

L'APPROPRIATION DES ANIMAUX GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS PAR LE BREVET

La protection de l'animal génétiquement modifié par le brevet a été, et reste encore, une question très discutée, tant sur le plan juridique qu'éthique. Il s'agit ici de présenter quelques éléments clefs du débat, en particulier dans le domaine de la recherche scientifique.

1. Du gène à la protéine, définition des mots clefs :

L'**ADN**, ou Acide désoxyribonucléique contient l'ensemble des informations nécessaires au bon fonctionnement de notre organisme. Chaque cellule de notre corps (à l'exception des gamètes) contient dans son noyau deux copies de cette information, le **génome**. Cette information est codée à la manière des 0 et 1 d'un programme informatique par quatre bases azotées, la Thymine, l'Uracile, l'Adénosine et la Thymine, (A, T, C et G). Ces bases vont former deux chaînes d'ADN, reliées entre elles par des ponts, les bases A se liant aux bases T et les base C aux G. Ces ponts vont permettre à l'ADN de se structurer en double hélice.

C'est la succession des bases qui va constituer l'information ou **code génétique**. L'ADN est une molécule d'une très grande complexité, et on considère que le génome humain est constitué d'environ 3,2 milliards de paires de bases. Il est extrêmement compacté, ainsi l'ADN contenu dans une seule cellule mesure approximativement 3 mètres de long une fois déroulé. Il existe environ 22000 gènes aujourd'hui connus chez l'homme.

Le génome reste confiné dans le noyau de la cellule. Le maintien de l'intégrité de notre génome est d'une grande importance, et il existe un certain nombre de systèmes de réparation qui garantissent celle-ci. L'information contenue dans un gène va être transférée vers l'extérieur de la cellule par l'intermédiaire de l'**ARN messenger (ARNm)**, molécule beaucoup plus petite que l'ADN). La production d'ARNm à partir de l'ADN s'appelle la transcription et elle est sous le contrôle d'un **promoteur** (séquence régulatrice ne codant pas pour un gène), qui va initier ou bloquer la transcription du gène cible.

L'ARNm va permettre de synthétiser **les protéines**, par l'action des ribosomes, cette étape s'appelant la **traduction**. Les protéines jouent un rôle extrêmement important dans les cellules, et sont impliquées dans quasiment toutes les fonctions de l'organisme.

La stabilité de notre ADN est indispensable à la survie de nos cellules, et il existe plusieurs milliers de maladies, dites génétiques, dues à la **mutation** d'un ou plusieurs gènes. La mutation d'un gène est une **modification de sa séquence**, qui peut avoir une influence sur des caractéristiques extérieures de l'organisme, c'est-à-dire sur son **phénotype**. Par exemple, la mucoviscidose (dont le phénotype est un mucus trop épais chez la personne atteinte) est provoquée par la mutation du gène codant pour la protéine CFTR, qui régule le transport du chlore à travers la membrane de la cellule. Un autre exemple est la mutation du gène codant pour BRCA1, protéine impliquée dans la réparation des dommages de l'ADN. La mutation de ce gène peut induire certains cancers du sein.

Nous avons défini les mots clefs « gènes » et « protéines ». Intéressons nous maintenant à l'animal génétiquement modifié.

2. Comment créer un animal génétiquement modifié ? :

Un animal génétiquement modifié est un animal dont on a modifié l'identité génétique. Ces modifications peuvent ne pas avoir d'effet sur le phénotype (mutation silencieuse), avoir un effet immédiat ou différé, etc. Lorsqu'on introduit un gène étranger, ou transgène, dans une cellule de l'animal, on va parler de **transgénèse**.

Il existe plusieurs approches afin de créer un animal génétiquement modifié. L'une d'elle consiste à micro-injecter dans des cellules souches embryonnaires un transgène. Ce transgène va être introduit dans l'ADN cellulaire par l'intermédiaire d'une **recombinaison homologue**, c'est-à-dire par un échange de segments similaires entre l'ADN de la cellule et le transgène (Cf Figure 1). Lorsque l'on introduit un gène non muté, par exemple pour apporter une nouvelle fonction, on parle de **KnockIn (KI)**. Lorsque l'on supprime tout ou partie d'un gène, on parle de **délétion**. Quand on insère une modification dans sa séquence (introduction d'une mutation) pour le rendre inopérant, on parle alors de **KnockOut (KO)**. Après avoir sélectionné les cellules où le transgène a bien été intégré, on micro-injecte ces cellules dans un blastocyte (amas de cellules embryonnaire). Le blastocyte est ensuite introduit dans un animal « porteur ». Lorsque les animaux génétiquement modifiés, ou animaux transgéniques, naissent, on sélectionne ceux ayant bien intégré le transgène.

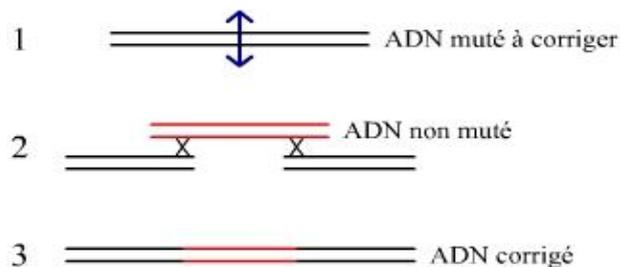


Figure 1 : La recombinaison homologue.

Un des autres outils essentiels de la création d'un animal génétiquement modifié est le **vecteur**, qui va permettre d'introduire de manière stable le transgène dans la cellule. Ce vecteur peut être un vecteur viral, en particulier un rétrovirus comme le VIH. Ce dernier a en effet la particularité d'introduire son propre génome dans les cellules afin d'utiliser la machinerie cellulaire pour se répliquer. Le génie génétique utilise donc ces vecteurs viraux pour permettre d'introduire non pas le génome viral mais notre transgène.

Autre outil important, les systèmes inductibles. Certains KO (Cf infra) s'avèrent complexes à mettre en place chez un animal car, par exemple, le gène visé peut être indispensable au développement embryonnaire, ou diminuer de manière trop importante la durée de vie de l'animal. Pour contourner ce problème, la séquence du gène que l'on souhaite supprimer est d'abord introduite dans le génome, à la place du gène « naturel ». Ce transgène est encadré par deux séquences cibles d'une enzyme appelée **recombinase**. Tout au long de la croissance de l'organisme, le gène va jouer son rôle. Puis quand on le souhaite, on introduit la recombinase dans l'animal. L'enzyme, tel un « ciseau moléculaire » va venir exciser le gène présent entre les deux séquences cibles de l'enzyme. L'un de ces systèmes le plus connu est Cre-lox. Un système plus sophistiqué

consiste à introduire dans les cellules le gène codant pour la recombinaison, la transcription de ce gène sera sous le contrôle d'un promoteur (Cf infra) spécifique d'un tissu (par exemple du tissu cardiaque). Ainsi la recombinaison n'est produite que dans les cellules cardiaques, et ne va fonctionner (en clivant le gène cible) que dans les cellules cardiaques¹.

Il faut garder à l'esprit que la création d'un animal génétiquement modifié va être longue et complexe. Très peu de cellules vont intégrer le transgène lors de la première étape, certaines intégrations non spécifiques peuvent avoir de lourdes conséquences (tumeur). Certaines mutations vont s'avérer délétères pour l'animal et l'animal, etc... Ce point sera d'importance dans l'intérêt du dépôt d'une demande de brevet, comme nous le verrons plus loin.

Nous avons présenté les différents moyens d'obtenir un animal transgénique, par des étapes longues et coûteuses. Mais comment protéger l'animal ainsi créé afin de rentabiliser l'investissement consenti.

3. La brevetabilité du gène :

Le brevet est un titre de propriété qui confère au créateur d'une invention le droit d'empêcher tout tiers d'exploiter cette invention sans son accord. Il n'existe pas dans les textes de définitions précises de ce qu'est une invention. Il s'agit plutôt de définitions négatives, indiquant de manière non exhaustive ce qui n'est pas une invention. Ainsi le premier point de l'article L611-10 indique que l'invention n'est pas la simple découverte d'un élément préexistant dans notre environnement. Or un gène existe sans besoin de l'intervention de l'homme, sa séquence est présente dans chacune des cellules de notre organisme. Le gène est-il alors une invention au sens des textes ?

Le législateur a répondu par l'affirmative dans le cadre d'une harmonisation communautaire (et par différentes décisions de jurisprudence), en considérant que le fait d'identifier le rôle d'un gène, de le purifier et de le multiplier par les procédés du génie génétique va conférer un effet technique qui le distingue d'une simple découverte. Autrement dit la caractérisation du gène par des paramètres précis (structure, fonction, utilité) va permettre de le rendre brevetable². Cette définition est issue de la Directive communautaire relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques (98/44/CE) appelée également « Directive Biotechnologie ». Ainsi la directive indique :

*« Bien 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 peuvent constituer des inventions brevetables [...]*

*[...] un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, qui est **susceptible d'application industrielle**, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, **même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel**.*

¹ Nedjma Ameziadane, Marc Bogard, Jérôme Lamoril ; Principe de biologie moléculaire en biologie clinique, 2006, Elsevier.

² Hélène Goumon-Prat ; Droit de la propriété industrielle, 2009, LexisNexis.

Un tel élément n'est pas exclu a priori de la brevetabilité puisqu'il est, par exemple, le résultat de procédés techniques l'ayant identifié, purifié, caractérisé et multiplié en dehors du corps humain, techniques que seul l'être humain est capable de mettre en œuvre et que la nature est incapable d'accomplir par elle-même. »

Cette directive européenne est transcrite en droit français par la loi n°2004-1338 du 8 décembre 2004. Ainsi, l'article L611-10 du code de la propriété intellectuelle (CPI) indique que les inventions constituées de matières biologiques (c'est-à-dire contenant des informations génétiques, où l'information génétique elle-même) ou un procédé permettant de produire, de traiter et d'utiliser cette matière biologique sont brevetable.

Le gène est donc protégeable en tant que tel auprès de l'office Européen des brevets, ainsi que son utilisation pour diverses applications (thérapeutique, biotechnologique, etc...). Mais néanmoins le législateur a prévu un certain nombre d'exclusion du domaine de la brevetabilité, telle que le corps humain aux différents stades de son développement. Il s'agit par exemple d'empêcher la délivrance d'une demande de brevet portant sur des procédés de clonage ou sur l'embryon humain. On retrouve cette exclusion dans l'article L611-18 du CPI.

Un exemple concret de cette exclusion est la brevetabilité d'invention impliquant des **cellules souches embryonnaires humaines** ou **cellule ES**, c'est-à-dire des cellules de l'embryon qui vont pouvoir se transformer au cours du développement en différents types cellulaires (cellules cardiaques, nerveuses, etc...). Il s'agit bien là, en reprenant l'article L611-18, d'une cellule humaine à un stade précoce de son développement. De plus, au travers des différentes décisions rendues par l'OEB, cette exception va plus loin en interdisant la protection d'invention mise au point en utilisant ces cellules ES. En effet, l'OEB considère que dans la plupart des cas, l'obtention des cellules ES a nécessité la destruction d'un embryon humain, et donc qu'une invention impliquant l'utilisation de ces cellules souches sera exclue de la brevetabilité³. Sont également exclu les inventions dont l'exploitation serait contraire à la dignité humaine, à l'ordre public et aux bonnes mœurs. Un exemple concret de ce type d'exclusion sera présenté au chapitre suivant.

Strasbourg possède plusieurs laboratoires et unités de recherche de pointe en biologie moléculaire et biotechnologie, pour lesquels nous sommes amenées à déposer régulièrement des demandes de brevet portant sur des gènes, des protéines, etc... Il s'agit souvent de l'utilisation de gènes pour des applications thérapeutiques. Par exemple dans le cadre du traitement d'une maladie X due à la mutation d'un gène A qui rend ce dernier inefficace. Ainsi, nous déposons une demande de brevet revendiquant la séquence de ce gène A, mais également l'utilisation de cette séquence pour le traitement de la maladie X, le vecteur contenant cette séquence A, etc... Nous avons également déposé plusieurs demandes de brevet basées sur les SiRNA (de petites séquences proches des ARNm) qui vont venir bloquer la traduction du gène en protéine et donc bloquer l'activité néfaste d'un gène muté. Un autre exemple concerne une demande de brevet portant sur un nouveau gène « suicide », c'est-à-dire un gène dont l'expression provoque la mort de la cellule où il est introduit. L'objectif étant que ce gène ne pénètre ou ne s'exprime que dans les cellules cancéreuses, afin de pouvoir les détruire de manière ciblé. Enfin, le dernier exemple est le dépôt d'une demande de

³ http://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/f/g_ii_5_3.htm

brevet permettant la détection d'une maladie respiratoire, la BPCO (Bronchopneumopathie chronique obstructive), par la détection de l'expression du gène GPR15 chez le patient⁴.

Nous sommes cependant confrontés depuis quelques années à des modifications importantes du droit américain des brevets. En effet à la suite de deux affaires retentissantes, il n'est maintenant plus possible de protéger un gène ou une protéine en tant que tel, ainsi qu'une méthode de diagnostic basée sur la détection d'une protéine ou sur la mesure de l'expression d'un gène. Dans les affaires Mayo v. Prometheus⁵ et Myriad⁶ les juges américains ont considéré que les séquences d'acides nucléiques isolées sont des « produits de la nature » et que par conséquent ils ne sont pas brevetables. De la même manière, il considère qu'une méthode de diagnostic est basée sur l'observation et la mesure de « lois de la nature, des phénomènes naturels [...] », non brevetable également. Ces décisions, qui répondent aux polémiques soulevées par la « brevetabilité du vivant », compliquent le développement de nombreuses sociétés du domaine de la biotechnologie, et plus généralement des acteurs du domaine (dont les Universités et les centres de recherche publics).

En conclusion, il est donc possible de déposer une demande de brevet sur un gène. Quant est-il des animaux génétiquement modifiés ?

4. La protection du modèle animal :

L'article L611-10 du CPI nous indique qu'un gène, ou un produit contenant ce gène est brevetable. Mais un animal que l'on a modifié par manipulation génétique est-il brevetable ? La convention sur le brevet Européen (1973) exclut clairement la protection des races animales par le brevet, de même que la loi française dans l'article L611-19. Cependant dans les années 80 et 90, avec le développement des techniques de thérapie génique, les offices et les juges se sont penchés sur la brevetabilité de l'animal génétiquement modifié. Les Etats-Unis, par l'intermédiaire de la décision Allen ont les premiers permis la délivrance d'un brevet sur un animal transgénique⁷. En Europe c'est le cas de la souris Harvard (Souris Oncogène, c'est-à-dire modifiée génétiquement pour développer des tumeurs cancéreuses⁸) qui va permettre de clarifier la brevetabilité de l'animal génétiquement modifié. En effet, les examinateurs vont considérer que la demande de brevet revendique un **mammifère** génétiquement modifié, c'est-à-dire une « unité taxonomique de rang supérieur » à la race animale. L'exclusion de l'article L611-19 ne s'applique donc pas⁹.

Une problématique éthique a également été posée par l'animal transgénique. L'Office Européen des Brevets (OEB) s'est demandé dans quelle mesure une invention destinée à obtenir un animal développant naturellement des tumeurs, qui provoquent nécessairement des souffrances importantes, ne pourrait être exclue de la brevetabilité au titre de la contrariété à l'ordre public et aux bonnes mœurs. L'OEB a finalement validé la délivrance de la demande en mettant en avant les avantages de l'invention pour le développement de nouveaux traitements dans le cadre de la recherche contre le cancer. Ce point a été repris par la directive « biotechnologique » et transposé

⁴ WO2013113852

⁵ <http://www.pontet-allano.com/laffaire-prometheus-brevetabilite-des-methodes-de-diagnostic-aux-etats-unis-septembre-2012/>

⁶ http://www.wipo.int/wipo_magazine/fr/2013/04/article_0007.html

⁷ ALLEN 2, USPQ 2d 1425, 3 Avril 1987.

⁸ Via la mutation du gène BRCA1, gène suppresseur de tumeur.

⁹ Décision T19/90

dans l'article L611-19 du CPI, qui exclue de la brevetabilité les inventions provoquant chez l'animal des souffrances sans utilités médicales.

Il est à noter que l'article L611-19 mentionne que les inventions portant sur des animaux sont brevetables si la faisabilité technique de l'invention n'est pas limitée à une race animale particulière. Ainsi, la mutation du gène BRCA1 de la souris peut éventuellement être réalisée sur le gène BRCA1 du Rat ou du cochon. Il sera uniquement nécessaire d'adapter les outils à chaque race animale.

Nous venons de voir qu'il est donc possible de protéger un animal génétiquement modifié en tant que tel. Mais est-ce la seule façon de le protéger ?

Une autre possibilité est de protéger une méthode de transformation de l'identité génétique. C'est-à-dire un outil de biotechnologie qui va permettre d'introduire dans n'importe quel animal un gène d'intérêt, une mutation par exemple. Alors qu'une demande de brevet portant sur un animal génétiquement modifié ne protège que celui-ci, la protection d'une méthode de génie génétique va permettre de protéger tout animal dans lequel n'importe quel gène ou mutation a été introduit à l'aide de notre outil. En effet, l'article L-613-2 du CPI mentionne que si l'objet d'un brevet porte sur un procédé (une méthode), la protection conférée par le brevet s'étend aux produits directement obtenus par ce procédé. Nous verrons au chapitre suivant deux exemples de brevet, l'un protégeant un animal génétiquement modifié en tant que tel, et l'autre une méthode permettant de modifier l'identité génétique d'un animal.

Pour qu'une demande de brevet soit délivrée, il est nécessaire que l'invention réponde aux critères de la brevetabilité, c'est-à-dire que l'invention doit être nouvelle et inventive. Ces critères s'appliquent également aux animaux génétiquement modifiés (AGM).

Concernant la nouveauté, il est nécessaire que l'animal n'ait pas été rendu accessible au public par n'importe quels moyens où que ce soit. Dans le cadre du matériel génétique, il est nécessaire de garder à l'esprit que pour qu'il y ait une divulgation, il faut au moins que « la nature exacte de ce produit biochimique ait été clairement établie », c'est-à-dire par la réalisation d'un caryotype (obtention de la « carte d'identité » génétique de l'animal).

Concernant l'activité inventive, il s'agit de définir si pour un scientifique « moyen » (personne fictive appelé l'homme de l'art) il est évident de réaliser l'invention. Les directives de l'OEB¹⁰ nous indiquent que lorsque l'invention revendiquée a pour objet l'expression d'un ADN introduit dans un hôte, il est nécessaire d'évaluer la difficulté technique de la modification génétique et donc de déterminer si il y avait ou non une « espérance raisonnable » d'obtenir l'animal. Ces difficultés doivent être basées sur des caractéristiques techniques.

Enfin, un dernier point important pour pouvoir obtenir un brevet sur un animal GM est la suffisance de description. L'invention doit être suffisamment décrite pour qu'un scientifique du domaine puisse reproduire l'animal génétiquement modifié à partir du texte du brevet. Il est à noter que dans la décision T 19/90 (souris HARVARD), l'OEB indique qu'un exemple dans un mammifère (une souris oncogénique) suffit pour justifier de la suffisance de description pour une revendication couvrant tous les mammifères.

¹⁰ http://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/f/g_vii.htm

L'animal génétiquement modifié peut donc être protégé par une demande de brevet. Mais que couvre cette protection ? Comment peut-on exploiter et valoriser le travail réalisé pour créer l'animal GM ?

5. La protection par un brevet d'un animal génétiquement modifié :

Nous venons de voir que de nombreuses conditions sont à respecter afin d'obtenir un brevet sur un animal génétiquement modifié. Mais cette demande de brevet va, à son propriétaire, permettre de bénéficier d'un monopole sur l'invention pendant 20ans (sous réserve de payer les taxes chaque année dans les pays choisis). Il sera possible pendant cette période d'interdire à tout tiers de créer, d'utiliser ou de vendre l'animal GM sans autorisation, sous peine d'être considéré comme contrefacteur. L'autorisation d'exploiter pourra se négocier sous réserve du versement de redevances.

Dans le cas des animaux génétiquement modifiés, l'Article 8 Chap 1 de la directive « biotechnologique » (transposé dans l'article L613-2-3, alinéa 1) permet au titulaire du brevet d'interdire à son client auquel il a vendu l'animal, de le faire se reproduire. En effet, il est considéré qu'une demande de brevet couvrant une « matière autoreproductible » couvre également toute matière biologique dotée des propriétés de l'invention obtenue par reproduction ou différenciation. Cette disposition élargit donc la portée de la demande. Un exemple de brevet portant sur un animal génétiquement modifié issu d'un laboratoire Alsacien est le brevet WO 98/02534¹¹, « Animal transgénique non humain dans lequel l'expression de l'un au moins des gènes codant pour les récepteurs aux opiacés est modifiée ». Cette demande couvre l'animal lui-même et son utilisation pour la sélection de composés permettant de traiter la douleur.

Dans le cadre de la protection de la méthode d'obtention d'un animal génétiquement modifié, il est nécessaire de se reporter à l'article 8 Chap 2 de la directive « biotechnologique » (L613-2-3 alinéa 2). Il spécifie qu'un brevet portant sur un procédé permettant de produire de la matière biologique avec des caractéristiques spécifiques (un animal GM par exemple) s'étend à la matière biologique directement obtenue, ainsi qu'à toute reproduction de cette dernière. La revendication de procédé couvre donc de manière large tous les animaux obtenus par cette méthode, quelque soit le gène introduit ou supprimé. Ainsi, un tiers est donc contrefacteur par l'utilisation de la méthode elle-même ou si il possède un animal obtenu en contrefaisant la méthode ou si il fait reproduire l'animal et vend les animaux ainsi obtenus. Un exemple de brevet portant sur une méthode d'obtention d'animal génétiquement modifié issu d'un laboratoire Alsacien est le brevet WO 02/28175¹², « transgenic mouse for targeted recombination mediated by modified CRE-ER ». Il s'agit d'un système de recombinaison inductible similaire à ceux présentés dans le paragraphe 2. La demande de brevet couvre donc un Animal possédant les séquences CRE-ER dans son génome ainsi que la méthode d'obtention d'un animal génétiquement modifié à partir de cet outil.

¹¹

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=fr_EP&FT=D&date=19980122&CC=WO&NR=9802534A2&KC=A2

¹²

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=fr_EP&FT=D&date=20020411&CC=WO&NR=0228175A2&KC=A2

Comme indiqué, un brevet permet d'attaquer un éventuel contrefacteur devant les tribunaux, et d'obtenir des dommages et intérêt qui peuvent être très important. Un exemple de ce type d'action nous est donné par le cas GenOway Vs Collectis, TGI Paris (12/11/2009). Collectis a développé une méthode de génie génétique, protégée par plusieurs brevets. Cette méthode est utilisée par GenOway avec l'accord de Collectis et sous réserve du paiement de redevances. Collectis reproche à GenOway de vendre les Souris développés à l'aide de son outil, couvert par ces brevets, sans son autorisation. Collectis reproche également d'autoriser ses clients à reproduire les Souris, ces animaux étant également couverts par le brevet. Le tribunal valide les points soulevés par Collectis, ordonne l'euthanasie des souris contrefaisantes et condamne GenOway à payer des dommages et intérêts. La situation a très certainement fini par être réglé à l'amiable, comme souvent dans ce type d'action. Un communiqué de presse de début 2014 mentionne que GenOway et Collectis ont signé un accord stratégique¹³ pour l'exploitation de plusieurs technologies de génétique pour la réalisation de modèles animaux.

6. Les modèles animaux, éléments essentiels de la recherche biomédicale :

Nous nous intéressons ici, essentiellement à l'utilisation des animaux génétiquement modifiés dans la recherche scientifique, car c'est actuellement l'application la plus importante des animaux transgéniques. Ainsi, aucun animal génétiquement modifié n'est actuellement mis sur le marché en Europe, et très peu le sont dans le reste du monde. Des raisons éthiques, réglementaires et commerciales, ont empêché la commercialisation à grande échelle des animaux génétiquement modifiés.

A contrario, l'animal génétiquement modifié est devenu un élément indispensable de la recherche biomédicale et pharmaceutique. Il va ainsi permettre de mieux comprendre le rôle des gènes, en permettant par l'étude d'animaux mutés, d'étudier l'impact de cette modification sur l'animal. Ainsi le programme IMPC (International Mouse Phenotyping Consortium¹⁴) consiste à générer des mutants pour 5000 gènes murins et à décrire leurs caractéristiques fonctionnelles et les phénotypes associés. Des laboratoires Strasbourgeois sont impliqués. L'animal génétiquement modifié permet également de disposer de modèle de pathologie, en reproduisant par une mutation ou l'insertion d'un exogène une maladie que l'on souhaite traiter chez l'humain. Par exemple la souris Harvard, dont nous avons parlé précédemment est un modèle murin de cancer. Les modèles animaux (le plus souvent souris ou rat) peuvent reproduire un grand nombre d'atteintes, tel que désordres cardio-vasculaire, inflammation, diabète, maladie rare, etc... Un rôle très important des animaux transgéniques est de permettre de tester les nouvelles molécules thérapeutiques avant de lancer des essais cliniques sur les humains. Toutes les études de toxicité préliminaire (appelé étude préclinique) sont réalisées sur des animaux, souvent des animaux génétiquement modifiés. Enfin, certains animaux génétiquement modifiés ont été créés pour permettre la production de composés thérapeutiques, par exemple la production d'anticorps humains par des animaux génétiquement modifiés.

Le marché de l'animal génétiquement modifié pour la recherche scientifique et pharmaceutique est en plein essor et concerne un grand nombre de laboratoires et de structures

¹³ <http://www.collectis.com/fr/content/collectis-concede-genoway-une-sous-licence-exclusive-sur-sa-technologie-de-recombinaison-0>

¹⁴ <http://www.mousephenotype.org/>

académique, tel que l'Institut Clinique de la Souris (ICS) localisé sur le campus d'Illkirch¹⁵, structure de pointe fondée en 2002 par le professeur Pierre Chambon et dédiée à la création d'animaux génétiquement modifiés et à la validation de modèles animaux (plus de 200 animaux GM générés par an). Il existe également un certain nombre d'industriels dans le domaine, tel que l'Américain Charles Rivers¹⁶ (8000 employés à travers le monde) spécialiste des modèles animaux, qui propose des animaux génétiquement modifiés. Autre exemple en France, GenOway, société dédiée à la création « à façon » de modèles animaux, a présenté un chiffre d'affaire de 7,70 millions d'euros pour l'année 2013.

Un exemple de contrat qui peut être conclu entre un partenaire académique et un industriel, concerne la génération et le transfert d'une cinquantaine d'animaux modèles de cancer. Cette prestation aura été facturée environ 70000euros. Les chiffres peuvent être encore plus élevés lorsqu'il s'agit de modèles animaux complexes à mettre en place.

7. Questionnement sur la protection par le brevet des animaux génétiquement modifiés :

L'objectif du dépôt d'une demande de brevet est d'empêcher à un tiers d'exploiter l'invention sans notre consentement. Cette protection, qui implique un coût important, est-elle optimale au vu des spécificités du domaine ? Il nous est permis d'en douter. Voyons cela plus en détail.

Premier élément, le droit des brevets a prévu une exception au monopole du breveté dans le cadre de la recherche scientifique. En effet, l'utilisation et la reproduction d'un animal génétiquement modifié pour une finalité expérimentale est possible. Tant que l'animal n'est pas commercialisé, il ne rentre pas dans le scope du brevet. Or, parmi les plus gros utilisateurs se trouvent justement les laboratoires de recherche académique.

Un autre élément provient de la difficulté de détecter la contrefaçon de l'animal. La réalisation d'une veille efficace par le titulaire de la demande représente une complexité et un coup important car elle nécessite de déterminer l'identité génétique (caryotypage) de chacun des animaux pour lequel on soupçonne une contrefaçon.

Le point clef sur l'intérêt de la protection du modèle animal par le brevet provient de la difficulté intrinsèque de la technologie. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la création d'un animal présentant une modification génétique de manière stable va être longue et complexe. Elle nécessite un savoir-faire à la fois dans les techniques du génie biologique, mais également dans l'élevage et les soins à apporter aux animaux, avec toutes les spécificités que peuvent engendrer les modifications génétiques chez les animaux (modification du métabolisme, de la durée de vie, etc...). En lien avec cette complexité, le coût en temps et en matériel qu'implique la mise au point d'un modèle animal représente un frein important et incite plutôt les laboratoires et les entreprises à se tourner vers des plateformes dédiées qui proposent à la vente ou au transfert gratuit (pratique courante entre partenaires académiques) des modèles animaux. Cette « barrière » technologique entraîne une baisse de l'intérêt pour le dépôt d'une demande de brevet. En effet, la protection est finalement intrinsèque et ne justifie pas un investissement onéreux dans des voies de protection.

¹⁵ <http://www.ics-mci.fr/en/>

¹⁶ <http://www.criver.com/products-services/basic-research/transgenic-colony-services>

Enfin, la plupart des modèles, notamment dans le cadre de maladie génétique rare, vont intéresser une poignée d'acteur du domaine. Les retours financiers seront donc plutôt limités sur ces marchés de niches et le ratio entre le coût élevé du brevet et le risque faible de contrefaçon nous pousse la plupart du temps à ne pas protéger les modèles animaux par le dépôt de demandes de brevet.

Un certain nombre d'outils juridiques sont utilisés pour encadrer la commercialisation et sécuriser les droits de propriété intellectuelle sur l'animal GM. Dans la plupart des transferts de nature académique, les deux partenaires vont signer un accord de transfert de matériel ou MTA. Ce document contractuel mentionne en particulier la propriété des résultats qui seront issu de l'utilisation du modèle animal. Ce document règlemente l'utilisation de l'animal par le partenaire qui le reçoit, en stipulant par exemple l'interdiction de sa commercialisation ou de son transfert, l'autorisation ou l'interdiction de sa reproduction, et la possibilité ou non que le partenaire y apporte des modifications via de nouvelles mutations par exemple. Sont également mentionnés les conditions de confidentialité, qui sont d'importance dans le cadre d'un éventuel dépôt de brevet. Dans le cadre d'un transfert vers un industriel, avec notamment des conditions de rémunération plus complexe, (par exemple des redevances dans le cadre de l'exploitation de l'animal par l'industriel), c'est un contrat de licence sur l'animal génétiquement modifié qui va être mis en place. Cela va permettre, en absence du dépôt d'une demande de brevet, de protéger les droits de propriété sur l'animal GM.

En conclusion il est clair que l'animal génétiquement modifié est, et restera encore pour de longues années, un élément d'une importance cruciale pour le développement et la mise au point de nouvelles thérapies. Mais dans ce domaine très particulier de la recherche biomédicale, la valorisation de l'animal génétiquement modifié n'implique pas la plupart du temps de dépôt de brevet.