse de recherche fondamentale ou appliquée. C'est l'exception recherche, qui reste toutefois une exception européenne. En revanche, une utilisation du produit breveté, dans le cadre de recherches, même fondamentales, donne lieu à redevance. L'activité de recherche risque donc de payer un lourd tribut aux brevets pris sur les inventions biotechnologiques. On l'a déjà vu avec la PCR et le coût de l'enzyme polymérase Taq. La recherche sur le produit breveté peut donner lieu aux dépôts de nouveaux brevets. On devra alors définir la dépendance entre les brevets soit

pour l'obtention de licences d'exploitation soit pour le paiement d'une redevance.

L'assimilation de l'ADN à un produit chimique fait que le gène peut faire l'objet d'un brevet de produit. En conséquence, la portée du brevet peut s'étendre à tous ses procédés d'obtention et à toutes ses applications. Il n'existe ici aucune contradiction avec le fait que tout tiers peut mettre au point de nouveaux procédés d'obtention de ce produit ou de nouvelles applications de ce dernier. Mais, ces nouveaux procédés et applications pourront même faire l'objet de brevets, que l'on désigne sous le vocable de « brevet de perfectionnement ».

S'il est évident que l'ADN est bien une molécule chimique, son arrangement fonctionnel en gène ne peut faire l'objet d'une assimilation aussi simpliste. Car ce qui caractérise un gène est sa multifonctionnalité. Il peut donner naissance à différentes protéines selon son mode de traduction et d'épissage alternatif, et ces protéines elles-mêmes peuvent faire l'objet d'un grand nombre de modifications post-traductionnelles (phosphorylations, méthylation, acylations, etc.), qui vont modifier grandement son activité et sa fonction. Or, le fait d'inclure une séquence génétique dans un brevet de produit va couvrir l'ensemble des utilisations de ce produit, y compris des applications concernant des fonctions insoupçonnées au moment du dépôt de brevet. Pour envisager la brevetabilité d'une séquence d'ADN il nous faut revenir aux trois critères essentiels de la brevetabilité.

Le caractère nouveau est possible si le gène n'était jusqu'alors pas connu. Mais avec l'achèvement du séquençage du génome humain et la multiplication des séquençages d'autres organismes vivants, ce critère de nouveauté deviendra exceptionnel (→).

Le caractère inventif est plus discutable. Dès 1991, les principaux arguments sont énoncés. Ainsi, Hubert Curien, Ministre de la Recherche et de la Technologie, écrivait notamment « la description d'une courte séquence d'ADN ou d'ADN complémentaire n'est pas une invention. C'est la connaissance d'une partie du monde naturel qui existe indépendamment des scientifiques, comme la découverte d'une nouvelle étoile ou d'une loi physique » [2]. Le Comité national consultatif d'éthique fit connaître sa désapprobation avant la fin de l'année 1991 en reprenant et en développant essentiellement le même argumentaire, suivi par l'Académie des Sciences au tout début de l'année 1992. De plus, on associe aujourd'hui automatiquement au gène découvert une fonction par analogie avec un gène de fonction connue. C'est l'annotation *in silico*, c'est-à-dire réalisée grâce à l'ordinateur et sans validation expérimentale. À ce niveau, il ne peut y avoir d'inventions, sauf dans la (ou les) méthode(s) d'annotations. Au contraire, on peut associer une fonction par différentes approches expéri-

(→) m/s
1996, n° 2,
p. 237

mentales, génétique, c'est le cas de la transgénèse chez la souris où l'on observe l'effet de cette modification sur la physiologie de l'animal, structurale - on détermine la structure spatiale de la protéine codée par ce nouveau gène et on essaie d'en tirer des informations sur la fonction - ou pharmacologique: on essaie de trouver des molécules chimiques interagissant avec la protéine codée par le gène et on utilise ces molécules pour perturber la protéine et en tirer des informations sur sa fonction dans une cellule, un tissu ou l'animal entier. On a dans ce cas une annotation fonctionnelle validée expérimentalement. L'inventivité réside alors dans la conjonction des méthodes expérimentales mises en œuvre pour démontrer la fonction d'un gène à condition que celle-ci n'ait pu l'être par une méthode analogique automatique; il ne faut en effet pas confondre invention et simple validation.

Enfin, l'application industrielle est souvent évidente dès lors que la fonction du gène est connue. Encore doit-elle être clairement précisée et vérifiée.

La brevetabilité d'un gène n'est peut-être pas un mal absolu qu'il faudrait proscrire à tout prix au nom d'une sacralisation de l'ADN en tant que « molécule de la vie ». Mais, au regard même des critères qui fondent le principe

des brevets, une telle licence devrait être exceptionnelle, et certainement pas la règle qui s'est insidieusement imposée. Même l'USPTO a réagi et édité en février 2001 un livre blanc de plus de deux cents pages proposant un guide de bonnes pratiques d'examen en matière de brevet sur le génome et le vivant. Son homologue européen, l'Office européen des brevets (OEB) serait bien inspiré de suivre cet exemple. À suivre, donc... ♦

In the genomic great plains country Episode 1: the double helix market

RÉFÉRENCES

1. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953; 171: 737-8 (republié dans *Nature* 2003; 421: 397-8.
2. Curien H. The Human Genome Project and patents. *Science* 1991; 254: 1710.

TIRÉS À PART
H. Chneiweiss

PUB MWG BIOTECH À VENIR