



HAL
open science

Bioproduction et propriété industrielle. Le rôle des brevets dans la protection des biomédicaments et de leurs systèmes de production

Fabien Palazzoli, Yves Bigot, Angélique Dacheux

► To cite this version:

Fabien Palazzoli, Yves Bigot, Angélique Dacheux. Bioproduction et propriété industrielle. Le rôle des brevets dans la protection des biomédicaments et de leurs systèmes de production. Bio3, Biotechnologies, Bioproduction, Biomédicaments, IMT Editions, 2021, 979-10-95285-08-3. hal-03385481

HAL Id: hal-03385481

<https://hal.science/hal-03385481v1>

Submitted on 19 Oct 2021

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.

BIOPRODUCTION ET PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

LE RÔLE DES BREVETS DANS LA PROTECTION DES BIOMÉDICAMENTS ET DE LEURS SYSTÈMES DE PRODUCTION

Dr. Fabien
PALAZZOLI

Head of Life Sciences
IP Analytics
IPStudies SARL, Suisse

Dr. Yves BIGOT

Directeur de recherche
CNRS, UMR INRAE 0085;
CNRS 7247, France

Dr. Angélique
DACHEUX

Consultante en
Stratégie de Propriété
Industrielle - IPforS

1. DU MÉDICAMENT AU BIOMÉDICAMENT : ÉVOLUTION DU PAYSAGE DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES ET IMPORTANCE DES BREVETS

1.1. Impact des Biotechnologies sur le marché des produits thérapeutiques

Le marché des produits thérapeutiques est en plein bouleversement. Cette situation est en partie due à l'expiration de nombreux brevets protégeant des médicaments issus de l'industrie chimique. À l'expiration d'un brevet, celui-ci « tombe » dans le domaine public, le monopole d'exploitation du titulaire du brevet prend fin, ce qui permet la mise sur le marché de médicaments génériques. Ainsi, un générique est une copie conforme d'un médicament princeps, comportant le même principe actif et ayant le même effet thérapeutique.

La molécule princeps est protégée très en amont de son exploitation commerciale. En effet celle-ci intervient généralement 10 à 12 ans après le dépôt de la demande de brevet principale. Les essais cliniques ont lieu entre 5 et 10 ans après le dépôt de cette même demande de brevet (Figure 1). L'expiration des brevets et l'arrivée des génériques font donc partie intégrante de ce bouleversement du marché pharmaceutique.

Cette évolution majeure concerne tous les acteurs liés de près ou de loin aux médicaments : les patients et associations de défense de malades, les médecins ainsi que tous les intervenants de la chaîne du médicament, de la R&D à la mise sur le marché de ces médicaments, en passant par les instances nationales et européenne qui gèrent les dépenses de santé. En

effet, beaucoup de gouvernements comptent sur les génériques pour réduire les coûts de fonctionnement des systèmes de santé. Par conséquent, ils favorisent leur développement et leur mise sur le marché à des prix inférieurs à leurs équivalents princeps.

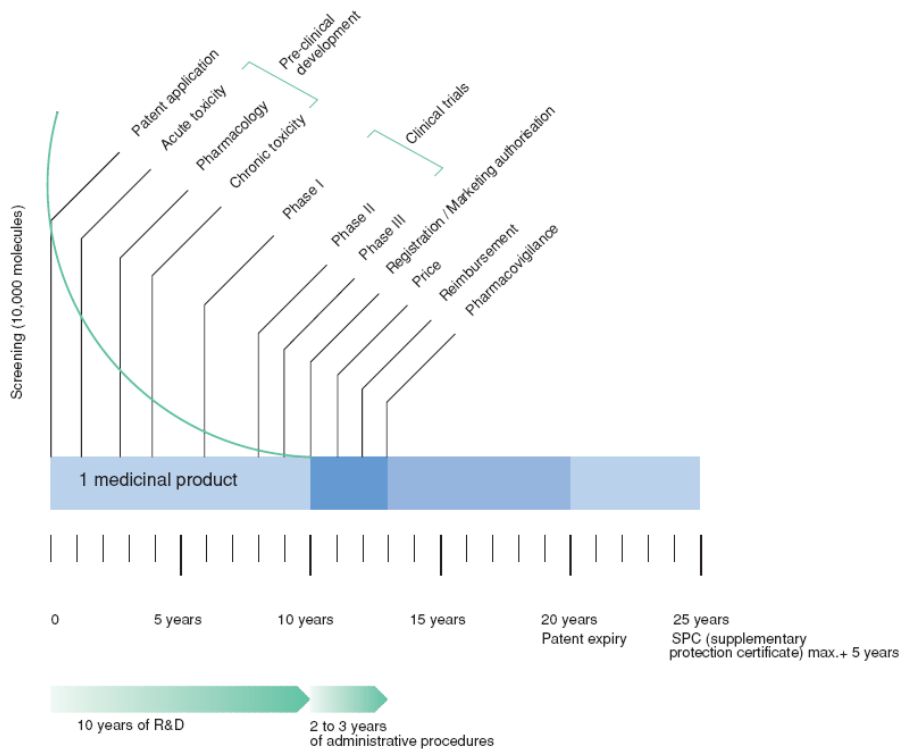


Figure 1 : Schéma de développement d'une molécule thérapeutique, du dépôt de brevet à son exploitation commerciale (Source: Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques 2008).

Les grandes entreprises pharmaceutiques, également appelées « Big Pharmas », subissent quant à elles de plein fouet le développement des génériques, particulièrement lorsque le produit princeps correspondant est un blockbuster. Un blockbuster est une molécule dont l'exploitation génère un chiffre d'affaire de plus de 1 milliard de \$US (plus de 850 millions €) par an. L'expiration des brevets relatifs à ces blockbusters et la commercialisation des génériques correspondants impactent fortement le chiffre d'affaire global des sociétés pharmaceutiques. Pour exemple, le médicament Singulair® de Merck (traitement de l'asthme), qui génèrait en 2012 plus de 4,5 milliards de dollars de vente, est tombé dans le domaine public en 2012. C'est également le cas de l'anticholestérol vedette Lipitor® de Pfizer, qui représentait à lui seul près de 12 milliards de dollars de vente en 2010, et dont le brevet a expiré en 2011. L'arrivée de génériques engendre nécessairement une perte de chiffre d'affaire.

L'innovation est de plus en plus difficile dans le domaine des médicaments, et ceci pousse les sociétés pharmaceutiques à s'adapter à cette évolution majeure de leur environnement, en redéfinissant leurs stratégies R&D et commerciale. A ce jour, plusieurs options peuvent être envisagées. Certaines sociétés ont opté pour produire et commercialiser des génériques de leurs molécules princeps. Ainsi, Sanofi-Aventis a commercialisé sa propre version générique de l'un des médicaments les plus vendus au monde : le Plavix® (antithrombotique avec plus de 2,5 milliards d'euros de ventes dans le monde en 2008) : le Clopidrogel. De son côté, Novartis a réalisé des acquisitions de sociétés spécialisées dans les génériques (Azupharma, Lek). La firme Lilly a de son côté poursuivi en justice pour contrefaçon des fabricants de génériques pour son antidépresseur Prozac®, exemple d'une lutte à l'issue juridique incertaine. D'autres entreprises pharmaceutiques vont se rapprocher et fusionner afin de posséder un portefeuille de molécules en développement plus conséquent. En 2009, c'est l'opération choisie par Pfizer et Wyeth (46,8 milliards US\$), de Merck et Schering-Plough (41 milliards US\$) ou encore de Takeda Pharmaceutical et Shire plus récemment (58,6 milliards US\$ en 2019).

Enfin, d'autres encore se sont tournés vers les molécules innovantes issues du passage des technologies de l'industrie de la chimie à celle des Biotechnologies. Cela peut se faire par l'acquisition de molécules innovantes comme l'Otezla® développé par Celgene puis cédé à Amgen en 2019. Cette acquisition peut se faire à différents stades de développement (préclinique ou clinique, etc), et via des contrats de licence ou de cession complète des droits. Ceci peut aussi avoir lieu par le biais de rachats de sociétés de biotechnologies de taille plus ou moins importante. C'est l'option choisie, en 2009, par Roche qui a racheté pour 46,8 milliards US\$, Genentech, l'une des plus grandes entreprises de Biotechnologies au monde, de Merck qui a acquis en 2006 GlycoFi pour 400 millions de US\$ ou encore de Spark Therapeutics détenue par Roche depuis 2019 (4,3 milliards US\$).

Il y a 10 ans, donc, ces sociétés biopharmaceutiques sont allées puiser de nouvelles sources d'innovation thérapeutique, et se positionner sur des marchés émergents à forte croissance : celui des biomédicaments. Le développement de ces derniers a su profiter pleinement des progrès scientifiques et des évolutions technologiques issus des biotechnologies, comme par exemple l'ingénierie génétique, les criblages à haut débit, les analyses bioinformatiques et les séquençages de génomes (dont le projet international Human Genome Organisation, communément appelé HUGO).

En 2014, 173 biomédicaments étaient disponibles sur le marché français pour un chiffre d'affaires de plus de 5,5 milliards de dollars, les anticorps thérapeutiques y étant prédominants (Source : Leem).

En 2019, le marché des biomédicaments dans le monde, est estimé à 240 milliards de dollars, avec une croissance prévue à hauteur de 8 à 9% par ans (Source : <https://investir.lesechos.fr/etudes-enquetes/sartorius-stedim-a->

[les-moyens-de-poursuivre-son-irresistible-ascension/le-segment-des-biomedicaments-en-plein-essor-1905763.php](https://www.les-moyens-de-poursuivre-son-irresistible-ascension/le-segment-des-biomedicaments-en-plein-essor-1905763.php)).

En parallèle, la France lance en 2020, le Grand Défi Biomédicaments, dont les deux fondements sont l'augmentation des rendements et la maîtrise des coûts de production.

La protection des innovations par brevet est, un élément essentiel à prendre en compte pour soutenir les efforts de R&D et faciliter la valorisation des biomédicaments.

1.2. Protection par brevet : généralités et cas des biomédicaments

1.2.1. Définition

Un brevet d'invention est un titre de Propriété Industrielle qui offre à son titulaire la possibilité d'interdire à tout tiers l'exploitation d'une invention couverte par un brevet. Ce droit d'interdire revient à accorder au titulaire un monopole d'exploitation de son invention. Ce droit est limité dans le temps - 20 ans à compter de la date de dépôt de la demande de brevet – et dans l'espace – car il est limité au(x) territoire(s) dans le(s)quel(s) la protection a été demandée, puis accordée.

Un brevet se présente en trois parties : une première partie qui comprend toutes les informations administratives (noms des déposants et inventeurs, date de dépôt, etc.). Une deuxième partie appelée « description » qui comme son nom l'indique, décrit les caractéristiques de l'invention, les moyens d'y parvenir, et est accompagnée le cas échéant de figures (plasmides, etc.), de tableaux, de listes de séquences biologiques. Enfin, la troisième partie, appelée « revendications », définit la nature de la protection juridique souhaitée par le demandeur.

1.2.2. La procédure brevet

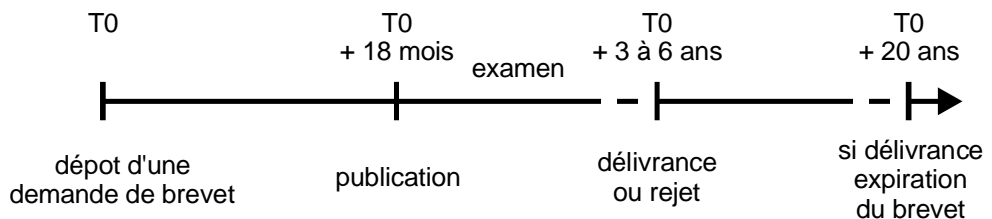
Des étapes clés jalonnent la vie du brevet : dépôt de la demande de brevet, extension internationale, publication de la demande, examen, délivrance du brevet et enfin l'expiration du brevet. La vie d'un brevet débute à la date de dépôt de la demande de brevet (la terminologie « demande de brevet » est à ne pas confondre avec « brevet » car dans le premier cas, il s'agit de la protection demandée et dans le second de la protection accordée).

Cette date de dépôt génère un droit dit « droit de priorité » qui permet pendant une durée maximum de 12 mois de demander une protection pour la même invention, dans d'autres pays que celui où la première demande a été déposée. Cette demande de protection supplémentaire est appelée « extension de la protection à l'étranger ». Si le demandeur ne souhaite pas bénéficier de son droit de priorité, l'étape d'extension de la protection à l'étranger (ou extension internationale) n'a pas lieu (Figure 2).

Dans les deux cas, l'étape suivante est la publication de la demande, qui a lieu 18 mois après le dépôt de ladite demande de brevet. La publication rend accessible aux tiers les informations contenues dans la demande de brevet, informations techniques relatives à l'invention elle-même, détaillées dans la description, informations administratives (le demandeur, les inventeurs, la date de dépôt par exemple) et de ce fait parfois des informations sur la stratégie de développement d'une entreprise. Les demandes de brevet et brevets sont donc une source essentielle d'informations.

La demande de brevet entre ensuite dans un processus dit « d'examen » au cours duquel l'office de brevets du pays considéré détermine si l'invention répond aux exigences de la loi en matière de brevets. Notamment, l'office de brevet détermine si la demande de brevet répond à des critères dits « de brevetabilité », à savoir : la nouveauté, l'activité inventive et l'application industrielle. A l'issue de cette période d'examen, le brevet est accordé (si tous les critères sont remplis) ou la demande de brevet est rejetée (si ce n'est pas le cas). Si le brevet est accordé, il expirera 20 ans après la date de dépôt.

procédure nationale française



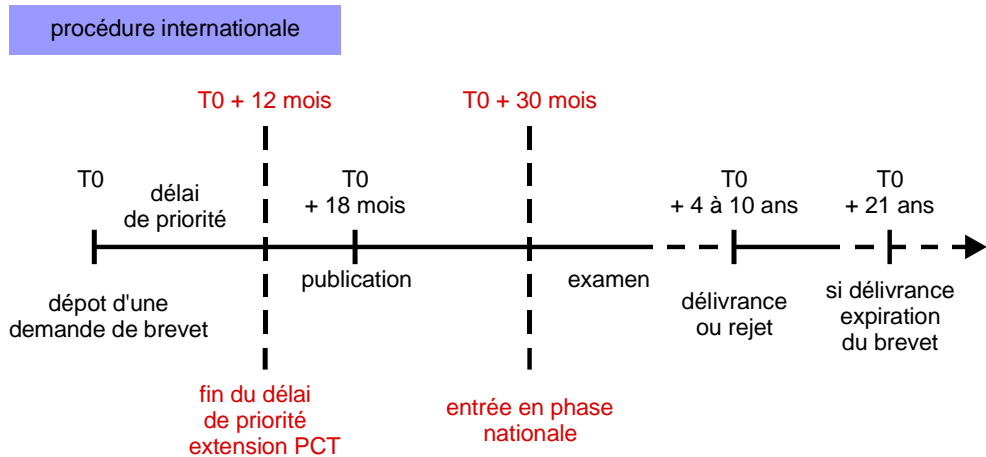


Figure 2 : Étapes majeures de la vie d'un brevet.

Si le demandeur a choisi de bénéficier de son droit de priorité, cela signifie qu'il a demandé (dans un délai de 12 mois suivant le dépôt d'une première demande), l'extension de la protection dans des pays supplémentaires. Classiquement, cette demande d'extension est réalisée par un système centralisé international appelé système du PCT (Patent Community Treaty). Ce système permet de demander la protection dans plus de 140 pays en n'effectuant qu'un seul dépôt d'une demande dite « internationale » ou « demande PCT ». L'étape de publication de la première demande a lieu de la même manière 18 mois après le dépôt. Dans ce cas de figure, deux publications ont lieu dans le même temps, celle de la première demande, alors appelée « demande prioritaire » et celle de la demande internationale.

Lorsqu'une extension par voie internationale a été demandée, le demandeur doit désigner les pays où il souhaite obtenir une protection parmi les pays adhérents au système PCT dans les 30 mois à compter du dépôt de la première demande de brevet. Cette étape est appelée « entrée en phases nationales ». A l'issue de ce choix, la demande de brevet sera examinée dans chacun des pays désignés, par l'office de brevet correspondant. Chacun de ces pays statuera sur la délivrance ou non du brevet. Il est à noter qu'il n'existe pas de brevet international (une demande unique ne permet pas d'obtenir un titre unique), seule la demande est internationale, mais elle aboutit en autant de demandes de brevet que de pays choisis. L'expiration des brevets interviendra 20 ans après la date de dépôt de la demande internationale soit 21 ans après le dépôt de la première demande, moyennant le paiement de redevances annuelles dans chacun des pays protégés.

1.2.3. Le Certificat Complémentaire de Protection (CCP)

Pour les médicaments et les produits phytopharmaceutiques, il existe un titre de Propriété Industrielle supplémentaire : le Certificat Complémentaire de Protection (CCP). Il est organisé par le droit des brevets mais fait intervenir des aspects règlementaires liés aux médicaments, car il ne peut être obtenu que si une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été accordée avant l'expiration du brevet. Le CCP permet au titulaire d'un brevet disposant d'une AMM pour le produit couvert par le brevet, de prolonger la durée de protection du produit en question. Cette disposition a été mise en place dans de nombreux pays et vise à compenser l'impossibilité d'exploiter une invention de médicaments durant les phases d'essais cliniques préalables à l'AMM. Il est important de souligner qu'un produit peut être couvert par un brevet délivré et ne pas obtenir d'AMM et à l'inverse, un produit ayant reçu une AMM peut ne pas être couvert par un brevet (les systèmes règlementaires et d'examen des brevets sont indépendants). Le CCP prolonge la durée de protection d'un brevet d'un maximum de 5 ans et son obtention ne peut pas générer une protection supérieure à 15 ans à compter de l'obtention de l'AMM en Europe (14 ans aux États-Unis).

1.2.4. Les conditions de brevetabilité

En matière de brevet, le biomédicament ne se distingue pas du médicament ou de toute autre invention. En effet, pour être protégeable par un brevet, le biomédicament doit être nouveau, impliquer une activité inventive et être susceptible d'application industrielle. Ces trois critères constituent le fondement de la brevetabilité d'une invention. En d'autres termes, pour pouvoir être protégeable par un brevet, un biomédicament :

- ne doit pas faire partie de l'état de la technique (notion de nouveauté), c'est-à-dire qu'il ne doit pas avoir fait l'objet d'un article, d'une demande de brevet, d'une communication orale, d'un poster ou un devis, d'une soumission de dossier d'AMM ou de tout autre type de divulgation, avant la date de dépôt de la demande de brevet.
- ne doit pas découler de manière évidente de ce qui est déjà connu (notion d'activité inventive). C'est-à-dire qu'à la lecture de ce qui est déjà connu, un homme normalement qualifié dans le domaine technique (appelé « homme du métier » en droit des brevets) ne doit pas pouvoir parvenir à l'invention, sans y mettre de l'activité inventive.
- doit être susceptible d'application industrielle, c'est-à-dire être fabriqué ou utilisé dans l'industrie.

Il en va de même pour un procédé d'obtention ou un système de production d'un biomédicament que l'on souhaiterait protéger, ou encore d'une utilisation de ce biomédicament dans une indication donnée.

1.2.5. La Directive 98/44/CE relative à la brevetabilité du vivant

Il est difficile de s'intéresser aux biomédicaments sans évoquer la brevetabilité du vivant. Au niveau européen, la Directive 98/44/CE du 6 juillet 1998 pose les grands principes de la brevetabilité dans le domaine du vivant et harmonise les législations nationales. Pour produire ses effets, dans les droits nationaux, la Directive 98/44/CE a été transposée dans chacun

des états membres. Elle a été transposée en France en 2004, en conséquence de quoi, le code de la propriété intellectuelle a été modifié.

Dans cette directive, le premier point à souligner (article 3) est le fait que la matière biologique est brevetable sous les conditions suivantes :

- l'invention respecte les trois principes fondateurs de la brevetabilité et,
- cette matière biologique a été produite à l'aide d'un procédé technique même si elle préexistait dans la nature.

→ **Les inventions qui découlent de matière biologique ne sont donc pas exclues de la brevetabilité.**

La directive définit ce qu'est la « matière biologique » comme une matière contenant des informations génétiques et qui est autoreproductible ou reproductible dans un système biologique.

Cette même directive statue par ailleurs (article 5) sur la non-brevetabilité du corps humain et de ses éléments. Elle précise que « *le corps humain aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène ne sont pas brevetables* »

→ **En effet, ceci constituerait une « simple découverte », et les découvertes font parties des éléments exclus de la brevetabilité. (article L. 611-10 du Code de la Propriété Intellectuelle).**

Elle définit aussi les éléments exclus du champ de la brevetabilité dans le domaine du vivant, à savoir :

- les procédés de clonage des êtres humains,
- les procédés de modification de l'identité génétique germinale de l'être humain
- l'utilisation d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales,
- les procédés de modification de l'identité génétique des animaux de nature à provoquer chez eux des souffrances sans utilité médicale substantielle pour l'homme ou l'animal.

Cependant, la Directive 98/44/CE stipule aussi qu'« *un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut constituer un élément brevetable même si sa structure est identique à celle de l'élément naturel* ».

→ **Cela signifie que le fait d'isoler une protéine ou un gène par la mise en œuvre d'un procédé technique peut constituer une invention brevetable si cette invention répond aux critères de brevetabilité.**

Elle précise aussi que « *l'application industrielle d'une séquence ou d'une séquence partielle d'un gène doit être concrètement exposée dans la demande de brevet* ».

Il faut donc que l'application d'une séquence soit définie pour qu'une séquence soit brevetable. La fonction d'une telle séquence n'est pas nécessairement décryptée, mais son utilisation doit être décrite. La directive a introduit ici une limitation en ce qui concerne la brevetabilité des séquences. Du séquençage permettant de mettre en évidence des gènes ne pourraient pas donner lieu à un brevet si une application n'est pas associée à chaque séquence.

Enfin, il est important de souligner qu'en droit français seule l'utilisation d'une séquence ou d'une séquence partielle d'un gène est brevetable. En conséquence la portée d'une revendication couvrant une séquence ou une séquence partielle d'un gène est limitée à la partie de cette séquence directement liée à la fonction spécifique concrètement exposée dans la description.

À l'exception des exclusions ci-dessus, il ressort de cette directive, que tout médicament dérivé ou constitué de matière biologique (biomédicament)

peut être brevetable si sa mise en évidence fait intervenir un procédé technique et si dans le cas d'une séquence, l'application de celle-ci est concrètement définie. Les biomédicaments doivent également répondre aux autres critères de brevetabilité, au même titre que toute invention.

1.2.6. Les différents types de brevet

Plusieurs types de brevets sont envisageables (brevet de produit, de procédé ou d'utilisation). La protection la plus large est donnée par un brevet de produit qui interdit à tout tiers d'exploiter le produit en question, quelque soit le procédé utilisé pour sa production ou l'utilisation qui en est faite. Un brevet de procédé (de purification d'une protéine par exemple) empêche un tiers de produire la protéine en question en reproduisant le procédé protégé, mais il n'empêche pas le tiers de produire ladite protéine par un autre procédé (de purification pour l'exemple précédent). Le brevet d'utilisation a une portée moins large que les deux types précédents, en ce sens qu'il interdit aux tiers d'utiliser un biomédicament donné dans une indication thérapeutique donnée mais n'empêche pas l'utilisation dudit biomédicament en tant que tel dans d'autres indications. Il est important de souligner qu'un même brevet peut contenir des revendications de produits, des revendications de procédé permettant l'obtention du produit et des revendications d'utilisation de ce produit. Mais ces différents types de protection peuvent aussi être présents dans des brevets différents et même détenus par des entités différentes.

2. LES BIOMÉDICAMENTS BREVETABLES : EXEMPLIFICATION

Pour rappel, un biomédicament est constitué de toute substance utilisée ou utilisable en thérapie issue de matière biologique (extraction) ou produite par un procédé de biotechnologies. Les biomédicaments sont soumis à une classification, qui comprend quatre grands groupes :

- les peptides et protéines,
- les vaccins et anticorps,
- les acides nucléiques,
- les thérapies génique et cellulaire.

Les quatre grands groupes de biomédicaments peuvent se scinder en deux vis-à-vis de leur production. Les peptides et protéines, vaccins et anticorps, acides nucléiques vont être facilement industrialisables, à l'inverse des produits issus des thérapies génique et cellulaire, dont les technologies nécessitent d'être optimisées et validées.

Par ailleurs, il est important de distinguer dans la production de médicaments issus des biotechnologies :

- le biomédicament lui-même,
- les technologies mises en œuvre pour produire ce biomédicament.

Les deux prochaines parties du chapitre ont pour objectif de donner quelques exemples de revendications de brevets portants sur les biomédicaments eux-mêmes et sur leurs systèmes de production. Les brevets et demandes de brevets peuvent être consultés sur la base de données de l'Office Européen des Brevets.

(https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=fr_EP).

2.1. Les peptides et protéines

Les peptides et les protéines sont subdivisés en fonction de leurs natures : les hormones, les facteurs de croissance, les facteurs plasmatiques, les cytokines ou encore les protéines de fusion.

2.1.1. Les hormones

Ce groupe met en évidence la distinction à faire entre les protéines naturelles extraites de la matière biologique et les protéines dites recombinantes (éléments composés de matière biologique) produites par des moyens biotechnologiques.

Parmi les hormones, l'exemple de l'insuline est particulièrement intéressant. Historiquement, l'insuline était extraite de matière biologique, à savoir de pancréas de bœuf ou de porc. Des procédés de purification de l'insuline ont donc fait l'objet de demandes de brevet. Pour exemple, un brevet de 1971 déposé par la société Eli Lilly (FR 2 045 435) revendique :

Procédé pour purifier l'insuline d'un extrait pancréatique aqueux contenant de l'insuline ou d'une autre solution aqueuse contenant de l'insuline, qui est caractérisé par le fait qu'on ajuste l'alcalinité de la solution contenant l'insuline à un pH d'environ 7,2 à environ 10, 0 et la concentration en cation métal alcalin ou ammonium S à une valeur d'environ 0,2 à environ 1,0 M du même cation, provoquant ainsi la cristallisation de l'insuline du métal alcalin ou d'ammonium.

Les technologies évoluant, la source d'insuline, passe d'un produit naturel extrait à un produit synthétique. Pour preuve, le brevet FR 2 047 763 au nom de Hoechst AG, vise à protéger un procédé de préparation de peptides arginiques (comme l'insuline) au moyen de synthèse chimique.

Dès la fin des années 1980, apparaissent les premiers brevets visant à protéger la production d'insuline recombinante, et notamment dans des bactéries. Le brevet FR 2 422 717 au nom de Genentech revendique par exemple :

Plasmide recombinant amélioré permettant la transformation d'un hôte bactérien et son utilisation comme vecteur de clonage, caractérisé en ce que le plasmide comprend: (a) un régulon homologue à l'hôte bactérien dans son état non transformé; et (b) en phase de lecture avec le régulon, un ADN inséré codant la séquence d'acides-amino d'un polypeptide hétérologue, de sorte que les bactéries transformées par le plasmide peuvent exprimer ladite séquence d'acides-amino sous forme récupérable.

Le polypeptide hétérologue pouvant être en outre de la pré-pro insuline humaine, de la pro insuline humaine, la chaîne A ou B de l'insuline humaine.

L'insuline passe donc d'un statut de biomédicament extrait d'une matière biologique à un statut de biomédicament produit à partir de procédés biotechnologiques. Mais les deux formes n'en sont pas moins brevetables, la première (même si l'insuline préexiste à l'état naturel) car l'extraction d'insuline à partir de matière biologique met en œuvre un procédé technique et la seconde parce qu'elle fait appel à un procédé biotechnologique (la production de protéines recombinantes).

2.1.2. Les facteurs de croissance

Dans le groupe des facteurs de croissance, le paysage brevets autour de l'érythropoïétine reproduit sensiblement celui de l'insuline. En effet, en premier lieu les brevets revendiquent de l'érythropoïétine naturelle extraite de matière biologique, à l'image du brevet EP 0 209 539 au nom de Genetics Institute Inc, déposé en 1985 qui revendique un procédé pour purifier l'érythropoïétine d'origine naturelle, caractérisée par un poids moléculaire défini et une activité spécifique.

Dans un second temps, des demandes de brevet revendiquant de l'érythropoïétine recombinante sont déposées à l'image du brevet EP 0 902 085 (au nom de Aventis Pharma GMBH) :

Polypeptide ayant la conformation de structure primaire de l'érythropoïétine, ledit polypeptide étant le produit de l'expression eucaryote d'une séquence d'ADN exogène utilisant un système d'expression BPV-1.

2.1.3. Les facteurs plasmatiques

Les biomédicaments constitués de facteurs plasmatiques sont appelés médicaments dérivés du plasma sanguin (MDPS). Ce sont principalement des immunoglobulines polyvalentes (IgIV) de l'albumine et des facteurs plasmatiques de la coagulation.

Un facteur plasmatique extrait à partir de plasma sanguin peut être brevetable à condition que son isolement résulte de la mise en œuvre d'un procédé technique et ce même si cette protéine préexistait dans la nature (plasma humain). Pour exemple, le brevet EP 1 718 673 (déposé par le LFB) revendique un procédé de purification de l'albumine, des compositions d'albumine et une utilisation pour la stabilisation de produits thérapeutiques :

1. Procédé de purification d'albumine caractérisé en ce qu'il comprend une étape consistant à soumettre une solution aqueuse d'albumine, de concentration 15 g/l à 80 g/l et de pH non inférieur à 7, à une nanofiltration dans une plage de température allant de 15°C à 55°C. [...]

18. Composition d'albumine à usage thérapeutique obtenue par un traitement, selon la revendication 14, d'adaptation d'une solution aqueuse d'albumine, selon l'une quelconque des revendications 15 à 17, à un usage clinique. [...]

19. Utilisation d'une composition d'albumine à usage thérapeutique selon la revendication 18, pour la stabilisation d'au moins un membre choisi dans le groupe constitué par les protéines de faible concentration et d'activité spécifique élevée, les immunoglobulines spécifiques, les anticorps monoclonaux, les vaccins, les allergènes, les cytokines et les hormones peptidiques. [...]

Le procédé mis en œuvre pour isoler une telle protéine est, comme indiqué ci-dessus, également brevetable.

Comme pour d'autres types de protéines déjà évoquées, les facteurs plasmatiques produits par la mise en œuvre de procédé de biotechnologies sont également protégés par des brevets. Ils peuvent être de nature recombinante mais aussi transgénique.

C'est le cas du facteur VII, une protéine constitutive du sang humain, qui peut être un produit naturel issu du plasma ou un produit obtenu par recombinaison ou par transgénèse. Le brevet FR 2 904 558 au nom du LFB protège en effet des compositions de FVII recombinants ou transgéniques possédant un profil de glycosylation particulier :

Composition de facteur VII recombinant ou transgénique, chaque molécule de facteur VII de la composition comportant des formes glycaniques liées aux sites de N-glycosylation, caractérisé en ce que, parmi toutes les molécules de facteur VII de ladite composition, les formes glycaniques biantennées, bisialylées et non fucosylées sont majoritaires par rapport à toutes les formes glycaniques liées aux sites de N-glycosylation du facteur VII de la composition.

2.1.4. Les cytokines

Parmi le groupe des cytokines, les interférons et les TNF (Tumor Necrosis Factors) ont fait l'objet de nombreux brevets. On peut citer comme exemple le brevet US 7 615 615 au nom de Merck qui protège :

A modified human interferon beta (INF β) which is less immunogenic than human INF β (SEQ ID NO: 1) when administered in vivo to a human; wherein the modified human INF β comprises an amino acid residue sequence that differs from SEQ ID NO: 1 by an amino acid residue substitution selected from the group consisting of L57A, L57C, L57D, L57E, L57G, L57H, L57K, L57N, L57P, L57Q, L57R, L57S, and L57T and an additional substitution selected from the group consisting of the H140A, H140C, H140G, and H140P.

Ou encore, le brevet EP 0 536 520 au nom de Yeda qui revendique :

Utilisation d'interféron- β 2A humain pour préparer un médicament pour le traitement de maladies dans les domaines d'inflammation et/ou de réponse phase.

Le premier exemple illustre la protection d'un INF β (matière biologique produite par un procédé biotechnologique) dont la séquence en acides aminés a été modifiée pour diminuer son immunogénicité. Le second exemple illustre la protection d'une indication, à savoir, l'utilisation de l'INF β humain dans le traitement des maladies inflammatoires.

2.1.5. Les protéines de fusion

Comme toute protéine, une protéine de fusion est également brevetable. Pour exemple, le brevet EP 0 227 938 au nom de Hoechst revendique :

Protéine de fusion, caractérisée par un segment C-ou N-terminal qui correspond essentiellement aux 100 premiers aminoacides de l'interleukine-2, mais ne présente pas d'activité d'interleukine-2.

Par ailleurs, toute protéine (ou tout autre élément brevetable) peut être protégée en tant que telle ou par son utilisation dans le même brevet ou dans un brevet distinct.

Dans l'exemple suivant, le brevet EP 0 489 116 au nom d'Immunex Corp comprend une revendication dite de produit :

Protéine de fusion ayant une formule choisie dans le groupe formé par R1-R2, R2-R1, R1-L-R2 et R2-L-R1 dans lequel R1 représente GM-CSF; R2 représente IL-3; et L représente une séquence de peptide de liaison.

associé à une revendication dite d'utilisation :

Utilisation d'une protéine de fusion selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 en préparant un médicament pour réguler les réponses immunitaires chez un être humain.

2.2. Les vaccins et anticorps

2.2.1. Les anticorps

A l'image des biomédicaments détaillés dans le groupe peptides/protéines, les anticorps peuvent être des biomédicaments extraits de matière biologique ou produits par des procédés de biotechnologies.

Le brevet FR 2 899 111 au nom du LFB illustre le cas des anticorps extraits de matière biologique en ce qu'il revendique :

Concentré d'immunoglobulines spécifiques du virus chikungunya en tant que médicament.

Ce brevet revendique également le procédé de préparation d'un tel concentré de la manière suivante :

Procédé de préparation d'un concentré selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par les étapes suivantes : - constitution d'un lot d'au moins 1000 dons de plasma, chaque don présentant un titre suffisant en Ig anti chikungunya - précipitation des contaminants lipidiques et protéiques en une seule étape - récupération du concentré d'Ig dans le surnageant.

Les anticorps peuvent aussi être produits par recombinaison ou par transgénèse. Quelque soit leur mode de production, ils peuvent être protégés par différents types de revendications.

Revendication de type 1: *Anticorps dirigé contre l'actine du myocarde, caractérisé en ce que l'anticorps ne réagit pas avec*

l'actine du muscle squelettique (EP 0 820 471, au nom de PROGEN BIOTECHNIK GMBH).

Ce type de revendication permet de protéger n'importe quel anticorps dirigé contre l'actine du myocarde quelque soit sa séquence, sa nature (naturel, recombinant ou transgénique) et quelque soit le procédé utilisé pour le produire, sous réserve qu'il ne reconnaisse pas l'actine du muscle squelettique.

Revendication de type 2: *Anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20, caractérisé en ce que la région variable de chacune de ses chaînes légères est codée par une séquence possédant au moins 70% d'identité avec la séquence d'acide nucléique murine SEQ ID NO: 5, la région variable de chacune de ses chaînes lourdes est codée par une séquence possédant au moins 70% d'identité avec la séquence d'acide nucléique murine SEQ ID NO: 7, et les régions constantes de ses chaînes légères et de ses chaînes lourdes sont des régions constantes provenant d'une espèce non-murine (WO 2006 064 121- au nom du LFB).*

Ce type de revendication permet de protéger plusieurs anticorps anti-CD20 présentant tous au moins 70% d'homologie avec une séquence définie codant les chaînes légères (séquence n°5) et au moins 70% d'homologie avec une séquence définie codant les chaînes lourdes (séquence n°7). La revendication de type 2 a une portée moins large que la revendication de type 1 en ce sens qu'elle ne couvre pas n'importe quel anticorps anti-CD20.

Revendication de type 3 : 1. *Anticorps thérapeutique comprenant une chaîne VH ayant la séquence présentée dans la SEQ ID NO : 26 et un domaine de VL ayant la séquence présentée dans la SEQ ID NO : 32. (brevet EP 1 996 621 au nom de Glaxo Group LTD).*

Ce type de revendication limite la protection à un anticorps particulier défini par les séquences des chaînes lourdes et légères mentionnées.

Les anticorps peuvent aussi être définis par leur structure et notamment par leur profil de glycosylation. Pour exemple le brevet EP 1 272 527 au nom du LFB revendique :

Anticorps monoclonal caractérisé en ce qu'il possède sur son site de glycosylation (Asn 297) du Fc γ , des structures glycaniques de type biantennées, avec des chaînes courtes, une faible sialylation, des mannoses terminaux et/ou des GlcNAc terminaux non intercalaires.

Ce type de revendication couvre l'ensemble des anticorps quel que soit leur cible et quel que soit leur mode de production, possédant le profil glycanique spécifié.

2.2.2. Les vaccins

Dans le domaine des vaccins, les revendications peuvent être rédigées en faisant apparaître clairement le mot « vaccin ». Pour exemple, le brevet EP 1 439 856 au nom de l'Université de Jefferson revendique :

Un vaccin antirabique vivant comprenant un génome de virus rabique recombinant, dans lequel le génome rabique recombinant comprend au moins deux gènes de protéine G.

Par ailleurs, une revendication de vaccin peut aussi être formulée à l'aide des termes « composé immunogène » ou « composition immunogène ». C'est le cas du brevet EP 1 629 004 au nom de Wyeth Corp :

Composition immunogène comprenant une population de particules du réplicon de virus (VRP) de l'encéphalite équine vénézuélienne comprenant des gènes de réplicase du virus de l'encéphalite équine vénézuélienne, des protéines de réplicase du virus de l'encéphalite équine vénézuélienne, une glycoprotéine E1 du virus de l'encéphalite équine vénézuélienne, une glycoprotéine E2 du virus de l'encéphalite équine vénézuélienne, un gène de glycoprotéine F du virus parainfluenza de type 3 et un gène de glycoprotéine HN du virus parainfluenza de type 3.

La terminologie « vaccin » n'apparaît pas dans le texte de cette revendication. La terminologie « composé immunogène » la remplace tout en ayant une portée plus large. Cet exemple permet de souligner l'importance du choix et du croisement des mots clés pour toute recherche de documents dans un domaine donné.

La notion de vaccin est généralement associée à la prévention d'une maladie liée à un agent pathogène. Or, se développent depuis quelques années, des vaccins anticancéreux. Pour exemple, le brevet EP 1 465 658 au nom de Bio Life Science Forschungs revendique :

Médicament contenant une substance agissant comme antigène tumoral en association avec une substance à activité d'antiacide gastrique, lesdites substances étant destinées, séparément ou ensemble, simultanément ou successivement, à une application orale pour effectuer une vaccination contre des cancers et/ou des tumeurs, l'antigène en tant que substance active étant un mimotope d'antigène avec la séquence d'acides aminés SEQ.IDNO :11: Gln-Met-Trp-Ala-Pro-Gln-Trp-Gly-Pro-Asp.

Cet exemple permet également de montrer qu'une revendication de vaccin peut être formulée sous la forme « médicament... destiné à une vaccination contre... ».

Dans l'exemple suivant (brevet EP 0 862 634 de Transgène), la forme « composition pharmaceutique destinée à la prévention » doit être interprétée à l'image du mot « vaccin » :

[Composition pharmaceutique destinée au traitement ou à la prévention d'une infection ou tumeur à papillomavirus qui comprend ...]

2.3. Les acides nucléiques

Pour rappel, la directive 98/44/CE précise qu'une séquence ou une séquence partielle d'un gène est brevetable à condition que l'application de cette séquence soit concrètement exposée dans la demande de brevet (Cf. 1.2.5. La Directive 98/44/CE relative à la brevetabilité du vivant).

Pour exemple, le brevet EP 1 543 127 au nom du Alfred Wegener Institute for Polar and Marine Research présente une revendication 1 comme suit :

Séquence nucléotidique codant pour des enzymes protéolytiques sous forme de protéases particulières, caractérisée en ce que ladite séquence nucléotidique est issue de la diatomée marine psychrotolérante Fragilariopsis cylindrus et code pour une protéase calpaïne-7 selon la SEQ ID n° 1.

Dans le même brevet, une autre revendication est la suivante :

Utilisation de la séquence nucléotidique selon la revendication 3 pour exprimer ou sureprimer l'enzyme protéase calpaïne-7 dans des organismes hôtes.

Ce brevet répond clairement à la Directive Européenne 98/44/CE en ce sens qu'il revendique une séquence d'acide nucléique et son application, à savoir l'expression ou la surexpression de l'enzyme protéase calpaïne 7.

Dans les brevets français, les revendications basées sur des acides nucléiques peuvent se présenter sous les formes suivantes :

Le brevet FR 2 930 152 au nom du CNRS revendique : Composition pharmaceutique ou cosmétique comprenant au moins un acide nucléique comprenant une séquence capable de s'hybrider spécifiquement avec un gène ou un ARNm codant pour une kinésine interagissant avec le complexe adaptateur AP-1 et de diminuer ou supprimer l'expression de cette protéine.

Le droit français diverge du droit européen en ce sens qu'il ne permet pas la brevetabilité d'une séquence en tant que telle. Il faut noter qu'il existe des brevets français revendiquant des séquences nucléotidiques, mais la portée de ce type de revendication sera limitée à l'utilisation de la séquence telle que décrite dans la description.

2.4. Les thérapies cellulaire et génique

Dans le domaine de la thérapie génique, des revendications de vecteurs ou d'utilisation de ces vecteurs sont couramment retrouvées. Pour exemple, le brevet EP 1 348 030 revendique :

Utilisation d'un vecteur comprenant les séquences de nucléotides définies par les positions 30811-31788 et 18254-21100 dans SEQ ID N° 1 pour la production d'un médicament à utiliser dans la thérapie génique.

Des procédés ou utilisations visant à introduire une séquence nucléotidique dans une cellule sont également brevetables, à l'image du brevet EP 1 136 083 au nom de Anges MG Inc qui revendique :

Utilisation d'un gène du facteur de croissance des hépatocytes (HGF) pour la production d'un agent thérapeutique.... utilisé pour administrer directement le gène du HGF à une partie affectée du muscle cardiaque en utilisant une assistance échocardiographique sans incision de la partie affectée ou thoracotomie.

Dans le domaine de la thérapie cellulaire, les différents types de brevets, produits, procédés, utilisations peuvent être retrouvés. Pour exemple, le brevet WO 2008 145 866 au nom de LFB Biotechnologies présente la revendication suivante :

Ensemble de moyens pour le traitement d'une pathologie maligne, d'une maladie auto-immune ou d'une maladie infectieuse, comprenant une cellule effectrice qui exprime le récepteur Fc γ RIII (CD16) à sa surface, et un anticorps monoclonal, dans lequel l'affinité de la région Fc dudit anticorps monoclonal pour le CD16 est supérieure à l'affinité de la région Fc des immunoglobulines polyclonales pour le CD16.

Ce type de revendication permet d'illustrer un autre concept important dans le domaine des biomédicaments, à savoir que les méthodes de traitement chirurgical ou thérapeutique et les méthodes de diagnostic ne sont pas brevetables en Europe. Cette disposition a pour but de ne pas entraver la liberté d'action des médecins. En effet, une revendication de méthode de traitement d'une maladie A empêcherait toute personne n'ayant pas de droit sur cette technologie de soigner un patient atteint de la maladie A avec la méthode protégée. En revanche, le produit ou la composition pharmaceutique relevant de ce traitement peut bien entendu être brevetable si elle répond aux critères de brevetabilité. C'est pourquoi, en Europe, les revendications sont écrites sous la forme « utilisation.... pour la préparation d'un médicament destiné à » ou « composition pour le traitement ».

Enfin, la thérapie cellulaire introduit la question de la brevetabilité des cellules souches. L'exemple ci-après, issu du brevet EP 1 694 354 au nom de DEVELOGEN AG introduit de lui-même la limitation concernant la brevetabilité des cellules souches.

Utilisation d'un produit de type neurture pour stimuler et/ou induire la différenciation de cellules produisant de l'insuline à partir de cellules progénitrices, en particulier de cellules souches à l'exception des cellules souches embryonnaires humaines, par exemple de cellules souches somatiques, in vitro, ...

En effet, la question de la brevetabilité des cellules souches fait débat. A ce jour, le droit européen précise qu'un brevet ne peut être délivré pour une invention biotechnologique qui a pour objet l'utilisation d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales. Par ailleurs, une décision de jurisprudence rejette la brevetabilité de produits ou de méthodes si cela nécessite la destruction d'un embryon. Il en ressort que les cellules souches embryonnaires humaines ne sont pas brevetables, encore faudrait-il qu'une définition claire du mot « embryon » soit énoncée. Cependant, les cellules souches embryonnaires non humaines et les cellules souches humaines non embryonnaires de type somatique restent des éléments brevetables au sens du droit européen et du droit français.

3. EXEMPLES DE BREVETS PROTEGEANT LES DIFFERENTS SYSTEMES D'EXPRESSION DES BIOMEDICAMENTS

L'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) définit les biotechnologies comme « *l'application des sciences et des techniques à des organismes vivants, qu'il s'agisse d'éléments ou de produits pour transformer les matériaux vivants ou non, dans le but de produire des connaissances, des biens et des services* ». Autrement dit, les médicaments issus des biotechnologies vont être principalement issus de la production de protéines recombinantes par des organismes vivants modifiés génétiquement tels que des bactéries, levures, cellules végétales ou animales et même des plantes ou animaux transgéniques. Pour produire un biomédicament, plusieurs étapes sont nécessaires. Dans la partie suivante, nous nous intéresserons uniquement à l'étape d'Upstream (chapitre 2a), les étapes de Downstream (chapitre 2b) et de Mise Sous Forme Pharmaceutique (chapitre 3) ne seront donc pas abordées.

Un gène d'intérêt thérapeutique est isolé puis être inséré dans un vecteur d'expression (virus, plasmide...), dans le but d'être produit par une cellule ou un organisme génétique modifié. Dans le cas d'une cellule, on parlera de cellule usine (Chapitre 1.3.), celle-ci exprimant la protéine recombinante. Ladite cellule peut également être modifiée génétiquement en utilisant des technologies qui vont reconnaître spécifiquement un locus du génome puis

réaliser une coupure, souvent double brin. Il s'agit des technologies CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), TALENs (Transcription Activator-Like Effector Nuclease) ou ZFN (Zinc Finger Nuclease), nucléases chimériques qui ont révolutionnées la manipulation du vivant. Le gène d'intérêt sera alors transfecté puis intégré dans le génome de la cellule usine à endroit spécifique favorisant notamment son expression, en exploitant ses propres mécanismes de réparation de l'ADN.

Parmi les technologies de bioproduction développées (chapitre 1.4), le choix du système d'expression sera conditionné par le biomédicament à produire. Par exemple, pour synthétiser des protéines non-glycosylées telle que l'insuline, des bactéries comme *Escherichia coli* conviennent parfaitement car ne comportant pas de système de glycosylation aussi développé qu'une cellule mammifère.

Comme pour la partie précédente illustrée au travers d'exemples de revendications, les paragraphes ci-après visent à illustrer la brevetabilité des systèmes de production des biomédicaments et les différents types de protection qu'il est possible d'obtenir.

3.1. La bioproduction en cellules bactériennes

Les systèmes d'expression bactériens ont été largement employés dans les années 1980, pour la synthèse de petits polypeptides du type interleukine, interféron... Par exemple, le brevet FR 2 635 113 au nom de Sanofi SA revendique la culture de cellules d'*Escherichia coli* modifiées pour produire des protéines recombinantes d'interleukine-1 :

Procédé pour l'obtention d'IL-1 p mature recombinante, caractérisé en ce qu'il consiste à cultiver des cellules d'E. coli transformées par un gène codant pour ladite protéine, à soumettre les cellules d'E. coli à un choc osmotique et à séparer la protéine recombinante du surnageant du choc osmotique.

Les plasmides d'expression des systèmes bactériens font également l'objet d'une protection, à l'image du brevet EP 1 022 339 au nom de Bayer AG qui revendique :

Vecteur pour la production de IL-4 et de mutéines de IL-4 dans une souche d'Escherichia coli, comprenant, dans l'ordre 5' à 3', les éléments liés de manière fonctionnelle suivants : un promoteur régulable consistant en le promoteur de phage T5 de E. coli et deux séquences d'opérateur lac, un site de liaison ribosomale provenant de g10 du phage T7 de E. coli, un codon d'initiation de traduction, un gène structural pour la IL-4 ou une mutéine de IL-4 et, en aval de ce gène structural, un terminateur de transcription.

Dans certains brevets, comme le brevet EP 0 043 980 au nom de Genentech Inc, tout le système de bioproduction est protégé par un seul et même brevet : sont revendiqués les interférons, les compositions

pharmaceutiques, le procédé d'obtention, les cellules bactériennes et les véhicules d'expression microbiens.

3.2. La bioproduction en levures

Comme pour la bactérie *Escherichia coli*, les connaissances génétiques des levures en font un système d'expression appréciées pour la bioproduction. Cependant, à la différence des cellules bactériennes, les levures peuvent réaliser des modifications post-traductionnelles, essentielles pour de nombreux biomédicaments. Elles peuvent donc synthétiser des protéines dont la maturation *in vivo* est plus complexe. Par exemple, le brevet EP 0 655 503 au nom de Green Cross Corp protège:

Procédé pour la production de sérum-albumine humaine recombinante comprenant la culture d'une souche de levure productrice de sérum-albumine humaine à une température de 21 à 25 DEG.C.

Dans le même brevet, une autre revendication précise que la souche de levure est dérivée de *Saccharomyces cerevisiae* :

Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'hôte produisant la sérum-albumine humaine est dérivé de Saccharomyces cerevisiae AH 22.

Le brevet EP 1 109 922 au nom de Novo Nordisk revendique quant à lui la transformation de la levure *Saccharomyces cerevisiae* pour réaliser de la bioproduction à une échelle industrielle :

Un procédé industriel de fermentation pour produire un produit hétérologue, comprenant (a) la mise en culture dans des conditions industrielles d'une souche de levure Saccharomyces Crabtree-négative existant à l'état naturel qui comprend un plasmide ou un ADN codant pour le produit hétérologue, où la souche utilise le glucose plus efficacement et présente un métabolisme de fermentation moindre par rapport à celui observé pour Saccharomyces cerevisiae dans les mêmes conditions de croissance, et (b) récupérer le produit hétérologue à partir du milieu de culture.

Aussi, comme pour les bactéries, des brevets revendiquent des méthodes de culture des levures. C'est le cas du brevet EP 0 706 562 au nom de Merck & Co Inc :

A medium for the growth of Saccharomyces cerevisiae which comprises per liter: (NH₄)₂S₀₄ 10 g, KH₂PO₄ 10 g, CaCl₂p₂H₂₀ 0.5 g, NaCl 0.5 g [...].

3.3. La bioproduction dans les microalgues

Un autre système d'expression porte sur l'utilisation de microalgues pour la synthèse de protéines glycosylées. Bien que le développement de cette technologie soit actuellement moins avancé, elle a fait l'objet de plusieurs dépôts de brevets, dont le brevet EP 2 090 648, co-déposé par l'IFREMER, le CNRS et de l'université de Rouen. Celui-ci vise à la fois la protection des microalgues transformées, et des méthodes de production :

Transformed microalgae comprising a nucleotide sequence operably linked to a promoter that drives expression in said microalgae, wherein said nucleotide sequence encodes a glycosylated polypeptide that is expressed in the transformed microalgae.

3.4. La bioproduction en cellules d'insectes

Les cellules d'insectes sont impliquées dans de nombreuses voies de recherche comme par exemple les anticorps murins, l'antigène VIH, ou l'EPO. Le vaccin Cervarix® contre certaines souches du Papillomavirus Humain est par exemple produit dans des cellules d'insectes. Comme pour tous les systèmes d'expression, les lignées cellulaires vont être protégées par des brevets. C'est le cas de la lignée de *Spodoptera frugiperda* dans le brevet EP 1 119 612 déposée par Protein Sciences Corp :

Insect cell line Sf900+ (ATCC CRL-12579).

À ceux-ci sont associés d'autres protections portant sur les procédés de bioproduction, comme proposé par le brevet WO9426087 au nom de US of America :

A process for production of a recombinant polypeptide comprising the steps of (a) selecting insect cells for culture; (b) transforming the insect cells to include a selected DNA sequence encoding a selected polypeptide; and (c) culturing the insect cells in a horizontally rotating culture vessel modulated to create low shear conditions during which the insect cells recombinantly produce the selected polypeptide.

Bien entendu, pour les cellules d'insectes un vecteur d'expression est également nécessaire. A titre d'exemple, le brevet EP 0 127 839 au nom de The Texas A&M University a pour objectif de protéger la mise au point d'un vecteur baculoviral pour la production de protéines recombinantes :

A method for producing a recombinant baculovirus expression vector, capable of expressing a selected gene or portion thereof in a host insect cell [...].

Aussi, le brevet EP 0 833 933 déposé par MG PMC Llc revendique précisément le baculovirus pour la production en cellules d'insectes d'hémagglutinines utilisées comme vaccin :

Vecteur pour la préparation d'une protéine hémagglutinine HAO grippale recombinante comprenant les séquences 5'-->3' suivantes : un promoteur polyhédrine provenant d'un baculovirus, un codon d'initiation de traduction ATG, un peptide signal, des séquences codant pour l'hémagglutinine mature provenant d'une souche de

virus grippal, un codon de terminaison de traduction, et un signal de polyadénylation d'ARN de polyhédrine, caractérisé en ce que le peptide signal comprend un peptide signal de baculovirus comprenant les aminoacides 1 à 18 de la SEQ ID No7.

3.5. La bioproduction en cellules d'oiseaux

Les cellules d'oiseaux font également l'objet d'une protection par un brevet. Par exemple, le brevet EP 1 446 004 au nom de Vivalis, revendique le procédé d'obtention de cellules aviaires transgéniques :

Procédé d'obtention d'une cellule souche embryonnaire (ES) aviaire modifiée par recombinaison homologue, ledit procédé comprenant les étapes suivantes : A) l'introduction d'un vecteur de recombinaison homologue dans ladite cellule ES aviaire par une méthode de transfection ; B) la sélection des cellules par l'addition d'un agent de sélection dans le milieu de culture ; et C) le criblage des clones résistants et amplification [...].

Comme illustré par le brevet FR 2 884 255 au nom de Vivalis, les lignées ainsi produites sont à leur tour protégées :

Lignées de cellules aviaires EBx diploïdes, non-tumorigènes, immortelles et non transformées, caractérisées en ce que lesdites cellules présentent : une morphologie ronde et compacte de cellules souches embryonnaires aviaires et un rapport nucléo-cytoplasmique élevé ; un temps de doublement de sa population comprise entre 15 et 30 heures [...].

Peuvent également être couverts les œufs, comme dans le brevet EP 1 446 004 au nom de Vivalis :

Oeuf susceptible d'être obtenu à partir d'un animal obtenu par un procédé selon l'une des revendications 18 à 20, caractérisé en ce qu'une partie de l'ovalbumine, ou du lysozyme est partiellement ou totalement remplacée par la protéine d'intérêt exogène.

3.6. La bioproduction en cellules de mammifères

Les cellules de mammifères produisant des protéines recombinantes ont pris beaucoup d'importance au sein des systèmes de bioproduction. En effet, ces lignées reproduisent fidèlement les modifications post-traductionnelles nécessaires au bon fonctionnement des biomédicaments. Le biomédicament produit peut être par exemple un anticorps, comme dans le brevet EP 1 167 537 au nom de Japan Tobacco Inc et Abgenix qui revendique des méthodes de production :

Méthode pour produire un anticorps monoclonal, dans laquelle la méthode comprend les étapes suivantes : (a) introduire dans une cellule in vitro un ADN exogène, ladite cellule (i) comprenant un gène

de la chaîne lourde d'immunoglobuline endogène réarrangé et un gène de la chaîne légère d'immunoglobuline endogène réarrangé, (ii) sécrétant un anticorps monoclonal comprenant un polypeptide de la chaîne lourde d'immunoglobuline dérivé dudit gène de la chaîne lourde d'immunoglobuline endogène réarrangé et un polypeptide de la chaîne légère d'immunoglobuline dérivé dudit gène de la chaîne légère d'immunoglobuline endogène réarrangé,[...].

Comme pour les autres systèmes cellulaires, des brevets protègent spécifiquement les lignées cellulaires exploitées à des fins de bioproduction.

Par, exemple, le brevet EP 0 216 846 au nom de Celltech Ltd revendique :

A myeloma cell-line transformed with a vector including a gene coding for a eukaryotic polypeptide and a viral promoter, such that expression occurs of the gene coding for the eukaryotic polypeptide, directed by the viral promoter, such that the eukaryotic polypeptide is produced at a level greater than 1 mg/L.

Sont associés à ces cellules usines, des systèmes de sélection et d'amplification. Par exemple, le système glutamine synthétase (GS) est l'un des plus utilisés, il porte sur le marqueur de sélection de la GS, et est revendiqué par le brevet EP 0 256 055 co-déposé par Celltech Ltd et l'Université de Glasgow :

A method for co-amplifying a recombinant DNA sequence which encodes the complete amino acid sequence of a desired protein other than a glutamine synthetase (GS), which method comprises: (a) providing a vector capable, in a transformant host cell, of expressing both a recombinant DNA sequence which encodes an active GS enzyme and the recombinant DNA sequence which encodes the complete amino acid sequence of the desired protein other than GS; (b) providing a eukaryotic host cell which is a glutamine prototroph; (c) transforming said host cell with said vector; and (d) culturing said host cell under conditions which allow transformants containing an amplified number of copies of the vector-derived GS-encoding recombinant DNA sequence to be selected, which transformants also contain an amplified number of copies of the desired protein-encoding DNA sequence.

Le brevet EP 0 731 845 au nom de Merck & Co Inc revendique un locus spécifique dans le génome d'une cellule murine qui favorise l'expression d'un gène recombinant après une intégration stable par recombinaison homologue :

Vecteur d'expression de recombinaison homologue pour l'expression de gènes recombinants dans des cellules de mammifères, caractérisé en ce que ledit vecteur comprend un promoteur pour l'expression d'un gène recombinant, une unité de transcription codant pour un marqueur de sélection et des séquences d'ADN spécifiques du locus

de l'immunoglobuline murine gamma 2A pour un ciblage de la recombinaison homologue.

Certains brevets vont protéger uniquement des vecteurs d'expression spécifiques, comme dans le brevet EP 0 302 429 déposé par Ono Pharmaceutical Co (vecteur d'expression pour l'interleukine humaine 4). Pour les vecteurs d'expression non-viraux, il est possible de faire pénétrer ceux-ci dans les cellules et leurs noyaux, à l'aide de plusieurs technologies. Par exemple, d'un côté le brevet EP 0 789 564 au nom de Supratek Pharma Inc est un exemple de protection d'une composition polynucléotidique pour la transfection chimique :

Composition de polynucléotide comprenant : (a) un polynucléotide ou un dérivé de polynucléotide; et (b) en dessous de 5% d'un copolymère séquencé de polyéther (p/v) comprenant un segment polymère de type A [...] et un segment polymère de type B [...]; où (i) la composition ne forme pas un gel; et (ii) la composition forme des micelles de 10 nm à 100 nm de diamètre.

Ou encore le brevet EP 1 297 119 au nom d'Amaza GmbH qui protège un procédé de transfection physique à l'aide d'un champ électrique :

Procédé d'incorporation de molécules biologiquement actives dans le noyau cellulaire de cellules eucaryotiques supérieures à l'aide de courant électrique, l'incorporation dans le noyau de cellules primaires étant obtenue indépendamment de la division cellulaire au moyen d'une impulsion d'une force de champ de 2 à 10 kV/cm et d'une durée d'au moins 10 μ s et d'une intensité de courant d'au moins 1 A.

3.7. La bioproduction par des animaux et plantes transgéniques

D'autres voies de production de médicaments issus des biotechnologies se basent sur l'utilisation d'organismes entiers, comme des animaux non-humains. Le brevet EP 0 741 515 au nom de GTC Biotherapeutics revendique en effet un procédé de production d'une protéine recombinante d'intérêt dans un mammifère non-humain, comme une chèvre :

Procédé pour l'obtention d'une immunoglobuline hétérologue et assemblée dans le lait d'un mammifère transgénique non humain caractérisé en ce qu'il comprend : (a) l'introduction dans une lignée germinale dudit mammifère d'ADN comprenant séparément les séquences codantes de protéines des chaînes lourdes et légères de ladite immunoglobuline [...] ; (b) l'obtention de lait comprenant ladite immunoglobuline hétérologue et assemblée à partir dudit mammifère non humain ; ladite immunoglobuline hétérologue et assemblée étant dans une configuration fonctionnelle et étant produite à une concentration d'au moins 1 mg/ml dans le lait dudit mammifère.

De même, des plantes transgéniques sont utilisées comme systèmes de bioproduction, comme divulgué dans le brevet EP 0 577 598 de l'Université de California :

Procédé pour la production d'une plante transgénique comprenant un gène d'intérêt qui est exempt de séquences de gène marqueur, ledit procédé comprenant : a) la fourniture d'une construction d'ADN comprenant le gène d'intérêt, des acides nucléiques auxiliaires étrangers comprenant des séquences de gène marqueur et un transposon fonctionnant dans les plantes [...].

4. CONCLUSION

Depuis plus de vingt ans, le secteur biopharmaceutique est devenu un secteur stratégique et incontournable pour la mise au point de produits thérapeutiques innovants. Associées à une meilleure connaissance des organismes vivants et une meilleure compréhension des pathologies, les biotechnologies ont été à l'origine d'une nouvelle génération de médicaments : les biomédicaments.

Il y a 15 ans déjà, certains d'entre eux étaient qualifiés de blockbusters (Figure 3). A l'exception du produit Enbrel®, les chiffres d'affaires les plus importants étaient observés pour la classe des anticorps, suivie par les facteurs de croissance (protéines). En 2018, le marché des anticorps thérapeutiques représentait environ 82 milliards de dollars et une augmentation de 10% est attendue entre 2018 et 2025, alors que le marché mondial des biomédicaments était estimé en 2019 à environ 260 milliards de dollars.

En France, une étude du LEEM de 2014, indiquait qu'il y avait déjà, à cette date, 173 biomédicaments sur le marché français avec 35% de vaccins et 17% d'anticorps thérapeutiques (Figure 3).

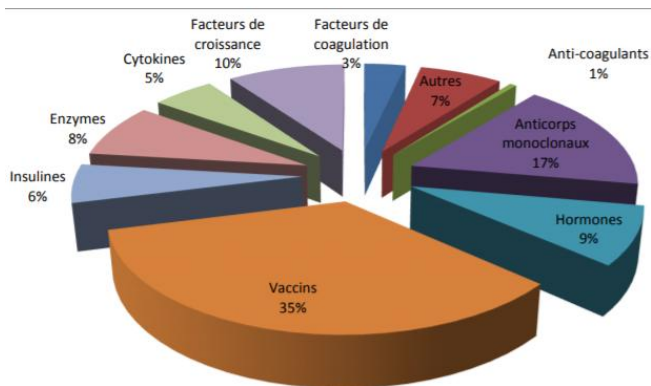


Figure 3 : Classification des 173 biomédicaments sur le marché en France en 2014 (Source : LEEM, Biomédicaments en France, Etat des lieux, 2014).

Aux États-Unis, entre 1996 et 2014, en moyenne, 25% des NASs « New Active Substances », étaient des médicaments biologiques (Figure 4).

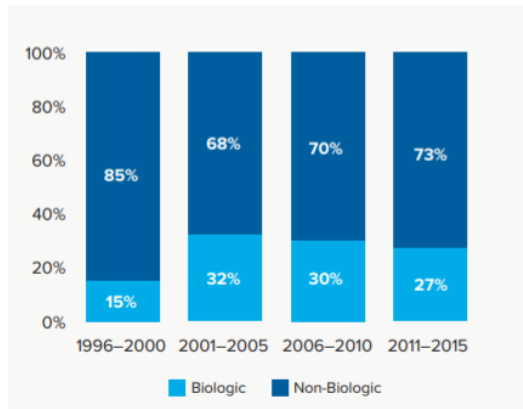


Figure 4 : Nature des *New Active Substances* (NAS) dans le temps (Source : Lifetime Trends in Biopharmaceutical Innovation, Janvier 2017).

Il y a donc, en France comme aux États-Unis, une part de marché importante occupée par les biomédicaments. Cependant, comme ce fut le cas pour les blockbusters issus de l'industrie chimique, des brevets protégeant les premiers biomédicaments sont arrivés à échéance : 2012 aux États-Unis et en Europe pour l'Enbrel®, 2013 aux États-Unis et en Europe pour l'Herceptin®, 2014 en Europe et 2016 aux États-Unis pour l'Erbix® et le Mabthera®/Rituxan® (Figure 5). D'autres encore arriveront à échéance dans les prochaines années. Ainsi, au même titre que les médicaments issus de la chimie avec les génériques, les biosimilaires ont fait leur apparition sur le marché, au côté des biomédicaments.

Nom commercial	Substance active	Ligand	aire thérapeutique	Date d'expiration des brevets ^{(a)(b)}
Avastin	Bevacizumab	VEGF	OH	2022
Campath/Lemtrada	Flemtuzumab	CD 52	OH, Π	2021
Enbrel	Etanercept	TNF-α	R, D	2015
Erbix	Cetuximab	EGFR	OH	2014
Herceptin	Trastuzumab	HER2	OH	2014
Humira	Adalimumab	TNF-α	R, G, D	2018
Lucentis	Ranibizumab	VEGF	O	2022
Mabthera	Rituximab	CD 20	OH, R	2013
Remicade	Infliximab	TNFα	R, G, D	2015
RoActemra	tocilizumab	IL-6R	R	2017
Simponi	Golimumab	TNF-α	R	2024
Synagis	Palivizumab	URS	I	2015
Tysabri	Natalizumab	4-intégrine	Π	2015
Vectibix	Panitumumab	EGFR	OH	2018
Xolair	Omalizumab	IgE	P	2017
Yervoy	Ipilimumab	CTLA 4	OH	2021

R: Rhumatologie; G: Gastroentérologie; D: Dermatologie; OH: Oncologie/Hématologie; Π: Neurologie; P: Pneumologie; I: Infectiologie; O: Ophtalmologie

(a) Europe

(b) La durée de la période de « protection des données » est de 8 + 2 + 1 ans (Règlement CE n°26/2004, art. 14(II))

Figure 5 : principales thérapies ciblées biologiques autorisées en France (source : Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires, ANSM, Rapport mai 2016).

Le marché des médicaments biosimilaires est en pleine expansion. En 2018, 11 des 15 médicaments les plus vendus au monde (en chiffre d'affaires) sont des médicaments biologiques. En 2019, le chiffre d'affaires des médicaments biosimilaires en France représente 23,3% des médicaments biologiques (chiffre d'affaires ville et hôpital) (source : Analyse de l'impact économique de la pénétration des biosimilaires : étude à partir des données de santé en vie réelle issues de L'EGB de 2007 à 2017, Romain Parmentier).

Les évolutions du secteur pharmaceutique peuvent aussi s'observer au travers des brevets. En effet, comme il a été précisé dans les parties précédentes, le biomédicament en tant que produit thérapeutique n'est pas le seul élément brevetable ; en effet, sont également protégeables par brevet, les procédés de production, les lignées cellulaires utilisées dans le cadre de ces procédés ou encore les méthodes de culture en fermenteur, les vecteurs d'expression, ou les méthodes d'extraction. L'arrivée des biomédicaments sur le marché et le fait qu'un biomédicament puisse être protégé par plusieurs brevets (brevets de produit, de procédé et d'utilisation) expliquent l'augmentation du nombre de dépôts de brevets liés aux biomédicaments.

Les brevets jouent donc un rôle essentiel dans l'économie et le développement des biotechnologies et des biomédicaments. Ils sont et resteront au cœur de la bioéconomie, définie par l'OCDE comme « un système dans lequel les biotechnologies assureront une part substantielle de la production économique ».