



**Vers une mutualisation européenne
de la propriété intellectuelle publique
en biotechnologies à vocation agronomique**



Rapport du groupe de travail
animé par Alain Weil



Juin 2004



*Ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation,
de la Pêche et des Affaires Rurales*

*Ministère de la Jeunesse, de l'Éducation
nationale et de la Recherche*

Le Ministre

*La Ministre déléguée à la Recherche
et aux Nouvelles Technologies*

Paris, le 12 NOV. 2003

Monsieur,

Comme l'ont montré des études récentes, la valorisation des brevets en biotechnologie se heurte à des problèmes particuliers :

- l'évolution des législations, des pratiques des offices nationaux de brevets et des jurisprudences
- l'imbrication des droits des détenteurs de brevets et la difficulté de valoriser des innovations isolées
- le manque de références pour apprécier la valeur des brevets
- le rôle dominant d'un petit nombre d'acteurs du secteur.

L'exploitation d'une innovation requiert fréquemment de pouvoir négocier l'accès à des dizaines de droits d'exploitation détenus par beaucoup de titulaires différents.

Pour éviter les blocages et limiter les incertitudes, les plus grandes entreprises se sont lancées dans une vague sans précédent de fusions et d'acquisitions, ou ont conclu des accords bilatéraux pour l'utilisation de leurs brevets respectifs. Mais l'augmentation continue des coûts de transaction constitue un frein sérieux à l'innovation pour les acteurs de plus petite taille, amenés à ne pas entreprendre des travaux dont ils ne seraient pas assurés de pouvoir exploiter les résultats. La quasi-totalité des entreprises du secteur est ainsi pénalisée. La recherche publique, à la fois fournisseur et utilisatrice de techniques, ne l'est pas moins puisqu'elle est amenée à déposer parfois des brevets de faible valeur et que ses licenciés potentiels hésitent à engager des développements coûteux. Dans le domaine du végétal, la mise au point de produits destinés aux plus petits marchés (les "plantes orphelines") ou répondant à des finalités d'intérêt général (l'environnement, l'agriculture vivrière des pays en développement), essentiellement dévolue au secteur public, est particulièrement handicapée par le risque de voir les résultats stérilisés, indépendamment de leur originalité et de leur utilité.

.../...

Monsieur Alain Weil
s.c. Monsieur Benoît Lesaffre
Directeur général du Cirad
42, rue Scheffer
75116 Paris

Ces problèmes concernent aussi bien les secteurs des biotechnologies à vocation médicale qu'agronomique. Cependant, les problématiques, les enjeux économiques, les acteurs, les considérations éthiques sont suffisamment distincts pour appeler des traitements différenciés.

La plupart des principaux organismes de la recherche publique américaine souscrivent à cette analyse et se sentent menacés dans leur capacité à remplir leur mission. Ils ont imaginé un système de gestion collective pour les brevets en biotechnologie qui vise à préserver la mise à disposition des innovations issues du secteur public en tant que bien public. Ce dispositif de mutualisation aurait deux fonctions principales :

- la veille sur l'état de la propriété intellectuelle, afin de pouvoir aider à identifier les verrous éventuels dans un domaine spécifique, les détenteurs de droits et l'accessibilité des licences ;
- la gestion des brevets, afin d'en faciliter l'accès et la valorisation en proposant un guichet unique pour la mise à disposition équitable et normalisée de « paquets technologiques » cohérents. Les modalités d'accès pourraient être différenciées selon la catégorie d'utilisateurs dans une perspective de maximisation de l'utilité collective (un accès privilégié pourrait, par exemple, être réservé aux bénéficiaires les plus démunis) ; le pouvoir de négociation serait ainsi rééquilibré avec les plus grandes entreprises du secteur, ce qui permettrait à la fois de limiter les clauses d'exclusivité abusives et d'échanger plus facilement l'accès aux techniques publiques contre celles qui sont détenues par les firmes privées.

La quasi-totalité des principaux acteurs de la recherche publique américaine en biotechnologie végétale ont signé un accord de principe pour s'associer au sein d'un dispositif de cette nature. Si cette initiative se concrétise aux Etats-Unis sans contrepartie sur notre continent, il deviendra encore plus difficile pour la recherche publique française – et européenne – de rentabiliser ses dépenses de propriété intellectuelle et de traduire ses résultats de recherche sous forme d'innovations.

Il convient donc d'étudier dans quelle mesure un système de gestion collective de la propriété intellectuelle en biotechnologie végétale, inspiré de l'initiative américaine, pourrait être envisagé afin de mieux répondre aux besoins de la recherche publique et de l'économie françaises et européennes. Cette proposition a été formulée par l'Académie des Sciences dans le rapport sur les plantes génétiquement modifiées qu'elle m'a remis le 13 décembre dernier.

Ces préoccupations sont partagées par plusieurs organismes publics de recherche et nous savons que vous assurez déjà l'animation d'un groupe de travail informel qui réunit des spécialistes de l'INRA, du CNRS, de l'IRD, de l'IFREMER et du CIRAD, auquel sont associés des responsables de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, pour étudier la faisabilité de ce projet et ses modalités éventuelles.

Nous tenons à vous assurer de tout l'intérêt que nous portons aux réflexions de ce groupe et vous confirmons la mission de finaliser ce travail de proposition sur la mise en place d'un système de gestion collective de la propriété intellectuelle en biotechnologie végétale au niveau français, voire européen. Il nous paraîtrait opportun d'associer la Conférence des Présidents d'Université et d'explorer, auprès d'autres organismes publics de recherche européens, si une démarche conjointe pourrait être raisonnablement envisagée.

Nous souhaiterions disposer des premières conclusions au début de l'année 2004. Les propositions issues du groupe que vous animez pourraient alors être approfondies à l'occasion d'un séminaire international que vous seriez chargé d'organiser, pour le compte de nos ministères, dans le courant de l'année prochaine.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter cette mission et vous prions de croire, Monsieur, à l'expression de notre considération distinguée.



Hervé GAYMARD



Claudie HAIGNERÉ

**Cc: M. le Président Directeur général de l'IFREMER
Mme la Directrice générale de l'INRA
MM. les Directeurs généraux du CNRS et de l'IRD
M. le Président de l'Université Louis Pasteur**

Sommaire

SOMMAIRE	5
PREAMBULE	7
SYNTHESE	8
CHAPITRE 1 MISE EN PERSPECTIVE	11
Les brevets et l'innovation : le cas particulier des biotechnologies	11
Les caractéristiques de l'industrie des biotechnologies végétales	13
Remarques sur l'état du droit des brevets des inventions biotechnologiques	15
Quels mécanismes pour limiter les effets pervers des brevets ?	20
CHAPITRE 2 L'INITIATIVE AMERICAINE: PIPRA (PUBLIC INITIATIVE FOR INTELLECTUAL PROPERTY RESOURCE FOR AGRICULTURE)	22
La valorisation de la recherche des Universités américaines	22
Le désir de mutualisation	23
Les études préliminaires	25
Le montage de PIPRA	27
La hiérarchisation des objectifs	29
Les moyens	30
CHAPITRE 3 ETAT DES LIEUX DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE AU SEIN DES ORGANISMES PUBLICS FRANÇAIS	32
Un cadre législatif et réglementaire peu contraignant	32
La politique de valorisation des acteurs publics dans le secteur des agro-biotechnologies	34
Le potentiel des organismes publics français	37
Exemples de «grappes technologiques »	38
CHAPITRE 4 L'AMELIORATION DU DISPOSITIF NATIONAL DE VALORISATION DE LA RECHERCHE PUBLIQUE	42
Un code de bonnes pratiques	43

Un système d'information sur les brevets et les licences	46
L'élaboration des grappes technologiques	47
Le financement des travaux de pré-valorisation	49
La prestation de services	50
CHAPITRE 5 VERS UNE INITIATIVE EUROPEENNE DE MUTUALISATION	51
Les objectifs	51
Les fonctions	52
Un code de bonnes pratiques	52
Un système d'information sur les brevets et les licences	52
Esquisse d'organisation	53
Les contacts européens	54
Les difficultés d'une approche commune	54
La diversité des pratiques	55
La controverse sur l'utilisation des OGM	55
Perspectives de structuration européenne	56
Vers un espace public mondial de la propriété intellectuelle?	57
CHAPITRE 6 LA POURSUITE DE LA DEMARCHE	59
Les étapes	59
Un calendrier possible	60
CONCLUSION	62
LISTE DES ANNEXES	64
I. Composition du groupe de travail	65
II. Exemples de grappes technologiques tirés de l'analyse du portefeuille de brevets	66
III. L'engagement des institutions de recherche publique américaines	79
IV. Membres de Pipra et institutions affiliées	81
V. Déclaration de la Fondation Rockefeller	82
VI. Calendrier de travail	84
VII. Liste des principaux contacts	85
VIII. Références bibliographiques	88

Préambule

L'interrogation au centre du présent rapport est née de contacts entre des chercheurs de l'Inra et du Cirad et les promoteurs d'une initiative américaine décrite dans le corps de ce document. Partageant très largement l'analyse qu'ils effectuaient sur le fonctionnement du système international de la propriété intellectuelle dans le domaine des biotechnologies et sur les conséquences de cette situation pour les organismes publics de recherche, nous nous sommes demandé si les conclusions et les propositions qu'ils en dégagèrent pouvaient être extrapolées à la situation française.

Conformément aux termes du mandat qui nous a été confié par les ministres, le groupe de travail s'est intéressé exclusivement aux biotechnologies à caractère essentiellement agronomique et agro-alimentaire, cette vocation étant définie soit par les techniques de production, soit par la portée des applications. Les coûts, les enjeux, la structure industrielle, les mécanismes de régulation, et les sensibilités de la société y sont, en effet, de nature sensiblement différente de celles du secteur médical *stricto sensu*. Il ne nous est pas apparu indispensable, à ce stade, de définir très précisément les frontières des champs disciplinaires auxquels pourrait s'appliquer notre analyse. Sous réserve d'analyses plus approfondies secteur par secteur, nos conclusions devraient donc pouvoir s'appliquer aux outils du progrès génétique végétal et animal, à la valorisation des matières premières, aux applications environnementales, à la transformation des micro-organismes à des fins industrielles, et parfois à des applications mixtes avec l'industrie pharmaceutique. Certaines des applications envisagées peuvent être associées à une utilisation en champ d'organismes génétiquement modifiés, ce qui ne nous semble pas une hypothèse à exclure sur le moyen et le long terme, mais notre propos n'est pas centré sur ce type de développements. C'est là une différence majeure avec le projet américain.

Nous nous sommes résolument focalisés sur l'utilisation des brevets d'origine partiellement ou totalement publique, dans le cadre des régimes de propriété intellectuelle existants. Nous ne nous étendons donc pas sur les certificats d'obtention végétale et nous ne nous prononcerons pas sur les modifications souhaitables des législations nationales ou internationales, sur la question de ce qu'il est légitime ou éthique de breveter pour un organisme public, sur les problèmes de défense des brevets, ni sur la mise en accès public des résultats qui ne sont pas juridiquement protégés. Nous avons limité notre étude aux décisions qui relèvent exclusivement des organismes publics quant aux modalités d'exploitation des brevets qu'ils déposent.

Il convient enfin de souligner que ce rapport est le résultat synthétique d'un engagement collectif qui a mobilisé une vingtaine de personnes sur une période de près de dix-huit mois. Il ne reflète qu'imparfaitement la richesse des débats, et surtout la nouvelle dynamique de collaboration entre les organismes qui en est issue et qui constituent, quels que soient les autres développements futurs, un acquis tangible de ce travail.

Synthèse

1. Le système mondial de la propriété intellectuelle repose sur un équilibre entre l'incitation à innover pour les inventeurs et l'accroissement du socle commun de connaissances qui entretient la dynamique de l'innovation.

2. Cependant, la pratique des offices de brevets et la jurisprudence des tribunaux se sont développées dans le secteur des biotechnologies à un rythme soutenu, sur une base d'expérience lacunaire, en s'appuyant sur des analogies avec d'autres domaines industriels et des hypothèses scientifiques réductrices que le progrès continu des connaissances a partiellement remises en cause.

3. La mise sur le marché d'une invention biotechnologique quelconque suppose des autorisations d'accès multiples à une longue séquence d'inventions antérieures déjà protégées, suscitant ainsi une cascade de redevances souvent rédhibitoires pour transformer les avancées scientifiques en innovations.

4. L'enchevêtrement des droits a été l'un des facteurs importants de l'émergence d'un quasi oligopole mondial, enclin à verrouiller *de facto* et *de jure* des pans entiers de la connaissance générateurs d'innovations futures.

5. Le déplacement de l'équilibre du système des brevets en faveur d'intérêts privés est particulièrement notable en ce qui concerne les biotechnologies à vocation agronomique, les industries de la santé étant restées plus concurrentielles. Ce déséquilibre fait peser une menace sérieuse, non seulement sur la possibilité de mettre au point certaines applications d'intérêt général, mais aussi sur la capacité des établissements publics de recherche à remplir leurs missions statutaires.

6. Partant de cette analyse, toutes les principales institutions américaines de recherche et d'enseignement supérieur de ce domaine ont décidé de se structurer pour contrebalancer les effets pervers qu'elles constatent. Cette démarche, placée dans le strict respect des règles de la propriété intellectuelle telles qu'elles existent actuellement, repose sur une volonté de rendre suffisamment cohérent l'ensemble de la recherche publique des Etats-Unis pour qu'il puisse prétendre devenir lui-même l'un des acteurs incontournables du système, capable de dialoguer d'égal à égal avec les plus grands groupes afin de faire respecter ses valeurs et ses priorités.

7. Deux constats valident cette ambition. Le premier est le nombre des brevets accordés à la recherche publique américaine : il est pratiquement aussi important que le portefeuille réuni des deux principales firmes, Monsanto et Du Pont. Le second est une forme de regret collectif *a posteriori* : si elle n'avait pas concédé de licences exclusives, la recherche publique pourrait probablement reconstituer, sans recours au secteur privé, toute la chaîne des droits d'accès nécessaires à la commercialisation des innovations les plus importantes.

8. A l'échelle européenne, l'intérêt d'une démarche collective pour mieux gérer la propriété intellectuelle publique dans ce domaine particulier se justifie par les mêmes considérations : théoriques et économiques pour les dynamiques de l'innovation,

pratiques sur l'efficacité de la valorisation économique et sociale des résultats de la recherche, éthiques sur la préservation de la science en tant que bien public. On peut y rajouter des préoccupations politiques touchant à la réduction du fossé technologique entre l'Europe et les Etats-Unis dans des secteurs porteurs d'avenir

9. Sous des formes diverses, les « paniers de brevets » (patent pools) existent depuis longtemps dans plusieurs secteurs industriels. L'idée est explorée depuis peu pour les biotechnologies médicales. Elle est plus novatrice dans le domaine industriel des biotechnologies à vocation agronomique, et résolument innovante si on l'applique à la valorisation des résultats de la recherche publique.

10. Le groupe de travail reprend à son compte l'essentiel de l'analyse américaine et la philosophie des actions qui en découlent. Ses propositions opérationnelles à court terme sont cependant plus modestes : elles tiennent compte d'un potentiel européen d'innovation et d'autonomisation plus réduit ; elles prennent acte d'un rythme d'adhésion plus lent à un projet commun, en raison de disparités plus grandes entre les institutions publiques potentiellement concernées et d'un moindre sentiment d'urgence dû à la controverse sur l'acceptation sociale de certaines applications des biotechnologies ; elles prennent en compte également la diversité des législations, réglementations et usages dans les différents pays européens qui rendra une approche collective plus complexe que dans un état fédéral disposant d'une propriété intellectuelle plus unifiée.

11. Le groupe de travail suggère de développer des pratiques effectives de mutualisation, au moyen d'une approche pragmatique et graduelle. Ainsi, l'offre de services à la communauté des organismes pourrait être scindée en différentes composantes confiées, pour le compte commun, à l'institution la mieux placée pour les assumer.

12. La création d'une structure dédiée dotée de la personnalité juridique ne constitue pas un préalable à une action collective hexagonale. Elle deviendra probablement nécessaire dès que le champ effectif du partenariat dépassera le seul cadre national.

13. Le dispositif proposé s'articulerait autour de 3 fonctions principales :

- un code de bonnes pratiques pour les relations entre la recherche publique et l'industrie biotechnologique ;
- un système d'information sur les brevets et les licences ;
- à terme, une aide à la conclusion des accords de licences de grappes technologiques pour les services ou filiales de valorisation des institutions participantes.

14. La démarche serait fondée sur une adhésion volontaire des institutions intéressées, sur la réduction des règles contraignantes à leur strict minimum, et sur la reconnaissance des engagements actuels de chacun des partenaires. Il ne s'agirait pas de se doter d'un schéma théorique irréalisable à court terme, mais de se projeter dans l'avenir pour que la généralisation des meilleures pratiques rende demain moins prégnantes un certain nombre de difficultés rencontrées aujourd'hui.

15. L'apport aux organismes et à la collectivité européenne d'une valeur ajoutée tangible par un mécanisme de mutualisation devra être évalué sur un pas de temps approprié afin de l'aménager, de le conforter ... ou d'y mettre un terme.

16. La mise en œuvre d'un tel projet suscitera des difficultés pratiques de mise en œuvre, et sans doute quelques réticences. Mais hormis la complexité supplémentaire découlant de l'absence d'unicité des droits de propriété intellectuelle au sein des pays de l'Union européenne les difficultés ne paraissent pas d'une nature foncièrement différente de celles qu'ont dû surmonter les promoteurs de l'initiative américaine PIPRA. Ceux-ci sont pourtant parvenus à convaincre très largement de la crédibilité de leur initiative, et sont maintenant en situation de pouvoir très prochainement apporter la preuve de son utilité et de son efficacité.

17. Les contacts pris jusqu'à présent montrent un intérêt indéniable au sein des autres pays européens pour les idées présentées dans le présent rapport. S'il justifie de poursuivre les efforts entrepris pour promouvoir ces propositions, il serait cependant hasardeux de préjuger des engagements qui pourraient en découler concrètement. C'est la raison pour laquelle, sans renoncer à l'objectif d'une démarche élargie à l'ensemble de l'Europe qui représente le niveau d'intervention le plus pertinent, le groupe de travail préconise de ne pas différer les premières mesures qui pourraient dès maintenant être prises au seul plan français : cette mise à l'épreuve à l'échelle nationale préparerait une montée en puissance européenne pour faire aboutir un dispositif aux ambitions plus vastes, s'inscrivant dans une vision stratégique du rôle de l'Europe dans des secteurs scientifiques et industriels en émergence.

18. Une plus grande rigueur dans l'octroi de licences exclusives devrait permettre aux pays en développement de profiter d'un accès facilité aux biotechnologies modernes pour leurs systèmes agricole et alimentaire. Une concertation devra être engagée avec eux pour assurer que les règles proposées correspondent bien à leurs besoins.

19. Un engagement résolu des plus hauts responsables des organismes et de leurs autorités de tutelle apparaît comme une condition indispensable à l'enclenchement de la dynamique souhaitée.

20. Une initiative française ou européenne devrait se développer en étroite coopération avec PIPRA, avec laquelle elle partagerait une préoccupation commune de défense d'un espace public pour la création et l'utilisation de la connaissance au service du plus grand nombre.

Chapitre 1 MISE EN PERSPECTIVE¹

Les brevets et l'innovation : le cas particulier des biotechnologies

Le système mondial de la propriété intellectuelle repose sur un équilibre entre l'incitation à innover pour les inventeurs et leur participation à l'accroissement du socle commun de connaissances qui entretient la dynamique de l'innovation. Toute invention a, en effet, une double dimension : elle possède à la fois une valeur immédiate pour la création de nouveaux produits et procédés, et une valeur en tant que source d'innovations futures. Marginale pour les techniques du XIX^e siècle qui se développaient à un rythme plus lent, cette seconde dimension devient essentielle pour les biotechnologies.

La création de produits et de procédés nouveaux nécessite en effet d'importants investissements de recherche, mais aussi de développement ou de diffusion commerciale. De plus, la plupart des brevets ne débouchent pas sur des innovations et ne génèrent pas de profit. Dans le cadre d'un système de marché et d'entreprises privées, il donc est indispensable de disposer d'un outil d'incitation à l'innovation qui confère à l'inventeur un monopole temporaire d'exploitation, sans lequel il n'y a pas de possibilité de rémunération, donc ni recherche ni développement de la part du secteur privé.

Mais il ne faut pas, pour autant, bloquer les inventions que d'autres pourraient effectuer à l'avenir. *Le brevet, qui est à la fois publié et limité dans le temps, est conçu comme un instrument de régulation qui établit un compromis entre l'incitation de la recherche en amont et la diffusion de la connaissance pour la poursuite de la recherche en aval.*

Dans cette doctrine classique le brevet est donc considéré comme un outil indispensable à la recherche et au développement industriel. Cet argument a été largement utilisé dans les débats au Parlement Européen sur la directive 98/44/CE sur la protection juridique des inventions biotechnologiques. Cependant, la question qui se pose plus spécifiquement, mais non exclusivement, pour le vivant, est celle de la maîtrise de certains effets pervers propres au brevet, potentiellement néfastes à l'intérêt général.

Le problème le plus aigu est probablement celui de la dépendance entre inventions. D'une certaine façon, en effet, le brevet sacralise une figure mythique de l'inventeur indépendant. Or, les nouvelles technologies se développent à partir d'un nombre restreint d'inventions pionnières de rupture qui donnent lieu à une multitude de développements en cascade. L'innovation apparaît alors comme le résultat d'actions plus ou moins coordonnées dans des réseaux d'acteurs hétérogènes, l'intensité des interactions –par exemple entre des producteurs et des usagers- jouant un rôle essentiel.

¹ Ce chapitre s'appuie notamment sur l'article de Joly et Hervieu (2003). "La marchandisation du vivant - Pour une mutualisation des recherches en génomique." *Futuribles* 292: 5-29.

A la fin des années 1980, plusieurs auteurs ont montré qu'il fallait prendre en compte les risques de blocage de l'invention et qu'il était nécessaire de concevoir un système de propriété assez ouvert pour autoriser une circulation de la connaissance tout en assurant une appropriation de l'innovation. Plus récemment, Heller et Eisenberg ont repris en l'inversant l'argument de la « tragédie des communs² » -le caractère public d'une ressource peut conduire à sa destruction par une sous-utilisation-, pour mettre l'accent sur le risque de sous-utilisation de la technologie lié à des brevets trop forts (Heller, Eisenberg, 1998) : *un excès de brevets peut bloquer toute une filière d'innovations.*

Certains événements intervenus depuis lors permettent d'illustrer et d'affiner cette analyse. Il s'agit tout d'abord de l'affaire du récepteur CCR5 qui a fait grand bruit. Au début des années 1990, la firme Human Genome Science (HGS) dépose une demande de brevet sur l'ADN complémentaire (c-DNA) d'une séquence qui commande la synthèse d'une protéine membranaire susceptible d'intervenir dans des processus anti-inflammatoires. Un peu plus tard, un groupe de chercheurs de l'Université Libre de Bruxelles démontre que cette séquence joue un rôle important dans l'infection d'une cellule par le virus du Sida. La nouvelle application de cette même séquence est donc sous la dépendance du brevet d'HGS, bien que cette utilisation originale soit passée totalement inaperçue des premiers déposants. Or elle s'avère d'une importance médicale potentielle considérable et résulte de recherches beaucoup plus lourdes que celles qui ont débouché sur le premier brevet. En droit américain, où les exemptions pour la recherche sont beaucoup plus limitées qu'elles ne le sont en droit européen, on peut même se demander si le groupe de chercheurs de l'ULB avait le droit de faire de la recherche sur une matière qui était déjà brevetée (Nottenburg *et al.*, 2002). *On observe, dans ce cas d'école, un déséquilibre manifeste dans la répartition des droits qui peut nuire à la fois à l'efficacité économique et à l'intérêt de la société.*

Un second exemple concerne le « Golden Rice », riz transgénique dont la teneur en un précurseur de la vitamine A a été augmentée en vue de contribuer à résoudre des problèmes de malnutrition dans certains pays en voie de développement. Dans la vive polémique dont cette invention a été l'objet, il a été observé que l'utilisation du Golden Rice dans un cadre commercial normal serait, en pratique, impossible. Bien que créé dans une institution publique ne cherchant pas à tirer un parti financier de la percée scientifique de ses chercheurs (l'Université de Zurich), le Golden Rice utilise en effet une longue séquence de techniques qui sont elles-mêmes à peu près toutes protégées par des brevets. Ainsi, la culture à grande échelle du Golden Rice devrait nécessiter la négociation de licences avec une douzaine de titulaires de droits, portant sur plus de 70 brevets relevant de cinq champs technologiques complémentaires³ : les méthodes de transformation, les marqueurs de sélection, les promoteurs, les peptides de transit et les gènes de biosynthèse du carotène (Kryder *et al.*, 2000). Ces « buissons de brevets » (« patent thickets ») sont sources d'incertitudes – le propriétaire du brevet peut ne pas concéder de licence d'exploitation - et ils font supporter aux utilisateurs des coûts de transaction élevés.

² La tragédie des communs stigmatise le libre accès comme un facteur de surexploitation des ressources et donc de réduction du bien être social.

³ Ce chiffre demeure toutefois théorique puisque ces brevets ne sont tous simultanément valides dans aucun des pays où l'utilisation pourrait être envisagée.

L'empilement des redevances conduit ainsi fréquemment à des coûts totaux de licence rédhibitoires, bloquant ainsi concrètement l'émergence de certaines innovations.

Les conséquences fâcheuses de cet état de fait en termes d'intérêt général sont les suivantes:

- le ralentissement de l'innovation technologique,
- un frein au développement ou à l'utilisation de certaines applications socialement utiles,
- l'exclusion de certains acteurs industriels.

et pour les organismes publics de recherche:

- des obstacles à l'accomplissement de leurs missions de service public : la création de connaissances nouvelles, la correction de certaines défaillances du marché (les innovations orphelines), la constitution d'une expertise indépendante à la disposition des décideurs publics ;
- une difficulté accrue à trouver des entreprises disposées à investir dans le développement d'applications à partir de leurs résultats ;
- une difficulté accrue à générer des ressources supplémentaires à partir de l'exploitation de leurs travaux.

Jusqu'à présent, on peut considérer que les brevets sur les outils de la recherche bloquent encore peu la recherche la plus fondamentale, car les chercheurs n'en tiennent le plus souvent pas compte, par ignorance ou par volonté délibérée⁴. Mais la pratique des entreprises qui conditionnent de plus en plus fréquemment l'accès à leurs matériels, réactifs, logiciels ou bases de données à des clauses restrictives sur leurs conditions d'exploitation pourrait changer les choses. C'est en tout cas l'inquiétude manifestée par la Royal Society⁵ dans un rapport récent : « *quoique les droits de propriété intellectuelle soient nécessaires pour stimuler l'innovation et l'investissement, les entreprises poussent dans certains domaines à des lois et des jurisprudences qui restreignent indûment l'accès à l'information...et la liberté de faire de la recherche. Cette restriction du bien commun par les brevets n'est pas dans l'intérêt de la société et freine de façon injustifiée le progrès scientifique.* » (Il n'est d'ailleurs pas sans intérêt de noter que le groupe de travail à l'origine de ce constat était composé à parité de spécialistes publics et privés de la propriété intellectuelle).

Les caractéristiques de l'industrie des biotechnologies végétales

En réalité, les dépendances entre brevets créent une incertitude juridique et économique telle que, dans le cas des biotechnologies végétales, les principales firmes titulaires de droits ont été amenées à fusionner leurs activités ou à racheter les plus petites entreprises, ce qui explique en bonne partie le processus de

⁴ Cf Nottenburg et al. (2001)

⁵ The Royal Society (2003)

concentration observé. Dans la même logique, les deux géants nord-américains du secteur, Du Pont et Monsanto, ont négocié récemment un accord afin de mettre un terme à leurs nombreux contentieux et de s'accorder des licences croisées sur leurs procédés respectifs. Leurs concurrents de dimension inférieure n'ont pas les moyens d'accéder aux mêmes garanties.

L'industrie des agro-biotechnologies est aux mains d'un tout petit nombre d'acteurs (Cf. Tableau 1). La concentration est surtout marquée pour l'agrochimie, les 6 premiers groupes représentant ensemble plus de 80% du marché mondial. (A titre de comparaison les 10 plus importantes entreprises du domaine de la santé humaine n'en possèdent que 54%, le leader ne dépassant pas 7%). Elle est moins élevée dans les semences, compte tenu d'une très forte segmentation des marchés. Néanmoins, les deux leaders Dupont/Pioneer et Monsanto ont une position hégémonique sur les marchés nord-américain (on estime qu'il représentent 73% des ventes aux Etats-Unis) et, dans une mesure moindre, européen. Les grands groupes concentrent logiquement leurs activités sur les activités les plus rentables, les hybrides de grande culture et quelques espèces potagères.

Tableau 1. Industries des biotechnologies végétales : les leaders en 2002

Industrie des semences (CA 2002 en millions \$)			Industrie agrochimique (CA 2002, en millions \$)		
	CA Semences	%Semences/CA Total		CA agrochimie	% Agrochimie/CA Total
DUPONT/PIONEER	2000	8,9%	SYNGENTA	5260	84,9%
MONSANTO	1585	33,9%	BAYER CROP SCIENCES	5000	16,9%
SYNGENTA	937	15,1%	BASF	3454	10,7%
LIMAGRAIN	826	81,1%	MONSANTO	3088	66,1%
SEMINIS	455	95,4%	DOW AGROSCIENCES	2417	8,8%
KWS	424	100,0%	DUPONT/PIONEER	1793	5,0%
ADVANTA	420	100,0%			
Total	6647		Total	21012	
Estimation CA Monde	18000		Estimation CA Monde	25000	
Part des 7 premiers	36,93%		Part des 6 premiers	84,0%	

Source : compilation de sources industrielles

Des investissements en R&D importants

Les investissements cumulés privés et publics en R&D dans le domaine des biotechnologies (pharmaceutiques, agricoles et industrielles), sont évalués à 12 milliards de US \$ par an, dont 60% aux USA, presque 30% en Europe et moins de 10% au Japon. Environ 80% des investissements sont le fait du secteur privé dont quelques 25 % dans les agro-biotechnologies. Les trois principaux groupes, Dupont/Pioneer, Monsanto et Syngenta, consacrent chacun à la recherche en biotechnologie végétale un budget annuel 5 à 10 fois supérieur aux moyens du consortium Génoplante qui regroupe l'essentiel des efforts français, publics et privés, en génomique végétale.

Des perspectives d'application très ouvertes

Pour le grand public, les applications des biotechnologies dans les secteurs agricole et agro-alimentaire se résument souvent à la culture en plein champ d'organismes génétiquement modifiés destinés à entrer dans la chaîne alimentaire. Les perspectives sont en fait beaucoup plus vastes, puisqu'elles concernent les variétés végétales et les espèces animales ou microbiennes, la production à l'air libre, dans des bâtiments confinés ou en réacteurs, des applications touchant à l'amélioration génétique par génie génétique ou par des voies conventionnelles, à la protection sanitaire des plantes ou des animaux, à la production dans des plantes ou des animaux de molécules d'intérêt pharmaceutique, à la production de biocarburants, de biolubrifiants, ou de biomatériaux, à l'amélioration de la qualité nutritionnelle des aliments, (composition en acides aminés ou en huiles, enrichissement en micronutriments, suppression d'allergènes), à l'amélioration de qualités fonctionnelles pour la transformation agro-alimentaire ou pour le consommateur, à la production d'enzymes pour des procédés de transformation industriels (textile, papeterie,...), à la dépollution, etc.

Les enjeux économiques sont donc extrêmement divers, et en tout état de cause considérables.

Remarques sur l'état du droit des brevets des inventions biotechnologiques

La régulation de l'innovation par le brevet ne pose pas de problème dans les secteurs où les perspectives scientifiques, éthiques, techniques et économiques sont bien balisées. A l'évidence, ce n'est pas le cas pour les sciences du vivant où l'évolution des systèmes d'innovation, des législations nationales et internationales, de la pratique des offices de brevets, et de la jurisprudence des tribunaux amenés à trancher des litiges tendent à déplacer le « juste équilibre » entre intérêts collectifs et privés en faveur des intérêts individuels, tout particulièrement dans le cas des biotechnologies qui sont des techniques récentes, en évolution rapide, fondées sur l'application accélérée de découvertes fondamentales à la portée très vaste mais encore mal délimitée. Cette situation apparemment favorable aux entreprises n'est pas dénuée d'inconvénients, car elle est source pour elles d'une forte incertitude juridique, à la fois coûteuse et pénalisante au plan stratégique.

La première des causes réside dans l'inexpérience originelle des offices de brevets, qui ont accordé pendant plusieurs années des revendications excessivement larges sur des inventions pionnières et octroyé des monopoles d'exploitation contradictoires, ce qui a engendré une multitude d'actions en justice pour faire préciser par des tribunaux – encore moins compétents techniquement - la portée de brevets déjà délivrés. L'insuffisance des critères objectifs a alors suscité de la part de certaines entreprises des comportements pervers eu égard à la logique du système des brevets (mais néanmoins rationnels), tels que des demandes de revendications qu'elles savent irréalistes mais dont une partie pourrait être validée avec de la chance, l'intimidation des plus petits déposants par la menace de procès en contrefaçon sans base juridique solide, ou la gestion de portefeuilles de brevets en fonction de leur potentiel de nuisance plutôt que de leur valeur créatrice.

Les pratiques se sont stabilisées, homogénéisées et globalement améliorées au fil du temps, mais plusieurs repères traditionnels en sont demeurés brouillés :

- certains des tout premiers brevets (qui ne seraient plus accordés aujourd'hui sous la même forme, toutes choses égales par ailleurs), ont été renforcés après confirmation par les plus hautes instances judiciaires. S'ils sont parfois proches de leur date d'expiration, les brevets d'application qui leur sont attachés peuvent en prolonger sensiblement les effets ;
- *les outils de la recherche sont devenus des enjeux stratégiques pour les entreprises*, et font l'objet d'une appropriation croissante qui s'étend aux résultats de leur utilisation ;
- *les délais particulièrement courts entre les percées des connaissances fondamentales et leur mise en application industrielle déplacent en permanence la frontière entre connaissance et innovation, entre recherche fondamentale et appliquée ;*
- *la distinction fondamentale entre découverte - non brevetable - et invention - brevetable - s'estompe* par l'octroi de brevets sur des résultats issus de la simple utilisation de procédés techniques qui se sont banalisés.

En 1980, la décision de la Cour Suprême des Etats-Unis *Diamond v. Chakrabarty* marque une étape décisive dans l'évolution du droit des brevets. C'est le dénouement d'une saga judiciaire qui débute en 1972 : Ananda Chakrabarty dépose une demande de brevet concernant une bactérie modifiée qui pouvait métaboliser des hydrocarbures, ce qui permettait par exemple de dépolluer des surfaces souillées par des marées noires. Le problème spécifique qui se posait alors était que, compte tenu que les organismes vivants ont une capacité d'auto-reproduction, il ne servait à rien de protéger le procédé d'obtention si la protection du procédé ne s'étendait pas à la matière vivante elle-même, en l'occurrence la bactérie. Ainsi était posé le problème de la propriété des organismes vivants. Etait-il possible d'accorder un brevet sur la matière vivante, compte tenu que la loi des Etats-Unis exclut de la brevetabilité les « produits de la nature » ?

Les juges de la Cour Suprême considèrent alors que la question n'est pas de savoir s'il s'agit de matière vivante ou non, mais s'il s'agit d'inventions ou de produits de la nature. Ils affirment donc le principe de brevetabilité de la « matière vivante » lorsque les conditions d'octroi du brevet (nouveau, activité inventive, application industrielle) sont satisfaites.

Cette décision fut ensuite étendue à d'autres organismes vivants. Le brevet du gène de l'hormone de croissance humaine (incluant le procédé de production de l'hormone par génie génétique) est accepté en 1982. En 1984, il s'agit d'un brevet sur le gène de l'insuline humaine ; en 1985 un brevet sur une variété de maïs riche en tryptophane ; en 1987 un brevet sur une huître polyploïde et en 1988 le brevet sur la souris à oncogènes « Myc-Mouse » inventée par l'Université de Harvard.

Puisque l'expression naturelle d'un gène ne peut pas faire l'objet d'une appropriation, la description d'une application non naturelle – « industrielle » - est donc nécessaire,

mais l'interprétation de cette condition essentielle est délicate. Faut-il que l'application industrielle soit démontrée lorsque l'inventeur dépose le brevet, et que va-t-on tenir comme élément de preuve de cette démonstration ? Est-ce la séquence « en tant que telle », hors de son expression naturelle, qui est protégée, quelles que soient les applications que l'on va découvrir par la suite, ou bien la protection est-elle limitée à l'état de la connaissance sur la séquence au moment du dépôt ?

Ces questions ont été longuement débattues au cours des années 1990 et l'on observe aujourd'hui une stabilisation des règles. En ce qui concerne tout d'abord la première question, pour qu'un brevet revendiquant une séquence d'ADN soit accepté, il faut que le lien entre cette séquence et la fonction qu'elle contrôle soit établi. Comme le recommande l'Office Américain des Brevets dans ses lignes de conduite publiées en 2001, l'application industrielle de la séquence doit maintenant être « spécifique, substantielle et crédible », ce qui devrait exclure les fonctions spéculatives.

Le droit des brevets traite les gènes, lorsqu'ils ont été isolés, comme s'ils étaient des molécules chimiques de synthèse. Ce parti pris apporte donc une réponse non équivoque à la question de l'extension de la protection puisque les brevets accordés couvrent alors toutes les fonctions du gène et toutes les applications dérivées de ces fonctions, connues ou inconnues lors de l'attribution du brevet. Toute utilisation ultérieure de cette molécule, pour n'importe quel usage, ne peut donner droit qu'à des brevets dépendants. (Cf. le cas du CCR5 évoqué plus haut). Une nouvelle application peut donc faire l'objet d'une nouvelle protection si l'invention satisfait les critères de la brevetabilité, mais elle ne peut pas être exploitée sans l'accord explicite du titulaire du premier brevet.

Ces règles de brevetabilité génèrent donc de fortes dépendances. Elles sont d'autant plus critiquables que l'on considère aujourd'hui l'association entre la séquence et la fonction, clé de voûte des brevets du gène, comme loin d'être biunivoque. Les recherches actuelles montrent que le dogme central de la biologie moléculaire jusqu'à une date récente (*une séquence = un gène = une protéine = une fonction*) est une simplification souvent abusive. Certains spécialistes, comme Daniel Cohen, vont jusqu'à affirmer "qu'on ne sait plus ce qu'est un gène"⁶. Chez les organismes supérieurs, une même séquence d'ADN peut appartenir à plusieurs gènes, plusieurs gènes peuvent contribuer à l'expression d'un même caractère, un même gène contribuer à l'expression de plusieurs fonctions. On a découvert la complexité des mécanismes de régulation qui feront qu'un gène s'exprimera ou non dans une situation donnée, ou que son produit aura des effets très différents en fonction de son niveau d'expression. En mettant en évidence les mécanismes d'expression différentielle des gènes ainsi que les interactions au sein des réseaux de protéines, les recherches en génomique pourraient définitivement remettre en cause la conception traditionnelle du gène et contribuer à la fondation d'un nouveau paradigme de la complexité biologique (Atlan 1999). *L'analogie systématique du produit de l'expression d'un gène, voire du gène lui-même, avec une molécule chimique est source de graves effets pervers. Elle procède d'hypothèses réductrices qui possèdent de moins en moins de fondements scientifiques.*

⁶ Voir à titre d'exemple les réponses de dix huit biologistes à qui la rédaction de *La Recherche* a posé la question « qu'est-ce qu'un gène ? » (*La Recherche*, n°348, décembre 2001, p.52).

En Europe, les voies institutionnelles sont différentes, mais les résultats sont assez proches de ceux constatés aux Etats-Unis. La Commission Européenne prend, en 1988, l'initiative de préparer une directive sur la protection juridique des inventions biotechnologiques. Ce texte sera adopté par les autorités communautaires (à la fois le Conseil et le Parlement) en 1998, après dix ans de négociations longues et difficiles.

L'article 3 de cette directive établit le principe de la brevetabilité de la « matière biologique » et il en précise les conditions. Cette disposition est identique à la position américaine : le fait qu'une matière biologique préexiste à l'état naturel ne constitue pas un obstacle à sa protection par brevet. Si les conditions d'octroi du brevet sont satisfaites, il s'agira par définition d'une invention et non d'une découverte : «aux fins de la présente directive, sont brevetables les inventions nouvelles, impliquant une activité inventive et susceptibles d'application industrielle, même lorsqu'elles portent sur un produit composé de matière biologique ou en contenant, ou sur un procédé permettant de produire, de traiter ou d'utiliser de la matière biologique... Une matière biologique isolée de son environnement naturel ou produite à l'aide d'un procédé technique peut être l'objet d'une invention, même lorsqu'elle préexistait à l'état naturel. »⁷.

Sur le fond, concernant ces points essentiels, la directive ne diffère pas de la position adoptée aux Etats-Unis. Elle s'en écarte sur d'autres points, notamment : (i) la non protection des variétés en tant que telles ; (ii) la reconnaissance du privilège de l'agriculteur et (iii) un mécanisme de licences pour les inventions dépendantes.

De nombreux Etats membres de l'Union Européenne (dont la France), ont pris un retard important dans la transposition de cette directive qui est néanmoins déjà appliquée dans les faits puisqu'elle est intégrée dans le règlement technique de l'Office Européen des Brevets. En France, cette directive a suscité de nombreuses réactions. Plusieurs Académies (Académie des Sciences, Académie des Sciences Morales et Politiques et Académie de Médecine)⁸, ainsi que le Comité Consultatif National d'Ethique⁹ ont dénoncé les effets du brevetage des séquences génétiques « en tant que telles ». M. Alain Claeys, au nom de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Techniques, a analysé les risques issus de cette législation dans deux rapports sur la brevetabilité du vivant (cf ses propositions dans le tableau 2).

Ainsi, subsistent en Europe de fortes incertitudes sur l'évolution législative. Si, comme le demandent différentes parties prenantes ou autorités morales, l'étendue de la protection d'une séquence était limitée à l'avenir aux applications connues lors du dépôt du brevet, de nombreuses sources de dépendance seraient alors supprimées, d'autant plus que la directive généralise un mécanisme de licences pour les inventions dépendantes. Cependant, les problèmes de buissons de brevets, et leurs effets en termes d'incertitude, de coûts de transaction et d'empilement de licences n'en disparaîtraient pas pour autant.

⁷ Directive 98/44/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 juillet 1998.

⁸ Position du 26 juin 2000.

⁹ Avis Conseil Consultatif National Ethique (CCNE) sur l'avant-projet de loi portant transposition de la directive 98/44/C (Avis n°64 de juin 2000).

Tableau 2. Les 12 propositions d'Alain Claeys¹⁰

I - Les recommandations au niveau national

- 1 - Organiser une réflexion sur les problèmes se posant dans le domaine du brevet
- 2 - Réfléchir aux critères de brevetabilité dans les domaines « non tangibles »
- 3 - Engager une étude de faisabilité de la création d'un système de gestion collective de la propriété intellectuelle en matière de santé humaine
- 4 - Introduire dans le Code de la propriété intellectuelle des dispositions tendant à mettre les contrevenants innocents à l'abri de poursuites pour violation de brevet en cas de dissémination accidentelles de graines brevetées, de matériel génétique breveté ou insémination d'un animal par un animal breveté

II - Les recommandations au niveau européen

- 5 - Modifier le système de financement de l'Office européen des brevets
- 6 - Réfléchir à l'évolution de la Convention sur la délivrance de brevets européens .
- 7 - Institution d'une session « ministérielle » annuelle au Conseil d'administration de l'Office Européen des Brevets.
- 8 - Renégocier l'article 5 de la directive 98/44/CE du 6 juillet 1998

III - Les recommandations au niveau international

- 9 - Saisir le Conseil des A.D.P.I.C¹¹ . d'une demande d'interprétation des critères de brevetabilité prévus à l'article 27 - 1
- 10 - Modifier l'article 27 - 2 des A.D.P.I.C. pour exclure le vivant humain de la brevetabilité
- 11 - Modifier l'article 30 des A.D.P.I.C pour introduire de façon explicite l'exemption de recherche en faveur de la recherche fondamentale
- 12 - Saisir l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle d'une proposition de réflexion sur l'appropriation par les pays en développement des informations intangibles pouvant être recueillies à partir de leurs ressources génétiques

¹⁰ Claeys, A. (2004). Les conséquences des modes d'appropriation du vivant sur les plans économique, juridique et éthique. Paris, Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologique.

¹¹ Accords de l'OMC sur les droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ou TRIPS selon l'acronyme anglais)

Quels mécanismes pour limiter les effets pervers des brevets ? ¹²

Dans cette situation complexe, que dit la théorie économique ? Existe-t-il des moyens d'éviter, ou du moins de limiter, les effets pervers des brevets précédemment évoqués ?

La théorie de la croissance endogène apporte des fondations théoriques solides, confortés par les travaux empiriques qui s'y rattachent, pour déterminer et évaluer les facteurs économiques favorables à l'innovation :

- la concurrence dans les phases de recherche pour l'innovation elle-même (concurrence selon le modèle de Schumpeter) ;
- la concurrence *ex-ante* sur le marché des produits traditionnels, concurrence dont les entreprises cherchent à se dégager par l'innovation ;
- la diffusion de la connaissance accumulée à l'occasion des innovations antérieures (c'est l'image classique évoquée par Isaac Newton du nain assis sur les épaules des géants qui l'ont précédé). Cette connaissance est un bien public ;
- la protection contre la concurrence *ex-post* sur le marché des produits nouveaux au développement desquels l'innovation a contribué. La perspective d'un marché protégé est plus attractive pour un innovateur qu'une concurrence vive.

C'est la quatrième condition qui justifie la mise en place de droits de propriété intellectuelle, mais elle peut s'opposer aux trois premières qui suggèrent plutôt de prendre la route opposée, celle d'une connaissance scientifique et technique disponible aussi largement et librement que possible. Les exemples précédemment cités (le gène codant la protéine CCR5, le Golden Rice, ...) illustrent précisément l'occurrence de tels conflits dans les biotechnologies, où la dépendance entre les innovations est particulièrement forte.

Ces exemples typiques illustrent deux inconvénients majeurs des modes de délivrance des brevets dans ce secteur: l'extension excessive de nombreux brevets, bien au-delà de l'invention effectivement réalisée, et l'attribution de brevets, c'est-à-dire de droits temporaires de propriété privée, sur des "facilités essentielles", au sens où elles sont incontournables pour toute recherche ou innovation ultérieure dans de vastes champs de connaissances pionnières.

*Il a été démontré que rendre une invention pionnière largement disponible est la situation la plus efficace pour le développement des recherches ultérieures, ainsi qu'en témoignent le foisonnement des applications dérivées de la simple publication de la méthode de Kohler et Milstein pour la production *in vitro* d'anticorps monoclonaux, ou de l'accès facilité aux licences sur le brevet Cohen-Boyer (détenu par l'Université de Standford) portant sur l'une des techniques de base de la manipulation de l'ADN. Par ailleurs, on peut se demander si l'utilisation en routine des techniques de caractérisation de gènes à haut débit justifie encore qu'elle soit, prise isolément, toujours considérée comme une activité inventive.*

¹² Cette section est inspirée de Henry C., Trommetter M. et Tubiana L. (2003). *Innovation et droits de propriété intellectuelle : quels enjeux pour les biotechnologies ?*, in Rapport au Conseil d'Analyse Economique ed. : *Propriété Intellectuelle*, La Documentation Française, pp. 49-112.

Dans ces conditions, certains économistes considèrent que la conclusion logique est qu'il ne faudrait accorder aucun brevet, sur aucun gène, au nom de la logique de développement de l'innovation (Henry et al, 2003).

Or des dizaines de milliers de brevets ont déjà été octroyés sur des gènes, des fragments d'ADN, ou sur des protéines. Que faire donc lorsqu'un gène est breveté, qu'il conditionne de nombreuses innovations en aval et que l'accès à sa licence est rendu difficile, c'est-à-dire lorsqu'il fonctionne comme un monopole incontournable puisqu'il n'a pas de substituts ? Pour l'économiste, il constitue alors une « infrastructure essentielle », car indispensable à la poursuite d'activités elles-mêmes socialement essentielles (ici touchant à la santé et à l'alimentation), dont l'accès ne devrait pas pouvoir être refusé par celui ou ceux qui la contrôlent, ce qui constituerait une forme particulièrement dommageable d'abus de position dominante.

La réaction habituelle vis-à-vis de pareils abus de position dominante est de deux types : soit la condamnation du contrevenant par une autorité de contrôle de la concurrence, soit la mise sous tutelle par un régulateur qui impose l'accès précédemment refusé et fixe un plafond de prix.

Une question est alors posée dans le rapport cité: « Est-ce que ce qui est considéré comme évident dans les transports ou l'énergie, ou dans la défense, serait déplacé en matière de santé et d'alimentation, deux secteurs pourtant encore plus essentiels pour tous, sur lesquels on laisserait des détenteurs de brevets abusifs avoir un droit de tirage ? »

Les conditions suivant lesquelles les brevets sur les gènes sont accordés aujourd'hui par les offices de brevets tant européens qu'américains, ne semblent donc pas compatibles avec les situations où les économistes considèrent comme justifié l'octroi de brevets larges. Certains recommandent alors :

- de favoriser la mise en œuvre d'une propriété intellectuelle où l'étendue de la protection serait limitée, voire de proscrire totalement les brevets sur les gènes en utilisant (dans le domaine végétal) d'autres formes de protection comme le certificat d'obtention végétale, qui protège le résultat final de l'innovation mais assure un libre accès aux séquences génétiques,
- ou, dans le cas où l'on ne pourrait renégocier au niveau mondial les conditions d'octroi des brevets en biotechnologie, utiliser davantage les outils qui peuvent en limiter les effets pervers, comme la licence obligatoire (dont la simple menace suffit souvent à amener une entreprise titulaire d'un brevet à accepter d'accorder des licences à des conditions beaucoup plus raisonnables que celles qu'elle avait d'abord envisagées).

D'autres économistes considèrent les mécanismes de licences obligatoires comme insuffisants et justifient la mise en œuvre de paniers de licences de brevets (ou « communauté de brevets »), consistant à organiser des cessions de licences croisées en vue d'applications définies.¹³

¹³ Shapiro C, 2000

Chapitre 2 L'INITIATIVE AMERICAINE: PIPRA (public initiative for intellectual property resource for agriculture)

La valorisation de la recherche des Universités américaines

La philosophie de la politique de propriété intellectuelle des universités américaines a connu un changement radical avec le vote, en 1980, du Bayh-Dole Act. Celui-ci autorisait pour la première fois les universités à demander elles-mêmes des brevets à partir des résultats des recherches subventionnées par le budget fédéral, à en gérer librement l'exploitation et à en conserver les revenus financiers (moyennant un intéressement des inventeurs). Le nombre de brevets accordés annuellement aux universités depuis cette date a été multiplié par près d'un facteur 10. Il n'est pas sans intérêt de constater que cette explosion est concomitante du décollage scientifique, puis industriel, des biotechnologies.

L'objectif de cette loi était double : permettre aux universités d'accroître leurs ressources (dans une période de restriction des budgets fédéraux), et accroître la compétitivité de l'économie en favorisant la mise au point de technologies innovantes et la création de petites entreprises à base technologique. Sur le premier point, en dépit de quelques succès éclatants, *l'impact direct sur le financement des universités a été relativement modéré, une sur dix d'entre elles seulement équilibrant le coût de ses services de valorisation*¹⁴. *En revanche, certains analystes ont pu conclure que le Bayh-Dole Act avait été l'une des lois les plus efficaces de toutes celles qui avaient été votées pour stimuler le développement économique et la création d'emplois.* (Nelsen, 1998). Parmi les principaux succès de cette période, on peut citer, dans le secteur des biotechnologies en général, Genentech, Calgene, Chiron, Amgen et Mycogen tous issus de la recherche universitaire (et, pour la plupart, rachetées ultérieurement par de grands groupes industriels).

L'un des points de discussion les plus vifs lors du vote de la loi a porté sur la possibilité de concéder une licence exclusive à une seule société lorsque le brevet résultait d'un effort financier de tous les contribuables. Les universités ont plaidé, à l'époque, que des licences exclusives étaient indispensables pour inciter les sociétés à consacrer des ressources importantes au développement d'innovations dont le succès technique et commercial est aléatoire, et que les brevets représentent souvent également le seul actif que les start-ups de biotechnologie peuvent présenter à leurs investisseurs en phase de démarrage.

Cette position a largement évolué depuis, avec l'affirmation que la recherche, en particulier la recherche fondamentale, doit être considérée comme un bien public crucial pour le développement économique à long terme. Il convient donc aussi de veiller à éviter les appropriations abusives, dans la mesure où elles peuvent constituer un frein à la bonne exploitation des résultats acquis ou à l'exploration de nouvelles voies de recherche.

Les universités ne sont pas seulement productrices de connaissances et d'innovations, mais elles sont aussi amenées à utiliser celles qui sont produites par le secteur privé. Les institutions européennes considéraient jusqu'à présent qu'elles

¹⁴ Cité dans Claeys, 2004

étaient protégées par une « exemption de recherche » qui les mettrait à l'abri de toute accusation de contrefaçon en l'absence de commercialisation, alors que les universités américaines se voient de plus en plus fréquemment contraintes de signer des « licences de recherche », qui ne confèrent toutefois que peu de garanties quant à la possibilité d'une exploitation ultérieure de leurs résultats. Une analyse juridique plus fine, appuyée sur l'évolution des jurisprudences, conduit cependant à des interprétations de plus en plus restrictives des deux côtés de l'Atlantique et font naître des inquiétudes sur le risque, pour la recherche publique, d'avoir plus difficilement accès aux outils mêmes qui lui sont indispensables pour faire progresser les connaissances. Ainsi, une récente décision de la Cour Suprême américaine (le cas « *Madey versus Duke University* ») a confirmé la condamnation d'une Université à payer des redevances à l'un de ses anciens étudiants pour l'utilisation d'un équipement qu'il avait mis au point dans ses locaux. Cet ancien étudiant serait même juridiquement fondé à en interdire purement et simplement l'usage.

Le désir de mutualisation

Le projet américain « PIPRA » est né à l'Université de Californie, d'un double constat portant sur l'application de ces principes généraux au cas particulier des biotechnologies à vocation agronomique. L'Université de Californie est le 8^{ème} déposant mondial de ce secteur et le premier public.

La première motivation des initiateurs de PIPRA est d'ordre économique. Elle est née du constat de la difficulté particulière à trouver des licenciés en ce domaine, et donc à rentabiliser les dépenses de propriété intellectuelle, pour les raisons rappelées précédemment :

- l'incertitude juridique sur la portée réelle des droits et le risque, pour un licencié, d'être poursuivi pour contrefaçon ;
- l'incertitude sur la possibilité, pour un licencié potentiel, d'avoir accès à l'ensemble des droits d'exploitation dont il aurait besoin pour développer une application particulière ;
- l'empilement des coûts de transaction préalables à l'obtention de la totalité des droits d'exploitation ;
- le coût particulièrement élevé des développements techniques, réglementaires et commerciaux avant la vente d'un produit ;
- et par voie de conséquence, la limitation du nombre de licenciés potentiels et le déséquilibre des capacités de négociation au détriment de l'Université.

Parallèlement à l'analyse des responsables de la valorisation, un professeur de l'université de Berkeley, David Zilberman, portait un regard critique sur l'un des principes fondateurs du système international de la propriété intellectuelle, à savoir la contrepartie du monopole d'exploitation conféré temporairement à un inventeur par la description publique de son innovation. Il en concluait que, dans le secteur des biotechnologies végétales, appliquées en particulier à l'amélioration variétale, les intérêts privés l'emportaient largement sur l'intérêt général, dans la mesure où seules les innovations correspondant à des marchés d'importance mondiale avaient de

bonnes chances d'être développées, et qu'elles ne pouvaient en pratique l'être que par 4 ou 5 grandes sociétés multinationales. *Le système des brevets, conçu comme un stimulant à une dynamique d'innovation porteuse de progrès économique et social, serait en l'occurrence devenu contre-productif en freinant l'apparition de nouveaux acteurs et le développement de nouvelles applications.*

Les efforts de mise sur le marché d'OGM de grande culture étant concentrés sur le soja, le coton, le colza et le maïs, cette situation était considérée comme d'autant plus fâcheuse qu'elle excluait toutes les principales cultures californiennes maraîchères et fruitières, alors même que nombre des ruptures scientifiques et techniques à l'origine du génie génétique ont été partiellement financées par les contribuables de cet Etat.

Enfin, les pays en développement qui détiennent une part essentielle des ressources de la biodiversité mondiale, sans laquelle le progrès génétique serait considérablement ralenti, peuvent à juste titre considérer qu'ils sont victimes en ce domaine aussi de termes de l'échange par trop inégaux et deviennent réticents à y donner accès en l'absence de contreparties tangibles. Par souci humanitaire (ou géostratégique) pour faire profiter les populations les plus démunies des progrès potentiels des biotechnologies, mais aussi par souci d'efficacité pour offrir une monnaie d'échange contre l'accès aux ressources génétiques, il apparaît alors de bonne politique que les brevets ne soient pas exploités au bénéfice exclusif des pays développés.

C'est dans ces conditions qu'a été imaginé un système de mutualisation de la propriété intellectuelle baptisé « PIPRA »¹⁵ qui serait à la fois un centre d'information, d'échanges, de ressources, voire de gestion commun. Le caractère opérationnel de cette proposition repose principalement sur le fait qu'elle ne supposerait aucune remise en cause préalable des législations nationales ou des accords internationaux sur la propriété intellectuelle.

Il est à noter que des systèmes de gestion collective de la propriété intellectuelle existent déjà depuis longtemps dans certains secteurs industriels: l'aéronautique, l'automobile, l'audiovisuel, ou en France la gestion des droits d'auteur par la SACEM ou des redevances sur les obtentions variétales par la SICASOV. Une étude récente dans le domaine médical effectuée par l'Office américain des brevets¹⁶ confirme également que la constitution de communautés de brevets par les entreprises pharmaceutiques, justifiée par des considérations d'intérêt général, serait, moyennant certaines conditions, compatible avec la législation anti-trust. Les promoteurs de PIPRA font aussi remarquer que « d'un point de vue historique, à chaque fois que le gel de la propriété intellectuelle a menacé l'intérêt général, les gouvernements sont intervenus en créant « des structures communes de droits de propriété intellectuelle qui pouvaient obliger à octroyer des licences à un prix déterminé, créer et gérer des pôles publics de brevets, ou acheter directement les brevets sur les techniques de base pour les mettre dans le domaine public. » (Graff-Zilberman in *Nature biotech* 2001).¹⁷

¹⁵ Public Initiative for Intellectual Property Resource for Agriculture

¹⁶ Clarke, 2000

¹⁷ Graff, 2001

Les études préliminaires

Pour apprécier les conséquences pratiques que pourrait avoir une diminution des restrictions à la liberté d'exploitation, une étude approfondie a été conduite sur quelques 15000 brevets, ou demandes de brevets, auprès des Offices américain, européen, japonais, ou de l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle en ce qui concerne la procédure PCT. Deux exemples d'applications potentiellement utiles aux pays en développement ont été choisis : le Golden Rice et une luzerne tolérante à la salinité du sol (qui pour l'instant n'existe pas).

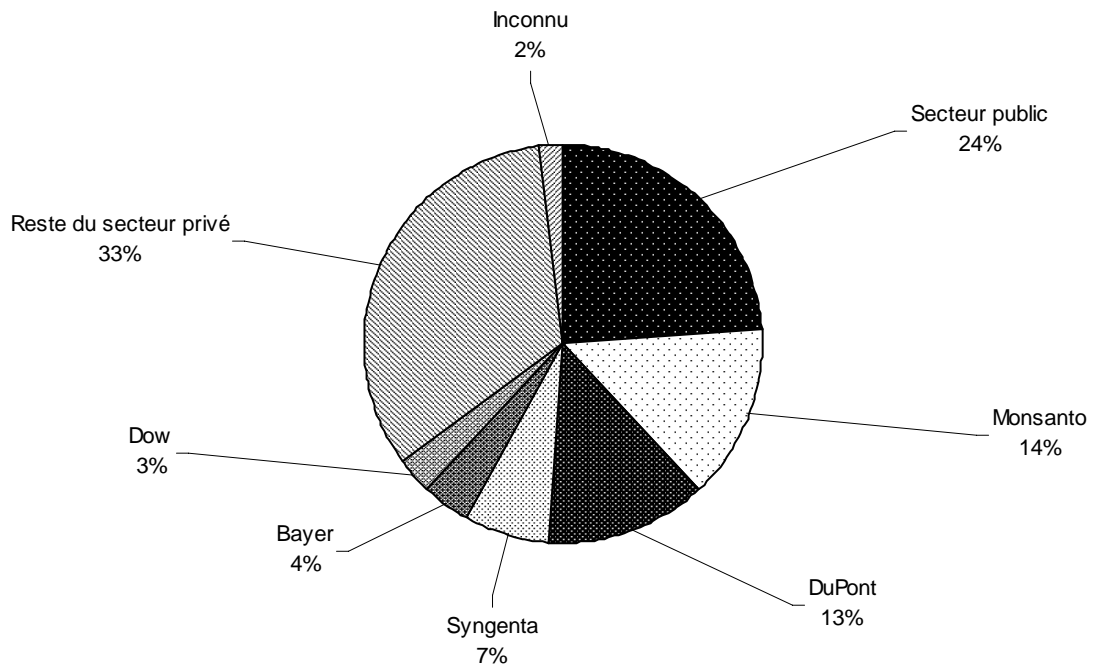
Sur la base d'une analyse sémantique des textes complets des brevets, l'étude conclut que, dans ces deux cas, la recherche publique internationale prise collectivement aurait pratiquement pu avoir accès seule à l'intégralité des droits d'exploitation nécessaires. Sur certains maillons de la chaîne, les brevets utilisés ont une origine totalement ou partiellement publique (les techniques d'amplification génique par PCR, la transformation des plantes par *agrobacterium tumefaciens* ou le canon à particules par exemple). Pour d'autres, il existe des brevets détenus par une institution du secteur public susceptibles d'offrir des alternatives aux brevets privés utilisés (promoteurs, gènes d'intérêt, méthodes de culture de tissus...). On peut d'ailleurs noter que, parmi les alternatives possibles, ont été identifiés un brevet du Cnrs pour la production d'un caroténoïde et un brevet de l'Inra portant sur un promoteur spécifique des racines.

Ces exemples sont bien sûr théoriques, car la faisabilité pratique de ces nouvelles combinaisons de techniques resterait à démontrer, et certaines innovations d'origine publique ne sont plus librement accessibles puisque des licences ont déjà été accordées avec une clause d'exclusivité. Leur vertu est de démontrer que, *si un mécanisme comme celui qui se met en place avait été en vigueur depuis 10 ou 15 ans, le secteur public seul aurait pu développer et licencier ces applications dont le coût de transaction normal serait rédhibitoire*¹⁸.

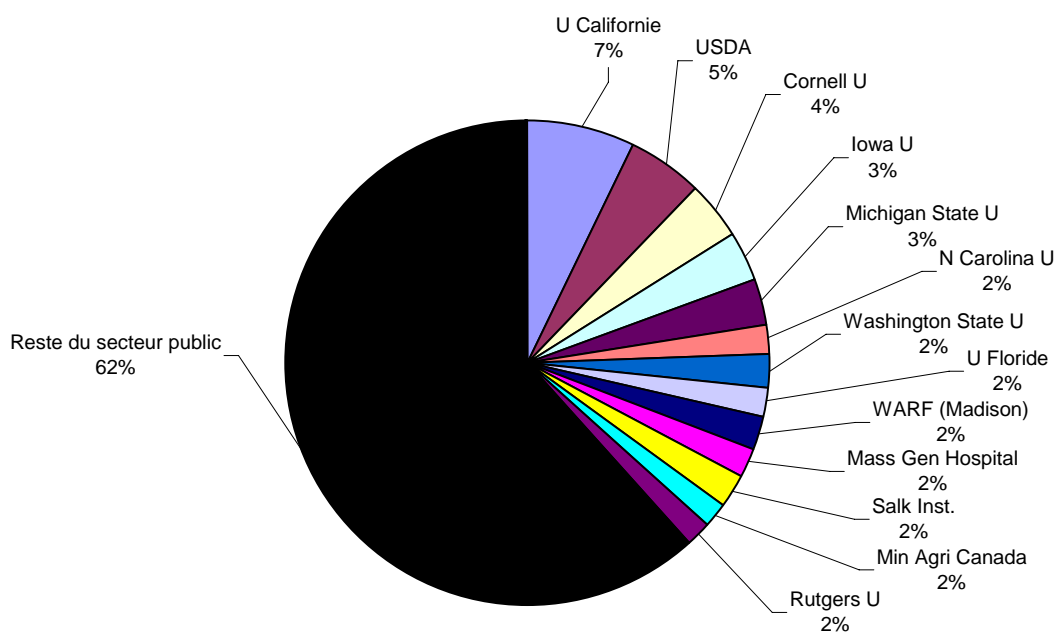
Pour valider ce constat, une autre étude a mesuré le poids relatif des brevets détenus par le secteur public mondial dans le domaine considéré. Le diagramme ci-après en fournit la principale conclusion : alors que le secteur public, considéré dans son ensemble, détient seulement 2,7 % de tous les brevets déposés aux Etats-Unis, il est titulaire de près du quart des brevets dans le domaine des biotechnologies à vocation agronomique, loin devant le deuxième déposant, la firme Monsanto, qui n'en détient que 14%. Si l'on considère par surcroît que certains brevets d'origine publique ont probablement été cédés directement au secteur privé, le nombre total des brevets publics est probablement très proche de celui des brevets détenus ensemble par les 2 plus grandes entreprises, Monsanto et Du Pont). Autrement dit, *s'il parvenait à se coordonner autour d'objectifs partagés, le secteur public qui est actuellement atomisé et aborde les négociations avec les grandes entreprises en position de faiblesse, pèserait d'un poids considérable pour rééquilibrer dans le sens de l'intérêt général ses relations avec le secteur privé.*

¹⁸ Le Golden Rice, qui est en train d'être adapté en vue d'une diffusion possible à grande échelle, constitue un contre-exemple non significatif en raison de son caractère emblématique qui a poussé les entreprises concernées à céder gracieusement leurs droits d'exploitation.

Titulaires des brevets américains



Titulaires des brevets américains publics



Commentaire sur le deuxième graphique : tous les principaux déposants publics sont membres de PIPRA.

Le montage de PIPRA

Le concept qui a donné lieu à PIPRA s'est construit graduellement sur une période de 3 ans, depuis l'idée initiale d'une « clearinghouse » pour la propriété intellectuelle, à laquelle étaient assignées trois fonctions principales :

- l'identification de toutes les revendications pertinentes de propriété intellectuelle pour une technologie donnée, et l'indication des possibilités d'accès à des licences ;
- la mise en relation de vendeurs et d'acheteurs, avec la fourniture de contrats et de références de prix standardisés, mais flexibles ;
- l'aide à la négociation, et éventuellement au bon déroulement et au respect des contrats.

Ces fonctions recouvraient plus ou moins celles d'une bourse d'échanges et d'une chambre de compensation, en mettant l'accent sur l'efficacité économique et sur la dynamique de l'innovation. Les bénéficiaires directs de ce système étaient les offreurs de technologies et les entreprises.

La notion d'intérêt général s'est ensuite progressivement élargie à celle de bien public, en mettant l'accent sur d'autres types de bénéficiaires : les producteurs agricoles situés à proximité des lieux de production du savoir, le système de recherche public dans son ensemble, et les petits paysans des pays du Sud. Ce dernier volet a suscité l'intérêt de deux Fondations, la Fondation Rockefeller et la Fondation Mac Knight, qui ont alors financé des études, des séminaires, et les services d'un cabinet de consultants pour accompagner le processus, le Meridian Institute.

En mai 2002, les responsables d'une dizaine d'Universités et de l'USDA ¹⁹ signent un accord de principe (« an agreement to agree ») pour :

- 1) limiter la cession de licences exclusives au secteur privé et préserver l'utilisation des biotechnologies pour le développement des cultures de spécialité ²⁰ et des cultures vivrières des pays du Sud,*
- 2) créer un consortium pour promouvoir ces politiques et faciliter l'utilisation des technologies issues du secteur public par les chercheurs du secteur public.*

¹⁹ Universités de Californie, Cornell, Floride, Michigan State, North Carolina State, Ohio State, Purdue, Rutgers, Texas A&M, Washington State, Wisconsin, The Donald Danforth Plant Science Center, et l'USDA

²⁰ toutes les cultures américaines qui ne font pas l'objet de développements significatifs d'OGM commerciaux (soja, coton, colza, maïs)

Une large publicité est donnée à cet accord grâce à la parution d'un article co-signé par toutes ces personnalités dans la revue *Science* en juillet 2003²¹. Cet article rencontre un large écho et suscite de nombreuses demandes de participation nouvelles. Il agit comme un véritable catalyseur qui conduit à la signature d'un « Memorandum of Understanding », puis à la décision de transformer PIPRA d'un simple réseau en une structure en juillet 2004. Une trentaine d'institutions américaines, comprenant la quasi-totalité des plus importants organismes de recherche du secteur, devraient en constituer le noyau fondateur²². Les promoteurs estiment qu'une vingtaine d'autres seraient susceptibles de les rejoindre ultérieurement. La possibilité d'accueillir des membres étrangers est actuellement discutée.

A la suite d'un appel d'offres, l'Université de Davis a été retenue en mars 2004 comme lieu d'accueil de PIPRA, et le responsable du bureau de transfert de technologie de l'Université de Californie choisi comme directeur exécutif. L'une de ses premières missions sera de donner un statut juridique à PIPRA sous la forme d'une entité à but non lucratif.

Parallèlement à ce processus était engagée la constitution de la base de données qui constituera l'outil principal de PIPRA. Les Universités semblent disposer à s'engager relativement loin dans la fourniture (volontaire) de leurs informations. Moyennant certaines assurances quant au respect de la confidentialité des données individuelles, la plupart se déclarent en effet prêtes à fournir les textes de leurs brevets et demandes de brevets, même non encore publiés, et à indiquer l'existence de licences, la portée thématique ou géographique de leurs clauses d'exclusivité éventuelles, le nom de leurs licenciés, et les conditions financières consenties.

Plusieurs caractéristiques ont assuré le succès de la démarche qui a conduit à la création de PIPRA :

- l'affirmation initiale d'une volonté politique au plus haut niveau sur des objectifs clairs;
- un accompagnement rigoureux ;
- la réalisation d'études préalables destinées à conférer un caractère concret à l'objet ;
- une totale transparence dans la discussion des différentes options, génératrice de confiance mutuelle ;
- des adhésions génératrices de peu de contraintes, le parti pris étant de démontrer la valeur ajoutée par la structure pour générer des apports volontaires d'information ou des demandes de services ;
- une structure légère (de l'ordre de 5 personnes, avec un directeur à mi-temps pour les premières années) ;

²¹ cf Annexe II

²² cf Annexe III

- une montée en puissance progressive, fonction de la démonstration des services rendus.

La hiérarchisation des objectifs

La philosophie générale de PIPRA peut se résumer par le désir d'améliorer les pratiques de transfert de technologie dans une double perspective :

- l'efficacité économique : diminution des coûts de transaction grâce à une transparence accrue sur les droits existants et l'instauration de mécanismes propres à faciliter les négociations ;
- la préservation d'un bien public : l'accès aux connaissances et aux outils pour la recherche, l'accroissement de la palette des technologies accessibles pour le développement d'applications nouvelles, l'accès de populations non solvables au progrès technique.

Le pragmatisme du montage impose cependant de hiérarchiser les priorités. Les institutions fondatrices se sont mises d'accord sur le classement suivant :

- *le développement et l'actualisation permanente de la base de données* sur la propriété intellectuelle publique, pour fournir les informations sur le statut des brevets en terme de licences. Elle représente le véritable cœur du système. La base de données pourrait être élargie aux informations sur les technologies non protégées du domaine public ;
- *la définition et la diffusion d'un code de conduite et des meilleures pratiques de licences*. Ceci comprend aussi bien des principes généraux sur les restrictions à apporter à l'exclusivité que la définition de clauses juridiques homogènes pour les utilisations à but humanitaire ou des stratégies concernant les cultures dites « de spécialité » ;
- *la promotion de l'utilisation de technologies publiques auprès des chercheurs*, pour limiter les risques de blocage lors du passage aux applications ;
- *l'identification et la promotion d'un petit nombre de « paquets technologiques »* pour faire la preuve, sur des exemples concrets, de la valeur ajoutée par le dispositif. L'objectif poursuivi ici est clairement d'assurer la pérennité du financement et l'adhésion de nouveaux membres.
- *la mise au point d'outils qui permettront de valoriser la base de données par des analyses de liberté d'exploitation*, en s'appuyant sur des logiciels commerciaux déjà existants (pour lesquels sont espérées des conditions d'accès privilégiées).

Si les préoccupations « humanitaires » sont mises en avant comme justification essentielle dans tous les documents publics, ce qui découle en partie de l'implication de la Fondation Rockefeller, les motivations premières des institutions participantes sont en fait assez diverses, même si elles reposent à peu près toutes sur une notion de bien public (mais pas nécessairement la même):

- une implication ancienne dans les pays en développement pour les cultures vivrières (Cornell, Michigan State, Purdue),
- le développement d'applications d'intérêt économique local pour les "specialty crops" n'intéressant pas les grandes sociétés (Berkeley, Iowa State, Florida, North Carolina),
- l'efficacité économique de la valorisation (Wisconsin),
- la préservation des outils de la recherche publique (Californie),
- plus prosaïquement, PIPRA est parfois vu comme une initiative dont il est impossible d'être absent pour des raisons d'image (Rutgers).

La convergence des intérêts crée une forte dynamique initiale, même si on ne peut totalement exclure que leur pluralité porte en germe un risque de divergence dans la mise en œuvre des priorités. Ce risque peut cependant être relativisé par l'affirmation quasi-unanime que *les retours financiers sont une préoccupation secondaire par rapport à l'objectif principal de voir effectivement utilisés les résultats de la recherche*. Cette orientation est particulièrement affirmée par l'USDA. La mise en avant de préoccupations d'intérêt général tient aussi au désir de faire adhérer au projet le corps social des professeurs, des chercheurs et des étudiants. Il est en effet considéré comme important que PIPRA ne soit pas perçu comme une seule démarche d'états-majors.

La National Science Foundation se positionne, pour sa part, comme un « observateur intéressé » par l'émergence de nouveaux standards pour la recherche publique au travers de PIPRA. Elle soutiendra des projets pilotes visant à démontrer que PIPRA peut aider à la réalisation concrète d'applications utiles pour les progrès de la connaissance ou pour le développement des applications.

Les moyens

Une ébauche de « business plan » a été élaborée à la fin de l'année 2003. Elle prévoit une montée en puissance graduelle à compter de la mi-2004, de 3 à 4 équivalents temps plein pour les 2 premières années, jusqu'à 6 en 2008.

La montée en puissance des activités a été décomposée en trois phases :

- la première correspond aux activités prioritaires identifiées au paragraphe précédent ;
- la deuxième ajouterait à partir de 2006 une offre de services (fourniture de conseils, formation de spécialistes de transfert de technologie, négociation de sous-licences pour le compte des membres) ;
- la troisième comporterait, à partir de 2007, le développement et le courtage des premières grappes technologiques.

Les coûts identifiés correspondent pour l'essentiel aux charges salariales. Ils s'élèvent à environ 400 000 \$ par an pour les 2 premières années, et à 850 000\$ pour chacune des trois suivantes.

Ces chiffres ne sont à considérer que comme des ordres de grandeur destinés à montrer que l'effort financier demeurerait raisonnable eu égard au nombre et à l'importance des institutions participantes, aux moyens qu'elles consacrent déjà à leur valorisation, et à l'efficacité accrue qu'elles escomptent de leurs services de transfert. Ce schéma traduit une configuration minimum qui permettrait de mettre en place les principaux outils et justifier l'existence de PIPRA en démontrant la valeur des services rendus. Si le succès escompté est au rendez-vous, la charge de travail sera amenée à s'accroître sensiblement, mais les ressources tirées notamment de la vente de services ou des activités de courtage devraient alors s'accroître en parallèle avec les nouveaux besoins.

Les coûts de la concertation et des études préliminaires à la création de PIPRA, essentiellement supportés par la Fondation Rockefeller, ainsi que la valeur du soutien logistique de l'université d'accueil ne sont pas pris en compte dans ce chiffrage. Ils peuvent être évalués grossièrement aux alentours de 500 000\$.

Le montage et le fonctionnement de PIPRA pour ses 5 premières années représenteraient donc une dépense totale de l'ordre de 4 millions de dollars, dont une partie encore à définir pourrait être autofinancée, le reste provenant de cotisations de ses membres, de la vente de prestations de services et d'informations à ses membres ou à des tiers, de commissions perçues sur les transactions issues de son activité, et de subventions d'origine diverse (en particulier pour préserver ses interventions à vocation humanitaire). *Il est prévu que PIPRA devienne financièrement autonome à l'issue de la 5^{ème} année au plus tard.*

Chapitre 3 ETAT DES LIEUX DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE AU SEIN DES ORGANISMES PUBLICS FRANÇAIS

Un cadre législatif et réglementaire peu contraignant

Le cadre législatif et réglementaire applicable aux organismes publics français en matière de protection et de valorisation de leurs résultats est très souple si on le compare à d'autres systèmes.

Le cadre américain est sans doute plus strict. Le Bayh-Dole Act, a en effet posé un ensemble de règles et d'orientations applicables aux inventions réalisées avec l'appui de fonds fédéraux. Les droits et obligations des « non profit organizations », des « small business firms » et des « federal agencies » sont explicités au regard de la titularité des droits et des modes d'exploitation des brevets. Remarquons par exemple la disposition 35 U.S.C.204 « Preference for United States industry » qui réglemente la concession de licences exclusives avec le souci de préserver l'industrie américaine.

Contrairement à la législation américaine, les organismes publics français restent libres de définir leur politique de valorisation, même si les grandes orientations fixées par le gouvernement français incitent à protéger les inventions, à favoriser les transferts des résultats de la recherche publique vers le secteur productif, à accroître le partenariat entre la recherche publique et la recherche privée et à encourager la création d'entreprises innovantes²³.

Dans un passé récent, le ministère de la Recherche a invité les organismes de recherche à se doter d'une charte de la propriété intellectuelle destinée à fixer les grands principes de leur politique de valorisation des résultats en indiquant les principes qu'il serait souhaitable de voir adopter.

Les objectifs de cette charte sont décrits ainsi :

« La charte s'inscrit dans le cadre de la politique de valorisation qui a pour objet de maximiser l'utilité socioéconomique des résultats de la recherche afin de créer des emplois, de favoriser la création d'entreprises et de mieux répondre aux besoins de la société ».

« Il est impératif pour la recherche publique de valoriser et de protéger ses résultats. Avant toute divulgation doit être posée la question de la protection. La valorisation des résultats de la recherche publique doit :

- reposer sur un climat de professionnalisme et de confiance mutuelle dans les relations avec les entreprises,
- garantir la visibilité des résultats de la recherche publique, la reconnaissance des équipes et l'obtention de nouveaux contrats de recherche,
- garantir la traçabilité des inventions, aussi importante pour les industriels que pour les organismes,

²³ Cf. le communiqué du ministère de la recherche du 18 juillet 2000 « Politique de soutien à l'innovation ».

- assurer la rémunération des établissements publics d'enseignement supérieur et de recherche et motiver les équipes par l'intéressement,
- concourir à l'attractivité du territoire dans la compétition internationale. »

Les organismes restent libres d'abandonner tout ou partie de la propriété des résultats au secteur privé, que ces résultats résultent ou non d'une collaboration de recherche. Cependant en dépit de cette liberté « juridique », force est de constater que *les attitudes des organismes ont tendu à converger*.

Le cadre juridique qui gouverne la politique de valorisation des établissements est relativement simple. Il s'articule pour l'essentiel autour des textes suivants :

- La loi n°82-610 du 15 juillet 1982 modifiée d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique de la France (LOP), qui fixe notamment comme objectif à la recherche publique, la valorisation des résultats de la recherche.
- La loi n°99-587 du 12 juillet 1999 sur l'innovation et la recherche, dont l'objectif est d'améliorer les transferts de technologies de la recherche publique vers les entreprises et de soutenir la création d'entreprises innovantes en assouplissant les règles du statut de la fonction publique pour les personnels de recherche.
- Concernant la propriété des résultats (inventions et logiciels) générés par des agents publics, le Code de la propriété intellectuelle dispose, à l'article L.611-7, que toute invention générée par un agent public dans le cadre de son travail appartient à la personne publique pour le compte de laquelle il effectue les recherches à l'origine de l'invention. L'article L.113-9 reprend la même logique pour les logiciels. Les organismes de recherche français sont, en conséquence, investis *ab initio* de la titularité des droits sur ces types de résultats. Dans la pratique, les laboratoires relèvent souvent de plusieurs organismes qui mettent en commun leurs ressources. Il en découle une copropriété entre organismes des brevets et logiciels issus de la recherche publique qui nécessite une gestion concertée de la propriété intellectuelle. *La création des UMR va complexifier cette obligation en multipliant le nombre des obtentions en copropriété, mais surtout le nombre des organismes co-titulaires des droits.*

La situation française qui prévoit la dévolution de la propriété des inventions aux employeurs n'est pas systématique en Europe. En effet, la convention de Munich du 5 octobre 1973 relative au brevet européen ne pose pas de règle en matière d'invention de salarié mais se contente de renvoyer aux législations nationales des Etats signataires (art. 60-1° Convention sur le brevet européen). Il n'existe dès lors aucune harmonisation en la matière. Ce point est à prendre en compte dans l'objectif d'une européanisation d'une initiative française.

La politique de valorisation des acteurs publics dans le secteur des agrobiotechnologies

Les organismes de recherche

Les établissements de recherche ont mis en place des structures permettant d'assurer la valorisation des inventions réalisées en leur sein. Ces structures ont des tailles variées, adaptées aux besoins de valorisation de l'établissement concerné. Les établissements disposant d'un volume de dossiers important (l'Inra et le Cnrs dans le cadre du domaine scientifique couvert par cette analyse) ont mis en place des filiales de droit privé pour les assister dans leur mission de valorisation (respectivement Inra Transfert et Fist).

La politique des organismes s'est construite de façon pragmatique, en tentant de préciser au fil des années ce qui pouvait juridiquement être protégé, ce qui méritait de l'être d'un point de vue économique pour les établissements, ce qui était justifié au nom de l'intérêt national, ou les critères éthiques à prendre en compte. Ce que le Comité d'éthique et de précaution de l'Inra, le Comepra, traduit sous la forme : « le Comepra ne voit pas d'objection à opposer au principe même du brevet...Quels sont les buts poursuivis par l'Institut à travers une politique de brevets? Cela appelle une vision stratégique de l'utilisation des brevets au service des missions publiques de l'Institut...*Si le brevet peut être, pour l'Institut, l'instrument d'une maîtrise de l'exploitation des résultats de ses recherches et inventions, il lui faut élaborer une doctrine de l'emploi de cette maîtrise qui soit défendable du point de vue de l'éthique de la recherche, du service public et de l'équité sociale.* »²⁴

L'Inra confie la maîtrise d'œuvre de ses actions de partenariat et de sa protection intellectuelle immédiate à ses départements scientifiques, au plus près de la recherche elle-même. Des adjoints aux chefs de département sont à cet effet chargés du partenariat et instruisent les décisions concernant les dépôts et l'entretien des brevets. Ils travaillent en réseau entre eux avec l'appui juridique de la Direction de l'Innovation et des Systèmes d'Innovation ainsi qu'avec la filiale Inra Transfert, avec un rendez-vous mensuel au sein du Comité National de la Propriété Intellectuelle. L'expérience de ce travail en réseau a permis de faire progresser la cohérence institutionnelle dans les politiques de partenariat et de propriété intellectuelle et le traitement des dossiers de brevets dans une perspective de valorisation transversale, amorce de la constitution de paniers technologiques.

On observe globalement une progression rapide du nombre de brevets déposés par les organismes de recherche français à la suite du développement de leur recherche en biologie moléculaire. Une politique de valorisation active s'est accompagnée d'une gestion serrée des portefeuilles constitués. L'incitation à breveter avant de publier construit au jour le jour, dans les laboratoires, une culture de la propriété intellectuelle de service public.

Les organismes se sont efforcés d'agir au mieux, dans un contexte incertain rendant particulièrement difficile d'apprécier la qualité et la valeur de leurs brevets, sans être guidés par des considérations d'ordre exclusivement financier. Pour les raisons évoquées dans le premier chapitre, le pourcentage de brevets qui donnent lieu à la

²⁴ Avis sur la brevetabilité du vivant dans le domaine des végétaux du 31 janvier 2002

concession de licences demeure faible dans le secteur spécifique des agro-biotechnologies, où un très petit nombre de brevets parviennent à couvrir leurs coûts de dépôt et d'entretien.

Ce problème n'est d'ailleurs pas spécifiquement français puisqu'une étude des valorisations « rentables » au niveau mondial montrerait aisément que seul le domaine de la santé humaine conduit à de réelles plus values, et dans une moindre mesure celui des technologies de l'information et quelques logiciels. Dans les autres secteurs économiques, quelques dossiers seulement parviennent à autofinancer leur coût de valorisation. Les organismes publics français ou étrangers qui dégagent des marges non anecdotiques le font sur la base d'un petit nombre de licences, issues très majoritairement du domaine de la santé humaine.

La valorisation économique des innovations du secteur des agro-biotechnologies est aussi trop incertaine pour que les petites entreprises puissent prendre en charge les coûts et les risques de la prévalorisation, et lorsque des entreprises acceptent de s'engager dans cette voie il n'est pas possible d'exiger d'elles des charges de licence trop élevées. En revanche, la protection par brevet des résultats de la recherche publique est pour ces entreprises la condition sine qua non pour en entreprendre la valorisation.

Pour les organismes, la prise de brevets peut répondre à différentes logiques: éviter une appropriation abusive par des intérêts privés, protéger la liberté des établissements d'utiliser leurs propres résultats (ou de les faire utiliser par des bénéficiaires qu'ils auront choisis), mieux maîtriser les conditions d'application, faciliter la création d'activités nouvelles, générer des retours financiers qui seront réinvestis dans la recherche, disposer d'une monnaie d'échange pour avoir plus facilement accès aux connaissances des autres ou à l'exploitation de leurs brevets. Non seulement le brevet n'est pas, en soi, antinomique avec la vocation de service public, mais c'est précisément au nom de l'intérêt général que les organismes sont souvent amenés à demander un titre de propriété. A l'évidence, aucun organisme ne peut s'affranchir d'une gestion rigoureuse des coûts de son portefeuille, mais la création de valeur induite par une politique de valorisation des résultats de la recherche publique ne peut pas s'évaluer seulement à l'aune des revenus de licences.

La question de la propriété des résultats des coopérations public- privé

La position, assez courante il y a encore quelques années, d'une dévolution de la pleine propriété à l'acteur privé (assortie d'un intéressement aux résultats) est en voie progressive d'abandon. *Même si leur position n'est pas parfaitement homogène, le Cnrs acceptant plus facilement la copropriété que l'Inra par exemple, les organismes s'emploient désormais à revendiquer au moins une part de propriété, sinon son intégralité.* Il ne faut toutefois pas oublier que la négociation de chaque contrat est un cas particulier qui impose de prendre en compte les exigences des partenaires privés lorsqu'ils co-financent la recherche, puisque la propriété intellectuelle est le plus souvent pour eux un instrument fondamental.

La souplesse des négociations doit être préservée pour adapter les conditions de partenariat aux besoins particuliers des entreprises et à leur évolution. Un approfondissement des doctrines des organismes paraît cependant nécessaire, dans

une perspective d'équité de traitement des partenaires industriels, de clarté dans les négociations et finalement pour mieux asseoir la position des instituts publics dans ces négociations.

Dans l'environnement scientifique de ce document il est important de rappeler aussi l'existence du programme Génoplante dans lequel l'ensemble des brevets est détenu et géré conjointement en commun par une société de droit privée créée à cette fin (Génoplante Valor). Deux clauses originales ont été acceptées à cette occasion par l'ensemble des participants publics et privés :

- *la communauté de brevets*. Tout participant a accès à l'intégralité des résultats issus de chacun des projets, indépendamment de sa part de contribution dans leur obtention. Il peut les utiliser librement pour sa propre recherche et a l'assurance d'obtenir au moins une licence non exclusive s'il souhaite en effectuer une exploitation commerciale.
- *les objectifs « humanitaires »*. Tout résultat peut être concédé à des conditions très privilégiées, voire gratuitement, par l'un quelconque des membres pour une utilisation dans un cadre d'aide au développement, dans la mesure où l'octroi d'une telle licence ne met pas en danger les intérêts commerciaux légitimes des partenaires privés.

Les Universités

Un rapport récent a montré que le positionnement des universités vis à vis de la valorisation de la recherche est hétérogène puisqu'il va d'une quasi absence de prise en charge à des filiales hautement structurées, en passant par des SAIC²⁵ à des stades de maturation variée. Ce constat s'explique en bonne partie par les différences de taille, d'implication dans la recherche, ou de spécialisation disciplinaire. Le réseau CURIE, qui regroupe l'essentiel des structures de valorisation universitaires, mène un réel et efficace effort d'homogénéisation.

Le cas particulier des Unités Mixtes de Recherche :

Une des caractéristiques du système de recherche français est l'existence des UMR, qui lie une seule entité opérationnelle de recherche à plusieurs tutelles juridiques. En matière de valorisation la règle la plus fréquente est de « déléguer » celle-ci à l'une de ces tutelles. Si les relations se passent en général dans une bonne entente, l'existence des UMR n'est pas un facteur facilitant la valorisation de la recherche puisqu'elle complique la prise de décision et rend la gestion des copropriétés plus complexe. En revanche, ces processus conduisent à confronter au jour le jour les politiques de partenariat et de propriété intellectuelle des organismes et incitent donc à une harmonisation ; de plus le fait que les brevets déposés sur les résultats des UMR le soient en copropriété crée une base pour une coopération plus étroite pour leur valorisation.

²⁵ SAIC = services d'activités industrielles et commerciales.

Le potentiel des organismes publics français

Dans le cadre du projet de mutualisation de la propriété intellectuelle, le Cirad, le Cnrs, l'Ifremer, l'Inra, l'Ird, et Genoplante ont regroupé pour analyse leurs brevets ou demandes de brevet dans le domaine des biotechnologies en général, excepté le champ de la santé humaine *stricto sensu*.

Ce portefeuille regroupe approximativement 200 brevets de base, provenant en grande majorité de l'Inra et du Cnrs. Ils sont répartis en plusieurs domaines d'application variés : les semences, les aliments pour animaux, le diagnostic végétal et animal, les ingrédients, l'environnement, la transformation agroalimentaire, les systèmes d'expression,...

Il apparaît que 3 domaines d'application comprennent plus d'une trentaine de brevets : les semences, l'agroalimentaire, et les systèmes d'expression de protéines (un même brevet pouvant se retrouver dans différents domaines d'application).

Sans être considérable, le portefeuille cumulé des organismes considérés n'est donc pas négligeable. Il contient quelques « pépites » comme le brevet « OGU Inra » qui, par la maîtrise de la stérilité mâle du colza, est la clé de la sélection variétale de cette espèce. Valorisé largement et de façon non exclusive il représente un exemple de la façon dont un brevet public permet d'ouvrir le jeu de la diffusion de l'innovation. Un grand nombre de ces brevets concerne des technologies plus étroites et des marchés plus restreints. Ils sont souvent valorisés avec des entreprises qui ont contribué à la recherche.

Certains brevets sont, par nature, peu valorisables isolément (promoteurs de gènes par exemple). Ils doivent alors être associés à des brevets complémentaires pour constituer des paquets à double pertinence :

- technologique : il s'agit de constituer une offre technologique cohérente ;
- économique : il s'agit de transférer au privé un ensemble accompagné d'une liberté d'opérer globale.

Dans cette perspective, le portefeuille des deux cent brevets représente un point de départ dont la valorisation gagnera à une concertation systématique entre les organismes français. Il constituera une amorce pertinente pour faire des propositions à d'autres partenaires publics européens en vue de compléter les paquets technologiques ou de constituer d'autres grappes.

Ce portefeuille sous-estime, dans une proportion difficile à préciser, le potentiel total de la recherche publique française puisqu'il ne prend pas en compte les brevets détenus en propre par de nombreuses autres institutions de recherche, écoles d'ingénieurs ou universités. Une étude exhaustive devrait aussi se préoccuper des applications potentielles, dans le secteur agronomique, des brevets dont les principales revendications concernent le domaine médical ou le secteur industriel au sens large. On peut enfin supposer qu'une politique plus cohérente et mieux concertée de brevets pourrait conduire à protéger des résultats qui ne le sont pas aujourd'hui parce que, dans la situation actuelle, les organismes n'espèrent pas

trouver pas de partenaires de valorisation. L'ampleur du portefeuille ainsi constitué n'a donc pas de signification quantitative. Son seul mérite est d'avoir permis d'illustrer un propos général par l'analyse de quelques exemples concrets.

Il est intéressant de noter que, parmi ces 200 brevets, les deux tiers sont détenus en copropriété avec des organismes publics ou privés, ce chiffre étant en croissance régulière depuis plusieurs années. La copropriété entre organismes publics seuls représente 60% de ce sous-ensemble.

Exemples de « grappes technologiques »

Pour illustrer les enjeux du présent rapport, nous avons engagé, sur un domaine technologique choisi comme exemple, une analyse conjointe entre l'Inra, Inra Transfert, le Cnrs et Fist du potentiel que représentent les brevets de nos organismes. L'exemple retenu est celui des systèmes biologiques qui permettent l'expression de protéines recombinantes. Nous avons volontairement exclu les exemples de plantes génétiquement modifiées, auxquelles nous ne souhaitons pas réduire les applications des biotechnologies, et qui ont par ailleurs déjà été analysés par PIPRA. Nous n'avons identifié que des blocs de technologie, certes cohérents, mais qui ne pourraient pas fournir seuls la liberté d'exploitation pour toute la chaîne des techniques susceptibles de conduire à une exploitation commerciale. *Les techniques manquantes pourraient cependant souvent être trouvées au sein de la recherche publique internationale, ainsi que l'illustrent les exemples détaillés dans l'annexe I.*

Le besoin en protéines recombinantes va croissant pour des utilisations dans les domaines les plus divers. Les secteurs médical et vétérinaire sont concernés au titre du diagnostic, des thérapies et de la fabrication de vaccins, mais un grand nombre d'autres applications sont aussi attendues, dans le domaine phytosanitaire comme pour les diverses applications industrielles de l'enzymologie, notamment mais non exclusivement dans le secteur agro-alimentaire. Pour tenter de les couvrir, une variété de systèmes de production biotechnologique ont été développés ou sont en cours d'expérimentation ou de validation (bactéries, levures, champignons filamenteux, cellules de vertébrés, plantes ou mammifères transgéniques, etc.). Ces différents systèmes présentent chacun des avantages ou des inconvénients spécifiques en matière de coût et de faisabilité selon la protéine cible.

Nos portefeuilles contiennent des brevets sur les systèmes suivants :

- la glande séricigène du ver à soie ;
- le système baculovirus/cultures de cellules d'insectes ;
- des micro-organismes (levures excrétrices, bactéries) ;
- la glande mammaire du lapin ou de la chèvre ;
- les oeufs de poulet.

Pour illustrer l'importance de la concertation et de la mutualisation entre les organismes publics, nous avons analysé de façon plus détaillée les dossiers du ver à soie et du baculovirus. L'exemple d'une co-construction en partenariat avec une

start up sera illustré par un résumé du partenariat de l'Inra avec Bioprotein, qui souligne la problématique propre à ce type de partenariat. Le cas d'une levure excrétrice illustre un mode de valorisation à exclusivités partielles et ciblées.²⁶

Le système d'expression de protéines recombinantes dans la fibre du ver à soie est issu des travaux du Dr Pierre Couble (Centre de génétique moléculaire et cellulaire, UMR 5534 du Cnrs et de l'Université Claude Bernard de Lyon) associé à l'équipe du Dr Gérard Chavancy (Unité Nationale Séricicole de Lyon- Inra). Les travaux de ces deux équipes sur le fonctionnement de la glande séricigène, l'organe qui produit la soie, les ont amenées à tenter d'exploiter ce système biologique à des fins technologiques pour la production de protéines d'intérêt médical ou technologique : elles y sont parvenues en 2000, alliées à des collègues japonais et américains, et ont publié un protocole de transformation génétique de *Bombyx mori*²⁷. Une demande de brevet français a été déposée en 2003 aux noms du Cnrs, de l'Inra et de l'Université Claude Bernard - Lyon 1 suivie d'une demande de protection internationale en 2004.

L'utilisation de la technologie brevetée requiert un transposon dont l'usage industriel est libre de droits en Europe. Une alternative fondée sur un brevet français semble être possible pour obtenir une liberté à une plus large échelle internationale.

Une variété d'applications industrielles peut être envisagée en combinant ces brevets avec des brevets concernant des protéines d'intérêt. Ces applications peuvent concerner, outre les applications générales de l'expression de protéines recombinantes listées plus haut, les domaines particuliers de la production de soie ou sa technologie :

- l'amélioration de la sériciculture, en exprimant des protéines susceptible de conférer une résistance du bombyx à un virus pathogène,
- la production de biomatériaux innovants, telles que des soies bioactives.

Ce brevet illustre le cas d'une technologie générique à valoriser de façon non exclusive, dans une concertation entre les organismes publics qui en détiennent les droits ainsi qu'avec les détenteurs de brevets complémentaires concernant des protéines susceptibles d'être produites. La valorisation requiert ensuite comme préalable la démonstration, au cas par cas, de la faisabilité technique et économique de l'expression des protéines d'intérêt, ce qui exige de dégager un budget de pré-développement spécifique.

Le système baculovirus-cellules d'insectes pour l'expression de protéines recombinantes.

L'Unité Mixte de Recherche (Inra- Cnrs- Université de Montpellier 2) sise à St Christol-lès-Alès a mis ce système d'expression au point depuis les années 1980

²⁶ Les analyses résumées ici sont détaillées en annexe I.

²⁷ Tamura *et al.*, *Nature Biotechnology*, 2000, 18, p 81

(brevets de base Inra-Cnrs de 1988 et 1990) et y a apporté depuis des perfectionnements réguliers qui ont fait l'objet de brevets.

La technologie consiste à transférer le gène d'une protéine d'intérêt dans le génome d'un virus des insectes, pour ensuite infecter des cellules d'insectes en culture. La production des protéines recombinantes se fait en fermenteur. Les applications majeures en termes de marché concernent d'abord les domaines des protéines thérapeutiques à usage médical ou vétérinaire, mais tout type de protéine est *a priori* susceptible d'être produit. Des kits sont disponibles sur le marché pour réaliser des constructions. Ils sont utilisés pour la production de petits lots de protéines à usage de R&D. Les brevets de base (hors applications particulières) font l'objet de licences non exclusives. La production à grande échelle de protéines actives n'est cependant pas une opération triviale. Elle exige une mise au point spécifique pour chaque molécule, comme en témoignent les nombreuses collaborations de l'unité avec des partenaires académiques ou des industriels.

L'analyse du contexte de protection industrielle et de la liberté d'opérer montre que le portefeuille Inra-Cnrs concernant cette technologie permet d'en garantir les droits d'exploitation en Europe. En revanche, il existe un enchevêtrement de droits hors d'Europe avec des brevets détenus par l'Université du Texas A&M qui complique l'exploitation des applications des brevets des organismes français. Les organismes publics et les entreprises français auraient, sans aucun doute, tiré un profit important d'une concertation entreprise à temps avec l'Université du Texas.

L'utilisation de la glande mammaire du lapin pour produire des protéines a été mise au point par l'Inra et développée en partenariat étroit avec une start-up, Bioprotein. L'application de ce système concerne essentiellement le domaine médical et vétérinaire et son mode d'exploitation exemplaire des biotechnologies du secteur. En 1991, les résultats de l'Inra (L.M. Houdebine, Jouy en Josas) avaient fait l'objet d'un brevet dont la valorisation n'a pu commencer qu'en 1998 avec une start-up nouvellement créée. Un partenariat de R&D extrêmement fécond s'en est suivi, dont l'avenir peut s'enrichir de développements vers le transfert du procédé du lapin à la chèvre, et en complétant le panier technologique par des brevets Inra sur le clonage des animaux concernés. En l'absence de produits actuellement commercialisés, l'avenir du partenariat Inra-Bioprotein est cependant suspendu aux arbitrages des financiers du capital-risque.

L'expression de protéines dans la levure excrétrice *Yarrowia lipolytica* fait l'objet de recherches conduites par l'Unité de Microbiologie et Génétique Moléculaire, UMR Inra-Ina PG-Cnrs de Thiverval Grignon. Elle a donné lieu à deux demandes de brevets en 1996 et 1998, en copropriété Inra-Ina PG pour le premier et Inra-Cnrs pour le second. Dans un des cas, le brevet résulte d'un travail mené en collaboration avec un partenaire industriel. Les clauses contractuelles prévoyaient que l'Inra, au nom des partenaires de ce qui est maintenant l'UMR, serait propriétaire du système et se réservait la liberté d'exploiter le système et une application concernant une lipase extracellulaire de *Y. lipolytica*, en dehors des domaines d'activité constituant le cœur de métier du partenaire.

Cette stratégie de propriété intellectuelle permet aux organismes de conserver toute liberté sur les améliorations qui pourraient être apportées au système, et leur laisse

la possibilité d'envisager sa valorisation dans un large spectre de domaines d'application.

Bien au delà du contrat de recherche, les procédés ont été améliorés par l'UMR qui continue à les étudier et les utilise de façon centrale dans ses travaux de recherche. Les responsables scientifiques ont cherché à valoriser cet outil par le biais de collaborations dans différents cadres rappelés ci-dessous, impliquant la mise en œuvre du procédé, et l'utilisation des vecteurs mis au point par l'unité, pour la surproduction et la sécrétion de protéines d'intérêt.

L'exploitation de ces systèmes peut être envisagée sous plusieurs angles. Une exploitation directe des résultats nécessite un investissement en recherche réduit, même si des améliorations doivent encore être apportées pour optimiser la construction de souches adaptées et les valider. Ceci est envisageable, par exemple dans le domaine de l'environnement. En revanche, les projets impliquant l'utilisation du système d'expression pour la production d'autres molécules demandent un travail préalable plus important de recherche et développement qui ne peut pas être pris en charge par l'UMR sur ses propres moyens.

Un travail de prospective pourrait permettre d'envisager des travaux de valorisation proche des axes de recherche actuels, dans le domaine, par exemple, de la production d'acide gras modifiés (expression de désaturase, d'arômes; expression d'hydroxylase, etc....). Des paniers technologiques potentiellement très intéressants pourraient ainsi être constitués.

Cet exemple illustre comment une politique de service public peut concilier la perspective d'une diffusion visant à la constitution d'une offre technologique large et diversifiée, avec la satisfaction légitime de l'intérêt des partenaires privés de recherche ou de valorisation. Une politique de mutualisation appuyée sur des perspectives concrètes de soutien à des opérations de pré-valorisation serait de nature à conforter une telle politique et son potentiel de soutien à l'innovation.

Chapitre 4 L'AMÉLIORATION DU DISPOSITIF NATIONAL DE VALORISATION DE LA RECHERCHE PUBLIQUE

Le constat étant dressé des obstacles à une bonne exploitation des résultats de la recherche publique, dans le secteur particulier des biotechnologies à caractère agronomique, certaines mesures peuvent être engagées à court terme pour accroître la coopération des établissements de recherche et d'enseignement supérieur et l'efficacité de leurs services de valorisation.

Les organismes représentés au sein du groupe de travail pourraient, sans bouleversement de leurs structures ni de leur mode de fonctionnement, constituer un noyau pionnier auquel viendraient s'agréger progressivement d'autres partenaires. De simples accords contractuels permettraient alors la réalisation de synergies importantes dans le traitement des dossiers qu'ils gèrent actuellement.

La chaîne de la valeur qui fait passer le résultat scientifique valorisable à l'innovation reconnue par le marché va de l'inventeur à l'acheteur final, qui achète des services ou des produits incorporant des technologies et du savoir-faire. La recherche d'optimisation de cette chaîne fait intervenir une multiplicité d'acteurs qui ont chacun leur rôle à jouer, là où leur valeur ajoutée est maximale.

Si un des maillons de la chaîne faiblit c'est l'ensemble du dispositif qui est fragilisé.

Parmi les étapes cruciales figurent :

- la détection et la protection des inventions valorisables, qui nécessitent une proximité (géographique et/ou thématique) avec l'inventeur,
- le courtage de technologies, qui pour être professionnalisé doit disposer d'une offre crédible vis à vis des grands groupes industriels en termes de qualité et de quantité. La taille critique est directement liée à un portefeuille socle de brevets suffisant,
- la pré-valorisation, qui est une étape de plus en plus nécessaire, en amont de la valorisation, lorsque aucune entreprise ne peut, ni ne veut, prendre le risque financier de la « preuve du concept », c'est à dire de la validation de la faisabilité industrielle et du potentiel commercial d'une invention.

Il est possible, et nécessaire, d'améliorer sensiblement la valorisation de la recherche publique dans les agro-biotechnologies. La répartition du portefeuille public de brevets montre, sans surprise, une large domination des 2 organismes les plus importants : l'Inra et le Cnrs. Cependant, même si les premières actions entreprises en commun relèveront principalement de leurs directions de la valorisation et de leurs filiales, Inra Transfert et Fist, ces deux établissements entendent construire une démarche ouverte et fédératrice en veillant à prendre en compte les ressources et les nécessités des autres établissements partenaires et des universités.

Un code de bonnes pratiques

Si les chartes de propriété intellectuelle des organismes sont hétérogènes²⁸, elles n'en ont pas moins été élaborées avec des objectifs qui recoupent clairement ceux qui sont proposés dans ce rapport. On peut supposer que leur mise en cohérence, moyennant un mécanisme de concertation approprié, devrait, sans trop de difficultés, pouvoir fournir un socle de bonnes pratiques génériques applicables aux agro-biotechnologies. Aux bonnes pratiques justifiées par des considérations d'efficacité eu égard aux buts poursuivis, s'ajouteraient des préoccupations particulières d'ordre éthique éthique, conduisant ainsi à une charte commune de « bonne conduite ».

Un code de bonnes pratiques dans le domaine des biotechnologies à vocation agronomique devrait plus particulièrement répondre aux questions suivantes :

- quoi breveter, quand breveter, sur quels critères ?
- comment licencier : exclusif versus non exclusif, durée, territoires
- à qui licencier ? quels critères de choix ?
- sur quels critères décider du retrait d'une demande de brevet : outre la stricte évaluation des licences concédées, quels éléments de valorisation d'intérêt général ou de service public retenir ?
- comment partager équitablement les bénéfices issus de l'exploitation des ressources biologiques ?

Différentes instances internationales sont actives dans des réflexions et des négociations touchant à ces aspects : l'Union européenne, l'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle, l'Organisation Mondiale du Commerce, la FAO. Mais la difficulté de l'obtention de consensus entre des parties prenantes aux intérêts très divergents laisse toute leur place à des prises de position volontaires au niveau français, plus rapides et de portée plus large, dont l'effet d'entraînement pourrait être important par la suite.

Les bonnes pratiques touchant aux revendications sur les séquences génétiques

Les offices de brevets ont fait évoluer leur doctrine pour ne plus accorder maintenant de brevets portant sur des séquences génétiques qu'à la condition que leur fonction soit prouvée expérimentalement. L'annulation récente du premier « brevet Myriad » sur les test du cancer du sein par l'Office Européen des Brevets confirme cette évolution. Il suffit néanmoins encore qu'une seule application soit concrètement décrite pour obtenir la délivrance d'un brevet portant, non pas seulement sur ladite application, mais aussi sur les séquences elles-mêmes sans être limitées à la fonction telle que décrite. Une pratique volontaire inspirée par l'Académie des Sciences (2000), consisterait à ne revendiquer une application que pour les espèces ayant fait l'objet d'une validation expérimentale, quitte à mentionner les

²⁸ Tous les organismes ne s'en sont pas encore doté.

transpositions envisagées afin d'éviter que quelqu'un d'autre ne cherche indûment à se les approprier. Une autre façon de défendre le même principe, correspondant par exemple à la position adoptée par l'Inra et le Cirad dans leur charte de la propriété intellectuelle, serait de s'engager par avance à accorder une licence automatique aux tiers qui déposeraient ultérieurement un autre brevet portant sur de nouvelles applications des mêmes séquences. Le monopole du breveté sur les séquences génétiques ne porterait ainsi que sur l'application et la fonction effectivement mises en évidence et non sur les applications non encore explorées.

Les bonnes pratiques sur le partage des avantages découlant de l'exploitation des ressources biologiques

Certains organismes ont pris des engagements particuliers. Ainsi, le Cirad s'est engagé, dans sa charte de propriété intellectuelle, à assortir de façon générale les exclusivités qu'il pourrait concéder de restrictions permettant l'utilisation de ses inventions au bénéfice des populations défavorisées des pays du Sud, sur le modèle de la clause déjà mentionnée à propos du consortium Génoplante. *Il a aussi décidé d'aller au-delà de ses obligations légales pour mentionner, dans le texte des brevets portant sur du matériel biologique, l'origine géographique du matériel utilisé afin de faciliter ultérieurement un partage équitable et transparent des bénéfices qui pourraient résulter de leur utilisation.*

Cette « obligation morale » correspond à l'esprit de la convention de Rio signée en 1992 sur la diversité biologique, car la traçabilité de la ressource est une condition nécessaire pour éviter ce que l'on désigne sous le terme de « biopiratage ». Cependant, de réelles difficultés d'ordre juridique et technique (la définition de l'origine et l'identification des bénéficiaires notamment) ont empêché jusqu'à présent ce principe de pouvoir être mis en œuvre de façon contraignante.

L'Ird, pour sa part, applique également, dans ses relations et ses conventions avec ses partenaires, ces mêmes principes qui ont été approuvés par son comité de déontologie et d'éthique.

Les bonnes pratiques sur les licences d'exploitation des brevets

Le brevet peut faire l'objet de concessions de licences officialisées par accord contractuel, à la seule condition de respecter les règles générales du droit du commerce. La pratique en est donc très variée. Le point critique pour permettre au détenteur du brevet de maîtriser l'utilisation de ses résultats, afin d'éviter la stérilisation, volontaire ou non, de certaines applications par le licencié ou de pouvoir consentir des conditions particulières à certains licenciés, concerne l'octroi d'une exclusivité d'exploitation. Cette dernière découle parfois des engagements pris lors de l'établissement d'une coopération de recherche.

Elle peut être justifiée, pour le licencié, par l'ampleur des coûts de développement qu'il aura à assumer, et, pour le titulaire des droits, par de meilleures perspectives de valorisation ou par la possibilité de demander alors au licencié d'assumer les frais de dépôt, d'extension, d'entretien voire de défense du brevet concerné. Il ne semble ni

réaliste ni souhaitable de chercher à abolir complètement cette pratique sans considérer le secteur d'activité ni la nature des résultats obtenus.

Les exclusivités concédées pourraient cependant être mieux encadrées en limitant plus strictement leur portée dans le temps, dans l'espace, par domaine d'application, et en faisant plus systématiquement jouer les clauses de sauvegarde lorsque le licencié ne respecte pas ses engagements.

Pour éviter que les partenaires industriels ne se sentent victimes de l'arbitraire des négociateurs publics, ou ne cherchent à jouer un établissement contre un autre lorsqu'ils en ont la possibilité, il serait important que les différents organismes adoptent, et affichent, une stratégie homogène à cet égard.

En réduisant l'étendue des exclusivités, il devient plus facile de préserver la possibilité de développer des applications pour des marchés de niche, d'octroyer des conditions plus favorables à certains types d'utilisateurs (des PME, des start-ups ou des entreprises de pays en développement), ou de susciter des innovations à but « humanitaire » sans intérêt commercial. La philosophie de ce type de clause est maintenant assez largement partagée par les organismes de recherche nationaux ou multilatéraux tels que les centres du Groupe Consultatif pour la Recherche Agronomique Internationale. Les grandes entreprises n'y sont pas nécessairement hostiles, dans la mesure où la notion de « clause humanitaire » est compatible avec des concessions de licences permettant un retour sur investissement dans des marchés solvables. Les licenciés sur ces marchés peuvent d'ailleurs être sollicités pour donner eux-mêmes accès aux résultats de leurs travaux de développement dans des circonstances où ils n'en subiraient aucun préjudice d'ordre commercial.

Il demeure souhaitable de stabiliser la traduction juridique de cette clause, qui peut soulever des difficultés de formulation, et d'en généraliser l'utilisation. L'affichage de règles générales communes de négociation avec le secteur privé bénéficierait à la fois à toutes les institutions publiques générant de la propriété intellectuelle, à leurs partenaires industriels qui bénéficieraient de règles du jeu claires dès l'initiation des collaborations de recherche, aux entreprises susceptibles de développer des applications d'importance économique secondaire, et à certains bénéficiaires non solvables de pays en développement.

Proposition Un groupe de travail pourrait être missionné pour prendre en charge l'élaboration d'un code de bonnes pratiques pour la valorisation des biotechnologies à vocation agronomique. Ce travail nécessitera une coordination et une concertation élargies à l'ensemble des acteurs présents dans ce champ. Des initiatives pourraient être prises en dans ce sens avant la fin de l'année 2004, pour une validation et une généralisation autour de l'été 2005. Le réseau CURIE sera approché comme structure fédératrice des entités universitaires.

Un système d'information sur les brevets et les licences

Les informations sur les brevets accordés aux organismes de recherche, ou faisant l'objet d'une demande d'octroi, sont publiques (avec toutefois un certain retard dans le dernier cas cité).

En revanche, une entreprise qui a identifié les différents titulaires des droits de propriété susceptibles de l'intéresser devra interroger chacun des propriétaires pour savoir si les droits pourraient lui être accessibles, et à quelles conditions. Si certains d'entre eux sont déjà verrouillés, ou lui sont proposés à des conditions inacceptables pour elle, il lui faudra alors rechercher les alternatives techniques, puis juridiques et économiques possibles, et recommencer la même démarche consommatrice de temps et d'énergie, sans aucune garantie de résultat.

Cette contrainte est pénalisante pour une entreprise qui possède une stratégie recherche ambitieuse et bien structurée. Elle sera bloquante et dissuasive pour les PME qu'un service de valorisation aura approchées ou qui cherchent une opportunité de diversification sans prétendre à jouer dans la cour des grands de la recherche privée. Les chances de succès au terme de ce parcours du combattant deviennent alors très faibles.

Afin de pouvoir aider les partenaires industriels à mieux cerner l'offre technologique à laquelle ils pourront accéder et diminuer leurs coûts de transaction, il apparaît donc éminemment souhaitable de mettre à leur disposition un centre unique d'informations alimenté et actualisé par chacun des organismes.

La base de données minimum devrait comprendre les informations sur l'existence ou non de licences déjà concédées, et l'indication d'une exclusivité éventuelle et de sa portée (durée, pays et applications concernés). Dans toute la mesure du possible devraient aussi être inclus les renseignements sur les titulaires des brevets et les conditions financières des licences déjà consenties, ou des ordres de grandeur des conditions proposées à la négociation pour les licences nouvelles.

Afin de respecter les engagements de confidentialité auxquels les organismes auraient pu souscrire, la fourniture de ces informations supplémentaires ne pourra être que volontaire. Elle pourra être assortie de restrictions sur l'usage qui en sera fait, par exemple en limitant leur accès à un petit groupe de responsables des relations industrielles dans les organismes, en sollicitant l'autorisation du licencié avant de les communiquer à des tiers, ou en demandant au gestionnaire de la base de servir d'intermédiaire pour des mises en relation. Car il ne faudrait pas exclure qu'un licencié, même exclusif, puisse être intéressé à céder une sous-licence pour des applications qu'il ne développe pas lui-même ou soit intéressé à la développer en partenariat avec une autre entreprise.

L'information brute figurant dans la base aiderait aussi directement les services de relations industrielles des organismes à affiner leur prospection de licenciés potentiels et à bénéficier de références de négociation plus complètes.

Il convient donc de créer une base d'information mutuelle comportant des données à vocations publiques (accessibles en extranet) et des données confidentielles (limitées à l'intranet). Un certain nombre des organismes concernés disposant pour leur usage propre d'outils de ce type, il conviendrait d'éviter les duplications et la multiplication des formats de données. La solution la plus efficace et la plus économique est de sous-traiter à l'un des organismes la mise en place de cette base de connaissances.

Proposition Un système d'information mutuel (intranet et extranet) sera mis en place sur les biotechnologies à vocation agronomique. Les services de valorisation du Cnrs et de l'Inra assureront le leadership de cette opération, ouverte aux autres partenaires. Le réseau CURIE sera associé à cette initiative nationale.

Des outils d'analyse de ce type d'informations existent déjà et sont utilisés par de grandes entreprises pour faciliter les études de liberté d'exploitation, ou contribuer au pilotage stratégique de la recherche en fournissant une cartographie des domaines plus ou moins travaillés, plus ou moins verrouillés, plus ou moins faciles à contourner, et des interactions entre eux. De telles études seraient à l'évidence utiles aux organismes lorsqu'ils développent des programmes finalisés, en ne s'interrogeant que trop rarement sur la possibilité qu'ils auraient d'en exploiter, ou d'en faire exploiter, les résultats qu'ils espèrent obtenir.

Certains logiciels spécialisés, plus ou moins complexes et plus ou moins onéreux, existent déjà sur le marché. D'autres sont développés par des organismes pour leurs besoins propres. Bien au-delà d'une utilisation dans un secteur d'application particulier, des logiciels de cette nature pourraient constituer une ressource partagée entre les organismes, susceptible de renforcer considérablement l'efficacité de leurs services de relations industrielles.

En tout état de cause, tous ces outils ne constituent que des aides à des analyses qui devront être validées et complétées par des experts.

Proposition Une étude spécifique sera conduite entre les organismes intéressés, pour déterminer quel type de logiciel d'analyse des données figurant dans la base répondrait le mieux à leurs besoins..

L'élaboration des grappes technologiques

Les portefeuilles de brevets issus de la recherche publique présentent des handicaps structurels :

Un premier handicap : la dispersion des objets des brevets.

Il est de la mission de la recherche de produire des résultats variés et inattendus, conditions d'une véritable innovation. Les brevets qui en résultent couvrent donc des champs et des domaines d'application potentiels variés et souvent plus ouverts que les champs d'intérêt actuels des partenaires privés. Le secteur est, en effet, marqué par une diminution du nombre des entreprises, et par le recentrage de leurs dispositifs sur un nombre restreint de priorités.

Dans ces conditions ces brevets ne trouvent pas toujours de partenaires de valorisation. De plus la liberté d'opérer qu'ils peuvent apporter pris isolément à un industriel est souvent trop restreinte, alors qu'un ensemble technologique cohérent serait beaucoup plus attractif, en particulier pour des PME.

Un deuxième handicap à court terme qui est aussi un avantage à long terme : le caractère générique de nombreux brevets des instituts de recherche publics.

Ce sont les brevets à caractère générique qui, sur le long terme, permettent aux établissements publics d'assumer pleinement leur rôle de service public dans la dynamisation de l'économie et dans la réponse aux attentes de la société. C'est en effet souvent la recherche publique qui est la mieux placée pour déposer les brevets qui ouvrent sur les plus larges gammes d'applications. Elle peut ainsi créer, ou conforter, des positions stratégiques favorables à l'innovation industrielle, ce qui constitue l'un des fondements d'une politique de dépôts de brevets par les organismes.

Mais sur le court terme, la perspective de valorisation économique de tels brevets est trop incertaine pour un industriel établi, et même souvent pour une start up. Ils doivent donc, pour être valorisés, être complétés par des brevets d'application issus d'autres travaux, réalisés par d'autres équipes, appartenant éventuellement à un autre établissement. Les exemples de complémentarité des portefeuilles décrits au chapitre 3 en constituent une illustration.

Le foisonnement de la propriété intellectuelle (particulièrement dans les sciences du vivant) crée une situation d'interdépendance qui rend la valorisation d'un brevet isolé de plus en plus improbable. C'est par le rapprochement de technologies développées indépendamment dans les équipes de recherche que peut s'élaborer une véritable politique d'optimisation de la valorisation de la recherche publique sur les biotechnologies à vocation agronomique.

Pour ce faire des outils informatiques se mettent en place (M-CAM aux USA, développements Cnrs-Fist). Ces outils seuls ne permettant pas de valider la potentialité des grappes, il convient (ainsi que le montre clairement les expérimentations faites durant la présente étude) d'associer à l'élaboration de chaque grappe un groupe d'experts *ad hoc*. Les travaux pilotes déjà réalisés démontrent la pertinence de la démarche et le vif intérêt qu'elle suscite dans la communauté scientifique.

Une analyse réaliste du portefeuille global de brevets réuni pour cette étude montre que le nombre de grappes technologiques permettant d'atteindre une relative autonomie dans le développement d'applications particulières restera probablement limité si l'on considère le seul niveau français. La démarche de regroupement d'innovations, même partielle, ne pourra néanmoins que faciliter les cessions de licences, surtout si la diminution simultanée de la pratique de l'exclusivité dans d'autres pays permet d'envisager l'agrégation de différentes grappes complémentaires.

Proposition Il sera créé un comité de pilotage interorganismes pour définir les champs d'élaboration des grappes technologiques. Segment par segment, des groupes d'experts ad hoc seront identifiés.

Les deux filiales de transfert Fist et Inra Transfert assureront la maîtrise d'œuvre du projet dans une logique d'expertise collective.

Un nombre limité de grappes est visé : elles doivent être à haut potentiel afin de renforcer la capacité de proposition et d'initiative de la partie française dans une vision européenne.

Le financement des travaux de pré-valorisation

L'élaboration des grappes technologiques est une approche structurante qui organise sur la durée la collaboration entre organismes et vise à introduire des pratiques collectives de gestion stratégique des portefeuilles de brevets.

Elle aboutit cependant rarement à un produit directement transférable par licence à un partenaire industriel. Le domaine des biotechnologies à vocation agricole est particulièrement problématique car la demande solvable n'existe pas toujours, contrairement, par exemple, à l'essentiel du domaine pharmaceutique où les industriels ont un besoin vital de résultats de recherche originaux. Les PME du secteur des agro-biotechnologies n'ont pas les moyens d'investir dans des actions de pré-développement onéreuses et risquées.

Il convient donc d'établir la validité (la preuve de concept) de la grappe technologique structurée en une offre technologique intégrée. Ces travaux engendrent souvent des coûts non négligeables, alors que les établissements ne disposent pas de budgets leur permettant de mettre en place des fonds de post-valorisation dotés de façon réaliste.

L'Inra a mis en place, avec sa filiale Inra Transfert, un premier dispositif en ce sens pour soutenir des opérations de pré-valorisation conduites dans les laboratoires à l'origine des brevets. L'expérience apporte deux enseignements :

- un grand nombre de projets de qualité est soumis par les équipes de recherche à chaque appel d'offres ;
- les contraintes du mode de financement actuel n'autorisent à retenir que des projets présentant une perspective de court terme et un marché potentiel susceptible d'intéresser à moins de cinq ans un partenaire de valorisation.

En l'absence d'un financement spécifique qui n'entre pas en compétition avec le financement de leur activité de recherche, les organismes ne pourront pas soutenir les projets de pré-valorisation qui présentent le plus fort potentiel à moyen terme parce qu'ils présentent un caractère trop risqué, ni ceux dont les utilisateurs finaux ne sont pas solvables (marchés de petite taille ou petits producteurs de pays en voie de développement par exemple).

Ce point dépasse le champ de la mission du groupe de travail. Cependant les rédacteurs tiennent à souligner qu'en l'absence d'une chaîne de valorisation cohérente, les efforts de meilleure coordination entre organismes français puis

européens en matière de brevets risquent de s'enliser dans le quotidien trop connu des projets sans suite concrète, ou des instances de coordination dénuées des moyens d'une action mobilisatrice.

Proposition Le groupe de travail sensibilise les pouvoirs publics sur les besoins non financés aujourd'hui d'actions de pré-valorisation.

Une dotation de fonds publics apparaît indispensable pour valoriser efficacement les actions d'optimisation menées en amont. Les actions de pré-valorisation pourraient être pilotées par les filiales de valorisation, et devraient être conduites au plus près des équipes à l'origine des brevets. Elles seraient complémentaires aux initiatives qui pourraient être prises au sein de fondations de droit privé.

La prestation de services

Les fonctions esquissées ci-dessus pourraient être prolongées par l'exploitation des outils communs pour répondre à des questions particulières de l'un des organismes partenaires ou de tiers. Des services payants pourraient donc être proposés par le membre le mieux placé dans l'organisation collective pour réaliser une étude de liberté d'exploitation, voire négocier ou gérer des ensembles de licences.

Esquisse d'organisation

Le dispositif serait organisé suivant une logique de réseau, s'appuyant au maximum sur les structures et les compétences mises en place par les différentes parties prenantes. Ainsi, la gestion de la base de données serait déléguée à l'une des institutions participantes, et la prospection des licenciés ou la négociation des paniers technologiques confiée pour compte commun par grand domaine d'application à l'organisme possédant la plus grande expérience dans le secteur considéré.

Les organismes devront organiser leurs relations par le biais d'arrangements contractuels, sous forme notamment d'un accord-cadre négocié entre les parties fondatrices et ouvert à la signature des futurs adhérents à cette mutuelle de la propriété intellectuelle. L'accord spécifiera les obligations des membres en terme de partage de l'information liée aux brevets, et d'adhésion à un code de bonne pratique qui sera annexé sous forme d'avenant à l'accord-cadre au fur et à mesure de sa construction. Il prévoira les conditions dans lesquelles l'un ou l'autre des membres pourrait se livrer à un travail particulier d'exploitation des outils communs.

Il ne faut pas exclure, qu'à terme, l'accroissement du nombre de participants (en particulier par une extension internationale) ou l'élargissement des missions collectives ne conduise à envisager la création d'une petite structure dédiée, dotée ou non de la personnalité morale. Le noyau central devrait alors être limité au strict minimum nécessaire pour l'animation, la cohésion, la professionnalisation du dispositif, son insertion dans des réseaux de coopération plus larges, européens ou transatlantiques. *L'approfondissement de cette hypothèse paraît cependant, dans l'immédiat, prématuré.*

Chapitre 5 Vers une initiative européenne de mutualisation

Il paraît éminemment souhaitable de ne pas différer des mesures visant à accroître, au plan national, les interactions entre les principaux organismes du secteur concerné et les entreprises. Cependant, les échanges d'expérience et une concertation accrue n'épuiseront pas les réponses que l'on peut apporter aux questions plus générales de la dynamique du système d'innovation et de la contribution que pourrait fournir la recherche publique à un meilleur positionnement du tissu industriel national dans des secteurs industriels porteurs d'avenir.

Il est difficile de comparer la valeur des brevets publics détenus collectivement par différents ensembles géographiques : la France, l'Europe, les Etats-Unis, ou le degré d'autonomie des regroupements technologiques qu'ils permettent. On peut cependant raisonnablement faire l'hypothèse que le potentiel français, pris dans sa globalité, n'est probablement pas d'un ordre de grandeur très supérieur à celui de la principale institution de recherche américaine du domaine, l'université de Californie. Si cette dernière a eu raison de conclure qu'il lui fallait fédérer la quasi-totalité des établissements de recherche américains pour mieux remplir sa mission de service public et rééquilibrer en sa faveur les relations avec les entreprises dominantes, il est vraisemblable que les mêmes préoccupations devraient conduire aux mêmes conclusions dans le cas de la recherche hexagonale. *Si l'on accepte les prémisses qui ont conduit les universités américaines à créer PIPRA, et si l'on se donne le même type d'ambitions, la transposition de cette initiative ne devrait donc raisonnablement pouvoir se concevoir qu'à l'échelle européenne.* Ceci rejoindrait les préoccupations de la Commission européenne, qui écrit dans sa communication au Parlement et au Conseil Economique et Social européens sur les sciences de la vie:

«L'Europe se trouve devant un choix politique majeur: accepter un rôle passif et réactif et subir les conséquences du développement de ces technologies dans d'autres régions, ou élaborer des politiques proactives visant à les exploiter de façon responsable, dans le respect des valeurs et des principes européens. Plus longtemps l'Europe hésitera, moins cette seconde option sera réaliste».

Les objectifs

En dépit des différences que l'on peut observer entre les deux côtés de l'Atlantique quant aux mécanismes de transfert aux entreprises des résultats de la recherche publique et à l'impact de celle-ci dans la création de richesses, le groupe de travail a, pour l'essentiel, repris à son compte les conclusions des travaux américains précédemment cités. Il en résulte des propositions proches, dans leur esprit, des finalités ultimes assignées à PIPRA :

- faciliter la valorisation des résultats ;
- préserver la capacité des organismes de recherche publics à participer pleinement au progrès de la connaissance ;
- maintenir les résultats à caractère fondamental dans un espace de bien public ;
- faciliter le développement technique et économique de nouvelles applications ;

- corriger certaines imperfections du marché en favorisant la mise au point d'innovations socialement utiles, susceptibles de bénéficier notamment aux populations les plus démunies.

On peut supposer que la décomposition de ces grands enjeux en objectifs opérationnels plus précis conduirait à les hiérarchiser de façon spécifique pour tenir compte d'attentes ou de contextes plus différenciés. Ainsi, il est vraisemblable que la capacité d'autonomisation technologique du secteur public élargi à l'échelle du continent par rapport au secteur privé, et donc le rééquilibrage des rapports de négociation serait inférieur en Europe à ce qu'il est aux Etats-Unis et que les réticences à l'acceptation des OGM en champ conduiraient à mettre l'accent préférentiellement sur d'autres types d'applications. Les différences de cultures, de valeurs, de législations, de majorités politiques entre pays rendront également probablement plus difficile une adhésion aussi rapide et aussi large qu'aux Etats-Unis à un projet ambitieux et partagé.

Les fonctions

Par ordre de complexité croissante, on pourrait échafauder graduellement un dispositif autour des fonctions identifiées précédemment comme axes structurants d'une initiative hexagonale :

- un code de bonne conduite et/ou de bonnes pratiques ;
- un système d'information sur les brevets et les licences ;
- une aide à la conclusion d'accords de licences ;
- et un mécanisme de financement de la pré-valorisation qui dépasse le cadre de la présente étude.

Un code de bonnes pratiques

Des réflexions sont actuellement menées sous l'égide de la Commission de Bruxelles. Une contribution cohérente de la part de la France, basée sur le rapprochement des positions définies dans les chartes de propriété intellectuelle des organismes pourrait probablement faciliter le bon aboutissement de ce processus.

<p><i>Proposition</i> Porter au niveau européen les principes résultant de l'homogénéisation des politiques de propriété intellectuelle des organismes français.</p>

Un système d'information sur les brevets et les licences

La réflexion sur l'organisation en France d'un système d'information sur les brevets et les licences peut aisément être extrapolée au niveau de l'Europe. Les participants étant moins liés par des relations anciennes de coopération que les membres de l'initiative française entre eux, il conviendra cependant de mieux préciser encore les conditions de fourniture et d'utilisation des données fournies, en veillant tout particulièrement au respect des clauses de confidentialité.

Proposition Dès que les partenaires européens potentiels auront été identifiés, négocier avec eux les bases d'un système d'information, en veillant à sa compatibilité avec les réalisations en cours en France et aux Etats-Unis.

Esquisse d'organisation

L'association d'organismes de plusieurs pays, fonctionnant dans des contextes culturels, économiques et réglementaires nécessairement plus hétérogènes, imposera probablement un degré de formalisation supérieur à celui qui sera requis initialement en France.

Le schéma d'organisation qui sera retenu devra concilier deux impératifs partiellement antagoniques:

- un degré minimum de centralisation (librement consentie) puisqu'il s'agira de développer les synergies issues de la mise en commun d'un potentiel, d'harmoniser les pratiques de gestion, de réaliser des outils partagés, de réduire le nombre de portes d'accès à l'offre des organismes, et de créer des pôles d'expertise que chacun n'aurait pas les moyens de constituer individuellement ;
- et un souci de valoriser au mieux la compétence spécifique de chacun des organismes en s'appuyant sur leur expérience accumulée et sur des relations de proximité permettant une connaissance fine des applications potentielles des innovations, des contacts personnalisés avec les chercheurs et le tissu des entreprises de sous-secteurs industriels et sur un capital de confiance réciproque créé avec des partenaires de longue date.

En tout état de cause, ce ne sera pas une institution nouvelle qui fera fonctionner le système, mais une vision commune, un engagement concret, la définition et le respect de règles volontairement acceptées.

Proposition Etudier la constitution d'un réseau de type ERANET et, le moment venu, la création d'un noyau plus structuré et plus pérenne de coordination et d'animation qui pourrait prendre la forme d'un Groupement Européen d'Intérêt Economique.

Les principes de fonctionnement

Un certain nombre de principes généraux d'organisation et de fonctionnement qui découlent des choix précédents devront trouver une traduction appropriée dans les accords qui seraient conclus :

- *le dispositif central serait le plus léger possible, en évitant au maximum les redondances par rapport à d'autres structures déjà existantes ayant fait la preuve de leur efficacité, ou susceptibles d'être renforcées pour pouvoir remplir les services attendus de la façon la plus économique. Toute nouvelle tâche qui lui serait dévolue serait passée au crible de l'appréciation de la plus-value qu'il pourrait fournir.*

- la montée en puissance devrait être empreinte d'un grand pragmatisme et tenir compte des contraintes objectives qui s'imposent aux organismes : les accords préexistants de recherche ou de licences, leur culture et leur expérience propres, les relations privilégiées qu'ils ont pu développer au fil du temps avec certains partenaires privés, etc. *L'objectif ne serait pas de modifier brutalement la réalité présente, mais de s'efforcer de rendre les restrictions injustifiées dans une perspective d'intérêt général moins prégnantes à l'avenir.*
- *le système ne représenterait pas, pour les organismes, un point de passage obligé et devrait faire la preuve de son utilité. Il serait évalué au bout d'un laps de temps à déterminer afin d'en tirer les conséquences appropriées.*
- *les organismes conserveraient la maîtrise de leur politique de valorisation et de relations industrielles et resteraient propriétaires de leurs brevets. Ils demeurerait responsables vis à vis des tiers de tout engagement concernant leur valeur ou leur défense.*

Les contacts européens

Parallèlement à l'examen du renforcement des coopérations entre les organismes initiateurs de cette étude, nous avons entrepris de sensibiliser à l'intérêt de cette démarche un certain nombre d'établissements de recherche européens ainsi que les instances de l'Union Européenne.

En sus d'un assez grand nombre de contacts bilatéraux, deux séminaires ont permis de présenter les initiatives américaines et françaises à un ensemble de représentants d'organismes européens de recherche agronomique ou de leurs administrations de tutelle. La première réunion s'est tenue en mai 2003 aux Pays-Bas sous l'égide d'Euragri, club qui regroupe des établissements publics de recherche (tels que l'Inra, l'université de Wageningen ou l'Inia espagnol), des ministères de la recherche (allemands, irlandais, norvégiens,...), et des agences de financement (le BBSRC britannique, le FORMAS suédois). La présentation a suscité un intérêt marqué et le comité directeur d'Euragri a confié à la partie française le soin d'animer pour son compte une réflexion élargie à l'échelle européenne suivant les orientations engagées au niveau national.

L'un des prolongements de la conférence Euragri a été l'organisation en janvier 2004, par la Direction Générale Recherche de la Commission européenne, d'un séminaire spécifique regroupant une trentaine de participants d'une dizaine de pays. La coordination des politiques des organismes publics et la mise en commun de moyens ont été encouragées. La Commission s'est déclarée disposée à utiliser les instruments à sa disposition pour soutenir les initiatives qui pourraient être prises par les organismes qu'elles avait conviés.

Les difficultés d'une approche commune

Les contacts avec d'autres institutions européennes font cependant apparaître deux types principaux de difficultés pratiques qui ne remettent pas en cause la pertinence

du projet, mais risquent d'entraîner une montée en puissance plus graduelle que dans le cas américain:

La diversité des pratiques

La première difficulté tient à l'hétérogénéité de la culture de relations entre la recherche publique et l'industrie dans les différents pays. Pour ne prendre que quelques exemples, le John Innes Institute en Grande Bretagne, qui est l'un des pôles d'excellence mondiaux en biotechnologie végétale, confie l'essentiel de sa valorisation à une firme privée (PBL) qui agit comme courtier en technologie fonctionnant *de facto* comme une société de capital risque Sa logique quasi-exclusive est la recherche de la plus grande rentabilité. Elle peut ainsi rentrer en conflit avec le souci de préserver l'accès le plus large aux progrès de la science en tant que bien public. Les Instituts Max Planck, pour leur part, tendent à conclure le plus tôt possible des accords d'exclusivité larges avec des entreprises afin de limiter au maximum leurs coûts de propriété intellectuelle.

Ces différences d'approche n'excluent nullement une convergence d'intérêts ou la conclusion d'accords ponctuels entre organismes européens, mais il est probable qu'un effort particulier devra être accompli au préalable pour convaincre nos partenaires de l'apport d'une réelle valeur ajoutée. Il existe cependant, dans chacun des pays, des universités ou des organismes qui seraient prêts à adhérer plus rapidement à la philosophie générale de notre proposition (les universités de Louvain ou de Gand pourraient ainsi jouer un rôle moteur en Belgique). Il ne faut pas escompter que tous les partenaires possibles soient disposés à s'engager simultanément au même degré dans une action collective. *Mais il n'y a pas de raison non plus de supposer que les réticences ou les contraintes exprimées soient d'une nature foncièrement différente de celles qui prévalent au sein des universités d'outre-Atlantique. Si l'analyse de la situation est exacte, les mêmes causes devraient peu ou prou conduire aux mêmes analyses, puis aux mêmes recommandations et engagements.*

Il est vraisemblable qu'un groupe d'institutions pionnières démarrerait ainsi seul l'aventure, pour en attirer progressivement d'autres en faisant la preuve de l'utilité de celle-ci. Il existait jusqu'à une date récente un autre frein à l'action collective dans certains pays, lié au régime de la dévolution de la propriété intellectuelle puisqu'elle était dans certains cas, comme en Allemagne, confiée prioritairement à l'inventeur et non à son employeur. Les pratiques se sont maintenant harmonisées et cet obstacle peut être maintenant considéré comme mineur.

La controverse sur l'utilisation des OGM

Les biotechnologies à caractère agronomique sont largement assimilées en Europe aux plantes génétiquement modifiées, incitant nombre de responsables d'établissements de recherche à estimer que la question de leurs applications n'est pas d'une actualité brûlante. Il nous semble cependant que le vif débat qui traverse nos sociétés ne devrait pas empêcher la prise de décisions raisonnées pour mieux préparer leur avenir.

Les biotechnologies ne se réduisent pas aux OGM, et il est acquis que des marchés importants vont se développer pour des produits qui ne posent aucun problème de dissémination dans l'environnement ou d'introduction dans la chaîne alimentaire. Il serait par ailleurs dangereux de raisonner l'avenir en fonction des contingences du moment. Les fortes réticences des opinions publiques ne signifient pas qu'elles ne seraient pas susceptibles de basculer rapidement si certains OGM d'un type nouveau pouvaient fournir la preuve de leur innocuité et de leur utilité sociale pour l'Europe ou les pays en développement.

Ce rapport n'est pas le lieu pour discuter des risques posés par les différents types d'OGM ni des conditions de leur acceptabilité sociale. Mais le débat en Europe sur l'utilisation des OGM est loin d'être clos. *L'application du principe de précaution devrait donc signifier qu'il faut se préparer à l'éventualité que, dans un futur plus ou moins lointain, certains types d'OGM soient l'objet d'évaluations risques/bénéfices qui ne leur soient pas défavorables et soient alors plus facilement acceptés par les opinions publiques.*

La mission des organismes publics de recherche est d'éclairer et de préparer un avenir qui demeure encore très largement ouvert. Il leur appartient de continuer à s'investir dans le champ des biotechnologies, pour participer à l'accroissement des connaissances sur le vivant, pour explorer les applications nouvelles auxquelles pourraient conduire les avancées du savoir, pour fournir aux décideurs publics et aux citoyens une expertise indépendante de celle des firmes, et pour préciser dans quelles conditions une innovation technique pourrait se traduire par un progrès économique et social. *L'enjeu d'une meilleure maîtrise de l'utilisation des résultats de la recherche publique, dans ce domaine controversé, est donc à la fois de faciliter son accès aux outils qui font progresser la connaissance, de construire sa propre compétence par des relations de coopération plus équilibrées avec les entreprises, et de lui permettre de pouvoir éventuellement conforter l'industrie européenne le moment venu.*

Perspectives de structuration européenne

Le constat des difficultés ne nous paraît donc pas devoir remettre en cause ni l'intérêt, ni l'actualité d'une action collective. Mais il amène sûrement à ne pas transposer de façon mécanique l'expérience américaine. Il conviendra en particulier de laisser, dans le champ des technologies concernées, une plus large part aux applications non OGM et d'apprécier de façon spécifique les priorités d'action.

Plusieurs initiatives déjà existantes au niveau intra-communautaire pourraient servir de points d'appui à l'initiation d'une réflexion et d'un engagement communs, tel le réseau ProTon²⁹ qui regroupe les responsables de nombreuses structures publiques de valorisation de la recherche dans les Etats membres.

<p>Proposition Rechercher les moyens de confier à ProTon la réalisation d'une enquête sur les besoins ressentis par ses membres et sur leur liberté d'action.</p>
--

²⁹ ProTon est un réseau européen de services de transfert de technologie dépendant d'organismes de recherche publics et d'universités, soutenu par la Commission européenne.

L'aménagement des règles de collaboration entre la recherche publique et les entreprises au sein du Programme Cadre est également à l'ordre du jour et un certain nombre de principes importants pourraient peut-être y être introduits.

Proposition S'appuyer sur le bureau commun de représentation des organismes à Bruxelles, le CLORA, pour essayer de faire aménager les règles de financement des projets du Programme Cadre afin de les rendre compatibles avec la philosophie du présent rapport.

L'initiation de la réflexion par les organismes français, et espérons le l'exemple qu'ils pourraient fournir, leur permettrait sans aucun doute de jouer un rôle important dans les orientations et le fonctionnement d'un tel projet.

Vers un espace public mondial de la propriété intellectuelle?

Dans la mesure où nos propositions sont inspirées par une philosophie proche de celle qui guide l'initiative américaine et où existe un désir d'intégrer dès que possible un projet purement français dans un ensemble européen, on peut s'interroger sur l'opportunité d'envisager dès à présent la création d'un espace public mondial de la propriété intellectuelle en biotechnologie à vocation agronomique. La notion de bien public, par définition, ignore autant les frontières des continents que celle des nations. Par exemple, les questions touchant à la sécurité alimentaire pour une population mondiale qui va croître de 3 Milliards d'habitants dans les pays en développement, à la préservation et à la valorisation des ressources génétiques, à l'adaptation aux conséquences du réchauffement climatique, au contrôle des maladies émergentes des plantes et des animaux sont des problèmes mondiaux qui appellent une mise en commun des connaissances et des techniques.

L'intégration des projets européens et américains, si tant est qu'elle s'avérait souhaitée de part et d'autre, serait vraisemblablement contre-productive pour deux raisons principales:

- la première est qu'il ne faut pas occulter que la recherche publique est aussi l'un des instruments au service d'une politique européenne de soutien aux biotechnologies dans un contexte de vive concurrence économique. Le renforcement de l'espace scientifique et économique européen est l'un des enjeux d'intérêt général ;
- la seconde est que les poids et les niveaux d'organisation différents des deux côtés de l'Atlantique seraient initialement très déséquilibrés et qu'il serait probablement difficile de faire prévaloir les intérêts particuliers ou les priorités spécifiques de l'Europe.

En revanche, *il est important de tirer parti de l'expérience américaine qui est riche d'enseignements, de coordonner les démarches autant que faire se peut, et de développer les synergies possibles qui seraient nombreuses :*

- des principes communs pourraient être dégagés sur des clauses critiques dans les rapports contractuels entre recherche publique et industrie privée :

l' exclusivité, les applications « humanitaires », l'utilisation des résultats à des fins de recherche. Des formulations standard pourraient être définies conjointement ;

- la définition de formats compatibles d'entrée des données faciliterait l'identification des regroupements de technologie plus vastes ;
- des technologies complémentaires développées des deux côtés de l'Atlantique pourraient être proposées conjointement à des entreprises pour leur offrir un accès à des applications plus complètes ;
- des informations utiles à la recherche de licenciés ou des références de négociation pourraient être échangées ;
- certains outils de traitement des données pourraient être partagés pour accroître leurs performances et contribuer à limiter les coûts de transaction. Les logiciels d'analyse de brevets en cours de développement par Fist pour le compte du Cnrs pourraient, par exemple, servir de monnaie d'échange pour l'accès aux logiciels utilisés par PIPRA.

Les promoteurs de PIPRA se sont montrés très ouverts à appuyer une initiative européenne parallèle à la leur. Ainsi, alors que la publicité donnée à leur projet a engendré un nombre important de demandes d'information, et une interrogation consécutive sur les modalités possibles d'adhésion directe d'organismes étrangers, ils ont aisément reconnu que l'acceptation de telles demandes en provenance d'établissements européens pourrait gêner l'émergence d'un dispositif propre à l'Europe et ont accepté sans difficulté de la différer.

Un autre partenaire majeur pour la coopération internationale a été identifié : le réseau de centres du Groupe Consultatif de la Recherche Agronomique Internationale qui a commencé depuis un petit nombre d'années à se préoccuper de la protection intellectuelle des résultats de ses travaux pour en préserver l'utilisation au service de ses missions d'aide au développement. Le poids du GCRAI dans l'innovation en biotechnologie n'est pas considérable. C'est toutefois un acteur essentiel dans le domaine connexe des ressources génétiques et le caractère éminemment symbolique de ses activités lui confère un pouvoir d'influence considérable sur les actions des entreprises dans les pays du Sud. Une convergence d'objectifs et de pratiques pourrait être atteinte sans grande difficulté, pour rechercher ensemble les moyens d'associer les pays concernés à la définition et à la généralisation de principes qui pourraient, en pratique, devenir des normes.

Chapitre 6 LA POURSUITE DE LA DEMARCHE

Les étapes

L'adhésion au plus haut niveau des institutions concernées sur les principes, des responsables des services responsables des relations industrielles sur les modalités, et de la communauté des chercheurs sur les finalités nous paraissent indispensables au succès de l'initiative proposée.

Deux logiques principales ont été identifiées comme sources d'un besoin de mutualisation :

- la recherche, par les institutions titulaires de brevets, d'outils et de modes de fonctionnement plus performants pour assurer une meilleure valorisation de leurs résultats ;
- et en second lieu une préoccupation de portée plus générale visant à préserver la place de la France, insérée dans l'espace européen, dans l'exploitation de nouvelles technologies.

Ces deux enjeux se rejoignent par l'analyse des causes des difficultés rencontrées et par le type de solutions qu'il est proposé de leur apporter. Elles diffèrent cependant par leur horizon temporel, par le niveau des décisions qu'elles impliquent, par le nombre des parties concernées, par la complexité des associations qu'elles supposent, par le degré de formalisation qu'elles entraînent, et donc *in fine* par la complexité des négociations qu'elles supposent.

La première démarche, objet du chapitre 4, ne représente initialement que la consolidation d'un processus déjà engagé de rapprochement des services spécialisés d'un petit nombre d'organismes sur une base purement fonctionnelle de traitement conjoint de grands dossiers. Elle peut se mettre en place graduellement, en agrégeant au fil du temps de nouvelles institutions. Des accords contractuels deviendront d'abord nécessaires pour définir les règles de partage et d'utilisation des informations et des licences, et préciser des délégations mutuelles de responsabilité exercées pour compte commun.

Les bénéfices d'une telle action seront vraisemblablement perceptibles à relativement court terme, ainsi que l'illustrent les exemples présentés au chapitre 3 . Si les premiers succès attirent autour des institutions fondatrices un nombre important d'autres établissements, français ou européens, ou si la nature des interrelations s'approfondit, un besoin de formalisation plus important se fera jour et la question de l'établissement d'une structure juridique devra alors être posée.

Les pouvoirs publics peuvent faciliter le processus en encourageant, au double plan national et européen, l'homogénéisation des pratiques de relations industrielles des organismes autour de principes communs.

Parallèlement à ces initiatives, le deuxième volet de la démarche proposée pourrait être engagé. S'il était poursuivi jusqu'à son terme, il comporterait un certain nombre de phases qui peuvent se recouvrir partiellement:

- l'approfondissement des concepts, engagé avec la conclusion du présent rapport d'étape;
- leur promotion auprès d'autres organismes de recherche ou universités européens importants qui pourraient servir de relais nationaux et conférer au groupe de travail, jusqu'à présent uniquement français, une dimension européenne;
- un soutien explicite des directions des organismes, des universités, et de leurs tutelles pour entériner, avec une certaine solennité, les finalités économiques et sociétales de l'accord recherché. Ceci constituerait l'équivalent de l'"agreement to agree" des institutions américaines, dont la publication dans le journal "Science" a véritablement constitué l'acte fondateur de PIPRA et assuré la transition entre le débat d'idées et la construction résolue du dispositif;
- la réalisation d'un petit nombre d'études permettant de mieux cerner le potentiel global de la recherche européenne et des organismes susceptibles de devenir partenaires d'une initiative européenne, afin de crédibiliser davantage la démarche, de mieux apprécier le réalisme de différentes hypothèses de travail, et de hiérarchiser les priorités;
- la conclusion d'un accord formel entre institutions partenaires sur la base d'une étude de faisabilité proposant un champ d'action précis, des principes directeurs, une structure juridique, des procédures de fonctionnement, un partage des responsabilités, un calendrier et des moyens;
- la désignation d'un organisme hôte, d'un comité de pilotage, et d'un petit secrétariat exécutif;
- la construction d'une base de données sur les brevets et les licences compatible avec le format utilisé par PIPRA;
- la fourniture progressive de services concrets aux institutions partenaires afin de valider la démarche et d'ajuster le dispositif.

Il s'agirait donc de construire de façon pragmatique, à partir de l'affirmation d'une volonté collective, un noyau dynamique et léger, porteur d'une forte légitimité pour explorer, proposer, négocier, expérimenter, démontrer, animer, et finalement gérer.

Un calendrier possible

La poursuite du rapprochement des services de valorisation des premiers organismes concernés ne requiert pas l'établissement d'un échéancier précis.

On pourrait, en revanche, envisager d'aborder la phase concrète de construction d'un dispositif européen dès l'officialisation d'un accord "politique" qui pourrait intervenir au dernier trimestre 2004 si le processus suggéré est avalisé par les ministres commanditaires de l'étude et les dirigeants des principaux organismes concernés.

La Direction Générale Recherche de la Commission Européenne s'est proposée pour co-organiser, avec le gouvernement français, une conférence internationale de lancement d'une initiative européenne si la demande lui en était faite. En s'appuyant sur l'expérience américaine, et dans l'hypothèse où les financements nécessaires au lancement des études préliminaires et aux réunions de concertation pourraient être mis en place sans trop tarder, on pourrait alors espérer un démarrage opérationnel du secrétariat exécutif environ un an plus tard.

Proposition Co-organiser avec la Commission Européenne une conférence internationale où seraient présentées les conclusions de cette étude et l'expérience de PIPRA, où seraient examinées des options pour l'action, et où des engagements de principe pourraient être solennellement affirmés.

Conclusion

Les biotechnologies représenteront probablement, avec un nombre restreint d'autres champs intégrateurs de la connaissance dont font partie les technologies de l'information et de la communication et les nanotechnologies, avec lesquelles les interférences sont nombreuses, un facteur majeur de transformation des sociétés et des économies du vingt et unième siècle. La hiérarchie des pays et des entreprises qui contribueront à les développer ne fait que s'esquisser. Les politiques publiques joueront dans ces domaines clés, par leurs différents leviers d'action (politiques de recherche, commandes publiques, attractivité économique, sociale et fiscale) un rôle déterminant.

Le secteur des biotechnologies à vocation agricole présente des caractéristiques qui justifient une approche et une pratique spécifiques et volontaristes des relations entre la recherche publique et le secteur privé. Davantage encore que dans le secteur de la santé humaine, il est crucial, de renforcer les effets d'entraînement que peuvent avoir les travaux conduits dans les organismes publics et les universités sur le monde économique.

Les enjeux sont multiples : mieux valoriser les résultats obtenus sous forme de technologies génériques et de produits nouveaux, favoriser la vitalité et la régénération continue des réseaux d'innovation pour permettre l'apparition de nouveaux acteurs en abaissant les barrières à l'entrée du secteur, préserver la capacité de la recherche publique à se situer à la pointe de l'avancée des connaissances, mieux maîtriser les conditions d'utilisation et de déploiement des technologies porteuses de progrès au service de l'intérêt général, pour les pays du Nord comme du Sud.

L'une des justifications premières d'une action collective dédiée à la propriété intellectuelle est de constituer un ensemble public susceptible de détenir, collectivement, une force de négociation assise sur des droits suffisamment larges et cohérents pour que ses participants puissent participer pleinement aux avancées de la science et promouvoir des applications socialement utiles, le plus souvent en coopération avec les autres acteurs importants, privés comme publics, du système.

Le seul potentiel hexagonal ne permet pas d'espérer rééquilibrer de façon significative les rapports de force actuels. Un tel projet doit donc être conçu d'emblée au service d'une perspective et d'une ambition européennes, en fédérant au fur et à mesure les partenaires qui se déclareront favorables et motivés par le défi collectif qu'il représente.

La logique de bien public qui pousse les universités américaines à s'unir, même si elles n'en ont pas toutes la même conception, les incite à appuyer et soutenir avec pragmatisme une démarche européenne fondée sur les mêmes valeurs, sans chercher à la vassaliser. Le renforcement des solidarités continentales européennes pourrait s'effectuer simultanément à la concrétisation de l'initiative américaine. Ce parallélisme permettrait l'affirmation de logiques et d'objectifs différenciés, intégrant des approches spécifiques concernant les organismes génétiquement modifiés par exemple. Il favoriserait aussi la diffusion de principes fondateurs génériques qui pourraient devenir des normes internationales, l'élaboration conjointe d'outils de

transfert et de développement, l'accès de la majorité de la recherche publique mondiale aux innovations développées par les uns et par les autres. Le noyau central du dispositif devrait consister en un système de collecte et de traitement de l'information sur les brevets, les licences, et les savoir-faire non protégés. Il devrait être conçu d'emblée pour pouvoir s'étoffer progressivement et faciliter les échanges avec des structures homologues, en premier lieu PIPRA.

Les biotechnologies à vocation agronomique serviraient alors de domaine d'expérimentation, et peut-être de référence, à d'autres actions collectives qui pourraient être envisagées au bénéfice de secteurs industriels différents.

Un tel mécanisme de mutualisation n'apportera pas de solutions à des problèmes connexes, qu'il s'agisse du coût de la propriété intellectuelle, de la lourdeur des réglementations, des protections abusives, de la domination des oligopoles, ou des réticences indifférenciées et généralisées de l'opinion publique envers toute forme d'organisme génétiquement modifié dans les domaines de l'agriculture et de l'alimentation.

Il existe néanmoins un risque majeur que l'Europe continue à éparpiller ses moyens pendant que les Etats Unis, qui sont à la fois notre principal partenaire et notre principal concurrent, mettent en synergie leurs propres forces au service d'objectifs que nous pourrions largement partager mais qui nous demeureraient inaccessibles. Si une gestion concertée ne représente sûrement pas une condition suffisante pour que la France, et l'Europe, puissent jouer un rôle à la mesure de leurs ambitions et de leur potentiel dans ce secteur stratégique, nous avons la conviction qu'elle est néanmoins nécessaire et que le temps perdu se rattrape difficilement.

L'initiation d'un tel processus n'est pas nécessairement très onéreuse pour les participants si les coûts en sont partagés. Les moyens mobilisés seront largement justifiés par l'atteinte d'une partie des objectifs espérés. Les bénéfices escomptés de l'initiative proposée sont suffisamment diversifiés pour justifier l'établissement de priorités. Celles-ci résulteront naturellement du consensus que pourront atteindre les institutions et les pays qui décideront d'aller ensemble de l'avant. Leur identité, comme leurs motivations sont encore inconnues. L'essentiel n'est donc pas aujourd'hui de proposer des solutions abouties, mais d'enclencher un processus et de baliser un itinéraire, car "c'est en marchant que se construit le chemin."

Rien ne se déclencherait cependant sans un catalyseur que ce rapport appelle de ses vœux : une volonté nationale et européenne clairement affirmée au plus haut niveau des institutions de recherche et de leurs tutelles.

LISTE DES ANNEXES

- I. Composition du groupe de travail
- II. Exemples de grappes technologiques tirés de l'analyse du portefeuille de brevets
- III. L'engagement des Institutions de recherche publiques américaines (*Science*)
- IV. Liste des membres fondateurs de PIPRA
- V. Déclaration de la Fondation Rockefeller
- VI. Calendrier de travail
- VII. Liste des contacts
- VIII. Références bibliographiques

I. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Cirad

Delphine Marie-Vivien Juriste
Véronique Vissac-Charles Déléguée à la valorisation
Alain Weil Délégué scientifique pour les biotechnologies

Cnrs

Dominique Dalmas Directrice juridique
Daniel Tinet Directeur Scientifique Adjoint du Département des Sciences de la Vie

Ifremer

Marie-Christine Huau Directrice de la valorisation

Inra

Gilles Bariteau Chef du service juridique
Gérard Jacquin Directeur de l'Innovation et des systèmes d'information
Pierre-Benoît Joly Directeur de recherche
Philippe Lénée Directeur Général d'Inra Transfert
Magali Pla Juriste
Bernard Teyssendier de la Serve Chef de Département Adjoint
Michel Trometter Chargé de recherche

Ird

Marianne Berthod-Wurmser Directrice du département expertise et Valorisation
Marie-Thérèse Jarry Chargée de mission valorisation

Rédacteurs de l'annexe II

Patrick Cornille (Fist) : le bombyx
Pascale Barbier (Inra) et Magali Pla (Inra) : le baculovirus
Yves Roger-Machart (Inra) : la glande mammaire
Florence Haimet (Inra) et Gwendoline Courboin (Inra Transfert) : la levure

II. EXEMPLES DE GRAPPES TECHNOLOGIQUES TIRES DE L'ANALYSE DU PORTEFEUILLE DE BREVETS

II.1 L'exploitation d'un système de production de protéines d'intérêt dans le fil de soie du ver à soie

Depuis de longues années, l'équipe du Dr Pierre Couble (Centre de génétique moléculaire et cellulaire, UMR 5534 du Cnrs et de l'Université Claude Bernard de Lyon) associée à l'équipe du Dr Gérard Chavancy (Unité Nationale Séricicole de Lyon- Inra) ont uni leur efforts pour progresser sur la génétique du ver à soie (*Bombyx mori*) et développer des applications biotechnologiques sur cet organisme singulier, à la fois insecte domestiqué, modèle biologique de laboratoire et source de développement économique dans de nombreux pays.

Les travaux conduits par ces deux équipes sur le fonctionnement de la glande séricigène, l'organe qui produit la soie ont montré que l'expression des cinq gènes codant les constituants de la soie - présents chacun à un seul exemplaire dans le génome - aboutit à l'exportation de quantités massives de protéines dans le fil de soie. Ainsi, une seule chenille synthétise et secrète l'équivalent de 200 milligrammes de fibroïne (poids sec), le composant majeur de la soie. L'étude des mécanismes biologiques liés à cette production massive fait apparaître ; 1) une capacité unique des cellules séricigènes à amplifier l'ensemble du génome par endomitoses, aboutissant à un véritable gigantisme cellulaire ; 2) une organisation des promoteurs des gènes de la soie permettant un taux de transcription record, et 3) un appareil de traduction proportionné.

En 2000, après quelque dix ans de mise au point, ces deux équipes alliées à des collègues japonais et américains publiaient un protocole de transformation génétique de *Bombyx mori* (Tamura *et al.*, *Nature Biotechnology*, 2000, 18, p 81). La méthode exploite les propriétés d'un transposon, l'élément *piggyBac*, pour véhiculer des gènes étrangers et les insérer dans les chromosomes. Cette méthode s'est révélée être efficace (les taux de transformation peuvent atteindre 5 à 10 %), et très fiable (l'insertion des transgènes se réalise sans réplication de l'ADN et sans modifications de l'expression ou de la structure des transgènes au cours des générations).

La connaissance fondamentale de la glande séricigène et la possibilité de transformer génétiquement le ver à soie permet d'envisager de multiples applications biotechnologiques.

Propriété Intellectuelle

Une demande de brevet français (BF0303137) a été déposée le 13 mars 2003 intitulé « *Acide nucléique dirigeant l'expression d'un polypeptide d'intérêt dans les glandes séricigènes postérieures d'un lépidoptère, et ses applications* » au nom conjoint du Cnrs, de l'Inra et de l'Université Claude Bernard Lyon 1. Une demande de protection internationale via le dépôt d'une demande d'un PCT a été réalisée le 12 mars 2004. Ces demandes de brevet protègent un vecteur d'intégration recombinant comprenant une cassette d'expression particulière permettant de transformer une cellule hôte afin de produire des protéines d'intérêt dans les cellules des glandes séricigènes postérieures de *Bombyx mori*.

Le vecteur d'intégration recombinant utilisé pour illustrer ce brevet a été déposé le 20 février 2003 à la CNCM (Collection Nationale de Culture des Microorganismes) sous le numéro I-2975. Ce vecteur est dérivé du transposon *piggyBac* issu de *Trichopulsia*.

Le rapport de recherche préliminaire de l'INPI du 27 novembre 2003 ne fait apparaître aucun document pertinent qui pourrait remettre en cause les demandes de brevets telles que déposées.

Liberté d'exploitation

La méthode actuelle développée et protégée par les demandes de brevets pour transformer le ver à soie est centrée sur l'utilisation du transposon *piggyBac*. Une recherche dans les bases de brevets internationaux a permis de mettre en évidence quatre familles de brevets protégeant le transposon *piggyBac* et ses utilisations dans la transformation des insectes.

Un brevet princeps a été déposé en 1997 par l'USDA et l'University of Florida (US 6,218,185). De ce brevet princeps découlent trois autres brevets :

- US 6,518,481 déposé le 12 août 1999 par la société Exelisis
- WO01/45537 déposé le 19 août 1999 par le United States of America (Secretary of Agriculture)
- US 6,518,064 déposé le 29 août 2000 par l'University of California

Une analyse rapide des revendications de ces brevets semble montrer que l'utilisation du transposon *piggyBac* pour transformer des cellules et des insectes est déjà protégée. Cependant, une analyse plus fine devra être entreprise pour déterminer précisément le degré de dépendance du brevet Inra-Cnrs par rapport à ces brevets. Il est à noter cependant, et de façon fort surprenante, que ces familles de brevets ne protègent l'utilisation commerciale du transposon *piggyBac* que sur les territoires américain et australien car aucun de ces brevets n'a été maintenu ou étendu en Europe.

Après une recherche dans le portefeuille de brevet du Cnrs, nous avons pu mettre en évidence une demande de brevet français (FR 03/00905) déposée le 28 janvier 2003 intitulée « Transposases d'éléments génétiques mobiles mariner mutantes, non phosphorylables et hyperactives » au nom du Cnrs et de l'université de Tours. Cette technologie développée par le Dr Yves Bigot (FRE Cnrs2535-LEPG- Tours) a été étendue internationalement par voie PCT le 23 janvier 2004. L'utilisation de ces nouvelles transposases pourrait être une alternative à l'utilisation du transposon *piggyBac* dans la mise en œuvre de la technologie protégée par la demande de brevet français (BF0303137).

Applications industrielles

1) Amélioration de la sériciculture

Si la sériciculture a déserté les pays occidentaux (Japon, Italie, France), elle se développe de manière continue en Inde, en Chine, au Brésil et en Russie où elle représente une ressource économique de premier plan. Un problème majeur posé par la pratique séricicole en conditions sub-tropicales est l'infection récurrente des élevages par des pathogènes. Ainsi, en Inde, le baculovirus est responsable de plus de 50% des pertes subies. Les équipes de recherche développent actuellement des stratégies d'éradication de ce virus en greffant dans les chromosomes des vers à soie des gènes capables d'induire une tolérance ou une résistance à ce pathogène. La méthode employée consiste à inhiber des fonctions codées par le génome viral. Cette méthode a été validée sur des cellules en culture ; elle est testée actuellement sur des lignées transgéniques.

2) Production de protéines d'intérêt : la glande séricigène comme bioréacteur

Le principe est d'exploiter le potentiel protéo-synthétique exceptionnel des cellules de la glande séricigène pour la production de protéines étrangères. Ceci implique d'insérer des transgènes munis de promoteurs capables d'induire l'expression intense et ciblée des polypeptides étrangers

La production de protéines d'intérêt se décline en trois applications distinctes :

A) La production de protéines recombinantes

Le besoin en protéines recombinantes complexes pour des utilisations en diagnostic ou thérapie va croissant. Pour tenter de les couvrir, un grand nombre de systèmes de production biotechnologique ont été développés ou sont en cours d'expérimentation ou de validation (bactérien, levures, champignons filamenteux, cellules de vertébrés, plantes ou mammifères transgéniques, etc.). Ces différents systèmes présentent des propriétés différentes qui, dans une certaine mesure, permettent de les sélectionner en fonction de la protéine cible recherchée.

Dans ce contexte, le Dr Couble et le Dr Chavancy valident le modèle du ver à soie avec des protéines thérapeutiques connues comme l'interleukine 2, un antigène tumoral (NY-ESO-1) et un facteur de croissance (TGF).

Au delà de cette validation, le Cnrs et l'Inra, seuls ou en copropriété, possèdent des titres de propriété intellectuelle sur des protéines ou polypeptides d'intérêt qui, même s'ils ne sont pas encore validés au plan thérapeutique, pourraient constituer une « grappe technologique » d'intérêt pour une valorisation industrielle en association avec ce mode de production :

Domaine de la neurologie

- Brevet américain (US6,548,475) déposé le 12 juin 1996 intitulée « Use of KAL protein and treatment with the KAL protein in treatment of retinal, renal, neuronal and neural injury » au nom du Cnrs et de l'Institut Pasteur. Cette demande a été étendue par voie PCT (WO98/24989) en Europe, au Canada, au Japon et en Australie

Domaine phytosanitaire

- Demande de brevet français (FR94/09235) déposée le 26 juillet 1994 intitulée « Thio-redoxines h de blé tendre et de blé dur et protéine présentant des similitudes, fragments d'ADN codant pour ces protéines et procédés d'obtention » au nom de l'Inra. Cette demande a été étendue par voie PCT (WO96/03505) en Europe et en Australie

- Demande de brevet malaisien (MY2001PI0005098) déposée le 6 novembre 2001 intitulée « nouvelle protéine de la famille des défensines » au nom du Cirad et de la Malaysian Palm Oil Board. Cette demande a été étendue internationalement par voie PCT (WO03/04297) le 5 novembre 2002.

- Demande de brevet français (FR02/04798) déposée le 17 avril 2002 intitulée « Protéines insecticides de *Photographus Luminescens* » au nom de l'Inra, du Cnrs et de l'Institut Pasteur. Cette demande a été étendue internationalement par voie PCT (WO03/087377) le 16 avril 2003.

Domaine vétérinaire

- Demande de brevet français (FR01/106449) déposée le 9 août 2001 intitulée « vaccin anti coronavirus » au nom de l'Inra, Virbac et de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons Alfort. Cette demande a été étendue internationalement par voie PCT (WO03/013599) le 8 août 2002

Domaine de l'enzymologie

- Demande de brevet français (FR00/05317) déposée le 26 avril 2000 intitulée « Nouvelle glycosidase I de plante et son application à la production de protéines recombinantes à glycosylation » au nom de l'Inra et du Cnrs. Cette demande a été étendue par voie PCT (WO01/81591) en Europe, au Canada et en Australie

B) L'application à la production de biomatériaux innovants ou « soies bioactives »

L'objectif ici sera de produire des biomatériaux nouveaux combinant les propriétés mécaniques du fil de soie et les propriétés biologiques apportées par les polypeptides d'intérêt, greffés de manière covalente sur la fibroïne, le composant majeur de la soie. En effet, il est tout à fait possible de faire produire des dimères fibroïne-H/protéine d'intérêt en pratiquant la transgénèse sur des mutants de *Bombyx* chez lesquels la fibroïne est synthétisée mais non sécrétée, en restaurant la sécrétion par l'apport d'un transgène. Cette procédure, développée aussi par une équipe japonaise de Tsukuba, a été pleinement validée. Dans ces conditions, le ver à soie exporte des quantités équimoléculaires de fibroïne-H et de la protéine d'intérêt.

L'application de tels biomatériaux est multiple et concerne, entre autres, les domaines suivants :

Les pansements intelligents

Il s'agit ici de greffer des peptides antibactériens ou antifongiques ou des facteurs immunostimulants sur la soie pour aider la cicatrisation des plaies.

Cette technologie pourrait permettre de valoriser des demandes de brevets, issus principalement du portefeuille de brevets du Cnrs, suivantes :

- demande de brevet français (FR 97/09214) déposée le 21 juillet 1999 intitulée « peptides antimicrobiens de crustacés » au nom du Cnrs et de l'Ifremer. Cette demande a été étendue par voie PCT (WO99/0527) en Europe et aux USA.

- demande de brevet français (FR 99/08858) déposée le 8 juillet 1999 intitulée « peptides antimicrobiens de mollusques » au nom du Cnrs et de l'Ifremer. Cette demande a été étendue par voie PCT (WO01/04294) en Europe, aux USA, au Japon et au Canada.

- demande de brevet français (FR 02/05704) déposée le 7 mai 2002 intitulée « Nouveaux peptides cycliques, leur utilisation comme agents anti-microbiens » au nom du Cnrs. Cette demande a été étendue internationalement par voie PCT (WO03/095482) le 5 mai 2003.

- demande de brevet français (FR 02/08207) déposée le 1 juillet 2002 intitulée « Peptides ayant des propriétés antimicrobiennes et les compositions les contenant notamment pour la conservation des aliments » au nom du Cnrs. Cette demande a été étendue internationalement par voie PCT (WO2004003006) le 1 juillet 2003.

- demande de brevet français (FR 03/02714) déposée le 5 mars 2003 intitulée « Peptide antimicrobien (papillosine), gène codant ledit peptide, vecteur, organisme transformé et composition le contenant » au nom du Cnrs et de l'Université de Perpignan. Cette demande a été étendue internationalement par voie PCT le 5 mars 2004.

- demande de brevet français (FR 03/02715) déposée le 5 mars 2003 intitulée « Peptide antimicrobien (halocytine), gène codant ledit peptide, vecteur, organisme transformé et composition le contenant » au nom du Cnrs et de l'Université de Perpignan. Cette demande a été étendue internationalement par voie PCT le 5 mars 2004.

La régénération tissulaire

La construction de matériaux biomimétiques stimulant l'adhésion, la prolifération ou la migration de progéniteurs tissulaires (peau, os, tendons) suscite de nombreuses recherches. La greffe chimique de protéines recombinantes (facteurs de croissance, peptides d'adhésion, etc.) sur des supports divers, biologiques ou synthétiques, a montré l'intérêt potentiel de tels matériaux composites pour éliciter des réponses cellulaires appropriées. La limite d'utilisation de ces matériaux tient à la nature et aux propriétés du composant solide (immunogénicité, biocompatibilité, dégradabilité, déformation mécanique) et à l'efficacité de l'étape de greffe des protéines recombinantes (par condensation).

L'alternative « *Bombyx* » pour cette application repose sur la démonstration que des soies bioactives peuvent être élaborées par des vers à soie transgéniques, mais aussi sur les caractéristiques de la fibroïne, peu ou pas immunogène et de

dégradation lente lorsqu'on l'utilise comme fil de suture en chirurgie, ce qui devrait permettre une substitution progressive de la soie bioactive par les tissus endogènes.

C) La production de fibres textiles nouvelles

Certains insectes (araignées ou lépidoptères notamment) produisent des fibres dont les performances mécaniques dépassent celles des meilleures fibres synthétiques comme le kevlar. L'engouement croissant pour ces matériaux naturels a stimulé le développement de diverses procédures pour produire les protéines constitutives de ces fibres par voie biotechnologique, y compris dans les glandes mammaires de chèvres transgéniques (société *Nexia*). Néanmoins, aucune des approches entreprises ne s'est révélée satisfaisante, car on ne peut reproduire dans ces systèmes hétérologues l'édifice moléculaire caractéristique de la fibre naturelle.

Le recours au ver à soie transgénique pour la fabrication de soies exogènes est parfaitement justifié. Trois approches sont à considérer :

- la production d'une protéine fibreuse surnuméraire, en mélange avec les protéines de la soie endogène ;
- la production de protéines fibreuses dans un contexte génétique où la fibroïne endogène n'est pas produite ;
- la production de nouvelles fibres selon la procédure décrite pour les soies bioactives, c'est-à-dire de soie mixte fibroïne-H/protéine exogène.

Il apparaît que la dernière stratégie est la plus prometteuse, car elle permet un contrôle très fin de la molarité relative du constituant étranger. Le Dr Couble et le Dr Chavancy envisagent de faire produire par le ver à soie une fibre d'araignée (spidroïne) pour valider cette approche et permettre de produire cette fibre d'un réel intérêt industriel, ainsi qu'en témoignent les nombreux brevets internationaux déposés sur les séquences et/ou les systèmes de production de cette fibre (plus d'une vingtaine).

Dans cette application de production de fibres textiles nouvelles, le Cnrs possède des technologies complémentaires qui permettent, sur divers types de fibres (textiles ou céramiques...), le greffage de :

- capsules d'intérêt. Ces technologies, actuellement en cours de protection au Cnrs, sont principalement réalisées par le Dr Yves Frere et le Dr Louis Danicher (UPR22 - Institut Charles Sadron, Strasbourg) ;
- nanotubes de carbone. Les travaux du Dr Jimbo Bai (UMR8579 - Laboratoire de mécanique des sols, structures et matériaux – Chatenay Malabry) ont été protégés par une demande de brevet français déposée en janvier 2004.

II.2 Le système baculovirus - cellules d'insectes d'expression de protéines

L'Unité Mixte de Recherche (Inra- Cnrs- Université de Montpellier 2) de St Christol - lès - Alès a mis au point et constamment apporté des perfectionnements à ce système d'expression depuis les années 1980.

La technologie consiste à introduire, à un site unique d'un vecteur recombinant, un gène d'intérêt sous un promoteur tardif fort d'un baculovirus (virus de polyédrose nucléaire d'insectes), puis de mettre à profit la recombinaison homologue pour replacer le fragment portant l'ensemble gène d'intérêt + promoteur dans l'ADN génomique du baculovirus, pour enfin infecter des cellules d'insectes en culture. La production des protéines recombinantes se fait donc en fermenteur, suivie d'une étape de purification.

Propriété Industrielle

La technologie développée à St Christol par G Devauchelle, M Cerutti et leurs collègues a été protégée dans ses divers aspects par les brevets suivants, déposés aux noms du Cnrs et de l'Inra. Les brevets de base FR88-07207 et FR90-09143 (identifiés ici par leur N° de dépôt français) protègent les vecteurs et la méthode d'expression sous promoteurs tardifs (ces promoteurs exprimant normalement les protéines polyédrique et P10). Ces brevets ont été très largement étendus (EP, USA, CA, NZ, JP, AU) et tous délivrés.

Ont également été protégés, des perfectionnements du système portant sur :

- un transactivateur de l'expression du gène d'intérêt (1995, abandonné) ;
- un élément de construction favorisant la sécrétion dans le milieu de culture (1995, abandonné) ;
- un procédé d'obtention de cellules d'insectes cultivables à 37°C, c'est à dire à une température plus élevée qui améliore l'activité de certaines protéines d'origine mammifère ou humaine, via une modulation de leur repliement en structure tertiaire. (1999, maintenu en France).

Est en cours de dépôt : un système permettant d'introduire des modifications post-traductionnelles des protéines produites (glycosylation de type humain).

Enfin, des applications particulières ont également fait l'objet de demandes de brevet :

- système et vecteurs d'expression de chaînes lourdes et légères d'anticorps (dit « baculoMab »,déposé en France sous le N° FR94-01015, étendu aux USA, Canada et délivré en Europe) ;
- procédé de production de particules pseudovirales du VHC (2000, France) ;
- procédé de production de récepteurs à 7 domaines transmembranaires (2002, France) ;
- anticorps anti-CD4 (2002 , USA,...)

Les applications industrielles

Les applications majeures en termes de marché concernent clairement le domaine des protéines thérapeutiques à usage médical ou vétérinaire : anticorps monoclonaux, hormones, antigènes pour la vaccinologie... (un atout est l'agrément FDA des cellules d'insecte Sf9 pour la production de lots destinés à des essais

cliniques). Mais tout type de protéine est a priori susceptible d'être produit avec ce système : des kits sont d'ailleurs disponibles sur le marché pour réaliser des constructions, qui sont très utilisés pour la production de petits lots de protéines à usage de R&D interne.

La production à grande échelle de protéines actives n'est cependant pas une opération facile, ainsi qu'en témoignent les nombreuses collaborations de l'unité avec des partenaires académiques ou industriels. Les brevets de base (1988, 1990) et « baculoMab » font l'objet de licences non exclusives.

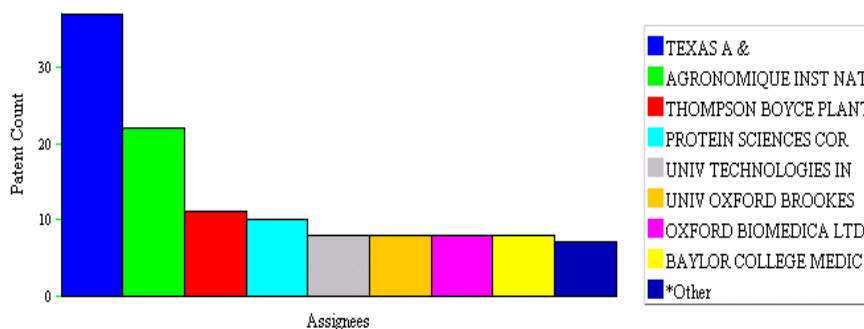
Les brevets concurrents et complémentaires

La technologie d'expression grâce au système baculovirus comprend plusieurs étapes:

- la souche de cellule d'insecte et/ou le procédé de culture de cette souche ;
- le baculovirus recombinant (constructions de base du système d'expression) ;
- le gène d'intérêt et/ou la protéine exprimée ;
- le procédé d'infection (in vitro, in vivo) ;
- le procédé d'extraction et de purification de la protéine ;
- le procédé de purification de la protéine ;

chaque étape étant susceptible d'être protégée par un brevet.

Plus de 500 entrées ressortent d'une recherche dans les bases de données spécialisées sur les mots-clé « baculovirus » AND « expression ». Les meilleurs scores en termes de nombre de demandes de brevets déposés sont détenus par Texas A&M et par l'Inra et le Cnrs conjointement (voir figure ci-dessous)



Les brevets « maîtres » (ou génériques) portant sur les baculovirus recombinants sont détenus d'une part par Texas A&M, par l'ensemble Inra-Cnrs d'autre part.

D'autres brevets portent sur des perfectionnements, qui peuvent être intéressants pour améliorer le rendement en protéines produites ou la rentabilité, par ex. :

- ◆ US5728580- « methods and culture media for inducing single cell suspension in insect cell line ».Déposée le 17 mars 1998 au nom de Cornell Research Foundation. Pas d'extension
- ◆ US6379958- « selected insect cell line clones providing increased yield of baculovirus ». Déposée le 30 avril 2002 au nom de « The United States of

America as represented by the secretary of agriculture Washington district of Columbia 20231 ».

- ◆ WO9001556 – « in vivo infection of live insects with recombinant baculovirus ». Déposée le 22 février 1990 au nom de Mount Sinai School of Medicine of the city University of New York. Extension en Australie.

Le système d'expression :

- ◆ US5194376-« baculovirus expression system capable of producing foreign gene proteins at high levels ». Déposée le 16 mars 1993 au nom de University of Ottawa (CA). La demande a été étendue par voie PCT en Australie, Canada et Grande-Bretagne.
- ◆ WO9400585 – « recombinant baculovirus containing insect cellular promotor ». Déposée le 06 janvier 1994 au nom de University Technologies International Inc (US). La demande PCT a été étendue en Europe.
- ◆ US5750383 – « baculovirus cloning system ». Déposée le 12 mai 1998 au nom de Boyce Thompson Institut for Plant Research (US). Pas d'extension.
- ◆ US5965393-« method for enhancing foreign gene expression in baculovirus ». Déposée le 12 décembre 1999 au nom de National Institut of Immunology (INDIA). Pas d'extension.

De nombreuses applications particulières (production de protéines d'intérêt) ont également fait l'objet de demandes de brevets, ce qui témoigne d'une part de l'intérêt suscité par la technologie et d'autre part de l'importance de s'investir dans la valorisation efficace et performante de la technologie protégée par les instituts publics.

Le portefeuille de brevets Cnrs-Inra de base décrit ci-dessus est donc en concurrence avec le portefeuille détenu par l'Université du Texas A&M. Les brevets de base ont été déposés à peu près en même temps ; la même démarche de protéger les divers perfectionnements visant à lever des verrous (tels que : modifications post-traductionnelles des protéines...) a été poursuivie par les deux établissements.

Dans les deux cas, les demandes ont été accordées par les offices OEB et USPTO, ce qui induit un certain manque de visibilité sur les droits correspondants et la liberté d'exploitation des brevets respectivement détenus par Cnrs/Inra et Texas A&M.

Une étude succincte de liberté d'exploitation des familles de brevets découlant de FR88-07207 et FR90-09156 par rapport aux brevets Texas A&M a été réalisée par Inra- transfert, dont la principale conclusion est la suivante: le système revendiqué dans les familles (EP, USA, CA) de brevets Inra-Cnrs peut être exploité librement en Europe, à condition que le gène d'intérêt soit placé sous contrôle du promoteur p10 (le promoteur de la polyédriine étant de préférence inactivé), alors qu'aux Etats-Unis et au Canada, il y a dépendance par rapport aux brevets de l'Université du Texas.

En conclusion, on peut souligner que l'enchevêtrement des droits découlant des nombreux brevets protégeant la technologie d'expression de protéines dans ce système complique la négociation avec des licenciés potentiels (ou des contrefacteurs !). Dans un tel cas, un rapprochement en vue d'une entente avec un établissement titulaire de brevets concurrents contribuerait sans doute à améliorer la

position des titulaires académiques de ces droits pour valoriser la technologie brevetée par concession de licences à des tiers dans de bonnes conditions de sécurité juridique.

Par ailleurs, le portefeuille Cnrs-Inra permet indéniablement de garder une marge de manœuvre en Europe et de garantir des droits d'exploitation de la technologie (sans ces brevets, le créneau serait complètement occupé par Texas A&M).

II.3 Production de protéines recombinantes par des mammifères Les relations de l'Inra avec la Société Bioprotein Technologies

En février 1999, était signé un premier contrat entre l'Inra et Bioprotein Technologies, qui établissait pour 3 ans des relations de partenariat avec cette société nouvellement créée par de jeunes entrepreneurs.

Ce premier contrat mettait à disposition de la société des locaux sur le Centre Inra de Jouy en Josas pour lui permettre de démarrer ses activités, avec accès aux installations expérimentales du Centre. Il permettait de former son personnel dans les laboratoires de l'Institut, et lui accordait une licence sur le brevet « Promoteur WAP de lapin » pour produire des protéines recombinantes dans le lait de mammifères, pour des applications en médecine humaine ou vétérinaire. Enfin, il permettait l'aménagement d'une animalerie propre à la société sur un autre centre de l'Inra,

Jusque là, l'Inra n'avait pas trouvé en France d'entreprises intéressées par ses savoir-faire en matière de production de protéines recombinantes par des animaux, alors que l'Institut avait pris un brevet sur ce thème dès 1991 (N°BF : 91 07179, et N°OEB : 92 401635.5) : « Procédé de préparation d'une protéine d'intérêt dans le lait d'un animal transgénique, produit obtenu et cellule eucaryote utilisée », aussi appelé brevet « promoteur WAP de lapin », sur la base du travail de L.M. Houdebine au Centre Inra de Jouy en Josas. Ce dernier avait plusieurs fois obtenu des lapins exprimant dans leur lait de telles protéines recombinantes dans les années précédentes. De son côté, le Roslin Institute d'Edimbourg avait suscité dès 1987 la création de « PPL Therapeutics », une société créée sur des objectifs similaires sur la base d'un brevet un peu antérieur à celui de l'Inra et concernant l'utilisation du promoteur du gène de la bêta-lactoglobuline du lait de brebis. Aux USA, plusieurs sociétés existaient également déjà sur ce type de projet.

Par la suite, différents nouveaux contrats sont venus prendre le relais et compléter le premier :

- en janvier 2001, la licence du brevet « Promoteur WAP de lapin » à la société a été confirmée par contrat avec ATI (Inra Transfert), la filiale de valorisation de l'Inra en charge de tous les contrats de licence de l'Institut.
- par ailleurs, un brevet sur une construction génétique était déposé par l'Inra en 2000 : « Position-independent and tissue-specific expression of a transgene in milk of transgenic animals » (N°OEB :00 403658.8), à partir des résultats de L.M. Houdebine sur un BAC porcin permettant d'améliorer les constructions génétiques incluant le gène à transférer, pour une meilleure expression finale du transgène dans le lait. La rédaction du contrat de licence de ce brevet à la société est en cours.

Le clonage chez le lapin

Un premier contrat de recherche a été signé avec la société pour 3 ans (2001-2004), concernant le clonage somatique chez le lapin. L'Unité de biologie du développement et de la reproduction de l'Inra à Jouy en Josas dirigée par J.P. Renard avait acquis un important savoir-faire en matière de clonage chez les bovins : clonage embryonnaire d'abord (par dissociation des cellules d'un jeune embryon), puis clonage somatique (par introduction dans un ovule énucléé d'un « noyau », cellule somatique issue d'un autre individu) ; elle avait obtenu la naissance du veau Marguerite un an après celle de la brebis Dolly en 1997 au Roslin Institute à Edimbourg, par une voie biologique différente, et cette technique avait été brevetée en 1999 (brevet N° 99 12287) : « Méthode de reconstitution d'un embryon de mammifère non humain avec des cellules différenciées fœtales et adultes ». Ce savoir-faire peut venir utilement compléter le précédent, en permettant de combiner le clonage somatique avec la modification génétique par transfection des cellules utilisées comme source de noyaux pour le clonage. Dans le cadre de ce contrat, un brevet (N° FR 02 00268) a été déposé en 2002 par l'Inra : « Procédé de clonage nucléaire chez le lapin, et utilisations. Il devrait être licencié à Bioprotein Technologies si la société confirme son intérêt, comme stipulé dans le contrat de recherche.

Le clonage chez la chèvre

La chèvre apparaît pouvoir être un modèle animal capable de donner des quantités de lait importantes, et donc une production de protéines recombinantes bien supérieure à celle d'une lapine, premier modèle animal utilisé par Bioprotein Technologies. C'est sur cette espèce (la chèvre) que s'était orientée une société américaine pionnière en matière de protéines recombinantes produites par des animaux, Genzyme Corp.

Le clonage chez cette espèce devrait permettre également à terme de combiner la modification génétique de cellules « noyaux », et le clonage somatique de ces cellules modifiées. Un contrat a donc été signé pour 18 mois (2001-2002), concernant l'adaptation à l'espèce caprine des techniques de clonage mises au point chez les bovins.

Production de protéines immunogènes

Un troisième contrat de recherche, courant jusqu'en 2005, vise à produire dans le lait de lapines transgéniques des protéines VLP spécifiques de l'enveloppe du rotavirus ; l'objectif est, si cette production s'avère effective, de purifier les protéines obtenues, et de tester ensuite leur capacité à induire des réactions immunitaires chez des animaux modèles appropriés sensibles au rotavirus, après insertion de molécules antigéniques dans les VLP produites. L'objectif final est, bien sûr, la production de protéines vaccinales contre les infections à rotavirus.

Perspectives

Les domaines de collaboration de l'Inra avec Bioprotein Technologies sont importants et font appel à des savoir-faire novateurs et en pleine évolution pour lesquels l'Inra et la recherche française sont bien placés : définitions de constructions génétiques et de vecteurs de transgénèse, mise au point de la recombinaison homologue, amélioration du clonage somatique dans différentes espèces....

Ces recherches et leurs applications posent par ailleurs des questions d'éthique complexes, qui ont fait l'objet de débats et d'avis écrits du COMEPRA de l'Inra (Comité d'Éthique et de Précaution, mis en place fin 1998) dès son premier rapport d'activité en 1999 (document disponible).

Elles posent aussi des questions de rentabilité aux sociétés qui comme Bioprotein Technologie se lancent dans une activité dont les résultats comptables ne sont pas immédiatement positifs, et dont la vie dépend en large partie des investissements de fonds du capital risque, et des résultats technico-économiques des programmes entrepris. Récemment, la société PPL Therapeutics à Edimbourg qui s'était lancée sur ce type d'activités il y a 17 ans et qui a employé jusqu'à 190 personnes en 2002 a dû licencier tout son personnel et disperser l'essentiel de ses actifs.

Pourtant, les perspectives de production par des animaux de protéines recombinantes, directement utilisables chez l'homme après les essais cliniques de rigueur, sont nombreuses et séduisantes : production d'anticorps monoclonaux, de protéines plasmatiques, d'hormones, de peptides, de molécules vaccinales. Ces objectifs restent donc tout à fait d'actualité pour l'Inra et la recherche française.

II.4 Procédés de transformation homologue et non-homologue de *Yarrowia lipolytica*

Brevets

- Demande de brevet déposée en France le 6 juin 1996, en copropriété Inra-Ina Paris Grignon.
- Demande de brevet déposée en France le 1^{er} septembre 1998 en copropriété Inra-Cnrs (Unité de microbiologie et génétique moléculaire : UMR Inra-Ina PG-Cnrs, Thiverval Grignon)

Le premier brevet concerne un promoteur de *Y. lipolytica*. Le second concerne les procédés d'intégration d'un gène d'intérêt dans le génome de *Yarrowia lipolytica*, le contrôle de l'expression de ce gène, et le contrôle de la sécrétion des produits de ce gène (lipase extracellulaire de cette levure), sachant que l'intégration est en copies multiples (au moins deux copies du gène).

Liberté d'exploitation et améliorations

Le système englobant les deux technologies est la propriété des organismes publics. Dans un des cas, le brevet résulte d'un travail mené en collaboration avec un partenaire industriel, collaboration pour laquelle les clauses contractuelles prévoyaient que l'Inra, au nom des partenaires de ce qui est maintenant l'UMR, serait propriétaire du système et se réservait la liberté d'exploitation, d'une part sur le

système, et d'autre part sur l'application "lipase" en dehors des domaines d'activité constituant le cœur de métier du partenaire.

Cette stratégie de propriété intellectuelle permet ainsi de conserver toute liberté sur les améliorations qui pourraient être apportées au système et d'envisager sa valorisation dans un large spectre de domaines d'application.

Bien au delà du contrat de recherche, les procédés ont été améliorés par l'UMR qui les étudie et les utilise de façon centrale dans les travaux de recherche, constituant ainsi un savoir-faire relativement important. Les responsables scientifiques ont cherché à valoriser cet outil par le biais de collaborations dans différents cadres rappelés ci-dessous, impliquant la mise en œuvre du procédé, et l'utilisation des vecteurs mis au point par l'unité, pour la surproduction et la sécrétion de protéines d'intérêt.

Projet de valorisation des procédés : la production de protéines à façon

Un contrat de licence est en cours de négociation avec une société française. Ce contrat est proposé à titre non exclusif et ne concerne pas le domaine réservé dans le cadre du contrat précédemment cité.

Potentiel d'exploitation

L'exploitation de ces systèmes peut être envisagée sous deux angles :

- l'exploitation directe des résultats. Elle nécessite un investissement en recherche réduit, même si des améliorations doivent encore être apportées (construction et validation de souches adaptées). Ceci est envisageable, par exemple dans le domaine de l'environnement.
- l'utilisation du système d'expression pour la production d'autres molécules. Elle demande un travail préalable plus important de recherche et développement, ce qui pose la question des moyens disponibles.

Un travail de prospective pourrait permettre d'envisager des valorisations nouvelles proches des axes de recherche actuels, dans le domaine, par exemple, de la production d'acide gras modifiés (expression de désaturase, d'arômes; expression d'hydroxylase, etc....).

III. L'ENGAGEMENT DES INSTITUTIONS DE RECHERCHE PUBLIQUE AMERICAINES

POLICY FORUM

INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS

Public Sector Collaboration for Agricultural IP Management

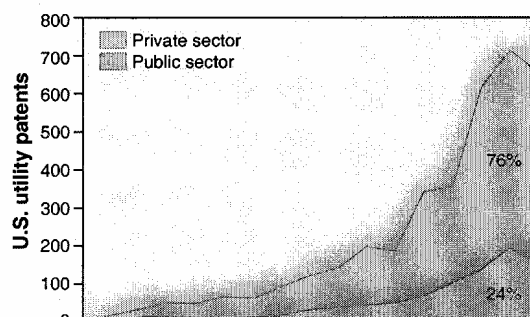
Richard C. Atkinson, Roger N. Beachy, Gordon Conway, France A. Cordova, Marye Anne Fox, Karen A. Holbrook, Daniel F. Klessig, Richard L. McCormick, Peter M. McPherson, Hunter R. Rawlings III, Rip Rapson, Larry N. Vanderhoef, John D. Wiley, Charles E. Young

The impact of public-sector research is evident in many technology sectors, and this is particularly true in agriculture. Dating back to the establishment of the Land Grant College system in 1862, universities and other public-sector institutions have been the leaders in developing improved crop varieties that were transferred to farms and to the agricultural industry through cooperative extension services in the United States or equivalent organizations internationally. However, this model is changing rapidly because of increased intellectual property (IP) protection of agricultural inventions, as well as the development of a research-intensive private sector that is making notable contributions to enhancing the productivity of U.S. agriculture. The private sector logically focuses on crops such as corn and soybeans where markets are large, which leaves the development of small specialty crops for the United States and subsistence crops important to the developing world mostly in the hands of the public sector.

In the past 25 years, fundamental changes in the nature and ownership of in-

R. C. Atkinson is president of the University of California, Oakland, CA 94607, USA. R. N. Beachy is president of the Donald Danforth Plant Science Center, St. Louis, MO 63132, USA. G. Conway is president of the Rockefeller Foundation, New York, NY 10018, USA. F. A. Cordova is chancellor, University of California-Riverside, Riverside, CA 92521, USA. M. A. Fox is chancellor, North Carolina State University, Raleigh, NC 27695, USA. K. A. Holbrook is president of The Ohio State University, Columbus, OH 43210, USA. D. F. Klessig is president of the Boyce Thompson Institute for Plant Research, Ithaca, NY 14853, USA. R. L. McCormick is president of Rutgers, The State University of New Jersey, New Brunswick, NJ 08901, USA. P. M. McPherson is president of Michigan State University, East Lansing, MI 48824, USA. H. R. Rawlings III is president of Cornell University, Ithaca, NY 14853, USA. R. Rapson is president of the McKnight Foundation, Minneapolis, MN 55401, USA. L. N. Vanderhoef is chancellor, University of California-Davis, Davis, CA 95616, USA. J. D. Wiley is chancellor, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI 53706, USA. C. E. Young is President of the University of Florida, Gainesville, FL 32611, USA.

For correspondence, see note (13).



Annual grants of U.S. utility patents in the area of plant biotechnologies.

novations in basic and applied agricultural research have complicated the mission of our public research institutions. As the importance of biotechnology in biological research increased, the possibility of patenting and licensing biotechnology expanded through changes in the legal and policy framework. The Supreme Court decided in 1980, in *Diamond vs. Chakrabarty*, that living, human-made microorganisms can be patented. Also in 1980, the Bayh-Dole Act was passed to encourage U.S. universities to patent their innovations and to license them to private-sector companies in order to encourage their commercial use (1). Since that time, formal mechanisms for transfer of public research results to the private sector for further development have accelerated, and there has been a marked increase in the number of public-sector patents and the licensing of technology to the private sector.

Agricultural technologies pose a particular challenge for university technology transfer programs in balancing the objectives of technology commercialization with humanitarian purposes or for applications to specialty crops. Some offices have addressed these challenges by instituting licensing practices that foster commercialization while preserving rights for philanthropic purposes or by working to keep certain technologies in the public domain (2). Similarly, the U.S. Department of Agriculture continues its policy of making technologies broadly available

(3). However, these practices are not universally applied across institutions, with the net result that, although many significant discoveries and technologies have been generated with public funding, these discoveries are no longer accessible as "public goods."

Our institutions have found that the public research sector finds itself increasingly restricted when wishing to develop new crops with the technologies it has itself invented, including so-called "enabling technologies"—the research tools necessary for

further experimentation and innovation. In agricultural research, applied research and genetic improvement of crops are derivative processes based on pre-existing plant material, and each incremental improvement now brings with it a number of IP and germplasm constraints that have accumulated in the plant material. When IP rights for agricultural materials and technologies are held by multiple public- and private-sector owners, this fragmentation produces situations where

no single institution can provide a commercial partner with a complete set of IP rights to ensure freedom to operate (FTO) with a particular technology (4). Along with major commercialization problems associated with public acceptance and regulatory approval, limited or conditional access to a wide range of patented technologies has been identified as a significant barrier to the applications of biotechnology in the development of new crops. This is particularly true for subsistence and specialty crops, the historically important work of public-sector research (5, 6). A prominent example of the complexity resulting from fragmented technology ownership is "GoldenRice" (pro-vitamin A rice) in which more than 40 patents or contractual obligations associated with material transfer agreements represented potential constraints for commercial development (7).

Large agricultural biotechnology companies have assembled the IP assets needed to develop new crop products by investing in targeted research, by licensing important technologies, and by a series of strategic mergers and acquisitions. Several companies have effectively used these proprietary technology platforms to develop new varieties of major crops that enhance farm productivity and to reduce environmental impacts both in the United States and internationally (8, 9). Meanwhile, work on crops of less commercial interest has progressed slowly. Therefore, we, as leaders of our in-

stitutions, are now collectively asking whether institutions such as ours can do a better job in fulfilling our mission in support of agriculture in the United States and developing countries.

One of our institutions conducted research to evaluate the structure of IP ownership in the area of agricultural biotechnology (10). This study found that roughly one-fourth of the patented inventions were made by public-sector researchers (see the figure), which is substantially larger than the IP portfolio held by any single agricultural biotechnology company. It is, however, highly fragmented across institutions and across technology categories. And much of this IP has been licensed, often under terms that are confidential but which have likely resulted in greatly restricted access to the underlying technologies.

This study suggested that, apart from a few important exceptions, public-sector scientists have invented many of the types of technologies that are necessary to conduct basic biological research and develop new transgenic plant varieties. For instance, they have developed technologies to transfer genes into plant cells, have characterized specific DNA elements that drive unique patterns of gene expression; and have identified many genes that confer important plant traits. Such discoveries underscore the fact that public-sector research institutions have been significant sources of technological innovation in agriculture. They also suggest that, in the future, end products can still be delivered with FTO for specific purposes. A number of strategies can be envisioned to enhance FTO with public-sector IP. Informed decisions regarding dissemination of new knowledge via open publication or protecting it with a patent are clearly important. While new technology is judiciously patented, FTO can be enhanced if public-sector institutions systematically retain rights to use their newest and best technologies for subsistence and specialty crop development when they issue commercial licenses. It will also require that they systematically make their current and future technologies known and available to each other. We believe a collective management regime would enable an effective assessment of FTO issues and could begin to overcome the fragmentation of public-sector IP rights and re-establish the necessary FTO in agricultural biotechnology for the public good, while at the same time improving private-sector interactions by more efficiently identifying collective commercial licensing opportunities.

To develop this strategy and to realize what we believe will be significant benefits both for U.S. agriculture and for the world's food security, we are establishing the Public-Sector Intellectual Property Resource for

Agriculture (PIPRA). We have been aided by the Rockefeller and McKnight Foundations who also see the importance of PIPRA for furthering their goals of achieving food security for the poor and excluded of the world.

Although PIPRA is a public-sector initiative, we recognize that continuing and enhancing our good relationships with the private sector will also be a critical component of developing and implementing a successful collective strategy. We have the following near-term objectives:

A review of public-sector patenting and licensing practices. We will explore and clarify the implications of our IP patenting and licensing practices. We will seek "best practices" that will encourage the greatest commercial development of publicly funded research innovations while also retaining rights that public research institutions need to fulfill their mission of research for the broader public benefit.

A collective public IP asset database. There are several efforts under way to develop databases of patented agricultural technologies so that public-sector researchers can be informed about FTO obstacles at the initiation of their research. Two of the most useful are the databases under development at the U.S. Department of Agriculture's Economic Research Service and at the Center for Application of Molecular Biology to International Agriculture (CAMBIA), located in Australia (11). These efforts, although extremely valuable, lack important information about the most current licensing status of patented technologies. PIPRA will complement them by developing a common database that provides an overview of IP rights currently held by the public sector, including up-to-date information about licensing statuses.

Shared technology packages. PIPRA is exploring the possibility of pooling specific public-sector technologies, making technology "packages" available to member institutions and to the private sector for commercial licensing or, at the very least, for designated humanitarian or special use. Patent pools have been used effectively by companies to expedite the development and diffusion of innovations that draw on many technology building blocks with multiple patents. Although we recognize that public-sector institutions have little prior experience with patent pooling, a well-known exception is Columbia University, which participated with nine companies in the pool of patents for MPEG-2 digital video technology. PIPRA will explore the feasibility of assembling complementary sets of key agricultural technologies that might help public-sector researchers obtain FTO in crop biotechnology and significantly reduce the transaction costs now associated with negotiating the

large number of licenses required to develop a new cultivar. PIPRA will also explore whether such packages might create additional opportunities to generate royalty income to support public-sector research by providing convenient one-stop-shopping for commercial licensing.

Moving Forward

This is a new initiative for us, but one that reflects—and means to continue—the longstanding research collaborations that have naturally existed among agricultural scientists (among others) across institutions, while recognizing that significant progress in biological research now requires locating and negotiating for the use of multiple tools with many different IP owners. More planning, thought, discussion, and participation are needed to make this collective effort work, and our hope is that each of you who reads this Forum will initiate discussions within your institutions about IP management. What is the balance between the positive effects of IP rights on your institutional mission and the limitations these rights place on your research and your ability to apply your discoveries for the greatest public benefit? Open up the question for discussion, and let us know what ideas are generated. PIPRA seeks wide participation to mobilize the full scientific capacity as well as the underlying IP for public-sector agricultural research. Several organizations are beginning to express their interest and support, including the Board for International Food and Agriculture Development (BIFAD), an advisory board on agricultural development priorities to the U.S. Agency for International Development that involves many public-sector research institutions (12). We urge public-sector research institutions that are interested in joining this effort to contact us (13).

References and Notes

1. D. C. Mowery *et al.*, *Res. Pol.* **30**, 99 (2001).
2. R. N. Beachy, *Science* **299**, 473 (2003).
3. M. Ruff, U.S. Department of Agriculture, personal communication.
4. M. A. Heller, R. S. Eisenberg, *Science* **280**, 698 (1998).
5. B. D. Wright, *Calif. Agric.* **52**(6), 8 (1998).
6. G. Conway, G. Toenniessen, *Nature* **402**, C55 (1999).
7. R. D. Kryder, S. P. Kowalski, A. F. Krattiger, *ISAAA (International Service for the Acquisition of Agri-Biotech Applications) Brief* (no. 20) (2000).
8. R. H. Phipps, J. R. Park, *J. Anim. Feed Sci.* **11**, 1 (2002).
9. J. Huang, S. Rozelle, C. Pray, Q. Wang, *Science* **295**, 674 (2002).
10. G. D. Graff, S. E. Cullen, K. J. Bradford, D. Zilberman, A. B. Bennett, in preparation.
11. See www.cambiaip.org
12. L. Paulson, U.S. Agency for International Development, personal communication.
13. For more information about PIPRA, including contact information, visit www.pipra.org.
14. We thank D. Delmer of the Rockefeller Foundation, A. Bennett of the University of California, R. Cahoon of Cornell Research Foundation, and J. Clough of the Meridian Institute for assistance in preparing the draft of this article.

IV. MEMBRES DE PIPRA ET INSTITUTIONS AFFILIEES

(Novembre 2003)

Institutions Membres

1. Boyce Thompson Institute for Plant Research
2. Cornell University
3. Donald Danforth Plant Science Center
4. Iowa State University
5. Louisiana State University Agricultural Center
6. Michigan State University
7. North Carolina State University
8. Purdue University
9. Rutgers University
10. Texas A&M University System
11. The Ohio State University
12. The Samuel Roberts Noble Foundation
13. University of Arizona
14. University of California (including Davis and Riverside campuses)
15. University of Florida
16. University of Georgia
17. University of Hawaii
18. University of Kentucky
19. University of Wisconsin-Madison
20. USDA Agricultural Research Service
21. Washington State University
22. Yale University
23. McKnight Foundation
24. Rockefeller Foundation

Observateurs

25. National Science Foundation
26. Pennsylvania State University
27. Stanford University

Institutions ayant indiqué un intérêt à explorer leur adhésion à PIPRA:

28. Arizona State University
29. Connecticut Agricultural Experiment Station
30. Kansas State University
31. Salk Institute
32. University of Alaska
33. University of Arkansas
34. University of Connecticut
35. University of Minnesota
36. University of Missouri
37. University of North Carolina-Chapel Hill

V. DECLARATION DE LA FONDATION ROCKFELLER

UNIVERSITIES TO SHARE TECHNOLOGIES TO FIGHT HUNGER IN DEVELOPING COUNTRIES; IMPROVE DOMESTIC CROPS

July 10, 2003
Rockefeller Foundation

A group of leading U.S. public sector agricultural research institutions has agreed to allow access to each other's current and future patented agricultural technologies and is exploring ways to ensure that new licensing agreements allow for technologies to be used to fight global hunger and to boost the domestic agricultural sector. The agreement will accelerate research and development to improve staple crop varieties like rice, cassava, sorghum and potatoes essential to resource-poor farmers in developing countries who depend on small farm plots and face severe and very fundamental problems, such as poor agricultural soils, drought, plant diseases and pests. Low production is a perennial threat to resourcepoor farming families and an important factor contributing to the chronic undernourishment of about 800 million people worldwide.

The agreement will also benefit the U.S. agricultural sector by speeding up research, development and commercialization of specialty crops like tomatoes, lettuce and grapes for characteristics including improved nutritional value, better disease-resistance and reduced environmental impact. These and other specialty crops, which are grown in specific regions rather than across broad areas involving tens of millions of acres like wheat and corn, are important to states' economies.

A new initiative, the Public-Sector Intellectual Property Resource for Agriculture, or PIPRA, has been established to collaborate in managing participating institutions' intellectual property. PIPRA will explore and encourage best practices in IP licensing that will result in greater access to agricultural inventions for subsistence and specialty crop applications. It will also establish a mechanism for information sharing so that researchers at those institutions can more easily determine what public sector-owned technologies exist, who holds the rights, and if the technology has been licensed, to whom and under what terms.

The initial participating research institutions hope to attract others so that collectively they will eventually have access to the most important current and future agricultural biotechnology patents owned by public sector institutions. A critical fact is that the public sector invented a diverse set of technologies that amounts to approximately 25 percent of the total number of agricultural biotechnology patents. This is believed to be a good indicator that the public sector can speed up research and development by making it easier for researchers to obtain "freedom to operate" the ability to clear all intellectual property barriers, as well as regulatory and cultural constraints, and bring a new product to market to develop new crop varieties important to developing countries and state agricultural sectors alike.

A paper outlining PIPRA appears in the July 11, 2003 issue of Science published by AAAS, the science society, and is signed by the presidents or chancellors of Cornell

University, Michigan State University, North Carolina State University, Ohio State University, University of California System, University of California-Riverside, University of California-Davis, Rutgers-The State University of New Jersey, University of Florida, University of Wisconsin-Madison, Boyce Thompson Institute for Plant Research; the Rockefeller and McKnight Foundations; and the Donald Danforth Plant Science Center.

Designated representatives of each participating institution, organized in a steering committee, are developing options for PIPRA's organization and structure. As they are working towards the articulation of a business plan, several elements of PIPRA are already under development. A database of patent and licensing information is being developed, a definition of "humanitarian use" for inclusion in licensing agreements is close to completion, and plans for pilot projects are taking shape.

The development of new crop varieties using agricultural biotechnology depends on access to multiple technologies, which are often patented or otherwise protected by intellectual property rights. Ownership of these rights is currently fragmented across many institutions in the public and private sector, which makes it difficult to identify who holds what rights to what technologies, in which countries, and to establish whether or not a new crop variety is at risk of infringing those rights. The current situation creates barriers to commercializing new staple and specialty crop varieties. PIPRA participants believe that if public sector institutions would collaborate in retaining certain rights to their agricultural technologies when licensing them to companies, and cataloguing the existence and use of agricultural intellectual property rights, that collaboration would lead to an acceleration in the development and commercialization of improved staple and specialty crops, thereby more adequately fulfilling the institutions' public missions of providing knowledge for the benefit of the public good as established and often required by law.

VI. CALENDRIER DE TRAVAIL

Réunions

Une dizaine entre janvier 2003 et mai 2004

Présentations

Juin 2002 Conseil scientifique de l'Inra

Mai 2003 Conférence Euragri à La Haye

Décembre 2003 Conférence des Présidents d'Université (Commission Recherche)

Janvier 2004 Séminaire organisé par la Commission européenne à Bruxelles

Juin 2004 Réunion Tétrapartite
France : Inra
Etats-Unis : USDA-ARS
Grande Bretagne : BBSRC, DEFRA
Canada :
Agriculture et Agri-Food Canada

Réseau Curie des Universités

Mission aux Etats-Unis

Février 2004 (Berkeley, Washington, New York)

VII. LISTE DES PRINCIPAUX CONTACTS

France

Anvar

Béatrice Dubois (juriste)
Christine Ton Nu (chargée d'affaires),

Alain Claeys, (député, rapporteur de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Techniques)

Conférence des Présidents d'Université (Commission Recherche, présidée par le Professeur Francis Hardouin)

Fist

Patrick Cornille (chargé d'affaires)
Eric Thibault (Directeur affaires et développement)

Claude Henry (Directeur de recherches à l'Ecole Polytechnique)

Inra

Pascale Barbier
Yves Roger-Machart

Pierre Malvoisin (Directeur général de Génoplante Valor)

Ministère de la Recherche

Gilles Bloch (Cabinet)
Laurent Buisson (Sous-directeur de l'Innovation et du Développement Technologique)
Daniel Richard-Mollard (Directeur Adjoint du Département de Bio-ingénierie)

Université Louis Pasteur

Alain Beretz (vice-président chargé des relations avec les entreprises et de la valorisation)

Allemagne

Bernhard Hertel (Directeur de la valorisation des Instituts Max Planck, Garching Innovation)
Wolfgang Ritter (Directeur de la programmation de la recherche, ministère de l'agriculture)
Frank Wolter (Directeur de l'agence des brevets de Gabi)

Belgique

Gilles Capart (Président de Proton)
Rudy Dekeyser (Université Libre de Bruxelles)
Philippe Jacobs (Technology Protection Manager, VIB Gand)
Geertrui van Overwalle (Professeur, Centre de recherche en propriété intellectuelle, Université catholique de Louvain)

Commission européenne (DG Recherche)

Laurent Bochereau (chef de l'unité sécurité des systèmes de production alimentaire)

Waldemar Kütt (scientific officer, politique et innovation en biotechnologie)

Etienne Magnien (chef d'unité biotechnologie ; aspects stratégiques et politiques)

Danemark

Soren Michelsen (Danish Institute of Agricultural Sciences, directeur adjoint)

Espagne

José-Miguel Martinez Zapater (Sous-directeur pour la science et la technologie, INIA)

Etats-Unis

Université de Californie

Alan Bennett (Directeur de l'Office of Technology Transfer et de PIPRA)

Gregory Graff (Office of Technology Transfer)

UC Berkeley

David Zilberman (Professor, Agricultural Economics)

Sara Boetigger (responsable de la base de données PIPRA)

National Science Foundation

Frances Li (Office of international science and engineering)

Jane Silverthorne (Program Director, Plant Genome Research Program),

Anita Eisenstadt (Assistant general Counsel)

USDA/ARS

Michael Ruff (Assistant Administrator, OTT)

The Rockefeller Foundation

Gary Toeniessen (Director, Food Security)

Deborah Delmer (Associate Director)

Rutgers University

Michael Breton (Associate Vice President For Research and Sponsored Programs)

Jim Castagno (Manager, Technology licensing)

Carl Pray (Professor, Agricultural Economics)

Meridian Institute

Mike Lesnick (Senior Partner),

Rex Raimond (Mediator)

Iowa State University

Lisa Lorenzen (Biotechnology industrial liaison, membre du comité exécutif de Pipra)

Grande Bretagne

Brian Petit (CABI)

Jan Chojecki Directeur exécutif PBL)

Mike Gale (John Innes Centre)

Tim Willis (Directeur des relations internationales, BBSRC)

Grèce

Giorgos Sakellaris (Directeur du bureau de la communication et de la bioéthique, NHRF)

Irlande

Jim Flanagan (Directeur Teagasc)

OCDE

Bénédicte Callan (Unité de biotechnologie de la division de politique scientifique et technique)

Pays Bas

Jan Dijk (Directeur de la politique de recherche, Université de Wageningen)

Paul van Grevenstein (Président ASTP)

Victoria Henson-Apollonio (senior research officer, intellectual property, ISNAR)

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Atlan H. (1999) *La fin du tout génétique?* Inra Editions 87 p.

Argyres N., Porter Liebeskind J. (1998) "Privatizing the intellectual commons: Universities and the commercialization of biotechnology" Journal of economic Behavior and Organization, vol 35 427-454

Arthur D. Little GmbH (2003) "IPR in publicly-funded research". Etude pour la DG Recherche de la Commission Européenne 77 p.

Atkinson et al. (2003) "Public sector collaboration for agricultural IP management". Science Vol 301: 174-175

Bennett, A., Graff, G., Cullen, S., Bradford, K., Zilberman, D., (2002). *Public sector intellectual property management for agricultural research and development*. Berkeley, University of California: 55 p.

Bizet, J. et Pastor, J.M. (2003) *Quelle politique des biotechnologies pour la France ?* Les Rapports du Sénat, 301, 584 p.

Callon, M. (1996). "Is Science a Public Good?" Science, Technology and Human Values 19(4): 395-424.

Chevassus-au-Louis, B. (2000) "L'appropriation du vivant: de la biologie au débat social" Conférence à l'Université de tous les savoirs, in *Qu'est-ce que la vie?* Odile Jacob éd., vol 1

Claeys, A. (2002). *La brevetabilité du vivant*. Paris, Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Techniques (OPECST): 118p.

Claeys, A. (2004) *Les conséquences des modes d'appropriation du vivant sur les plans économique, juridique et éthique* (OPECST): 137p.

Clarke, J., Piccolo, J., Stanton, B., Tyson, K., (2000). *Patent Pools: A Solution to the Problem of Access in Biotechnology Patents*. USPTO paper. Available at: www.uspto.gov/web/offices/pac/dapp/opla/patpoolcover.html.

Commission Européenne (2001) *Sciences du vivant et biotechnologie* Communication de la Commission au Conseil, au Parlement Européen, au Comité Economique et Social et au Comité des Régions. 40 p.

Conseil économique et social (1999) *La France face au défi des biotechnologies: quels enjeux pour l'avenir?* Rapport présenté par MM.Philippe Rouvillois et Guy Le Fur 284 p.

Commission on Intellectual Property Rights (2002). *Integrating Intellectual Property Rights into Development Policy* Londres 23 p.

Douce R. et al. *Les plantes génétiquement modifiées*. (2002) Rapport de l'Académie des Sciences. Lavoisier. Paris 164 p.

FAO (2004) *La situation mondiale de l'alimentation et de l'agriculture*, 213 p.

Graff G., Cullen, S., Bradford J., Zilberman, D. & Bennett A. (2003) "The public-private structure of intellectual ownership in agricultural biotechnology". Nature Biotechnology Vol.21(September 2003)

Graff, G., (2001). "An intellectual property clearinghouse for agricultural biotechnology." Nature Biotechnology Vol.19 (December 2001): 1179-1180 (<http://biotech.nature.com>).

Henry, C., Trommetter, M., Tubiana, L. (2003). "Innovations et droits de propriété intellectuelle : quels enjeux pour les biotechnologies"? Paris, Rapport du Conseil d'Analyse Economique. La Documentation Française: 49-112.

Joly, P. B., Hermitte, M.A., (1991). "Plant Biotechnology and patents in Europe: an economic analysis of alternative intellectual property rights models." Biotechnology Review N°1: The Management and Economic Potential of Biotechnology (International Journal of Technology Management): 76-94.

Joly P.B., Hervieu B. (2004) "La marchandisation du vivant: pour une mutualisation des recherches en génomique" Futuribles (A paraître)

Kryder, R. D., Kowalski, S.P., Krattiger, A.F., (2000). *The Intellectual and Technical Property Components of Pro-Vitamin A Rice (Goldenrice): A freedom-to-operate review*. Ithaca, New-York, ISAAA Briefs, n°20.

Le Déaut J.Y. (1998) *De la connaissance des gènes à leur utilisation*. Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Techniques (OPECST): 137p.

Nelsen, L. (1998) "The rise of intellectual property protection in the American university" Science vol 279

Nuffield Council on Bioethics (2003) *The use of genetically modified crops in developing countries* 122p.

Nottenburg, C., Pardey, P.G., Wright, B.D. (2001). *Accessing other people's technology: do non-profit agencies need it? How to obtain it?* IFPRI discussion paper, Washington 56p.

Nottenburg, C., Pardey, P.G., Wright, B.D. (2002). "Accessing other people's technology for non-profit research." Australian Agricultural and Resource Economics: 389-417.

OECD (2002). *Genetic inventions, Intellectual Property Rights and Licensing Practices. Evidence and policies*. Paris, OECD.

Pelsy, G. (2003). *Evaluation de l'impact de la recherche en génomique végétale sur la filière agricole et agro-alimentaire en France et en Europe* (Etude réalisée pour Génoplante) 60 p.

Pestre, D. (2003). *Science, argent et politique. Un essai d'interprétation*. Paris, Inra. Science en question (à paraître).

PIPRA (2003) Communications personnelles

The Royal Society (2003) *Keeping Science Open: the effects of intellectual property policy on the conduct of science*. London: Royal Society) 38 p.

Scotchmer, S. (1991). "Standing on the shoulders of giants: Cumulative research and patent law." Journal of Economic Perspectives 5(1): 29-40.

Shapiro, C (2000) "Navigating the patent thickets: cross licenses, patent pools and standard setting" in *Innovation Policy and the Economy*, Joffe and Lerner ed. MIT press pp 119-150

Taylor, M. and Cayford, J. *American patent policy, Biotechnology and African Agriculture: the case for policy change*. Resources for the future, Washington 2004

Teyssendier de la Serve, B., Trommetter, M., (2003). "Protection et diffusion des résultats de génomique et biotechnologies végétales : quels enjeux pour la recherche publique ?" *Dynamique du génome végétal*. J. F. Briat, Morot-Gaudry, J.F. Paris, Editions Inra.

Transgenic plants and world agriculture (2000) Rapport conjoint de la Royal Society, des académies des sciences américaine, brésilienne, chinoise, indienne et mexicaine et de l'académie des sciences du Tiers Monde, National Academy Press

Weil A (2002) "Les plantes transgéniques: les pays en développement " in Académie des Sciences *Les plantes génétiquement modifiées*. Tec & Doc: 95-115