

**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 11 octobre 2018**

**N° du recours :** T 1675/13 - 3.3.01

**N° de la demande :** 06841938.1

**N° de la publication :** 1977244

**C.I.B. :** G01N33/68, G01N33/569

**Langue de la procédure :** FR

**Titre de l'invention :**

DISTINCTION DES MENINGITES BACTERIENNES ET VIRALES

**Titulaires du brevet :**

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris  
Université Paris Descartes

**Opposante :**

B.R.A.H.M.S GmbH

**Référence :**

Diagnostic des méningites bactériennes/HOPITAUX DE PARIS

**Normes juridiques appliquées :**

CBE Art. 56  
RPCR Art. 13(3)

**Mot-clé :**

Activité inventive - (non)

Requête subsidiaire produite tardivement - recevable (non)

**Décisions citées :**

T 1685/07, T 2102/08, T 0253/10, T 1466/12

**Exergue :**



**Beschwerdekammern**

**Boards of Appeal**

**Chambres de recours**

Boards of Appeal of the  
European Patent Office  
Richard-Reitzner-Allee 8  
85540 Haar  
GERMANY  
Tel. +49 (0)89 2399-0  
Fax +49 (0)89 2399-4465

N° du recours : T 1675/13 - 3.3.01

**D E C I S I O N**  
**de la Chambre de recours technique 3.3.01**  
**du 11 octobre 2018**

**Requérante :** B.R.A.H.M.S GmbH  
(Opposante) Neuendorfstrasse 25  
16761 Hennigsdorf (DE)

**Mandataire :** Tomerius, Isabel  
Lang & Tomerius  
Patentanwälte  
Rosa-Bavarese-Strasse 5  
80639 München (DE)

**Intimée :** Assistance Publique - Hôpitaux de Paris  
(Titulaire du brevet 1) 3 Avenue Victoria  
75004 Paris (FR)

**Intimée :** Université Paris Descartes  
(Titulaire du brevet 2) 12, rue de l'Ecole de Médecine  
75270 Paris Cedex 06 (FR)

**Mandataire :** Novagraaf Technologies  
Bâtiment O2  
2, rue Sarah Bernhardt  
CS90017  
92665 Asnières-sur-Seine Cedex (FR)

**Décision attaquée :** **Décision intermédiaire de la division  
d'opposition de l'office européen des brevets  
postée le 19 avril 2013 concernant le maintien  
du brevet européen No. 1977244 dans une forme  
modifiée**

**Composition de la Chambre :**

**Président**            A. Lindner  
**Membres :**            T. Sommerfeld  
                             L. Bühler

## **Exposé des faits et conclusions**

I. Le recours est dirigé contre la décision intermédiaire de la division d'opposition selon laquelle le brevet européen n° 1977244 pourrait être maintenu sous forme modifiée (article 101(3)a) CBE) sur la base du jeu de revendications de la requête principale (présentée par lettre du 23 novembre 2012). Le brevet est fondé sur la demande européenne n° 06841938.1, déposée comme demande internationale et publiée sous le numéro de publication internationale WO 2007/068830.

La revendication 1 de la **requête principale** qui a servi de base à la décision de la division d'opposition s'énonce comme suit (les modifications apportées à la revendication 1 du brevet délivré étant indiquées):

"1. Procédé *in vitro* de détection de la présence d'une méningite bactérienne consistant en :

- i) la détermination de la concentration de procalcitonine présente dans un échantillon sanguin test ; et
- ii) la comparaison de la concentration ainsi déterminée à la concentration de procalcitonine présente dans un échantillon de référence ou à une valeur de référence ; et
- iii) la détermination de la concentration ~~de~~ en protéines totales présentes dans un échantillon de liquide céphalorachidien test ; et
- iv) la comparaison de la concentration ainsi déterminée à la concentration de protéines présentes dans un échantillon de référence ou à une valeur de référence."

II. L'opposante (requérante) a introduit un recours contre cette décision. Avec son mémoire de recours, la

requérante a demandé l'annulation de la décision contestée et la révocation du brevet dans sa totalité.

- III. Par lettre du 27 décembre 2013, les titulaires du brevet (intimées) ont soumis des observations à l'encontre du recours. Elles ont aussi demandé une répartition différente des frais de procédure pour des raisons d'équité, en faisant valoir que les nouveaux documents n'avaient été produits par la requérante qu'au stade du recours.
- IV. La Chambre a envoyé une citation à la procédure orale, accompagnée d'une notification dans laquelle elle a émis son avis préliminaire sur la question de la répartition différente des frais.
- V. Une procédure orale devant la Chambre de recours s'est tenue le 11 octobre 2018. Lors de la procédure orale, les intimées ont indiqué qu'elles ne demandaient plus la répartition différente des frais de recours et ont soumis une requête subsidiaire. À la fin de la procédure orale, le président de la Chambre a annoncé la décision de la Chambre.

La revendication 1 de la **requête subsidiaire** diffère de la revendication 1 de la requête principale par l'insertion des caractéristiques suivantes :

"1. ...

dans lequel la détermination d'une concentration de procalcitonine présente dans l'échantillon sanguin test supérieure ou égale à 0,5 ng/ml et/ou la détermination d'une concentration en protéines totales présentes dans l'échantillon de liquide céphalorachidien test supérieure ou égale à 0,5 g/l, indiquent la présence d'une méningite bactérienne."

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

E1 Taskin E et al. 2004, Mediators of Inflammation 13(4), 269-273

D21 Jain M et al. 2000, Indian Pediatrics 37, 608-614

VII. La requérante a soumis pour l'essentiel les arguments suivants :

E1, l'état de la technique le plus proche, décrivait un procédé visant le même but que le procédé revendiqué (abrégé : "Conclusion") et différait de l'objet de la revendication 1 seulement en ce que la mesure de la cytokine TNF- $\alpha$ , et non la mesure des protéines totales du liquide céphalorachidien, était envisagée. E1 faisait clairement apparaître que la procalcitonine était un marqueur particulièrement indiqué pour distinguer les méningites bactériennes des méningites virales, et enseignait que le TNF- $\alpha$  était aussi un bon marqueur, qui n'était toutefois pas facilement accessible (page 272, milieu de la colonne gauche). L'homme du métier serait donc incité à chercher des méthodes alternatives où le TNF- $\alpha$  pourrait être remplacé par un autre marqueur plus accessible. De D21, qui portait aussi sur les marqueurs de méningite, l'homme du métier obtenait l'information selon laquelle les valeurs du TNF- $\alpha$  corrélaient déjà avec les valeurs des protéines totales du liquide céphalorachidien (page 613, colonne droite) dans les 6 heures suivant la présentation des patients (page 609, colonne droite). On ne pouvait pas conclure que le procédé revendiqué était meilleur que celui de E1, faute d'exemples les comparant. La sensibilité de 100 % décrite dans le

brevet était obtenue seulement dans le cadre d'un exemple, mais la revendication était plus large que cet exemple. Il était absolument sans importance que D21 utilise des marqueurs à d'autres fins : alors, les valeurs de p figurant dans les tableaux de D21 n'étaient pas pertinentes, puisqu'elles se rapportaient à d'autres conclusions. De plus, E1 enseignait aussi que la mesure des protéines totales dans le liquide céphalorachidien était tout autant valable que la mesure d'autres paramètres (tableau 2).

Quant à la requête subsidiaire, elle ne devrait pas être admise dans la procédure, étant donné qu'elle avait été soumise trop tard, c'est-à-dire seulement après que la Chambre avait annoncé que les revendications de la requête principale n'impliquaient pas d'activité inventive. Les intimées n'ayant pas été confrontées à de nouveaux faits ou arguments lors de la procédure orale, la soumission tardive de la requête n'était pas justifiée. La requérante n'aurait pas la possibilité de dûment préparer ses objections contre cette requête.

VIII. Les intimées ont soumis pour l'essentiel les arguments suivants :

E1 était l'état de la technique le plus proche et décrivait la mesure de procalcitonine sérique et des cytokines (IL-6, IL-8 et TNF- $\alpha$ ) dans le liquide céphalorachidien dans le même but que le procédé revendiqué de diagnostic précoce de la méningite bactérienne. Le problème était de fournir une méthode de diagnostic précoce avec une bonne sensibilité. Il s'agissait d'une alternative obtenue par des moyens non évidents. E1 ne suggérait pas que la combinaison des mesures de procalcitonine sérique et des protéines



totales du liquide céphalorachidien permettait de résoudre le problème technique. Au contraire, E1 suggérait l'utilisation d'autres marqueurs comme des cytokines (tableau 3) et d'autres paramètres (tableau 2). D21 décrivait aussi plusieurs marqueurs, dont des cytokines, cellules, protéines et radicaux libres (page 613, "Key messages") : ainsi, l'homme du métier n'aurait pas considéré les protéines totales du liquide céphalorachidien comme une solution. Il n'aurait pas même combiné E1 et D21, étant donné qu'ils n'étaient pas dirigés vers le même problème technique : D21 avait pour but de déterminer des marqueurs de mortalité, c'est-à-dire, de pronostic, et non des marqueurs pour le diagnostic différentiel (page 612, tableau 4 : "Relationship of ... with Clinical Outcome" ; page 613, "Key messages" et conclusions du dernier paragraphe). De plus, les protéines totales n'avaient pas la meilleure valeur p selon le tableau 2 de E1 ; les valeurs p pour les cytokines du tableau 3 étaient en outre meilleures que celles pour les protéines. E1 incitait à choisir des cytokines et seule une analyse a posteriori montrerait qu'il faut l'associer à D21 et sélectionner les protéines totales. Les mêmes difficultés mentionnées dans E1 pour le TNF- $\alpha$  valaient pour les protéines totales, dont la mesure nécessitait aussi une ponction lombaire.

Dans la requête subsidiaire, des modifications ont été introduites pour établir une démarcation plus nette par rapport à l'art antérieur et démontrer qu'il y avait une amélioration. La base se trouvait à la page 11, lignes 4 à 10, de la demande telle que déposée. Il s'agissait de valeurs seuils qui étaient considérées comme inhérentes au procédé et, de fait, la requérante en avait déjà abondamment discuté dans ses moyens écrits.

IX. La requérante (opposante) a demandé l'annulation de la décision contestée et la révocation du brevet européen n° 1977244.

Les intimées (titulaires du brevet) ont demandé le rejet du recours et le maintien du brevet sur la base de la requête principale produite par lettre en date du 23 novembre 2012, ou, subsidiairement, le maintien du brevet sur la base de la requête subsidiaire produite lors de la procédure orale du 11 octobre 2018.

### **Motifs de la décision**

1. Le recours est recevable.

2. Requête principale - activité inventive

2.1 Le brevet litigieux concerne un procédé de détection d'une infection du type méningite bactérienne, comprenant notamment la détermination de la concentration de marqueurs dans le sang et dans le liquide céphalorachidien. Il est cliniquement difficile de distinguer rapidement et de manière certaine les méningites bactériennes, qui ne sont à l'origine que de 6 à 18 % des méningites aiguës mais qui peuvent être mortelles et associées à des séquelles neurologiques sévères, particulièrement lorsque le diagnostic et le traitement ont été initiés tardivement, des méningites virales, qui sont plus communes et qui peuvent se résorber spontanément sans requérir l'administration d'antibiotiques (paragraphe [0002] du brevet). Le but du brevet est donc précisément "d'établir un diagnostic rapide et simple permettant de distinguer les

méningites bactériennes des méningites virales avec une sensibilité de 100 % pour les méningites bactériennes" (paragraphe [0003]).

- 2.2 Le document E1, qui se rapporte également au diagnostic différentiel entre les méningites bactérienne et virale et enseigne la détermination de la procalcitonine sérique et d'autres paramètres dans ce but, est considéré comme le document de l'état de la technique le plus proche. Le procédé de E1 diffère du procédé de la revendication 1 en ce que E1 enseigne que la procalcitonine sérique et des cytokines (en particulier le TNF- $\alpha$ ) du liquide céphalorachidien peuvent être mesurées pour distinguer la méningite bactérienne de la méningite virale, mais qu'il ne suggère pas d'associer la détermination de la procalcitonine sérique à la détermination des protéines totales du liquide céphalorachidien. En l'absence de données comparant les résultats atteints au moyen du procédé de l'état de la technique le plus proche avec les résultats obtenus au moyen du procédé revendiqué, le problème technique à résoudre consiste à fournir une méthode alternative aux procédés de diagnostic de l'état de la technique. La Chambre est en outre convaincue que l'objet revendiqué résout de manière plausible le problème technique.
- 2.3 Il faut ensuite examiner si cette solution telle que revendiquée implique une activité inventive.
- 2.4 Comme il ressort de l'art antérieur, la détermination de la procalcitonine sérique était considérée comme standard pour la distinction entre méningite bactérienne et méningite virale : elle était en effet considérée comme le meilleur marqueur à cette fin (E1, page 271, colonne gauche, section "Discussion"), ainsi que comme plus utile que d'autres marqueurs dans la

pratique clinique (E1, page 273, colonne gauche). De plus, il était également courant de déterminer d'autres paramètres, y compris les protéines totales du liquide céphalorachidien (E1 : tableau 2 à la page 271). Il résulte que E1 enseigne non seulement la combinaison de procalcitonine (PCT) sérique et de TNF- $\alpha$  pour le diagnostic précoce et différentiel (abrégé : "Conclusion"), mais décrit aussi d'autres paramètres du liquide céphalorachidien qui sont pertinents pour le diagnostic différentiel (tableau 2). Par conséquent, en cherchant des méthodes alternatives, il serait évident de conserver la PCT et de la combiner avec des alternatives aux cytokines et en particulier au TNF- $\alpha$ . L'homme du métier aurait tenu compte du document D21, qui décrit l'évolution des différents marqueurs dans les méningites aiguës bactériennes. D21 enseigne que des niveaux élevés d'interleukine (IL-1 $\beta$ ) et de TNF- $\alpha$  peuvent être détectés chez les patients et que ces niveaux corrélerent avec le nombre de cellules et la concentration en protéines du liquide céphalorachidien (page 608, abrégé : "Conclusions"; page 610, fin de la colonne gauche). Parmi ces paramètres routinement mesurés dans le liquide céphalorachidien, les protéines totales ont la meilleure corrélation avec le TNF- $\alpha$ : "Of these routinely measured parameters CSF protein showed the best correlation with CSF TNF- $\alpha$ " (page 610, partie supérieure de la colonne droite). Il serait donc évident de remplacer la détermination de TNF- $\alpha$  dans le liquide céphalorachidien par la détermination des protéines totales, qui avait déjà été mentionnée dans E1 comme un des paramètres à utiliser (page 271, tableau 2) et qui était d'ailleurs un des paramètres analysés routinement. Les avantages découlant de l'utilisation d'un paramètre de routine (protéines totales du liquide céphalorachidien) au lieu d'un paramètre moins accessible (TNF- $\alpha$ ) pour le diagnostic

précoce de la méningite bactérienne sont évidents. Ainsi il serait évident pour l'homme du métier cherchant une alternative aux méthodes de l'état de la technique de remplacer le test du TNF- $\alpha$  du liquide céphalorachidien au procédé de E1 par la détermination des protéines totales. La méthode revendiquée est donc évidente au regard de la combinaison des documents E1 et D21.

- 2.5 Les intimées ont essentiellement fait valoir que, bien que les protéines totales du liquide céphalorachidien soient mentionnées parmi les meilleurs marqueurs, E1 ne décrivait ni ne suggérait en aucune façon une combinaison spécifique entre la procalcitonine sérique et les protéines totales du liquide céphalorachidien pour résoudre le problème consistant à fournir un diagnostic précoce avec bonne sensibilité. En effet, E1 enseignait la détermination simultanée du taux de glucose sérique, de la numération leucocytaire périphérique, de la vitesse de sédimentation et de la procalcitonine sérique dans tous les échantillons sanguins, ainsi que des teneurs en protéines, en glucose, du nombre et type de cellules, du TNF- $\alpha$ , de l'IL-6 et de l'IL-8 dans des échantillons de liquide céphalorachidien. Les valeurs p obtenues pour la mesure des protéines totales comme marqueur différentiel entre méningites bactériennes et virales étaient moins bonnes que pour les autres paramètres de routine (tableau 2) et que pour les cytokines (tableau 3). L'homme du métier ne combinerait pas E1 et D21, étant donné que D21 ne se rapportait pas au diagnostic mais au pronostic des méningites. D21 concluait en outre que les taux en cytokines (TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ ) et en radicaux libres (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>) du liquide céphalorachidien corrélaient bien avec le dosage de routine des protéines du liquide céphalorachidien, mais ces

conclusions s'inscrivaient dans le contexte d'indicateurs de mortalité en cas de méningite bactérienne (page 613, "Key Messages").

- 2.6 La Chambre convient qu'aucun des documents de l'art antérieur ne décrit ou ne suggère la combinaison de procalcitonine sérique et de protéines totales du liquide céphalorachidien comme marqueurs pour le diagnostic des méningites bactériennes. Cependant, l'art antérieur enseigne que la procalcitonine sérique est le meilleur marqueur dans ce but (E1, supra) et que l'analyse de routine du liquide céphalorachidien, qui fait partie du diagnostic des méningites (E1, page 270, colonne gauche, deuxième paragraphe), comprend la mesure des protéines totales (parmi d'autres paramètres : E1, supra ; D21, page 609, colonne droite, troisième paragraphe et page 610, colonne droite, premier paragraphe). E1 montre en outre que la valeur résultant de la mesure des protéines totales du liquide céphalorachidien dans le diagnostic de la méningite bactérienne est particulièrement élevée pour le diagnostic précoce : dans le tableau 2, des valeurs  $p < 0.001$  (identiques aux valeurs  $p$  obtenues pour le TNF- $\alpha$  dans le tableau 3) sont obtenues en comparant les mesures au moment du diagnostic chez les patients atteints de méningite bactérienne par rapport aux patients du groupe témoin; seule la mesure du nombre de leucocytes a la même valeur  $p$ , les autres paramètres ayant des valeurs  $p$  moins bonnes au moment du diagnostic. Même si les valeurs  $p$  sont meilleures pour quelques autres paramètres dans un intervalle de 48 à 72 heures, cela n'a pas d'importance pour le diagnostic précoce, qui est le but du brevet. L'homme du métier n'aurait donc aucune raison d'écarter les protéines totales du liquide céphalorachidien comme marqueur utile pour le diagnostic des méningites bactériennes.

2.7 L'argument des intimées selon lequel l'homme du métier ne combinerait pas E1 et D21, D21 ne se rapportant pas au diagnostic mais au pronostic des méningites, ne saurait convaincre. Partant de l'état de la technique E1 et ayant la motivation de chercher des marqueurs alternatifs dans le liquide céphalorachidien pour le diagnostic de la méningite bactérienne, l'homme du métier aurait dû prendre en considération tous les documents qui traitent de ces marqueurs, indépendamment des objectifs éventuellement différents (diagnostic, pronostic) de ces documents. Parmi ceux-ci, D21 enseigne explicitement qu'il y a une corrélation entre la concentration du TNF- $\alpha$  et celle des protéines totales dans le liquide céphalorachidien des patients atteints de méningite bactérienne aiguë : ces observations se basent sur la mesure des concentrations des marqueurs dans le liquide céphalorachidien obtenu dans les 6 heures après l'admission des patients (D21, page 609, colonne droite, troisième paragraphe), ce qui les rend pertinentes pour le diagnostic précoce, indépendamment des autres conclusions que l'on peut tirer.

2.8 Par conséquent, l'objet de la revendication 1 selon la requête principale n'implique pas d'activité inventive (article 56 CBE). La requête principale est donc rejetée.

### 3. Requête subsidiaire - recevabilité

3.1 Selon l'article 13(1) RPCR, l'admission et l'examen de toute modification présentée par une partie après que celle-ci a déposé son mémoire exposant les motifs du recours ou sa réponse sont laissés à l'appréciation de la Chambre. La Chambre exerce son pouvoir

d'appréciation en tenant compte, entre autres, de la complexité du nouvel objet, de l'état de la procédure et du principe de l'économie de la procédure (article 13(1) RPCR). L'article 13(3) RPCR dispose quant à lui que des modifications demandées après que la date de la procédure orale a été fixée ne seront pas admises si elles soulèvent des questions que la Chambre ou l'autre/les autres parties ne peuvent pas raisonnablement traiter sans que la procédure orale soit renvoyée.

3.2 La requête subsidiaire a été soumise lors de la procédure orale, après que la Chambre avait annoncé que la requête principale ne satisfaisait pas à l'article 56 CBE. Comme justification, les intimées ont avancé qu'elles étaient convaincues que la requête principale était inventive et que, en tout état de cause, les valeurs seuils ajoutées à l'objet de la revendication 1 étaient considérées comme implicites. Elles ont ajouté que la requérante en avait du reste déjà abondamment discuté.

3.3 Avec son mémoire de recours, la requérante a soulevé des objections en vertu des articles 123(2), 83, 54 et 56 CBE contre la requête principale (qui constituait l'unique requête) sur la base de laquelle la division d'opposition avait décidé que le brevet pourrait être maintenu. Pendant le recours, y compris la procédure orale, la requérante n'a pas invoqué de nouveaux faits ou arguments qui pourraient justifier la nécessité de soumettre de nouvelles requêtes en réponse à ces objections. Ainsi, même si les intimées étaient convaincues que les revendications de la requête principale satisfaisait aux exigences de la CBE, elles auraient néanmoins dû se préparer à la possibilité que la Chambre ne partage pas leur point de vue. Les



parties ont, dans le cadre de la procédure inter partes, une obligation de diligence et vigilance pour la bonne marche de la procédure, et s'engagent pour ce faire à produire le plus tôt possible et de la manière la plus complète possible tous les faits, arguments et requêtes pertinents (T 1685/07, point 6.1 des motifs ; T 2102/08, point 4.3.1 des motifs ; T 253/10, points 2.2 et 2.3 des motifs). Par la production tardive de leur requête subsidiaire, comprenant de surcroît des modifications s'appuyant sur la description, les intimées ont en fait mis la requérante en situation de ne pas pouvoir dûment exercer son droit de présenter ses observations dans le temps dont elle disposait (T 253/10 supra ; T 1466/12, point 2.5 des motifs).

- 3.4 La Chambre a donc décidé de ne pas admettre la requête subsidiaire dans la procédure.

### **Dispositif**

**Par ces motifs, il est statué comme suit**

1. La décision attaquée est annulée.
2. Le brevet est révoqué.

La Greffière :

Le Président :



M. Schalow

A. Lindner

Décision authentifiée électroniquement