



AVIS DU GROUPE EUROPÉEN D'ÉTHIQUE
DES SCIENCES ET DES NOUVELLES TECHNOLOGIES
AUPRÈS DE LA COMMISSION EUROPÉENNE

N° 16

Le 7 mai 2002

**LES ASPECTS ETHIQUES DE LA BREVETABILITE DES INVENTIONS
IMPLIQUANT DES CELLULES SOUCHES HUMAINES**

Référence : Avis requis par la Commission européenne le 18 octobre 2000
Rapporteurs : Linda Nielsen et Peter Whittaker

Le Groupe Européen d'Ethique des Sciences et des Nouvelles Technologies (GEE),

Vu la demande d'avis de M. Romano Prodi, Président de la Commission européenne, présentée au GEE en vertu de l'article 7 de la directive 98/44/CE du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, donnant pour mandat au Groupe européen d'éthique d'évaluer "tous les aspects éthiques liés à la biotechnologie";

Vu le traité sur l'Union européenne, tel que modifié par le traité d'Amsterdam, et notamment l'article 6 (ex-article F) des dispositions communes, relatif au respect des droits fondamentaux, l'article 95C (ex-article 100A) sur le rapprochement des législations, l'article 152 (ex-article 129) qui porte sur la santé publique, l'article 157 (ex-article 130) relatif à l'industrie et l'article 163 (ex-article 130 F) sur la recherche et le développement technologique;

Vu la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne du 28 septembre 2000, approuvée par le Conseil européen de Biarritz le 14 octobre 2000, et notamment son article 1^{er} intitulé "Dignité humaine", son article 3 intitulé "Droit à l'intégrité de la personne", faisant référence au principe du "consentement libre et éclairé" et interdisant "le clonage reproductif des êtres humains", ainsi que son article 13 affirmant la liberté de la recherche et son article 17 disposant que "la propriété intellectuelle est protégée";

Vu la Directive 98/44/CE du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques et notamment son article 5 relatif à la brevetabilité d'éléments isolés du corps humain, son article 6 concernant certaines inventions exclues de la brevetabilité et son article 7 précité mandatant le Groupe européen d'éthique (GEE) pour évaluer "tous les aspects éthiques liés à la biotechnologie";

Vu la proposition de règlement du Conseil sur le brevet communautaire, présentée par la Commission le 5 juillet 2000;

Vu le jugement de la Cour européenne de justice des Communautés Européennes du 9 octobre 2001 rejetant l'appel du royaume des Pays-Bas tendant à l'annulation de la directive 98/44/CE, ainsi que l'avis de l'avocat général du 14 juin 2001 concernant ce cas;

Vu la Convention sur le brevet européen, signée à Munich en 1973, instituant l'Office européen des Brevets, notamment l'article 52 disposant que les découvertes, ainsi que les méthodes chirurgicales, thérapeutiques ou diagnostiques appliquées au corps humain ou animal, ne sont pas considérées comme des inventions brevetables, et l'article 53, point a) concernant l'exclusion de la brevetabilité des inventions dont la publication ou la mise en oeuvre serait contraire à l'ordre public ou aux bonnes mœurs;

Vu le traité de Budapest de l'OMPI sur la reconnaissance internationale du dépôt des microorganismes aux fins de la procédure en matière de brevets du 28 avril 1977;

Vu l'accord sur les Aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC^{*}), qui figure en annexe à l'accord instituant l'Organisation mondiale du commerce, entré en vigueur le 1^{er} janvier 1995, et notamment l'article 27, paragraphe 2 concernant l'exclusion de la brevetabilité d'inventions dont l'exploitation commerciale serait contraire à "l'ordre public ou aux bonnes mœurs", et l'article 27, paragraphe 3 concernant l'exclusion de la brevetabilité des méthodes de diagnostic et de traitement thérapeutique et chirurgical;

Vu la Convention du Conseil de l'Europe sur les droits de l'homme et la biomédecine, signée à Oviedo le 4 avril 1997, et notamment son article 15 sur la liberté de la recherche, son article 18, paragraphe 2, interdisant la production d'embryons aux seules fins de la recherche, ainsi que son article 21 disposant que "*le corps humain et ses parties ne doivent pas être, en tant que tels, source de profit*";

Vu la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme adoptée par les Nations Unies le 11 décembre 1998, et notamment l'article 11, qui recommande l'interdiction du "*clonage d'êtres humains à des fins de reproduction*", et l'article 12, point b), proclamant que la liberté de recherche fait "*partie de la liberté de pensée*";

Vu les réglementations nationales relatives aux brevets et les avis exprimés par les instances éthiques sur la recherche sur les cellules souches et leur utilisation;

Vu l'avis N° 3 du GEE du 30.09.1993 sur la proposition de la Commission pour une directive du Conseil concernant la protection juridique des inventions biotechnologiques, l'avis N° 8 du 25.09.1996 sur la brevetabilité des inventions portant sur des éléments d'origine humaine, l'avis N° 12 du 23.11.1998 relatif à la recherche impliquant l'utilisation d'embryons humains dans le contexte du 5^{ème} Programme cadre de recherche et l'avis N° 15 du 14.11.2000 relatif à la recherche sur les cellules souches humaines et leur utilisation;

^{*} plus connu sous l'acronyme anglais TRIPS.

Vu la table ronde que le Groupe a organisée le 20 novembre 2001 à Bruxelles avec des membres du Parlement européen, des juristes, des philosophes, des scientifiques, des représentants du monde de l'industrie, de communautés religieuses, d'associations de malades et d'autres groupes d'intérêt, ainsi que des organisations internationales et européennes (Conseil de l'Europe, UNESCO, OMC, OMPI, OEB);

Vu les auditions d'experts tenues les 3 juillet, 4 septembre, 2 octobre, et 8 janvier 2001;

Vu les rapports que le Groupe a demandés au Professeur Daniel Kevles (département d'histoire, université de Yale) concernant l'«histoire du brevet aux États-Unis et l'étude en comparaison avec le Canada et l'Europe» (*A history of patenting life in the United States with comparative attention to Canada and Europe*) et au Professeur Geertrui Van Overwalle (Centre des droits de propriété intellectuelle, faculté de droit, université de Louvain) concernant l'«étude de la brevetabilité des inventions liées à la recherche sur les cellules souches humaines» (*Study on the patenting of inventions related to human stem cell research*);

Ayant entendu les rapporteurs Linda Nielsen et Peter Whittaker;

1. CONSIDÉRANT LES POINTS SUIVANTS:

CONTEXTE SCIENTIFIQUE

1.1. Caractéristiques des cellules souches

Les cellules souches sont des cellules présentes chez tous les vertébrés, y compris chez l'homme. Elles interviennent dans les processus du développement normal et de régénération ou de réparation des tissus endommagés.

Cette fonction est liée à leur capacité de se diviser en cellules tant identiques que différenciées en des types particuliers de cellules.

Du fait de ces propriétés, ces cellules souches apparaissent devoir faire l'objet d'applications dans le domaine du traitement de maladies dégénératives ou de séquelles de lésions traumatiques. D'autres applications potentielles de cultures de cellules souches humaines sont envisagées comme leur utilisation pour l'étude des processus fondamentaux du développement humain, ou pour des essais toxicologiques et la mise au point de médicaments. Les lignées de cellules souches animales -non humaines-, peuvent également être utilisées pour produire des animaux génétiquement modifiés. Enfin, il est possible de créer des lignées de cellules souches animales -non humaines-, génétiquement modifiées, également à des fins thérapeutiques pour l'homme.

1.2. Sources de cellules souches humaines

On peut distinguer différents types de cellules souches en fonction des sources à partir desquelles elles sont isolées. Il existe ainsi :

- **Les cellules souches de l'adulte** : des cellules souches progénitrices et multipotentes sont présentes chez les adultes. Les mammifères semblent compter une vingtaine de types principaux de cellules souches somatiques capables de régénérer les divers tissus. Toutefois ces cellules sont relativement difficiles à identifier et à isoler, et elles ne semblent pas avoir le même potentiel de développement que les cellules souches embryonnaires ou fœtales.
- **Les cellules souches d'origine fœtale** :
 - Les cellules souches hématopoïétiques peuvent être isolées à partir du sang du cordon ombilical;
 - Le tissu fœtal recueilli après interruption de grossesse peut servir à extraire des cellules souches multipotentes. Par exemple, on peut isoler des cellules souches neurales à partir du tissu neural fœtal puis les multiplier en culture, bien qu'elles aient une durée de vie limitée. Le tissu fœtal permet également d'obtenir des cellules germinales embryonnaires pluripotentes (cellules GE) isolées à partir des cellules germinales primitives du fœtus.

- **Les cellules souches d'origine embryonnaire** : les cellules souches embryonnaires pluripotentes (cellules SE) sont obtenues à partir d'embryons au stade de blastocyste. Ces embryons peuvent être créés par fécondation *in vitro* (FIV) ou par transfert d'un noyau adulte dans une cellule germinale ou un ovocyte énucléé(e) (transfert de noyau de cellule somatique ou TNCS).

On distingue:

- Les embryons issus d'une fécondation *in vitro*. Ce sont soit des embryons qui, créés à des fins de procréation, sont conservés en dehors de tout projet parental (embryons dits surnuméraires), soit des embryons qui ont été créés spécialement à des fins de recherche ou thérapeutiques. Ces embryons sont viables et pourraient conduire à une naissance s'ils étaient implantés dans un utérus;
 - Les embryons créés par une technique de clonage (par transfert du noyau d'une cellule somatique dans un ovocyte) ou par parthénogenèse (par stimulation d'un ovocyte pour déclencher la duplication du noyau de l'ovocyte, puis la division cellulaire). Étant donné l'existence d'un consensus en Europe pour interdire le clonage reproductif, ces embryons ne peuvent pas être implantés dans un utérus. On suppose que leur capacité à aboutir à une naissance est probablement très faible (dans le cas de l'embryon cloné) ou quasi nulle (pour ce qui concerne la parthénogenèse);
 - Il est également possible d'obtenir des cellules souches en injectant du cytoplasme de cellules souches ou d'ovocytes dans des cellules somatiques, ce qui les transforme en cellules souches (transfert ovoplasmique).
- **Autres méthodes** : de nouvelles techniques d'obtention des cellules souches pourraient voir le jour à l'avenir.

1.3 Cellule isolée et lignées de cellules souches

Il convient de distinguer :

- **les cellules souches fraîchement isolées** d'un organe ou d'un tissu, qui n'ont encore subi aucune modification et qui peuvent se multiplier pour donner des lignées de cellules souches;
- **les lignées de cellules souches non modifiées**, c'est-à-dire des lignées de cellules souches obtenues en culture à partir d'une cellule souche fraîchement prélevée sur un organe ou un tissu et n'ayant subi aucune modification. Lorsque les cellules souches sont issues d'un embryon, les lignées de cellules souches indifférenciées qui en dérivent sont pluripotentes;
- **les lignées de cellules souches modifiées**, c'est-à-dire des lignées de cellules obtenues en culture à partir de cellules souches ou de lignées de cellules souches, et ayant été modifiées soit par manipulation génétique, soit par un traitement entraînant une différenciation particulière des cellules.

CONTEXTE JURIDIQUE

A. CONTEXTE GÉNÉRAL

1.4. Quels sont les objectifs du droit des brevets ?

□ Le droit des brevets en général

Le droit des brevets vise à promouvoir l'innovation technologique et la dissémination de ses fruits. L'inventeur devient titulaire de droits exclusifs pour le contrôle de l'exploitation commerciale de son invention pendant plusieurs années et, en retour, il divulgue la description détaillée de son invention, mettant ainsi les nouvelles connaissances à la disposition de tous. Cette divulgation permet à d'autres (chercheurs, etc.) de tirer avantage des connaissances acquises.

□ La directive européenne

Le but initial de la directive européenne de 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques est de garantir une sécurité juridique dans ce domaine au sein de la Communauté européenne et d'aider les sociétés européennes de biotechnologie à promouvoir plus efficacement l'innovation et donc à attirer les investisseurs. La directive contient en outre des considérations éthiques prenant en compte des problèmes spécifiques. À cet égard, l'approche de l'Union européenne concernant les brevets en matière de biotechnologie diffère de celle des États-Unis dont la réglementation dans ce domaine ne se réfère pas explicitement à l'éthique.

1.5. Qu'est-ce qu'un brevet ?

Un brevet confère à son titulaire une protection, en général pour une durée de vingt ans, contre l'exploitation commerciale de l'invention par autrui. Un brevet ne confère ni un droit exclusif d'exploitation de l'invention, ni un droit de propriété, mais un titre permettant d'empêcher des tiers d'exploiter ou de réaliser l'invention. Si un tiers veut utiliser une invention protégée par un brevet, il doit obtenir une licence d'exploitation du titulaire du brevet.

L'octroi d'un brevet n'est pas une autorisation d'utilisation de l'invention. Comme mentionné dans le considérant 14 de la directive, *"un brevet d'invention n'autorise pas son titulaire à mettre l'invention en œuvre, mais se borne à lui conférer le droit d'interdire aux tiers de l'exploiter à des fins industrielles et commerciales"*. L'autorisation de commercialiser une invention ou de l'utiliser pour la recherche relève de réglementations autres que celle relative aux brevets.

1.6. Quel peut être le champ d'application d'un brevet ?

Une demande de brevet comporte une description de l'invention et une ou plusieurs revendications. La ou les revendication(s) constitue(nt) une partie importante du brevet, car elle(s) défini(ssen)t l'étendue des droits que le brevet accorde à son titulaire. La revendication définit ainsi ce que des tiers peuvent ou ne peuvent pas faire sans licence du titulaire du brevet. Une licence repose normalement sur le paiement d'un droit.

On distingue la revendication relative à un produit et la revendication relative à un procédé ou à une méthode:

- une **revendication relative à un produit** peut concerner une substance (comme un composé chimique) ou une composition de matière (comme une lignée cellulaire). La protection accordée par un tel brevet inclut le droit d'empêcher les tiers n'ayant pas l'accord du titulaire du brevet de produire, de vendre, d'utiliser ou d'importer ledit produit.
- une **revendication relative à un procédé** concerne les activités exercées par exemple sur du matériel biologique pour appliquer un procédé ou une méthode. La protection que confère un tel brevet inclut le droit d'empêcher les tiers n'ayant pas l'accord du titulaire d'utiliser le procédé et d'utiliser, de vendre ou d'importer le produit obtenu par ce procédé. La protection ne couvre pas le même produit qui aurait été obtenu par un autre moyen.

Ainsi, une revendication relative à un produit confère une protection plus étendue au titulaire du brevet et davantage de restrictions pour les utilisations ou les recherches ultérieures qu'une revendication concernant un procédé.

1.7. Qui délivre un brevet ?

Il existe des organismes de délivrance de brevets (offices nationaux des brevets) dans la plupart des pays (par exemple l'USPTO¹, l'INPI² pour la France). La protection de l'invention est limitée à l'État qui délivre le brevet et les conséquences juridiques du brevet sont réglées par les tribunaux nationaux.

En 1973, la convention sur le brevet européen a été signée à Munich, donnant naissance à l'Organisation européenne des brevets (OEB). A ce jour, 20 pays européens (dont les 15 États membres de l'Union européenne) y ont adhéré. Un brevet délivré par l'OEB peut être enregistré dans n'importe quel pays adhérant à la convention, évitant ainsi à l'inventeur de multiplier les demandes. L'OEB a récemment intégré dans sa pratique la directive européenne de 1998.

Les différends éventuels concernant un brevet relèvent de la seule compétence des tribunaux nationaux, lesquels peuvent adopter des positions divergentes concernant un même litige. C'est pourquoi la Commission européenne a proposé de créer "un brevet communautaire", qui serait délivré par l'OEB, et un tribunal communautaire centralisé, constitué dans le cadre de la Cour européenne de justice, pour régler les éventuels litiges. La proposition de la Commission est toujours en cours de discussion.

¹ USPTO : United States Patent and Trademark Office (office national des brevets des États-Unis).

² INPI : Institut National de la Propriété Industrielle.

1.8. Critères auxquels doit répondre un brevet

Dans tous les pays européens, un brevet peut être délivré sous réserve que les trois exigences suivantes soient toutes remplies:

- **Nouveauté.** L'invention doit représenter une avancée par rapport à ce qui est considéré comme étant "l'état de la technique" dans son domaine.
- **Activité inventive.** L'invention ne doit être évidente pour aucune personne connaissant bien le domaine concerné. Une simple découverte ne peut constituer une invention brevetable. L'une des principales difficultés concernant les brevets en matière de biotechnologie est de pouvoir faire la distinction entre une simple découverte qui n'est pas brevetable et une invention en tant que telle, qui est brevetable. Comme le souligne le GEE dans l'avis N° 8 du 25.09.1996 relatif à la brevetabilité des inventions impliquant des éléments d'origine humaine : *"La distinction traditionnelle entre découverte (non brevetable) et invention (brevetable) implique, dans le domaine de la biotechnologie, une dimension éthique particulière..."*.
- **Application industrielle.** L'invention doit être susceptible d'application industrielle. À cet égard, la médecine et l'agriculture sont considérées comme étant des "industries".

1.9. Les exclusions

□ Exclusions traditionnelles en Europe

En Europe, les brevets sont exclus si leur publication ou leur exploitation est contraire à l'ordre public ou aux bonnes mœurs. Le concept se réfère principalement au respect de la dignité humaine, qui est le fondement des droits de l'homme et qui est mentionné dans l'article 1^{er} de la Charte des droits fondamentaux. La convention de Munich fait référence à l'ordre public dans son article 53, point a), et la directive européenne de 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques renvoie à l'ordre public et aux bonnes mœurs dans son article 6.

Les méthodes diagnostiques, thérapeutiques et chirurgicales sont elles aussi traditionnellement exclues des brevets. Cette exclusion vise à préserver les échanges des connaissances médicales et du savoir-faire pour le bénéfice des patients. Elle ne concerne pas les dispositifs médicaux ou les médicaments.

□ Exclusions particulières

La directive européenne de 1998 précise ce qui est contraire à l'ordre public et aux bonnes mœurs dans le secteur de la biotechnologie ; en particulier, l'article 6 énonce que les inventions suivantes sont considérées comme n'étant pas brevetables:

- « - *les procédés de clonage des êtres humains;*
- *les procédés de modification de l'identité génétique germinale de l'être humain;*
- *les utilisations 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, ainsi que les animaux issus de tels procédés. »*

Il convient de noter, comme le souligne le considérant 38, que cette liste vise à *"donner aux juges et aux offices de brevets nationaux des orientations générales aux fins de l'interprétation de la référence à l'ordre public ou aux bonnes mœurs et qu'elle ne saurait bien entendu prétendre à l'exhaustivité"*.

1.10. Exemptions

En Europe, une exemption pour la recherche académique est traditionnellement mentionnée dans la plupart des législations nationales. Son objet est de permettre à des chercheurs de mener leurs travaux sans payer de droits de licence à l'inventeur, dès lors que cette recherche n'a pas de but commercial.

1.11 Licences obligatoires

Comme le prévoient la plupart des réglementations nationales et l'accord TRIPS mentionné plus haut, une licence obligatoire peut être accordée lorsque la protection par un brevet est contraire au bien commun.

1.12. Différences entre l'Europe et les États-Unis concernant le brevet en général

Il existe quatre différences majeures entre les droits européen et américain des brevets:

□ Priorité du premier inventeur ou du premier déposant

En Europe, toute divulgation ou toute demande antérieure déposée par un inventeur éteint tout droit à un brevet ultérieur.

Le système américain accorde le droit au brevet au premier inventeur. Après divulgation, l'inventeur dispose d'un certain laps de temps, appelé délai de grâce, pour revendiquer un brevet.

□ Exemption et exclusion

La législation américaine ne comporte aucune exemption en faveur de la recherche académique. Toutefois, en pratique, des accords sont souvent conclus entre le titulaire d'un brevet et des laboratoires de recherche pour limiter ou exonérer ces derniers de l'obligation de payer des droits si leur recherche n'a pas de but commercial.

Le droit américain ne prévoit pas davantage d'exclusions telles que celles concernant les méthodes de diagnostic et les traitements médicaux ou celles fondées sur l'éthique.

□ Critères de brevetabilité

Les critères à remplir pour l'obtention d'un brevet reçoivent traditionnellement une interprétation plus souple aux États-Unis. Ainsi une plus grande place y est laissée à l'interprétation juridique en vue de négociations après la délivrance du brevet.

Aux États-Unis, les critères de définition d'une invention sont plus larges. Notamment, il doit seulement être démontré que l'invention a une "utilité" et non pas qu'elle correspond à "des applications industrielles". Cette notion d'"utilité" est plus vague et plus large que celle « d'applications industrielles », prévalant en Europe, qui est plus spécifique.

□ **Opposition à un brevet**

Les conditions de l'opposition à un brevet diffèrent aux États-Unis et en Europe. Aux États-Unis, seuls les tiers pouvant justifier d'un intérêt à cette opposition peuvent l'attaquer devant un tribunal, ou le contester devant l'Office américain des Brevets. En Europe, c'est toute personne qui peut s'opposer à un brevet délivré par l'Office européen des brevets, directement auprès de l'OEB, puis éventuellement devant un tribunal.

Par ailleurs, l'obligation de traduire les demandes de brevets en différentes langues en Europe y génère des coûts nécessairement plus importants qu'aux États-Unis.

1.13. Brevets et transparence

L'inventeur est tenu de publier une description claire et complète de l'invention de façon à ce que l'homme de métier puisse la réaliser. Lorsqu'un brevet est délivré, les informations relatives au brevet sont mises à la disposition du public. Il existe des banques de données internationales très complètes et accessibles sur Internet. Parallèlement il existe des banques de données nationales sur les brevets et des banques de données bibliographiques répertoriant la littérature pertinente.

B. LE DÉPÔT DE BREVET POUR DES INVENTIONS BIOTECHNOLOGIQUES

1.14. Quand furent brevetées les premières inventions biotechnologiques ?

En 1980, la Cour suprême des États-Unis opéra un revirement de jurisprudence antérieure en autorisant la délivrance d'un brevet sur la matière vivante, il s'agissait en l'occurrence d'une bactérie capable de dégrader le pétrole (cas *Diamond v. Chakrabarty*). Auparavant, dans les années 70, d'autres inventions biotechnologiques avaient été brevetées. Il s'agissait alors de procédés, notamment des techniques de recombinaison de l'ADN.

Depuis 1980, le dépôt de brevet pour des inventions biotechnologiques sur la matière vivante est devenu pratique courante. Des milliers de brevets concernant par exemple des micro-organismes, des gènes, des lignées cellulaires, y compris des lignées de cellules humaines comme des lignées de cellules cancéreuses, ont d'ores et déjà été délivrés. Il y a donc moyen d'obtenir des brevets pour ce type d'inventions.

1.15. Quelles sont les spécificités de certaines inventions biotechnologiques?

Comme mentionné ci-dessus, la distinction entre invention et découverte est plus difficile à opérer dans le domaine de la biotechnologie que dans d'autres domaines. Par ailleurs, la description du produit breveté peut s'avérer aussi difficile. C'est le cas des micro-organismes pour lesquels on ne se contente pas de leur description ou de la définition de leurs applications industrielles, mais qu'il faut également déposer.

En effet, le traité de Budapest signé en 1977 et mis en œuvre par l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle prescrit le dépôt de tout nouveau micro-organisme auprès d'une institution de dépôt reconnue au niveau international. L'accès au micro-organisme est défini par la législation nationale du pays dans lequel se trouve l'institution de dépôt.

1.16. Brevets relatifs à des cellules souches

Dans le monde, plus de 2000 demandes de brevet ont été déposées pour des cellules souches humaines et non humaines, dont un quart concerne des cellules souches embryonnaires. La délivrance d'un brevet a été octroyée dans un tiers des cas pour l'ensemble des demandes, et dans un quart des demandes relatives à des cellules souches embryonnaires.

Tant aux États-Unis qu'en Europe, divers procédés relatifs à ces cellules ont fait l'objet d'une demande de brevet, notamment:

- des procédés d'isolement de cellules souches à partir d'embryons ou de tissus;
- des procédés d'enrichissement en cellules souches de mélanges de cellules;
- des procédés de culture de cellules souches;
- des procédés de modification génétique de cellules souches pour des applications particulières. (Par exemple, on peut modifier des cellules souches pour éviter le rejet après leur transplantation);
- des procédés d'induction de la différenciation de cellules souches selon des voies spécifiques. Il sera nécessaire d'induire la différenciation de cellules souches en culture pour obtenir des types cellulaires particuliers (par exemple cellules neurales, cellules de muscle cardiaque) pour des thérapies régénératrices spécifiques;
- des procédés d'induction de cellules souches adultes pour les soumettre à la "rérodifférenciation" ou la "transdifférenciation". (La rérodifférenciation consiste à induire une réversion des cellules souches adultes, ayant une capacité limitée de différenciation, vers la multipotentialité ou la pluripotentialité. La transdifférenciation est l'induction de la différenciation de cellules souches adultes en cellules d'un type tissulaire différent de celui normalement associé à ces cellules souches);

- des procédés de création d'embryons par transfert d'un noyau de cellule somatique dans un ovocyte énucléé (technique de clonage) pour la production de cellules souches. Ces méthodes peuvent permettre d'obtenir des cellules souches autologues ayant un risque de rejet réduit lors de transplantation;
- des procédés de création d'"embryons" non viables par parthénogenèse. Ces techniques, qui peuvent également être utilisées pour produire des cellules souches autologues, éviteraient la destruction d'embryons potentiellement viables pour l'isolement de cellules souches;
- des procédés de transformation de cellules somatiques directement en cellules souches, par exemple en leur injectant du cytoplasme de cellule souche ou d'ovocyte (transfert ovoplasmique).

Quant aux produits ayant fait l'objet d'une demande de brevet, il s'agit notamment:

- des cellules souches ;
- des lignées de cellules souches ;
- des cellules souches différenciées ;
- des cellules souches génétiquement modifiées.

1.17. La question de la brevetabilité des cellules souches embryonnaires humaines

Des cellules souches embryonnaires humaines ont été, à ce jour, isolées et mises en culture aux États-Unis, en Australie, en Inde, à Singapour, en Israël et en Suède, et simplement mises en culture au Royaume-Uni. La question de la brevetabilité des cellules souches embryonnaires humaines au regard de la directive européenne de 1998 est actuellement débattue en Europe, alors même que des brevets sur de ce type de cellules ont déjà été accordés aux États-Unis.

Par exemple, un brevet américain a été délivré à la Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF), sur des cellules souches humaines pluripotentes obtenues à partir d'embryons surnuméraires créés pour les besoins de traitements contre l'infertilité. Ce brevet d'un champ d'application très large couvre à la fois la méthode du chercheur -James Thomson- qui a isolé ces cellules SE humaines et le produit constitué par les cinq lignées de cellules souches indifférenciées obtenues selon cette méthode. Ce brevet permet à la WARF de contrôler qui accède à ses cinq lignées de cellules souches et avec quels objectifs. La fondation a décidé d'accorder l'accès à ces cellules contre un prix modique aux chercheurs universitaires, et à des conditions négociables aux autres scientifiques. La société à but lucratif Geron qui a financé les recherches de James Thomson, s'est vue octroyer une licence par la WARF. Elle détient donc des droits exclusifs pour le développement, à des fins commerciales, de trois lignées de cellules souches spécifiques bien précises à partir des lignées isolées à l'université du Wisconsin.

CONTEXTE ÉTHIQUE

1.18. Aspects historiques de la brevetabilité

Le droit des brevets revêt une dimension éthique depuis son origine à la fin du XVIII^e siècle. Dès cette époque, le brevet était censé représenter un "contrat social" entre les inventeurs et la société. D'un côté, les inventeurs étaient assurés de pouvoir tirer des avantages financiers de leurs inventions, et de pouvoir ainsi partager avec les fabricants et industriels les profits liés à l'exploitation commerciale de celles-ci. D'un autre côté, les inventeurs se voyaient tenus de divulguer les informations relatives à leurs inventions pour le bien de la société. Le brevet réalisait ainsi un juste équilibre entre les différents intérêts en cause.

La préservation d'un juste équilibre entre les intérêts de l'inventeur et ceux de la société a une dimension éthique. Cela signifie que la portée d'un brevet doit être proportionnelle à l'étendue des applications industrielles effectivement décrites pour l'invention en question.

1.19. Aspects éthiques de la brevetabilité le domaine de la biotechnologie en général

La brevetabilité des inventions biotechnologiques, en particulier dans le secteur de la santé, a une dimension éthique particulière. La délivrance de brevets pour des inventions destinées à des fins thérapeutiques ou de diagnostic peut en effet influencer sur l'accès aux soins de santé. Des inquiétudes ont été exprimées concernant le brevet accordé par l'OEB à Myriad Genetics pour des tests diagnostiques du cancer du sein et de l'ovaire. Le brevet inclut les gènes BRCA1 et BRCA2. Il est à craindre que le monopole sur les tests ainsi créé va entraîner des prix déraisonnables, constituant un obstacle à l'accès aux tests. Des préoccupations identiques ont été exprimées concernant l'octroi d'un brevet à la société Chiron, relatif à un test combiné HIV - Hépatite C. Il est probable que des situations similaires peuvent apparaître dans le domaine des cellules souches. Alors que la brevetabilité vise à encourager la recherche, certains craignent que la multiplication des brevets sur les inventions biotechnologiques ne rende les coûts de recherche excessifs et n'entrave ainsi l'accès aux soins de santé. Par ailleurs, il faut remarquer que la description d'une invention ne suffit pas pour qu'un chercheur puisse la reproduire ou l'améliorer, et qu'il lui faut pouvoir accéder au matériel biologique même.

1.20. Aspects éthiques des brevets concernant des cellules souches humaines

La brevetabilité des cellules souches humaines soulève des questions éthiques spécifiques car elle met en cause des principes éthiques fondamentaux, notamment :

- **l'interdiction**, énoncée par l'article 3 de la Charte des droits fondamentaux, **de faire du corps humain et ses parties une source de profits**. Cette interdiction est fondée sur le principe de la non commercialisation du corps humain. Le don de cellules souches d'origine humaine (adultes, fœtales ou embryonnaires) ne doit pas donner lieu à une rémunération du donneur, à l'exception d'une compensation justifiée des contraintes subies.

- **Le principe de consentement libre et éclairé du donneur**, également énoncé par l'article 3 de la Charte des droits fondamentaux. Le considérant 26 de la directive européenne de 1998 relative aux brevets s'y réfère de la manière suivante: "*si une invention porte sur une matière biologique d'origine humaine ou utilise une telle matière, dans le cadre du dépôt d'une demande de brevet, la personne sur laquelle le prélèvement est effectué doit avoir eu l'occasion d'exprimer son consentement éclairé et libre à celui-ci, conformément au droit national*".

1.21. Aspects éthiques des brevets concernant des cellules souches embryonnaires humaines

Le Groupe est parfaitement conscient du fait que toutes les procédures concernant directement ou indirectement l'embryon humain sont controversées, dans la mesure où elles se fondent sur la conception qu'a chacun du moment où commence la vie humaine, et sur l'idée que chacun se fait de la protection -absolue ou relative à ses différents stades- à accorder à la vie humaine. Le Groupe est également conscient que la façon dont chacun comprend ce que cela signifie d'être un homme à une époque et dans une société données peut être influencée par les décisions politiques et juridiques sur ces questions éthiques.

La question de la dignité et du statut moral de l'embryon est naturellement très controversée dans une société pluraliste comme celle de l'Union européenne. Ceux qui s'opposent à la recherche sur l'embryon humain sont, *a fortiori*, opposés à toute brevetabilité dans ce domaine. Ceux même qui jugent acceptable d'un point de vue éthique la recherche sur l'embryon peuvent être réticents à l'idée de breveter les inventions qui en découlent, tandis que d'autres peuvent considérer cette brevetabilité acceptable, compte tenu notamment des bénéfices médicaux attendus.

Si l'utilisation industrielle ou commerciale d'embryons humains est exclue de la brevetabilité conformément à l'article 6 de la directive européenne de 1998 susmentionnée, cet article laisse ouverte la question de la brevetabilité de cellules obtenues à partir d'embryons ayant fait l'objet de dons. De plus, ledit article ne donne aucune définition de l'embryon concerné par cette exclusion. C'est ainsi que certains font valoir que des embryons non viables (qui ne peuvent conduire à une naissance) comme ceux créés par parthénogenèse ou par un transfert de noyau de cellule somatique (clonage), échappent à l'exclusion de la directive.

D'autres objections éthiques existent lorsque les méthodes brevetées nécessitent l'utilisation d'ovocytes humains. Dans ces cas, le risque existe de voir les femmes soumises à des pressions en vue de les inciter à donner leurs ovocytes.

Enfin, une interrogation éthique concerne le risque de voir s'instaurer un système de « double moralité », dont témoigne le manque de cohérence des positions adoptées par certains pays. Par exemple, le fait d'interdire comme contraire à l'éthique la recherche sur l'embryon en vue d'obtenir des cellules souches devrait en principe conduire à l'interdiction d'importer des cellules souches embryonnaires humaines que ce soit en vue de recherche ou en vue d'applications thérapeutiques ; or ce n'est pas toujours le cas.

2. AVIS :

2.1. CHAMP D'APPLICATION DE L'AVIS

Conformément à l'article 7 de la directive européenne de 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, *"le Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies de la Commission évalue tous les aspects éthiques liés à la biotechnologie"*.

Dans son avis n° 15 du 14.11.2000 sur les aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaines et leur utilisation, le Groupe a notamment recommandé:

- que la recherche sur l'embryon humain, lorsqu'elle est autorisée, soit placée sous le contrôle public strict d'une autorité centrale ;
- que des mesures soient prises pour empêcher la commercialisation d'embryons humains ou de tissus de fœtus morts ;
- que les pouvoirs publics veillent au respect des principes éthiques lors de l'importation de cellules souches humaines, lorsque celle-ci est autorisée.

Le présent avis traite uniquement des aspects éthiques de la brevetabilité des inventions sur les cellules souches humaines. Le Groupe est conscient du fait que les brevets soulèvent également de nombreuses et difficiles questions d'ordre économique et politique, mais il a jugé que sa mission lui commandait de concentrer son attention sur les aspects éthiques de la brevetabilité des cellules souches. Le développement rapide de la biotechnologie, et en particulier les promesses de la recherche sur les cellules souches, entraînent la nécessité de reconsidérer et de clarifier à la lumière de cette évolution certaines des questions éthiques qui ne pouvaient être envisagées au moment de l'élaboration de la directive européenne de 1998 dans l'état des connaissances de l'époque.

Le Groupe n'a pas retenu la possibilité d'interdire tout brevet relatif à des cellules souches ou des lignées de cellules souches, car cela aurait pour conséquence de ralentir considérablement la recherche dans ce domaine (sauf investissement public massif, très improbable). Aussi le Groupe est-il d'avis qu'une telle interdiction serait contraire à l'intérêt général (et à celui des patients en particulier). Le Groupe considère en outre que cette option irait à l'encontre des choix de l'UE exprimés dans la directive de 1998 sur la protection des inventions biotechnologiques.

Il est crucial de définir les conditions et les limites de la brevetabilité des cellules souches humaines au vu de considérations éthiques, ainsi que les moyens d'assurer l'évaluation éthique.

2.2. LE DILEMME ÉTHIQUE DE FOND

Le Groupe reconnaît l'importance des brevets comme moyen d'encourager l'innovation en accordant une compensation pécuniaire à l'inventeur en échange de la transparence et de la publication de ses résultats.

Cependant, il existe un dilemme éthique en ce sens que si, d'un côté, le brevet encourage le progrès scientifique pouvant servir à améliorer les soins de santé, d'un autre côté, il peut restreindre l'accès aux soins parce qu'il faut une licence pour l'utiliser et donc payer des droits au titulaire du brevet.

L'éthique implique par ailleurs d'assurer un juste équilibre entre les intérêts de l'inventeur et ceux de la société, ce qui veut dire garantir le respect des principes et des valeurs éthiques dans le contexte d'éventuels conflits d'intérêts entre les parties concernées, à savoir les patients et les associations de patients, les inventeurs et les autres chercheurs, les donateurs, l'industrie, les investisseurs, les professionnels de la santé et les organismes d'assurance sociale.

Afin de pouvoir définir des règles éthiques, il faut prendre en compte un certain nombre de problèmes, parmi lesquels:

- l'objet des brevets (méthode ou produit);
- les sources dont sont issues les cellules souches;
- les méthodes utilisées pour obtenir les cellules souches;
- la protection des donateurs de cellules;
- les conséquences socio-économiques possibles et les implications philosophiques du système de brevet tel qu'il est appliqué aux cellules souches (recherches ultérieures, accès aux soins).

2.3. OBJET DU BREVET

Le Groupe est d'avis que :

- Des cellules souches isolées, qui n'ont pas été modifiées, ne répondent pas, en tant que produits, aux exigences juridiques de la brevetabilité, notamment en ce qui concerne les critères d'applicabilité industrielle. De plus, de telles cellules isolées sont si proches du corps humain, du fœtus ou de l'embryon dont elles sont issues, que leur brevetabilité pourrait être assimilée à une forme de commercialisation du corps humain.
- De même, des lignées de cellules souches non modifiées peuvent-elles difficilement être considérées comme un produit brevetable. En effet, de telles lignées de cellules non modifiées ne comportent pas la description précise d'applications industrielles, mais un large éventail d'applications potentielles non susceptibles d'être décrites. C'est pourquoi des brevets sur de telles lignées de cellules souches non modifiées auraient un champ d'application trop étendu.
- Seules les lignées de cellules souches, qui ont été modifiées par des traitements *in vitro* ou génétiquement pour acquérir les caractéristiques nécessaires en vue d'applications industrielles précises, remplissent les conditions juridiques de la brevetabilité.

- Enfin, il n'y a pas d'obstacle éthique particulier à la brevetabilité de toute méthode impliquant des cellules souches humaines, quelle que soit leur source, à condition que ces méthodes répondent aux critères de brevetabilité (nouveauté, activité inventive et application industrielle).

2.4. SOURCES DE CELLULES SOUCHES

Les cellules souches humaines peuvent être des cellules adultes (obtenues à partir de donneurs vivants ou décédés), fœtales ou embryonnaires. Leur obtention soulève des questions éthiques différentes, selon leur source. Aussi le Groupe est-il d'avis que toute demande de brevet concernant des cellules souches humaines devrait en préciser la source.

Comme le Groupe l'a déjà souligné dans son avis N° 15 du 14.11.2000 sur les aspects éthiques de la recherche sur les cellules souches humaines, l'utilisation d'embryons humains pose de graves préoccupations éthiques, qui requièrent des précautions particulières. Ces préoccupations sont exprimées dans la directive européenne de 1998, qui dispose que les méthodes qui conduiraient à l'utilisation d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales sont contraires à l'ordre public et aux bonnes mœurs et ne sont donc pas brevetables.

Le Groupe adhère à l'application stricte du principe éthique de non commercialisation des embryons humains, dans la lignée du principe de non commercialisation du corps humain.

En revanche, pour le Groupe, la brevetabilité des inventions consistant en la transformation de cellules souches embryonnaires humaines non modifiées en lignées de cellules souches ayant subi une différenciation spécifique ou une modification génétique en vue d'usages spécifiques thérapeutiques ou autres, est acceptable du point de vue éthique, dès lors que les critères de brevetabilité et les principes éthiques susmentionnés sont respectés.

2.5. LA QUESTION DU CLONAGE

La directive européenne de 1998 interdit, dans son article 6, paragraphe 2, de breveter les *«procédés de clonage des êtres humains»*. Dans son considérant 41, elle définit le clonage comme *«tout procédé, y compris les techniques de scission des embryons, ayant pour but de créer un être humain qui aurait la même information génétique nucléaire qu'un autre être humain vivant ou décédé»*. Si cette disposition soulève la question de l'étendue de l'interdiction de breveter des procédés de clonage d'êtres humains, le Groupe note que la directive européenne de 1998 n'apporte pas d'éclaircissement au point de savoir si l'interdiction de breveter vaut uniquement pour le clonage reproductif ou si elle s'applique également au clonage en vue d'obtenir des cellules souches.

Le Groupe rappelle que :

- le procédé de création des embryons par transfert de noyau de cellule somatique est le même qu'il s'agisse du clonage reproductif ou du clonage en vue d'obtenir des cellules souches, seule la destinée des embryons clonés diffère;
- l'interdiction de créer des êtres humains identiques par clonage fait l'objet d'un consensus par tous les Etats de l'UE et est mentionnée dans la Charte des droits fondamentaux des citoyens européens, ainsi que dans le protocole additionnel à la Convention du Conseil de l'Europe. Ce consensus existe aussi au plan mondial, comme en témoigne la Déclaration universelle sur le génome humain de l'UNESCO;
- en ce qui concerne la question de clonage en vue d'obtenir des cellules souches, les États membres ont des approches différentes.

Comme l'indique l'avis N° 15 du 14.11.2000 du Groupe sur la recherche sur les cellules souches humaines, le clonage en vue d'obtenir des cellules souches humaines soulève de graves préoccupations éthiques. Au vu de ces préoccupations éthiques et notamment du risque d'instrumentalisation et de commercialisation de l'embryon, le Groupe recommande la même approche prudente, excluant de la brevetabilité les procédés de création d'embryons humains par clonage en vue d'obtenir des cellules souches. Le Groupe insiste néanmoins sur l'urgence d'engager un débat public sur cette question.

2.6. PROTECTION DU DONNEUR

Lorsque des cellules ayant fait l'objet d'un don ont vocation à faire l'objet d'une demande de brevet, le donneur doit être informé de cette éventualité et il peut refuser une telle utilisation potentielle de ces cellules. À l'exception d'une juste compensation, le donneur ne peut recevoir aucune rémunération qui pourrait enfreindre le principe de non commercialisation du corps humain. Ces exigences éthiques devraient, autant que possible, s'appliquer également aux cellules souches humaines importées.

2.7. BREVETS ET ACTIVITES ULTERIEURES DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT

Bien que la brevetabilité d'une invention biotechnologique soit, comme dans d'autres domaines, une question appréciée au cas par cas par les offices des brevets, et parfois par un tribunal, le Groupe insiste une nouvelle fois sur la nécessité d'éviter de délivrer des brevets dont les champs d'application sont trop larges et risquent d'entraver les activités de recherche et développement.

Dans ce nouveau domaine de la recherche sur les cellules souches, les lignées de cellules souches peuvent constituer de précieux outils pour la recherche, et l'espoir est de voir leurs utilisations potentielles s'élargir à terme. Outre l'exemption dont bénéficient les chercheurs universitaires, il est essentiel de veiller à ce que les brevets concernant les lignées de cellules souches ne soient pas trop larges, car cela ferait obstacle à la promotion de l'innovation, et donc à l'amélioration des soins de santé.

Le Groupe est par conséquent d'avis que les brevets ne doivent être accordés que lorsque les demandes comprennent une description suffisamment précise de la lignée de cellules souches spécifique concernée et de son application industrielle. Cela implique qu'il y ait un lien cohérent entre la portée du brevet et la description de l'invention.

2.8. REGISTRE EUROPÉEN

Le Groupe recommande la création d'un registre européen des lignées de cellules souches humaines non modifiées au niveau de l'UE. Un tel registre, qui inclurait des informations à la fois sur les lignées de cellules souches embryonnaires (cellules SE) et de cellules germinales embryonnaires (cellules GE), devrait être accessible au public. Son objectif serait de garantir la transparence et de faciliter l'accès de la communauté scientifique au matériau biologique nécessaire à la poursuite des recherches.

2.9. BREVETS ET ACCÈS AUX SOINS DE SANTÉ

Le brevet donne à son titulaire le contrôle de l'exploitation commerciale de son invention, ce qui soulève la question de la nature et de la portée des utilisations couvertes par le brevet.

Pour s'assurer que les titulaires de brevets n'abusent pas de leurs prérogatives, par exemple en réclamant des droits excessifs pour l'exploitation de leurs inventions, le Groupe estime que le recours à la licence obligatoire devrait être encouragé lorsque l'accès au diagnostic et au traitement est bloqué par une application abusive des droits de brevet.

Le Groupe souligne que c'est aux Etats qu'il appartient d'établir une procédure juridique pour la délivrance de licences obligatoires et d'examiner si la préservation de l'accès juste et équitable aux soins de santé justifie une telle procédure.

2.10. ÉVALUATION ÉTHIQUE DES DEMANDES DE BREVET

Conformément à l'article 7 de la directive européenne de 1998 relative aux brevets, le Groupe européen d'éthique est chargé d'évaluer les aspects éthiques de la biotechnologie en général.

Outre cette évaluation générale, le Groupe considère qu'il peut également être nécessaire de procéder à une évaluation éthique spécifique lors de l'examen des demandes de brevet présentant une dimension éthique particulière.

Il serait souhaitable que cette évaluation éthique spécifique devienne partie intégrante du processus d'examen des offices nationaux de brevets ou d'institutions européennes comme l'OEB et que des comités consultatifs d'experts indépendants soient créés à cette fin.

Le Groupe propose que, dans le cadre de l'évaluation de la brevetabilité dans le domaine de la biotechnologie prévue par l'article 16 de la directive européenne de 1998, soient examinées spécifiquement les conséquences des brevets sur la poursuite des travaux de recherche et sur l'accès aux soins de santé, particulièrement en ce qui concerne l'accès juste et équitable aux nouvelles méthodes thérapeutiques et diagnostiques au coût élevé.

Le Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies

La Présidente : Noëlle Lenoir

Les Membres :

Rafael Capurro

Anne Mc Laren

Pere Puigdomenech Rosell

Yvon Englert

Göran Hermerén

Stefano Rodota

Linda Nielsen

Peter Whittaker

Günter Virt

Inez de Beaufort

OPINION DISSIDENTE :

Le Professeur Günter Virt partage d'une manière générale l'avis formulé ci-dessus, mais s'oppose à la possibilité de breveter des méthodes et des produits utilisant de la matière issue d'embryons humains qui ont été détruits:

"Les cellules souches embryonnaires humaines, ainsi que les lignées de cellules souches embryonnaires sont exclues de la brevetabilité, parce que nous ne pouvons pas obtenir des lignées de cellules souches embryonnaires sans détruire un embryon, ce qui signifie sans utiliser des embryons. Cette utilisation comme matériel est contraire à la dignité de l'embryon en tant qu'être humain bénéficiant du droit à la vie qui en découle. Si la condition de brevetabilité est l'usage industriel et commercial et si l'utilisation d'embryons humains à des fins industrielles et commerciales n'est pas brevetable, alors chaque exception, qui ne peut exclure des fins industrielles et commerciales, est contraire au sens éthique de la directive. Le dépôt de brevet est une incitation. La brevetabilité de cellules souches embryonnaires humaines et de lignées de cellules souches pousserait à privilégier la recherche sur les cellules souches embryonnaires et à supprimer la priorité des recherches utilisant des cellules souches autres que des cellules embryonnaires. En dépit des réglementations relativement claires énoncées dans la directive, cet encouragement de la recherche conduira à différentes formes de "contournements", entraînant une impossibilité de garantir une situation tolérable du point de vue éthique en matière de brevetabilité".

