

Code de distribution interne :

- (A) [] Publication au JO
(B) [] Aux Présidents et Membres
(C) [] Aux Présidents
(D) [X] Pas de distribution

**Liste des données pour la décision
du 21 mars 2013**

N° du recours : T 0992/09 - 3.3.08
N° de la demande : 94901994.7
N° de la publication : 673422
C.I.B. : C12N 15/52
Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Cellules modifiées au niveau du catabolisme de la bétaine,
préparation et utilisations, notamment pour la production de
métabolites ou d'enzymes

Titulaire du brevet :

Sanofi Chimie

Opposant :

DSM Nutritional Products AG

Référence :

Catabolisme de la bétaine/SANOFI

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 54

Mot-clé :

"Nouveauté (non) "

Décisions citées :

-

Exergue :

-



N° du recours : T 0992/09 - 3.3.08

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.08
du 21 mars 2013

Requérant : Sanofi Chimie
(Titulaire du brevet) 9, rue du Pdt S. Allendé
F-94250 Gentilly (FR)

Mandataire : Caen, Thierry
Santarelli
14 Avenue de la Grande Armée
B.P. 237
F-75822 Paris Cedex 17 (FR)

Intimé : DSM Nutritional Products AG
(Opposant) P.O. Box 3255
CH-4002 Basel (CH)

Mandataire : Seibel-Thomsen, Nadja
DSM Nutritional Products AG
Bldg. 241 / 643
Wurmisweg 576
CH-4303 Kaiseraugst (CH)

Décision attaquée : **Décision de la division d'opposition de
l'Office européen des brevets postée le
20 février 2009 par laquelle le brevet
européen n° 673422 a été révoqué conformément
aux dispositions de l'article 101(3) (b) CBE.**

Composition de la Chambre :

Président : P. Julià
Membres : T. J. H. Mennessier
R. Moufang

Exposé des faits et conclusions

- I. Un recours a été formé par le titulaire du brevet (ci-après le requérant) contre la décision en date du 20 février 2009, par laquelle la division d'opposition a révoqué le brevet européen 0 673 422 (délivré à partir de la demande de brevet européen 94901994.7, elle-même publiée sous le numéro de publication internationale WO 94/13813).

- II. Une opposition avait été formée. Ses motifs étaient, tels qu'indiqués à l'article 100 (a) et (b) CBE, (i) que l'objet du brevet n'était pas nouveau (article 54 CBE), (ii) qu'il n'impliquait pas une activité inventive (article 56 CBE) et (iii) que le brevet n'exposait pas l'invention d'une manière suffisante au sens de l'article 83 CBE.

- III. La décision de la division d'opposition avait pour base les revendications (1 à 9) telles que délivrées, constituant alors la requête principale, et les revendications (1 à 8) de la requête subsidiaire remises avec la lettre du 24 décembre 2008. Elle a été prise au motif que ni la requête principale ni la requête subsidiaire, en raison d'un défaut de nouveauté, ne satisfaisaient les dispositions de l'article 54 CBE.

- IV. Le requérant a déposé un mémoire, daté du 30 juin 2009 et exposant les motifs de son recours, auquel était joint un jeu de 7 revendications, correspondant aux revendications 1 à 6 et 8 de la requête subsidiaire du 24 décembre 2008 et constituant sa seule requête.

V. La revendication 1 de la requête se lisait :

"1. Procédé microbiologique de production de métabolites et/ou d'enzymes par culture d'une cellule productrice dudit métabolite et/ou enzyme dans des conditions de production puis récupération dudit métabolite et/ou enzyme, caractérisé en ce que la cellule productrice présente une modification au moins au niveau d'un gène impliqué dans le catabolisme de la bétaine et en ce que la cellule dégrade moins rapidement la bétaine, ladite modification étant une substitution et/ou une insertion et/ou une délétion d'une ou plusieurs bases et/ou une disruption."

Les revendications 2 à 6 étaient sous la dépendance de la revendication 1. La revendication 7 visait l'utilisation d'une cellule productrice telle que caractérisée à la revendication 1.

VI. Par un courrier en date du 16 novembre 2009, l'opposant (l'intimé) a répondu au mémoire de recours.

VII. Dans une notification en date du 2 novembre 2012, jointe en annexe à la citation à une procédure orale fixée au 21 mars 2013 et émise en application des dispositions de l'article 15(1) du Règlement de procédure des Chambres de recours (RPCR), la chambre a exposé une opinion provisoire.

VIII. Le requérant, par un courrier en date du 28 février 2013, et l'intimé, par un courrier en date du 14 mars 2013, ont informé la Chambre qu'ils ne prendraient pas part à la procédure orale du 21 mars 2013. Aucune soumission

additionnelle d'ordre substantiel n'a été remise par les parties.

IX. A l'issue de la procédure orale qui s'est tenue le 21 mars 2013 en l'absence des parties, la Chambre a rendu sa décision.

X. Les documents suivants sont cités dans la présente décision :

(OD1) R. F. White et al., *Journal of Bacteriology*,
Vol. 113, N° 1, Janvier 1973, Pages 218 à 223;

(OD3) EP 0 543 344 A1 (déposée le 17 novembre 1992 et
publiée le 26 mai 1993).

XI. Les arguments présentés par le requérant peuvent être résumés de la façon suivante :

Suffisance de description (article 83 CBE)

Le requérant s'est référé à sa réponse au mémoire d'opposition ne concernant que les revendications telles que délivrées.

Nouveauté (article 54 CBE)

Des documents OD1 et OD3 cités dans la décision, seul le document OD1 était à prendre en considération. En effet, la division d'opposition avait considéré que le document OD3 ne privait de nouveauté que la seule revendication 8 de la requête principale (revendications telles que délivrées) et la seule revendication 7 de la requête subsidiaire (déposée le 24 décembre 2008).

Les souches objet de l'étude décrite dans le document OD1 avaient subi plusieurs mutagénèses successives, sous l'action de la N-méthyl-N-nitroso-N'-nitroguanidine (MNG). Le caractère aléatoire de ces mutagénèses empêchait de savoir quels gènes avaient été mutés. Ces souches étaient capables ou non de produire la vitamine B12 sans dégrader la bétaine. Ni la souche 2196, qui avait été mutée de telle sorte qu'elle ne produise plus de vitamine B12, ni la souche 2196 (B₁₂-R), qui était elle capable d'une surproduction de vitamine B12, ne présentaient une activité bétaine-homocystéine-transméthylase (BHTase).

Toutefois, le document OD1, qui n'indiquait pas que la dégradation de la bétaine résultait d'une substitution et/ou d'une délétion au niveau d'un gène impliqué dans le catabolisme de la bétaine, ne décrivait pas l'ensemble des caractéristiques du procédé selon la revendication 1. Par conséquent, ledit procédé était nouveau.

- XII. Les arguments présentés par l'intimé peuvent être résumés de la façon suivante :

Suffisance de la description (article 83 CBE)

L'utilisation dans les revendications tant de l'expression relative "*que la cellule dégrade moins rapidement la bétaine*" que de l'expression "*plusieurs bases*" générerait une insuffisance de l'exposé de l'invention en contradiction avec les dispositions de l'article 83 CBE empêchant l'homme du métier de réaliser l'invention dans toute l'étendue du vaste domaine

revendiqué, étant donné que la description de l'invention dans le brevet en question ne contenait aucune information d'ordre technique qui lui aurait permis de connaître l'exacte signification desdites expressions.

Nouveauté (article 54 CBE)

Le document OD1 décrivait un procédé microbiologique pour la production de vitamine B12 au moyen de souches de *Pseudomonas denitrificans* modifiées génétiquement, en particulier les souches 2196 (B₁₂-R) et 2202, obtenues par mutagenèse sous l'effet de la MNG. La souche 2196 (B₁₂-R) n'avait plus d'activité BHTase. Cette activité était réduite chez la souche 2202. Il se déduisait de ces résultats expérimentaux que le document OD1 divulguait le procédé selon la revendication 1.

Le document OD3, cité au titre de l'article 54(3) CBE, décrivait des cellules mutées de *Rhizobium/Agrobacterium*. Ces mutants étaient incapables d'utiliser la bétaine. La méthode de préparation de ces mutants était exactement celle du brevet (cf. page 6, lignes 10 à 22 du document OD3 à comparer avec l'exemple 1, page 5, paragraphes [0039] et [0040] du brevet). A l'exemple 8 du document OD3, un plasmide contenant une telle mutation était utilisé, pour exprimer dans *Escherichia coli* le gène xylMA codant pour la xylol-monooxygénase. Par conséquent, les revendications 1 et 7 de la requête déposée avec le mémoire de recours n'étaient pas nouvelles au vu du document OD3.

XIII. Le requérant (titulaire du brevet) a requis l'annulation de la décision contestée et le maintien du brevet sur la

base de la requête (revendications 1 à 7) déposée le 30 juin 2009 avec le mémoire de recours.

XIV. L'intimé (opposant) a requis le rejet du recours.

Motifs de la décision

Admissibilité de la requête du 30 juin 2009

1. La requête a été remise avec le mémoire de recours. Elle se différencie de la requête subsidiaire du 24 décembre 2008 en ce qu'elle ne comporte plus que 7 revendications, la revendication 7 ayant été supprimée pour prendre en compte l'objection de manque de nouveauté formulée à son encontre dans la décision contestée. Ces constatations conduisent la Chambre à admettre la requête dans la procédure de recours conformément aux dispositions de l'article 12(4) RPCR.

Conditions de l'article 123, paragraphes 2 et 3, CBE

2. L'opposant n'avait formulé aucune objection au titre de l'article 100(c) CBE à l'encontre des revendications telles que délivrées. La caractéristique technique additionnelle "*ladite modification étant une substitution et/ou une insertion et/ou une déléation d'une ou plusieurs bases et/ou une disruption*", que comportent les revendications 1 et 7 de la présente requête par rapport aux revendications 1 et 9 telles que délivrées, trouve un support dans la revendication 2 telle que déposée (voir *inter alia* la revendication 2 de la demande WO 94/13813). Ni l'apport de cette caractéristique ni la suppression de la revendication 8

telle que délivrée ne sont des modifications donnant lieu à une extension de l'objet du brevet ou modifiant le brevet de façon à étendre la protection qu'il confère. La Chambre conclut que la présente requête satisfait les conditions de l'article 123 (2) et (3) CBE.

Conditions des articles 83 et 84 CBE

3. Les objections pour un manque de clarté, en contradiction avec les conditions de l'article 84 CBE, formulées par l'intimé dans sa réponse au mémoire de recours sont à relier à l'utilisation de termes et d'expressions relatifs ("*moins rapidement*" et "*plusieurs*" dans les revendications 1 et 7 ; "*de préférence*" dans la revendication 6). La Chambre observe que ces termes et expressions étaient déjà présents dans un contexte strictement identique - en l'absence de toute modification affectant l'énoncé de l'objet revendiqué - dans les revendications telles que délivrées. Etant donné qu'un manque de clarté n'est pas un motif d'opposition (voir article 100 CBE), de telles objections sont par conséquent irrecevables.

4. Néanmoins, l'intimé dans sa réponse au mémoire de recours a considéré que l'utilisation desdits termes et expressions donnait lieu à une insuffisance de l'exposé de l'invention (voir le septième paragraphe à partir de la page 3 de la réponse). Dans sa notification préalable, la Chambre a tenté d'ouvrir une discussion concernant cette objection (voir le point 14 de la notification). En l'absence de réactions de la part des parties (voir section VIII *supra*) et compte tenu non seulement du fait que l'objection d'insuffisance de description formulée lors de la phase écrite de l'opposition n'a fait l'objet

d'aucune appréciation par la division d'opposition dans sa décision mais aussi de l'importance des objections formulées quant à un manque de nouveauté (article 54 CBE), la Chambre considère qu'il n'est ni pertinent ni nécessaire de prendre position quant à la suffisance de la description au vu des circonstances de l'espèce.

Conditions de l'article 54 EPC

5. La division d'opposition a vérifié si la requête subsidiaire du 24 décembre 2008 était nouvelle au regard de l'un et/ou l'autre des deux documents qu'opposaient l'intimé, à savoir les documents OD1 et OD3. Elle a conclu que le document OD3 ne privait de nouveauté que la seule revendication 7 de la requête. Dans le jeu de revendications déposé avec le mémoire de recours, cette revendication ayant été supprimée, le requérant a observé qu'il n'y avait pas lieu pour la Chambre de prendre en compte le document OD3 (voir section XI et point 1 *supra*).
6. La fonction d'une Chambre de recours étant de rendre une décision judiciaire quant au bien-fondé d'une décision rendue par une première instance, la Chambre par principe se doit de prendre en considération l'un et l'autre des deux documents (cf. "La Jurisprudence des Chambres de recours de l'Office européen des brevets", 6^e édition, VII.E.1, page 925).
7. Le document OD03 qui est cité au titre de l'article 54(3) CBE décrit en son exemple 8 des cellules d'une souche d'*Agrobacterium/Rhizobium* dont le génome ne contient plus (suite à une délétion ; cf. page 3, lignes 26 à 42) un gène, désigné beu, codant pour 'l'utilisation de la

bétaine', lesquelles cellules (HK1349.4) ont été ensuite transformées de façon à ce qu'elles contiennent un plasmide hybride -appelé pLOLO1 - lui-même porteur du gène beu et du gène xylMA codant pour la xylènemomooxygénase (voir de la ligne 55 de la page 5 à la ligne 5 de la page 6 et les lignes 3 à 6 de la page 10). Aucun résultat n'est présenté qui tendrait à montrer que les dites cellules dégraderaient moins rapidement la bétaine, tout en surproduisant la xylènemooxygénase, que les cellules de la souche d'origine HK1349 (capables d'exprimer le gène beu inclus dans leur génome) transformée avec un plasmide porteur du gène xylMA. L'absence de tels résultats comparatifs prive le document OD03 de toute pertinence pour l'examen de la nouveauté des revendications.

8. Le document OD01, publié dès 1973, décrit *inter alia* deux souches de *Pseudomonas denitrificans* mutantes sélectionnées après exposition de la souche parentale à la N-méthyl-N-nitroso-N'-nitroguanidine (MNG) (souches 2196(B₁₂-R) et 2202). Il est montré (voir le tableau 3 à la page 222 et les commentaires le concernant à la page 221) que les deux souches mutantes mises en culture dans un milieu contenant de la bétaine (voir le deuxième paragraphe de la section intitulée "*Growth and B12 production medium*" page 219) sont capables de surproduire la vitamine B12 de la même manière que la souche sauvage 2436 prise pour référence, bien que leur activité BHTase (E.C. 2.1.1.5) soit nulle (cas de la souche 2196(B₁₂-R)) ou plus faible que celle de la souche sauvage (cas de la souche 2202).
9. La revendication 1 vise un procédé de production notamment d'un métabolite à l'aide d'une cellule

présentant une modification au moins au niveau d'un gène impliqué dans le catabolisme de la bétaine et en ce que la cellule dégrade moins rapidement la bétaine, ladite modification étant une substitution et/ou une insertion et/ou une délétion d'une ou plusieurs bases et/ou une disruption.

10. Selon la description du brevet, une cellule préférée pour la mise en œuvre du procédé revendiqué est une cellule de la souche de *Pseudomonas denitrificans* et un métabolite de choix est la vitamine B12. Le gène impliqué dans le catabolisme de la bétaine est préférentiellement l'un des trois gènes codant chacun pour l'une des trois enzymes, dont la bétaine-homocystéine méthyl-transférase (classification internationale : EC 2.1.1.5), intervenant dans la déméthylation de la glycine bétaine (voir les paragraphes [0011] et [0012] du fascicule du brevet). Il est noté ici que c'est du même enzyme (EC 2.1.1.5) dont il s'agit dans le document OD1 (cf. la phrase reliant les deux colonnes de la page 218).

11. Le langage ouvert de la revendication 1 rédigée en des termes très généraux autorisant une interprétation large de son énoncé (cf. "La Jurisprudence des Chambres de recours de l'Office européen des brevets", *supra*, I.C.2.9, page 119), conduit, en l'absence de toute limitation qui serait imposée par l'exposé de l'invention dans la partie générale de la description, aux remarques suivantes :
 - 11.1 Bien que l'exemple 1 du brevet décrive des mutants génétiquement modifiés par l'insertion dans leur génome d'un transposon consécutivement à une transformation à

l'aide d'un plasmide portant ledit transposon, l'énoncé de la revendication 1 n'exclut pas la possibilité que la cellule à mettre en œuvre ait été sélectionnée après exposition d'une cellule parentale à un agent mutagène.

- 11.2 Ni la nature de la modification (substitution, insertion, délétion ou encore disruption) ni son amplitude en termes de structure (une ou plusieurs bases peuvent être affectées) ni même sa localisation sur le gène (partie régulatrice ou partie codante) importent. En outre, de l'avis de la Chambre, la définition d'un "gène impliqué dans le catabolisme de la bêtaïne" n'exclut pas un gène autre que ceux codant pour les trois enzymes intervenant dans la déméthylation de la glycine bêtaïne pour conduire en trois étapes successives à la sarcosine et qui pourrait coder pour une enzyme dont l'action aurait un effet inhibiteur indirect sur la synthèse de la bêtaïne interprété comme une réduction de la dégradation de la bêtaïne (voir le point 14 de la notification selon l'article 15(1) RPCR rédigé dans le contexte de l'article 83 CBE). La Chambre observe à cet égard que la position des fragments d'ADN représentés aux figures 3 et 4 et mentionnés aux paragraphes [0050] et [0051] du fascicule du brevet sur les gènes impliqués dans la déméthylation de la bêtaïne n'a pas été indiquée. L'argument du requérant selon lequel le gène impliqué dans le catabolisme est muté de matière ciblée n'est donc pas convaincant.

12. Il apparaît dès lors que l'utilisation en vue de la production de vitamine B12 décrite dans le document OD1 de la souche mutante de *Pseudomonas denitrificans* 2202 constitue une divulgation du procédé selon la revendication 1. Cette souche présente en effet une

activité BHTasique réduite par rapport à la souche sauvage prise pour référence alors même que cette activité enzymatique réduite qui induit nécessairement une dégradation ralentie de la bétaine ne peut être interprétée, compte tenu de l'apport de bétaine dans le milieu de culture, que comme la conséquence d'une mutation affectant un gène impliqué dans le catabolisme de la bétaine dans le sens indiqué au point 11.2 *supra*.

13. Le requérant a présenté l'argument selon lequel il est impossible de localiser et de caractériser génétiquement les mutations affectant les mutants décrits dans le document OD1. Cet argument n'est pas convaincant compte tenu des remarques faites aux points 11.1 et 11.2 (voir *supra*). Pas plus convaincant est l'argument selon lequel les souches décrites dans le document OD1 auraient subi plusieurs mutagénèses successives. S'agissant de la souche 2202, le document OD1 ne délivre en effet pas une telle information (voir page 218, le paragraphe sous l'intitulé "*Materials and Methods*", et page 221, le paragraphe dans la partie haute de la colonne de droite). La Chambre note que le requérant s'est abstenu de toute remarque concernant le mutant 2202 et son utilisation en vue de la production de la vitamine B12 décrite dans le document OD1 et n'a pas présenté un quelconque argument pour réfuter sa pertinence vis-à-vis de la nouveauté du procédé selon la revendication 1 alors même qu'elle a été reconnue dans la décision contestée (voir les positions des parties et la conclusion de la division d'opposition telles qu'exposées au point 4.1 de la décision en ses pages 5 et 6).

14. La Chambre conclut que le procédé selon la revendication 1 n'est pas nouveau. Par conséquent, la

présente requête ne satisfait pas les conditions de l'article 54 CBE et ne peut donc pas constituer une base valide pour le maintien du brevet.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

Le recours est rejeté.

Le Greffier

Le Président

A. Wolinski

P. Julià