



HAL
open science

Brevets et santé publique : un parallèle entre les brevets sur les gènes aujourd'hui et les brevets de médicaments au 19ème siècle

Maurice Cassier

► To cite this version:

Maurice Cassier. Brevets et santé publique : un parallèle entre les brevets sur les gènes aujourd'hui et les brevets de médicaments au 19ème siècle . Technological Policy and Innovation. Economic and historical perspectives , CNRS; Commissariat Général du Plan ; CREST-NBER Franco-American Seminar ; Université Paris 1 Panthéon Sorbonne ; CEPR Nov 2000, Paris France. pp.1-20. halshs-01383004

HAL Id: halshs-01383004

<https://shs.hal.science/halshs-01383004>

Submitted on 17 Oct 2016

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.

CNRS : LES ENJEUX ECONOMIQUES DE L'INNOVATION
CEPR : PRODUCT MARKETS, FINANCIAL MARKETS AND THE PACE OF
INNOVATION IN EUROPE
COMMISSARIAT GENERAL DU PLAN
CREST-NBER, Franco-American Seminar
UNIVERSITE DE PARIS I, Panthéon/Sorbonne

INTERNATIONAL CONFERENCE
TECHNOLOGICAL POLICY AND INNOVATION
Economic and historical perspectives

Paris, Maison de la Chimie
20-22 November 2000

Genome Patent Nowadays and Pharmaceuticals Patents in the 19th : a Parallel

Maurice Cassier, CERMES, CNRS, Paris

Brevets et santé publique : un parallèle entre les brevets sur les gènes aujourd'hui et les brevets de médicaments au 19ème siècle

Maurice CASSIER, CERMES, CNRS, Paris

introduction

Le parallèle entre les controverses sur la brevetabilité des gènes humains aujourd'hui et les controverses sur la brevetabilité des médicaments au 19ème siècle fait ressortir de manière saillante la confrontation récurrente entre la propriété industrielle et la santé publique. Nous défendrons l'hypothèse selon laquelle le domaine de la santé offre un terrain singulier pour l'application du droit des brevets. Il s'agit certes, comme dans les autres industries, de réguler les conditions de l'innovation, de délimiter le monopole de l'inventeur et les obligations de divulgation de son savoir. Mais il s'agit aussi de veiller à l'impact de tels brevets sur le bien public en matière de santé, c'est à dire sur les prix et l'accessibilité des nouveaux produits de santé, également sur leur qualité¹. Les acteurs ne sont pas seulement sensibles au rôle des brevets pour récompenser les inventeurs et réguler les conditions de l'innovation et de sa valorisation sur le marché, mais veillent également à leur impact sur l'accès des malades et des populations aux produits de santé. Ce ne sont donc pas seulement les innovateurs qui sont concernés, mais aussi les usagers finals des produits de santé. Aux normes juridiques de la protection de l'invention répondent les normes, juridiques et éthiques, de la santé publique. Bien que le droit des brevets prétende constamment à l'autonomie vis à vis des autres droits, il est non moins régulièrement confronté aux normes et aux valeurs de la santé publique.

Nous analyserons différentes figures de cette confrontation entre brevets et santé publique, à travers l'exemple des brevets pris sur les gènes de prédisposition au cancer du sein et de leur impact sur l'accès aux tests génétiques, puis lors des débats parlementaires et des discussions juridiques sur la brevetabilité des médicaments lors de la préparation de la loi du 5 juillet 1844 qui, en France, a exclu de la brevetabilité "les préparations pharmaceutiques et les remèdes de toute espèce" pour plus d'un siècle, jusqu'en 1959. Et le régime d'appropriation défini en 1959, le "brevet spécial du médicament", contient des dispositions originales pour tenir compte des impératifs de santé publique, notamment des licences d'offices décidées par l'administration si les remèdes ne sont pas mis à la disposition du public en quantité et qualité suffisantes ou à des prix trop élevés. Ces dispositions perdurent encore aujourd'hui alors que les médicaments ont été réintégrés dans le régime général des brevets. Nous examinerons les justifications des partisans et des adversaires de la brevetabilité des gènes et des médicaments, ainsi que les solutions de compromis entre la propriété de l'invention et l'intérêt de la santé publique qui ont été proposées et éventuellement mises en oeuvre. L'intérêt de ce parallèle entre brevets sur les gènes et brevets sur les médicaments tient aussi au fait que l'histoire de la brevetabilité des médicaments offre un réservoir d'idées

¹ Dans la législation actuelle, le Ministre de la Santé peut décider de licences spéciales pour raison de santé publique si la qualité des médicaments produits est jugée insuffisante.

pour concevoir des formes d'appropriation pour les connaissances et les innovations de la génomique qui soient adaptées à ce domaine d'activité spécifique, celui de la recherche et de l'innovation intéressant la santé².

1- Les controverses sur l'appropriation des gènes du cancer du sein et l'intervention de la société civile

La génétique du cancer du sein offre un terrain privilégié pour étudier la relation entre propriété industrielle et santé publique. D'une part, la recherche des gènes de prédisposition au cancer du sein a été présentée d'emblée comme un enjeu de santé publique tout à fait majeur pour les femmes. Après avoir étudié des maladies génétiques peu répandues, les chercheurs qui s'engagèrent dans la chasse aux gènes du cancer du sein, à la fin des années 80, entendaient s'attaquer "à une maladie qui ait de l'importance". Il s'agit de "gènes qui sont importants en termes de santé publique" (généticienne, Institut Curie). Le brevet de Myriad Genetics pris sur le gène BRCA1 contient une justification en termes de santé publique : "Breast cancer is the most significant diseases that affect women. At the current rate, American women have a 1 in 8 risk of developing breast cancer by age 95. Treatment of breast cancer at later stages is often futile and disfiguring, making early detection a high priority in medical management disease ...The présent invention not only facilitates the early detection of certain cancers, so vital to patient survival, but also permits the detection of susceptible individuals before they develop cancer"³. D'autre part, les gènes du cancer du sein ont été appropriés par de multiples brevets et un monopole commercial est apparu sur le marché des tests génétiques. La rencontre entre les enjeux de santé publique et la propriété exclusive des gènes est à l'origine de fortes controverses qui impliquent tous les acteurs intéressés, les sociétés de biotechnologie, les chercheurs, les professionnels de santé, les usagers finals (associations de femmes et de patients), les agences publiques de recherche médicale ou de santé, le cas échéant les ministères de la santé (par exemple, le Secretary Advisory Committee des NIH et du département de la santé aux Etats-Unis aborde la question des brevets sur les gènes et de leur impact sur l'offre de tests génétiques⁴). Nous résumerons dans un premier temps le processus d'appropriation des gènes et la formation d'un monopole sur le marché de la médecine prédictive du cancer du sein, puis nous analyserons les controverses sur les brevets et

² Nous avons construit ce parallèle en utilisant une enquête sur l'appropriation des gènes de susceptibilité à des maladies réalisée pour le programme génome du CNRS – Cassier M., Gaudillière JP., 2000 "Les relations entre science, médecine et marché dans le domaine du génome : pratiques d'appropriation et pistes pour de nouvelles régulations", 68 pages- et en étudiant les controverses sur la brevetabilité des médicaments en France, à travers les débats parlementaires relatifs à la loi de 1844 publiés dans le Moniteur Universel, les travaux des commissions parlementaires entre 1832 et 1843, et des ouvrages juridiques du 19^{ème} siècle et du 20^{ème} siècle sur les brevets d'invention dans le domaine du médicament. Nous avons également mis en regard les débats sur la brevetabilité des médicaments en 1844 au parlement français avec les débats sur la brevetabilité des séquences génétiques au parlement européen entre 1988 et 1998 publiés par le Journal Officiel des Communautés européennes.

³ Brevet Myriad Genetics, "17q linked breast and ovarian cancer susceptibility gene", 11 august 1995, page 3.

⁴ "A Public Consultation on Oversight of Genetic Tests", Secretary Advisory Committee on Genetic Testing, december, 1, 1999.

l'accessibilité des tests génétiques avant de présenter les solutions proposées pour concilier la propriété industrielle et le bien commun en matière de santé.

Les deux gènes de prédisposition au cancer du sein, BRCA1 et BRCA2, ont été appropriés par deux organisations économiques très différentes : par une société privée de génomique médicale financée par le capital-risque et par le NASDAQ, Myriad Genetics, aux Etats-Unis, et par une institution non-profitable principalement financée par des contributions volontaires, The Cancer Research Campaign, au Royaume-Uni. Cette opposition, entre une organisation pour le profit et une organisation non-profitable, est toutefois troublée par la création au début des années 80 d'une société privée dédiée à la valorisation et au transfert de technologie des recherches financées par la CRC, The Cancer Research Campaign Technology Limited. La CRCT est chargée de la protection intellectuelle et de l'exploitation commerciale des résultats des laboratoires qu'elle finance, de la négociation d'accords de licences avec des laboratoires pharmaceutiques ou de la création de start ups qui développeront de nouveaux produits anti-cancéreux. La CRC intègre ainsi les normes d'appropriation privée de la recherche, qu'elle s'efforce de concilier avec des normes de libre accès de la recherche et de large accès des produits de santé⁵. De fait, les justifications avancées par la CRC pour breveter les gènes de prédisposition au cancer du sein sont très différentes de celles avancées par Myriad Genetics. Pour la start up de génomique, les brevets sur les gènes ont trois utilités : ils sont un moyen d'augmenter et de valoriser l'actif de la société ; ils permettent de vendre les droits sur les usages thérapeutiques des gènes à des firmes pharmaceutiques -Eli Lilly pour les gènes du cancer du sein- ; ils permettent de se réserver un droit exclusif pour l'exploitation des usages diagnostiques de ces gènes. Myriad Genetics ayant axé sa stratégie sur la séparation de deux types de valorisation des gènes : les droits sur les usages thérapeutiques sont vendus aux compagnies pharmaceutiques tandis que les droits sur les usages diagnostiques restent la propriété exclusive de Myriad. Une filiale est dédiée au développement du marché des tests génétiques, Myriad Genetic Laboratories. Cette stratégie a un double avantage : elle permet de collecter des fonds auprès des firmes pharmaceutiques et de bénéficier rapidement d'un flux de recettes grâce à la vente de tests de diagnostic dont le développement est moins long et moins coûteux que le développement et la mise sur le marché des produits thérapeutiques. Les brevets étant des outils-clefs pour construire un marché réservé des tests génétiques, à l'opposé des tests développés jusqu'ici sans brevet par les chercheurs académiques et les cliniciens et qui étaient offerts dans les laboratoires des universités médicales ou dans les centres anti-cancéreux. L'argumentation des chercheurs britanniques et de la CRC n'est pas orientée vers la construction d'un nouveau marché, mais vers la préservation de l'accessibilité des gènes : "Taking out the patent was the only way of defending the gene and of having some control over its future" (Mike Stratton, professeur de génétique à l'Institut de la

⁵ "The relationship between academic and business objective is something to which CRC Technology must remain sensitive, seeking to maximise opportunities for exploitation, whilst at the same time making sure that commercial considerations do not disproportionately influence the allocation of funds to basic research" (CRCTC, annual report, 1989).

Recherche sur le Cancer et co-inventeur du gène BRCA2)⁶. Aussitôt son brevet obtenu, la CRC décida d'octroyer une licence exclusive du gène BRCA2 à une société de génomique médicale concurrente de Myriad Genetics, OncorMed, afin de contrecarrer la formation d'un monopole commercial dans le domaine de la génétique du cancer du sein.

Malgré les motivations divergentes de la start up et de la fondation d'aide à la recherche médicale pour breveter les gènes, les structures de leurs brevets sont tout à fait identiques. Il s'agit en premier lieu de brevets de séquence, qui revendiquent les séquences du gène et de la protéine associée avant de revendiquer leurs utilisations médicales⁷. Le titre du brevet de base de Myriad Genetics est sans ambiguïté : "17q linked breast and ovarian cancer susceptibility gene". D'où l'aspect volumineux de ces brevets qui contiennent la description complète des gènes et des protéines⁸. Dans la mesure où ces brevets protègent les gènes eux-mêmes, et non les seules utilisations ou applications de ces gènes, ils sont des points de passage obligé pour tout nouvel inventeur dans le domaine de la génétique du cancer du sein. Leur propriétaire possède un pouvoir de monopole très étendu, tout simplement parce qu'il n'existe qu'un seul génome (il n'est pas possible d'inventer de nouveaux gènes BRCA1 et 2 ! La seule manière de remettre en cause ces brevets est de montrer que l'on s'est trompé sur l'utilité des gènes protégés ou d'identifier d'autres gènes dont l'utilité médicale s'est avérée supérieure pour cette maladie). En second lieu, les revendications demandées aboutissent à une couverture très large. Les brevets de Myriad Genetics comme celui de la CRC revendiquent outre la séquence du gène tous les produits liés (par exemple les cellules hôtes, les vecteurs ou les animaux transgéniques qui contiennent la séquence d'ADN) et toutes les applications potentielles de ces gènes, diagnostiques, thérapeutiques ou à des fins de screening dans la recherche de nouveaux médicaments. Pour ce qui concerne les tests génétiques, les revendications ne comportent pas de limitation quant à la technique utilisée pour la mise en évidence d'une mutation. La similitude de ces brevets de génomique, qu'il soit déposés par une start up aux Etats-Unis ou une organisation non-profit en Europe, s'explique par la diffusion de modèles d'interprétation et d'écriture qui sont communs aux conseils en propriété industrielle et aux examinateurs des offices de brevet qui, dans la pratique, inventent le droit dans ce domaine d'activité.

Le brevet de défense pris par la CRC et la licence octroyée à la société OncorMed n'ont pas réussi à freiner l'émergence d'un monopole industriel et commercial dans le

⁶ C'est un registre de justification que l'on retrouve chez de nombreux chercheurs académiques, à commencer par Pasteur, qui décida par exemple de breveter le nouveau procédé de fabrication du vinaigre qu'il avait développé pour prévenir son appropriation par des innovateurs opportunistes, et de le verser aussitôt dans le domaine public.

⁷ Les brevets déposés tant par Myriad Genetics que par la Cancer Research Campaign couvrent en premier lieu la séquence complète du gène, puis toute séquence mutée associée à une prédisposition à un cancer du sein, puis les utilisations de fragments de séquences comme sondes ou comme amorces pour rechercher le gène, puis la protéine associée et ses formes altérées, les usages de la protéine, les méthodes de diagnostic, les thérapies géniques et les méthodes de screening utilisant ces séquences, les animaux transgéniques.

⁸ Dans le brevet de base de Myriad Genetics sur le gène BRCA1, la seule description de la séquence du gène occupe 65 pages auxquelles il faut ajouter 18 pages d'illustrations sur la localisation du gène, sur un total de 193 pages. Le brevet du CRC sur BRCA2 comprend 52 pages de description de la séquence sur un total de 120 pages.

champ de la génétique du cancer du sein. A cela plusieurs raisons. Premièrement, Myriad a obtenu aux Etats-Unis pas moins de 8 brevets sur les gènes BRCA1 et BRCA 2 et sur les applications dérivées, brevets qui sont en cours d'extension en Europe. Cette propriété intellectuelle est elle-même assise sur une base de connaissance très étendue en génétique médicale et en séquençage industriel. Une des ressources stratégiques dont dispose Myriad est l'accès privilégié à une base de données de l'Université d'Utah sur les familles des mormons. Celles-ci sont à la fois très larges et bien documentées, et elles offrent un avantage décisif dans la chasse aux gènes. La ressource en population est d'ailleurs mentionnée dans les brevets de Myriad Genetics⁹. Deuxièmement, Myriad dispose d'une plate-forme de génomique de grande capacité pour produire des tests en grande quantité, dans la perspective d'une croissance rapide du marché de la médecine prédictive, et cela pour des pathologies variées. Elle a construit une usine à tests à proximité immédiate de ses laboratoires de recherche. Myriad Genetic Laboratories commercialise les tests pour le cancer du sein depuis la fin de l'année 1996 et a lancé de nouveaux tests cette année, pour les maladies cardiovasculaires et pour le cancer du colon. Son antériorité dans le développement de tests renforce son avantage.

Forte de son portefeuille de brevets, de son actif technologique et de son savoir-faire industriel, Myriad n'a fait que renforcer son appropriation sur le marché des tests génétiques. Première étape, le conflit de propriété qui l'opposait à OncorMed a tourné à son avantage compte tenu de l'asymétrie de connaissances qui existait entre les deux sociétés, OncorMed s'étant engagé tardivement dans le domaine du cancer du sein. En mai 1998, OncorMed a accepté de céder à Myriad les brevets et la licence mondiale qu'elle détenait ainsi que la liste de ses clients. Deuxième étape, Myriad a étendu son monopole commercial aux Etats-Unis et dans le monde en proposant des licences très restrictives. L'accord de collaboration proposé conduit à une forte asymétrie entre Myriad et ses licenciés : Myriad est seule autorisée à réaliser le screening complet des gènes. Les laboratoires licenciés sont seulement autorisés à analyser des mutations spécifiques, une fois que la mutation dans une famille a été identifiée par Myriad, et à analyser, aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, un panel de mutations dans la population juive ashkénaze. De plus, le marché des licenciés est soigneusement délimité : par exemple, le laboratoire de génétique clinique de l'Université de Pennsylvanie n'aurait pu réaliser que les tests prescrits par les médecins de l'Université. Compte tenu du refus de Myriad Genetics de négocier une licence plus large, l'Université de Pennsylvanie décida de suspendre la production des tests BRCA (elle avait réalisé environ 500 tests en 1998). L'impact de ces brevets se fait sentir non seulement dans la distribution des soins mais aussi sur la dynamique de recherche et d'innovation. Selon une enquête réalisée en 1999 en Californie et en Pennsylvanie, la moitié des laboratoires interrogés auraient interrompu toute activité de développement de tests génétiques sachant qu'un brevet était en jeu¹⁰. Les échanges académiques sont entravés par les stratégies d'appropriation des gènes : "I've been at conferences where we have been adressed by patent lawyers and

⁹ "Population Resources : Large, well documented Utah Kindreds are especially important in providing good resources for human genetics studies", patent WO 96/05307.

¹⁰ The Guardian, december 15, "Rush to patent genes stalls cures for diseases".

told to stop showing our colleagues our notebook, or think twice about submitting an abstract at a meeting" (The Guardian, op. cité).

En Europe, Myriad mise sur l'extension prochaine de ses brevets pour capturer la demande de tests génétiques. En décembre 1998, le président de Myriad Genetic Laboratories faisait une tournée des principaux laboratoires cliniques européens qui réalisent des tests BRCA pour leur proposer l'accord suivant : les laboratoires européens adresseraient à Myriad Genetics les prélèvements biologiques des personnes et l'analyse de la séquence complète du gène aurait lieu aux Etats-Unis, moyennant un prix de 2400 dollars par analyse de mutations. Les laboratoires européens pourraient ensuite rechercher la mutation déjà connue parmi les autres membres de la famille moyennant le versement d'une redevance de 45 dollars par sujet testé. En mars dernier, avant même l'attribution des brevets européens, Myriad a conclu un accord de licence avec une société de biotechnologie britannique, Rosgen Limited, une start up issue de l'Institut Roslin, pour étendre son marché au Royaume Uni. L'accord de licence conclu avec Rosgen prévoit l'arrangement suivant : Rosgen collectera les échantillons de sang des patients auprès des centres cliniques du NHS et les enverra à Myriad à Salt Lake City pour le séquençage complet des gènes BRCA. Rosgen réalisera en Ecosse les tests pour des mutations déjà connues ou pour des groupes de population qui ont une forte prévalence de certaines mutations. Toujours au début de cette année, Myriad a passé des accords comparables pour introduire ses tests au Canada et au Japon.

Les brevets sur les gènes du cancer du sein et l'extension du monopole commercial de Myriad Genetics n'ont pas été sans susciter de multiples oppositions et propositions pour une régulation différente de l'appropriation des inventions issues de la génomique. La particularité de ces oppositions et discussions est qu'elles n'impliquent pas seulement le monde des inventeurs, chercheurs et industriels, mais également les utilisateurs de ces inventions, particulièrement médecins et cliniciens des laboratoires de génétique et d'oncologie, ainsi que les usagers, et notamment les associations de malades ou des collectifs de citoyens comme des associations de femmes. Autrement dit, les controverses sur les brevets sur les gènes d'intérêt pour les maladies débordent le champ de l'invention et de la propriété industrielle pour susciter l'émergence d'une sorte de démocratie de la santé sur les pratiques et les normes d'appropriation de la recherche biomédicale.

La première phase d'opposition aux brevets intervient en 1994, à l'annonce du dépôt des brevets de Myriad Genetics. Une coalition internationale d'une centaine d'associations féministes et de patientes fédérées par la Foundation On Economic Trends de Jeremy Rifkin contesta "l'appropriation du gène BRCA 1 par une entreprise privée"¹¹. Jeremy Rifkin décrit la coalition, qui s'intéressait aussi à la question de la protection de l'information génétique des personnes et des risques de la discrimination par les compagnies d'assurance, comme "the first genetic rights movement in history". L'opposition aux brevets se déployait sur plusieurs registres : premièrement, la coalition contestait que le droit des brevets s'applique à des entités naturelles. Les gènes ne sont pas des inventions humaines, ils sont présents dans la nature (on retrouve cet argument

¹¹ Jeremy Rifkin, *The Biotech Century : Harnessing the genes and Remaking the World*, P. Tarcher/G.P. Putman's Sons, New York, 1998.

dans l'histoire de la brevetabilité des produits chimiques et biologiques) ; deuxièmement, personne ne peut prendre des droits exclusifs sur des entités qui appartiennent à tout le monde (les gènes sont un patrimoine commun inaliénable). Par exemple, une représentante de la Breast Cancer Care en Grande-Bretagne déclarait : "It is inappropriate that women should have to pay large fees for this test. And it is outrageous that anyone should claim ownership over something that belong to everyone"¹². Troisièmement, les opposants critiquaient l'étendue des revendications de ces brevets qui pourraient décourager les recherches et les innovations ultérieures (trop de brevet nuit à la recherche) ; enfin, ces organisations s'opposaient à l'attribution d'un droit exclusif d'exploitation commerciale sur le gène de susceptibilité au cancer du sein, ce qui aurait pour conséquence de rendre le prix des tests génétiques inaccessible pour les personnes de faibles ressources (c'est l'argument du refus des monopoles sur le terrain de la santé publique, que l'on retrouve dans toute l'histoire de la brevetabilité des médicaments).

La question des brevets sur les gènes du cancer du sein est à l'origine d'un clivage entre les associations de malades. Certaines organisations de femmes contre le cancer rejoignirent l'organisation de l'industrie des biotechnologies américaine (The BIO) pour justifier l'appropriation des gènes par brevet, dans le but d'inciter les investisseurs à s'engager dans la recherche biomédicale¹³.

La seconde phase d'opposition se développa avec l'extension du monopole commercial de Myriad Genetics à partir de 1988. A la fin de l'année 1999, des chercheurs et des cliniciens américains publièrent une lettre ouverte qui dénonçait l'impact des brevets portant sur des gènes humains : "*L'usage des brevets ou la demande de redevances exorbitantes pour empêcher les médecins et les laboratoires cliniques de réaliser des tests génétiques limite l'accès aux soins, compromet la qualité des soins et en augmente le coût de manière déraisonnable*"¹⁴. Dans la même veine, l'American College of Medical Genetics (ACMG) élaborait une position qui dénonce l'émergence de monopoles contraires à l'accès aux soins. Il réclame le non-brevetage des gènes, substances naturelles qui ne devraient pas être brevetées, et, en cas de brevet, demande l'adoption d'un régime de licences "*très ouvert*" et sans redevances excessives¹⁵. Ces positions ont trouvé un écho auprès du Secretary Advisory Committee on Genetic Testing mis en place en 1998 par le

¹² GenEthics News, issue 12 may/june 1996.

¹³ On observe le même clivage en Europe. Certaines associations de malades, à l'instar de l'Association Française contre les Myopathies, principal contributeur privé de la recherche génomique en France, sont hostiles au brevetage de la séquence brute, mais favorables à la brevetabilité de la connaissance génomique dès lors qu'elle peut avoir une application médicale : "Notre position a été claire depuis le début : les données brutes doivent être libre d'accès, mais dès que cette connaissance peut avoir des applications, il est impératif qu'il y ait des brevets pour que les financiers apportent leur soutien" (B. Barataud, président de l'AFM). L'objectif est d'inciter les investissements de l'industrie pharmaceutique, notamment pour les maladies génétiques peu répandues : "si les maladies rares sont qualifiées d'orphelines, c'est bien parce qu'elles n'intéressent pas les financiers. Ce serait aberrant qu'il n'y ait pas de brevets là-dessus" (B. Barataud). D'autres associations de malades sont radicalement opposées au brevetage des gènes, notamment en Allemagne ou au Royaume-Uni.

¹⁴ The Guardian, december 15, "Rush to patent genes stalls cures for diseases".

¹⁵ Position Statements on Gene Patents And Accessibility of Gene, august 1999.

département américain de la santé pour enquêter auprès du public et avancer des propositions pour réguler le marché des tests génétiques¹⁶.

La contestation des brevets sur les gènes du cancer du sein et de l'usage restrictif qui en est fait par Myriad Genetics est également présente en Europe, en réponse à l'offensive commerciale de Myriad et à la procédure d'extension de ses brevets qui sont en cours d'examen à l'Office Européen des brevets (OEB). Les positions des cliniciens des centres anti-cancéreux en France et de la Clinical Molecular Genetics Society au Royaume-Uni font apparaître plusieurs catégories de risques pour la santé publique : tout d'abord, les accords de licence proposés se traduiront par une perte d'emploi et de connaissance scientifique pour les laboratoires européens qui ne réaliseront plus que les tests de routine ; ensuite, l'asymétrie de compétence entre Myriad et les autres laboratoires rendra difficile les contrôles de qualité par les laboratoires extérieurs ; troisième point, un tel monopole risque d'empêcher la mise au point de nouvelles techniques : le Royal College of Physicians, qui examinait l'accord de licence conclu entre la société Rosgen et Myriad¹⁷, était préoccupé par le fait que Myriad, en imposant une certaine technologie de tests, risquait de bloquer les avancées techniques susceptibles d'être mises à la disposition des malades ; autre risque pour la santé publique, la privatisation de l'offre de tests subordonne l'offre de soins à la pérennité de l'entreprise qui les réalise¹⁸ ; elle conduit également à une fragmentation de l'offre de tests à l'opposé de leur intégration dans les centres régionaux de génétique du National Health Service (une même société ne détient pas forcément des droits d'exploitation sur les différents gènes de susceptibilité à une maladie) ; les conditions de délivrance des tests aux patients ne manqueront pas d'être affectés par la séparation entre la réalisation des tests, aux Etats-Unis, et le conseil génétique, dispensé sur place ; enfin, les cliniciens français attirent l'attention sur les problèmes de la confidentialité des prélèvements et des données qui circuleraient entre l'Europe et les Etats-Unis.

L'extension des brevets Myriad en Europe a provoqué l'intervention de nombreux acteurs individuels ou collectifs qui ont engagé une procédure d'opposition à l'encontre de ces brevets. Parmi les opposants, on dénombre 63 organisations de malades ou de généticiens hospitaliers, quasi-exclusivement allemandes, britanniques et irlandaises¹⁹. On ne trouve par contre aucune association de malades française. Les opposants dénoncent l'étendue des revendications au regard des utilisations démontrées et exigent surtout que "la séquence du gène elle-même ne soit pas couverte par le brevet". Les conseils en propriété industrielle estiment que " l'intervention de nombreux

¹⁶ "A concern has recently been raised about the impact that patenting human genes may be having on genetic testing...While patenting gene generally provides incentives for the development of useful gene-based products, some gene patent holders have begun to restrict the use of their gene discoveries by charging high fees for the licence rights, establishing exclusive licences, or refusing to licence the discovery altogether. These restrictions can have an adverse effect on the accessibility, price, and quality assurance of genetic tests", Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing, december 1, 1999.

¹⁷ "Patent and genetic testing", Joint Committee on Medical Genetics, Royal College of Physicians, 24th may 2000.

¹⁸ Elle prenait l'exemple des tests génétiques pour le cancer du colon offerts par la société OncorMed qui ont été interrompus suite au rachat de cette société par un autre société de génomique.

¹⁹ Parmi les opposants, on relève le nom de Wolfgang Wodarg, qui est l'initiateur avec le généticien et député français Jean-François Mattei, d'une pétition des chercheurs contre la brevetabilité des gènes humains (avril 2000).

tiers", c'est à dire ici les organisations de malades, incitera l'Office Européen des Brevets à limiter les revendications des brevets de Myriad Genetics, voire conduira Myriad à revoir sa proposition d'accord de licence.

Ces différentes oppositions à la brevetabilité des gènes humains et aux licences restrictives proposées par Myriad font ressortir la question de la santé publique, sous différents aspects. Le bien public en matière de santé est appréhendé en termes d'accessibilité des soins, de continuité de l'offre de services ainsi qu'en terme de qualité des soins. Il s'agit aussi de défendre l'accessibilité de la connaissance génomique pour favoriser l'ouverture et la dynamique de la recherche biomédicale. On relève également plusieurs propositions pour tenter de concilier propriété industrielle et santé publique.

La première solution proposée vise à réguler le champ de la brevetabilité et le format des brevets. Les opposants au brevet européen de Myriad Genetics entendent placer la séquence du gène dans le domaine public, seules les applications médicales stricto sensu pourraient être brevetées. En excluant la séquence du gène de la brevetabilité, on redéfinit l'équilibre entre ce qui relève du domaine public et du domaine privé et on stimule la pluralité des recherches et des innovations tout en prévenant l'émergence de monopoles sur le terrain de la santé. On affaiblit le droit exclusif accordé au premier inventeur et on réduit les problèmes de dépendance : "...above all, the gene sequence itself should not be covered by the patent. Furthermore, there should be a possibility that different products or therapies making use of the same gene should be covered by an entirely separate patent"²⁰. Ce point a été central dans les débats au parlement européen sur la protection juridique des inventions biotechnologiques. Le rapporteur du projet de directive, William Rothley, soulignant que l'on affaiblirait considérablement la protection de l'inventeur si on ne pouvait pas breveter la substance, c'est à dire le gène. Il s'agit également d'adopter des critères d'examen des brevets qui soient plus stricts en termes d'activité inventive, d'utilité industrielle et de description de l'invention, afin de limiter l'attribution de "brevets de papier", sans application effectivement démontrée, ou de brevets trop larges : "The signer believes that the coverage of the patent must be strictly restricted to the factually published uses".

La deuxième solution envisagée vise à définir des régimes de licences plus ouverts pour favoriser la diffusion des innovations biomédicales et l'accès aux soins. Il s'agit de définir des licences non-exclusives, de fixer des redevances limitées, ou encore de parvenir à des accords de partenariats qui préservent la production, les connaissances et l'expertise des licenciés. C'est la solution envisagée par l'Institut Curie pour parvenir à un accord avec Myriad Genetics, en faisant jouer les coopérations passées lors de la phase de chasse au gène (les chercheurs de Curie font remarquer que les brevets Myriad citent les ressources génétiques qu'ils ont mises à disposition du consortium international sur le cancer du sein, entre 1989 et 1995) et en négociant les conditions d'accès aux populations locales (Myriad dépend des consultations de génétique des centres anti-cancéreux français pour accéder aux personnes à tester). Cette

²⁰ "Protest again Patent on breast cancer gene. Objection of third Party under the article 115 of the European Patent Convention".

régulation des licences vise à prévenir les risques de monopolisation de l'offre de soins et à préserver les réseaux de distribution des services de tests génétiques.

En troisième lieu, on relève dans le domaine du cancer du sein une licence de brevet qui est une véritable innovation juridique²¹. La licence conclue entre la Cancer Research Campaign et la société américaine OncorMed en 1996 s'efforce de concilier la propriété industrielle et l'intérêt de la santé publique. La Cancer Research Campaign souhaitait promouvoir une forme d'appropriation et d'usage médical des tests génétiques qui soit profondément différent de celui proposé par Myriad Genetics. L'accord prévoit quatre dispositions : premier point, la société OncorMed, qui a reçu une licence mondiale exclusive pour les services et produits de diagnostic relatifs au gène BRCA2, doit en retour octroyer largement des sous-licences aux hôpitaux, organisations non-profitables et au secteur commercial. Ceci afin d'empêcher la formation d'un monopole et pour promouvoir l'accessibilité des soins. Deuxième point, l'accès aux tests diagnostiques ne peut se faire que par l'intermédiaire de médecins, avec un conseil génétique pré et post-diagnostique. La licence lie donc explicitement la concession du droit d'exploitation commerciale du test au respect de bonnes pratiques médicales. Troisième point, le licencié ne peut faire de la publicité pour ces tests afin d'augmenter son marché. Il s'agit encore de privilégier les critères médicaux et les professionnels de santé dans la sélection des malades à tester et de réfréner la pression du marché sur les patientes. Quatrième point, le NHS, qui a contribué à la découverte du gène, sera exempté de droits de licence. L'objectif de santé publique devant être satisfait par une large distribution des sous-licences, l'encadrement du marché et de l'usage médical des tests. Cet arrangement présente toutefois deux faiblesses : d'une part, la régulation de l'usage des tests résulte d'un accord privé, local et difficile à contrôler ; d'autre part, le CRCT a octroyé une licence mondiale exclusive à la société OncorMed, qui a pu être facilement récupérée par Myriad pour asseoir son monopole.

La quatrième catégorie de solutions est plus radicale. Elle consiste d'une part à recourir à des licences d'office dans l'intérêt de la santé publique. Cette solution est citée par la Clinical Molecular Genetics Society au Royaume-Uni. Les conseillers juridiques français sollicités par les centres anti-cancéreux pour évaluer la propriété industrielle de Myriad l'évoquent également. Mais il n'y a aucune tradition d'application de telles licences en France, alors qu'il y a des exemples au Royaume-Uni. Il s'agit d'autre part de garantir la santé publique en stimulant la production de tests par les centres régionaux de génétique du NHS, pour concurrencer ou pour se substituer à l'offre privée des start ups de génomique : "There is no doubt that the regional Genetics Centres can match the efficiency of commercial companies given appropriate investment. They can also offer a more rational, staged strategy and out-perform the commercial sector"²². Les généticiens

²¹ Cf Bartha Maria Knoppers, 1999, "Le génome humain : patrimoine commun de l'Humanité ?", Editions Fides, Montréal, p 26. et "Ethical terms set for breast cancer test", M. Wadman, Nature, vol 390, 1997.

²² "Gene Patents and Clinical Molecular Genetic Testing in the UK", The executive Committee of the Clinical Molecular Genetics Society, january 1999.

français défendent également la production des tests génétiques dans le cadre de l'hôpital public²³.

2- Les controverses sur la brevetabilité des médicaments au 19ème siècle et les dispositifs de compromis entre brevet et santé publique

La confrontation entre le droit des brevets et l'intérêt de la santé publique n'est pas nouvelle. On peut la suivre depuis que les brevets existent. Nous analyserons ici un épisode marquant de cette confrontation, lors de la discussion de la loi française sur les brevets de 1844, qui a débouché sur la non-brevetabilité des médicaments pendant plus d'un siècle, jusqu'en 1959. Les justifications des partisans et des adversaires de la brevetabilité des médicaments font ressortir plusieurs logiques de mise en relation de la protection de l'inventeur et du bien public en matière de santé, certains insistant sur le rôle incitatif des brevets pour le développement de nouvelles solutions thérapeutiques, d'autres soulignant les risques de monopolisation des produits de santé. On examinera également différentes solutions de compromis entre brevet et santé publique qui ont été imaginées et mises en oeuvre depuis le 19ème siècle.

Tandis que la loi sur les brevets de 1791 avait reconnu le droit de propriété naturel de l'inventeur, étendu à toutes les catégories d'inventions et à tous les genres d'industries, y compris la pharmacie, la loi du 5 juillet 1844 décida d'exclure de la brevetabilité "les compositions pharmaceutiques et remèdes de toutes espèces"²⁴. Cette décision, qui allait à l'encontre du projet initial défendu par le gouvernement, intervint à l'issue de vives controverses au sein des chambres parlementaires et dans la société civile au cours des années 1843 et 1844²⁵. Ce débat sur la brevetabilité fut notamment marqué par l'intervention de l'Académie de Médecine, qui rendit un avis défavorable sur la brevetabilité des médicaments, et de la Commission Générale des Pharmaciens qui fit parvenir un argumentaire également hostile aux brevets sur les remèdes à tous les députés.

Quels sont les arguments des partisans de la brevetabilité ? Première justification, le brevet est un puissant stimulant de l'innovation de nouveaux remèdes et il accélérera l'industrialisation de la pharmacie. C'est l'argumentation du Ministre du Commerce et du chimiste Gay-Lussac, membre de la Comité consultatif des Arts et Manufactures, auquel sont communiqués tous les brevets déposés, et qui détient lui-même plusieurs brevets sur des procédés et produits chimiques de son invention. A une époque où le monde de l'officine domine encore la fabrication des médicaments, Gay Lussac insiste sur l'utilité du brevet pour transformer l'industrie pharmaceutique. La décision

²³ Livre Blanc de l'Association Nationale des praticiens de génétique moléculaire, décembre 1998. Les praticiens de génétique moléculaire envisageant des centres de référence nationaux de tests génétique, afin d'éviter les disparités dans la réalisation des tests et l'accès aux soins.

²⁴ article 3 de la loi du 5 juillet 1844 : "Ne sont pas susceptibles d'être brevetés : 1- Les compositions pharmaceutiques et remèdes de toute espèce, lesquels objets demeurant soumis aux lois et règlements spéciaux sur la matière, et notamment au décret du 18 août 1810, relatifs aux remèdes secrets, 2- Les plans et combinaisons de crédit ou de finances".

²⁵ La controverse sur la brevetabilité des médicaments a en fait duré plus de 10 ans au sein des commissions parlementaires chargées de préparer la loi.

d'exclure les médicaments du droit des brevets pénaliserait une industrie en pleine transformation : *"L'état de choses établi par la loi de 1791 -la brevetabilité des remèdes- a été maintenu jusqu'à ce jour à l'égard de la pharmacie, et certes le moment de le changer serait bien mal choisi, aujourd'hui que cet art a fait des progrès immenses. Quel contraste offrait notre loi avec celle de 1791 ? A cette dernière époque, les préparations pharmaceutiques n'étaient la plupart du temps que des mixtures, plus ou moins compliquées, vagues, mal définies et la loi des brevets les accepta, leur étendit sa protection. En 1843, les préparations pharmaceutiques sont des composés bien nets, préparés en grand, formant un objet de commerce intérieur et d'exportation et nous les proscriptions ?"* (Chambre des Pairs, séance du 24 mars 1843). Gay Lussac envisage une division du travail entre l'inventeur et le pharmacien et des transferts de droits entre eux, afin que la loi sur la pharmacie qui attribue un monopole de fabrication et de vente des remèdes aux pharmaciens soit respectée : *"si l'inventeur n'est pas un pharmacien, il pourra au moins céder son brevet à quelque pharmacien ou s'associer avec lui pour l'exploiter"*. D'autres parlent d'une "industrie scientifique" : *"Il ne s'agit plus seulement, comme au temps des bons apothicaires, de préparations empiriques pour droguer les patients. Je vous parle d'une grande industrie, d'une industrie scientifique qui parfois embrasse un commerce considérable"* (Baron Dupin, Chambre des Pairs, séance du 25 mars 1843). Plusieurs députés fondent leur argument pour la brevetabilité des médicaments sur l'exemple du sulfate de quinine isolé par deux pharmaciens chimistes, Pelletier et Caventou. Une telle préparation illustre la nouvelle pharmacie en train de naître, fondée sur le développement de la chimie et sur la fabrication et l'exportation à grande échelle du produit²⁶. La brevetabilité des médicaments aurait pour effet d'encourager cette nouvelle classe d'inventeurs et de stimuler le passage science-industrie pour la mise au point de nouveaux remèdes²⁷. Les partisans de la brevetabilité ajoutent que la loi sur les brevets doit s'étendre sans restrictions ni examen préalable à tous les genres d'industrie, conformément à la logique libérale de la loi de 1791. La seconde justification de la brevetabilité du médicament ne relève pas de la stimulation de l'industrie mais de la juste récompense du producteur intellectuel, dans l'esprit de la loi de la Révolution Française : *"L'inventeur du sulfate de quinine était-il l'inventeur d'un remède utile ? avait-t-il eu droit par son travail et sa création à une propriété ?"* (Bethmont, chambre des députés, séance du 11 avril 1844). La récompense de l'inventeur est d'autant plus justifiée qu'il oeuvre pour l'intérêt de la santé publique : *"Mais il ne faut pas dire que parce qu'ils rendent à la société des services éminents, plus éminents sont les services, plus sûre est l'industrie qu'ils exercent, et moins est profitable l'art auquel ils se livrent"* (Bethmont, op. cité). Le troisième argument vise à établir l'autonomie du droit des brevets vis à vis des autres lois qui régissent la santé publique. A ceux qui soulignent les risques que feraient courir à la

²⁶ " Quoi, vous n'accorderiez pas un brevet à une découverte égale à celle du sulfate de quinine, non-seulement comme bienfait de l'humanité mais comme objet d'un grand commerce avec l'étranger ? En effet l'exportation de ce sulfate a promptement pris une fort gde extension ; la richesse publique en a profité, l'exportation de ce sulfate a promptement pris une fort grande extension", Baron Dupin, rapporteur de la loi, Chambre des Pairs, séance du 25 mars, 1843.

²⁷ On retrouve le même argument dans les débats sur la brevetabilité des séquences génétiques au parlement européen, entre 1988 et 1998. Les partisans de la brevetabilité des gènes font valoir qu'il faut garantir aux industriels une protection intellectuelle efficace pour créer une industrie biotechnologique en Europe et pour éviter la délocalisation des investissements de recherche aux Etats-Unis.

population l'attribution de brevets pour des médicaments non autorisés et mal contrôlés, les partisans de la brevetabilité opposent une stricte séparation du droit de l'invention et des lois de la pharmacie qui régulent la fabrication et le commerce des médicaments : *"Il y a lieu de distinguer entre la propriété d'un remède qui est un fait légitime et l'exploitation qui seule constitue l'acte punissable aux yeux de la loi"* (Cunin-Gridaine, ministre du Commerce). Le droit des brevets est un droit spécialisé dans le domaine de l'industrie et de l'économie qui ne doit pas interférer avec la régulation de l'usage social des produits brevetés : *"Le but unique du brevet est l'encouragement de l'industrie. Hors de ces limites, l'inventeur comme tout autre citoyen reste dans le droit commun"* (Gay Lussac, chambre des Pairs, le 24 mars 1843). Selon ce principe de justification industrielle, les médicaments sont des objets industriels comme les autres : *"Ainsi en principe, un brevet peut être délivré pour un remède comme pour une balance, comme pour une machine à forer des canons, comme pour une presse monétaire. L'usage seul de ce brevet peut devenir contraire aux lois et ce n'est que cet usage qui peut être atteint par la loi pénale"* (Cunin-Gridaine, ministre du Commerce). Cet argument est en totale opposition avec celui qui souligne le caractère spécifique des médicaments compte tenu de leur destination, la santé humaine. Il faut encore souligner que les débats sur la brevetabilité des gènes mobilisent les mêmes arguments. En 1994, en pleine discussion de la directive européenne sur la protection des inventions biotechnologiques, Alain Gallochat, alors directeur juridique à l'Institut Pasteur, reprenait presque mot pour mot les arguments de Gay Lussac ou du Ministre du Commerce en 1844 sur la stricte séparation à établir entre le droit des brevets et la régulation des usages des produits brevetés : *"Les opposants à la brevetabilité du vivant pensent que le fait d'obtenir un brevet donne le droit à son propriétaire d'exploiter son invention brevetée. Cela est faux : le brevet est conçu pour permettre à son propriétaire d'exploiter son invention brevetée. Cela est faux : le brevet est conçu pour permettre à son propriétaire d'empêcher qu'un tiers ne reproduise, sans son accord, l'invention brevetée. Le brevet n'est en aucune façon une licence d'exploitation"*²⁸. Le dernier argument mobilisé par les défenseurs de la brevetabilité des médicaments en 1844 est celui du coût du jugement et des litiges dans un domaine technique spécialisé : *"L'examen préalable des inventions par l'administration lui imposerait une tâche difficile et une responsabilité onéreuse"* (Gay Lussac). Le Ministre du Commerce rappelle aux députés les avis souvent contraires de la jurisprudence pour différencier les remèdes des non-remèdes. L'exclusion des remèdes de la brevetabilité entraînerait des coûts de surveillance élevés : *"si l'on réfléchit, il faudrait que le concours de l'Académie de Médecine ..."*.

Les opposants à la brevetabilité, qui l'emportèrent en 1844, firent principalement valoir l'intérêt de la santé publique, et secondairement le désintéressement des savants et des médecins. L'intérêt de la santé publique recouvrait deux catégories de problèmes, celui du risque que ferait encourir à la population la promotion de médicaments brevetés et non-autorisés, et l'impact négatif d'un monopole sur l'accessibilité des remèdes.

La commission de la Chambre des Pairs et de nombreux parlementaires soulignèrent les effets pervers de la pratique de la loi sur les brevets de 1791 dans le

²⁸ Un pair ne disait pas autre chose en 1843 : *"Le brevet ne donne pas à l'inventeur du remède le droit de s'en servir, le brevet ne fait qu'interdire aux autres l'usage de sa découverte"*, Persil, séance du 24 mars 1843.

domaine de la santé : certains acteurs utilisaient l'obtention d'un brevet pour faire la publicité de remèdes non-autorisés par les lois sur la pharmacie²⁹, remèdes dont la profession ne connaissait ni l'innocuité, ni l'utilité médicale : *"l'inventeur, le pharmacien, car souvent ce sont des pharmaciens, le pharmacien qui a inventé ou a acheté une découverte ou composition pharmaceutique, a soin de mettre en tête de ses prospectus : breveté du gouvernement"* (Leplagne-Barris, Chambre des Pairs, séance du 25 mars 1843). La non-brevetabilité des médicaments vise à prévenir de telles dérives : *"Je veux qu'un des plus puissants moyens de la charlatanerie, ce titre de breveté du roi ou breveté du gouvernement disparaisse. Cette prohibition n'existait pas dans la législation et il est important de l'établir"* (Leplagne-Barris) ; *"les charlatans, privés de cette enseigne-le brevet-feront beaucoup moins de dupes"* (Thénard, Chambre des Pairs, le 25 mars 1843). Cette limitation du droit des brevets est justifiée par la protection de la population, notamment par le souci de protection *"de la classe pauvre"* (Thénard, Chambre des Pairs).. Des parlementaires insistent sur la spécificité du domaine de la santé pour l'application du droit des brevets : le mauvais usage du brevet peut créer un risque pour la population : *"On a jouté que le brevet était accordé aux risques et au péril de celui qui l'obtient ; je conçois cela pour une invention de machines ; mais lorsqu'il s'agit de la santé publique, vous délivrez ce brevet non seulement aux périls de celui qui l'obtient, mais aussi aux risques et aux périls de la population. Voilà d'où nous vient la nécessité de nous garantir de ces dangers"* (Barthe, Chambre des Pairs). Ce risque est accentué par la faiblesse des dispositifs d'évaluation et de contrôle des nouveaux médicaments avant qu'ils ne soient mis sur le marché. L'enregistrement des nouvelles préparations dans les formulaires de préparations autorisées -le codex- demandait de nombreuses années.

Le second argument des adversaires de la brevetabilité des médicaments touche au principe même du brevet, à savoir la création d'un droit exclusif sur des produits qui intéressent la santé des populations. Il faut éviter l'émergence de monopoles d'exploitation dans le domaine des médicaments. C'est le député Felix Barthe qui résume le mieux cette position : *"Il y a d'après la loi et le simple bon sens incompatibilité entre une composition pharmaceutique utile à l'humanité et une exploitation exclusive au profit d'un seul ... Messieurs, le seul argument vrai, c'est que les compositions pharmaceutiques ou spécifiques ne sont pas susceptibles d'une exploitation privilégiée. Or, comme vous dites dans l'article 1er que le brevet d'invention est une indication pour une exploitation privilégiée, vous ne pouvez pas l'appliquer à cette nature de composition"* (Chambre des Pairs, 25 mars 1843). Il déploie son argument sur le terrain de l'éthique médicale. Il imagine la confrontation entre l'éthique du médecin, qui doit rendre le remède accessible, et le droit exclusif de l'inventeur, qui peut l'en empêcher : *"je suppose qu'un remède nouveau eut été utile. Un médecin l'a analysé. Il n'a pas le privilège de ce remède mais il le connaît. Il ordonne au pharmacien de la composer pour un malade qu'il sauve. Eh bien ce médecin sera poursuivi pour*

²⁹ La loi du 21 germinal an II établit que "nul autre qu'un pharmacien ne peut préparer, vendre ou débiter aucun médicament". Les pharmaciens ne pourront réaliser que les préparations pharmaceutiques enregistrées dans des formulaires -codex- ou listes préparées par les professeurs des écoles de Médecine et de Pharmacie et publiés sous l'autorité du gouvernement (article 38). Le décret du 18 août 1810 supprime les autorisations de vente de médicaments accordés "aux inventeurs ou propriétaires de remèdes ou compositions dont ils ont seuls la recette". Les mêmes inventeurs doivent soumettre leurs préparations à une commission spécialisée nommée par le gouvernement.

avoir violé le brevet d'invention parce que l'inventeur de ce remède ne se serait pas trouvé là pour le fournir. C'est là une chose immorale". On se situe ici sur un registre moral de contestation de la brevetabilité des produits de santé, que l'on retrouve aujourd'hui dans la controverse sur l'accessibilité des molécules anti-sida pour les populations des pays en voie de développement.

Il faut également souligner que la possibilité de prendre un brevet sur un médicament heurtait le statut des médicaments tel qu'il était défini par les lois de la pharmacie et la profession médicale. En effet, les formules des médicaments autorisés, inscrites dans les formulaires ou codex ou dans les listes publiées par l'Académie de Médecine et le gouvernement étaient nécessairement dans le domaine public au sens où tous les membres de la profession des pharmaciens et peuvent y accéder et les reproduire librement. La seule appropriation licite est celle attachée au nom du préparateur et plus tard -à partir de 1857- à la marque de fabrique (mais dans ces deux cas, l'appropriation par le nom commercial ou par la marque de fabrique, la formule du médicament reste bien public ; seul une fabrication originale est protégée). Avec le brevet, on change évidemment de statut puisque désormais les pharmaciens qui reproduiraient une préparation brevetée devraient rémunérer les droits de l'inventeur. Ce changement de statut du médicament, d'un bien public autorisé par l'état et la profession à un bien privé, explique l'opposition des organisations professionnelles à la brevetabilité.

Enfin, le dernier registre d'opposition est celui du désintéressement des savants et des médecins et de la mise à disposition gratuite des découvertes scientifiques et des inventions médicales. Les différents orateurs reprennent ici l'exemple de l'inventeur du sulfate de quinine qui n'a pas fait breveter son invention, et qui en a reçu des gratifications scientifiques et civiques : *"L'auteur généreux, Pelletier, préférant la gloire à la fortune, n'a pas voulu de brevet d'invention... Mais il a obtenu de l'Académie des Sciences le grand prix Montyon. Elle l'a admis dans son sein comme associé libre. Son nom est inscrit parmi ceux des bienfaiteurs de l'humanité et ceux des officiers de la Légion d'Honneur"* (Thénard, chambre des Pairs, 1983). C'est donc la République des savants, et même la République tout court avec la Légion d'Honneur, qui s'oppose à la brevetabilité des médicaments. L'éthique particulière des médecins venant s'inscrire dans ce système d'incitations et de récompenses non-marchand : *"en supposant que vous détruisiez cet article là -article qui établit la non-brevetabilité des médicaments- et que vous laissiez aux médecins qui s'appliquent à la recherche de nouveaux moyens thérapeutiques, le droit de brevet que vous accordez aux découvertes purement industrielles, j'ose vous assurer qu'ils n'auront jamais recours à ce genre de faveur. Et vous le comprendrez aisément, le véritable médecin qui aura découvert un moyen, une méthode d'être utile, celui-là se trouvera assez récompensé par l'honneur de la découverte elle-même, la première de toutes les récompenses, et cette découverte n'aura pas besoin du brevet d'invention pour conquérir au besoin une récompense d'un autre ordre "* (Bouillaud, chambre des députés, 11 avril 1844).

Ce conflit entre propriété industrielle et santé publique, qui a débouché en 1844 sur l'exclusion des médicaments du champ de la brevetabilité, explique également les arrangements spécifiques imaginés et mis en oeuvre dans ce domaine pour gérer les inventions des produits de santé.

Le premier dispositif est celui du rachat des inventions de remèdes par l'état, instauré en 1810 et complété en 1850. En excluant les compositions pharmaceutiques de la brevetabilité, la loi de 1844 prévoyait que les inventions de médicaments relèveraient désormais exclusivement de ce dispositif de rachat public. Ce système vise à répondre à deux problèmes de santé publique, celui du contrôle et de l'évaluation des nouveaux médicaments mis sur le marché et celui de leur large accessibilité pour les professionnels de santé et la population. Le préambule de la loi explicite ainsi ses objectifs en matière de santé publique : "*...nous avons reconnu que si ces remèdes sont utiles au soulagement des maladies, notre sollicitude constante pour le bien de nos sujets doit nous porter à en répandre la connaissance et l'emploi, en achetant des inventeurs la recette de leur composition ; que c'est pour les possesseurs de tels secrets un devoir de se prêter à leur publication et que leur empressement doit être d'autant plus grand qu'ils ont plus de confiance dans leur découverte*"³⁰. L'objectif est double : premièrement, il s'agit de verser dans le domaine public des médicaments qui sont déjà sur le marché mais dont la formule n'a pas été divulguée à la profession ; deuxièmement, il s'agit de créer un système incitatif pour encourager les inventeurs de nouveaux remèdes à remettre les formules de leurs préparations à l'état qui se chargera de leur évaluation et de leur publication. Ce système vise à la fois à évaluer le remède (le gouvernement institue une commission spéciale de 5 personnes dont 3 professeurs des Ecoles de Médecine qui examinera l'innocuité et l'utilité thérapeutique du remède), à récompenser l'inventeur (en contrepartie de la divulgation de son invention, celui-ci reçoit de l'état une indemnité évaluée selon le mérite de son remède pour la santé publique et selon les bénéfices économiques qu'il pourrait en espérer) et à favoriser la diffusion du remède (l'état rachète aux inventeurs la composition des remèdes et la met dans le domaine public). Ce système a toutefois assez peu fonctionné. Le rachat de l'invention par l'état posait en effet deux problèmes : celui de l'évaluation du prix de l'invention et celui de la disponibilité des fonds publics. Le décret fixait les critères suivants pour la détermination du prix : "quel est le prix qu'il convient de payer, pour son secret, à l'inventeur du remède reconnu utile, en proportionnant ce prix : 1- au mérite de la découverte, 2- aux avantages qu'on en a obtenu ou qu'on peut en espérer pour le soulagement de l'humanité, 3- aux avantages personnels que l'inventeur en a retirés - pour les médicaments déjà mis en vente- ou pourrait en attendre encore". Or l'évaluation du prix d'une invention, a fortiori pour les remèdes qui n'ont pas été commercialisés, se heurte à de nombreuses incertitudes. Du reste le système de brevets s'efforce de pallier à cette incertitude par le système de royalties qui fait dépendre la rémunération de l'inventeur de l'exploitation et de la diffusion effectives de l'invention. Si bien qu'en raison des risques encourus aussi bien pour l'inventeur, dans le cas d'une indemnisation trop faible, ou par l'état, dans le cas d'une indemnisation qui se révélerait trop forte, ce système de rachat forfaitaire a très peu fonctionné. L'inventeur avait intérêt à fabriquer et à commercialiser son produit plutôt qu'à l'aliéner en une seule fois et l'état évitait un rachat éventuellement coûteux. Les parlementaires en 1843 et 1844 avaient fort bien jugé des difficultés du calcul de la compensation : "*Là est précisément l'erreur, car avec les lois dont il s'agit, ce serait par miracle qu'une grande découverte en matière médicale, celle du sulfate*

³⁰ Décret du 18 août 1810 concernant les remèdes secrets.

de quinine, par exemple, recevrait une récompense digne d'elle" (Bouillaud, chambre des députés, 11 avril 1844).

Avec les progrès de l'industrialisation de la pharmacie dans la deuxième moitié du 19^{ème} siècle, plusieurs juristes spécialisés en propriété industrielle se prononcèrent pour la réintégration des médicaments dans le champ de la brevetabilité. Mais s'ils envisagent de réintroduire les médicaments dans le droit commun des brevets, ils défendent le principe de l'expropriation publique afin d'empêcher la constitution de monopoles qui pourraient nuire à l'accès aux soins. Dans ses manuels de droit des brevets, Pouillet défendait à la fois la brevetabilité des médicaments et le principe de l'expropriation publique "à cause de la gravité de la matière": *"Le législateur a craint surtout qu'un inventeur ne pût accaparer un remède nécessaire à la santé publique et spéculer sur cette nécessité-même ... Le législateur avait un moyen bien simple de protéger la santé publique : c'était de se réserver le droit d'acheter les remèdes qu'il jugeait utile et d'appliquer ici le principe de l'expropriation publique, cela eût été plus juste que de dépouiller toute une classe d'inventeurs, et justement ceux qui, lorsqu'ils sont sérieux, ont le plus mérité de la reconnaissance publique"*³¹. Un député, Bethmont, avait également défendu en 1844 la brevetabilité et le principe de l'expropriation publique : *"Sans doute, si un inventeur dans l'art de guérir, si celui qui aura trouvé un remède important pour l'humanité, a trouvé une chose tellement utile que la société doive lui demander le sacrifice de son droit de propriété particulière, la société le pourra ; les intérêts de la société passent avant tous les intérêts particuliers ... s'il y a des inventeurs qui dans l'art de guérir comme dans tout autre art font une découverte utile dont la société doive s'emparer, alors le principe d'expropriation doit être inscrit dans la loi"*.

Le principe de la non-brevetabilité du médicament perdura jusqu'en 1959. La forte croissance des investissements de R&D dans l'industrie pharmaceutique, l'extension des échanges internationaux de produits pharmaceutiques et les premières discussions sur le brevet européen dans le cadre du marché commun justifiaient la création d'un droit de propriété industrielle sur les médicaments. Cependant, afin de concilier protection de l'inventeur, incitation de la recherche thérapeutique et intérêt de la santé publique, la nouvelle institution créée, le brevet spécial de médicament, contenait des dispositions qui s'écartaient en plusieurs points du droit commun des brevets : *"il s'agit de brevets spéciaux parce ce qu'il s'agit d'une matière bien spéciale, et une réglementation tout à fait particulière protégera les intérêts de la santé publique"* (Chenot, *Ministre de la Santé publique et de la Population*). Premièrement, le brevet spécial du médicament est une institution autonome inscrite dans le code de la santé publique tandis que la loi sur les brevets de 1844, toujours en vigueur, réaffirme le principe de la non-brevetabilité des médicaments, "sous réserve des dispositions relatives aux brevets spéciaux de médicaments". Deuxièmement, la délivrance d'un brevet spécial de médicament suppose l'établissement d'un avis documentaire sur la nouveauté établi par l'Institut National de la Propriété Industrielle. Autre disposition nouvelle, au cours de cette procédure de documentation de la nouveauté, des tiers peuvent manifester leur opposition à la demande de brevet. L'objectif de cet examen et de cette discussion préalables est d'éviter les conflits judiciaires *"étant donné la particulière complexité du*

³¹ "Traité théorique et pratique des brevets d'invention", Paris 1872.

problème de la nouveauté en matière pharmaceutique" (exposé des motifs de l'ordonnance). Troisièmement, le BSM instaure une licence obligatoire non-exclusive au cas où les remèdes ou produits ne sont mis à la disposition du public qu'en quantité ou qualité insuffisantes ou à des prix trop élevés. Toutefois, le décret d'application de cette licence obligatoire n'a jamais été publié.

On retrouve de telles limitations au droit des brevets pour raison de santé publique dans la loi sur les brevets de 1968 qui se substitue à la loi de 1844. Si en 1968 les médicaments réintègrent le droit commun des brevets, ils continuent à obéir à des dispositions spéciales qui reproduisent partiellement celles du brevet spécial du médicament, particulièrement les licences d'office pour raison de santé publique. Le présent code de la propriété intellectuelle contient toujours ce moyen juridique pour faire valoir l'intérêt de la santé publique. En France, la licence d'office n'a jamais été mise en oeuvre (Bonifait, 1963, Lemay, 1969, Jourdan, 1981), à la différence du Royaume-uni où les licences imposées ont été utilisées à plusieurs reprises par le National Health Service pour se procurer des antibiotiques ou de l'Allemagne où le Tribunal fédéral a octroyé il y a quelques années une licence d'office pour la fabrication d'interféron destiné au traitement d'une maladie grave. La Cour Fédérale des brevets allemande avait insisté dans son argumentation sur la balance entre l'intérêt du breveté et l'intérêt de la santé publique (Lazard, 1995).

Conclusion

Nous tirerons trois enseignements de la confrontation entre le droit des brevets et l'intérêt de la santé publique.

Premier point, tandis que les spécialistes de la propriété industrielle s'offusquent du mélange des problèmes de brevetabilité et de l'éthique³², l'histoire des brevets de médicaments et les controverses relatives aux brevets sur les gènes aujourd'hui montrent une confrontation et une négociation continues entre le droit des brevets et les normes et valeurs de la santé publique et de l'éthique médicale. La prise en compte de l'intérêt de la santé publique, afin de protéger la population contre la mise en vente de médicaments non contrôlés par la profession médicale ou pour prévenir la formation de monopoles qui nuiraient à l'accessibilité des remèdes, a débouché sur l'exclusion des médicaments à la brevetabilité entre 1844 et 1959, puis sur des aménagements spécifiques de la loi sur les brevets -brevet spécial de médicament en 1959, licences imposées par l'administration pour raison de santé publique jusqu'à aujourd'hui-. Le droit sur les brevets se confronte et compose avec les normes de la santé publique. On observe une tension permanente entre une tendance à l'autonomie du droit des brevets,

³² Par exemple, en 1994, Alain Gallochat, alors directeur juridique à l'Institut Pasteur, dénonce "la confusion et le mélange des genres" entre brevet et éthique. L'application de la loi sur les brevets offre des règles suffisantes pour prendre des décisions. Ainsi dans le cas des brevets sur des séquences de gènes humains déposés par les NIH en 1991, "les demandes de Craig Venter pouvaient parfaitement être rejetées sur la base de critères de brevetabilité classiques, en l'espèce l'application industrielle qui faisait défaut dans ces demandes et l'activité inventive .. Il n'y avait aucunement lieu de faire appel à des arguments d'ordre éthique, mais le mal était fait et le mélange de problèmes de brevet et d'éthique avait franchi un pas supplémentaire", Gallochat, Brevetabilité dans les sciences du vivant : de la bactérie au génome humain", 1994.

droit propre au monde de la technique et de l'industrie, et une tendance à l'intégration des débats sociaux et éthiques dans l'élaboration des normes d'appropriation des produits de santé. Les partisans de l'autonomie du droit des brevets, particulièrement les praticiens de la propriété industrielle, pensent que la question de la brevetabilité ne relève que de discussions internes au droit des brevets, pour décider de l'interprétation et de l'application des critères de brevetabilité à de nouvelles classes d'objets, produits pharmaceutiques, vaccins, gènes, tandis que les instances publiques ou la société civile se chargeront ensuite de réguler les usages sociaux des inventions : *"Ne confondons pas une loi libérale, également protectrice de toutes les industries, avec de simples règlements de police. Ce ne sont pas les brevets qui créent les charlatans, il faut donc chercher ailleurs un frein à leur coupable industrie quand elle compromet la sûreté publique"* (Gay Lussac, *Chambre des Pairs*, 24 mars 1843). Les seconds souhaitent inscrire les normes de propriété industrielle dans le débat social : *"On ne peut pas faire des lois tellement dans l'ordre économique et industriel qu'elles ne demeurent étrangères à l'ensemble des lois qui statuent sur la police générale du royaume"* (Portalis, *chambre des Pairs*, mars 1843). On retrouve le même clivage dans les débats sur la brevetabilité des gènes, avec d'un côté, le directeur juridique de l'Institut Pasteur, Alain Gallochat, qui défend l'autonomie du droit des brevets face à l'éthique, et Marie-Angèle Hermitte, juriste, qui défend l'inscription des normes de propriété dans les normes communes de la société³³.

Second point, les controverses sur l'appropriation des inventions médicales mobilisent des acteurs hétérogènes bien au-delà du cercle du monde de la propriété industrielle et des innovateurs. Cela est manifeste pour la discussion des brevets sur les gènes qui mobilise des médecins, des chercheurs, des associations de malades, des organisations de la société civile (par exemple la Foundation on Economic Trends de Jeremy Rifkin ou le Genetic Forum en Grande-Bretagne), des instances de réflexion ou de régulation (comités d'éthique, commissions de régulation des tests génétiques) créées à l'initiative de la société civile ou de l'état, et la démocratie parlementaire (Hermitte, 1994). Le parlement européen a ainsi joué un rôle de premier plan dans l'élaboration de la directive européenne sur la protection des inventions biotechnologiques -pour repousser la brevetabilité des séquences génétiques en 1995 puis pour la voter en 1998- et les débats ont duré plus de dix années sur le sujet, entre 1988 et 1998. Les discussions parlementaires se sont également étendues sur une dizaine d'année pour la préparation et le vote de la loi sur les brevets de 1844. On a vu également que la profession médicale, l'Académie de Médecine et la Commission Générale de la Pharmacie, était intervenue contre la brevetabilité des médicaments en 1844. Cette intervention de la société civile et de la démocratie parlementaire dans la production de la norme de propriété acceptable pour les produits de santé tient notamment au fait que l'impact de tels brevets se fait

³³ Le président de l'Office européen des brevets justifie ainsi la pratique de l'OEB en matière d'examen des brevets d'inventions dans le domaine de la génétique : "Contrairement à ce qui a été affirmé dans la presse, nos examinateurs de brevets sont parfaitement conscients des problèmes éthiques que pose le traitement de telles demandes, et en tiennent compte dans l'avis qu'ils adressent aux demandeurs". Il souligne également que la directive européenne sur la protection des inventions biotechnologique intègre une liste d'interdictions pour des raisons éthiques (conférence de presse, 27 juin 2000 à Munich).

sentir non seulement auprès des innovateurs et des industriels, mais aussi auprès des distributeurs primaires de soins et de la population.

Troisième enseignement, cette confrontation récurrente entre le droit des brevets et l'intérêt de la santé publique a produit une série d'arrangements et de compromis originaux entre le bien privé de l'innovateur et le bien public en matière de recherche et de santé. Sur ce point, l'histoire de l'appropriation du médicament depuis la création des brevets en 1791 en France offre un réservoir d'idées pour concevoir des formules d'appropriation pour les inventions de la génomique ou encore pour gérer les problèmes d'accessibilité des produits pharmaceutiques (par exemple, les controverses actuelles sur l'accessibilité des trithérapies contre le sida pour les populations des pays du sud). On peut recenser plusieurs types de solutions. La première consiste à utiliser l'exclusion à la brevetabilité pour exclure les gènes des brevets tandis que seules les applications médicales dérivées du génome seraient brevetables. Ce faisant, on modifie l'équilibre entre le domaine public et le domaine privé et on diminue le pouvoir de monopole de ces brevets, pour des raisons de dynamique de la recherche et d'accès aux nouvelles solutions médicales³⁴. On peut aller plus loin en définissant un régime de bien commun pour le génome et le protéome humains et en créant des pools communs de connaissances sur le génome³⁵. La seconde solution est celle du rachat des inventions - brevetées ou non-brevetées- par l'état et leur mise dans le domaine public. Ce régime a existé pour les médicaments au 19ème siècle en France, avec des difficultés de mise en oeuvre touchant notamment à l'évaluation du prix des inventions. La troisième solution est celle de la suspension locale ou partielle du monopole du brevet pour favoriser l'accès aux produits de santé. C'est le régime des licences spéciales pour raison de santé publique ou encore les hypothèses de suspension du droit du brevet dans certains pays en voie de développement afin qu'ils puissent copier librement les molécules protégées. La quatrième solution consiste à définir des régimes de licences non-exclusives et conditionnelles qui permettent au titulaire du brevet de contrôler le bon usage médical de son invention tout en favorisant sa large diffusion³⁶. La cinquième solution, qui est celle du NHS au Royaume-Uni pour la réalisation des tests génétiques, consiste à aider de manière sélective le secteur public ou non-profit afin qu'il soit en mesure de concurrencer ou de se substituer aux sociétés privées de génomique, ceci afin d'éviter la formation d'un monopole commercial dont dépendrait l'accès aux soins.

Bibliographie

³⁴ Sur l'impact de la non-brevetabilité des gènes, voir R. Eisenberg, 1997 "Genomic patents and product development incentives".

³⁵ Cf la proposition d'un "office européen du génome" par P. Froguel et C. Smadja, *Le Monde*, le 27 mai 2000.

³⁶ C'est le principal argument pour la brevetabilité des inventions médicales avancé par un juriste dans un éditorial de *Science* en 1937 : "Should medical inventions be patented ?". La prise de brevet permettant au médecin-inventeur de contrôler le bon usage de son invention en sélectionnant les entreprises réputées pour la qualité de leurs produits et en exigeant la fixation d'un prix qui assure une large accessibilité du médicament : "he may by a proper development of his patent permit the public to obtain a product of the highest quality at a price which is much more reasonable than if it were left to the dictates of the individual manufacturers".

Allart H, 1883, *De la pharmacie du point de vue de la propriété industrielle*, Paris, 263 pages.

Bonifait Christian, 1963, *Contribution à l'analyse du brevet spécial du médicament*, thèse, Faculté de droit et des sciences économiques, Lyon, 2 volumes.

Cohen D, 2000, "Sida et médicaments : que faire ? ", *Le Monde*, 13 septembre 2000.

Conolly Arthur G, 1937, "Should medical inventions be patented ? ", *Science*, vol 86, october 29, p 383-387.

Dalloz MD, 1847, *Répertoire de législation, de doctrine et de jurisprudence*, tome 6, brevets d'invention, Paris, p 527-636.

De Haas Michel, 1981, *Brevets et médicaments en droit français et en droit européen*, Paris Litec, 589 pages.

Duvergier JB, 1845, *Collection complète des lois, décrets et ordonnances*, tome 44, Paris.

Eisenberg R. 1997, "Genomic patents and product development incentives", in *Human DNA : Law and Policy*, Eds Bartha Maria Knoppers, Claude M. Laberge, Marie Hirtle, Kluwer Law International, The Hague, London, Boston.

Froguel P., Smadja C, 2000, "Vite, un office européen du génome !", *Le Monde*, le 27 mai 2000.

Gallochat A, 1994, "Brevetabilité dans les sciences du vivant : de la bactérie au génome humain", *Annales des Mines*, juillet-août 1994, p 81-85.

Gallochat A, 1996, " Directive on Legal Protection of Biotechnological inventions : another (or last) Chance For Europe ? ", *Patent World*, May 1996.

Hermitte M.A, 1993, "L'animal à l'épreuve du droit des brevets", *Natures, Sciences, Sociétés*, vol 1, n°1, p 47-55.

Hermitte M.A, 1993, "Le projet génome humain : liberté de la recherche et démarche démocratique", *Revue Internationale de Droit Economique*, 1, p 29-51.

Jourdan Brigitte, 1981, *Les brevets de médicament en droit français*, thèse de droit, Paris.

Knoppers B.M., 1999, *Le génome humain : patrimoine commun de l'humanité ?*, Les Grandes Conférences, Editions Fides, Montréal.

Lazard F, "Le monopole conféré par un brevet est-il un facteur de progrès ou un facteur de blocage", in *Innovations technologiques et performances : approches interdisciplinaires*, Colloque du CNRS, Paris, p 16- 24.

Pouillet E, 1872, *Traité théorique et pratique des brevets d'invention et de la contrefaçon*, Paris.

Lemay R., 1969, *Santé Publique et brevetabilité du médicament*, thèse de droit, Paris.

Mainié F, 1896, *Nouveau traité des brevets d'inventions*, Paris.

Rikfin J, 1998, *The Biotech Century : Harnessing the genes and Remaking the World*, P. Tarcher/G.P. Putman's Sons, New York.

Senac D., 1943, *De la brevetabilité du produit pharmaceutique. Etude de législation comparée*, Paris Editions Montchrestien, 175 pages.

Wadman M., 1997, "Ethical terms set for breast cancer test", *Nature*, vol 390, 27 november, p 324.