



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2012

par

Mlle CREVEL Françoise

Née le 19 mars 1987

A LILLE

\*\*\*\*\*

**BREVETS ET PHAGE DISPLAY : IMPACT DU MANAGEMENT DES DROITS DE PROPRIETE  
INDUSTRIELLE SUR LA MISE AU POINT DE THERAPIES INNOVANTES**

\*\*\*\*\*

JURY

Mme COHEN Pascale, Professeur

Mme CORRONS-BOUIS Gladys, Docteur en Pharmacie

Mme Valérie SIRANYAN, Docteur en Pharmacie

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2012

par

Mlle CREVEL Françoise

Née le 19 mars 1987

A LILLE

\*\*\*\*\*

**BREVETS ET PHAGE DISPLAY : IMPACT DU MANAGEMENT DES DROITS DE PROPRIETE  
INDUSTRIELLE SUR LA MISE AU POINT DE THERAPIES INNOVANTES**

\*\*\*\*\*

JURY

Mme COHEN Pascale, Professeur

Mme CORRONS-BOUIS Gladys, Docteur en Pharmacie

Mme Valérie SIRANYAN, Docteur en Pharmacie

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

|   |                        |
|---|------------------------|
| Président de l'Université                                       | M. François-Noël GILLY |
| Vice-Président du Conseil d'Administration                      | M. Hamda BEN HADID     |
| Vice-Président du Conseil Scientifique                          | M. Germain GILLET      |
| Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire | M. Philippe LALLE      |

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTE

|  |                                    |
|--|------------------------------------|
| UFR de Médecine Lyon Est   | Directeur : M. Jérôme ETIENNE      |
| UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux                               | Directeur : M. François-Noël GILLY |
| Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques<br>VINCIGUERRA    | Directrice : Mme Christine         |
| UFR d'Odontologie  | Directeur : M. Denis BOURGEOIS     |
| Institut des Techniques de Réadaptation                                | Directeur : M. Yves MATILLON       |
| Département de formation et centre de recherche<br>en Biologie Humaine | Directeur : M. Pierre FARGE        |

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

|   |  |
|---|--|
| UFR de Sciences et Technologies   | Directeur : M. Fabien DE MARCHI                |
| UFR de Sciences et Techniques des Activités<br>Physiques et Sportives (STAPS) | Directeur : M. Claude COLLIGNON                |
| Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)                          | Directeur : M. Pascal FOURNIER                 |
| I.U.T. LYON 1   | Directeur : M. Christophe VITON                |
| Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)                       | Directrice : Mme Véronique MAUME-<br>DESCHAMPS |
| I.U.F.M.  | Directeur : M. Régis BERNARD                   |

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon**  
**Doyen : Monsieur le Professeur F. LOCHER**  
**Directeurs Adjoins : Madame J. BARDON (MCU) – Monsieur Daniel BENZONI (Pr)**  
**Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU)**  
**Directrice Administrative : Madame S. FANTON**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE  
GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Jean-François SABOT (Pr)  
Monsieur Alain BANNIER (MCU)  
Monsieur Philippe BERNARD (MCU)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Monsieur Raphaël TERREUX (MCU – HDR)  
Monsieur Pierre TOULHOAT (PAST)

- **PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Hatem FESSI (Pr)  
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)  
Madame Valérie BERTHOLLE (MCU)  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU)  
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)  
Madame Karine PORET-PADOIS (MCU)  
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)  
Monsieur Henri DECHAUD ((MCU - PH - HDR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)  
Madame Valérie SIRANYAN (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)  
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**  
Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)
- **HYGIENE, ENVIRONNEMENT ET BIOSECURITE**  
Monsieur Dominique TREPO (MCU - PH - HDR)
- **DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)  
Monsieur François COMET (MCU)  
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Roland BARRET (Pr)  
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)  
Madame Anne-Emmanuelle DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)  
Madame Christelle MOUCHOUX (AHU)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Catherine RIOUFOL (MCU)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)  
Madame Léa PAYEN (MCU - HDR)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (AHU)
- **PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Christian BARRES (Pr)  
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**  
Monsieur Bernard RENAUD (Pr)  
Monsieur Michel TOD (Pr)  
Monsieur Jean-Marie VAUGEOIS (Pr)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)  
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Jean-Marie VAUGEOIS (Pr)  
Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)  
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)  
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**  
Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)  
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)  
Monsieur Paul ROUZAIRE (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**  
Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)  
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)  
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)
- **MICROBIOLOGIE et MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**  
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)  
Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)  
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)  
Madame Florence MORFIN (PU – PH)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)  
Madame Emilie FROBERT (AHU)  
Madame Marie-Andrée MAZOYER (MCU - HDR)  
Mme Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**  
Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (ATER)  
Monsieur Philippe LAWTON (MCU)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (Pr)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Madame Marie VILLEDIEU (MCU)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU, chaire d'excellence)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)  
Madame Valérie VOIRON (PAST)

### **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

|                           |                           |
|---------------------------|---------------------------|
| Madame Natalie CARTISER   | 85 <sup>ème</sup> section |
| Monsieur Waël ZEINYEH     | 86 <sup>ème</sup> section |
| Monsieur Antony ZOROPOGUI | 87 <sup>ème</sup> section |

**Pr : Professeur**

**PU-PH : Professeur Universitaire, Praticien Hospitalier**

**MCU : Maître de Conférences Universitaire**

**MCU-PH : Maître de Conférence Universitaire, Praticien Hospitalier**

**HDR : Habilitation à Diriger des Recherches**

**AHU : Assistant Hospitalier Universitaire**

**PAST : Personnel Associé Temps Partiel**

**ATER : Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche**



# REMERCIEMENTS

A Madame Pascale COHEN,  
*Professeur des Universités de Lyon,*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet et de présider ce jury.  
Pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre confiance quant à ce travail.  
Pour votre enseignement et votre gentillesse.  
Pour m'avoir transmis votre passion pour les biotechnologies.  
Vous trouverez à travers mes remerciements le témoignage de ma plus vive reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame Gladys CORRONS-BOUIS,  
*Docteur en Pharmacie,*

Qui a participé à ce travail et qui me fait l'honneur de siéger parmi les membres du jury.  
Pour votre accueil au sein d'Avenium, pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre implication.  
Je vous adresse mes profonds remerciements pour l'aide que vous m'avez apportée tout au long de notre collaboration.

A Madame Valérie SIRANYAN,  
*Docteur en Pharmacie,*

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.  
Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

A mes parents,

Pour m'avoir soutenue tout au long de mes études.

Pour votre confiance, votre présence et votre plus forte implication dans les réussites comme dans les moments de doute.

Pour votre accompagnement dans les différentes étapes de ma vie étudiante et professionnelle.

Recevez cette thèse en guise de remerciement et témoignage de mon amour.

A mon frère et ma sœur,

Pour m'avoir guidée dans mes études, aidée à faire des choix.

Pour la fierté que vous me manifestez au quotidien.

A toute ma famille,

A Françoise,

Sans qui je n'aurais pas entrepris les études de pharmacie.

A mes relecteurs,

Anne-Cécile, Benoit, Cédric et Laurence.

A mes amis,

De Lyon,

Nadine, Florence, Anne-Claire, Aude, Véronique, Nelly, Céline, et tous les autres.

Pour m'avoir accompagnée sur les bancs de la fac, en TP

Pour tous les bons moments partagés.

De Grenoble,

Christine, Anne-Laure, Alexandre, Manue, Nathalie, Coline, mes amis MBMistes, stagiaires, collègues et tous les autres.

Pour m'avoir fait découvrir l'esprit d'équipe.

Un grand merci à tous ceux qui m'ont accompagnée dans ce projet

# SOMMAIRE

|   |     |
|---|-----|
| Remerciements .....   | 7   |
| Table des figures .....   | 10  |
| Table des abréviations .....  | 11  |
| Introduction .....  | 12  |
| Partie 1  |     |
| Créer, protéger, partager : la place des brevets en biotechnologie .....  | 14  |
| 1. La propriété industrielle indissociable de l'innovation .....  | 15  |
| 1.1. Le processus d'innovation .....  | 16  |
| 1.2. Introduction à la propriété industrielle .....   | 18  |
| 1.3. Les brevets .....  | 21  |
| 2. Management de l'innovation : utilisation des brevets comme outils stratégiques .....   | 33  |
| 2.1. Intégration technologique .....  | 34  |
| 2.2. Les stratégies brevets .....   | 35  |
| 3. Le brevet en biopharmacie .....  | 41  |
| 3.1. L'industrie pharmaceutique en mutation .....   | 41  |
| 3.2. Les sources de R&D en biopharmacie .....   | 42  |
| 3.3. Spécificités liées au développement d'un biomédicament .....   | 45  |
| 3.4. Le rôle des droits de PI .....   | 47  |
| Partie 2  |     |
| Place du phage display dans la mise au point d'anticorps monoclonaux à visée thérapeutique .....  | 49  |
| 1. Généralités sur les anticorps .....  | 50  |
| 1.1. Introduction .....   | 50  |
| 1.2. Structure .....  | 50  |
| 2. Développement des anticorps thérapeutiques .....   | 53  |
| 2.1. Les anticorps polyclonaux .....  | 53  |
| 2.2. Les anticorps monoclonaux à usage thérapeutique .....  | 54  |
| 3. Le phage display : Une nouvelle approche pour la création de diversité immunitaire .....   | 65  |
| 3.1. Description de la technique .....  | 65  |
| 3.2. Perspectives .....   | 71  |
| Partie 3  |     |
| Effets des pratiques commerciales, accords de licence et droits de propriété industrielle sur le développement et la dissémination du phage display ..... | 75  |
| 1. Comment la Propriété industrielle a façonné le monde du phage display .....  | 77  |
| 1.1. Historique des principaux dépôts de brevets sur le phage display .....   | 77  |
| 1.2. Complexité du panorama brevet .....  | 82  |
| 2. Les brevets : moteurs de l'essor économique de l'industrie biotechnologique basée sur les anticorps .....  | 87  |
| 2.1. Le phage display, une innovation de rupture .....  | 87  |
| 2.2. Brevets sur le phage display et essor de CAT .....   | 88  |
| 3. Brevets et enjeux de santé publique .....  | 92  |
| 3.1. Fragmentation des droits de PI et accès à la technologie .....   | 92  |
| 3.2. Stratégie de licensing et diffusion du phage display .....   | 94  |
| 3.3. Stimuler l'innovation en pharmacie : un enjeu de santé publique .....  | 95  |
| 4. Conclusion .....   | 97  |
| Bibliographie .....   | 101 |

# TABLE DES FIGURES

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Les deux dimensions de la nouveauté (3) .....  | 17 |
| Figure 2 : Domaines de la propriété intellectuelle (6).....   | 19 |
| Figure 3 : Procédure de délivrance d'un brevet français (6) .....   | 25 |
| Figure 4 : Total des demandes de brevet PCT déposées : évolution 1985-2006 (15) .....                       | 28 |
| Figure 5 : Total des brevets délivrés par les offices dans le Monde: évolution 1985-2006 (15).....          | 29 |
| Figure 6 : Degrés de contrôle dans l'acquisition des technologies (3).....                                  | 35 |
| Figure 7 : Rôles et utilisations du brevet .....  | 36 |
| Figure 8 : Le processus mise au point d'un médicament biotechnologique (44) .....                           | 46 |
| Figure 9 : Représentation d'une molécule d'anticorps (47) .....   | 51 |
| Figure 10 : Chronologie de la mise sur le marché d'anticorps thérapeutiques (50) .....                      | 55 |
| Figure 11 : Ingénierie des anticorps (51) .....   | 56 |
| Figure 12 : Ventés US 2009 de produits issus des biotechnologies (52) .....                                 | 57 |
| Figure 13 : Marché américain des anticorps monoclonaux (52) .....   | 57 |
| Figure 14 : Méthode de production d'anticorps monoclonaux par hybridation somatique (53) .....              | 59 |
| Figure 15 : Anticorps monoclonaux humains disponibles (63) .....  | 63 |
| Figure 16 : Représentation schématique du phage display (70) .....  | 67 |
| Figure 17 : Représentation schématique d'un scFv.....   | 69 |
| Figure 18 : Anticorps en développement ou commercialisés issus du phage display (49) .....                  | 73 |
| Figure 19 : Principaux brevets européens du portefeuille de brevet de Dyax dits « Ladner patents »<br>..... | 78 |
| Figure 20 : Informations qualitatives des principaux brevets de Dyax.....                                   | 79 |
| Figure 21 : Brevets européens délivrés appartenant aux « Winter II patents » .....                          | 80 |
| Figure 22 : Brevets européens délivrés appartenant aux « Huse/Lerner/Winter patents » .....                 | 80 |
| Figure 23 : Brevets européens délivrés appartenant aux « McCafferty patents » .....                         | 80 |
| Figure 24 : Brevets européens délivrés appartenant aux « Griffiths patents » .....                          | 80 |
| Figure 25 : Informations qualitatives des principaux brevets du MRC.....                                    | 81 |
| Figure 26 : Historique des principaux dépôts brevets sur le phage display.....                              | 82 |
| Figure 27 : Aspects techniques et variations autour du phage display.....                                   | 83 |
| Figure 28 : Principales sociétés possédant des brevets sur le phage display.....                            | 84 |
| Figure 29 : Stratégie de développement et de licensing suivie par CAT .....                                 | 91 |

# TABLE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique  
ADPIC : Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
BIO : Biotechnology Industry Organization  
CAT : Cambridge Antibody Technology  
CDR : Complementarity Determining Regions  
CH : Constant Heavy  
CHO : Chinese Hamster Ovary  
CIB : Classification Internationale des Brevets  
CIP : Continuation-In-Part  
CL : Constant Light  
CPI : Code de la Propriété Intellectuelle  
DPI : Droits de Propriété Intellectuelle  
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor  
EMA : European Medicines Agency  
Fab : Fragment antigen binding  
Fc : Fragment cristallisable  
FDA : Food and Drug Administration  
FR : Framework Region  
HAMA : Human Anti-Mouse Antibodies  
HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2  
Ig : Immunoglobuline  
INPI : Institut National de la Propriété Industrielle  
MRC : Medical Research Council  
MTA : Material Transfer Agreement  
NDA : Non-Disclosure Agreement  
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques  
OEB : Office Européen des Brevets  
OMC : Organisation Mondiale du Commerce  
OMPI : Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PCR : Polymerase Chain Reaction  
PCT : Patent Cooperation Treaty  
PI : Propriété Industrielle  
PME : Petites et Moyennes Entreprises  
PMI : Petite et Moyenne Industrie  
PR : Polyarthrite Rhumatoïde  
R&D : Recherche et Développement  
scFv : single-chain variable Fragment  
TNF : Tumor Necrosis Factor  
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor  
VH : Variable Heavy  
VL : Variable Light

# INTRODUCTION

Depuis les années 1980, les anticorps monoclonaux sont des outils incontournables de la prise en charge thérapeutique des patients. Améliorant de façon incontestable les espérances de survie des patients, les anticorps monoclonaux ont su s'imposer comme médicaments à part entière au sein de l'arsenal thérapeutique d'un grand nombre de pathologies comme le cancer ou les maladies inflammatoires. Une trentaine d'anticorps ont aujourd'hui reçu l'autorisation de mise sur le marché des agences sanitaires pour le traitement de maladies graves. Aujourd'hui, les anticorps monoclonaux représentent un tiers de tous les nouveaux traitements pharmaceutiques, et leur marché mondial est estimé à 40 milliards de dollars en 2009 (1). Depuis leur découverte, les anticorps monoclonaux se sont donc progressivement imposés comme un moteur majeur de l'innovation thérapeutique.

Toutefois, l'utilisation thérapeutique, très séduisante en théorie, a été très longue à mettre en pratique. Issue de souris, la première génération d'anticorps monoclonaux fût marquée par un très mauvais profil de tolérance de la part des patients, avec de nombreux effets secondaires de type immunogènes dus aux motifs murins. Les travaux de recherche se sont alors focalisés sur la mise au point d'anticorps de seconde génération, aux affinités plus élevées, moins immunogènes et plus efficaces, visant à minimiser la présence de résidus murins. Afin de générer ces nouveaux anticorps, les laboratoires ont introduit rapidement et de façon continue de nouvelles technologies, plus ou moins performantes. Dans cette course à l'innovation, accéder aux technologies de rupture est le principal enjeu. Les brevets, protecteurs de ces technologies, sont alors au cœur de la problématique. Compromis entre exclusivité et diffusion, les brevets influencent la diffusion d'une technologie de rupture. L'étude du management des brevets liés au phage display permet de comprendre les enjeux et les impacts de sa dissémination sur la mise au point de nouvelles thérapies comme les anticorps monoclonaux.

Préalablement, nous aborderons le rôle des brevets dans l'innovation en biotechnologie en mettant en avant les aspects stratégiques et les limites liées au secteur. Puis nous décrirons la technologie du phage display et sa place dans la mise au point d'un anticorps monoclonal à visée thérapeutique. Nous établirons ensuite la correspondance entre la technologie du phage display et les principaux brevets associés, en se focalisant sur leur gestion afin de comprendre quel a été leur impact sur la mise au point de nouveaux médicaments à base d'anticorps monoclonaux.

## **PARTIE 1**

# **CRÉER, PROTÉGER, PARTAGER : LA PLACE DES BREVETS EN BIOTECHNOLOGIE**



Dans la nouvelle économie mondialisée, où les échanges commerciaux et le jeu de la concurrence sont de plus en plus régulés, s'approprier la connaissance et le savoir-faire est devenu un véritable enjeu. Valoriser, sécuriser le patrimoine et le savoir-faire d'une équipe sont donc les impératifs relatifs à la compétitivité de l'organisation aussi bien d'un Centre de recherche académique, d'une start-up que d'un grand industriel. Grâce à l'attribution d'un monopole juridique, l'utilisation optimisée des outils de la propriété intellectuelle permet de générer et renforcer les actifs et d'accroître le potentiel d'innovation. Protéger les inventions permet de se prévaloir d'une utilisation des fruits de la connaissance par d'autres acteurs économiques qui n'auraient pas fait cet investissement initial. La propriété intellectuelle est donc l'outil indispensable pour développer l'innovation, l'exploiter et fournir des ressources essentielles à la stratégie de l'organisation.

Tout d'abord, nous décrirons en quoi la propriété intellectuelle, et plus particulièrement les brevets, est liée au processus d'innovation. Puis nous verrons comment le brevet est devenu un outil au service de la stratégie d'entreprise. Enfin, nous analyserons la place du brevet dans l'industrie biotechnologique ainsi que son rôle dans l'innovation thérapeutique.

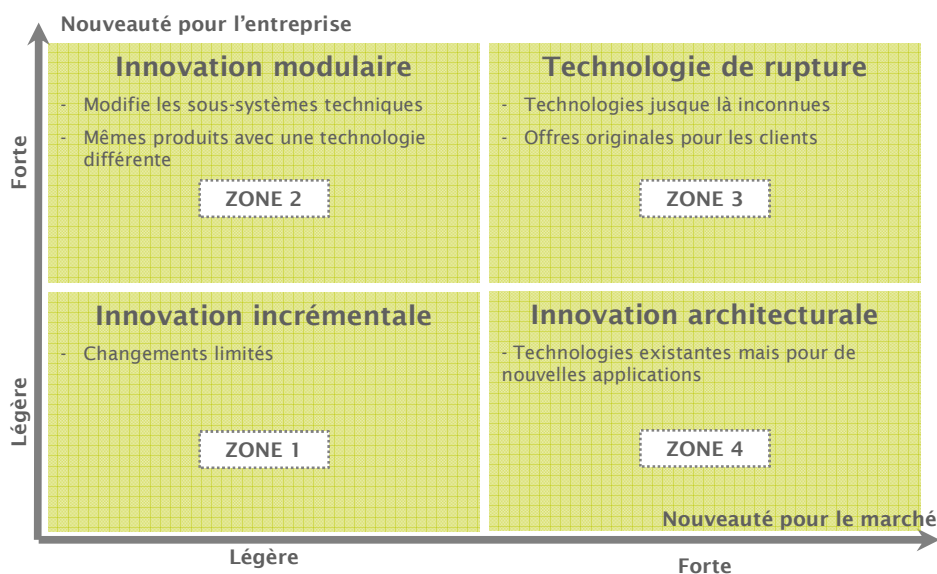
## **1. LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE INDISSOCIABLE DE L'INNOVATION**

De l'idée au lancement du produit, l'innovation est le processus par lequel l'entreprise vise à offrir un produit d'une valeur nouvelle et unique afin de répondre aux besoins du client. L'innovation est définie, par l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE), comme la mise en œuvre d'un produit (bien ou service) ou d'un procédé nouveau ou sensiblement amélioré, d'une nouvelle méthode de commercialisation, ou d'une méthode d'organisation nouvelle en termes de pratiques de l'entreprise, d'organisation du lieu de travail ou de relations extérieures (2). Elle représente le principal déterminant de succès de l'entreprise. Au cours du processus de conception du nouveau produit, les nouveautés technologiques sont introduites à différents niveaux de la chaîne de valeur allant du producteur jusqu'à l'utilisateur final. A chacun de ces niveaux, la propriété industrielle (PI) est d'une importance croissante, reflétant l'actif immatériel de l'entreprise à protéger.

## 1.1. Le processus d'innovation

Être en phase ou stimuler les attentes du client sont les enjeux de l'innovation. Elle confère un avantage concurrentiel, permettant aux firmes innovantes de surpasser leurs concurrents dans la durée. L'innovation a deux conséquences majeures : elle permet une différenciation de l'offre et la domination par les coûts. La première conséquence découle d'un produit ou service suffisamment original pour que les clients soient prêts à payer un prix plus élevé. La domination par les coûts résulte d'une amélioration dans le procédé qui permet de diminuer les coûts organisationnels et d'offrir un prix plus attractif. Les objectifs d'une organisation novatrice sont de développer des ventes profitables grâce à une offre différenciée et protégée (évite une pression directe sur les prix).

Afin de mesurer la différenciation d'une offre innovante, il est possible de la positionner sur une matrice de valeur afin de qualifier son futur impact comme l'illustre la Figure 1. Dans la première zone, il s'agit d'innovations incrémentales, elles sont composées d'améliorations concrètes d'un procédé ou un produit déjà existant. Dans la deuxième zone, le changement est conséquent mais l'architecture globale reste inchangée, ce qui n'engendre pas de différenciation notable par rapport à ce qui est déjà disponible, ce sont des innovations modulaires. Dans la troisième zone, ce sont les innovations de rupture où ni l'état final, ni la façon d'y parvenir, ne sont connus, modifiant profondément l'offre de marché. Enfin, dans la quatrième zone, il s'agit d'innovations architecturales, les connaissances sont mises à profit afin de générer de nouveaux produits fortement différenciés (3).



**Figure 1 : Les deux dimensions de la nouveauté (3)**

Sous cette définition sont distinguées les deux grandes familles d'innovations : les innovations technologiques et les innovations de service.

### 1.1.1. Les innovations technologiques

Ces innovations sont le fruit d'un travail de recherche et développement scientifique et/ou technologique. Sous cette appellation, on retrouve les innovations de produit et de procédé.

Les innovations de produit sont définies, par le manuel d'Oslo publié par l'OCDE (4), comme l'introduction d'un bien ou d'un service nouveau ou sensiblement amélioré sur le plan de ses caractéristiques ou de l'usage auquel il est destiné. Par exemple, les anticorps monoclonaux sont des innovations de produit dans la mesure où ce sont des produits présentant de nouvelles caractéristiques (médicament) dans le cadre son usage initialement destiné, à savoir effecteur du système immunitaire.

Les innovations de procédé consistent en la mise en œuvre d'une méthode de production ou de distribution nouvelle sensiblement améliorée (4). En tant que nouveau procédé de production permettant la génération d'un nouveau produit, le phage display illustre très bien cette catégorie.

De par une situation à l'interface entre connaissance et concurrence, l'innovation technologique est le principal déterminant du succès d'une firme. Toutefois, les innovations de service tiennent une place prépondérante au sein de l'entreprise fournissant un gain en termes de coûts organisationnels.

### 1.1.2. *Les innovations de service*

Les processus d'innovation de service sont, de par leur nature, très différents des processus d'innovation technologique. Ils sont générés par le développement de compétences organisationnelles et commerciales. A titre d'exemple, on peut citer les services bancaires sur internet, les caisses automatiques par *self-scanning*, les réseaux d'informations, etc. (5)

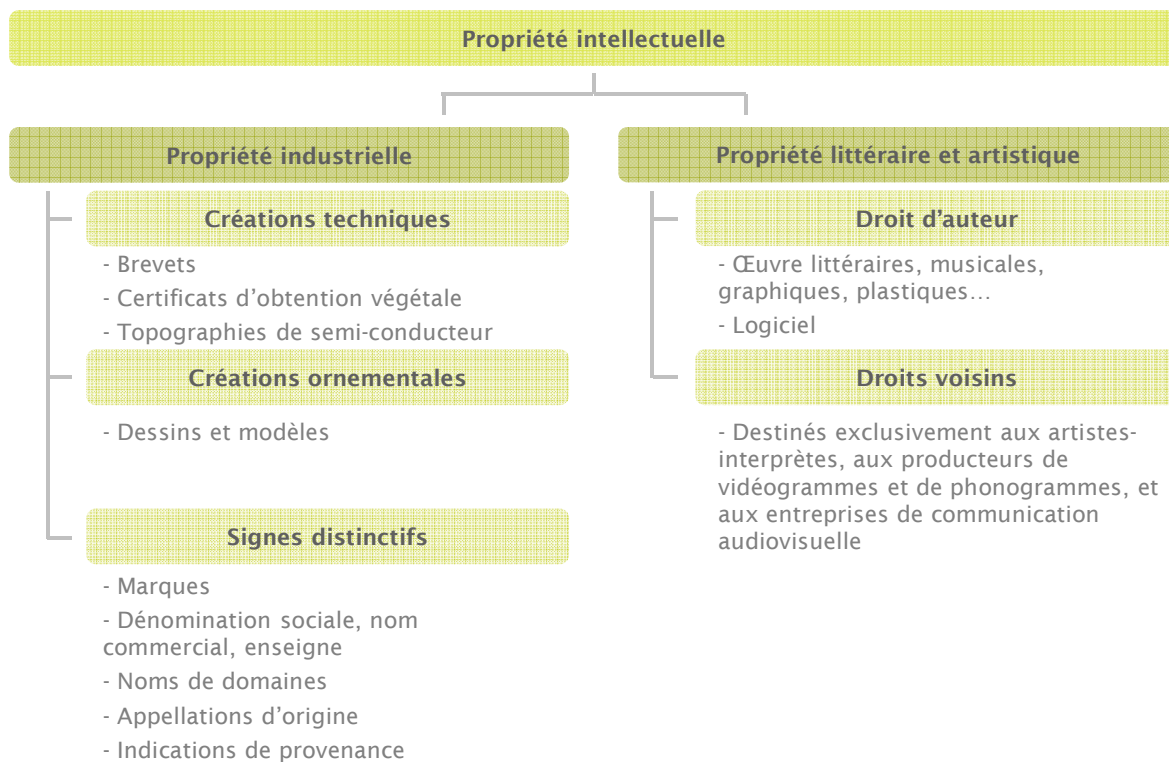
Dans le cadre de cet thèse, nous nous focaliserons sur les innovations technologiques (ci-après dénommées « innovations ») qui sont un facteur clef de succès de l'entreprise.

## 1.2. Introduction à la propriété industrielle

Le principe général de la PI est de permettre de protéger l'inventeur d'une copie de ses créations intellectuelles nouvelles. L'objectif est d'établir un contrat gagnant-gagnant entre les créateurs et la société au sens large. Le présent paragraphe a pour objectif de définir les principes de la PI, sa place dans le système de protection de la création et de comprendre l'articulation entre les différentes formes de protection de l'innovation technologique.

### 1.2.1. *Définition de la propriété industrielle*

La PI se rapporte aux inventions, et représente une partie du système de protection des créations qu'est la propriété intellectuelle (Figure 2). Cette dernière est regroupée en deux branches principales : La PI (brevets, marques, dessins et modèles) et le droit d'auteur (œuvres littéraires tels que romans, poèmes, pièces de théâtre, etc.) (6). Des droits spécifiques (pour les bases de données, le savoir-faire, etc.) complètent ces deux branches. La différence fondamentale entre ces deux branches est basée sur la nature de la création. Les droits de propriété littéraire et artistique s'acquièrent du fait même de la création alors que les droits de PI demandent un dépôt auprès de l'office responsable (INPI en France).



**Figure 2 : Domaines de la propriété intellectuelle (6)**

Omniprésente dans toutes les fonctions d'une organisation, la PI est un outil primordial du management de l'innovation. Elle met en valeur, protège et réserve l'exclusivité d'exploitation des fruits de la connaissance.

### 1.2.2. Protection des innovations techniques

L'innovation peut revêtir plusieurs formes qui ne sont pas toutes protégées et protégeables par la Loi. En fonction de sa nature, l'innovation est soumise à des régimes juridiques distincts. Il est donc important d'identifier les éléments composant l'innovation afin de mettre en place une stratégie de protection appropriée (7). La nature même de l'innovation oriente les choix de protection. Toutes les innovations ne sont pas protégeables avec les mêmes outils. A titre d'exemple, le droit d'auteur protège de manière automatique les créations originales comme les logiciels, sans nécessité d'effectuer une demande de titre de PI alors que les innovations techniques comme les nouveaux procédés ou les nouveaux produits demandent des procédures de dépôt de titres ou de préservation du secret. Les outils de protection peuvent, en outre, être complémentaires, répondant à des objectifs distincts. Le choix de la protection s'inscrit dans une démarche juridique et stratégique.

### *1.2.3. Le savoir-faire*

Le savoir-faire recouvre les tours de mains, procédés, formules de fabrication, secrets de fabrique, méthodes de gestion. Il est défini par les connaissances techniques et théoriques du personnel. C'est l'aptitude à réussir une technique, un procédé, ou une méthode. Par exemple, la culture cellulaire, bien que décrite par les protocoles détaillés, demande un savoir-faire de la part du personnel afin de réussir à cultiver de façon pérenne une lignée cellulaire. Il est possible de former et de partager cette connaissance liée au savoir-faire, mais pour préserver l'avantage concurrentiel, il est indispensable de protéger ces échanges afin de préserver le secret. Le savoir-faire n'a pas de définition légale mais peut-être protégé principalement par la confidentialité, qui en fait sa valeur. Le non-respect du secret, s'il est soumis à des accords de confidentialité, relève de la responsabilité de celui qui le divulgue et peut ainsi être sanctionné. Le savoir-faire doit donc être transmis avec précaution.

Du point de vue de la PI, le savoir-faire relève de la connaissance non-brevetée et secrète. Il est possible de retirer un bénéfice financier lié à son partage au moyen d'une licence de savoir-faire ou contrat de communication de savoir-faire. La protection du savoir-faire est assurée par le droit des contrats (principalement les accords de confidentialité) et le droit de la responsabilité (civile ou pénale). Dans le cadre de cet exposé, nous centrerons notre étude autour des accords de confidentialité, principaux outils influençant la dissémination d'une technologie (8).

### *1.2.4. Les accords de confidentialité*

La confidentialité est indissociable de l'innovation. La divulgation de l'innovation peut parfois en détruire son caractère d'appropriation comme pour les savoir-faire non-brevetables, ainsi que pour les inventions avant le dépôt de brevet. C'est un pendant essentiel de la protection des innovations. Elle permet de conserver l'avance technologique, et représente souvent la seule alternative aux innovations non brevetables (9).

Les accords de confidentialité sont les outils juridiques permettant de communiquer des informations sur lesquels la confidentialité doit être préservée. Ils offrent la possibilité d'en sanctionner la divulgation potentiellement préjudiciable notamment avant le dépôt d'une protection de PI. Un accord de confidentialité ou « non-disclosure agreement » (NDA) est un contrat qui protège les informations échangées, engageant les deux parties à conserver le secret.

Les « Material transfer agreement » (MTA) ou accords de transfert de matériels sont des accords de confidentialité concernant un produit, généralement d'origine biologique. Au même titre que la divulgation d'une information confidentielle peut porter préjudice à la brevetabilité, le transfert de matériel biologique sans restriction et obligation peut avoir les mêmes effets. Il est donc nécessaire de protéger le matériel lui-même et définir les limites de son utilisation par un tiers afin d'en protéger la valeur commerciale (10).

Comme nous venons de le voir, PI et innovation sont indissociables. Au cœur de la protection des innovations technologiques, le brevet, parmi les outils de PI, est le plus largement utilisé au sein de l'industrie biopharmaceutique. Nous allons donc plus particulièrement nous focaliser sur ce dernier.

### 1.3. Les brevets

Titre de propriété intellectuelle accordé par les offices, le brevet confère à son détenteur un monopole d'utilisation de 20 ans généralement. Très largement adopté comme outil de protection de l'innovation, le brevet trouve ses origines dès l'antiquité.

#### 1.3.1. Histoire des brevets

Dans l'écrit datant du III<sup>ème</sup> siècle après Jésus Christ, Athénée rapporte, que, six siècles auparavant, la ville de Sybaris délivrait un monopole pour les inventeurs de spécialités gastronomiques faisant preuve « d'une qualité exceptionnelle » et ils bénéficiaient alors d'un « privilège que nul autre que lui-même ne pouvait en adopter l'usage » (11). Aristote lui-même confirme l'existence des brevets d'invention en dénonçant l'octroi de monopoles par certaines villes-états. D'ailleurs, le terme « monopole » dérive du latin *monopolium*, et du grec μονοπώλιον désignant un « droit de vendre certaines denrées », lui-même composé de μόνος « seul » et de πωλείν « vendre » (12). Au Moyen Age, les us étaient alors d'accorder par les souverains des privilèges dans le temps et l'espace pour des inventions de demande motivée et d'intérêt public. Cependant, les conditions d'octrois sont à l'époque arbitraires, dépendantes du bon vouloir du souverain. Le système des brevets fut introduit au XV<sup>ème</sup> siècle à Venise, quand, au sommet de son développement, la ville instaura les droits de PI grâce à la rédaction de la *Parte Veneziana*, première législation en matière de brevets contenant les quatre éléments fondateurs du brevet : l'utilité, l'activité inventive, le retour sur investissement et le lien entre l'inventeur et le fruit de son esprit (11). La durée du monopole était de 10 ans avec un droit de retrait si l'invention n'était pas

utilisée. Le système des brevets s'est alors répandu en Europe occidentale à partir du XVIème siècle.

C'est en Angleterre, au XVIIème siècle, que la première conception claire des objectifs de la protection conférée par les brevets est établie. Le *Statute of Monopolies* est instauré au moment où la Grande Bretagne connaît une expansion industrielle fulgurante et où la révolte gronde contre les privilèges. Ce texte a pour objet d'abolir les monopoles à l'exception de ceux portant sur « toute espèce nouvelle de fabrication dans ce royaume ». Il permet d'établir la relation entre les brevets et la protection de la liberté de l'industrie et de la concurrence. L'objectif est de récompenser et encourager l'inventeur mais toujours dans un intérêt général.

Aux Etats-Unis, c'est en 1790 que l'on voit apparaître la première loi américaine sur les brevets. En France, il faudra attendre le 7 janvier 1791 pour que la première loi sur les brevets soit adoptée marquant la fin de la protection par les privilèges et établissant une protection dans un cadre juridique bien défini. En 1844, le changement est abouti grâce à l'établissement de la notion de brevet-contrat (13).

Aujourd'hui, les brevets sont les leviers de la croissance technologique, économique et commerciale. Le brevet est un accès à la connaissance par tous, portant sur un élément immatériel, nécessaire à tout développement scientifique, politique, culturel et social.

### 1.3.2. *Le brevet aujourd'hui*

Titre accordé par une autorité nationale ou supranationale, le brevet accorde à son détenteur un droit exclusif d'exploitation de l'invention revendiquée. Il est limité dans le temps (20 ans en général) et dans l'espace puisque le titre est accordé pour un territoire donné. Dans ce cadre, un intérêt tout particulier sera porté au droit des brevets français et européens. Cependant, l'impact international du brevet amènera à parler du PCT (*Patent Cooperation Treaty*) ainsi que des accords ADPIC (Accords sur les Aspects de droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce).

Les lois sur les brevets sont issues de quatre grands groupes de théories :

- La théorie de la propriété qui veut que l'inventeur possède un droit de propriété sur ses créations ;



- La théorie de l'encouragement de l'invention qui met en avant l'intérêt de la Société en encourageant le progrès technique et économique ;
- La théorie de la rémunération qui veut qu'en contrepartie des services qu'il rend à la Société (diffusion de l'innovation), l'inventeur ait le droit d'obtenir une rémunération, représentée par le monopole ;
- La théorie du contrat fondée sur la notion de contrat entre l'inventeur et la société. En contrepartie du monopole accordé à l'inventeur, la Société accède à l'innovation aux termes du contrat, pouvant exploiter librement l'invention (13).

L'économie des marchés est fondée sur la liberté d'entreprendre et de commercer. Exception à la règle, les brevets suppriment de façon provisoire ces libertés en créant une situation de monopole légal sur les inventions. Au titre de la stimulation de l'innovation, les brevets accordent à l'individu un monopole temporaire afin d'inciter à divulguer et à exploiter industriellement son invention, tout en lui permettant, grâce à ce monopole, d'amortir les dépenses qu'il a pu investir. A la frontière entre instrument au service des pouvoirs publics et protection des intérêts privés, le brevet est aujourd'hui un outil indispensable à l'innovation, tout particulièrement dans les technologies pour la Santé. Cet équilibre entre promotion de l'innovation et progrès technologique porté par le brevet nécessite la définition d'un cadre juridique précis.

### *1.3.3. Contexte législatif des brevets*

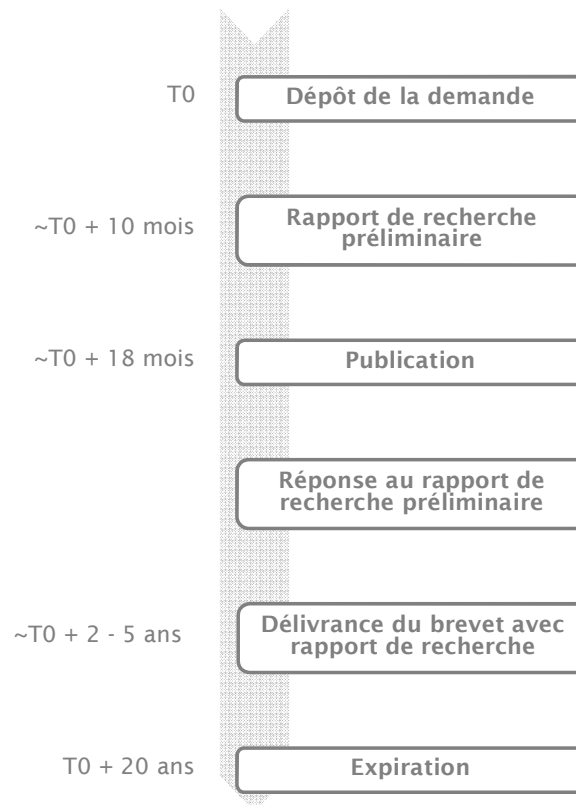
En raison de sa territorialité, la législation sur les brevets est dépendante du pays. Toutefois, il existe des textes juridiques d'harmonisation tant à l'échelle européenne qu'internationale.

#### *1.3.3.1. LE BREVET EN DROIT FRANÇAIS*

Le brevet est défini par l'article L. 611-10 du Code de propriété intellectuelle (CPI), il s'agit d'un titre délivré par les pouvoirs publics, plus précisément l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI). Il accorde à son titulaire un monopole d'exploitation de 20 ans sur l'invention protégée. Ladite invention doit alors répondre aux exigences de brevetabilité. En droit français, « sont brevetables les inventions nouvelles impliquant une activité inventive et susceptibles d'application industrielle » (CPI art. L. 611-10). Néanmoins, les découvertes, les théories scientifiques, les méthodes, les créations esthétiques, les obtentions végétales et les races animales ne font pas partie du domaine de la brevetabilité. Pour être protégée par un brevet, une invention doit donc répondre à quatre conditions :

- être conforme à l'ordre public et aux bonnes mœurs excluant ainsi le corps humain, ses éléments et ses produits (CPI art. L. 611-17, a),
- être susceptible d'application industrielle (CPI art. L. 611-15), autrement dit, doit pouvoir être fabriquée ou utilisée dans tout genre d'industrie. L'objet de l'invention ne doit pas porter sur un concept abstrait mais bien sur une technologie utilisable en industrie. C'est à ce titre que les théories scientifiques et autres œuvres de l'esprit ne sont pas brevetables,
- être nouvelle ne faisant pas partie de l'état de la technique (CPI art. L. 611-11) comprenant tout ce qui a été rendu accessible au public avant la date de dépôt de la demande du brevet. Cela concerne aussi bien les publications scientifiques, articles, etc, d'où l'importance de la confidentialité avant le dépôt d'une demande. Si l'invention ne se retrouve pas dans l'état de la technique, « telle qu'elle est et toute entière », elle est nouvelle,
- impliquer une activité inventive, activité ne découlant pas de manière évidente de l'état de la technique (CPI art. L. 611-14). La question est donc de savoir si un homme du métier peut déduire de façon évidente à partir des résultats existants l'invention revendiquée.

Toutes ces caractéristiques sont évaluées par les pouvoirs publics grâce au dépôt du dossier de demande qui contient une description « suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter » (CPI art. L. 612-5) et les revendications qui « définissent l'objet de la protection demandée. Elles doivent être claires et concises et se fonder sur la description » (CPI art. L. 612-6). La description permet d'interpréter les revendications qui constituent l'étendue de la protection du brevet.



**Figure 3 : Procédure de délivrance d'un brevet français (6)**

A la fin de la période d'instruction, si la demande de brevet répond aux exigences, le brevet est publié puis délivré (Figure 3). L'examen de la demande peut amener à modifier la demande initiale. En effet, en raison de l'art antérieur existant, il est très courant que le brevet délivré soit différent de la demande, principalement au niveau de l'étendue des revendications. Pour se différencier des documents antérieurs, le déposant modifie l'objet de ses revendications afin de le rendre nouveau et inventif. Ces démarches s'achèvent par l'octroi d'un titre de protection mais uniquement sur le territoire français. Cette limite conduit donc à la question d'une protection à l'étranger.

### 1.3.3.2. LE BREVET EUROPÉEN

L'unification du droit des brevets européens a été initiée par la Convention de Strasbourg du 27 novembre 1963. Elle a permis d'uniformiser deux éléments essentiels du droit des brevets : la brevetabilité et la portée du brevet. Mais ce n'est que dix ans plus tard que le « brevet européen » a été institué par la Convention de Munich signée le 5 octobre 1973, traité multilatéral instituant l'organisation européenne des brevets. Elle a permis de mettre en place une procédure de délivrance du brevet européen par une procédure centralisée auprès de l'Office Européen de brevet (OEB) permettant d'obtenir un faisceau indépendant de brevets nationaux. Le titre est

obtenu selon des critères de brevetabilité uniformes, établis par la Convention de Strasbourg. L'inventeur obtient donc un brevet valable dans chaque pays européen désigné conférant les mêmes protections qu'un brevet national. Le domaine et les conditions de brevetabilité sont identiques à une demande française. Le brevet européen délivré à l'issue de la demande doit être alors validé dans chaque pays.

De plus, à l'échelle européenne, la directive du 6 juillet 1998 sur la protection des inventions biotechnologiques est un texte plus qu'important en termes de protection juridique des inventions biotechnologiques. Elle fournit le cadre de la brevetabilité du vivant, surtout sur le corps humain. Elle interdit, en outre, tout clonage humain, ainsi que toute intervention dans une lignée germinale humaine.

### 1.3.3.3. SOURCES INTERNATIONALES

Les sources internationales du droit des brevets sont les piliers de l'environnement juridique des brevets. C'est aujourd'hui un système quasi mondial de protection. La libre circulation des biens et des services mise en regard de la territorialité des brevets nécessite la mise en place d'un système international cohérent.

Le texte fondateur en matière de droit international de la PI est la convention générale de l'Union de Paris du 20 mars 1883 appelée Convention de Paris. Cette union est administrée par l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI). Elle crée une organisation entre les 173 états signataires tendant à uniformiser les régimes de PI. Trois principes essentiels au bon fonctionnement du système international des brevets y sont énoncés : l'indépendance des brevets nationaux ou régionaux, le traitement national des brevets, et le droit de priorité (14).

En matière d'administration des demandes internationales, le traité de Washington du 19 juin 1970 ou Patent Cooperation Treaty (PCT) a permis de créer une procédure de délivrance des brevets facilitée dans les 142 états signataires. Ce système permet l'obtention de brevets nationaux au moyen d'une seule demande internationale.

En terme d'harmonisation des droits de propriété intellectuelle, l'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC ou TRIPS en anglais) signé le 15 avril 1994 à Marrakech constituent un événement majeur. Ils ont permis d'organiser les relations

commerciales internationales, créant notamment l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC).

Trois axes essentiels se sont dégagés :

- Imposition de dispositions identiques dans tous les états membres de l'OMC ;
- Renforcement des droits des titulaires des brevets tout en atténuant les contraintes qui pèsent sur eux ;
- Limitation des droits du breveté en raison de l'intérêt général.

L'opposition entre l'internationalisation croissante des économies, l'évolution rapide des marchés et de la technologie, et de la territorialité du brevet crée une trame juridique complexe entre les instances nationales, communautaires et interétatiques. Elle amène les acteurs de la recherche et du développement (R&D) à déposer une multitude de demandes de brevets montrant au marché financier le bon emploi des ressources financières engagées. Toutefois, tous les systèmes de brevets procurent aux détenteurs des titres avec les mêmes droits.

#### 1.3.3.4. DROITS DU DÉTENTEUR DU BREVET

Le titulaire d'un brevet est en droit de l'utiliser (*usus*), de jouir des fruits de cet usage (*fructus*) et d'interdire (*abusus*) à autrui le libre accès à l'*usus* et le *fructus*. Dans la pratique, il est possible de céder un brevet, d'accorder une licence autorisant l'exploitation de la technologie ou d'attaquer en contrefaçon toute personne qui utiliserait la technologie brevetée.

Au sens strict, la cession est un contrat de vente avec un transfert de propriété du brevet. Il est possible de céder entièrement ou partiellement une demande de brevet ou un brevet délivré. S'il y en a plusieurs, il est possible de céder une application particulière du procédé breveté sur un territoire donné (10).

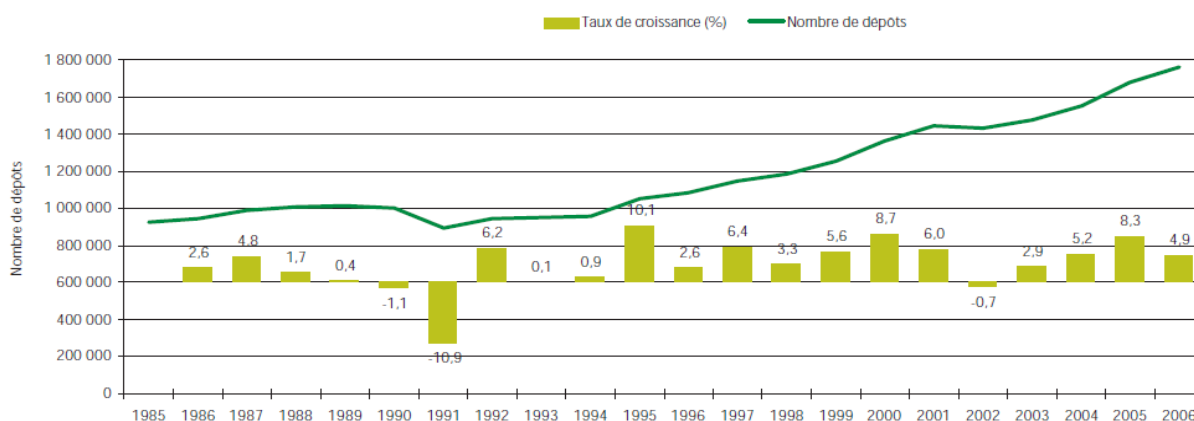
Assimilable à une location, la concession de licence est le contrat par lequel le titulaire du brevet autorise un tiers à exploiter la technologie brevetée, totalement ou en partie. Généralement en pharmacie, le titulaire du brevet reçoit des paiements effectués à l'avance (*upfront*), des paiements à échéance d'étapes définies (*milestones*), des redevances une fois le produit sur le marché (*royalties*). Le titulaire du brevet peut accorder une licence sur le même fonctionnement que la cession, à savoir pour une application et un territoire. L'accord de licence peut aussi être exclusif.

Dans ce cas, le titulaire du brevet n'a pas le droit d'accorder à un autre une licence sur les mêmes bases que la licence exclusive (10).

De plus, quand deux acteurs souhaitent avoir un accès mutuel à leur portefeuille de brevets, ils pratiquent des accords de licences croisées. Ce type d'accord se pratique lorsque les actifs de PI sont équivalents et relatifs à un même domaine technologique (brevets complémentaires). Les deux parties s'assurent alors leur liberté d'exploitation.

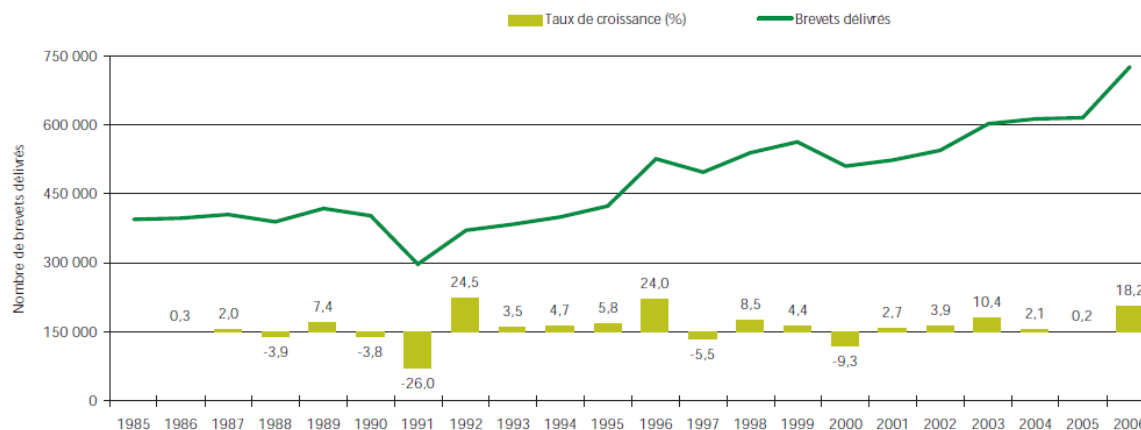
#### 1.3.4. La dynamique des brevets au XXIème siècle

L'évolution des demandes de brevets représentée par la Figure 4 témoigne de son succès grandissant et de la prise de conscience de son importance. Rien qu'entre 2005 et 2006, on observe une augmentation de 4,9% des dépôts de demande de brevet (15).



**Figure 4 : Total des demandes de brevet PCT déposées : évolution 1985-2006 (15)**

Toutefois, il est nécessaire de prendre en considération l'évolution du nombre de brevets délivrés afin de pouvoir garantir de la réelle croissance de l'intérêt porté aux brevets (Figure 5). Depuis 1991, la hausse du nombre de brevet délivré suit, certes avec un recul, les demandes de brevet. Il est à noter que le nombre de brevet délivré dépend notamment des ressources aussi bien matérielles qu'humaines des offices.



**Figure 5 : Total des brevets délivrés par les offices dans le Monde: évolution 1985-2006 (15)**

La croissance du nombre d'inventions ne peut expliquer qu'en partie ce phénomène. Le rôle du brevet, initialement utilisé comme outil juridique, est en mutation. La transformation des modes d'innovation conduit à l'apparition d'une économie de brevet. L'activité inventive, autrefois menée principalement au sein des grandes entreprises, est aujourd'hui encouragée par les start-up et les Petites et Moyennes Entreprises (PME). Le brevet est alors le seul moyen pour ces sociétés aux moyens de défense limités, de faire valoir leurs droits sur leurs technologies. Dans ce contexte, les grandes entreprises stimulent leurs recherches grâce à des collaborations qui demandent une plus forte protection des partenaires. En outre, les marchés étant de plus en plus concurrentiels, l'usage du brevet comme un moyen défensif et offensif s'intensifie. Les entreprises adoptent une politique d'innovation stratégique basée sur les droits de PI.

L'ampleur du phénomène est également imputable à un changement du cadre juridique du brevet qui a abouti à rendre son obtention plus facile, augmentant ainsi sa valeur économique. Les Etats-Unis, puis l'Europe ont réduit leurs exigences de délivrance et augmenté les dommages en cas de litige. Les entreprises s'engagent donc dans l'acquisition de brevets « stratégiques » (16). Cette utilisation dérivée aboutit à une multiplication des demandes de brevet ne reflétant que partiellement les performances technologiques. Ainsi, pour naviguer au travers de ces nombreuses demandes et identifier les technologies clefs, il devient nécessaire de définir les critères de qualité d'un brevet, reflet du caractère innovant de l'invention.

### 1.3.5. Déterminants de la qualité d'un brevet

Le cycle de vie d'un brevet dépend de sa valeur et de sa qualité. La valeur d'un brevet se situe à trois niveaux :

- L'état futur des technologies et des marchés. Une technologie peut être vite dépassée par une innovation ou ne pas trouver d'application assez large pour percer sur le marché.
- L'usage par son titulaire. Un même brevet utilisé dans un contexte différent peut s'avérer de grande valeur en complétant, par exemple, un portefeuille existant d'un domaine technique.
- La consistance juridique, par sa probabilité à être contestée ou remise en question (16).

L'évaluation des brevets est rendue difficile du fait d'une distribution statistique asymétrique de leur valeur, quelques brevets ayant une très grande importance alors que la plupart d'entre eux ont une valeur très faible. Néanmoins, il existe des critères d'évaluation des brevets permettant une première approche qualitative, mais qui ont tous des biais et des détracteurs.

#### 1.3.5.1. LE RENOUVELLEMENT ET ÂGE DU BREVET

Afin de conserver le monopole conféré par le brevet, le déposant doit s'acquitter d'annuités de maintien en vigueur. Face à la gestion de son portefeuille de brevet, l'entreprise se voit donc confrontée à un dilemme : renouveler ou abandonner son titre. Le choix stratégique s'appréhende en fonction de la rentabilité de l'investissement. Un brevet relativement âgé dont les annuités sont payées atteste de son importance et donc de sa probable qualité.

Même si théoriquement, l'âge du brevet est limité à 20 ans, dans les faits, la moitié des brevets n'est pas maintenue au-delà de 8 ans et seulement un quart dépassera 13 ans (17). La conjoncture des frais de maintien et l'exploitation des technologies brevetées expliquent la jeunesse des brevets. Ainsi, l'ancienneté d'un titre est un indicateur de la qualité de l'innovation. En effet un brevet maintenu au-delà de 13 ans démontre d'une technologie toujours exploitée, d'actualité et donc de qualité.

Il faut, toutefois, nuancer ces observations car aussi bien les grandes entreprises que les académiques préfèrent (pour des raisons de renouvellement du budget attribué à la PI, communication sur les chiffres ou pari sur l'avenir) garder un brevet jusqu'au bout plutôt que de réaliser une économie en l'abandonnant.



### 1.3.5.2. LES REVENDICATIONS

Comme nous l'avons vu, les revendications représentent l'étendue de protection du brevet. Elles doivent être interprétées au regard de la description et représentent l'outil de définition des limites.

On distingue deux types de revendications :

- Les revendications indépendantes portant sur les caractéristiques essentielles de l'invention

Ex : « 1. Procédé d'obtention d'un acide nucléique codant pour un domaine de liaison protéique se liant une matière cible prédéterminée, autre que le site de combinaison à l'antigène d'un anticorps qui se lie spécifiquement audit domaine, dans lequel : [...] » Extrait du brevet délivré EP0436597 de Dyax

- Les revendications dépendantes portant sur l'ensemble des caractéristiques d'une autre revendication. Ces revendications sont importantes puisqu'elles permettent de clarifier les revendications indépendantes, renforçant le pouvoir de protection du brevet.

Ex : « 2. Procédé de la **revendication 1** dans lequel ladite population de conditionnements génétiques amplifiables se caractérise par l'affichage d'au moins  $10^5$  mais au plus  $10^9$  domaines de liaison potentielle différents et/ou de 1 pour  $10^4$  à 1 pour  $10^9$  des conditionnements de ladite population affichent le même domaine de liaison potentielle. » Extrait du brevet délivré EP0436597 de Dyax

Un nombre élevé de revendications favorise le maintien du brevet en cas de litige. En effet, l'objectif dans un litige est de « détruire » chaque revendication. Plus les revendications sont nombreuses, plus grandes sont les probabilités de conserver des revendications viables à faire valoir. Le brevet est alors capable de résister à un environnement concurrentiel et litigieux. Les revendications doivent donc être claires et précises pour être robustes. Un important degré de précision confère une robustesse au brevet. Cependant, dans la mesure où les revendications sont très détaillées, le contournement du brevet est aisé, il sert alors de source d'innovation pour les tiers (18).

#### 1.3.5.3. *LES RECOURS EN JUSTICE*

Du point de vue de l'intérêt public, un brevet porteur de valeur devrait être licencié à de nombreux tiers pour qu'ils puissent profiter de l'avancée technologique qu'il protège. Cependant, il en va autrement dans les faits puisque les réalités industrielles montrent que les brevets portant sur les innovations radicales font l'objet de nombreux litiges. Ces actions sont interprétées comme un signe de brevet de forte valeur. Donc plus un brevet est soumis à des attaques, plus il a de la valeur et est important.

#### 1.3.5.4. *LES CITATIONS*

Il existe deux classes de citations : les références (articles scientifiques, brevets, etc.) citées par le brevet, et les références citant le brevet. Les références de la demande de brevet permettent d'appréhender la qualité d'un brevet en donnant une idée de son originalité. Elles reflètent l'implication de l'inventeur dans la recherche d'art antérieur et contextualise son invention. Dans la mesure où l'art antérieur est largement documenté par l'inventeur, il y a une faible probabilité de trouver des documents gênant la brevetabilité lors de l'examen de la demande. Ceci réduit donc les possibilités de refus d'octroi en raison de la présence d'antériorités. Cependant, il est nécessaire de rester prudent quant à ce critère puisqu'il peut refléter l'incertitude du demandeur quant au caractère innovant de sa technologie et peut réduire ses chances d'obtenir un brevet.

Un brevet peut être évalué ultérieurement en mesurant le nombre de références le citant, préférentiellement les brevets ou demandes de brevet. Le brevet citant est un brevet publié après le brevet de référence et qui utilise le brevet étudié comme référent. Les citations se multiplient alors dans le temps, permettant de mesurer l'impact de la technologie protégée dans son environnement. Comme dans le cas des publications scientifiques, un brevet cité par de nombreux autres protège une technologie de référence qui relève très probablement d'une importante valeur. Néanmoins, il est à noter qu'il existe un délai d'apparition des citations, temps nécessaire à la diffusion de la technologie, estimé à environ 4 ans rendant difficile l'évaluation de la qualité pour les brevets récents (19).

### 1.3.5.5. LA TAILLE DE LA FAMILLE DE BREVETS

La famille de brevets représente l'ensemble des brevets déposés dans divers pays pour protéger une même technologie. Les pays où la technologie est protégée indiquent les marchés ciblés par le déposant. Plus les pays sont nombreux, plus la technologie a de potentiel et est donc porteuse d'une forte valeur. Une famille de brevets de taille importante est donc un indicateur de plus dans la qualité du brevet.

Ainsi, une famille de brevets étendue dans les territoires d'intérêt économique comme l'Europe, l'Amérique et l'Asie, dont les brevets sont délivrés et maintenus avec des revendications larges sujettes à une opposition par des tiers, présage de la protection d'une technologie à fort intérêt économique et sociétal. Même si tous ces critères permettent d'évaluer la qualité d'un brevet, ils restent subjectifs et surtout sujet à interprétation. Les stratégies de protection, d'extensions, d'attaque en contrefaçon dépendent de chaque déposant. Il est donc difficile de définir des critères objectifs reflétant la valeur réelle d'un brevet. Ce sont uniquement des éléments utiles à l'identification de brevets clefs.

En sollicitant un investissement considérable de la part des organisations, l'innovation demande d'être protégée afin de minimiser les risques encourus. La PI répond donc à ces besoins. Au niveau de l'innovation technologique, le brevet tient une place toute particulière puisqu'il est le principal outil utilisé. Maintenant que nous avons défini précisément le brevet et son implication dans l'innovation, nous allons voir comment le brevet constitue un élément stratégique au service du management des projets innovants.

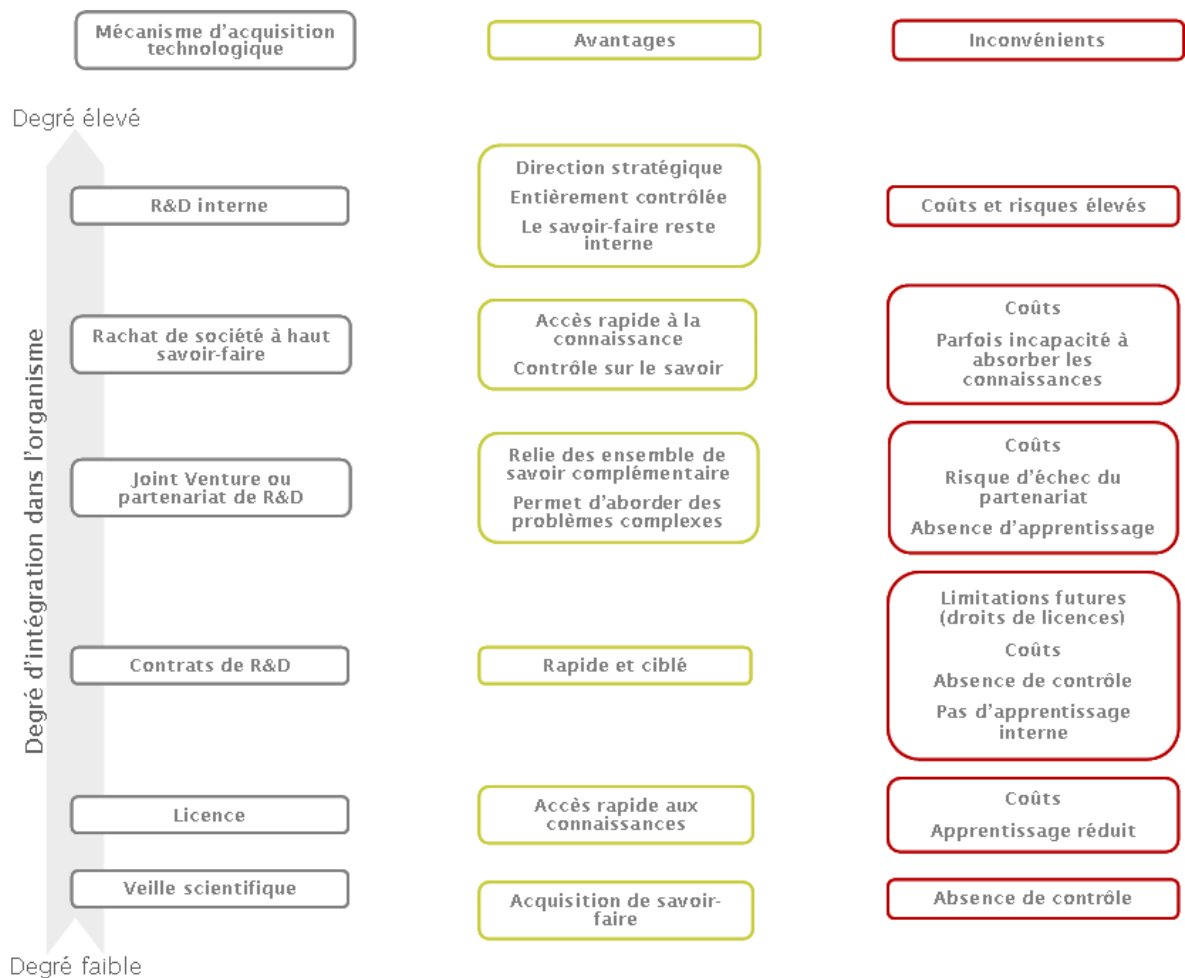
## **2. MANAGEMENT DE L'INNOVATION : UTILISATION DES BREVETS COMME OUTILS STRATÉGIQUES**

La capacité à intégrer des technologies multiples et à initier l'émergence des technologies sont les deux composantes essentielles à la gestion des projets innovants. Elles sont intégrées aux trois niveaux stratégiques du management de l'innovation à savoir le financement des activités de R&D, la sélection et l'évaluation des projets, et le choix d'externalisation ou d'internalisation de ces projets. Dans ce contexte, nous verrons comment les brevets sont devenus un élément indispensable au management stratégique de l'innovation.

## 2.1. Intégration technologique

La création d'une offre innovante repose donc sur la bonne gestion des technologies. L'identification des connaissances et savoir-faire pertinents, l'apprentissage, l'acquisition de nouveaux savoirs sont les piliers pour la création d'une offre distincte de celle des concurrents. Comme l'illustre la Figure 6, l'acquisition des connaissances peut se faire selon plusieurs modes, en fonction du degré d'intégration dans l'organisme. A chaque niveau de production de connaissances, les brevets jouent un rôle central et structurant qui sera détaillé dans le paragraphe suivant (20).

Les ressources internes d'une firme en termes d'innovation sont parfois insuffisantes. La complexité des technologies et le raccourcissement de leur cycle de vie incite les départements de R&D à chercher ailleurs les compétences nécessaires à leur expansion. Il est alors indispensable de mettre en place un système d'intégration des connaissances dont les modalités sont dépendantes de la capacité de l'organisme à comprendre la technologie mais aussi de son environnement (3).



**Figure 6 : Degrés de contrôle dans l'acquisition des technologies (3)**

Comme nous allons le voir, le brevet intervient à chaque niveau d'acquisition technologique et fait ainsi partie intégrante de la stratégie d'entreprise.

## 2.2. Les stratégies brevets

Reflet de l'innovation, les brevets constituent une formalisation précise des connaissances et des idées. Le droit de PI qui en découle en est une description formelle identifiant la nature et la portée. La définition juridique des brevets a longtemps favorisé son utilisation à des fins défensives. Objet d'échange de l'économie de la connaissance, il n'échappe plus aux stratégies des entreprises. Le brevet est un élément qui sert et s'aligne sur la stratégie de l'entreprise dont les différents rôles et utilisations sont schématisés ci-dessous.

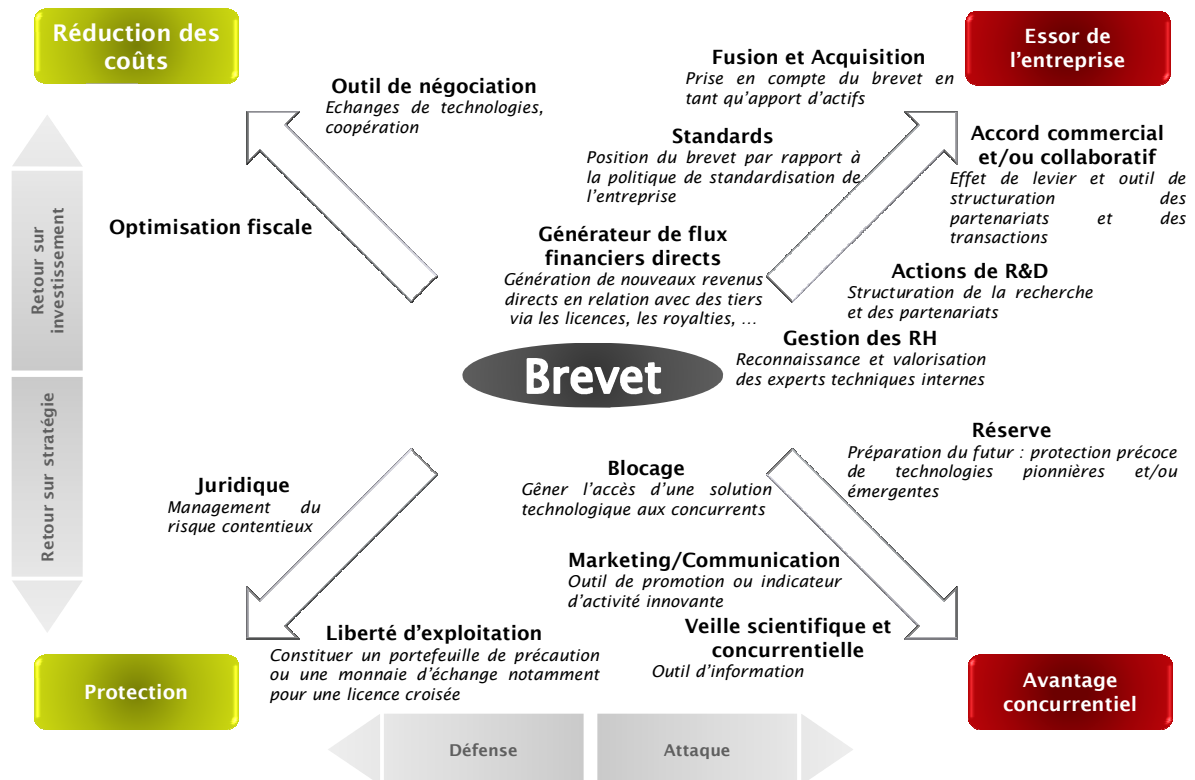


Figure 7 : Rôles et utilisations du brevet

### 2.2.1. Stratégies défensives

De par sa nature, la finalité du brevet est de garantir un monopole sur une technologie, pour un territoire donné et par là même le marché qui s'y rapporte. C'est donc avant tout un moyen défensif au service de l'innovation.

#### 2.2.1.1. PROTECTION CONFÉRÉE PAR LE BREVET

Le bénéfice principal accordé par le code de propriété intellectuelle est le monopole offert au détenteur d'un brevet. Le comportement classique consiste à déposer des demandes de brevets pour protéger les innovations (cf. partie inférieure gauche de la Figure 7). Le brevet permet d'éviter l'imitation des caractéristiques spécifiques d'un produit ou d'un procédé (21). Toutefois, l'élaboration d'un produit innovant tel qu'un anticorps monoclonal est très souvent le fruit de l'association de nombreuses technologies protégées par des droits de PI. Avant tout lancement, l'organisation doit posséder une liberté d'exploitation autrement dit, une liberté d'agir à l'égard des brevets afin de réaliser les travaux de recherche et de créer les produits. Dans les domaines technologiques où le dépôt de brevet est intense, comme les biotechnologies, le principal risque encouru par l'entreprise est de se voir freiner par des technologies brevetées détenus par un concurrent. Ce dernier, titulaire d'un brevet nécessaire à la fabrication du nouveau produit, est

alors en mesure d'engager des actions en justice afin de faire valoir ses droits de PI, mais surtout de bloquer la mise sur le marché de produits innovants. Ainsi, avant tout lancement, voire avant tout projet de R&D, les entreprises limitent les risques en définissant leur liberté d'exploitation. Elles vérifient alors que la fabrication, la vente et l'usage du futur produit ou procédé, à des fins lucratives, n'entrave pas les brevets de tierces entités. Le brevetage stratégique consiste, tout d'abord, en un dépôt de brevet dans le secteur technologique où s'effectuent les activités de R&D assurant l'élaboration d'un portefeuille de précautions qui confère à l'entreprise cette liberté nécessaire au développement du produit. Ensuite, puisque les produits et procédés innovants combinent de nombreuses technologies protégées par de nombreux brevets, les portefeuilles servent alors de monnaie d'échange entre les acteurs (22).

Le brevet n'est donc pas un droit d'exploiter mais un droit d'interdire. Son titulaire n'est pas nécessairement en mesure d'utiliser son brevet surtout si ce dernier est dépendant d'un autre. Toutefois, il est en droit d'en interdire l'usage par la concurrence. Faire valoir ses droits est indispensable à la création de valeur liée aux brevets. L'attaque en contrefaçon en est un moyen, même si c'est une procédure longue, coûteuse et incertaine. Ce type de litige se résout souvent à l'amiable, procédure plus rapide et moins onéreuse. L'accumulation de brevets est, en outre, un moyen d'adopter une position dominante. Lors d'un litige, le portefeuille de brevets est un outil de dissuasion, l'organisation est alors en position de force pour négocier (23).

#### *2.2.1.2. RÉDUCTION DES COÛTS*

De par sa publication, le brevet est un vecteur de la connaissance, source de gains de productivité et d'efficience pour l'entreprise. Les savoirs sont diffusés et échangés afin de mettre en œuvre des technologies plus efficaces et donc moins onéreuses (16). Utilisé comme monnaie d'échange en cas de litige (24) ou comme outil d'optimisation fiscale (25,26) par le jeu relativement complexe des flux de redevances intra-groupe (filiales à l'étranger), le brevet permet de réduire les coûts liés à la conduite des projets innovants, comme illustré par la partie supérieure gauche de la Figure 7.

#### *2.2.2. Stratégies offensives*

Par le passé, le dépôt de brevet était utilisé à des fins défensives, excluant les concurrents d'un domaine technologique. Aujourd'hui, la dimension stratégique de la gestion du portefeuille de

brevets est intégrée au management de l'entreprise. Désormais, les stratégies PI sont élaborées tant en vue d'une innovation collaborative qu'à des fins de monopole (16).

#### 2.2.2.1. AVANTAGE CONCURRENTIEL

Clé de voûte de la stratégie, l'avantage concurrentiel vise à construire et à protéger la position dominante de l'organisation (cf. partie inférieure droite de la Figure 7). Analyser les ressources, investir dans des ressources complémentaires et en protéger l'accès sont les piliers de la réussite de l'entreprise. Dès lors que la firme est perçue comme innovante, les concurrents vont tenter de l'imiter. Pour éviter ce phénomène, le recours à certaines barrières est indispensable (27).

Aujourd'hui, en raison de la complexité des technologies, un seul brevet n'est plus en mesure de protéger efficacement une invention. Toutefois, un brevet est souvent au cœur de la technologie, c'est le brevet pionnier ou essentiel. A lui seul, il n'est pas en mesure de protéger efficacement la technologie de la concurrence. Les firmes ont donc souvent recours au dépôt de brevet de moindre importance, encadrant technologiquement le brevet pionnier et permettant de le consolider. C'est un brevetage qui vise à bloquer l'accès des concurrents à la technologie essentielle. Dans l'hypothèse où l'entreprise ne défend pas ses brevets essentiels, ses compétiteurs n'hésiteront pas à déposer des demandes de brevet technologiquement proche. Elle ne sera alors pas en mesure d'exploiter librement sa technologie. Former des portefeuilles de brevets afin de protéger une innovation centrale, devancer les adversaires pour écarter toute gêne, sont le résultat de cette course au brevet (24).

Lorsque les fortes marges des firmes sont fondées sur une différenciation technologique, le brevet bloquant permet de protéger cette différence de l'imitation. Il permet d'écarter les concurrents du futur marché, assurant la position dominante de la firme. Le blocage lié à la protection conférée par le brevet assure la situation de monopole dans la niche visée, stratégie de plus en plus utilisée par les laboratoires pharmaceutiques (26).

Au-delà des comportements traditionnels d'utilisation comme arme défensive, il apparaît que de plus en plus de firmes utilisent le dépôt de brevet afin d'établir une protection précoce de technologies pionnières ou émergentes (21). L'objectif n'est donc pas toujours d'industrialiser l'invention mais peut être de protéger les résultats de la R&D ou pour une valorisation future via des accords de licence. Le brevet est alors utilisé comme réserve et qualifié de « dormant » (24).



De par sa publication, le brevet est aussi un outil marketing. Etant associé à l'activité inventive de l'entreprise, cette dernière s'en sert à des fins de communication, même si l'apport technique peut être faible. Par exemple, Cambridge Antibody Technologie, via des actions de communication sur ses dépôts de brevet, a su véhiculer une image innovante de la société (21).

D'autre part, les performances de l'organisation sont liées à une bonne gestion de la connaissance. Le brevet est un outil indispensable à la veille et à la gestion de l'information technique, tant au niveau des savoirs acquis de l'entreprise (communication des résultats de R&D) que ceux de l'extérieur (veille concurrentielle) (28).

#### *2.2.2.2. ESSOR DE L'ENTREPRISE*

Grâce à son implication dans divers départements de l'entreprise (ressources humaines, finances, direction générale et juridique, départements de R&D, etc.), le brevet est un acteur majeur de la pérennité de l'entreprise (cf. partie supérieure droite de la Figure 7).

Dans le cadre de la gestion des ressources humaines, le brevet se présente comme un moyen d'identification des inventeurs clefs (28). De plus, le brevet influence la valorisation du personnel et s'ajoute aux systèmes de récompense (primes, lauréats, etc.) (29).

Les dépôts de brevets permettent d'identifier de futurs collaborateurs et d'évaluer leur potentiel technologique. Produit du partenariat, le brevet est aussi le point de départ d'une collaboration. Il détermine les opportunités d'accès à un marché, réduit le risque technologique et financier, et aide au partage des connaissances (30).

Outre ses implications dans l'identification de partenaires, le brevet est un instrument de support et de médiation des accords commerciaux et collaboratifs. Que ce soit pour des raisons financières ou par manque de ressources innovantes, certaines organisations doivent mettre en place des partenariats (26).

Par le biais des accords de licence, le brevet est à l'origine de la cohésion du réseau supportant les recherches partenariales. « Ciment organisationnel », il préserve l'autonomie des collaborateurs, et s'applique à tous types de collaboration (31).

De plus, lors de la fusion ou l'acquisition d'une société, le brevet est un moyen d'appropriation des résultats de R&D. L'importance croissante des actifs immatériels dans ces transactions renforce le rôle du brevet (32).

La génération de revenus peut se faire via la financiarisation des droits de PI, plus particulièrement des brevets (16). En premier lieu, il s'agit de tirer directement profit des brevets. Pour cela, le titulaire a la possibilité de céder son brevet. Il devient alors la propriété du cessionnaire. Il est aussi possible d'accorder une ou plusieurs licences d'exploitations à des tiers. En dernier lieu, il peut faire l'objet de titrisations (monétisation de l'invention sans perdre possession du brevet et donc de futurs revenus). La source de revenus la plus courante reste néanmoins le *licensing* (33). Moyennant le paiement de redevances, le licencié peut exploiter librement la technologie brevetée (34).

Une autre approche pour rendre incontournable un brevet essentiel est de le transformer en standard de l'industrie, objectif poursuivi par de nombreux industriels. Particulièrement dans le secteur des télécommunications, l'imposition d'un standard rend la licence incontournable pour accéder au marché, augmentant considérablement la valeur de la technologie. Le monopole alors obtenu est incontournable, et le bénéfice double : les ventes sont assurées et les concurrents se trouvent dans l'obligation de prendre une licence et d'utiliser la même technologie (35).

Comme nous venons de le voir, le brevet n'est pas une fin en soi, c'est un outil de formalisation de la stratégie l'organisation fondée sur l'innovation. Il permet de rentabiliser et par conséquent de pérenniser la recherche et l'innovation. Le modèle initial basé sur le dépôt massif de brevets à des fins défensives s'oriente vers une utilisation du brevet intégrée à la stratégie d'entreprise. En ce sens, le cas de la biopharmacie est particulièrement intéressant.

### **3. LE BREVET EN BIOPHARMACIE**

Elément vital au cœur de la stratégie des entreprises pharmaceutiques, le brevet est à l'origine du développement et du maintien des revenus. La stratégie brevet mise en place pour protéger les médicaments « blockbusters » est devenue essentielle en raison de la dépendance des industriels à ce petit nombre de produits. Ce paradigme avait conduit les principales sociétés pharmaceutiques à adopter un business model centré sur la génération de revenus autour de quelques médicaments phares. De fait, les génériqueurs ont vu là une opportunité de développement. Dès la perte du brevet, les fabricants de médicaments génériques acquièrent des parts de marché non négligeables, affaiblissant les Big Pharma. Afin de pallier les pertes liées à l'expiration de brevets phares, le secteur pharmaceutique subit aujourd'hui une évolution considérable, recentrée sur les biotechnologies.

#### **3.1. L'industrie pharmaceutique en mutation**

Depuis les vingt dernières années, l'industrie pharmaceutique est en pleine révolution. Les coûts de R&D sont en constante augmentation en raison d'une complexification des outils de recherche et un durcissement de la réglementation liée à l'octroi d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. Les grands laboratoires pharmaceutiques se tournent notamment vers les biotechnologies. Fondées sur une technologie de recherche innovante, les entreprises de biotechnologie sont une des sources d'innovation en pharmacie (36).

##### *3.1.1. L'émergence de l'industrie biotechnologique*

Au cours des années 1970-1980, une nouvelle industrie a commencé à exploiter les procédés biologiques pour mettre au point de nouveaux médicaments et tests de diagnostics. En utilisant les mécanismes cellulaires et les outils de biologie moléculaire, les biotechnologies ont permis d'accéder à de nouvelles cibles thérapeutiques afin d'élaborer des produits répondant aux demandes du marché. En parallèle, l'identification et l'isolement des gènes ainsi que le développement des outils de génomique ont révolutionné le développement traditionnel de nouveaux médicaments, jusqu'alors issue de l'industrie de la chimie.

Le premier médicament issu des biotechnologies, l'insuline produite en système bactérien, a été approuvé en 1982. Depuis, selon l'organisation BIO (Biotechnology Industry Organization), plus de

400 médicaments biotechnologiques sont en cours de développement, ciblant plus de 200 maladies comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la polyarthrite rhumatoïde (PR), les maladies cardiaques, le diabète, etc. De plus, l'industrie des biotechnologies a produit une centaine de tests diagnostiques, principalement basés sur l'identification de mutations génétiques (37).

### 3.1.2. Les biotechnologies en santé

L'OCDE définit les biotechnologies comme « l'application des sciences et des techniques à des organismes vivants, qu'il s'agisse d'éléments ou de produits pour transformer les matériaux vivants ou non, dans le but de produire des connaissances, des biens et des services » (38). Cette définition, extrêmement large, recouvre de nombreux domaines. En santé, les biotechnologies sont utilisées afin d'élaborer :

- Des outils de recherche et de développement de médicaments (exemple : phage display)
- Des outils de diagnostic (exemple : biopuces)
- Des outils de délivrance de principes actifs (exemple : virus modifiés, liposomes, ...)
- Des médicaments biotechnologiques (protéines recombinantes, anticorps monoclonaux)

Au regard des difficultés d'innovation rencontrées par les Big Pharma, ces dernières adoptent pour une stratégie de défense à moyen et long terme. Tout d'abord, elles tentent de combler leur *pipeline* en accédant à des produits à forte valeur ajoutée proche de la commercialisation par le biais de rachat de société de biotechnologies. A plus long terme, leurs efforts se concentrent sur des partenariats ciblés et des financements structurés en vue de partager les risques liés à la R&D (39).

## 3.2. Les sources de R&D en biopharmacie

Le développement de médicaments biotechnologiques se fait sur trois niveaux. La recherche fondamentale, principalement académique amorce les grandes découvertes dont la maturation est assurée par la création d'une société (*spin-off*) issue du laboratoire. Les industriels possédant les ressources nécessaires prennent le relais et amènent les médicaments sur le marché.

### 3.2.1. Recherche académique

Comme dans les autres domaines, la recherche fondamentale en biologie et en médecine a pour objectif la compréhension de phénomènes biologiques sans but économique. Elle permet de créer

de la connaissance à forte valeur sociale car elle aboutit souvent à des découvertes réellement innovantes. La plupart des résultats sont reproductibles et exploitables par les chercheurs tant publics que privés, la communication des résultats se faisant très souvent par le biais de publications scientifiques. L'existence de l'art antérieur et l'absence d'application industrielle rend la protection par le brevet impossible. De son côté, la recherche appliquée vise à mettre au point ou à améliorer des techniques à des fins lucratives. Sans minimiser l'importance de la recherche appliquée, force est de constater que c'est presque toujours la recherche fondamentale qui est à l'origine des innovations de rupture.

Toutefois, les distinctions entre recherche fondamentale et appliquée sont faibles, surtout en biotechnologies. Les progrès en biologie moléculaire ont réduit le rôle du hasard, qui tenait une place centrale jusqu'alors (ex : découverte de la pénicilline), et augmenté les capacités à fournir des pistes importantes (ex : connaissances des voies de signalisation cellulaires) en vue de trouver des inventions ayant une application industrielle. De plus, la législation des brevets a évolué, notamment aux Etats-Unis, favorisant la protection et l'exploitation des résultats de la recherche fondamentale. Par l'adoption du Bayh-Dole Act en 1980, la loi américaine a permis de breveter les résultats de la recherche académique autorisant les brevets sur le séquençage du génome et autres formes de « brevetage du vivant » (37). La recherche académique sert souvent de fondement à la mise au point de produits biotechnologiques, c'est en ce sens qu'on l'a vu apparaître des brevets dominants dans les domaines pionniers tels que les cellules souches. Jusqu'alors exclu de la course aux brevets, la recherche publique en est aujourd'hui un principal acteur.

Les Universités et Centres de recherche qui poursuivent ces activités de recherche fondamentale et appliquée sont à l'origine de l'innovation pharmaceutique. Les collaborations entre public et privé ont amorcé les précieuses avancées thérapeutiques de ces dernières années (40). En raison des coûts croissants de R&D, un acteur isolé n'est souvent plus en mesure de financer seul le processus de recherche. Il n'est donc pas surprenant de voir s'accroître le nombre de partenariats public/privé. Le brevet est alors un moyen d'aide à la génération de flux financiers directs via les accords de licence, de retour des investissements initiaux, de structuration des partenariats et des

transactions. Élément de succès de la recherche et de la commercialisation des inventions biotechnologiques, le brevet est l'un des piliers de la création de nouvelles entreprises.

### 3.2.2. *Les nouvelles firmes de biotechnologie*

Intermédiaire entre le monde académique et les industriels pharmaceutiques, les sociétés de biotechnologies sont souvent des start-up issues de la recherche publique. Fondées sur une technologie innovante, elles sont en charge des premières phases de développement du biomédicament. Les droits de PI sont alors les principaux actifs de l'entreprise, levier pour lever des fonds auprès des investisseurs puis lors du rachat de l'entreprise. Le brevet est au cœur de son développement et contribue à son essor. C'est un outil de communication des compétences technologiques, de création de partenariats (technologies complémentaires), de sécurisation financière, etc. (41).

Ces entreprises de biotechnologies fournissent ainsi aux grandes firmes pharmaceutiques une offre diversifiée de procédés et de services puis de produits en phase de développement préclinique voire clinique. Ces jeunes pousses sont une source majeure d'innovation pour l'industrie pharmaceutique (42).

### 3.2.3. *Grands groupes pharmaceutiques*

Traditionnellement à l'origine de l'innovation, les grands groupes pharmaceutiques sont responsables de la mise sur le marché de la majorité des médicaments. Néanmoins, la perte de brevets phares, l'affaiblissement des *pipelines*, l'échec des projets de R&D en phase tardive de développement et des capacités d'innovation insuffisantes sont à l'origine des bouleversements du secteur pharmaceutique.

Les laboratoires sont donc contraints de repenser leur stratégie de R&D. Pour réduire les coûts de développement du médicament, l'externalisation des unités de recherche ou la mise en place de projets universitaires collaboratifs sont des positions adoptées par de nombreux laboratoires. Pour renchérir les *pipelines* à moindre frais, les Big Pharma acquièrent des entreprises pharmaceutiques ou biopharmaceutiques. Une dernière stratégie de réduction des coûts consiste à investir dans des domaines clés de recherche tels que l'oncologie ou les maladies rares dans lesquels les produits ont une forte valeur économique (43). Ce sont des produits dont le prix est

très élevé et généralement pris en charge par les systèmes d'assurance maladie, assurant d'importants revenus pour son propriétaire.

### 3.3. Spécificités liées au développement d'un biomédicament

Avant de définir les enjeux et les impacts de la PI en innovation biopharmaceutique, il est nécessaire de comprendre les caractéristiques propres au développement d'un produit biologique. De par sa nature, le biomédicament demande des moyens matériels, humains et financiers de grande envergure. De la découverte de la cible à la mise sur le marché du médicament, le processus d'innovation doit faire face à de nombreuses difficultés dans lesquelles la PI joue un rôle central.

#### 3.3.1. Temps de développement d'un produit

Le temps consacré à la recherche et au développement dans l'industrie des biotechnologies est notoire pour sa durée. Cela se comprend aisément si l'on considère les origines des biomédicaments. Le processus de recherche débute très souvent par l'identification d'une cible (gène, protéine) impliquant la compréhension de ses fonctions, de son expression, des mutations possibles ainsi que leurs impacts (Figure 8). S'en suit une série d'approches, adaptées à la cible, afin d'en corriger les effets néfastes. L'autre approche, plus traditionnelle, se concentre sur la compréhension des mécanismes moléculaires d'une pathologie afin de proposer des remèdes. En parallèle de la mise au point de la biomolécule, qui est le plus souvent une protéine, un système de production est mis en place comme l'illustre la partie droite de la Figure 8. Cette étape est parmi les plus limitantes dans la mesure où ce sont des molécules de haut poids moléculaire, complexes, et qui demandent la mise au point d'un procédé de production faisant intervenir différentes technologies de biologie moléculaire. Le développement du procédé de production demande de nombreuses étapes de développement avec un changement d'échelle afin de passer du laboratoire à l'industrialisation, nécessitant un personnel hautement qualifié. Vient ensuite l'étape de l'évaluation préclinique et clinique. Comme dans le cas des médicaments traditionnels, les biomédicaments doivent répondre aux exigences des autorités afin de valider chaque phase. Cependant, les protéines médicaments sont naturellement présentes chez l'homme, faisant intervenir des mécanismes physiologiques très différents des molécules chimiques ce qui augmente la durée de ces essais cliniques. Certains effets indésirables sont prévisibles, mais d'autres sont inattendus voire paradoxaux. Enfin, la mise sur le marché doit répondre aux

exigences réglementaires plus strictes du fait de la complexité du processus de production, difficilement reproductible (37).

Les produits issus des biotechnologies et les moyens à mettre en œuvre pour leur production sont complexes et requièrent un temps et un coût de développement plus importants qu'en pharmacie traditionnelle. Dans ce contexte, le principal effet est de réduire de façon substantielle la durée de protection du médicament par le brevet. En raison du délai entre la découverte et la mise sur le marché du médicament, les premiers brevets déposés sont proches de la date d'expiration. Les industriels mettent alors des stratégies de protection PI afin d'augmenter la durée de l'exclusivité.

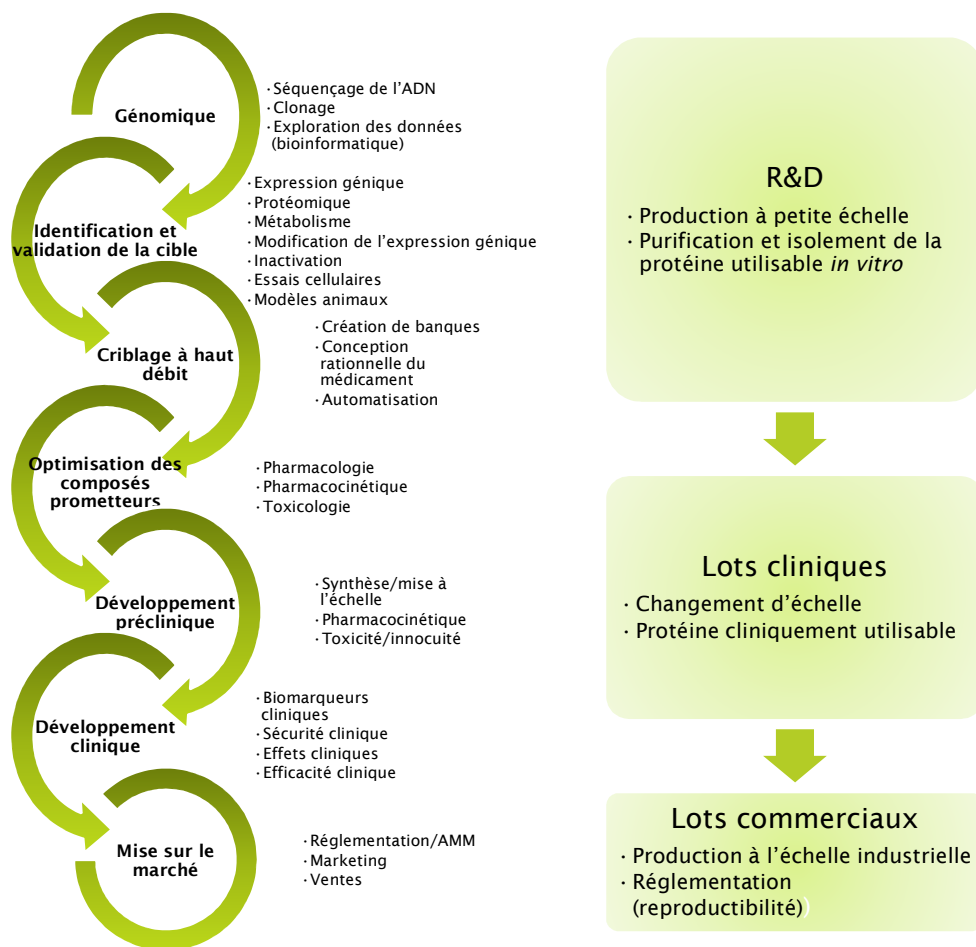


Figure 8 : Le processus mise au point d'un médicament biotechnologique (44)

### 3.3.2. Procédés biologiques et difficulté de reproduction

En utilisant des procédés biologiques pour sa production, le biomédicament est, par nature, difficilement reproductible. Ainsi, pour le producteur comme pour son concurrent il est nécessaire de posséder le savoir-faire.



Le concept de biosimilarité repose sur la comparaison de deux médicaments : le princeps premier à être commercialisé dont les brevets sont tombés dans le domaine public, l'autre étant une « copie » du premier. La comparaison porte alors sur les propriétés physico-chimiques, biologiques, pharmacodynamiques, toxicologiques et cliniques entre les deux médicaments. La complexité et le manque de reproductibilité des processus de mise au point d'un médicament biologique rendent impossible de garantir que le profil de la molécule biosimilaire est parfaitement identique au princeps (ce qui n'est pas le cas pour les médicaments chimiques qui peuvent être analysés totalement). Même s'il est nécessaire d'attendre l'expiration des brevets pour développer un médicament biosimilaire, la valeur d'un produit biotechnologique ne réside que partiellement dans ses droits de PI. Le savoir-faire lié aux procédés de fabrication a su se rendre indépendant des brevets, qui en révèlent uniquement la technique. Par exemple, pour les médicaments issus de procédés chimiques, le brevet est porteur de l'information essentielle à la production du médicament. Ainsi, dès son expiration, il est aisé de reproduire le même schéma décrit dans le brevet afin de reproduire à l'identique la molécule. En biotechnologie, même si le procédé est décrit précisément, la production de la protéine demande un personnel hautement qualifié pour reproduire le procédé. Les mécanismes biologiques utilisés étant, en soi, non reproductibles à l'identique, il est quasiment impossible d'obtenir le même produit. Par conséquent, les entreprises biotechnologiques ont pu s'affranchir en partie des dépôts de brevets et de leur expiration.

### 3.4. Le rôle des droits de PI

La PI, principalement les brevets, soutient le développement de médicaments biotechnologiques. En offrant la perspective d'une commercialisation exclusive de nouveaux tests diagnostiques, outils et thérapies, les brevets sont un moteur de financement du processus de développement.

En raison du contexte économique relatif au développement pharmaceutique et plus particulièrement biotechnologique, la PI, surtout les brevets, est de grande importance. L'industrie ne peut rester viable que si les revenus générés dépassent de beaucoup les coûts de R&D, de production et de commercialisation. Il est donc nécessaire de compenser les risques financiers liés à l'échec de nombreuses recherches dont les travaux n'aboutissent pas à la commercialisation d'un médicament. Le brevet permet de se protéger des imitateurs qui pourraient casser les prix et donc impacter sur les retours financiers. Même si le secret est la principale alternative, le brevet n'en reste pas moins un outil de divulgation nécessaire pour attirer et maintenir la confiance des

investisseurs, et par là même celle des médecins, patients et fournisseurs de soins sans qui le succès de commercialisation est impossible. De plus, les autorités de santé comme la Food and Drug Administration (FDA) ou l'European Medicines Agency (EMA) demandent une transparence maximale sur les produits issus des biotechnologies. Le brevet en est alors le médiateur.

Comme nous venons de le voir, innovation et brevets sont indissociables. Initialement mis en place afin de promouvoir la recherche, le brevet est devenu un outil au service de la stratégie d'entreprise. Le cas des biotechnologies illustre très bien ce changement. D'un point de vue industriel, le brevet est au centre de la création d'une offre innovante favorisant les capacités de différenciation des entreprises. Dans l'industrie biotechnologique, il est à l'origine des thérapies innovantes commercialisées par les grands groupes pharmaceutiques. Du point de vue de la Santé publique, le brevet, en favorisant la valorisation des résultats de la recherche, est un moteur à la mise au point de nouveaux médicaments. Cependant, l'exclusivité accordée à son titulaire va à l'encontre de l'intérêt public. En accordant un monopole, le brevet limite l'accès à la technologie.

Maintenant que nous avons exposé le contexte économique des brevets, il est convenu de s'interroger sur les effets des droits de PI dans la diffusion d'une technologie de rupture sur l'élaboration de thérapies novatrices. Pour illustrer cette problématique, le choix de la technologie du phage display est pertinent. Protégé par de nombreux brevets, le phage display est un outil de biologie moléculaire devenu incontournable pour la génération d'anticorps monoclonaux. Avant de comprendre quels sont les impacts des droits de PI dans sa diffusion et l'essor des thérapies monoclonales, il est essentiel de comprendre la technologie et sa place dans l'élaboration du médicament.

## **PARTIE 2**

# **PLACE DU PHAGE DISPLAY DANS LA MISE AU POINT D'ANTICORPS MONOCLONAUX À VISÉE THÉRAPEUTIQUE**

# 1. GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTICORPS

L'importance des mécanismes immunologiques en thérapeutique est connue depuis longtemps déjà. C'est vers la fin du XVIIIème siècle qu'Edward Jenner découvre la protection contre la variole par l'inoculation de la vaccine bovine. Deux cent ans plus tard, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) annonçait l'éradication de la variole. Avec le développement la microbiologie et les travaux de Louis Pasteur sur la vaccination, les connaissances en immunologie se sont accrues révélant l'importance du rôle des anticorps (45). Afin de comprendre les problématiques du domaine, quelques rappels sur les anticorps sont nécessaires.

## 1.1. Introduction

C'est au début du XXème que Von Behring découvre les propriétés des anticorps antidiphthériques et, par là même, le principe de l'immunisation passive par l'administration d'anticorps sériques (46). Depuis, le rôle des anticorps est bien connu.

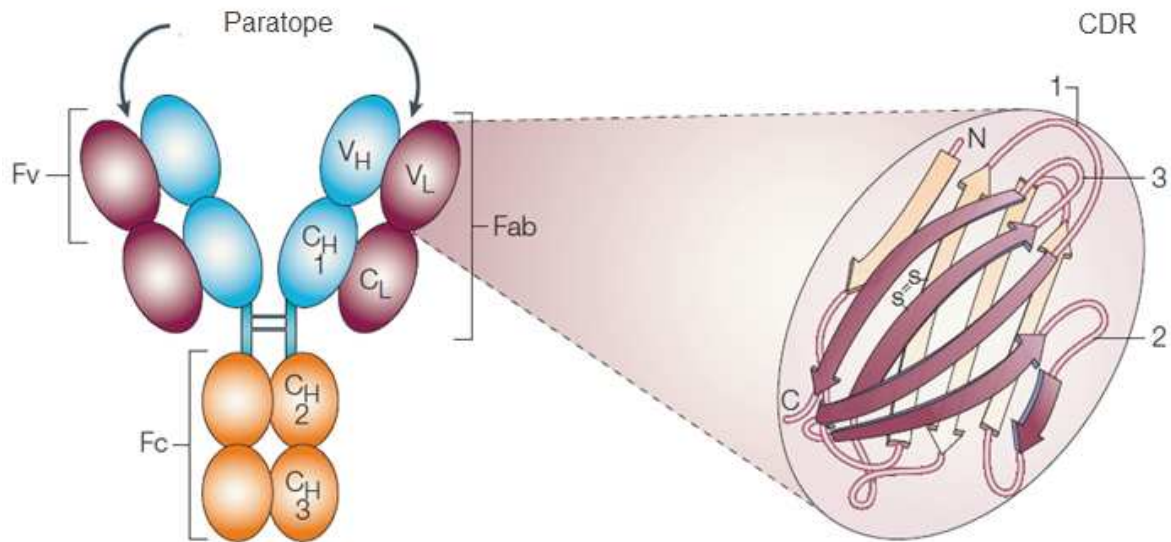
Effecteurs de l'immunité spécifique, les anticorps sont des glycoprotéines présentes sous forme soluble dans les liquides biologiques ou sous forme de récepteurs membranaires à la surface des lymphocytes B. Grâce à la présence de sites stéréospécifiques appelés paratopes, les immunoglobulines sont capables de reconnaître les épitopes des antigènes. En effet, les antigènes, molécules induisant une réaction immunitaire de la part de l'organisme, possèdent un ou plusieurs épitopes, région de l'antigène susceptible de s'associer aux paratopes.

L'action immunitaire des anticorps suit trois principaux modes d'action : par le blocage de molécules spécifiques par formation de complexes immuns, par phagocytose en ciblant des cellules spécifiques, ou comme intermédiaire de voie de signalisation (47).

## 1.2. Structure

Grâce à l'étude de leur mobilité électrophorétique et de leurs propriétés antigéniques, cinq classes d'immunoglobulines ont été identifiées (IgG, IgA, IgM, IgD et IgE). En dépit d'une hétérogénéité caractéristique, les immunoglobulines possèdent des analogies structurales. Les molécules d'immunoglobulines sont formées de deux catégories de chaînes polypeptidiques, les chaînes légères (L pour *light*, « léger ») et les chaînes lourdes (H pour *heavy*, « lourd ») liées par des ponts

disulfures. Les immunoglobulines polymériques (IgM et IgA notamment) sont composées de ce motif de base. Les sous-unités sont associées par la chaîne J qui lie les extrémités C-terminales des chaînes lourdes pour ces deux types (47). La Figure 9 schématise un monomère d'immunoglobuline de la famille des IgG.



**Figure 9 : Représentation d'une molécule d'anticorps (47)**

### 1.2.1. Structure des chaînes légères

Chez l'homme, il existe deux types de chaînes légères, appelées chaînes kappa ( $\kappa$ ) et chaînes lambda ( $\lambda$ ), individualisables par les nombreuses différences au niveau des structures primaires. Les chaînes de type lambda sont très largement majoritaires au sein des immunoglobulines puisqu'elles sont présentes chez environ deux tiers d'entre elles. Les chaînes légères  $\kappa$  et  $\lambda$  sont formées de deux domaines, un domaine variable (VL) et un domaine constant (CL) (48).

La partie constante n'a de variation qu'au niveau de quelques acides aminés surtout sur les chaînes de type kappa ; la partie variable, quant à elle, possède des zones dites hypervariables. Au nombre de trois, ces zones sont le siège d'important changement d'une chaîne légère à l'autre (cf. Paragraphe 1.2.3).

### 1.2.2. Structure des chaînes lourdes

Les chaînes lourdes sont au nombre de neuf dans l'espèce humaine. Le type de chaîne lourde définit les classes et sous-classes d'immunoglobulines. Les chaînes gamma ( $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2,  $\gamma$ 3 et  $\gamma$ 4), alpha ( $\alpha$ 1 et  $\alpha$ 2), mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) et epsilon ( $\epsilon$ ) correspondent respectivement aux classes des

IgG, IgA, IgM, IgD et IgE. De la même façon que pour les chaînes légères, les chaînes lourdes sont constituées d'une partie constante et d'une partie variable (45).

Les chaînes lourdes comportent un domaine N-Terminal variable (VH) et trois ou quatre domaines constants (CH). Les immunoglobulines de la famille des IgG, IgA et IgD dénombrent trois domaines constants et quatre pour les immunoglobulines de la famille des IgM et IgE.

La partie variable (VH), quant à elle, comme les parties variables des chaînes légères, comporte trois domaines hypervariables situés dans les régions homologues à celles des chaînes légères.

Le segment de chaîne lourde situé entre le CH1 et le CH2 est appelée la région charnière et assure la flexibilité de la molécule d'immunoglobuline dont les deux bras, portant les paratopes, sont mobiles dans l'espace (48).

### 1.2.3. Sites antigéniques

Les sites antigéniques reconnus par les anticorps peuvent être portés par toutes les molécules du monde vivant : sucres, lipides, acides nucléiques, petites molécules chimiques (haptènes), peptides, protéines ; il peut aussi s'agir de structures moléculaires complexes telles que des protéines glycosylées. L'antigène est composé de déterminants antigéniques ou épitopes grâce auxquels il est reconnu par le paratope des anticorps, zone responsable de la fixation. Cette interaction épitope-paratope est à l'origine de la spécificité de l'anticorps.

Le paratope est majoritairement composé par les séquences d'acides aminés des *complementary determining regions* (CDR) des chaînes lourdes et des chaînes légères. En effet, au sein des domaines variables, il y a trois boucles (cf. Figure 9) constituant les CDR 1, 2 et 3 qui confèrent l'importante diversité et définissent la spécificité des anticorps. Ces CDRs sont intercalés entre des régions charpentes ou *framework* (FR). La juxtaposition des CDRs et FR dans l'espace forme le paratope. La liaison épitope-paratope est non covalente et réversible. Les énergies de liaisons impliquées dans l'interaction sont énergétiquement faibles mais nombreuses, assurant une forte affinité. La grande diversité de reconnaissance des anticorps est une caractéristique qui leur confère un grand intérêt (47).

#### 1.2.4. Clivages enzymatiques

La structure, mais surtout la fonction, des anticorps a été élucidée grâce à l'emploi de produits protéolytiques qui a permis d'obtenir un clivage différent de la molécule d'immunoglobuline par rapport à celui obtenu par les substances réductrices.

L'action de la papaine sur la molécule d'IgG libère trois fragments : un fragment Fc ou fragment cristallisable (dimère des domaines CH2 + CH3) et deux fragments Fab (ab = « antigen binding ») monovalents (L + VH-CH1). L'action de la pepsine libère un fragment F(ab')<sub>2</sub> bivalent puisque la coupure est réalisée en aval du pont disulfure, les deux fragments Fab sont donc encore liés.

Le fragment Fc est à l'origine de l'essentiel des fonctions effectrices différentes selon les classes et sous-classes qui peuvent être l'activation du complément, l'opsonisation, ou encore le transfert placentaire. Les fragments Fab et F(ab')<sub>2</sub> portent les paratopes et par conséquent sont capables de lier l'antigène (48).

## 2. DÉVELOPPEMENT DES ANTICORPS THÉRAPEUTIQUES

Le développement de l'immunologie a largement bénéficié des avancées réalisées dans d'autres disciplines, notamment de la biologie moléculaire. Les quarante dernières années ont vu la succession de nouvelles technologies visant à mettre au point de nouvelles thérapies basées sur les anticorps.

### 2.1. Les anticorps polyclonaux

Les anticorps polyclonaux sont extraits de sérums humains ou animaux immunisés contre un antigène donné. Ces anticorps présentent une avidité élevée puisqu'ils reconnaissent les différents épitopes d'un même antigène. Les anticorps ainsi obtenus sont qualifiés de polyclonaux.

Les anticorps polyclonaux sont produits par immunisation de l'animal. La solution immunogène est préparée en mélangeant la solution d'antigène avec un adjuvant. De petits volumes sont injectés en de multiples points. Des injections de rappels sont faites sur 2 à 6 mois. Les petits volumes et la répétition des injections permettent d'obtenir des anticorps de haute affinité. L'immunsérum ainsi obtenu est purifié afin d'éliminer les contaminants.

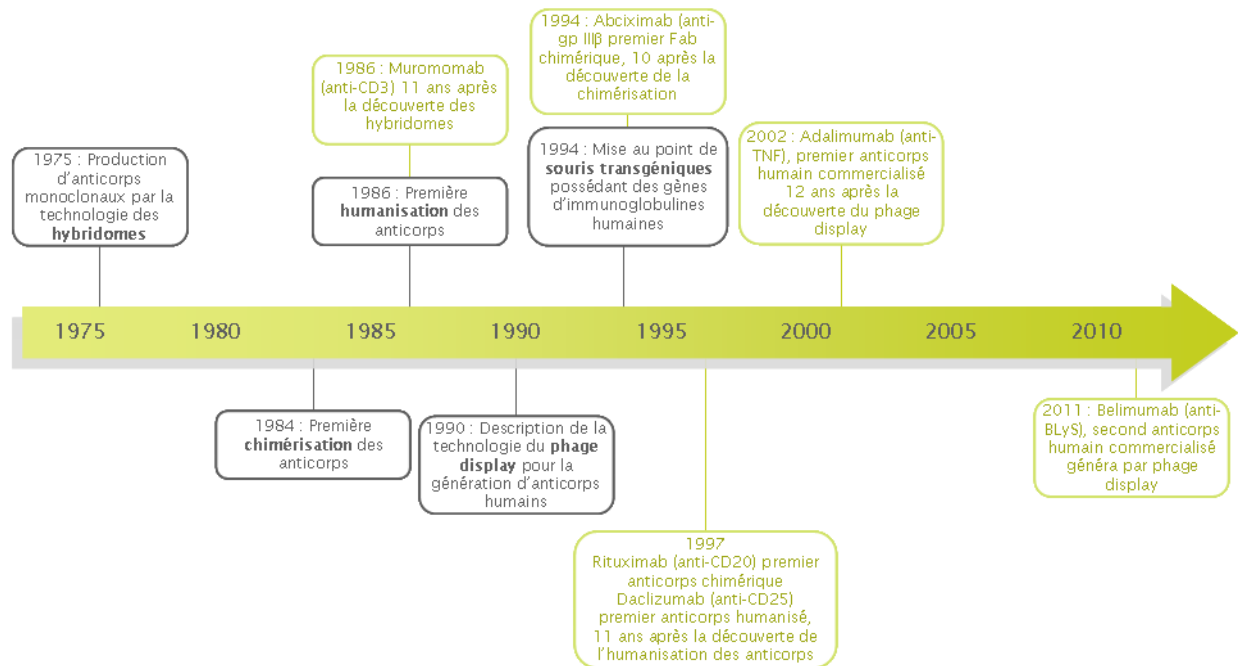
Toutefois, la spécificité, l'uniformité et la quantité des anticorps produits sont limitant pour leur usage en thérapeutique. Les chercheurs ont tout naturellement orientés leurs recherches vers la découverte de nouvelles méthodes permettant de produire des anticorps monoclonaux.

## 2.2. Les anticorps monoclonaux à usage thérapeutique

Les immunoglobulines sont produites par les plasmocytes, lymphocytes B ayant atteint la phase finale de la différenciation, appartenant à un même clone c'est-à-dire dérivant, par division, d'une même cellule B. Ces plasmocytes produisent alors la même espèce moléculaire d'anticorps que l'on appelle anticorps monoclonal. C'est en étudiant les proliférations cancéreuses de cellules B en médecine humaine qu'ont été identifiées les immunoglobulines monoclonales.

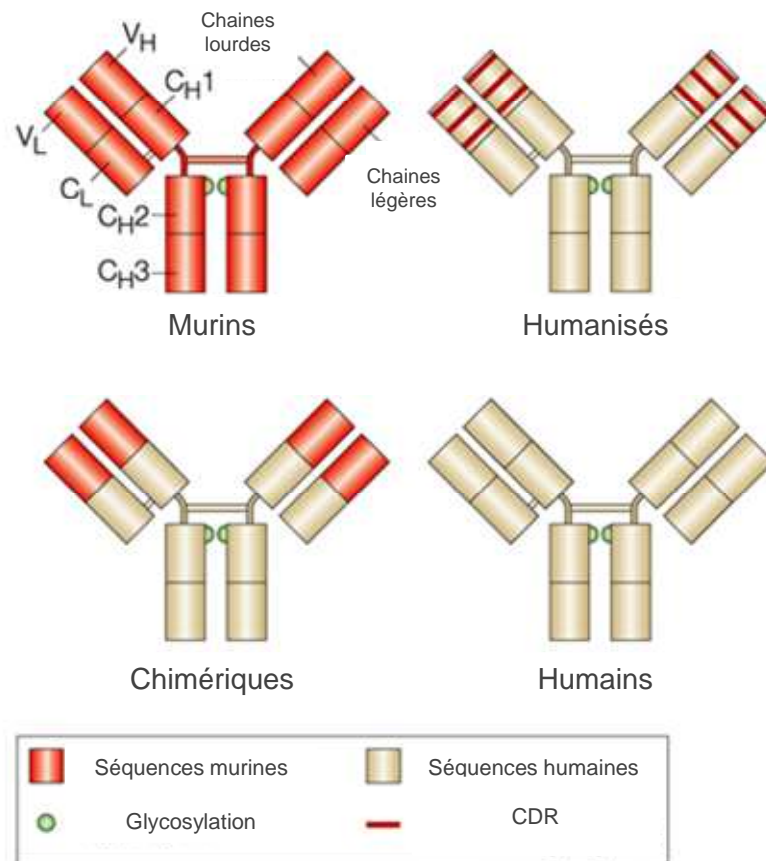
La recherche et le développement d'anticorps monoclonaux est un domaine qui progresse très rapidement. Dans les 25 dernières années, plus de 30 anticorps thérapeutiques ainsi que leurs dérivés ont été mis sur le marché (49). Cette intensité d'innovation thérapeutique fait suite à une volonté de la part des acteurs de la recherche de mettre au point des outils de plus en plus performants afin de répondre aux exigences réglementaires. La Figure 10 résume la chronologie des principales découvertes en termes de recherche sur les anticorps (encadrés gris) suivi des thérapies commercialisées correspondantes (encadrés verts).





**Figure 10 : Chronologie de la mise sur le marché d'anticorps thérapeutiques (50)**

La technologie des hybridomes de souris est la première à avoir permis de générer des anticorps monoclonaux. Par la suite, l'ingénierie génétique a soutenu la génération des anticorps chimériques, humanisés et humains. La Figure 11 résume la nature des anticorps monoclonaux obtenus.



**Figure 11 : Ingénierie des anticorps (51)**

La valeur commerciale portée par le succès des premiers anticorps a stimulé la mise au point de nouvelles technologies de génération. C'est ainsi que leur place est devenue incontournable au sein du marché biopharmaceutique.

### 2.2.1. Les anticorps monoclonaux moteurs du marché biopharmaceutique

En 2009, le marché pharmaceutique mondial est évalué à 820 milliards de dollars avec un ralentissement estimé de 1,4% de 2008 à 2014. La perte de brevets phares sur les « blockbusters » et l'arrivée en force des génériques entraînent une perte estimée à 70 milliards de dollars des ventes entre 2008 et 2014 pour les 15 principaux industriels pharmaceutiques. En 2011, les choses se compliquent puisque les pertes sont évaluées à 31 milliards de dollars, dont 12,8 milliards de dollars alloués aux ventes du Lipitor<sup>®</sup> de Pfizer, l'anti-cholestérol le plus vendu au monde, suite à l'expiration de son brevet (1).

Au regard de ces données, les industriels cherchent à étendre leur portefeuille de molécules en développement en se tournant vers le marché spécialisé des produits issus des biotechnologies comme les protéines thérapeutiques ou les anticorps monoclonaux. Parmi les produits biologiques,

les anticorps monoclonaux maintenaient, en 2009, leur position de « best-seller » avec des ventes américaines d'environ 16,9 milliards de dollars et une croissance de 8,3% (cf. Figure 12). Alors que les anticorps monoclonaux restent l'une des deux plus importantes classes de produits biologiques, leurs ventes se sont vues diminuées de 2008 à 2009. Ce déclin est dû aussi bien à une saturation des principaux marchés qu'à la compétition des petites molécules. Les nouveaux produits lancés en 2008 et 2009 donnent de bons espoirs quant à la future croissance de ce segment. En 2010, 31 anticorps monoclonaux ont été mis sur le marché aux USA constituant environ 35% des ventes de tous les produits biologiques (52).

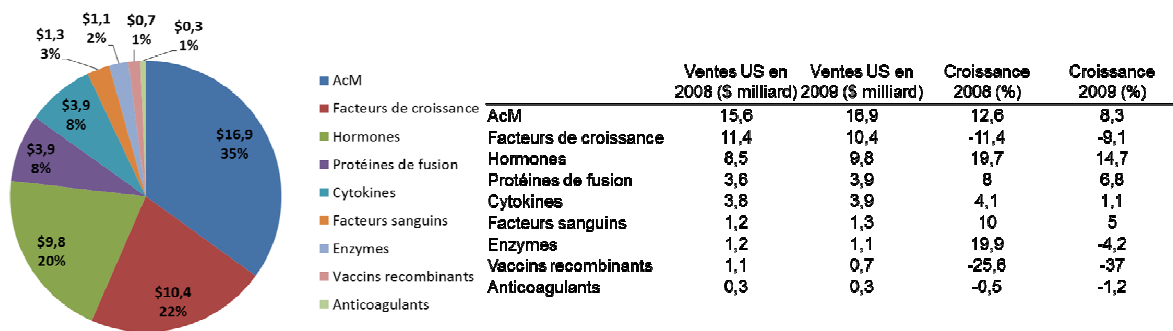


Figure 12 : Ventés US 2009 de produits issus des biotechnologies (52)

Au cours de l'année 2009, deux anticorps monoclonaux ont atteint le statut de blockbuster (ventes supérieures à un milliard de dollars) dont l'Humira d'Abbott, anticorps humain généré par phage display (cf. Figure 13) . Ses ventes représentent environ 15% des ventes totales du secteur (52).

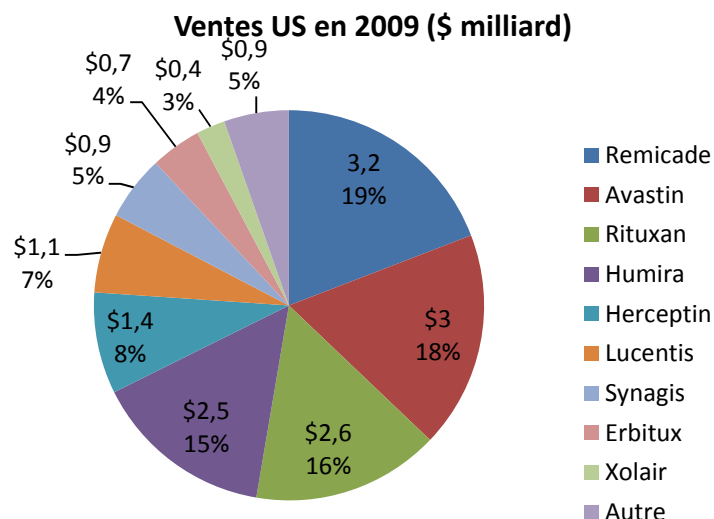


Figure 13 : Marché américain des anticorps monoclonaux (52)

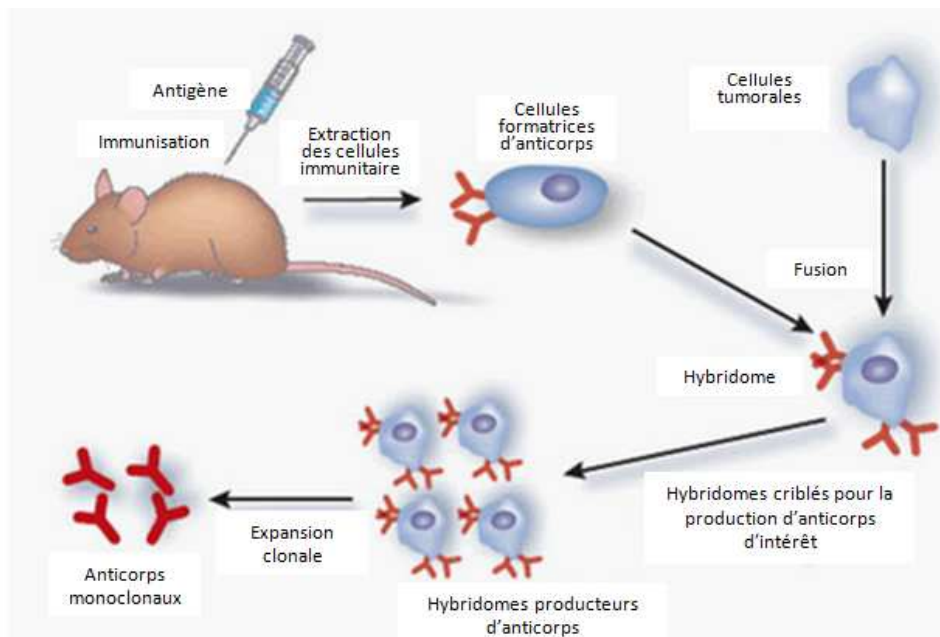
Au sein du marché biopharmaceutique, les anticorps tiennent une place prépondérante. L'amélioration des connaissances liées à leur découverte et leur production leur assure un bel avenir. Ce sont des médicaments qui ont ouvert le champ des possibles quant au traitement de

maladies dont les thérapeutiques existantes n'étaient que peu convaincantes. Néanmoins, si les coûts de ces protéines ne diminuent pas, leur croissance risque fort d'être freinée par l'arrivée de thérapies moins coûteuses comme les biosimilaires. Ces derniers sont des formes génériques de biomédicaments dont le brevet a expiré et qui par conséquent sont moins coûteux.

La croissance rapide des ventes des anticorps monoclonaux suscite aujourd'hui toutes les convoitises des industriels pharmaceutiques. En conséquence, aussi bien les équipes de recherches publiques que privées, ont redoublé d'ingéniosité dans la découverte de nouvelles technologies pour générer de nouveaux anticorps monoclonaux.

### 2.2.2. *Hybridomes*

En 1975, Köhler et Milstein ont mis au point une méthode d'hybridation de cellules B permettant d'obtenir des anticorps monoclonaux de structure homogène (47). La Figure 14 résume cette méthode d'hybridation lymphocytaire. Une souris est immunisée avec l'antigène d'intérêt qui possède plusieurs épitopes. Le sérum immunisé contient des anticorps polyclonaux, hétérogènes reconnaissant les différents épitopes de l'antigène. En effet, pour chaque épitope de l'antigène, le système immunitaire produit différents anticorps spécifiques d'affinité différente. Sachant que chaque cellule B produit des immunoglobulines monoclonales, il est possible d'immortaliser les cellules par hybridation somatique avec une cellule tumorale. Ainsi, en fusionnant les cellules B de rate de souris à des cellules de myélome immortel non sécrétant, chaque colonie cellulaire dérivée d'un seul clone produit une seule espèce moléculaire d'anticorps et donc un anticorps monoclonal. La fusion est suivie d'étapes de sélection des hybridomes d'intérêt. Les anticorps produits sont testés contre l'antigène désiré. Seuls les hybridomes produisant des anticorps de forte affinité sont conservés. La fusion des deux types cellulaires apporte une complémentarité : Les myélomes confèrent aux cellules hybrides une reproduction rapide et indéfinie, alors que les cellules B permettent de produire une seule espèce d'anticorps.



**Figure 14 : Méthode de production d'anticorps monoclonaux par hybridation somatique (53)**

Les anticorps thérapeutiques ont été initiés grâce aux anticorps murins, offrant de nombreuses perspectives pour la mise au point de nouvelles thérapeutiques. Aujourd'hui, trois autorisations de mise sur le marché ont été accordées : Orthoclone<sup>®</sup>, Zevalin<sup>®</sup>, et Bexxar<sup>®</sup>.

- L'Orthoclone<sup>®</sup> OKT3 (Muromonab CD3), premier anticorps totalement murin, est un anti-CD3 indiqué dans traitement du rejet aigu d'allogreffes, approuvé en 1986 par la FDA et commercialisé par Ortho Biotech Products LP (47). Ce médicament exerce un effet immunosuppresseur mis à profit pour la prévention des rejets de greffe. Néanmoins, l'utilisation répétée d'anticorps hétérologues induit une réaction immunitaire du patient contre l'anticorps monoclonal de souris avec production d'IgG anti-OKT3 entraînant une perte d'efficacité. C'est pourquoi il est souvent utilisé en association avec d'autres immunosuppresseurs afin de diminuer les doses.
- Le Zevalin<sup>®</sup> (Ibritumomab) est le second anticorps murin à usage thérapeutique isolé par la technique des hybridomes. Indiqué dans le traitement du Lymphome non-Hodgkinien, le Zevalin<sup>®</sup> a été approuvé par la FDA en 2002. Le procédé de production a été modifié en cours de développement. L'hybridome murin initial a été remplacé par un processus de production en système recombinant pendant les essais précliniques (54).

- Le Bexxar<sup>®</sup> (Tositumomab) est un anticorps anti-CD20 indiqué dans le traitement des lymphomes approuvé en 2003 par la FDA, mais non commercialisé en Europe (49).

Comme observé pour l'Orthoclone, les injections répétées d'anticorps murins provoquent des réactions immunes et entraînent la formation d'anticorps humains anti-souris, qualifiées de réponse HAMA pour « Human Anti-Mouse Antibodies ». Cette réponse est susceptible de neutraliser l'activité des anticorps thérapeutiques. Une solution imaginée pour contourner cette difficulté consiste à minimiser voire retirer les parties murines immunogènes.

En outre, d'autres difficultés se sont présentées à l'utilisation thérapeutique des anticorps murins limitant leur usage. Parmi elles, nous pouvons notamment citer une courte demi-vie *in vivo*, et une impossibilité à activer les fonctions effectrices du système immunitaire en sus de la réponse HAMA parfois constatée. Ces inconvénients ont amené, grâce à l'essor de l'ingénierie génétique, à la création d'autres anticorps.

### 2.2.3. Anticorps chimériques

Les anticorps chimériques sont produits par génie génétique en remplaçant, au sein d'une structure d'anticorps humain, les régions variables par des VH et VL murins préalablement identifiées (cf. Figure 11 en bas à gauche). Les gènes VH et VL de l'anticorps monoclonal murin sont fusionnés avec les séquences codantes pour les régions constantes humaines. Les anticorps alors générés ne possèdent plus que 30% d'épitopes hétérologues et sont dépourvus de la région Fc de l'immunoglobuline de souris, qui est la plus immunogène (49,50).

Contrairement aux anticorps murins, les anticorps chimériques sont donc capables, par l'intermédiaire de leur fragment Fc humain, d'activer les fonctions effectrices du système immunitaire. C'est ainsi que quelques anticorps monoclonaux chimériques ont atteint le statut de « blockbuster ». Parmi eux, nous pouvons citer le Remicade<sup>®</sup> (Infliximab) anti-TNF $\alpha$  indiqué dans le traitement des maladies auto-immunes comme la PR. Approuvé par la FDA en 1998, le Rituxan<sup>®</sup> / Mabthera<sup>®</sup> (Rituximab) anti-CD20 utilisé dans le traitement des lymphomes et des maladies auto-immunes approuvé en 1997 ou l'Erbix<sup>®</sup> (Cétuximab) anti-EGFR utilisé en seconde intention pour le traitement du cancer colorectal métastatique approuvé en 2004 (55).

Cependant, en dépit de la réduction des parties murines, les VH et VL murins toujours présents sont capables d'induire une réponse immunitaire. C'est pourquoi des réactions d'immunogénicités de type HAMA sont toujours observées.

#### *2.2.4. Anticorps humanisés*

Une autre stratégie consiste à préparer des anticorps humanisés (cf. Figure 11 en haut à droite). La diminution des parties murines de l'anticorps monoclonal a été réalisée grâce à l'insertion ou greffage de CDRs murins dans une charpente d'immunoglobuline humaine, technique dite de CDR grafting (56). Les séquences nucléotidiques codant pour les CDRs sont insérées à la place des séquences des CDRs des chaînes lourdes et légères d'une immunoglobuline humaine. Dans ces anticorps humanisés, seuls les CDRs, qui représentent la plus petite partie responsable de la liaison à l'antigène, sont murins et insérés dans les domaines variables humains.

C'est ainsi que les anticorps humanisés sont devenus incontournables. Ils présentent des avantages indispensables comme l'activation des fonctions effectrices et une faible immunogénicité grâce à une présence murine inférieure à 10% (56). La technique du CDR grafting est, en outre, simple, fiable et donc peu coûteuse. Elle est aujourd'hui largement utilisée pour la mise au point de nouvelles thérapies. Parmi les anticorps humanisés mis sur le marché, nombre d'entre eux ont atteint le statut de « blockbuster » comme l'Herceptin<sup>®</sup> (Trastuzumab) anti-HER2 utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif et approuvé par la FDA en 1998 ou l'Avastin<sup>®</sup> (Bevacizumab) anti-VEGF pour le traitement du cancer colorectal et approuvé en 2004.

L'une des principales limites de cette méthode réside dans le fait que certains acides aminés, situés hors des séquences nucléotidiques codant pour les CDRs, jouent un rôle essentiel dans le maintien de la conformation du site antigénique. Pour pallier ce problème, des banques de fragments VH et VL humains sont criblées afin d'identifier les fragments les plus homologues des régions VH et VL de l'anticorps murin.

#### *2.2.5. Anticorps humains*

Au lieu de retirer les motifs murins immunogènes, une autre approche consiste à créer un anticorps entièrement humain à partir de répertoires de gènes d'immunoglobulines et de cribler ces répertoires afin d'isoler le gène codant pour la séquence protéique responsable de la liaison à

l'antigène désiré. En théorie, le système immunitaire humain n'est pas capable de faire la distinction entre ces anticorps et ceux naturellement produits par l'organisme. Deux principales approches ont été développées : la sélection par des méthodes *in vivo* ou *in vitro*.

Pionnières, les méthodes de sélection *in vivo* faisaient principalement appel à la génération d'hybridomes humains (57–59). Même si cette approche s'avère innovante, elle n'a révélé que peu d'intérêt en raison d'un manque de fiabilité, d'un défaut de rendement en production à grande échelle et une vulnérabilité à la contamination (60). Une autre limite à ce type de technique est la production à partir de lymphocytes humains dont le donneur ne peut être immunisé par tous les antigènes désirés disposant d'anticorps contre un nombre très restreint cibles. D'autres technologies ont donc dû voir le jour. Parmi elles, les souris transgéniques et le phage display sont à l'origine des anticorps entièrement humains à usage thérapeutiques commercialisés.

#### 2.2.5.1. TECHNOLOGIE DES SOURIS TRANSGÉNIQUES

Les souris de laboratoire sont une source d'immunoglobulines variées, de haute affinité et de haute spécificité. C'est pourquoi un procédé de production d'anticorps humains chez la souris a été mis au point (61,62). Par recombinaison homologue dans des cellules souches embryonnaires, les gènes codant pour les immunoglobulines humaines peuvent être introduits dans le génome de la souris, à la place des gènes d'immunoglobulines murines. Ensuite, ces souris transgéniques sont croisées avec des souris déficientes en immunoglobulines, c'est-à-dire dont une partie des loci d'immunoglobulines a été inactivée. Ces souris génétiquement modifiées produisent alors des anticorps humains. Les souris peuvent être immunisées et utilisées pour la génération d'hybridomes.

Deux plateformes technologiques se sont distinguées. La première, dénommée XenoMouse<sup>®</sup> a été développée par Abgenix, racheté en 2006 par Amgen ; la deuxième, UltiMAb<sup>®</sup>, a été mise au point par Medarex, appartenant à Bristol-Myers-Squibb depuis 2009. Même si ces technologies sont très différentes du phage display, les anticorps humains générés sont fortement semblables. Ainsi, leur succès n'est plus à prouver puisqu'aujourd'hui, sur les neuf anticorps monoclonaux entièrement humains ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché, sept ont été générés grâce à des souris transgéniques (cf. Figure 15).



| Nom commercial (DCI)                | Plateforme de screening | Cible        | Indication                   | Année d'autorisation de mise sur le marché |
|-------------------------------------|-------------------------|--------------|------------------------------|--|
| Humira <sup>®</sup> (Adalimumab)    | Phage Display           | TNF          | Maladies auto- immunes       | 2002                                       |
| Vectibix <sup>®</sup> (Panitumumab) | Souris transgéniques    | EGFR         | Cancer colorectal            | 2006                                       |
| Simponi <sup>®</sup> (Golimumab)    | Souris transgéniques    | TNF          | Maladies auto-immunes        | 2009                                       |
| Ilaris <sup>®</sup> (Canakimumab)   | Souris transgéniques    | IL-1 $\beta$ | Cryopyrinopathies            | 2009                                       |
| Stelara <sup>®</sup> (Ustekinumab)  | Souris transgéniques    | IL-12/IL-23  | Psoriasis                    | 2009                                       |
| Arzerra <sup>®</sup> (Ofatumumab)   | Souris transgéniques    | CD20         | Leucémie lymphoïde chronique | 2009                                       |
| Prolia <sup>®</sup> (Denosumab)     | Souris transgéniques    | RANKL        | Ostéoporose post-ménopause   | 2010                                       |
| Yervoy <sup>®</sup> (Ipilimumab)    | Souris transgéniques    | CTLA4        | Mélanome métastatique        | 2011                                       |
| Benlysta <sup>®</sup> (Belimumab)   | Phage Display           | Blys         | Lupus                        | 2011                                       |

**Figure 15 : Anticorps monoclonaux humains disponibles (63)**

#### 2.2.5.2. TECHNOLOGIE DU PHAGE DISPLAY

Avec l'avancée des connaissances en biologie moléculaire et la technologie de l'ADN recombinant, il est devenu possible de générer des anticorps humains *in vitro*. L'utilisation des gènes d'immunoglobulines humaines a permis la génération des premiers anticorps humains thérapeutiques. La plus ancienne technologie est celle dite du phage display, développée en 1990 par l'équipe de John McCafferty (64). C'est une technique de sélection *in vitro* des parties variables d'anticorps. Le principe général consiste en la fusion de gènes codant pour les VH et VL avec le génome d'un phage. Ce dernier ayant la possibilité d'exprimer, à sa surface, les protéines synthétisées, une telle ingénierie permet de relier le génotype au phénotype. Ainsi, grâce à des étapes de criblage, il est possible de sélectionner les phages liants les protéines cibles, d'isoler les parties variables d'intérêt et de les réinsérer au sein d'une IgG. Le phage display est aujourd'hui un outil de recherche très puissant qui permet le criblage d'importantes banques de phages. La technologie est décrite de façon plus détaillée au chapitre 3. C'est grâce à cette méthode qu'ont pu

être mis au point l'Humira<sup>®</sup> (adalimumab) approuvé par la FDA en 2002 pour le traitement des maladies auto-immunes et plus récemment, en 2011, le Benlysta<sup>®</sup> (belimumab) dans le traitement du Lupus.

De ce principe sont dérivées d'autres techniques notamment le ribosome display (65) et le yeast display (66). Dans le ribosome display, le lien entre le génotype et le phénotype est réalisé par l'intermédiaire du ribosome alors que pour le yeast display, la levure représente cet élément liant. Ces approches différentielles apportent avantages et limites mais sont surtout une source de choix dans les outils de recherche.

En raison de la relative jeunesse de ces technologies, peu de données sont disponibles afin d'établir une comparaison objective. Néanmoins, il semble que dans le cadre des deux approches, les affinités observées soient sensiblement identiques, les tolérances *in vivo* semblables, et que de bonnes propriétés pharmacocinétiques ainsi que de bons profils immunogéniques sont observés. Ce dernier critère est toutefois difficilement évaluable du fait de la variabilité entre les techniques de mesure et des profils immunitaires des patients. Le seul élément de distinction à ce jour se situe au niveau du procédé de découverte, au moment de la maturation de l'affinité de l'anticorps. Dans le cas des souris transgéniques, cette maturation se fait *in vivo* par le système lymphoïde murin. Réciproquement, la maturation des anticorps issus du phage display est effectuée *in vitro* après les étapes de criblage. Ainsi, pour obtenir des anticorps de même affinité, il sera plus rapide d'utiliser les souris transgéniques (67).

Les anticorps monoclonaux ont vu le jour grâce à différentes techniques que nous venons d'aborder. Au regard de la différence de maturité entre les technologies, il est difficile d'établir une comparaison objective en fonction de la nature des anticorps produits. Le recul sur les anticorps chimériques et humanisés étant certes plus important, les anticorps humains présentent indéniablement de nombreux atouts. En effet, les techniques développées jusqu'alors demandent une première étude via un modèle murin puis une transposition en modèle humain. En conséquence, le temps de développement est long, augmentant les coûts, et diminuant l'affinité puisque lors de la transposition, il n'est pas possible d'insérer tous les motifs. De plus, l'expérimentation sur des animaux reçoit souvent des critiques d'ordre éthique. Or, l'usage de souris pour la génération d'anticorps hybrides est inévitable, pouvant soulever des considérations

déontologiques freinant la poursuite des travaux de recherche (68). Néanmoins, la principale limite au développement d'un anticorps humain thérapeutique, issu du phage display ou des souris transgéniques, est son coût.

En raison de leur nature immunologique, le succès des thérapies basées sur les anticorps monoclonaux est en étroite relation avec leurs propriétés intrinsèques. Lorsque les anticorps sont choisis comme molécules thérapeutiques, divers aspects doivent être pris en considération : l'immunogénicité, l'affinité, la stabilité, la fonctionnalité, le temps de demi-vie, leur pénétration et enfin leur diffusion. L'ensemble de ces critères fait l'objet de nombreuses innovations technologiques qui entretiennent la dynamique de ce secteur. Comme nous venons de le voir, ces 30 dernières années ont vu l'enchaînement de technologies de plus en plus performantes qui ont permis l'accès à des thérapies innovantes répondant ainsi aux besoins médicaux jusque-là insatisfaits.

### **3. LE PHAGE DISPLAY : UNE NOUVELLE APPROCHE POUR LA CRÉATION DE DIVERSITÉ IMMUNITAIRE**

Des efforts considérables ont été consentis en ingénierie moléculaire afin de mettre au point des outils de création de la diversité immunitaire naturelle. Il aura fallu attendre la fin des années 1980 pour voir émerger le phage display.

#### **3.1. Description de la technique**

##### ***3.1.1. Introduction***

Vingt-cinq ans se sont écoulés depuis la publication de George Smith dans le magazine Science décrivant l'expression de protéines à la surface de phages filamenteux (69). Ce procédé, appelé phage display, fait aujourd'hui référence à une méthodologie générale de biologie moléculaire. La notion de présentation, ou *display* en anglais, en biotechnologie fait référence aux techniques de sélection de cellules ou de virus exprimant une protéine d'intérêt grâce à l'établissement d'un lien direct entre le phénotype et le génotype. Le phage display est devenu une composante essentielle des outils d'ingénierie protéique où les diverses banques de peptides et de protéines contenant des centaines de millions de mutations peuvent être rapidement créées et les meilleurs candidats sélectionnés. Le procédé s'apparente à la sélection Darwinienne ou plus précisément à l'évolution

moléculaire. Sa pluridisciplinarité et sa souplesse ont été les facteurs déterminants de son intégration au sein des nombreux laboratoires. Initialement développé pour la sélection de peptides, il est aujourd'hui très largement utilisé pour la génération d'anticorps humains.

Le phage display est un outil de biologie moléculaire qui consiste à insérer un gène d'intérêt au sein du génome du phage par fusion au gène d'une protéine de surface. Il en résulte une expression de la protéine de fusion à la surface du phage. Chaque phage reçoit un gène différent codant pour une protéine. En association avec les outils de *Polymerase Chain Reaction* (PCR), il est possible de créer une multitude de variants géniques d'une protéine, créant une grande diversité de phages appelée banque ou librairie.

La Figure 16 décrit le principe général du phage display. En effet, la protéine d'intérêt (récepteur, enzyme, etc.) est liée à un support et mise en présence de la banque de phages. Seuls les phages exprimant à leur surface un peptide liant la protéine désirée sont sélectionnés, les autres sont éliminés grâce à des lavages successifs. Une étape d'amplification permet ensuite d'obtenir assez de matériel génétique pour le séquençage. Généralement, 10 à 1 000 phages sont identifiés lors de cette étape. Les phages codant pour des candidats médicaments suivent une phase de maturation de l'affinité qui consiste à réaliser des tours de sélection par lavages successifs (70).

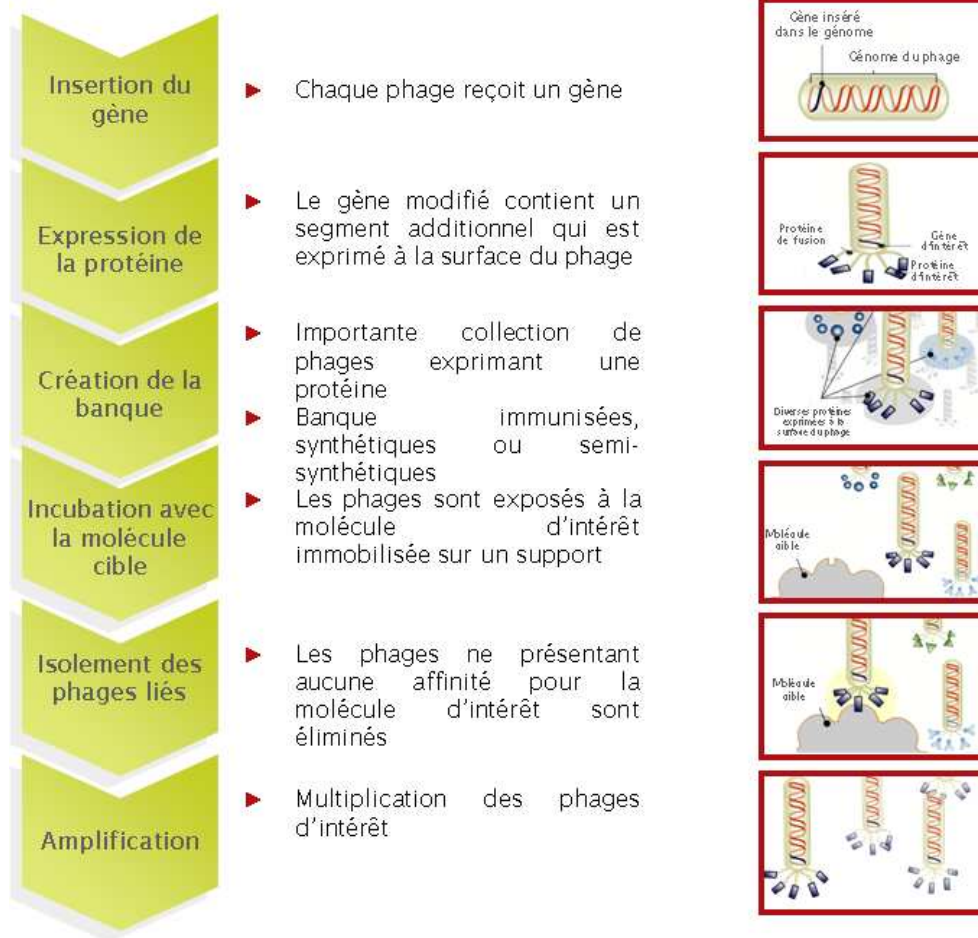


Figure 16 : Représentation schématique du phage display (70)

### 3.1.2. Le bactériophage

Les phages sont des virus infectieux des bactéries, utilisant la machinerie cellulaire de celle-ci pour se reproduire. Dans le cas des phages à ADN simple-brin, le brin d'ADN est converti en ADN double brin permettant la transcription des gènes viraux. Le génome du phage est modifié pour intégrer les gènes d'une banque de protéines. Les virus infectent la bactérie (généralement *Escherichia coli*). Les nouveaux virons sont formés lorsqu'ils sortent de la bactérie. Chaque phage exprime alors à sa surface une des protéines du répertoire codée par la banque. Les ADNs sont protégés grâce aux protéines de la capsid, l'ensemble formant un nouveau bactériophage. Chez les phages non lytiques, il n'y a pas de destruction de la bactérie, si bien qu'elle continue à pousser tout en produisant des phages. Les bactériophages sont avantageux en tant que vecteurs de clonage et pour l'expression des entités encodées. En effet, la taille restreinte du génome simplifie les différentes étapes de clonage, et la machinerie d'infection virale étant très efficace, elle permet l'obtention facilitée de quantités de matériel compatible avec le criblage de banques de grandes tailles. Les protéines du

manteau peuvent être modifiées pour exprimer des entités étrangères comme des protéines de fusion sans perdre leur caractère infectieux et les phages sont avantageusement stables sous de larges conditions de sélections (pH, températures, etc.) et peuvent être accumulés en très forte concentration grâce à une multiplication non lytique (71,72).

Historiquement, le phage M13 était le premier à être utilisé pour la présentation des protéines (69). Le bactériophage M13 est un phage filamenteux constitué d'un génome circulaire d'ADN simple brin à cycle non lytique. Initialement utilisé pour exprimer des peptides de petite taille, il a été modifié par la suite en vue de pouvoir exprimer des peptides de taille plus importante (64). Chaque phage est constitué de protéines au nombre de cinq qui protègent le génome du phage quand il n'est pas dans la cellule. Quelques centaines de copies de la majeure protéine du manteau, pVIII, couvrent la longueur du phage. Une extrémité du phage est surmontée par 5 copies des deux protéines mineures, pVII et pIX, l'autre extrémité 5 autres copies des protéines pIII et pVI. Les peptides exogènes sont exprimés par fusion à l'extrémité N-terminale des protéines du manteau pIII, pVII, pVIII, pIX et l'extrémité C-terminale de la pVI (73,74). Cependant, les protéines les plus utilisées pour le phage display sont les protéines pIII et pVIII. Ces deux protéines contiennent des séquences signales à l'extrémité N-terminale les dirigeant vers la membrane interne avant l'assemblage (69).

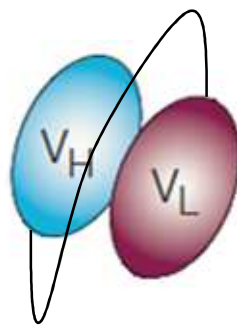
D'autres types de phages peuvent être utilisés pour une stratégie de présentation de protéines comme les phages lambda, les phages filamenteux Ff ou les phages T7. Chacun d'entre eux ont des avantages et inconvénients dépendant de leurs applications.

La taille du peptide exogène exprimé à la surface de chaque copie de phage limite l'usage du phage display puisque les peptides de grande taille interfèrent avec les fonctions virales des protéines du manteau d'emballage et d'infection.

### 3.1.3. *Les banques de phages*

Les banques de phages les plus courantes sont des banques combinatoires de peptides. La séquence nucléotidique est insérée entre la séquence codante pour le peptide signal et l'extrémité N-terminale de la protéine du manteau. Les peptides insérés varient de 6 à 43 acides aminés (75,76). Cela permet le criblage de ligands dont les sites d'interaction peuvent impliquer des résidus qui sont soit continus soit séparés dans leur séquence primaire (77,78).

Le phage display a connu son essor surtout comme alternative aux hybridomes pour la génération d'anticorps. Dans ce cadre, cela implique la création de banques de phages exprimant les régions VH et VL des anticorps, qui sont, rappelons-le, le domaine responsable de la liaison à l'antigène. Les banques d'anticorps ont été développées pour reproduire la diversité et la sélection immunitaire naturelle. La complexité structurale des anticorps rend leur manipulation génétique difficile. De ce fait, la méthode la plus courante consiste à cloner la région liante de l'anticorps soit sous forme de Fab soit sous forme de scFv (pour single chain variable Fragment) où les régions VH et VL sont reliées par un peptide linker dans le phage afin de produire le fragment variable simple chaîne (cf. Figure 17).



**Figure 17 : Représentation schématique d'un scFv**

Les gènes codants pour les régions variables des anticorps sont amplifiés par PCR à partir des lymphocytes et combinés à d'autres méthodes afin de produire un fragment unique d'anticorps. Les méthodes traditionnelles utilisent des combinaisons aléatoires des gènes codant pour les domaines VH et VL. Les lymphocytes utilisés peuvent être immunisés, les banques alors créées seront qualifiées d'immunes ; dans le cas contraire, on parlera de banques synthétiques. Il est possible de combiner ces deux types de banques, elles sont alors dites semi-synthétiques.

L'affinité obtenue est dépendante de nombreux facteurs, dont notamment l'optimisation réalisée via des conditions de sélection empiriques, virtuellement impossible à déterminer. Néanmoins, la place prise par la librairie est déterminante pour l'affinité finale et en général, plus la banque est grande, plus l'affinité obtenue est importante. Créer de la diversité est donc une étape indispensable dans le phage display. De nombreuses techniques ont ainsi été utilisées notamment la mutagenèse aléatoire par PCR et la biologie synthétique. Cependant, l'inefficacité de la transformation de l'information génétique dans l'hôte bactérien limite l'expression des polypeptides à la surface des phages, entravant la diversité (79).

#### 3.1.4. Améliorer l'affinité et la sélectivité des fragments d'anticorps

Bien que les leads puissent être utilisés directement comme réactifs, l'avantage majeur des méthodes *in vitro* est de pouvoir améliorer les fonctions en construisant une deuxième banque qui introduit des mutations additionnelles. Les banques secondaires sont très couramment utilisées pour améliorer l'affinité et le phage display a été utilisé pour produire des anticorps dont les affinités dépassent celles naturellement observées. La mutagenèse est utilisée afin de générer une banque « fille » de plus forte affinité. L'analyse des séquences des peptides sélectionnés permet d'identifier les motifs communs ainsi que les interactions structurales permettant de guider la stratégie de mutagenèse (80).

La faculté à améliorer l'affinité et à étendre la spécificité a également des implications majeures pour le développement d'anticorps dirigés contre des pathogènes. Pour une inhibition efficace des infections virales et bactériennes, les anticorps devraient idéalement reconnaître de large sous-types d'antigènes avec une forte affinité, pour offrir une bonne protection contre les pathogènes (81,82).

En contrôlant ces deux paramètres, le phage display fournit un moyen efficace pour répondre à ces demandes.

#### 3.1.5. Criblage de la banque

La méthode la plus répandue pour le screening des banques est basée sur l'enrichissement des clones de phage d'affinité désirée par le procédé dit de *biopanning*. La première étape consiste à immobiliser l'antigène d'intérêt sur un support. La banque de phages est ensuite mise en contact avec la protéine cible lors d'une première série de sélection. La banque utilisée est alors de très grande taille et très diversifiée afin de maximiser les chances d'isoler les fragments d'intérêts. Dans une troisième étape, les phages ne liant pas la cible sont éliminés par lavage. Seuls les phages de forte affinité restent liés grâce à des interactions spécifiques. Les phages sélectionnés sont élués puis amplifiés afin de générer une seconde banque, plus spécifique. Le biopanning est alors répété trois à six fois, les phages étant séquencés pour identifier les fragments d'anticorps liants (74).

#### 3.1.6. Reconstruction de l'anticorps

Une fois les fragments sélectionnés, la dernière étape pour obtenir un anticorps consiste à replacer les régions variables au sein d'une construction génétique de type IgG grâce au génie génétique.



Grâce au phage display, l'ingénierie des anticorps peut être utilisée pour la première fois afin de créer un anticorps à partir de rien en choisissant ses propriétés (affinité, format, fonctions effectrices, etc.). Combiner la conception et la création de centaines de millions de ligands différents avec des procédures de sélection basées sur les fonctions comme le format (scFv, Fab, etc.), au lieu de seulement sélectionner sur l'activité liante, ouvre de nombreuses applications à la technologie et fournit un outil puissant pour la découverte de cibles thérapeutiques et de médicaments.

## 3.2. Perspectives

### 3.2.1. Applications du phage display

Il est évident que l'essor du phage display est très largement lié à la mise au point des anticorps thérapeutiques, il n'en reste pas moins un puissant outil de recherche dont les applications sont très variées. Comme décrit initialement, le phage display permet d'étudier l'interaction ligand-récepteur, d'identifier de nouveaux récepteurs, de mettre au point des protéines thérapeutiques ou des thérapies vaccinales grâce au criblage à haut débit (74). De nombreuses molécules ont été identifiées pour de multiples indications. Les peptides sélectionnés par phage display sont maintenant soit commercialisés soit en phase terminale de développement.

De plus, le phage display a grandement contribué à la compréhension et aux applications des mécanismes d'interaction ADN-protéines et plus particulièrement aux protéines en doigts de zinc (83).

Le phage display a, en outre, été utilisé pour la cartographie des épitopes (84), pour cribler les agonistes et les antagonistes de récepteurs (85), pour l'évolution *in vitro* des anticorps (86), pour la sélection de fragment d'anticorps pour construire des substitut d'anticorps (87), pour découvrir des anticorps catalytiques (88) ou encore pour des techniques de purification comme la chromatographie (89,90).

### 3.2.2. Anticorps générés par phage display

Ce n'est que 10 ans après la découverte de Mc Cafferty, en 2002, que le premier anticorps humain issu du phage display a été mis sur le marché. L'adalimumab, commercialisé sous le nom d'Humira® par Abbott et développé en collaboration avec Cambridge Antibody Technology (CAT), cible le TNF $\alpha$  afin d'antagoniser ses effets pro-inflammatoires. Il est indiqué dans le traitement des formes modérées à sévères de la PR, en cas d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, dans les rhumatismes psoriasiques, dans la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn et le psoriasis. Les chaînes

variables lourdes et légères ont été isolées par phage display à partir d'un modèle murin. Tout d'abord, les chaînes lourdes d'anticorps murin anti-TNF $\alpha$  ont été clonées par paire avec un répertoire de chaînes légères humaines pour être exprimées en tant que Fab hybride humain-murin à la surface de phages. La sélection a été réalisée en fonction de la capacité à lier le TNF permettant de sélectionner les chaînes légères spécifiques. Les gènes de chaînes légères ont été ensuite associés à des gènes de chaîne lourde pour sélectionner les chaînes lourdes de forte affinité. Le criblage de cette nouvelle banque a permis d'isoler des Fab entièrement humains. Un seul fragment a été sélectionné, optimisé puis sous-cloné dans des cellules de type Chinese Hamster Ovary (CHO) pour produire un anticorps humain (67).

Le deuxième anticorps thérapeutique issu du phage display est le Benlysta<sup>®</sup> (belimumab). Cet anticorps anti-Blys (B-lymphocyte stimulator), approuvé par la FDA en 2011, est issu d'une collaboration entre les laboratoires Human Genome Science et GlaxoSmithKline. La banque de phages a été créée à partir de gènes de lymphocytes issus de donneurs sains puis criblée par affinité pour la protéine Blys. Les régions variables ont été ensuite utilisées pour produire un vecteur d'expression codant pour l'IgG correspondante. Les cellules CHO transfectées par ce vecteur ont permis de produire la protéine correspondante. La protéine Blys fait partie de la famille des TNF, intervenant dans la sélection des lymphocytes B et étant exprimée par de nombreuses cellules du système immunitaire. A ce jour, il est indiqué dans le traitement du lupus érythémateux. Cette maladie auto-immune touche de nombreux organes dont les reins, la peau, les poumons, le cœur et le système nerveux central. En dépit des avancées en immunothérapie, le lupus érythémateux est toujours associé à de fort taux de mortalité, des phases terminales d'insuffisance rénale, et autres troubles ayant un impact significatif sur la qualité de vie. De plus, les immunothérapies suppressives conventionnelles sont associées à des nombreux effets indésirables comme des infections sévères et des dysfonctionnements ovariens. Les nouvelles thérapies de traitement du lupus sont donc accueillies avec grand enthousiasme par les professionnels de santé mais surtout par les patients. Ainsi, le belimumab représente la première innovation depuis 50 ans dans ce domaine. Au-delà des avancées thérapeutiques représentées par le Benlysta<sup>®</sup>, les revenus des ventes mondiales sont espérés à 85 000 millions de dollars par an pour 2011 et jusqu'à 3 milliards de dollars en 2018 (91).

De nombreux anticorps humains générés par phage display sont en développement mais seulement quelques-uns ont aujourd'hui atteint le stade de la clinique comme le résume la Figure 18.

| Nom          | Cible               | Indication  | Stade de développement                | Société                 |
|--------------|---------------------|---|---------------------------------------|-------------------------|
| Adalimumab   | TNF                 | Maladies auto-immunes   | Mis sur le marché en 2002 (Humira®)   | Abbott                  |
| Belimumab    | Blys                | Lupus   | Mis sur le marché en 2011 (Benlysta®) | HGS/GSK                 |
| Raxibacumab  | <i>B. anthracis</i> | Maladie du charbon  | En attente d'autorisation             | HGS                     |
| Briakinumab  | IL12 / IL23         | Psoriasis   | Phase III                             | Abbott                  |
| Necitumumab  | EGFR                | Cancer colorectal, Cancer du poumon non à petites cellules, Tumeurs solides | Phase I, II, III                      | ImClone                 |
| Mapatumumab  | TRAIL-R1            | Cancer  | Phase I, II                           | HGS                     |
| Ramucirumab  | VEGFR2              | Cancer  | Phase I, II, III                      | ImClone                 |
| Fresolimumab | TGF-β               | Fibrose pulmonaire et tumeurs solides                                       | Phase I, II                           | Genzyme                 |
| Bertilimumab | Eotaxin1            | Kératoconjonctivite   | Phase II                              | iCo Therapeutics        |
| Cixutumumab  | IGF-R1              | Cancer  | Phase II                              | ImClone                 |
| Adecatumumab | EpCAM               | Cancer du sein et de la prostate métastatique                               | Phase II                              | Micromet / Merck Serono |
| MOR103       | GM-CSF              | PR  | Phase I, II                           | Morphosys               |
| MEDI-547     | EphA2               | Cancer  | Phase I                               | MedImmune               |
| MT203        | GM-CSF              | PR, sclérose en plaques   | Phase I                               | Nycomed / Micromet      |
| Tralokinumab | IL-13               | Asthme  | Phase I, II                           | MedImmune               |
| IMC-EB10     | FLT3                | Leucémie lymphoïde  | Phase I                               | ImClone                 |

**Figure 18 : Anticorps en développement ou commercialisés issus du phage display (49)**

### 3.2.3. L'Humira® : une succès story ?

Les anticorps humains ont été développés depuis les années 1980. Cependant aucun de ces anticorps n'a atteint le stade de développement clinique. L'apparition du phage display a permis un regain d'intérêt pour le développement de tels produits illustré par l'histoire de l'Humira® (Adalimumab) anticorps anti TNFα utilisé dans le traitement de la PR.

Avant l'arrivée de l'Humira®, il existait déjà des biothérapies pour le traitement de la PR (Enbrel® et Remicade®). L'Enbrel® (étanercept) est une protéine de fusion entre un fragment Fc d'une IgG humaine et deux molécules du récepteur soluble du TNFα. En liant le TNFα circulant, cytokine dont le rôle est central dans les processus inflammatoires, l'étanercept diminue sa fixation sur les récepteurs membranaires. Il limite ainsi le processus inflammatoire responsable de symptômes de la PR. Le Remicade® (Infliximab) est, quant à lui, un anticorps monoclonal chimérique qui lie avec une grande affinité les formes solubles et transmembranaires du TNFα. En formant des complexes stables avec le TNFα, il engendre la perte de la bio activité de la cytokine. Cependant, seulement 40% des patients

répondent aux traitements, et l'administration chronique engendre des infections ainsi que des réactions immunogéniques.

Plus efficace que les autres biothérapies (92), nécessitant seulement deux injections par mois grâce une demi vie plus longue, l'Humira a su s'imposer dans l'arsenal thérapeutique du traitement de la PR.

Du point de vue de la stratégie de développement, le choix de la cible s'est avéré très lucratif puisque le marché des anticorps anti-TNF pour le traitement de la PR est aujourd'hui de plus de 18 milliards de dollars. Dans la mesure où deux produits issus des biotechnologies étaient déjà sur le marché (Enbrel<sup>®</sup> et Remicade<sup>®</sup>), représentant 50% des ventes des médicaments utilisés pour traiter la PR, il n'était pas évident que l'Humira puisse se faire une place (93). C'est pourtant dans ce contexte que le lancement de l'Humira<sup>®</sup> fut un vrai succès. De plus, l'extension de ses indications pour le traitement d'autres maladies auto-immunes fût un choix stratégique pour son développement. En 2005, il est indiqué dans l'arthrite psoriasique, en 2006 dans la spondylarthrite, en 2007 dans la maladie de Crohn et en 2008 dans le psoriasis et l'arthrite juvénile.

Lors de son lancement, les ventes attendues pour 2011 étaient de 1,5 milliard de dollars or en 2009, elles atteignaient déjà 2,5 milliards de dollars (52,93).

## **PARTIE 3**

# **EFFETS DES PRATIQUES COMMERCIALES, ACCORDS DE LICENCE ET DROITS DE PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE SUR LE DÉVELOPPEMENT ET LA DISSÉMINATION DU PHAGE DISPLAY**

Au cœur de l'innovation thérapeutique dans le domaine des anticorps monoclonaux, le phage display est devenu un outil de biologie moléculaire incontournable. La technologie a su s'imposer pour la mise au point de nouveaux médicaments. Développée au sein de plusieurs laboratoires, privés et publics, le phage display est aujourd'hui protégé par de nombreux brevets. En raison d'un panorama de brevets complexe et de leur importance économique, les droits de PI protégeant le phage display ont joué un rôle central durant les vingt-cinq dernières années. Les démêlés juridiques ont sans doute influencé la dissémination du phage display au sein des laboratoires de recherche. Etant donné son rôle essentiel dans le monde de la biologie moléculaire et son succès commercial, la technologie peut servir d'étude de cas à l'évaluation des effets des brevets portant sur des outils de recherche dans la mise au point de thérapies innovantes.

Au cours des deux dernières décennies, l'intérêt des économistes pour les brevets portant sur des outils de recherche n'a cessé d'augmenter, visant à définir l'impact de l'octroi de droits de PI sur la diffusion et l'utilisation de ces technologies dans le milieu de la recherche. En vue d'apporter des éléments de réflexions sur la question, la présente partie se propose d'explorer l'histoire du phage display au travers du management de ses droits de PI. La technologie, protégée par de nombreux et puissants brevets, a su s'imposer très largement pour devenir un outil de recherche incontournable. Dans la mesure où les brevets initiaux ont commencé à expirer en septembre 2009, il est possible d'apporter un début d'analyse sur le rôle des droits de PI dans la diffusion et l'utilisation du phage display pour la mise au point d'anticorps monoclonaux entièrement humains. Nous chercherons donc à définir si les brevets ont aidé ou au contraire freiné la recherche médicale. Dans un premier temps, nous verrons comment les brevets ont façonné le monde du phage display, puis nous aborderons leur impact du point de vue industriel en analysant leurs effets sur la création de valeur économique. Pour finir, nous tenterons de définir la participation des brevets à l'accès aux thérapies innovantes pour le patient.

# **1. COMMENT LA PROPRIETE INDUSTRIELLE A FAÇONNÉ LE MONDE DU PHAGE DISPLAY**

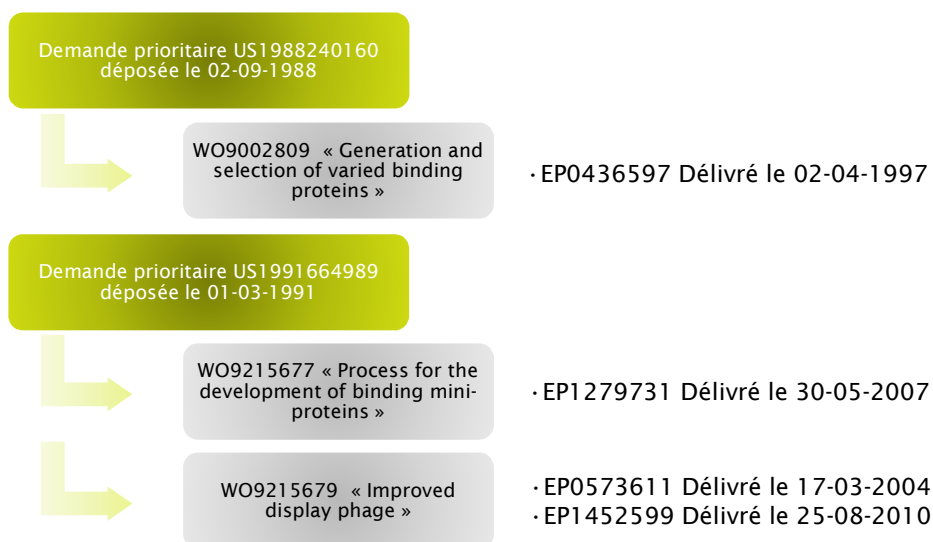
Avant de comprendre l'importance des droits de PI dans l'économie biopharmaceutique et pour la santé publique, il est nécessaire d'analyser l'historique des dépôts de brevets protégeant la technologie. En retraçant l'histoire du phage display, le présent paragraphe se propose d'apporter une vision générale quant à la portée des brevets, le jeu des dominances et l'interaction entre les acteurs afin de comprendre en quoi ils ont modelé la recherche sur les anticorps.

## **1.1. Historique des principaux dépôts de brevets sur le phage display**

### ***1.1.1. De la publication de Georges Smith de 1985 au premier brevet***

L'aventure du phage display a débuté en 1985, quand Georges Smith de l'Université du Missouri a décrit l'expression de peptides à la surface de phage filamenteux en fusionnant le gène du peptide d'intérêt à la protéine pIII du phage M13 lors d'une publication dans la revue *Science* (69). En 1984, il essaye de faire breveter le concept de phage display, sans vraiment savoir quelles pourraient être les applications même si dans sa publication, il suggère son utilisation pour générer des anticorps. Par manque de maturation, l'aboutissement de ses travaux ne sera jamais protégé par un brevet mais divulgués au travers de publications. Il proposera d'ailleurs en 1988, lors d'une publication dans la revue *Gene* la construction de librairie de phage à partir de pool de gènes reconstruits aléatoirement (94), prémices des librairies de phages display.

Dans le même temps, Robert Charles Ladner, employé chez Genex à Gaithersburg où l'inorganisation du laboratoire lui offre une importante flexibilité dans ses recherches, découvre les anticorps à simple chaîne (scFv pour single chain variable Fragment). Mais ses découvertes n'étant pas assez valorisées à son goût, il décide en 1987, de fonder sa propre société avec Sonia K. Guterman, Protein Engineering Corporation qui fusionnera en 1995 avec Biotage afin de former Dyax, aujourd'hui détenteurs des brevets. La société a pour vocation de développer des protéines pharmaceutiques à usage thérapeutique et diagnostic. Ces travaux, basés sur la technologie du phage display, l'amènent à l'améliorer. Il met au point une méthode de génération de protéines de fusion exprimées à la surface d'organisme (bactérie, cellule, phage, etc.) sur laquelle il dépose, en 1988, son premier brevet intitulé « Generation and selection of varied binding proteins » (cf. Figure 19).



**Figure 19 : Principaux brevets européens du portefeuille de brevet de Dyax dits « Ladner patents »**

Il s'agit d'une méthode d'évolution dirigée des protéines. Il couvre l'utilisation de bactériophages pour afficher et sélectionner les peptides. Cette invention permet la génération rapide de nouvelles protéines qui se lient avec une forte affinité et spécificité à des cibles biologiques choisies comme les enzymes ou les récepteurs cellulaires. Selon Robert Ladner, l'évolution moléculaire est le processus fondamental de la vie sous-jacent à l'évolution. La méthode développée accélère la voie naturelle de l'évolution. Le brevet délivré six ans plus tard, en 1997, possède des revendications très larges, protégeant l'exécution du processus en général, ce qui confère à la société une position dominante. C'est un atout dans le portefeuille de brevet de Protein Engineering Corporation. S'en suivront de nombreuses autres demandes relatives à une amélioration de la méthode, portefeuille regroupé sous le nom de « Ladner Patents » (95).

Le positionnement de Dyax dans le phage display est basé sur un portefeuille de brevets protégeant le cœur technologique. La technologie de base est couverte par trois demandes PCT qui ont donné lieu à la délivrance de nombreux brevets à travers le monde (cf. Figure 19). Dyax a ainsi rendu ses brevets incontournables sur les principaux territoires de recherche, à savoir l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Asie. Le nombre important de citations (494 brevets citant la demande US n°US1988240160, 316 pour la demande PCT n°WO9002809 ) permet de conforter l'idée que les brevets sont de haute valeur technologique (cf. Figure 20). De plus, bon nombre ont suivi des procédures d'opposition par d'autres acteurs du domaine, démontrant leur importance. C'est ainsi que Cambridge Antibody Technology a réussi à faire invalider le brevet européen (EP0436597) en 2002.



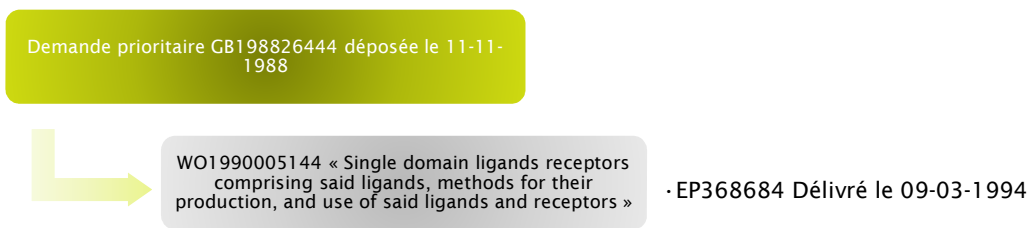
| Demande PCT | Date de priorité | Brevets délivrés | Statut juridique                | Revendications indépendantes | Opposition  | Citations          | Taille de la famille |
|-------------|------------------|------------------|---------------------------------|------------------------------|---|--------------------|----------------------|
| WO9002809   | 02/09/1988       | EP, US, et JP    | EP révoqué en 2002<br>US expiré | 3                            | Cambridge Antibody Technology et Acambis Research Limited | 316 brevets citant | 30 membres           |
| WO9215677   | 01/03/1991       |                  | Demande retirée                 | 2                            | -   | 32 brevets citant  | 9 membres            |
| WO9215679   | 01/03/1991       | EP, US et JP     | EP et US en cours de validité   | 7                            | Domantis  | 193 brevets citant | 12 membres           |

**Figure 20 : Informations qualitatives des principaux brevets de Dyax**

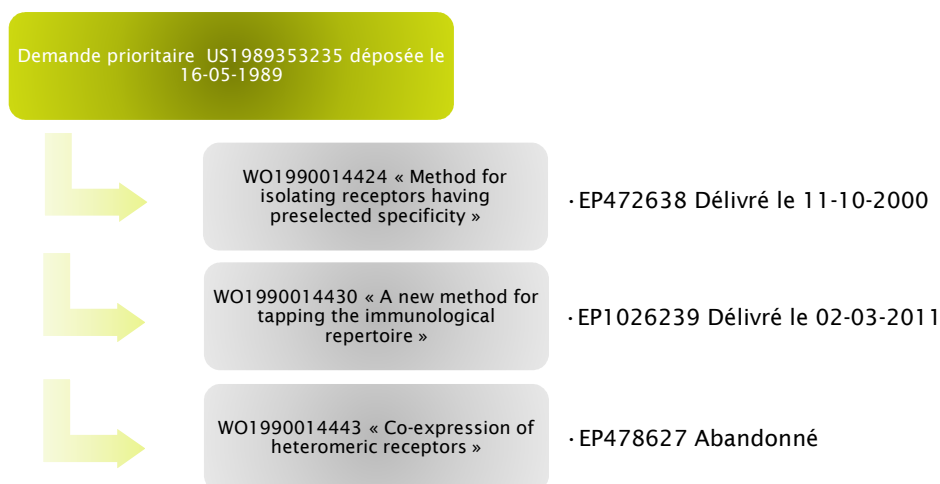
### 1.1.2. La recherche au Medical Research Council (Londres, Grande-Bretagne)

Jusqu'alors, les travaux de Robert Ladner et Georges Smith ont guidé la découverte de l'application du phage display pour la génération de peptides liants. L'implication historique du Medical Research Council (MRC) dans la recherche sur les anticorps associée aux découvertes sur le phage display ont permis d'appliquer la technologie à la mise au point d'anticorps monoclonaux humains pour la création de banques combinatoires de fragments d'anticorps.

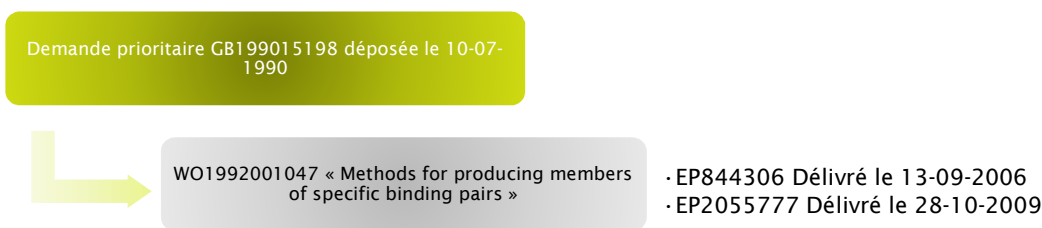
L'histoire de la découverte du phage display appliqué aux anticorps est le résultat d'une mutualisation des connaissances. D'un côté, Gregory Winter, expert académique des anticorps monoclonaux, est attaché au Laboratoire de biologie moléculaire du MRC. Il est à l'origine de plusieurs dépôts de brevets sur les anticorps à domaine unique, et de la majeure partie du portefeuille de brevets sur les banques de gènes d'anticorps du MRC. De l'autre côté, l'équipe de Richard Lerner du Scripps Research Institute en collaboration avec Stratagene possède les connaissances nécessaires au clonage de gènes, ce qui a mené à la mise au point d'une méthode de création de banques combinatoires. Ces travaux ont, en conséquence, abouti à des demandes de brevet déposées en co-dépôt, brevets regroupés sous le nom de « Huse/Lerner/Winter patents » (cf. Figure 22). L'approche consiste en une imitation du système immunitaire. Les banques sont composées de fragments d'anticorps à chaîne unique (scFv) et de taille très conséquente protégées par plusieurs familles de brevets : « Huse/Lerner/Winter patents » relatif à la méthode de génération de la banque, « Winter II patents » qui protègent la librairie (cf. Figure 21), « McCafferty patents » qui possèdent des revendications spécifiques à l'expression de fragments scFv (cf. Figure 23), et « Griffiths patents » pour la génération d'anticorps dirigés contre les antigènes du soi (cf. Figure 24).



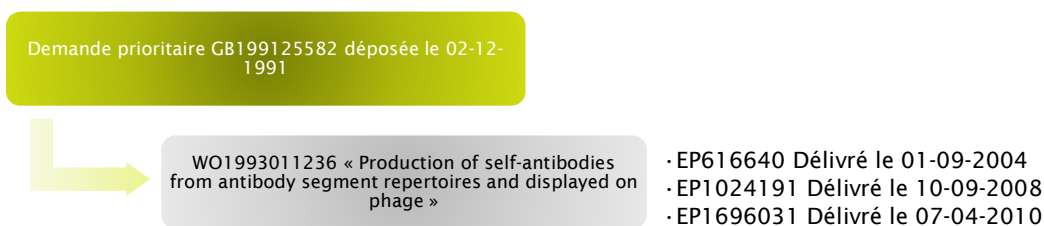
**Figure 21 : Brevets européens délivrés appartenant aux « Winter II patents »**



**Figure 22 : Brevets européens délivrés appartenant aux « Huse/Lerner/Winter patents »**



**Figure 23 : Brevets européens délivrés appartenant aux « McCafferty patents »**



**Figure 24 : Brevets européens délivrés appartenant aux « Griffiths patents »**

Le MRC s'est ainsi créé une position dominante dans la pratique du phage display pour la génération d'anticorps (cf. Figure 25). En protégeant différents aspects du processus (banques, antigènes du soi, etc.), les portefeuilles de brevets détenus par le laboratoire sont incontournables pour qui veut créer un anticorps monoclonal par phage display. Afin d'assurer l'essor de la technologie, le MRC a créé en 1989 une *spin-off*, Cambridge Antibody Technology (CAT), qui possède les droits de licence exclusive

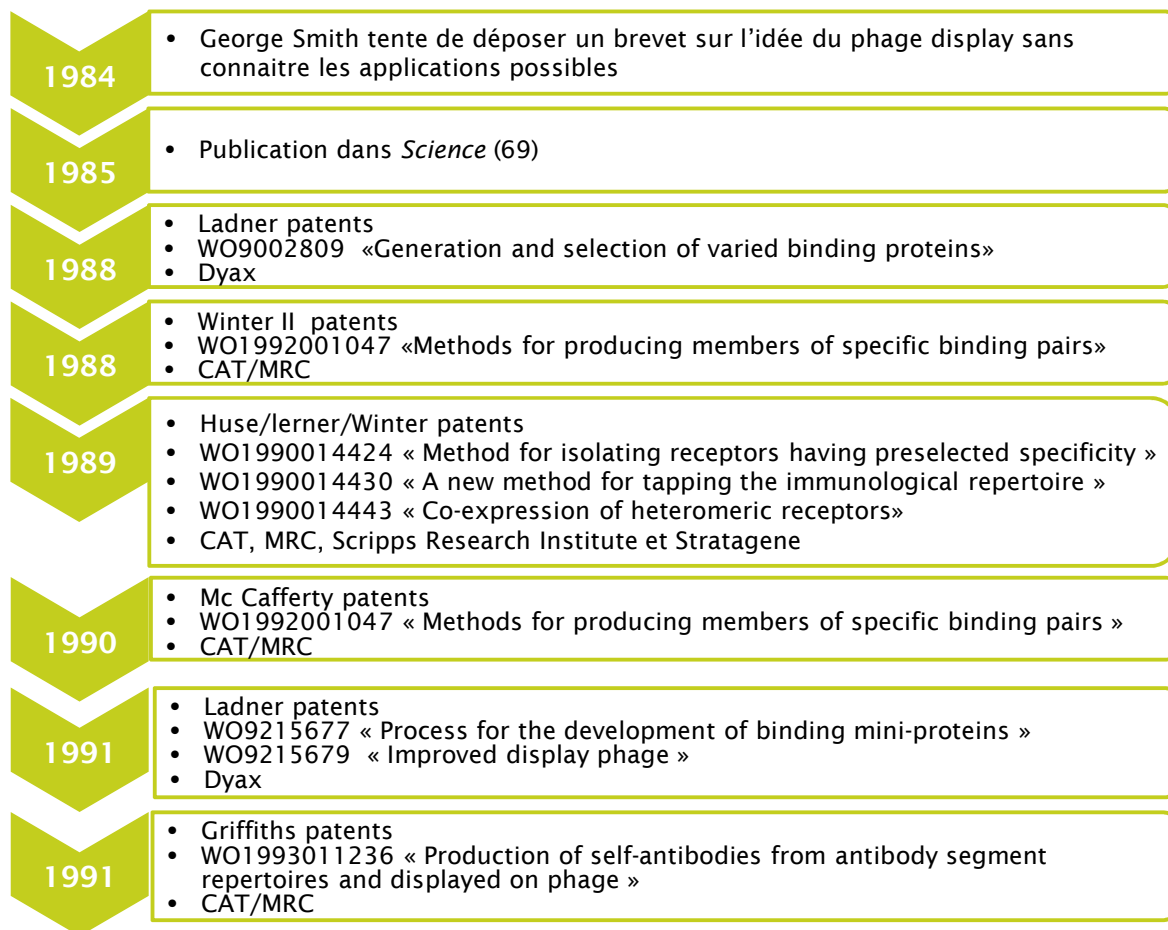
sur les brevets du MRC. Toutefois, ces brevets sont dépendants du portefeuille de Dyax, qui possède les droits de PI sur l'exécution du procédé en général.

| Demande PCT | Date de priorité | Brevets délivrés | Statut juridique                     | Revendications indépendantes | Opposition   | Citations          | Taille de la famille |
|-------------|------------------|------------------|--------------------------------------|------------------------------|--|--------------------|----------------------|
| WO9014424   | 16/05/1989       | EP, US et JP     | EP expiré<br>US en cours de validité | 2                            | -  | 165 brevets citant | 18 membres           |
| WO9014430   | 16/05/1989       | EP, US et JP     | EP expiré<br>US en cours de validité | 12                           | -  | 152 brevets citant | 21 membres           |
| WO9014443   | 16/05/1989       |                  | Demande retirée                      | 7                            | -  | 104 brevets citant | 4 membres            |
| WO9201047   | 10/07/1990       | EP, US et JP     | EP expiré<br>US en cours de validité | 9                            | Dyax,<br>BioInvent,<br>Pharmacia &<br>Upjohn et<br>Morphosys | 570 brevets citant | 47 membres           |
| WO9005144   | 11/11/1988       | EP, US et JP     | EP expiré<br>US en cours de validité | 2                            | Morphosys  | 83 brevets citant  | 23 membres           |
| WO9311236   | 02/12/1991       | EP, US et JP     | EP et US en cours de validité        | 1                            | -  | 254 brevets citant | 31 membres           |

**Figure 25 : Informations qualitatives des principaux brevets du MRC**

En protégeant sa technologie sur les territoires clefs comme les Etats-Unis, l'Europe et l'Asie, le MRC a généré un portefeuille de brevets de qualité. Les familles de brevets sont d'une taille conséquente avec une vingtaine de membres, ce qui atteste de leur étendue aussi bien géographique que technologique (demandes divisionnaires). Les portefeuilles ont été maintenus en vigueur jusqu'à leur expiration, témoignant de leur importance. Le nombre important de citations qui s'y réfère reflète ce constat. Par exemple, la famille de brevets dite « McCafferty patents » est citée par 570 autres demandes de brevet. Comme dans le cas des Ladner patents, les brevets du MRC ont subi un grand nombre d'oppositions, par Dyax et Morphosys notamment, démontrant leur force.

La Figure 26 résume la chronologie des dépôts de brevets de Dyax, du MRC et de CAT. Il est ainsi possible d'appréhender la genèse de la complexité actuelle du panorama brevet relatif au phage display.



**Figure 26 : Historique des principaux dépôts brevets sur le phage display**

## 1.2. Complexité du panorama brevet

La technologie du phage display étant sophistiquée, cela favorise la diversité des voies de recherche dans le domaine. De nombreuses équipes sur différents territoires ont travaillé en parallèle, suivant des chemins complémentaires les uns des autres. Cette diversification est à l'origine d'un réseau de brevets au maillage très serré, structurant les relations entre les acteurs du phage display.

### 1.2.1. Multiples aspects techniques et nombreuses variations

Le phage display est une technique complexe qui revêt de nombreux aspects techniques qu'il est possible de faire varier afin d'améliorer ou simplement adapter la méthode aux besoins. Si le procédé général est la base, les équipes de recherche se sont attachées à modifier ponctuellement ce procédé, chaque modification étant très souvent protégée par un dépôt de brevet.

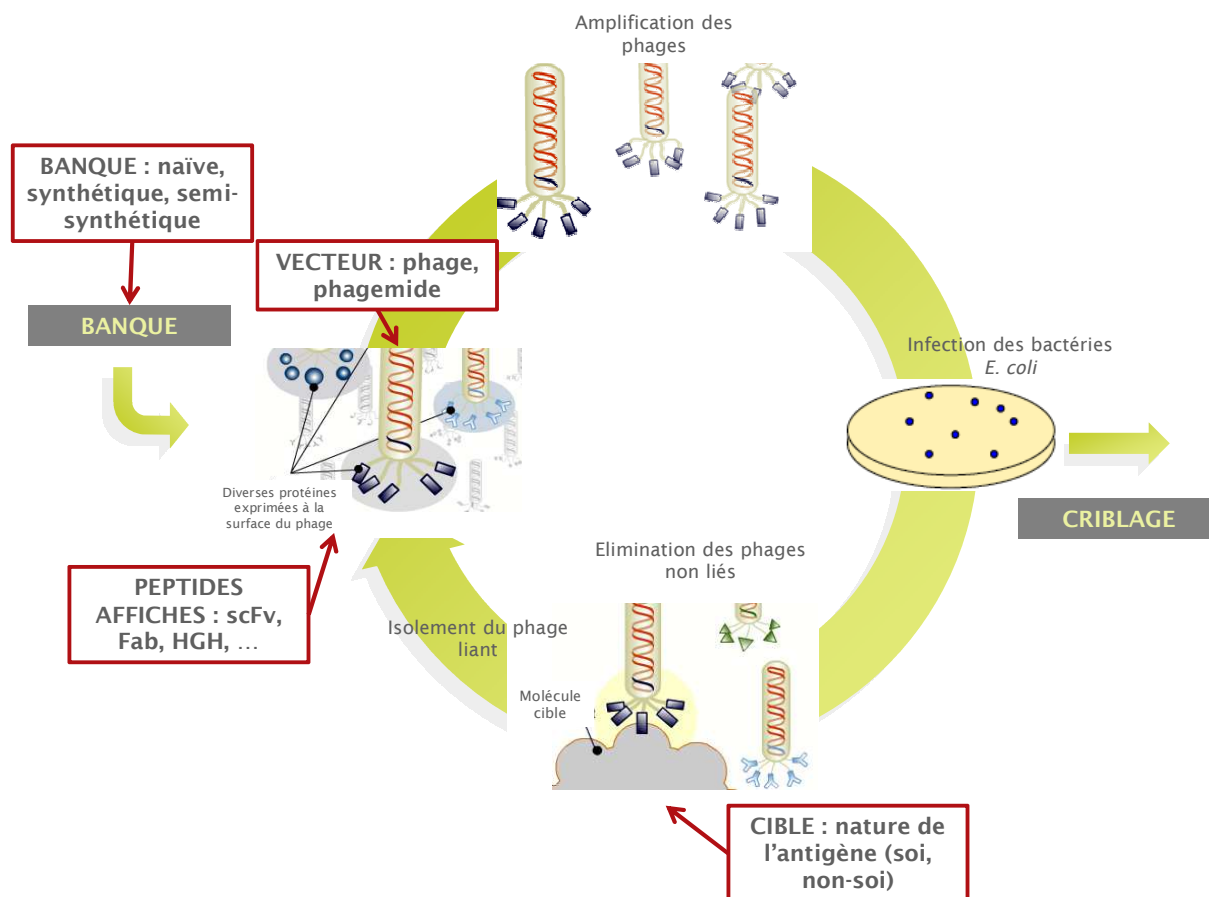


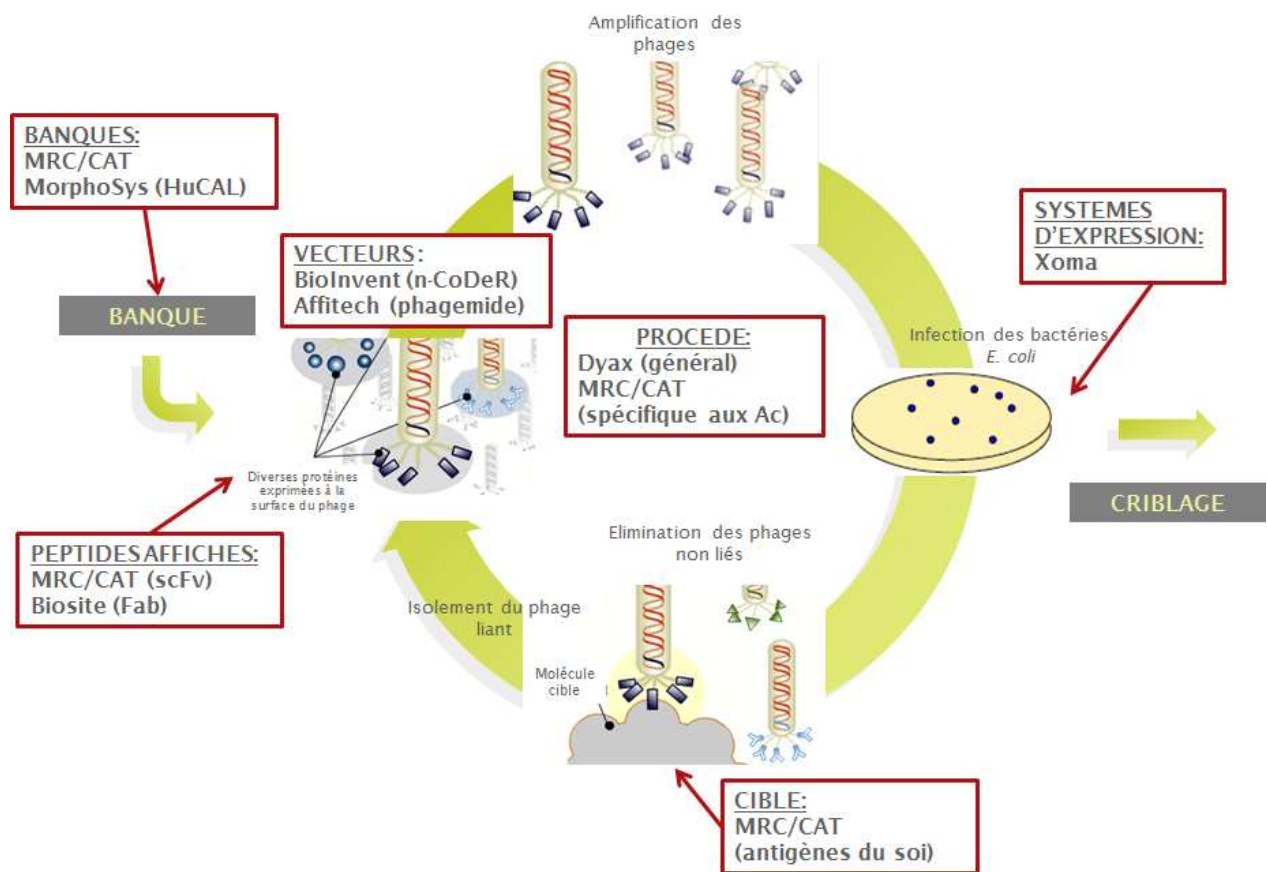
Figure 27 : Aspects techniques et variations autour du phage display

Les spécificités techniques sont protégées par des dépôts de brevets. Comme l'illustre les encadrés rouges de la Figure 27), ces variations sont principalement observées au niveau des banques, des peptides exprimés, des vecteurs et des cibles utilisées. Les banques utilisées pour la sélection de phage peuvent être naïves, synthétiques ou semi-synthétique et construites selon différents schémas. Les vecteurs de clonage utilisés peuvent être des bactériophages, comme le phage M13, ou des phagemides (combinaison de phages et plasmides). Les peptides exprimés à la surface peuvent être très différents, en raison des nombreux formats d'anticorps disponibles (scFv, Fab, etc.). La multitude des possibilités oriente vers diverses combinaisons, complexifiant le panorama brevet (96).

### 1.2.2. La multitude d'acteurs

Les nombreuses possibilités ont été menées par plusieurs acteurs (cf. Figure 28). Dyax possède les *Ladner patents*, brevets dominants pour la pratique du procédé de base du phage display. De plus, Dyax a acquis les droits de PI relatifs aux banques de Fab, via l'acquisition de la biotech allemande Target Quest NV en 1999. Le MRC est en seconde position en termes de PI puisqu'il possède d'importants portefeuilles de brevets liés au phage display pour la génération d'anticorps, tant au

niveau des banques, des phages que des cibles. Autre société leader du domaine, la société américaine, Biosite, basée à San Diego, a obtenu les droits de PI relatifs l'expression de Fab et d'anticorps à chaîne multiple par l'acquisition d'Affymax Technologies NV en 1998. La biotech suédoise BioInvent possède, quant à elle, des brevets relatifs à la construction de banques de phages appelée n-CoDeR, qui se veut plus rapide et plus efficace pour la découverte d'anticorps. Affitech, basée à Oslo, possède un portefeuille de brevets autour d'un système de phagemide composé d'une protéine de fusion entre un anticorps, ou son fragment, et la protéine pIII. Micromet et Enzon se sont développés en partenariat, autour des fragments scFv. MorphoSys, basée en Allemagne, a mis au point une banque appelée HuCAL, banque synthétique d'anticorps. La biotech américaine Xoma possède, pour sa part, la technologie relative à l'expression des anticorps (96).



**Figure 28 : Principales sociétés possédant des brevets sur le phage display**

Les chevauchements entre droits de PI des différentes forces en présence ont conduit à de nombreux accords de licences croisées afin que chacun puisse utiliser librement ses technologies. Ces politiques sont vectrices pour la technologie, facilitant son exploitation.

Outre la multitude des acteurs, les délais entre chaque dépôt étant très étroit, cela a conduit à une réelle course aux brevets.

### *1.2.3. Timing*

Le paysage brevet relatif au phage display est très complexe en raison de nombreux dépôts sur une courte période, à savoir au cours des 5 premières années. Dyax, dans sa stratégie de développement, a déposé de nombreuses demandes de brevet autour de la technologie princeps. Or les demandes de brevet ne sont publiées que 18 mois après leur dépôt engendrant une phase de latence dans l'accès des tiers à l'information. Ainsi les demandes de brevet déposées durant ces cinq années sont plus ou moins dépendantes des brevets de Dyax. Les inventions protégées sont relatives à différentes variations techniques, de telle façon qu'il est parfois difficile de définir précisément l'innovation apportée, même pour un homme du métier.

De plus, les différences de législations entre les pays (cf. paragraphe suivant) imposent une réactivité dans la protection d'une innovation incitant à déposer, parfois très précocement, une demande de brevet. De plus, afin d'obtenir la protection la plus large possible, les demandes de brevet sont souvent rédigées de façon plus larges que la découverte réalisée au laboratoire, et par conséquent insuffisamment décrite pour comparer les inventions, et donc définir la brevetabilité de cette dernière. La stratégie la plus souvent adoptée consiste à déposer rapidement quitte à abandonner ladite demande si le rapport de recherche remet en cause la délivrance du futur brevet. En outre, il existe aux US, un système de prolongation des brevets dit « continuation in part » (CIP) qui permet d'ajouter des éléments nouveaux en relation avec une demande de brevet précédente. Cela multiplie les dates de priorités, certaines revendications du brevet pouvant profiter de la date de priorité de la demande parente, tandis que d'autres revendications peuvent jouir de la date de dépôt de la demande de CIP. En Europe, la situation est plus simple grâce à un système moins compliqué et moins discutable (96).

Outre ce timing très serré au niveau des dépôts de brevets, la territorialité du brevet rend le panorama très différent d'un pays à l'autre.

### *1.2.4. Géographie*

Entre 1980 et 1990, le système américain des brevets diffère de celui du reste du monde. Il est basé sur le principe du « first to invent » contrairement au système européen qui est sur le « first to file ». Ainsi aux US, pour prouver que l'on est le premier inventeur, il faut alors avoir accès aux cahiers de

laboratoires, qui sont confidentiels. Seulement, ces derniers ne comptent que s'ils ont été écrits sur le territoire américain. Beaucoup de sociétés impliquées dans le phage display sont en Europe et ne sont donc pas en mesure de faire valoir leurs droits. Les CIP ajoutent une difficulté supplémentaire à cette analyse. De plus, jusqu'à récemment, les brevets déposés étaient valables 17 ans à compter de la date de délivrance et non de 20 ans à compter de la date de dépôt, comme c'est le cas aujourd'hui. Ainsi, certains brevets peuvent être encore valides aux US alors que leur équivalent européen est expiré. Selon la localisation, les paysages brevets sont donc très différents (96).

#### *1.2.5. Aléas dans l'octroi des brevets*

Une demande de brevet est une formalisation de l'invention découverte par le déposant. Elle permet de protéger les fruits de l'activité innovante de l'entreprise. Néanmoins, il y a toujours un décalage entre la réelle invention issue du laboratoire et le brevet déposé, qui tend à être le plus large possible. Pour cela, les rédacteurs ont coutume d'utiliser des termes généraux couvrant au-delà de l'invention à proprement parler. Les mots alors utilisés sont soumis à interprétation et sont un artefact à la science.

De plus, la délivrance des brevets demande d'évaluer le caractère innovant de l'invention. Pour cela, il est nécessaire de posséder une vision globale de ce qui se fait dans le domaine. Cela peut paraître facile pour un homme du métier, mais pour l'examineur, cela demande une réelle expertise. Le nombre croissant des dépôts de brevets engendre une surcharge de travail pour les offices qui n'ont pas le temps d'examiner de façon approfondie tous les brevets. De plus, chaque pays possède son office de brevets, ce qui implique un défaut d'harmonisation de l'examen des demandes (96).

C'est ainsi que la fragmentation des droits de PI tant d'un point de vue technologique, géographique qu'au niveau des déposants a façonné le monde du phage display. La licence de brevets est indispensable à la conduite des travaux de recherche de tiers, générant d'importants revenus pour les détenteurs des droits de PI.



## **2. LES BREVETS : MOTEURS DE L'ESSOR ÉCONOMIQUE DE L'INDUSTRIE BIOTECHNOLOGIQUE BASÉE SUR LES ANTICORPS**

Le succès d'une entreprise de biotechnologie est basé sur deux axes. Le premier est dépendant de la technologie. Son degré d'innovation et l'adéquation avec les besoins émergents du marché sont à l'origine du développement commercial. Le second axe est basé sur la stratégie de développement commercial. Afin de grandir, la start-up doit faire adopter sa technologie par le plus grand nombre d'acteurs et se rendre ainsi incontournable. Les brevets sont alors le levier de cet essor. Porteur de la valeur immatérielle de la technologie, ils sont au cœur du développement commercial. Afin d'illustrer ces observations, nous allons voir comment les brevets sont intervenus dans le succès de CAT. Mais avant tout, nous allons voir pourquoi le phage display est une technologie de qualité et peut être qualifiée d'innovation de rupture.

### **2.1. Le phage display, une innovation de rupture**

Comme nous l'avons vu, il est coutumier de distinguer deux types d'innovations. D'une part, les innovations dites incrémentales qui portent sur une amélioration de processus ou produits déjà existants. C'est une avancée par « petit pas », la plus fréquemment rencontrée. D'autre part, les innovations dites de rupture se caractérisent par la création de processus ou de produits radicalement nouveaux, amenant à la création d'un nouveau marché. Ces innovations sont beaucoup plus rares et très souvent portées par des start-up.

Le phage display a permis de changer non seulement la nature des anticorps produits mais il est surtout un outil puissant de mimétisme de la diversité naturelle, jusqu'alors inaccessible. C'est en cela, qu'on peut qualifier le phage display d'innovation de rupture : création de nouveaux produits (anticorps entièrement humains) et de nouvelles voies de recherches (diversité naturelle). En 1985, les chercheurs rêvaient d'être capables de manipuler les anticorps à façon, c'est-à-dire faire de la mutagenèse dirigée, de pouvoir quantifier la relation entre la structure et la fonction, et d'utiliser cette information afin de concevoir les sites de liaison. Pour recréer cette diversité naturelle et sélectionner les éléments liants d'intérêt, il était nécessaire de trouver un moyen de créer des banques de très grande ampleur (sur le même modèle que celles construites par la chimie combinatoire) et de les cribler afin de ne garder que les protéines de forte affinité. C'est en cela que le phage display a ouvert

de nouvelles voies de recherches (97). Il a permis d'utiliser les mêmes modèles de recherche utilisés en chimie, mais pour les molécules de taille nettement plus importantes que sont les protéines. C'est l'évolution darwinienne dans un tube à essai. Ont suivi de nombreuses améliorations de la technologie aussi bien au niveau du procédé de sélection qu'au niveau des banques, relevant d'innovations incrémentales.

Ainsi, la première condition nécessaire à l'essor de Cambridge Antibody Technology est remplie. En se basant sur une technologie de rupture telle que le phage display, CAT a su en extraire tout le potentiel, se créant un avantage concurrentiel. La deuxième condition, à savoir la stratégie commerciale, a été un parcours semé d'embûches.

## 2.2. Brevets sur le phage display et essor de CAT

Le MRC, à l'origine de la technologie non brevetée des hybridomes, a su reconnaître l'importance d'une forte position PI. Ainsi, tous les travaux de recherche ont été très vite protégés, favorisant la construction d'un portefeuille de brevets aux revendications très larges. Ces brevets signent l'innovation technologique, et ouvrent la porte à l'exploitation commerciale et la création d'entreprise. L'histoire de Cambridge Antibody Technology se divise en deux phases. La première est la création de la société à proprement parler. La deuxième est la migration d'une société technologique à une société de service. Cambridge Antibody Technology a pu être créée grâce à l'exploitation exclusive du portefeuille de brevets relatif au phage display détenu par le MRC. La création de la société est le fruit d'une mutualisation des compétences. D'une part, David Chiswell ancien directeur de recherche à l'Amersham International dont il était responsable des recherches en biologie moléculaire, et d'autre part Gregory Winter, leader académique du domaine des anticorps et inventeur de nombreux brevets du MRC. Lors de la mise en place de la société, les deux collaborateurs ont décidé de faire équipe. Initialement composée de quatre personnes, la société est principalement financée par les indemnités de licenciement de l'Amersham. Elle travaille à partir de la plateforme développée par Gregory Winter dans son laboratoire au MRC. David Chiswell tente pendant six mois de soulever des fonds, mais l'ingénierie des anticorps n'est pas encore le centre d'intérêt des fonds d'investissements. En revanche, CAT reçoit une modeste somme, £750 000, de la part de la société australienne Peptech, déjà en relation avec Gregory Winter. Un prix reçu en avril 1990, de £45 000, permet à la jeune pousse d'employer une cinquième personne. Toutefois, les revenus générés par les contrats de R&D

sont les plus importants et en 1993, alors qu'elle emploie 15 personnes, la société devient bénéficiaire (93).

A ses débuts, CAT travaille en étroite collaboration avec les chercheurs du MRC, exploitant alors les ressources, tant matérielles qu'humaines, lui permettant de continuer la maturation du phage display. La stratégie alors adoptée est de protéger par des brevets les résultats de ces travaux puis de faire connaître la technologie grâce à des publications dans de prestigieuses revues comme *Nature*. Le brevet est alors un outil de communication essentiel qui véhicule une image innovante de la société. En parallèle de l'amélioration de la technologie dans les laboratoires, les dirigeants décident d'approcher la société Pharmacia pour mettre au point des kits de recherche basés sur la technologie de CAT. Cette collaboration aboutira à une demande de brevet déposée en co-dépôt portant sur la détection d'analytes. Prouver que la technologie est efficace pour isoler des protéines d'intérêt a permis à CAT, à la fin de l'année 1992, d'établir des accords avec les industriels pharmaceutiques pour produire des anticorps contre des cibles spécifiques. Breveter la technologie a alors offert la possibilité d'accumuler et de développer les revenus de CAT, de façon modeste dans un premier temps, puis de les augmenter ensuite au regard des résultats obtenus. Le premier accord était avec BASF, en 1993, pour produire des anticorps contre certaines cibles dont le TNF alpha sur une durée de trois ans. En retour d'une avance de £100,000 et d'un million de livres à la livraison de l'anticorps, CAT fournit le produit à BASF qui est ensuite en charge du développement clinique, chaque étape validée avec succès étant accompagnée d'un revenu d'un million pour CAT. La biotech britannique attribuera alors 6 de ses 20 personnes au projet. Il n'y avait que peu de précédent pour ce type d'accord dans lequel CAT ne remboursait ses coûts que si la société réussissait à fournir les anticorps à son client. Mais ce risque a été géré notamment grâce à des redevances intermédiaires, de faible risque mais accompagnées d'une importante prime. Bien que les premiers accords soient marqués d'une incertitude en termes de réussite, le succès des premiers résultats de CAT ont permis à la société de gagner en confiance et de réussir à toucher des redevances, s'élevant jusqu'à 5 millions de livres, trois à quatre ans avant de fournir les résultats attendus de chaque accord (98).

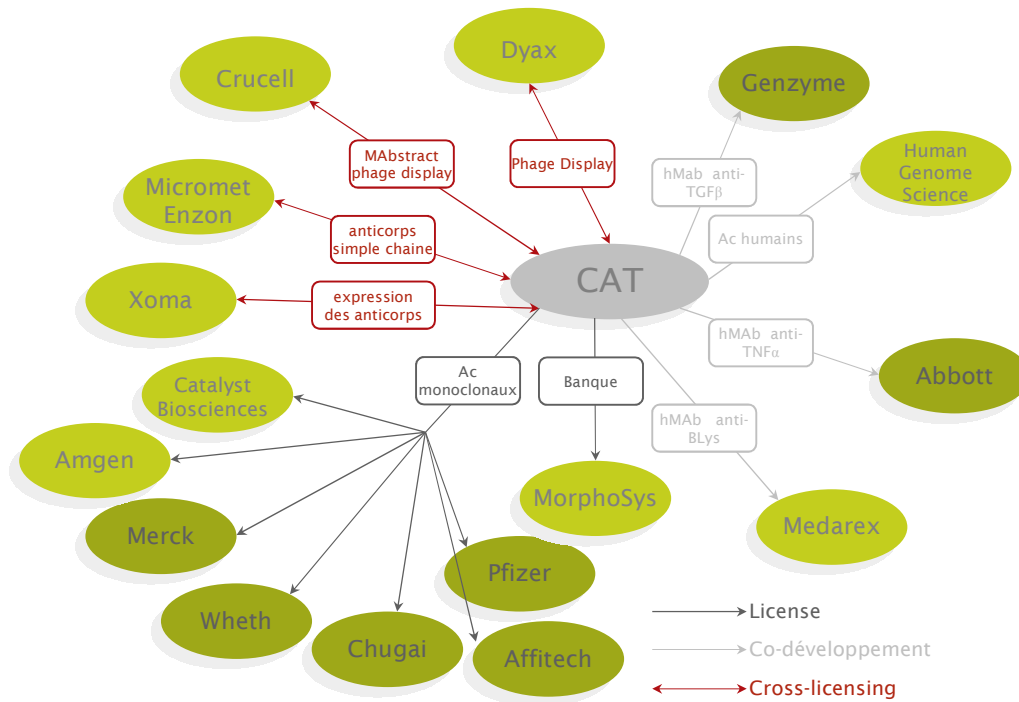
L'importante position PI prise par CAT a évidemment joué un rôle crucial dans la structuration des accords. Dans sa première phase d'expansion, la société s'est focalisée sur un développement interne de la technologie, favorisant les accords avec les Big Pharma afin de mettre au point de

nouvelles thérapies et de gagner ainsi en crédibilité. L'objectif initial n'était pas de diffuser la technologie au sein du tissu industriel, mais bien de conserver l'avantage concurrentiel offert par cette technologie innovante. Son portefeuille de brevets conséquent lui a permis de se positionner en tant que leader du domaine s'assurant une liberté d'exploitation. La constitution d'un tel portefeuille lui servira par la suite d'outil de négociation dans la gestion du risque contentieux.

Baser sa stratégie de développement uniquement sur des recherches collaboratives, c'est comme mettre tous les œufs dans le même panier. Cela représente un risque immense pour CAT. Aucun échec n'est alors autorisé, d'autant plus que les projets ne sont pas très diversifiés à ses débuts. C'est alors que CAT rentre dans sa deuxième phase de développement. Grâce à sa forte position PI, la société migre d'une société de service (plateforme technologique) à une société de produit.

En déposant de nombreux brevets dans son domaine de recherche, la société s'est assurée une liberté d'exploitation. L'importance de son portefeuille de brevet lui a d'ailleurs servi plus tard à accroître cette liberté par le jeu d'échange de technologies via des accords de licences croisées. Ce fut le cas notamment avec Dyax, qui possède la PI sur l'exécution du procédé du phage display, avec Enzon et Micromet qui travaille sur les fragments d'anticorps de type scFv ou encore Xoma, qui possède la technologie sur l'expression des anticorps (cf. Figure 29).

En raison de l'intérêt économique de la technologie, bon nombre des brevets ont été soumis à des oppositions. En se créant une forte position PI, CAT a été en mesure de gérer le risque contentieux. Ce fût le cas notamment lors des oppositions faites par BioInvent, Crucell ou encore Morphosys où les procès se sont soldés par l'octroi de licence d'exploitation de la part de CAT. Au lieu de payer les frais juridiques, CAT a choisi de licencier sa technologie, limitant les répercussions sur le développement de la société.



**Figure 29 : Stratégie de développement et de licensing suivie par CAT**

En adoptant une forte position PI, CAT a acquis un avantage concurrentiel. Le choix de breveter très précocement la technologie lui a permis de préparer le futur. En étant la seule sur l'utilisation du phage display pour la génération d'anticorps, elle a pu proposer une offre unique et innovante aux Big Pharma, facilitant la création des collaborations de R&D. En assurant un avantage concurrentiel à ses partenaires, CAT a pu créer un environnement favorable à la conduite des travaux de recherche. De plus, chaque dépôt de brevet ainsi que leur délivrance fût suivie d'un communiqué de presse de la société. En utilisant les brevets pour partager sur leurs activités, CAT a su véhiculer une image innovante de la société qui a très grandement contribué de nouveaux acteurs à s'orienter vers elle pour la création de partenariats de R&D.

La politique de licensing qui a suivi le développement de la société a favorisé la diversification des revenus, minimisant les risques encourus comme résumé à la Figure 29. L'essor de CAT a montré que, même dans le monde de la recherche médicale, où le développement d'un médicament est très coûteux, un modèle d'affaires basé sur un management stratégique des brevets peut financer au moins les premières étapes de croissance de la société.

De plus, lors du rachat de CAT par AstraZeneca, les brevets ont tenu une place majeure dans les négociations. En tant que grand groupe pharmaceutique, l'acquisition d'une société de biotechnologie comme CAT offre la possibilité à AstraZeneca de diversifier ses activités et de stimuler sa R&D.

Toutefois, un groupe d'une telle envergure ne peut se permettre d'acquérir uniquement un savoir-faire. Les brevets sécurisent l'acquisition technologique. Ils permettent une intégration totale de la biotech britannique au sein du grand groupe.

Maintenant que nous avons vu comment les brevets ont été moteurs du développement de CAT, il convient de s'interroger sur l'influence de sa stratégie PI dans la diffusion et l'adoption de la technologie par les laboratoires de recherche médicale. Nous analyserons l'impact des droits de PI sur les enjeux de santé publique et sur le libre accès aux soins.

### **3. BREVETS ET ENJEUX DE SANTÉ PUBLIQUE**

En raison de l'importance croissante des brevets, aussi bien quantitative que qualitative, il devient nécessaire de porter la réflexion sur l'effet des droits de PI dans la découverte de nouveaux médicaments. L'objectif initial lié à ce privilège accordé par la société est d'encourager l'innovation. Le but est d'inciter les recherches et la créativité tout en récompensant les acteurs. La justification des droits de PI est d'ordre utilitaire et se veut être un outil au service du progrès technologique. Toutefois, les pratiques commerciales associées à une complexification du système des brevets favorisent la mise en œuvre d'une position dominante, pouvant entraver l'innovation. Afin de mieux comprendre les effets de la gestion des brevets dans la création de médicaments innovants, nous établirons un comparatif entre le phage display et les souris transgéniques. Ces deux technologies ont la même finalité, ont été découvertes et protégées relativement en même temps. Cette similarité permettra d'étayer l'analyse en fournissant la référence nécessaire à la construction de l'argumentaire.

#### **3.1. Fragmentation des droits de PI et accès à la technologie**

Avant toute chose, il est indispensable de rappeler que l'utilisation des outils brevetés bénéficie d'une exemption expérimentale. Si les résultats de recherche ne sont pas exploités à des fins commerciales, l'utilisateur du brevet n'est pas dans l'obligation de prendre une licence. Cette exemption de recherche varie d'un pays à l'autre, mais bon nombre des pays considèrent qu'utiliser les brevets à des fins purement expérimentales n'est pas un acte de contrefaçon. Dans la mesure où nous étudions l'impact des brevets dans la mise au point de thérapies innovantes, cela implique forcément un usage des brevets à des fins commerciales. Nous ne prendrons donc pas en compte l'exemption de recherche dans l'analyse.

Certains économistes soutiennent que l'octroi de brevets larges ainsi que leur strict respect est essentiel pour inciter les entreprises privées à mener des recherches coûteuses ainsi que le développement de nouvelles technologies. Si une société ne peut pas s'assurer une protection sur une découverte à fort potentiel commercial, elle sera réticente à consacrer les ressources suffisantes à son développement. Mais le jeu de dominance et interdépendance des brevets est à l'origine de ce que Heller et Eisenberg (99) ont appelé « la tragédie des anti-communs ». Cette situation peut émerger lorsque les droits de PI sont fragmentés, comme dans le cas du phage display. Quand des brevets encadrant un domaine technologique sont détenus par de nombreux déposants, plus particulièrement s'ils viennent d'institutions différentes, les négociations nécessaires à leur combinaison peuvent échouer, annulant la poursuite de recherches prometteuses dans le domaine. Dans leur article, ils suggèrent que la condition essentielle à cette situation, à savoir le besoin d'associer un grand nombre d'éléments brevetés pour former un produit, est applicable au développement de nouveaux médicaments en raison de la nécessité d'accéder aux brevets sur les gènes, les outils de recherche, de production, etc. Multiplier les licences essentielles aux recherches perturbe la conduite des projets amenant à une rupture des négociations de même que l'accumulation des frais de licence bouleverse le prix de revient du produit. Dans ce sens, Shapiro (100) a soulevé des inquiétudes semblables en utilisant l'image du « buisson de brevets » ou « patent thicket ». Il fait remarquer que les technologies dépendantes de nombreux accords entre différentes parties sont soumises au hold-up de l'un d'entre eux, rendant sa commercialisation potentiellement difficile. Même si les entreprises ont un intérêt économique à accorder des licences sur leurs brevets, les bénéficiaires ne sont pas toujours en mesure de couvrir toutes celles nécessaires à la mise au point d'un médicament. Au final, les deux parties se trouvent freinées dans la poursuite de leurs activités de R&D relatives au domaine technologique breveté. Merges et Nelson (101) ont avancé que même si l'innovation requiert des droits de licence d'un seul brevet, les travaux de recherche peuvent en être très affectés. C'est le cas pour les innovations cumulatives, le brevet initial est souvent très large et domine les brevets portant sur ses améliorations.

De ce point de vue, le cas du phage display est assez intéressant. Comme nous avons pu le voir, les droits de PI sont très fragmentés, semblables au modèle décrit par Heller et Eisenberg. Pour exécuter le procédé en vue de générer un anticorps monoclonal humain, il est nécessaire d'accéder aux brevets sur le procédé de base, à savoir ceux de Dyax, d'isoler les fragments d'intérêt à partir d'une

librairie, comme celle de CAT ou Morphosys, de choisir le phage correspondant aux connaissances du laboratoire, etc. La multitude d'accords nécessaires aux recherches a probablement très largement contribué à la sous-exploitation du phage display lors de ses premières années. Le premier brevet accordé à Dyax sur le phage display domine de nombreuses innovations incrémentales qui ont suivi comme décrit par Merges et Nelson. Tout laboratoire souhaitant utiliser le phage display pour générer des produits à des fins commerciales doit prendre une licence sur les brevets de Dyax. Toutefois, la politique de licence suivie par la société, à savoir multiplier les accords pour maximaliser l'accès à la technologie, a contribué à la dissémination du phage display. Ainsi, une quinzaine d'années séparent la découverte du phage display de la commercialisation du premier produit, l'Humira®. Dans le contexte, ce délai est tout à fait normal. Ce qui est plus surprenant, c'est qu'il a fallu attendre 9 ans pour voir émerger un nouvel anticorps monoclonal issu du phage display. Ce ralentissement dans l'émergence de thérapies innovantes est explicable par la complexité du cadre PI de la technologie que nous venons de voir. Dans le cas du phage display, il n'est pas apparu de guichet unique pour la prise de licence. Les nombreux litiges impliquant CAT et ses concurrents ont obscurci le panorama. Un laboratoire souhaitant prendre une licence sur la technologie ne sait alors pas vraiment à qui s'adresser.

A contrario, le panorama brevet relatif aux souris transgéniques est plus clair. Deux acteurs, à savoir Medarex (plateforme appelée UltiMAB®) et Abgenix (plateforme appelée XenoMouse®) détiennent la majorité de la PI facilitant l'accès à la technologie. Cette condensation des brevets au sein d'un nombre limité d'acteurs a rendu l'identification de la technologie plus aisée. Un laboratoire souhaitant développer un anticorps monoclonal via les souris transgéniques sait à qui s'adresser afin d'obtenir les droits de licence. Ainsi, moins de douze années ont été nécessaires pour voir émerger un nouvel anticorps monoclonal humain issu de souris transgéniques. Et à aujourd'hui, sur 9 anticorps humains commercialisés, 7 ont été développés grâce aux souris transgéniques. Même si ce n'est probablement pas le seul facteur, il est incontestable qu'une condensation de brevets au sein de peu de titulaires a favorisé l'accès à la technologie et par là même, stimulé la mise au point de thérapies innovantes.

### 3.2. Stratégie de licensing et diffusion du phage display

La pratique d'accord de licence sur des brevets, ou *licensing*, peut grandement influencer la diffusion de l'usage d'une technologie, affectant directement l'innovation. En accordant des licences exclusives sur le phage display à CAT, le MRC a mis CAT dans une position de fort monopole. La diffusion de la



technologie revient alors entièrement à la biotech britannique. En utilisant sa position PI pour rester leader du domaine, CAT a créé une incertitude pour les concurrents, diminuant l'utilisation du phage display pour la mise au point d'anticorps. La conservation de ce monopole et l'absence d'accords de licence a limité l'utilisation du phage display, restreignant ainsi son usage. Cela a évidemment eu un impact sur la création de thérapies innovantes, puisque comme nous l'avons dit, très peu de médicaments en sont issus. Néanmoins, le changement opéré au cours des années a heureusement augmenté l'intérêt d'autres sociétés souhaitant s'investir dans le domaine grâce à une réduction des contraintes PI via les accords de licence croisée.

En suivant un modèle basé sur des accords de licence non-exclusive, Medarex et Abgenix ont permis à la technologie des souris transgéniques de se diffuser au sein du tissu industriel. Même si au début, les deux sociétés ont engagé des poursuites sur leurs brevets, elles ont très vite signé des accords de licences croisées afin de s'affranchir des problèmes de liberté d'exploitation. De fait, la clarification du paysage PI protégeant les souris transgéniques, le nombre restreint d'acteurs, et leur politique active de licensing ont créé un environnement favorable à la dissémination de la technologie au sein des laboratoires de recherche. Les deux sociétés ont su être claires en termes de PI : peu de litiges dus aux brevets et un seul « guichet » (Medarex ou Abgenix) pour accéder à toute la technologie ont réduit les incertitudes d'accès. Cette politique PI a très sûrement contribué au succès de la technologie (102).

### 3.3. Stimuler l'innovation en pharmacie : un enjeu de santé publique

Le système des brevets vise à encourager l'innovation et aider à promouvoir la conversion des résultats de la recherche en produits commercialisables. Equilibre entre partage et exclusivité, le brevet représente une étape indispensable à la mise au point de nouveaux médicaments que les malades sont en droit d'attendre.

Le secteur pharmaceutique accorde une importance historique aux brevets comme moyen de protection. Les contraintes réglementaires du domaine accroissent les délais de commercialisation d'une innovation et seul un nombre restreint de projets de R&D aboutit à la mise sur le marché d'un médicament. Ce fardeau financier ne pouvant être porté par la recherche publique, l'innovation pharmaceutique est principalement privée. Les brevets sont alors un outil essentiel de protection de l'avantage compétitif conféré par l'innovation. Le secteur pharmaceutique a très largement bénéficié

de l'incitation de recherche que constituent les brevets. Il est évident que sans protection PI, le niveau d'innovation serait insuffisant d'un point de vue social. Néanmoins, l'industrie pharmaceutique doit consacrer davantage de ressources, d'investissements et d'efforts afin d'alimenter son *pipeline*, voué à s'épuiser sur le long terme. Les brevets protégeant les médicaments blockbusters sont en cours d'expiration et il n'existe pas de médicament prêt à être mis sur le marché potentiellement capables de pallier les pertes de bénéfice. A l'évidence, les Big Pharma n'ont apporté sur le marché que peu de médicaments issus de leurs propres efforts de R&D ces dernières années (103). Entre un secteur en crise et un modèle d'affaire peu efficace, les industries de santé se tournent vers d'autres stratégies. Celle qui nous intéresse tout particulièrement ici consiste à nourrir les *pipelines* via le rachat de médicaments développés par les industries biotechnologiques. Les Big Pharma sont aujourd'hui contraintes de faire évoluer leur stratégie de développement en se tournant vers les technologies de rupture développées par les biotechnologies.

De plus, stimuler l'innovation est indispensable à la création de médicaments novateurs. Le brevet, même s'il limite l'usage d'une technologie, reste un moyen efficace de diffusion de l'information. En biotechnologie, le domaine du brevetable est un objet de controverses (Ex : brevetabilité du génome). Les débats sur ce thème sont centralisés sur les revendications, plus particulièrement sur le fait qu'elles ne doivent pas aller au-delà de ce qui a été réellement trouvé pour éviter d'accorder une exclusivité injustifiée (Ex : breveter un gène et ses applications avant même d'en connaître ses rôles physiologiques). En science de la vie, l'innovation est un processus très long impliquant de nombreux acteurs. Au fur et à mesure des dépôts de brevets, on observe une complexification des inventions, dont le caractère innovant est parfois contestable. Adopter une réglementation éthique est indispensable pour préserver la liberté de recherche. Dans cet enchevêtrement complexe de données, un brevet dont les revendications sont trop larges peut entraver la poursuite de certaines recherches. Dans le cas des brevets sur le phage display, il a été accordé un brevet dominant à Dyax dit « Ladner patent ». Premier du domaine, les revendications ont été accordées de façon très large, conférant une exclusivité quasiment incontournable à son détenteur. Du point de vue de l'intérêt de la science, la description de l'invention contenue dans les brevets tient une place toute particulière. Elle est la condition *sine qua non* de la diffusion du savoir visée par le droit des brevets. Ce système vise à une circulation de l'information afin d'inspirer les améliorations et inciter à la génération de nouvelles idées. Le phage display en est un exemple réussi puisque la volonté de contourner les brevets de

tiers a amené à la mise au point de technologies dérivées comme l'utilisation d'autres fragments à la surface des phages (ex : scFv, Fab), le remplacement des phages par d'autres systèmes d'expressions (ex : ribosomes, levures), la mise en œuvre d'autres techniques de génération de banques combinatoires (ex : synthétiques, immunisés), etc.

Si l'on compare avec la technologie des hybridomes, aussi développée par le MRC mais non brevetée, il apparait évident que les brevets portant sur une technologie de rupture freinent l'innovation. En effet, si la technologie avait été couverte des droits de PI, bon nombre de laboratoires n'auraient pas été en mesure de prendre une licence. Alors qu'à aujourd'hui, les hybridomes sont à l'origine de beaucoup de recherches dans le domaine relevant d'une importance majeure.

#### **4. CONCLUSION**

Alors que certains brevets sur le phage display sont toujours actifs, l'expiration de ceux portant sur le cœur technologique offre une opportunité unique de réfléchir à l'impact des brevets sur la diffusion d'une technologie de rupture pour la mise au point de nouvelles thérapeutiques. Economiquement parlant, le phage display a été un succès commercial pour les détenteurs de droits PI, mais il est important de ne pas perdre de vue l'intérêt de sa dissémination au sein de la communauté scientifique.

Depuis la fin 2009, les premiers brevets relatifs au phage display ont commencé à expirer en Europe. Les réactions sont alors mitigées, pour la plupart indécises, sur les effets économiques à court et à long terme. En dépit de l'expiration des brevets, Dyax, CAT et les autres détiennent toujours des brevets sur le phage display, n'expirant pas avant une dizaine d'années. De plus, les acteurs sont sans cesse en train de modifier et d'améliorer leurs méthodes afin de rester leader du domaine. Cela permet de pérenniser les portefeuilles de brevets. Les accords de licence ne se font plus sur un brevet en particulier mais sur un portefeuille comprenant les dernières améliorations. En utilisant cette stratégie, les sociétés pallient à l'expiration des brevets clefs et conservent leurs positions PI. Le phage display utilisé aujourd'hui par les laboratoires de recherche est principalement basé sur le procédé amélioré et des librairies plus larges et plus diversifiées, très loin des premiers brevets. Contrairement aux procédés chimiques, les outils de biologie moléculaire demandent, en plus, un réel savoir-faire dans l'exécution de la procédure. Avoir accès au brevet n'est pas gage de réussite. Leur

expiration n'est donc pas d'une importance majeure. Néanmoins, il est important de signaler que d'un point de vue économique, les profits des sociétés générés via les brevets sont affectés, diminuant inévitablement les revenus de licence. Par exemple, dans le cas de la PCR, il avait été prédit que l'expiration des brevets engendrerait une perte de \$25 millions par an pour les détenteurs des brevets (104). Il est possible d'extrapoler cette observation pour le phage display. L'expiration des brevets engendre donc inévitablement une perte de revenus même si cette dernière n'est pas directement mesurable.

D'autre part, l'expiration des brevets permet de clarifier le paysage, incitant la recherche tant académique qu'industrielle à utiliser le phage display pour la découverte de nouvelles thérapeutiques. Une fois dans le domaine public, l'invention est librement utilisable par tous, retirant les incertitudes liées aux droits de PI.

Il est communément admis que les brevets sont bénéfiques à l'innovation biomédicale. En industrie pharmaceutique plus que dans tout autre domaine, les brevets permettent de stimuler l'innovation en se protégeant de la contrefaçon d'autres concurrents. Initiatrice des start-up biotechnologiques, le brevet en est très souvent le pilier. Cependant, les politiques et pratiques associées aux brevets portant sur les outils de drug discovery sont sujettes à discussion. En réservant un droit exclusif sur une méthode, et par là même une limitation dans son utilisation, il est légitime de s'interroger sur l'effet des droits de PI dans la stimulation de l'innovation biomédicale. Abaisser les coûts de transaction et prévenir la fragmentation des droits de PI est indispensable pour créer un environnement propice à l'innovation. L'accumulation de brevets inutiles entraîne une accumulation des frais de licence, ce qui doit être évité. Le cas du phage display illustre très bien ces phénomènes. Contrairement aux souris transgéniques, le paysage PI du phage display a été très complexe, limitant la diffusion de l'usage de la technologie et donc l'accès à de nouvelles thérapies pour le patient.

## **CONCLUSIONS**

THESE SOUTENUE PAR : Melle Françoise CREVEL

De nos jours, le sujet des brevets suscite un intérêt croissant au regard des enjeux d'innovation et de compétitivité. Le but initial du système des brevets est de protéger les droits des créateurs tout en incitant à innover via l'accès à l'information (publication des demandes de brevet). Mais aujourd'hui, de nouveaux mécanismes, notamment financiers, se sont mis en place. Les brevets entrent dans la stratégie de l'entreprise servant certes à protéger les inventions, mais aussi à obtenir un avantage concurrentiel, à réduire les coûts, former des partenariats et surtout contribuent à l'essor de l'entreprise, tout particulièrement dans le cas des startups afin de lever des fonds. De plus, la sophistication croissante des produits innovants intensifie l'importance économique des brevets. Aujourd'hui, un produit n'est plus protégé par une seule famille de brevets mais par des centaines voire des milliers.

Issus de l'innovation pharmaceutique, les anticorps monoclonaux thérapeutiques entièrement humains sont des produits de haute technologie faisant appel à de nombreux outils pour leur mise au point, dont notamment le phage display. Outil de recherche, le phage display est une méthodologie générale de biologie moléculaire. Elle fait référence à une technique de sélection de virus (phages) exprimant une protéine d'intérêt grâce à l'établissement d'un lien direct entre le phénotype et le génotype. Cet outil permet de mettre au point des anticorps entièrement humains de haute affinité. Il est ainsi un maillon dans la chaîne de création du produit fini, à savoir le biomédicament.

Les biothérapies comme les anticorps monoclonaux sont des produits complexes combinant de multiples technologies, dont chacune peut faire l'objet d'un dépôt de brevet différent. Or les brevets permettent une privatisation des résultats issus des technologies protégées et sont donc au service de la stratégie d'entreprise. Ils ne peuvent pas à eux seuls bâtir une vraie stratégie commerciale mais leur utilisation doit être en adéquation avec les objectifs de la société et couplée aux autres activités. L'exemple du phage display illustre parfaitement ce phénomène.

Dans le cas du phage display, la conséquence est que la majeure partie des droits de PI nécessaire à la génération d'un anticorps monoclonal humain sont détenus par deux acteurs : Dyax et Cambridge

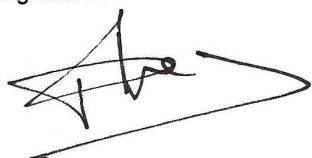
Antibody Technology (CAT). Ces deux acteurs ont pleinement fait valoir leur droit en verrouillant l'accès à leur technologie. Cette politique de privatisation est visible par les nombreux litiges et accords de licence exclusifs établis entre les acteurs privés. Le phage display a donc été une technologie peu accessible à ses débuts, principalement pour les Centres de recherche n'ayant pas les moyens de prendre une licence. En conservant l'exclusivité de façon offensive, Dyax et CAT ont verrouillé leur marché comme en démontre le faible nombre d'anticorps commercialisés issus du phage display. En effet, l'image qui s'est dégagée de cette politique est celle d'une technologie peu accessible. Peu ou prou d'académiques se sont lancés dans la mise au point de nouvelles thérapies issues du phage display. Il en va de même pour les startups, qui préfèrent alors s'orienter vers d'autres technologies, moins problématiques juridiquement. De nombreux inventeurs se sont découragés à prendre la relève puisque les propriétaires légaux n'ont pas tout mis en œuvre pour faciliter l'accès à la technologie brevetée.

Il est à noter que le changement de politique opéré par ces deux sociétés au cours des cinq dernières années témoigne de l'importance d'un juste équilibre entre diffusion et privation. Elles ont ainsi récemment facilité l'accès par la multiplication des accords de licence non exclusif, les partenariats et le partage de leur savoir. Les brevets sont devenus l'instrument de médiation, support des interactions entre acteurs hétérogènes. C'est pour cela que de nouveaux modèles d'innovation ont vu le jour comme « l'open innovation », mode d'innovation basé sur le partage des connaissances. Elle se traduit souvent par des plateformes d'accès à l'information. L'innovation n'est plus l'œuvre d'une seule entité mais d'un travail collaboratif.

L'expiration des brevets relatifs au phage display a commencé. Ainsi, il est possible d'espérer une clarification des conditions d'accès à la technologie pour les chercheurs. La liberté qui en découle sera certainement l'œuvre de futures thérapies. Néanmoins, il est un peu tôt pour en juger au regard des temps de développement des nouveaux biomédicaments.

**Le Président de la thèse,**  
Nom : Pascale COHEN

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le - 7 SEP. 2012  
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



**Professeure C. VINCIGUERRA**

# BIBLIOGRAPHIE

1. EuroInvestor. IMS Health Forecasts 4.5 - 5.5 Percent Growth for Global Pharmaceutical Market in 2009, Exceeding \$820 Billion. <http://www.euroinvestor.fr/news/story.aspx?id=10016597&bw=20081029005662>. Consulté le 27 juin 2012
2. OECD. Science, technologie et industrie : tableau de bord de l'OCDE 2009. OECD Publishing; 2010.
3. Tidd J, Bessant J, Pavitt K. Management de l'innovation: Intégration du changement technologique, commercial et organisationnel. De Boeck Supérieur; 2006.
4. OECD. Manuel d'Oslo. <http://www.oecd.org/dataoecd/35/58/2367554.pdf>. Consulté le 16 novembre 2011.
5. Hamdouch A, Samuelides E. Nature et dynamique des innovations dans les entreprises de services. <http://matisse.univ-paris1.fr/doc2/mse019.pdf>. Consulté le 2011 nov 16.
6. OMPI. Qu'est-ce que la propriété intellectuelle?. <http://www.wipo.int/about-ip/fr>. Consulté le 26 juin 2011.
7. Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Emploi. Guide PI - Fiche pratique > Protéger ses innovations. [http://www.industrie.gouv.fr/guidepropintel/fiches\\_pratiques/proteger\\_ses\\_innovations.htm](http://www.industrie.gouv.fr/guidepropintel/fiches_pratiques/proteger_ses_innovations.htm) Consulté le 16 novembre 2011.
8. Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Emploi. Guide PI - Fiche pratique > Le savoir-faire. [http://www.industrie.gouv.fr/guidepropintel/fiches\\_pratiques/le\\_savoir\\_faire.htm](http://www.industrie.gouv.fr/guidepropintel/fiches_pratiques/le_savoir_faire.htm). Consulté le 16 novembre 2011.
9. Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Emploi. Guide PI - Fiche pratique > La confidentialité. [http://www.industrie.gouv.fr/guidepropintel/fiches\\_pratiques/la\\_confidentialite.htm](http://www.industrie.gouv.fr/guidepropintel/fiches_pratiques/la_confidentialite.htm). Consulté le 16 novembre 2011.
10. Mendes P. Concession de licences et transfert de technologie. [http://www.wipo.int/sme/fr/documents/pharma\\_licensing.html#3](http://www.wipo.int/sme/fr/documents/pharma_licensing.html#3). Consulté le 16 novembre 2011.
11. Plasseraud Y, Savignon F. Paris 1883 : genèse du droit unioniste des brevets. Litec; 1983.
12. CNRTL. Etymologie de MONOPOLE. <http://www.cnrtl.fr/etymologie/monopole>. Consulté le 26 juin 2011.
13. Remiche B, Cassiers V. Droit des brevets d'invention et du savoir-faire : Créer, protéger et partager les inventions au XXIe siècle. Larcier; 2010.
14. Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Emploi. Guide PI - Module documentaire : Les principaux textes juridiques > Annexes 1.29. [http://www.industrie.gouv.fr/guidepropintel/module\\_documentaire/annexe1\\_29.htm](http://www.industrie.gouv.fr/guidepropintel/module_documentaire/annexe1_29.htm). Consulté le 16 novembre 2011.
15. OMPI. Rapport Mondial sur les brevets - Etude Statistique. [http://www.wipo.int/freepublications/fr/patents/931/wipo\\_pub\\_931\\_2008.pdf](http://www.wipo.int/freepublications/fr/patents/931/wipo_pub_931_2008.pdf). Consulté le 16 juillet 2012.
16. CAE. Les marches de brevets dans l'économie de la connaissance. [http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/2010/21/8/Les\\_marches\\_de\\_brevets\\_CAE\\_28\\_juillet\\_150218.pdf](http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/2010/21/8/Les_marches_de_brevets_CAE_28_juillet_150218.pdf). Consulté le 3 octobre 2011.
17. Baudry M, Dumont B. Patent Renewals as Options: Improving the Mechanism for Weeding Out Lousy Patents. Review of Industrial Organization. 2006. 28(1):41-62.
18. Tong X, Frame JD. Measuring national technological performance with patent claims data. Research Policy. 1994. 23(2):133-41.
19. Hall BH, Jaffe A, Trajtenberg M. Market Value and Patent Citations. The RAND Journal of Economics. 2005. 36(1):16-38.
20. Granstrand O, Bohlin E, Oskarsson C, Sjöberg N. External technology acquisition in large multi-technology corporations. R&D Management. 1992 avr 1;22(2):111-34.
21. AFNOR. FD X50-146 Management de l'innovation - Management de la propriété intellectuelle. AFNOR; 2010

22. Burrone E. Lancement d'un nouveau produit : évaluation de votre liberté d'exploitation. [http://www.wipo.int/sme/fr/documents/freedom\\_to\\_operate.htm](http://www.wipo.int/sme/fr/documents/freedom_to_operate.htm). Consulté le 3 octobre 2011.
23. Bas CL. Fonctionnement, transformation et tensions du système de brevet : les implications du « cours pro-brevet » à la lumière des études empiriques récentes. *Revue d'économie industrielle*. 2002. 99(1):249-66.
24. Le Bas C, Mothe C. Le brevet bloquant : évaluation des pratiques des entreprises françaises. <http://www.strategie-aims.com/events/conferences/3-xviiieme-conference-de-l-aims/communications/221-le-brevet-bloquant-evaluation-des-pratiques-des-entreprises-francaises/download>. Consulté le 4 octobre 2011.
25. Corbel P. Le budget comme relais de la stratégie : le cas du brevet. [http://www.aims2007.uqam.ca/actes-de-la-conference/communications/corbelp362/at\\_download/article.pdf](http://www.aims2007.uqam.ca/actes-de-la-conference/communications/corbelp362/at_download/article.pdf). Consulté le 3 octobre 2011
26. Corbel P. Rapport sur l'utilisation stratégique du brevet en France. [http://aspi.asso.fr/doc/dossiers/Rapport\\_d\\_finitif\\_ASPI.pdf](http://aspi.asso.fr/doc/dossiers/Rapport_d_finitif_ASPI.pdf). Consulté le 3 octobre 2011.
27. Forgues B, Lootvoet E. Avantage concurrentiel durable. Imitation et ambiguïté causale. *Revue française de gestion*. 2006. 32(165):197-210.
28. Ernst. Patent information for strategic technology management. *World Patent Information*. 2003. 25(3):233-42.
29. Corbel, P. et Chevreuil, S. Les fonctions de gestion des ressources humaines du brevet : une étude exploratoire. <http://innopi.over-blog.com/article-les-fonctions-de-gestion-des-ressources-humaines-du-brevet-une-etude-exploratoire-58097081.html>. Consulté le 5 octobre 2011.
30. Angue K, Ayerbe C, Mitkova L. Le brevet : un outil d'identification du partenaire technologique ?. <http://www.strategie-aims.com/events/conferences/2-xixeme-conference-de-l-aims/communications/88-le-brevet-un-outil-didentification-du-partenaire-technologique-application-aux-accords-de-cooperation-en-r-d-dans-le-secteur-des-biotechnologies/download>. Consulté le 5 octobre 2011.
31. Bureth A, Müller M, Pénin J, Wolf S. Brevet, innovation modulaire et collaboration. *Revue d'économie industrielle*. 2007. 120:135-54.
32. Duflos G. Innovation et stratégies d'acquisitions dans l'industrie pharmaceutique : Analyses empiriques. Th Doctorat, Paris I ; 2007.
33. Chavanne A, Burst JJ. Droit de la propriété industrielle. 7<sup>ème</sup> éd. Dalloz ; 2012
34. Ayerbe C. Les enjeux d'une stratégie de valorisation financière des brevets sous forme de licences. <http://www.strategie-aims.com/events/conferences/4-xxeme-conference-de-l-aims/communications/1321-les-enjeux-dune-strategie-de-valorisation-financiere/download>. Consulté le 6 octobre 2011.
35. Muller M. Brevets et marques : actifs stratégiques. <http://riifr.univ-littoral.fr/wp-content/uploads/2007/04/doc54.pdf>. Consulté le 6 octobre 2011.
36. Bonhomme Y, Corbel P, Sebai J. Différences entre « big pharma » et « biotechs » : qu'en disent leurs brevets ?. <http://www.strategie-aims.com/events/conferences/9-xiveme-conference-de-l-aims/communications/678-differences-entre-big-pharmas-et-biotechs-when-disent-leurs-brevets/download>. Consulté le 10 octobre 2011.
37. Barfield C, Calfee JE. *Biotechnology and the Patent System*. AEI Press; 2007
38. OECD. Définition statistique de la biotechnologie. [http://www.oecd.org/document/41/0,3746,en\\_2649\\_34537\\_35534441\\_1\\_1\\_1\\_37437,00.html](http://www.oecd.org/document/41/0,3746,en_2649_34537_35534441_1_1_1_37437,00.html). Consulté le 10 octobre 2011.
39. Bionest. Stratégies pour l'innovation pharmaceutique. [http://www.bionest.com/publications/R77\\_p56-59\\_Bionest.pdf](http://www.bionest.com/publications/R77_p56-59_Bionest.pdf). Consulté le 10 octobre 2011.
40. Reichert JM, Milne C-P. Public and private sector contributions to the discovery and development of « impact » drugs. *Am J Ther*. 2002. 9(6):543-55.
41. Bureth A, Levy R, Pénin J, Wolff S. Le rôle du brevet dans les biotechnologies : le cas de la BioValley du Rhin Supérieur. Consulté le 12 octobre 2011. <http://cisad.adc.education.fr/reperes/telechar/rev/ef73/ef73ch6.pdf>
42. Ministère de l'Économie, de l'industrie et de l'emploi. Biotechnologies. <http://www.industrie.gouv.fr/enjeux/biotechs.htm>. Consulté le 12 octobre 2011
43. Inséqué L. Les big pharma essoufflées par leur course à la R&D s'orientent vers l'innovation ouverte. <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/66991.htm>. Consulté le 12 octobre 2011
44. CQDM. Rapport annuel 2011. [http://www.myvirtualpaper.com/doc/CGCOM-cqdm/cqdm\\_ar\\_fr\\_final\\_hr/2011121301](http://www.myvirtualpaper.com/doc/CGCOM-cqdm/cqdm_ar_fr_final_hr/2011121301). Consulté le 1 septembre 2012.
45. Letonturier P. *Immunologie générale*. Elsevier Masson; 2007.



46. von Behring E, Kitasato S. The mechanism of diphtheria immunity and tetanus immunity in animals. 1890. *Mol. Immunol.* 1991. 28(12):1317, 1319-20.
47. Brekke OH, Sandlie I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov.* 2003. 2(1):52-62.
48. Revillard J-P, française A des enseignants d'immunologie des universités de langue. *Immunologie. De Boeck Supérieur*; 2001.
49. Reichert JM. Marketed therapeutic antibodies compendium. *mAbs.* 2012. 4(3).
50. Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology.* 2010. 10(5):317-27.
51. Carter P. Improving the efficacy of antibody-based cancer therapies. *Nature Reviews Cancer.* 2001. 1(2):118-29.
52. Aggarwal S. What's fueling the biotech engine—2009–2010. *Nat Biotechnol.* 2010. 28(11):1165-71.
53. Michnick SW, Sidhu SS. Submitting antibodies to binding arbitration. *Nature Chemical Biology.* 2008. 4(6):326-9.
54. EMA. EPAR Scientific Discussion for the approval of Zevalin. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000547/WC500049466.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000547/WC500049466.pdf). Consulté le 26 juin 2012.
55. Chan AC, Carter PJ. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2010. 10(5):301-16.
56. Jones PT, Dear PH, Foote J, Neuberger MS, Winter G. Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature.* 1986. 321(6069):522-5.
57. Olsson L, Kaplan HS. Human-human hybridomas producing monoclonal antibodies of predefined antigenic specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980. 77(9):5429-31.
58. Shoenfeld Y, Hsu-Lin SC, Gabriels JE, Silberstein LE, Furie BC, Furie B, et al. Production of autoantibodies by human-human hybridomas. *J. Clin. Invest.* 1982. 70(1):205-8.
59. Olsson L, Andreasen RB, Ost A, Christensen B, Biberfeld P. Antibody producing human-human hybridomas. II: Derivation and characterization of an antibody specific for human leukemia cells. *The Journal of experimental medicine.* 1984. 159(2):537-50.
60. James K, Bell GT. Human monoclonal antibody production. Current status and future prospects. *J. Immunol. Methods.* 1987. 100(1-2):5-40.
61. Green LL, Hardy MC, Maynard-Currie CE, Tsuda H, Louie DM, Mendez MJ, et al. Antigen-specific human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig heavy and light chain YACs. *Nat. Genet.* 1994. 7(1):13-21.
62. Lonberg N, Taylor LD, Harding FA, Trounstine M, Higgins KM, Schramm SR, et al. Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications. *Nature.* 1994. 368(6474):856-9.
63. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2010. 9(10):767-74.
64. McCafferty J, Griffiths AD, Winter G, Chiswell DJ. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature.* 1990. 348(6301):552-4.
65. Mattheakis LC, Bhatt RR, Dower WJ. An in vitro polysome display system for identifying ligands from very large peptide libraries. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994. 91(19):9022-6.
66. Boder ET, Wittrup KD. Yeast surface display for screening combinatorial polypeptide libraries. *Nat. Biotechnol.* 1997. 15(6):553-7.
67. Lonberg N. Fully human antibodies from transgenic mouse and phage display platforms. *Curr. Opin. Immunol.* 2008. 20(4):450-9.
68. Ni J. New Technologies for the Generation of Human Monoclonal Antibody. *Antibodies therapeutics.* 2009. 4: 3-12
69. Smith GP. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science.* 1985. 228(4705):1315-7.
70. Dyax. Phage Display. <http://www.dyax.com/research/phage-display-discovery-tool.html>. Consulté le 29 juin 2012.
71. Kehoe JW, Kay BK. Filamentous phage display in the new millennium. *Chem. Rev.* 2005. 105(11):4056-72.
72. Lowman HB. Bacteriophage display and discovery of peptide leads for drug development. *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 1997. 26:401-24.

73. Jespers LS, Messens JH, De Keyser A, Eeckhout D, Van den Brande I, Gansemans YG, et al. Surface expression and ligand-based selection of cDNAs fused to filamentous phage gene VI. *Biotechnology (N.Y.)*. 1995. 13(4):378-82.
74. Smith GP, Petrenko VA. Phage Display. *Chem. Rev.* 1997. 1;97(2):391-410.
75. McConnell SJ, Uveges AJ, Fowlkes DM, Spinella DG. Construction and screening of M13 phage libraries displaying long random peptides. *Mol. Divers.* 1996. 1(3):165-76.
76. Burritt JB, Quinn MT, Jutila MA, Bond CW, Jesaitis AJ. Topological mapping of neutrophil cytochrome b epitopes with phage-display libraries. *J. Biol. Chem.* 1995. 14;270(28):16974-80.
77. Cortese R, Monaci P, Nicosia A, Luzzago A, Felici F, Galfré G, et al. Identification of biologically active peptides using random libraries displayed on phage. *Curr. Opin. Biotechnol.* 1995. 6(1):73-80.
78. Stephen CW, Helminen P, Lane DP. Characterisation of Epitopes on Human p53 using Phage-displayed Peptide Libraries: Insights into Antibody-Peptide Interactions. *Journal of Molecular Biology.* 1995. 21;248(1):58-78.
79. Pande J, Szewczyk MM, Grover AK. Phage display: concept, innovations, applications and future. *Biotechnol. Adv.* 2010. 28(6):849-58.
80. Bradbury ARM, Sidhu S, Dubel S, McCafferty J. Beyond natural antibodies: the power of in vitro display technologies. *Nat Biotech.* 2011. 29(3):245-54.
81. Volk WA, Bizzini B, Snyder RM, Bernhard E, Wagner RR. Neutralization of tetanus toxin by distinct monoclonal antibodies binding to multiple epitopes on the toxin molecule. *Infect. Immun.* 1984. 45(3):604-9.
82. Marks JD. Deciphering antibody properties that lead to potent botulinum neurotoxin neutralization. *Mov. Disord.* 2004. 19 Suppl 8:101-108.
83. Isalan M, Choo Y. Engineering Nucleic Acid-Binding Proteins by Phage Display. *DNA-Protein Interactions*. New Jersey: Humana Press; 2001. 417-29.
84. Rowley MJ, O'Connor K, Wijeyewickrema L. Phage display for epitope determination: a paradigm for identifying receptor-ligand interactions. *Biotechnol Annu Rev.* 2004. 10:151-88.
85. Schooltink H, Rose-John S. Designing cytokine variants by phage-display. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2005.8(2):173-9.
86. Hoogenboom HR. Overview of antibody phage-display technology and its applications. *Methods Mol. Biol.* 2002.178:1-37.
87. Skerra A. Alternative non-antibody scaffolds for molecular recognition. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007.18(4):295-304.
88. Fernandez-Gacio A, Uguen M, Fastrez J. Phage display as a tool for the directed evolution of enzymes. *Trends Biotechnol.* 2003.21(9):408-14.
89. Clonis YD. Affinity chromatography matures as bioinformatic and combinatorial tools develop. *J Chromatogr A.* 2006.1101(1-2):1-24.
90. Noppe W, Plieva FM, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H, Tuncel M, Tuncel A, et al. Macroporous monolithic gels, cryogels, with immobilized phages from phage-display library as a new platform for fast development of affinity adsorbent capable of target capture from crude feeds. *J. Biotechnol.* 2007.131(3):293-9.
91. Sanz I, Yasothan U, Kirkpatrick P. Belimumab. *Nat Rev Drug Discov.* 2011.10(5):335-6.
92. Wiens A, Venson R, Correr CJ, Otuki MF, Pontarolo R. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Adalimumab, Etanercept, and Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Pharmacotherapy.* 2010.30(4):339-53.
93. Bain B, Brazil M. Adalimumab. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(9):693-4.
94. Parmley SF, Smith GP. Antibody-selectable filamentous fd phage vectors: affinity purification of target genes. *Gene.* 1988.73(2):305-18.
95. Protein Engineering Corp. Awarded First broad US Patent for molecular evolution of proteins. 1993. <http://business.highbeam.com/3672/article-1G1-13178529/protein-engineering-corp-awarded-first-broad-us-patent>. Consulté le 18 octobre 2011.
96. Wilcock D. How IP Shaped The Phage Display World. [http://www.phagedisplay.org/pdfs/WILCOCK\\_How%20IP%20Shaped%20The%20Phage%20Display%20World.pdf](http://www.phagedisplay.org/pdfs/WILCOCK_How%20IP%20Shaped%20The%20Phage%20Display%20World.pdf). Consulté le 7 novembre 2011.
97. Plückthun A. Before and After Antibody Phage Display. [http://www.phagedisplay.org/pdfs/Pluckthun\\_Before%20and%20after%20antibody%20phage%20display.pdf](http://www.phagedisplay.org/pdfs/Pluckthun_Before%20and%20after%20antibody%20phage%20display.pdf). Consulté le 2 novembre 2011.

98. Connell D, Probert J. Exploding the Myths of UK Innovation Policy: How 'Soft Companies' and R&D Contracts for Customers Drive the Growth of the Hi-Tech Economy. Centre for Business Research, University of Cambridge. 2010
99. Heller MA, Eisenberg RS. Can Patents Deter Innovation? The Anticommons in Biomedical Research. *Science*. 1998. 280(5364):698 -701.
100. Shapiro C. Navigating the Patent Thicket : Cross Licenses, Patent Pools, and Standard. MIT Press. 2001. I.
101. Merges R, Nelson R. On the Complex Economics of Patent Scope. *Columbia Law Review*. 1990
102. Van Brunt J. Article - The Monoclonal Maze. *Signals Magazine*. 2005.  
<http://www.recap.com/signalsmag.nsf/0/B5AEE2883036B8D9882570C9007AD54F>. Consulté le 20 novembre 2011
103. Kessel M. The problems with today's pharmaceutical business an outsider's view. *Nat Biotech*. 2011. 29(1):27-33.
104. Fore J, Wiechers IR, Cook-Deegan R. The effects of business practices, licensing, and intellectual property on development and dissemination of the polymerase chain reaction: case study. *J Biomed Discov Collab*. 2006. 1:7-7.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

**CREVEL Françoise**

**Brevets et phage display : Impact du management des droits de propriété industrielle sur la mise au point de thérapies innovantes**

Th. D. Pharm., Lyon1, 2012, 108p.

**RESUME**

Au-delà de ses fonctions en termes de protection et de financement de l'innovation, le brevet est aussi un instrument au service de la stratégie d'entreprise. Dans le cas du développement phage display, nous avons cherché à définir l'impact de la stratégie brevet des acteurs détenteur de la technologie sur la mise au point de nouveaux anticorps monoclonaux humains.

Dans un premier temps, nous avons vu en quoi la propriété industrielle est indissociable de l'innovation. Les brevets sont des outils du management de l'innovation, plus particulièrement dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique.

Dans un second temps, nous avons retracé l'historique des technologies permettant de générer des anticorps monoclonaux. Parmi eux, les anticorps monoclonaux humains se sont imposés au sein des innovations thérapeutiques actuelles. Le phage display est un outil de recherche permettant de générer de tels anticorps. Nous avons donc détaillé la technologie et son importance comme outil de recherche.

Enfin, nous avons décrit des droits de propriété protégeant le phage display pour la génération d'anticorps monoclonal humain. Devenu de vrais instruments stratégiques, les brevets sur le phage display ont été au centre des enjeux industriels. Nous avons donc porté la réflexion sur l'impact de l'utilisation stratégique des brevets dans la mise au point de nouveaux anticorps thérapeutiques.

**MOTS CLES**

Brevets d'invention -- Droit européen  
Anticorps recombinés  
Innovations – Diffusion

**JURY**

Mme COHEN Pascale, Professeur  
Mme CORRONS-BOUIS Gladys, Docteur en Pharmacie  
Mme SIRANYAN Valérie, Docteur en Pharmacie

**DATE DE SOUTENANCE**

Vendredi 9 octobre 2012

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

21 Lotissement Letrat – 38230 Tignieu-Jameyzieu