

# DES BACTÉRIES

## pour administrer des traitements

Catherine Jewell,

Division des communications  
de l'OMPI

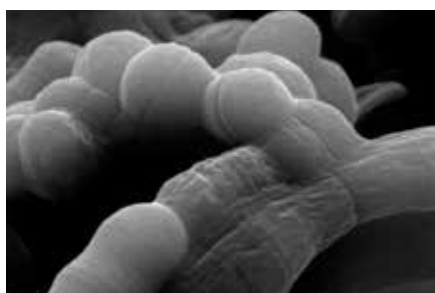
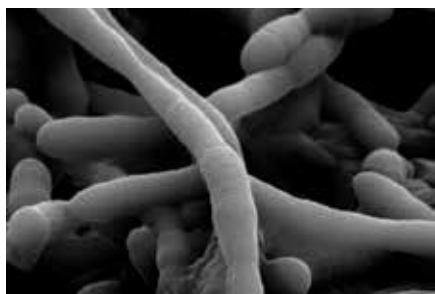


Photo: Daniel Nunez, INRA, Paris, France

TopAct™, la technologie phare d'ActoGeniX, a été mise au point par des scientifiques de l'Université de Gand en 1994 et brevetée pour la première fois en 1996. Elle permet de transformer *Lactococcus lactus*, une bactérie non pathogène d'origine alimentaire, en un support libérant une protéine thérapeutique baptisée ActoBiotic™ capable d'induire une guérison.

ActoGeniX, une petite société belge de biotechnologie, ouvre de nouvelles perspectives avec le développement d'une nouvelle classe de médicaments destinés au traitement de maladies gastro-intestinales, immunologiques et métaboliques (comme le diabète de type 1) qui touchent des millions de personnes. Fondée par essaimage en 2006 à l'issue de travaux de recherche menés à l'Institut flamand de biotechnologie (VIB) et à l'Université de Gand, l'entreprise a mis au point une technologie baptisée Actobiotics™ qui pourrait bien révolutionner le traitement de ces maladies chroniques. Emil Pot, conseiller juridique chez ActoGeniX, nous explique comment fonctionne cette technologie et pourquoi la propriété intellectuelle est essentielle à la croissance des activités de la société.

### ACTOBIOTICS™, OU COMMENT RENFORCER L'EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT

TopAct™, la technologie phare d'ActoGeniX, a été mise au point par des scientifiques de l'Université de Gand en 1994 et brevetée pour la première fois en 1996. Elle permet de transformer *Lactococcus lactus*, une bactérie non pathogène d'origine alimentaire, en un support libérant une protéine thérapeutique capable d'induire une guérison. À l'aide de techniques de génie génétique complexes, un gène essentiel à la survie de la bactérie à l'extérieur du corps est retiré et remplacé par un autre qui renferme le code (la recette) pour sécréter la protéine thérapeutique souhaitée. C'est ainsi qu'est produit l'ActoBiotic™. "En somme, nous manipulons une bactérie de qualité alimentaire utilisée depuis des millénaires dans la fabrication du fromage pour la coder en protéine thérapeutique. Une fois absorbée par le patient, elle commence à produire la protéine recherchée", explique M. Pot. "Son champ d'application est très vaste et, en principe, elle peut être utilisée pour tout polypeptide à base d'ADN – antigènes, allergènes, cytokines ou anticorps."

### LES AVANTAGES DE CETTE TECHNOLOGIE

Cette technologie avant-gardiste offre de formidables possibilités en ce qui concerne le traitement d'un très grand nombre de maladies. L'ActoBiotic™ peut être pris par voie orale et se révèle plus sûr et plus efficace qu'un médicament administré par injection. "Le principal avantage de l'ActoBiotic™ est que du fait de son application orale, il cible localement des régions atteintes précises. Par exemple, si vous souffrez d'ulcères buccaux suite à une radiothérapie, au lieu d'une administration systémique, vous pouvez directement appliquer le traitement sur la zone enflammée, ce qui permet d'éviter de nombreux effets secondaires", explique M. Pot.

"Nous utilisons un procédé de fabrication différent de celui d'autres sociétés de produits biopharmaceutiques. Alors qu'elles se débarrassent de la bactérie une fois les protéines thérapeutiques isolées, nous écartons les protéines pour ne conserver que les cellules bactériennes modifiées. Elles servent alors de véhicules pour l'acheminement



d'une vaste gamme de substances thérapeutiques jusqu'à la région précise à traiter."

Comparés à d'autres produits biopharmaceutiques faisant appel à des processus complexes et coûteux, les ActoBiotics™ ont un coût de fabrication modique. "Nous avons simplement à faire fermenter les bactéries, à les récolter et à les formuler soit sous forme de gélule pour une libération par voie intestinale, soit sous forme de solution buccale pour application locale", indique M. Pot.

### **QUELLE PLACE POUR LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE?**

D'emblée, la propriété intellectuelle a occupé une place centrale dans la stratégie commerciale de l'entreprise. Pendant la période d'incubation de la société, alors que l'objectif principal était d'élargir le champ d'application de la technologie, l'accent a porté sur la mise en place d'une protection adéquate au titre de la propriété intellectuelle. À sa date de lancement, en 2006, ActoGeniX avait déjà à son actif 12 familles de brevets touchant à différents aspects de sa technologie. "Lorsque nous avons décidé que notre technologie avait la maturité suffisante pour obtenir un financement adapté, nous disposions déjà d'un portefeuille de 12 familles de brevets, ce qui est assez considérable pour une société dérivée."

Cette façon de procéder a néanmoins permis à l'entreprise de mobiliser les fonds nécessaires pour aller de l'avant. "Ce solide portefeuille de brevets a joué un rôle déterminant dans l'obtention d'une première phase de financement d'un montant non négligeable de 30 millions d'euros." Sept ans plus tard, ActoGeniX compte sur pas moins de 32 familles de brevets comprenant plus de 150 brevets accordés à titre individuel sur des marchés de premier plan (comme la Chine, l'Europe, le Japon ou les États-Unis d'Amérique) et sur une cinquantaine de demandes de brevet en instance.

"La gestion de la propriété intellectuelle est un volet fondamental de la stratégie commerciale de notre société car nous développons à partir d'une plate-forme unique en son genre des médicaments permettant de libérer par voie orale des protéines thérapeutiques et des anticorps normalement administrés par injection. Pour maintenir notre avantage concurrentiel et créer de la valeur pour nos actionnaires, il est extrêmement important de disposer d'une stratégie dynamique en matière de gestion de la propriété intellectuelle", explique-t-il.

### **DES ACCORDS AVEC DE GRANDES SOCIÉTÉS PHARMACEUTIQUES**

Mettre au point un médicament et traverser une à une toutes les étapes, des essais cliniques jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché, peut coûter plus d'un milliard de dollars. "Le développement clinique de médicaments demandant énormément d'argent, il est indispensable de s'associer à de grandes sociétés pharmaceutiques. La place centrale que nous accordons à la

gestion de la propriété intellectuelle s'inscrit directement dans le cadre de notre stratégie commerciale visant à conclure des accords et à établir des partenariats avantageux avec ce type d'entreprise."

Cette approche porte déjà ses fruits puisqu'en novembre 2012, ActoGeniX a signé un accord de collaboration en matière de recherche avec le laboratoire MSD (connu sous le nom de Merck aux États-Unis d'Amérique et au Canada) portant sur la mise au point d'anticorps, à l'aide de ses ActoBiotics™, pour une application non divulguée.

Un an plus tard, en novembre 2013, la société s'est associée à Stallergenes, chef de file mondial dans le domaine de l'immunothérapie allergénique, afin de mettre au point et de commercialiser un nouveau médicament contre les allergies fondé sur sa technologie. D'une valeur estimée à 170 millions d'euros, ce partenariat devrait déboucher sur une augmentation très sensible de l'efficacité de traitements contre les allergies d'intérieur (acariens, poussière, etc.) et de plein air (bouleau, ambroisie, graminées) ainsi que contre les allergies alimentaires au moyen de doses d'allergènes plus faibles. "Chez Stallergenes, tous ont immédiatement été convaincus de l'utilité de notre plate-forme technologique dans le domaine des allergies", observe M. Pot.

Aux termes de cet accord, ActoGeniX s'appuiera sur sa technologie pour créer et proposer des produits candidats en phase d'essais cliniques capables d'exprimer et de sécréter un éventail d'allergènes destinés à soigner une partie des allergies les plus fréquentes. Si la société Stallergenes décide d'exercer son option sur l'un quelconque de ces produits, elle bénéficiera de la totalité des droits de développement et de l'exclusivité mondiale sur les droits de commercialisation des produits candidats. Selon un communiqué de presse de la société, ActoGeniX sera éligible au versement de paiements d'étape et à des redevances progressives sur les futures ventes de produits.

"En l'absence de notre solide portefeuille de brevets, nous n'aurions jamais été en mesure de conclure de tels accords ni de nous procurer le financement dont nous avons besoin pour progresser", affirme M. Pot.

### **UNE APPROCHE À PLUSIEURS NIVEAUX EN MATIÈRE DE PROTECTION**

ActoGeniX a misé sur la prudence en matière de protection au titre de la propriété intellectuelle. "Nous avons adopté une stratégie à plusieurs niveaux. Chaque produit est protégé par de multiples brevets se rapportant à différents éléments de notre technologie, ce qui signifie que quiconque essaierait de copier notre produit porterait atteinte à tout un tas de brevets et serait contraint de faire appel à la justice pour invalider toute une série de brevets. Il est essentiel vis-à-vis de tous nos partenaires potentiels que nous disposions d'un très solide système de protection. Sans l'assurance de cette propriété intellectuelle, ils seraient réticents à investir autant de capitaux dans notre société", explique-t-il.

Sur un marché concurrentiel, la survie d'ActoGeniX dépend de sa capacité à avoir systématiquement une longueur d'avance en ce qui concerne le développement de sa technologie. Ses premiers brevets expireront en 2016 et sa capacité à conclure des contrats de licence lucratifs sera fonction de l'évolution et de la protection constantes de son offre technologique. "Nous nous efforçons de déposer constamment des demandes de brevet afin d'élargir la protection dont peut bénéficier tel ou tel produit. Dans le secteur de la mise au point de nouveaux médicaments, le développement d'un produit peut prendre de huit à 10 ans, ce qui signifie qu'une bonne partie de la durée de validité du brevet est perdue sans même que vous n'en ayez tiré un quelconque profit. Voilà pourquoi il est important de systématiquement s'employer à faire breveter des nouveautés, l'objectif étant d'obtenir un retour sur les énormes investissements consentis", observe M. Pot.

**BIEN MAÎTRISER LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE EST ESSENTIEL**

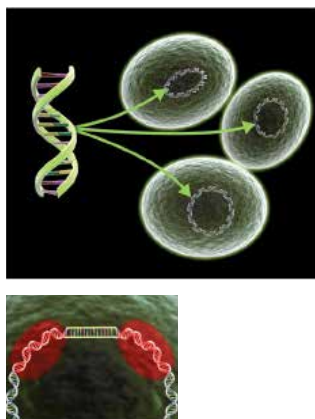
"Avoir une solide maîtrise des questions de propriété intellectuelle est essentiel car il convient de s'assurer que toutes les stratégies futures relatives aux produits pourront s'appuyer sur une protection au titre de la propriété intellectuelle. Des décisions importantes doivent également être prises au sujet des territoires dans lesquels les demandes seront déposées et les brevets validés, de façon à garantir le maintien d'une protection appropriée", précise-t-il en insistant sur l'importance de confier la responsabilité de la gestion de la propriété intellectuelle à un professionnel compétent.

**ACTOGENIX ET L'INNOVATION OUVERTE**

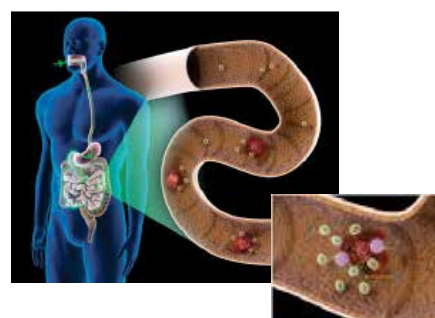
Petite entreprise d'à peine 22 employés, ActoGeniX vit de l'innovation ouverte. "L'innovation ouverte est importante dans le cas de notre société car nous n'avons pas toutes les compétences en interne", explique M. Pot. "Nous sommes persuadés d'être à la pointe mondiale dans le domaine du génie génétique, raison pour laquelle nous conservons cette

**COMMENT FONCTIONNENT LES ACTOBIOTICS™**

Manipulation génétique de lactocoques pour créer l'ActoBiotic™ grâce à l'insertion au niveau chromosomique d'un ou plusieurs gènes.



Les gélules enrobées d'Actiobiotic™ lyophilisé sont ingérées par le patient.



Un système de confinement empêche la survie de la bactérie excrétée à l'extérieur du corps humain.

L'ActoBiotic™ est libéré dans l'intestin et sécrète localement la substance thérapeutique sur la zone à traiter.

Photo: ActoGeniX

technologie fondamentale en interne; en revanche, nous sous-traitons les activités touchant aux études précliniques ou à la toxicité à d'autres entreprises, sachant qu'elles sont bien plus compétentes que nous et pourront travailler bien plus rapidement. À cet égard, l'innovation ouverte est pour nous synonyme de gain de temps et d'économies, mais toute la difficulté, bien entendu, est de s'assurer que des contrats adaptés sont bien en place pour protéger nos droits de propriété intellectuelle et garantir que nous sommes pleinement habilités à exploiter à notre gré les résultats des travaux réalisés. En matière de propriété intellectuelle, prudence est mère de sûreté."

**LE PCT À L'APPUI DES PME**

Société de petite taille mais d'envergure internationale, ActoGeniX fait appel au Traité de coopération en matière de brevets (PCT) pour déposer des demandes de brevet à l'international. "Le PCT nous fait gagner du temps s'agissant de la question de savoir s'il est utile de demander une protection par brevet au niveau national. La démarche pouvant être onéreuse, le PCT nous permet d'épargner un temps précieux et de faire des économies."

**LES DÉFIS À RELEVÉR**

Si la forte composante de propriété intellectuelle est un axe prioritaire de la stratégie commerciale d'ActoGeniX, obtenir des ressources financières suffisantes pour déposer des demandes et valider ses brevets est un défi permanent. "Il est fondamental de former les dirigeants d'entreprise et les investisseurs à l'importance de la propriété intellectuelle pour une société innovante, de sorte qu'ils affectent suffisamment de fonds au dépôt de demandes de brevet et au maintien du portefeuille de brevets de la société en question", affirme-t-il.



### ***Quelques conseils à l'intention des sociétés innovantes :***

- Confier la responsabilité de la gestion de la propriété intellectuelle à une personne compétente.
- Renforcer le savoir-faire interne en matière de propriété intellectuelle.
- Se tenir informé des dernières nouveautés en ce qui concerne les lois et réglementations relatives à la propriété intellectuelle.
- Former les dirigeants et les investisseurs à l'importance de la propriété intellectuelle pour protéger des technologies fondamentales et conclure des contrats de licence de grande valeur.
- Maintenir une protection adéquate de la propriété intellectuelle sur des marchés clés.
- Affecter suffisamment de fonds au dépôt de demandes et au maintien d'un portefeuille de brevets.
- Avoir conscience de l'impact de poursuites en justice suite à des allégations d'atteinte à des brevets, y compris lorsqu'elles émanent de chasseurs de brevets.

En externe, faire bénéficier les PME d'un environnement plus favorable leur permettrait également de progresser. Pour soutenir concrètement les petites entreprises, M. Pot pense que les gouvernements pourraient par exemple prévoir des allègements fiscaux et donner aux sociétés les moyens d'acquérir des droits de propriété intellectuelle à un coût raisonnable et de les faire respecter efficacement.

Face à la menace croissante que représentent les chasseurs de brevets, la qualité des brevets est un autre grand sujet de préoccupation. Les décideurs politiques "doivent absolument veiller à l'amélioration des brevets et au renforcement de la sécurité juridique. Les jeunes entreprises innovantes sont très fortement tributaires des brevets et, exposées à des menaces de poursuites en justice ou à une décision judiciaire d'invalidation, elles peuvent être extrêmement pénalisées", explique-t-il. Une grande partie des difficultés auxquelles se heurtent les PME en matière de propriété intellectuelle pourrait être levée au moyen de meilleurs programmes de formation, plus nombreux, destinés à les sensibiliser aux questions de propriété intellectuelle, à améliorer la gestion des actifs de propriété intellectuelle et à offrir des possibilités de collaboration avec des fonctionnaires spécialistes du domaine.

Outre la nécessité de chercher à améliorer la qualité des brevets, "sous la pression de toutes sortes de règles et de pratiques, l'auteur présumé d'une atteinte est poussé à trouver une entente

avec un chasseur de brevets", fait remarquer M. Pot. Prenez par exemple une entreprise pharmaceutique qui, après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché d'un produit d'une valeur potentielle de plusieurs milliards de dollars, reçoit un courrier d'un chasseur de brevet portant réclamation pour atteinte à un brevet ou menaçant d'engager une action en justice à moins que ne lui soient versées des redevances d'un montant exorbitant (de l'ordre de plusieurs centaines de milliers de dollars). En pareille situation, explique-t-il, il est très probable que le contrevenant présumé préfère trouver un accord à l'amiable plutôt que d'avoir à repousser la commercialisation de son produit et à faire face aux incertitudes liées à un procès long et complexe. "Tous ces éléments font peser une pression énorme sur l'auteur présumé d'une atteinte et jouent en faveur des chasseurs de brevets. Des mesures doivent être prises pour les dissuader de porter des affaires en justice mais tant que les chasseurs de brevets ne seront pas condamnés aux dépens en cas de décision défavorable, la situation a peu de chances d'évoluer."

### **L'AVENIR**

Avec plusieurs produits en premières phases de recherche clinique, ActoGeniX recherche des partenaires capables de l'aider à développer, élargir et commercialiser sa gamme de produits. "Nous pouvons aider à lutter contre de nombreuses maladies mais le temps et les ressources financières nous manquent. Nous pourrions nous associer avec d'autres entreprises pour mettre au point des traitements contre les allergies, les maladies auto-immunes, l'arthrite rhumatoïde et le diabète de type 1 et, parallèlement, nous concentrer sur le développement de thérapies contre les maladies inflammatoires de l'intestin."

Face à l'incidence croissante des maladies non transmissibles, il devient urgent de renforcer la sécurité et l'efficacité des traitements. En tant que pionnière et actrice de premier plan dans la mise au point d'une nouvelle classe de médicaments d'origine biologique à prise orale et à action locale, la société ActoGenix voit s'ouvrir devant elle des perspectives très prometteuses. La propriété intellectuelle a contribué à asseoir la société sur de solides bases et à constamment stimuler l'évolution de sa technologie. Nul doute qu'elle continuera de présider à la destinée de l'entreprise et l'aidera à répondre aux besoins de la médecine en ce qui concerne la mise au point de traitements plus performants contre un large éventail de maladies chroniques. ♦