

**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 15 janvier 2024**

**N° du recours :** T 1761/20 - 3.3.08

**N° de la demande :** 11189038.0

**N° de la publication :** 2465940

**C.I.B. :** C12Q1/04

**Langue de la procédure :** FR

**Titre de l'invention :**

Milieus pour la détection spécifique de microorganismes résistants

**Titulaire du brevet :**

Biomérieux

**Opposante :**

Strawman Limited

**Référence :**

Milieus de détection/BIOMÉRIEUX

**Normes juridiques appliquées :**

CBE Art. 56

**Mot-clé :**

Activité inventive - requête principale (non) - requêtes subsidiaires 1 à 11 (non)

**Décisions citées :**

T 0284/00, T 1791/08, T 0588/93, T 0257/98, T 0035/04

**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 1761/20 - 3.3.08

**D E C I S I O N**  
**de la Chambre de recours technique 3.3.08**  
**du 15 janvier 2024**

**Requérant :** Strawman Limited  
(Opposant) Orchard Lea  
Horns Lane  
Combe, Witney  
Oxfordshire OX29 8NH (GB)

**Mandataire :** Stolzenburg, F.  
Vossius & Partner  
Patentanwälte Rechtsanwälte mbB  
Siebertstrasse 3  
81675 München (DE)

**Intimé :** Biomérieux  
(Titulaire du brevet) Chemin de l'Orme  
69280 Marcy L'Etoile (FR)

**Mandataire :** Sarlin, L.  
Cabinet Beau de Loménie  
51 avenue Jean Jaurès  
BP 7073  
69301 Lyon Cedex 07 (FR)

**Décision attaquée :** **Décision intermédiaire de la division  
d'opposition de l'office européen des brevets  
postée le 1er juillet 2020 concernant le  
maintien du brevet européen No. 2465940 dans une  
forme modifiée**

**Composition de la Chambre :**

**Présidente**            T. Sommerfeld  
**Membres :**            D. Pilat  
                             R. Winkelhofer

## **Exposé des faits et conclusions**

- I. Le brevet européen EP 2 465 940 B1 intitulé "Milieux pour la détection spécifique de microorganismes résistants" se fonde sur la demande de brevet européen EP 11 189 038.0, déposée comme demande divisionnaire de la demande de brevet européen EP 06 709 488.8.
- II. Le brevet a fait l'objet d'une opposition s'appuyant sur les motifs énoncés à l'article 100 a) (manque d'activité inventive), b) et c) CBE.
- III. Dans une décision intermédiaire, une division d'opposition a estimé que l'objet des revendications 1 à 4 de la requête principale, soumise avec la lettre du 26 février 2019, satisfaisait aux conditions de la CBE.
- IV. L'opposante (la requérante) a formé un recours contre la décision de la division d'opposition. La titulaire du brevet (l'intimée) a répondu et a soumis douze jeux de revendications à titre de requête principale et de requêtes subsidiaires 1 à 11. Ils correspondent aux requêtes déposées en première instance le 26 février 2019.
- V. La revendication 1 de la **requête principale** s'énonce comme suit:
- "1. Milieu de culture comprenant:
- au moins un premier substrat enzymatique permettant la détection de l'activité alpha-glucosidase ;
  - au moins un deuxième substrat permettant la détection de l'activité beta glucosidase ou beta galactosidase;

- au moins un antibiotique, qui est la vancomycine."

La revendication 1 de la **requête auxiliaire 1** est identique à la revendication 1 de la requête principale (par rapport à la requête principale, seule la revendication 5 a été supprimée).

Dans la revendication 1 de la **requête auxiliaire 2** le premier substrat est le Méthyl- $\alpha$  glucoside et le deuxième substrat, permettant la détection de l'activité beta glucosidase, est le 5-Bromo-4-chloro-3-indolyl- $\beta$ -D-glucoside ou le 6-Chloro-3-indolyl- $\beta$ -D-glucoside.

La revendication 1 de la **requête auxiliaire 3** est basée sur la revendication 3 de la requête principale. Elle se distingue de la revendication 1 de la requête principale comme suit:

"1. Milieu de culture comprenant:

- au moins un premier substrat enzymatique permettant la détection de l'activité alpha-glucosidase qui est le 5 Bromo-4 chloro-3 indolyl-N-méthyl-alpha D glucoside ou le 5 Bromo-4 chloro-3 indolyl-alpha D glucoside ;
- au moins un deuxième substrat permettant la détection de l'activité ~~beta glucosidase~~ ou beta galactosidase qui est l'Alizarine-beta D galactoside, ou le 5 Bromo-6 chloro-3 indolyl-beta D galactoside ou le 6 Chloro-3 indolyl-beta D galactoside ;
- au moins un antibiotique, qui est la vancomycine."

La revendication 1 de la **requête auxiliaire 4** se distingue de la revendication 1 de la requête auxiliaire 2 en ce que des plages de concentrations sont indiquées pour les substrats et pour la vancomycine.

La revendication 1 de la **requête auxiliaire 5** se distingue de la revendication 1 de la requête auxiliaire 3 en ce que des plages de concentrations sont indiquées pour les substrats et pour la vancomycine.

La revendication 1 de la **requête auxiliaire 6** se distingue de la revendication 1 de la requête auxiliaire 4 en ce que des plages de concentrations plus restreintes sont indiquées pour les substrats et pour la vancomycine.

La revendication 1 de la **requête auxiliaire 7** se distingue de la revendication 1 de la requête auxiliaire 5 en ce que des plages de concentrations plus restreintes sont indiquées pour les substrats et pour la vancomycine.

La revendication 1 de la **requête auxiliaire 8** est identique à la revendication 1 de la requête auxiliaire 4 (elle contient des modifications dans d'autres revendications).

La revendication 1 de la **requête auxiliaire 9** est basée sur la revendication 1 de la requête auxiliaire 5, et en diffère en ce que la caractéristique "au moins un antibiotique..." a été remplacée par "une combinaison d'antibiotiques" qui consistent en la vancomycine, l'aztreonam, la colistine et l'amphotericine B, à des plages de concentrations limitées.

La revendication 1 de la **requête auxiliaire 10** est identique à la revendication 1 de la requête auxiliaire 6 (elle contient des modifications dans d'autres revendications).

La revendication 1 de la **requête auxiliaire 11** est basée sur la revendication 1 de la requête auxiliaire 7, et en diffère en ce que la caractéristique "au moins un antibiotique..." a été remplacée par "une combinaison d'antibiotiques" qui consistent en la vancomyine, l'aztreonam, la colistine et l'amphotéricine B, à des plages de concentrations limitées.

- VI. La procédure orale fixée au 5 décembre 2023 a été annulée après que l'intimée ait annoncé qu'elle n'entendait pas participer à la procédure orale ni y être représentée.
- VII. Les documents visés dans la présente décision sont les suivants:
- D1 US 2004/0121404
  - D4 US 2005/0112718
  - D7 EP 0954560 B1
  - D25 BD BBL Crystal™ Identification System Gram Positive ID Kit, April 2004
- VIII. Les moyens invoqués par la requérante et l'intimée, dans la mesure où ils sont pertinents pour la présente décision, sont examinées dans les motifs, ci-dessous.
- IX. La requérante requiert l'annulation de la décision contestée et sa modification de sorte à ce que le brevet soit révoqué.

L'intimée requiert le rejet du recours (requête principale), ou, à défaut, à titre subsidiaire, le maintien du brevet sous forme modifiée selon l'une des requêtes auxiliaires 1 à 11.

## **Motifs de la décision**

*Requête principale*

*Article 56 CBE*

1. L'invention revendiquée a trait à la détection et à l'identification de souches de bactéries résistantes aux antibiotiques. L'invention concerne un milieu de culture comprenant au moins un premier et un deuxième substrat permettant respectivement la détection des activités enzymatiques du métabolisme des alpha-glucosides et la détection des activités enzymatiques différentes du métabolisme des alpha-glucosides, et au moins un antimicrobien, préférentiellement un antibiotique tel que la vancomycine. Lorsque l'antibiotique est la vancomycine, ce milieu est préférentiellement utilisé pour distinguer un premier groupe de microorganismes, comprenant *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*, résistants à la vancomycine (cf. brevet, paragraphes [0001], [0003] et [0008]).
2. Les parties considèrent, en accord avec la décision de la division d'opposition, que le document D4 représente l'art antérieur le plus proche par rapport aux revendications 1, 3 et 4. La Chambre ne voit aucune raison de dévier de cette approche.
3. Le document D4 concerne un milieu de sélection des entérocoques comprenant de la vancomycine (cf.

paragraphe [0020]), ce qui permet de distinguer *E. faecalis* d'*E. faecium* résistants à la vancomycine. Selon la décision contestée, la différence entre l'objet de la revendication 1 et le document D4 réside dans l'utilisation d'un deuxième substrat enzymatique à la place de l'agent réducteur chromogénique du document D4 pour différencier les différentes souches bactériennes. Le problème à résoudre est donc la mise à disposition d'un autre milieu de culture pour différencier différentes souches d'entérocoques (cf. point 4.2.2 de la décision contestée).

4. L'intimée et la requérante ne remettent pas en cause les conclusions de la division d'opposition concernant la différence et le problème technique par rapport au document D4.
5. De plus, l'intimée et la requérante s'accordent que le milieu de la revendication 1 résout ce problème technique, puisqu'il remplace le substrat chromogène (en particulier le chlorure de 2,3,5-triphényltétrazolium (TTC)) du document D4 par un substrat enzymatique permettant de détecter la présence d'une activité alpha-glucosidase.
6. Selon la jurisprudence constante, la personne du métier s'efforce toujours d'identifier des solutions alternatives à un problème technique déjà résolu (cf. T [284/00](#), motifs 3.6.3). Une activité inventive ne peut donc être reconnue que si cette solution alternative est elle-même non-évidente (cf. T [1791/08](#), motifs 12.5).
7. Les paragraphes [0002] et [0010] du document D4 décrivent un milieu de culture et/ou un procédé permettant de séparer et de détecter de manière

pratique et fiable les entérocoques sur le milieu de culture et de distinguer *E. faecium* d'*E. faecalis*. Ceci est réalisé en utilisant un milieu de culture dans lequel les deux différentes souches bactériennes interagissent avec les substrats chromogènes du milieu et produisent de ce fait des couleurs différentes. Ce milieu contient un substrat chromogène réducteur qui ne réagit pas avec *E. faecium*, par exemple le TTC (document D4, paragraphes [0011], [0012] et [0038]). En partant du document D4, il existe donc une motivation générale de mettre à disposition des milieux de culture et de sélection d'entérocoques qui permettent de détecter et de distinguer *E. faecium* d'*E. faecalis*. Bien que la détection d'*E. faecalis* et d'*E. faecium* soit réalisée par un substrat chromogène réducteur dans le document D4 (cf. "mode de réalisation l'invention" au paragraphe [0038] et la revendication 1), ce même document enseigne aussi que d'autres milieux de détection d'entérocoques, comme par exemple un milieu comprenant d'autres substrats générant des réactions colorées différentes en présence de souches *E. faecalis* et *E. faecium* sont également appropriés et souhaitables pour résoudre ce problème technique. Même si le paragraphe [0050] du document D4 fait référence à une option préférée, cette indication n'empêche pas la personne du métier d'essayer d'autres options (cf. T 1791/08, motifs 12.5 et T [588](#)/93, motifs 6.1).

8. Le document D25 décrit un kit permettant de détecter différentes souches bactériennes y compris *E. faecalis* et *E. faecium* en utilisant des substrats chromogéniques et fluorogéniques. Le kit utilise FGS (4MU- $\alpha$ -D-glucoside), lequel est un substrat enzymatique tel que défini dans le paragraphe [0007] du brevet. En partant du document D4, la contribution technique fournie par la présente invention est donc de remplacer l'agent

chromogène réducteur du document D4 (TTC) par le substrat alternatif FGS divulgué dans le document D25. Le FGS est un composé individuel utilisé pour distinguer *E. faecium* d'*E. faecalis*, tout comme le chromogène réducteur TTC. La personne du métier confrontée au problème technique ci-dessus serait donc arrivé à la solution revendiquée de manière évidente en combinant l'enseignements des documents D4 et D25.

9. L'intimée maintient que rien dans le document D4 ne suggérerait de remplacer le réactif chromogénique réducteur par un substrat enzymatique de l'activité alpha-glucosidase. Ces deux réactifs ont des mécanismes réactionnels différents en contact avec les souches bactériennes à détecter et ne sont nullement connus pour être équivalents ou substituables pour la personne du métier. En outre, dans le document D4, la détection s'effectue dans un milieu unique multicomposants, alors que, dans le document D25, la détection s'effectue séparément et individuellement à l'aide de puits mono-substrat indépendants.
  
10. Ces arguments ne sont pas convaincants. Puisque le milieu du document D4 et le kit du document D25 permettent de distinguer *E. faecium* d'*E. faecalis*, la personne du métier aurait combiné leur enseignement. Une incitation reconnaissable, même implicite, est suffisante pour montrer que la personne du métier aurait combiné les éléments de l'art antérieur (cf. T [257/98](#), motifs 2.3.6 et T [35/04](#), motifs 2.4). Ni le choix d'un type de marqueur (fluorogénique) provenant d'un substrat enzymatique ni le choix d'utiliser un seul milieu peuvent en soi servir de base pour admettre une activité inventive, car ces deux caractéristiques techniques distinctives ne sont pas liées à un effet technique particulier. Leur choix ne nécessite par

conséquent aucune indication ou suggestion dans l'état de la technique.

11. Enfin, l'intimée affirme, en accord avec la division d'opposition (cf. décision contestée point 4.2.3), que les deux substrats sont détectés par une couleur bleue et ne sont donc pas compatibles dans un même milieu (cf. document D4, paragraphe [0050]). La personne du métier n'aurait donc pas utilisé, en plus du X-Glu conduisant à une couleur bleue visible à l'œil nu, un composé comme le FGS, divulgué dans le document D25, conduisant à une couleur bleue fluorescente qui aurait été masquée par la couleur bleue visible générée par le X-Glu. Cette combinaison de couleurs n'aurait pas permis de différencier *E. faecalis* d'*E. faecium*. L'utilisation d'une couleur de détection bleue et fluorescente bleue dans un même milieu pourrait aussi mener à des problèmes de quenching (absorption de la fluorescence) et donc d'incompatibilité entre des substrats fluorescents et des substrats visibles à l'œil nu (cf. document D7, paragraphe [0017]). Les preuves techniques qui permettent d'établir la compatibilité du X-Glu et FGS, utilisés respectivement dans les documents D4 et D25, sont insuffisantes et n'auraient pas conduit la personne du métier à utiliser ces substrats dans un même milieu. Il n'y avait donc pas de motivation à remplacer le TTC utilisé dans le document D4 (cf. paragraphe [0038]) par le FGS divulgué dans le document D25.

12. Ces arguments sont également peu convaincants. En effet, le contenu des documents D4 et D25 n'aurait pas dissuadé la personne du métier à remplacer le substrat TTC par FGS. Le paragraphe [0050] du document D4 se rapporte à deux substrats chromogènes de la même couleur ou essentiellement de la même couleur, mais pas

à un cas où un substrat chromogène et un substrat fluorogénique sont utilisés en combinaison. Le marqueur 4-MU fluorogénique dérivé du substrat FGS est connu pour être invisible à l'œil nu (cf. document D25). La personne du métier ne s'attend donc pas à des problèmes d'incompatibilités lorsqu'un substrat chromogène d'une couleur est utilisé en même temps qu'un substrat fluorogénique émettant une lumière de la même couleur. Le paragraphe [0017] du document D7, qui mentionne des risques éventuels, confirme ce point de vue.

13. Le contenu du document D25 ne décourage pas non plus la personne du métier à substituer l'agent chromogène réducteur du document D4 (TTC ou l'une des alternatives du paragraphe [0038]) par un composé tel que le FGS du document D25, car les deux composés détectent et distinguent *E. faecalis* d'*E. faecium*. Même si la distinction entre *E. faecalis* et *E. faecium* avec FGS n'est que partielle, ce substrat détecte *E. faecalis* dans 90% des cas et *E. faecium* dans 11 à 25% des cas (cf. D25, tableau 6). En accord avec la requérante, cette distinction est suffisante, puisque FGS tombe sous l'étendue de la revendication 1 et le même niveau de détection serait atteint par la méthode de la revendication.
  
14. La Chambre ne partage pas l'opinion de la division d'opposition que le marqueur chromogène de couleur bleue visible à l'œil nu se superpose au marqueur fluorescent après son excitation UV, détectable dans le spectre visible avec une émission maximum mesurée à 460 nm (cf. décision contestée, page 22, lignes 16 à 18). En effet, comme l'a soutenu la requérante et non contesté par l'intimée, la couleur bleue du 5,5'-dibromo-4,4'-dichloro-indigo obtenue par le X-Glu est visible en microscopie visible alors que la

fluorescence bleue du 4-méthylumbelliférol (4MU) est invisible sans une activation par rayonnement ultraviolet. À l'opposé, la fluorescence bleue du 4-méthylumbelliférol (4MU) est visible en présence d'une activation par rayonnement ultraviolet alors que la couleur bleue du 5,5'-dibromo-4,4'-dichloro-indigo est invisible. Les différents modes de détection utilisés soutiennent ce point de vue.

15. La Chambre ne partage pas non plus l'avis de l'intimée selon lequel la personne du métier n'aurait pas combiné les moyens de détection à cause de risques éventuels de quenching soulevés dans le document D7 paragraphe [0017]. En effet, une espérance de réussite raisonnable d'arriver à la solution revendiquée exige uniquement une appréciation scientifique des faits en présence. La simple mention de risques généraux éventuels n'abolit ou ne diminue pas cette espérance.
16. La jurisprudence constante établit qu'un choix arbitraire parmi une multitude de solutions possibles ne peut être considéré comme inventif que s'il est justifié par un effet technique inconnu qui distingue la solution revendiquée des autres solutions. Le remplacement de TTC, divulgué dans le document D4, par le FGS (4MU- $\alpha$ -D-glucoside), divulgué dans le document D25, pour arriver aux revendications 1, 3 et 4 de la requête principale n'implique donc pas d'activité inventive.

*Requêtes auxiliaires 1 à 11*

17. Les observations précédentes s'appliquent *mutatis mutandis* aux requêtes auxiliaires 1 à 11.

18. Ni le brevet, ni les soumissions de l'intimée ne permettent d'identifier d'effet(s) technique(s) associé(s) aux différences revendiquées dans les requêtes auxiliaires 1 à 11. Il n'est pas possible de reconnaître pourquoi une limitation de la détection de l'activité alpha-glucosidase au méthyl-alpha glucoside; de la détection de l'activité beta glucosidase au 5-Bromo-4-chloro-3-indolyl- $\beta$ -D-glucoside ou le 6-Chloro-3-indolyl- $\beta$ -D-glucoside devrait changer les considérations et la conclusion de manque d'activité inventive ci-dessus. De même, il n'est pas possible de reconnaître pourquoi une limitation des substrats et antibiotique(s) spécifiques et une limitation à des plages de concentrations spécifiques devrait changer les considérations et la conclusion de manque d'activité inventive élaborée ci-dessus.
19. Bien que FGS ne corresponde à aucun des substrats revendiqués, ces derniers sont tous connus dans l'art antérieur et capable de détecter l'activité alpha-glucosidase ou beta-glucosidase ou beta-galactosidase (cf. document D1, paragraphes [0033] à [0048]). La personne du métier n'a besoin d'aucune incitation pour substituer des substrats alternatifs équivalents connus dans l'art antérieur, en l'absence d'effet technique particulier attribué à ces substrats.
20. Aucune des requêtes auxiliaires 1 à 11 n'est en mesure de surmonter l'objection d'activité inventive et de répondre aux exigences de la CBE.
21. Au vu de ce qui précède, la décision contestée doit être annulée et le brevet révoqué.

## Dispositif

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

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

La Greffière :

La Présidente :



L. Malécot-Grob

T. Sommerfeld

Décision authentifiée électroniquement