

BREVETABILITE DES LIGNES DE CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES HUMAINES EN EUROPE ET AUX ETATS-UNIS

Paris, le 18 mai 2015



Par Gabrielle FAURE-ANDRE

*Conseil en Propriété Industrielle et
Mandataire en Brevets Européens,
REGIMBEAU*

La position de l'Office Européen des Brevets (OEB) quant à la brevetabilité des cellules souches embryonnaires humaines (hESCs) est aujourd'hui claire : un brevet européen ne peut protéger une invention impliquant de telles cellules que si, à sa « date pertinente », ces cellules pouvaient être obtenues sans détruire d'embryon humain. En pratique, l'OEB n'émet plus d'objection au titre de l'Article 53(a)CBE ensemble la Règle 28(c)CBE, lorsque la demande a été déposée après le 10 janvier 2008. Nous détaillons ci-après quels sont précisément les critères aujourd'hui appliqués par l'OEB pour décider de la brevetabilité de telles inventions.

Concomitamment, les sociétés dont l'activité concerne l'établissement et/ou la commercialisation des hESCs s'inquiètent du sort de leurs demandes (et brevets) aux Etats-Unis. En effet, suivant les récentes Directives émises par l'Office Américain des Brevets (USPTO), les Examineurs américains refusent désormais d'examiner la brevetabilité des cellules qui ne sont pas « significativement différentes » de celles existant dans la nature (de telles cellules ne seraient pas « éligibles » à une protection par brevet).



A. Brevetabilité des cellules souches embryonnaires humaines en Europe

A.1. Suite à l'Arrêt Brüstle C-34/10 de la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE, 18 octobre 2011), l'Office Européen des Brevets avait amendé la partie G-II, 5.3.

des Directives relatives à l'Examen des demandes européennes concernant la brevetabilité des inventions utilisant des embryons humains.

Ainsi, les nouvelles Directives, publiées en juin 2012, imposaient que les inventions impliquant « *un produit qui ne pouvait être obtenu, à la date de dépôt de la demande, qu'à l'aide d'une méthode impliquant nécessairement la destruction des embryons humains à l'origine dudit produit* » sont exclues de la brevetabilité, « *même si ladite méthode n'est pas revendiquée* » et ce, quel que soit le moment auquel cette destruction a eu lieu.

Par suite, la position des Examineurs de l'OEB s'était durcie : si, à un moment quelconque du processus de mise au point d'une invention, il avait été nécessaire de détruire un embryon, la demande était rejetée au titre de l'Article 53(a)CBE ensemble la Règle 28(c) CBE. En particulier, les inventions mettant en œuvre (ou obtenues grâce à) des lignées d'hESCs pré-établies commercialement disponibles étaient systématiquement rejetées. Les Examineurs considéraient en effet qu'il n'était pas possible de générer des lignées d'hESCs sans détruire d'embryon.

A ce sujet, par la décision T 2221/10, publiée le 4 février 2014, une Chambre de Recours de l'OEB a décidé que l'utilisation de lignées d'hESCs commercialement disponibles ne suffit pas à satisfaire les exigences de l'Article 53(a)CBE si, à la « date pertinente » considérée (voir ci-dessous), ces lignées ne pouvaient être obtenues qu'en détruisant un embryon.

Ceci constituait un durcissement notable de la position de l'OEB puisque, entre 2008 et 2012, l'OEB accordait des brevets concernant des inventions impliquant de telles lignées lorsque leur mise en œuvre évitait momentanément d'utiliser un embryon humain (G2/06).

A.2. Toujours selon les Directives publiées en 2012, il convient, pour établir si des cellules sont obtenues par l'utilisation destructrice d'un embryon humain, de prendre en considération non seulement la description de la demande, mais également « *l'état de la technique à la date de dépôt* ».

De fait, la mise au point d'une nouvelle technologie permettant d'obtenir des lignées d'hESCs sans détruire d'embryon humain a assoupli ces pratiques.

Cette technologie a été mise au point par l'équipe de Chung et al. (Chung et al, *Human Embryonic Stem Cell lines generated without embryo destruction*, Cell Stem Cell (2008)).

Les Examineurs de l'OEB considèrent donc aujourd'hui que ces travaux sont pionniers en la matière. Aussi, ils partent du principe que, jusqu'au 10 janvier 2008 (date de publication de Chung et al.), il n'existait aucun moyen pour l'homme du métier de se procurer des hESCs n'ayant pas nécessité la destruction d'un embryon humain.

En conséquence, toute demande de brevet dont la date de dépôt est antérieure au 10 janvier 2008 est aujourd'hui rejetée sur le fondement des Art.53(a) et R.28(c)CBE lorsqu'elle implique des hESCs.

A contrario, un brevet européen impliquant des hESCs pourra être délivré si sa date de dépôt est postérieure au 10 janvier 2008. En effet, les Examineurs de l'OEB considèrent que, dans ce cas, l'homme du métier était capable de reproduire l'invention sans détruire d'embryon humain, par exemple en utilisant la technologie de Chung et al. L'invention, telle que divulguée dans la demande, ne doit pas nécessairement avoir été obtenue avec des cellules générées selon une technologie non-destructrice d'embryon. Cependant, il doit pouvoir être démontré qu'elle peut être reproduite, à la date du dépôt, au moyen de telles cellules (si l'Examineur en doute, une objection sera soulevée, même si la demande a été déposée après le 10 janvier 2008). Cette démonstration ne doit toutefois pas nécessairement figurer dans la description de la demande.

Lorsqu'une telle objection est soulevée selon l'Article 53(a)CBE ou la Règle 28(c) CBE, il n'est toujours pas possible d'y remédier en ajoutant un disclaimer excluant l'utilisation destructrice d'un embryon humain. En effet, par la décision T1441/13, publiée le 9 septembre 2014, une Chambre de Recours de l'OEB a considéré qu'un tel disclaimer est inacceptable si, à la date « pertinente » de la demande (voir ci-dessous), toutes les méthodes connues pour produire des hESCs étaient destructrices d'embryons. Dans ce cas, « l'objet restant » après l'introduction du disclaimer n'est pas réalisable à la date de la demande et donc est considéré comme insuffisamment décrit (ce qui est contraire aux exigences de la décision de la Grande Chambre de Recours G2/10). Par ailleurs, la Chambre de Recours ne se prononce pas sur les autres critères d'admissibilité d'un tel disclaimer (et notamment sur sa conformité avec l'Article 123(2)CBE, cf. point 13).

A.3. Les décisions T2221/10 et T1441/13 génèrent un doute quant à la « **date pertinente** » à considérer pour établir si l'invention pouvait être réalisée sans détruire d'embryon. Si la décision T2221/10 évoque - de manière générale - la « date pertinente de la demande », la décision T1441/13 suggère quant à elle qu'il s'agit de la date de

priorité de la demande (cf. point 10). Si tel est le cas, les demandes déposées après le 10 janvier 2008 mais revendiquant la priorité d'une demande antérieure à cette date, devraient être rejetées au titre de l'Article 53(a)CBE. En outre, ces demandes pourraient se voir refuser le bénéfice de leur revendication de priorité puisque, à cette date, aucun mode de réalisation brevetable de l'invention n'était réalisable.

A.4. A l'instar des lignées d'hESCs, d'autres cellules souches pluripotentes humaines pourraient à l'avenir être considérées brevetables. Il s'agit des cellules pluripotentes obtenues à partir des « parthénotes » humains, ovules non fécondés qui, par voie de parthénogénèse, ont été induits à se diviser et à se développer. Ces ovocytes contiennent de l'ADN maternel mais sont dépourvus d'ADN paternel, de sorte qu'ils ne sont pas en mesure, en l'absence d'autres manipulations génétiques, de se développer en être humain.

Dans sa décision du 18 octobre 2011¹, la CJUE avait défini le terme « embryon » de façon large comme désignant « *toute cellule de nature à déclencher le processus de développement de l'être humain* », y compris « *un ovule humain non fécondé qui, par voie de parthénogénèse, a été induit à se diviser et à se développer* », soit, en d'autres termes, un parthénote. Par suite, les inventions impliquant la destruction des parthénotes ou des cellules obtenues en les détruisant, avaient été systématiquement rejetées par l'OEB au titre de l'Article 53(a)CBE.

La CJUE a cependant récemment révisé cette définition de l'« embryon ». Saisie par la Haute Cour de Justice du Royaume-Uni au sujet d'une demande de la société International Stem Cell Corporation (ISCO), la CJUE a considéré, le 18 décembre 2014², que, pour être qualifié d'« embryon humain », un organisme doit nécessairement disposer de la « *capacité intrinsèque à se développer en être humain* ». En conséquence, un parthénote ne constitue pas un « embryon humain », dans la mesure où (et tant qu') il ne dispose pas de cette « *capacité intrinsèque à se développer en un être humain* ».

Bien que l'OEB n'ait pas l'obligation d'adopter cette définition, nous anticipons que, grâce à ce revirement de jurisprudence au niveau de l'Union Européenne, il devrait être plus

¹ Arrêt *Brüstle vs Greenpeace*, C-34/10, 18 octobre 2011, cf. notre article du 14 février 2012

² Arrêt *ISCO vs Comptroller General of Patents*, C-364/13, 18 décembre 2014

facile à l'avenir de protéger, en Europe, des technologies utilisant des parthénotes humains, y compris celles impliquant leur destruction.

B. Brevetabilité des cellules souches embryonnaires humaines aux Etat-Unis

B.1. Jusqu'en 2012, l'Office Américain des Brevets (USPTO) accordait des brevets protégeant des cellules pluripotentes humaines, et en particulier des lignées d'hESCs (cf. brevet US 7,029,913 de la fondation WARF, délivré en 2006).

Cependant, les récentes décisions de la Cour Suprême (*Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics Inc*, 2013 et *Mayo Collaborative Services v. Prometheus Laboratoris, Inc*, 2012³) ont remis en cause la brevetabilité des « produits de la nature », et notamment des cellules telles les cellules souches embryonnaires.

Les dernières Directives émises le 16 décembre 2014 par l'USPTO (*2014 Interim Guidance on patent subject-matter eligibility*) sont très claires à ce sujet: une revendication couvrant une « cellule cardiaque humaine isolée, faite par l'homme » n'est pas « *patent-eligible* » au sens de l'Article 35 U.S.C. § 101 (cf. exemple 9). En effet, ce n'est pas parce qu'une cellule est « isolée » de son environnement naturel ou « faite par l'homme » qu'elle diffère de celles existant dans la nature. Une cellule ne pourra être considérée brevetable que si elle diffère de « manière significative » des cellules naturelles. Cette différence peut être structurelle, fonctionnelle ou autre.

B.2. Or, force est de constater que l'intérêt des cellules souches embryonnaires réside justement dans le fait qu'elles ont les mêmes propriétés que les cellules souches « naturelles » (dans le cas contraire, elles auraient beaucoup moins de potentiel, tant pour la recherche que sur le plan médical).

L'ajout d'un plasmide, d'un marqueur, ou d'un gène non-naturel dans des hESC serait-il suffisant pour rendre ces cellules éligibles à une protection par brevet, même si ces éléments exogènes n'en modifient ni la fonction ni le comportement?

Si les cellules pluripotentes induites (iPS) sont généralement obtenues au moyen de constructions génétiques non naturelles, l'établissement de lignées d'hESC implique

³ Voir nos articles des 1^{er} juillet 2013 et 25 juin 2014 respectivement

principalement l'isolement de cellules embryonnaires et leur mise en culture dans un milieu particulier. Or, si aucune modification génétique n'est requise lors de la production des hESC, comment les différencier des cellules souches « naturelles » ? Est-ce qu'une composition d'hESC, contenant un grand nombre de cellules, est éligible à une protection par brevet, dans la mesure où il est impossible qu'une composition contenant un tel nombre de cellules au même stade (précoce) de différenciation existe « naturellement » ?

Il est aujourd'hui difficile d'identifier des caractéristiques qui affecteraient suffisamment la structure ou la fonction des hESCs pour constituer une « différence notable » au sens des Directives de l'USPTO, sans modifier leur intérêt thérapeutique. Il sera utile d'évaluer, d'ici quelques mois, comment les Examineurs de l'USPTO apprécient cette « différence » dans ce domaine technique bien particulier.



Nous restons à votre disposition pour vous fournir toute information complémentaire à ce sujet et vous conseiller, au cas par cas, la stratégie la plus adaptée à votre situation. N'hésitez pas à contacter les personnes qui sont vos interlocuteurs habituels chez REGIMBEAU.

Gabrielle FAURE-ANDRE (faure-andre@regimbeau.eu)

Conseil en Propriété Industrielle

Mandataire en Brevets Européens

- A propos de REGIMBEAU :

REGIMBEAU, Conseil en Propriété Industrielle, accompagne depuis plus de 80 ans les entreprises et les porteurs de projets des secteurs privés et publics, pour la protection, la valorisation et la défense de leurs innovations (brevets, marques, dessins et modèles). Quinze associés animent une équipe de 200 personnes, dont les compétences s'exercent dans tous les aspects stratégiques de la propriété industrielle: veille technologique, contrats de licence, audit de portefeuilles de PI, négociations dans le cadre de partenariat, acquisition des droits, contentieux. L'expertise de REGIMBEAU (présent à Paris, Rennes, Lyon, Grenoble, Montpellier, Toulouse, Caen et Munich) permet de répondre à des logiques stratégiques internationales, tout en préservant des relations personnalisées de très haute qualité avec ses clients.